

# Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers

Version 3.0 – October 2008



[www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)

Copyright 2008 © Children's Oncology Group

All rights reserved worldwide



**重要:まず最初にお読みください。**

The COG Leadership and the COG Long-Term Follow-Up Guidelines Core Committee have reviewed your request to translate the Children's Oncology Group's Long-Term Follow-Up Guidelines and Health Links into Japanese. We hereby grant permission to translate Version 3.0 of these documents. Please be aware that the content of these documents is time-sensitive, and we are granting permission for translation of Version 3.0 only. You should monitor the electronic posting of these documents ([www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org)) and contact us again when a new version is posted in order to obtain permission to update the Japanese translations to the newer versions as they become available. Please incorporate the following disclaimer into your translated materials:

"This text was adapted from the original (American) English language version of the Children's Oncology Group (COG) Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 3.0, and related Health Links, translated into Japanese with permission from the COG. Neither COG, nor its affiliated organizations, researchers, or other persons are responsible for translation errors or misinterpretations contained in any translated versions. Please note that any disclaimer contained in the original version is incorporated by reference into the translated versions referenced above. The original version of the COG Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, and related Health Links can be downloaded at [www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org)."

We commend you on your efforts to disseminate information relevant to long-term follow-up in childhood cancer survivors to the JPLSG membership and send best wishes to you and your colleagues as you move forward with this work. If you have any questions, please do not hesitate to contact us.

Sincerely,

Smita Bhatia, MD, MPH on behalf of the COG Long-Term Follow-Up Guidelines Core Committee

Gregory H. Reaman, MD and Peter C. Adamson, MD on behalf of the COG Leadership

化学療法					全ての化学療法	
Sec #	長期フォロー対象	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
6	全ての化学療法	歯の異常 歯／歯根の発育異常 歯根が細い／短い エナメル質異形成症	患者因子 がん治療中永久歯未萌出  治療因子 口腔、あるいは唾液腺への放射線治療	患者因子 治療時年齢が低い 特に5歳未満	診察所見 口腔内検査 年1回  スクリーニング 歯科検診と歯牙クリーニング 6ヶ月毎	Health Links 歯の健康  より詳細な検査・介入 ・フッ素塗布など、定期的な口腔内ケア ・ベースラインとして、歯根の発達評価を歯科処置の前にパノラマ撮影を行う。  関連分野 歯科 カテゴリ 1

## セクション 6 参考文献

- Duggal MS, Curzon ME, Bailey CC, Lewis IJ, Prendergast M. Dental parameters in the long-term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral Oncol.* Sep 1997;33(5):348-353.
- Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent.* Jan-Feb 1993;15(1):6-12.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC. Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol.* Aug 1995;25(2):96-101.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* Jan 1998;30(1):22-27.
- Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* Jun 1997;11(6):792-796.
- Maguire A, Welbury RR. Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. *Dent Update.* Jun 1996;23(5):188-194.
- Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod.* Apr 1997;19(2):151-159.
- Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and - III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol.* Oct 1999;33(4):362-371.
- Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer.* Dec 15 1990;66(12):2645-2652.

化学療法					アルキル化剤	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
7 (男性)	<b>アルキル化剤</b> ブスルファン カルムスチン (BCNU) クロラムブシル シクロフォスファミド イフォスファミド ロムスチン (CCNU) メクロレサミン  メルファラン プロカルバジン チオテパ  <b>白金製剤</b> カルボプラチン シスプラチン  <b>上記以外のアルキル化剤</b> ダカルバジン (DTIC) テモゾロマイド	<b>性腺機能不全(精巣)</b> 思春期の遅発/進行停止 性腺機能低下症 精子減少症 無精子症 不妊	<b>治療因子</b> 大量のアルキル化剤累積投与量、あるいは複数アルキル化剤の併用 <b>放射線併用療法</b> - 腹部/骨盤 - 精巣 - 脳、頭蓋 (神経内分泌軸)  <b>健康に影響する行動</b> 喫煙  <b>Info Link</b> 性腺機能低下への投薬量の影響には個人差がある。ライディッチ細胞機能(テストステロン生成)に比べ、生殖細胞の機能(精子形成)は低量でも影響を受けやすい。思春期前であっても、男性の場合、性腺への損傷は免れない。	<b>患者因子</b> 男性  <b>治療因子</b> MOPP ≥ 3クール ブスルファン ≥ 600mg/m <sup>2</sup> シクロフォスファミド 累積投与量が ≥ 7.5 g/m <sup>2</sup> または 移植前処置として使用 イフォスマイド ≥ 60 g/m <sup>2</sup> 放射線との併用で用いられた全アルキル化剤 - 精巣への照射 - 骨盤への照射 - TBI	<b>病歴</b> 二次性徴(発現、速度) 性機能(勃起、夢精、性衝動) 性機能に影響する薬剤の使用 年1回  <b>診察所見</b> タンナーステージ オーキド・メーターによる 精巣容積の計測 性成熟が認められるまで 年1回  <b>スクリーニング</b> FSH LH テストステロン <b>14歳でベースライン測定、また二次性徴発現の遅れ and/or 臨床徴候およびテストステロンの低下が認められたとき</b>  <b>精液分析</b> 不妊症の評価のため、また患者の希望があったとき行う。精子形成が回復の可能性もあるため、10年間は定期的に検査を行うことを薦める。	<b>Health Links</b> <b>男性の健康問題</b>  <b>関連資料</b> 患者と医療者向けの詳細な不妊関連情報は、以下のウェブサイトから入手できる。 American Society for Reproductive Medicine( <a href="http://www.asrm.org">www.asrm.org</a> ) Fertile Hope ( <a href="http://www.fertilehope.org">www.fertilehope.org</a> )  <b>カウンセリング</b> ・アルキル化剤による性腺への毒性は、個人差が非常に大きい。避妊法に関する助言を要する。 ・治療が終了し数年後に妊孕性が回復することもある。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・性腺機能低下症の患者へは骨密度評価 ・二次性徴の遅発、ホルモンレベル異常の持続、あるいは性腺機能低下のためのホルモン補充の必要がある患者は、内分泌/泌尿器科医への紹介。 ・不妊症評価は生殖内分泌/泌尿器科医へ紹介し、生殖補助医療に関する助言を行う。  <b>関連分野 生殖(男性) カテゴリー</b> アルキル化剤 1 重金属 2A 非標準アルキル化剤 2A

アルキル化剤（つづき）

化学療法												
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと						
7 (女性)	<p><b>アルキル化剤</b> ブスルファン カルムスチン (BCNU) クロラムブシル シクロフォスファミド イフォスファミド ロムスチン (CCNU) メクロレサミン メルファラン プロカルバジン チオテパ</p> <p><b>白金製剤</b> カルボプラチン シスプラチン</p> <p><b>上記以外のアルキル化剤</b> ダカルバジン (DTIC) テモゾロマイド</p>	<p><b>性腺機能不全(卵巣)</b> 思春期の遅発/進行停止 早発閉経 不妊</p>	<p><b>治療因子</b> 大量のアルキル化剤累積投与量、あるいは複数アルキル化剤の併用 放射線併用療法 - 腹部/骨盤 - 腰髄か仙髄 (卵巣への照射による散乱線) - 脳、頭蓋 (神経内分泌軸)</p> <p><b>Info Link</b> 性腺機能低下への投薬量の影響には個人差がある。一般に女性の場合、大量投与であっても、男性と比較して、性腺機能の回復が期待できる。</p>	<p><b>治療因子</b> MOPP ≥ 3クール ブスルファン ≥ 600mg/m<sup>2</sup> シクロフォスファミド 累積投与量が ≥ 7.5 g/m<sup>2</sup> または 移植前処置として使用 放射線との併用で用いられた全アルキル化剤 - 骨盤への照射 - TBI</p>	<p><b>病歴</b> 二次性徴(発現、速度) 月経/妊娠歴 性機能(膣の乾燥、性衝動) 性機能に影響する薬剤の使用 年1回</p> <p><b>診察所見</b> タンナーステージ 性成熟が認められるまで年1回</p> <p><b>スクリーニング</b> FSH LH エストラジオール 13歳でベースライン測定、また二次性徴発現の遅れ、不規則な月経、原発性もしくは続発性の無月経 and/or 臨床徴候およびエストロゲンの低下が認められたとき</p>	<p><b>Health Links</b> 女性の健康問題</p> <p><b>関連資料</b> 患者と医療者向けの詳細な不妊関連情報は、以下のウェブサイトから入手できる。 American Society for Reproductive Medicine (<a href="http://www.asrm.org">www.asrm.org</a>) Fertile Hope (<a href="http://www.fertilehope.org">www.fertilehope.org</a>)</p> <p><b>カウンセリング</b> ・早発閉経のリスクがある場合、月経開始時に、出産時期を遅らせることへの注意を含めた助言。 ・アルキル化剤による性腺への毒性は、個人差が非常に大きいいため、避妊法に関する助言を要する。治療が終了し数年後に妊孕性が回復することもある。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>関連分野 生殖(女性)</b> カテゴリー</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">アルキル化剤</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">重金属</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">2A</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">非標準アルキル化剤</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">2A</td> </tr> </table> </div>	アルキル化剤	1	重金属	2A	非標準アルキル化剤	2A
アルキル化剤	1											
重金属	2A											
非標準アルキル化剤	2A											

セクション 7 参考文献

da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol.* Jun 1984;2(6):571-577.

- Gerl A, Muhlhaber D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer*. Apr 1 2001;91(7):1297-1303.
- Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2007;92(9):3476-3482.
- Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005(34):12-17.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. Feb 1 2001;91(3):613-621.
- Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol*. Jul 1999;33(1):2-8.
- Somali M, Mpatakias V, Avramides A, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol*. Jul 2005;21(1):18-26.
- Williams D, Crofton PM, Levitt G. Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer*. Feb 2008;50(2):347-351.

アルキル化剤（つづき）

化学療法						
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
8	<b>アルキル化剤</b> ブスルファン カルムスチン (BCNU) クロラムブシル シクロフォスファミド イフォスファミド ロムスチン (CCNU) メクロレサミン メルファラン プロカルバジン チオテパ  <b>白金製剤</b> カルボプラチン シスプラチン  <b>上記以外のアルキル化剤</b> ダカルバジン (DTIC) テモゾロマイド	<b>急性骨髄性白血病</b> <b>骨髄異形成症候群</b>	<b>治療因子</b> 薬剤投与から 10 年以内。 大量のアルキル化剤累積投与量、あるいは複数アルキル化剤の併用 注:メルファランとメクロレサミンは、シクロフォスファミドよりも白血病誘発物質としての可能性が高い  <b>併存疾患/状況</b> 脾臓摘出(根拠については不確実)		<b>病歴</b> 易疲労 出血 あざがしやすい 薬剤使用後 10 年間 年 1 回  <b>診察所見</b> 皮膚科検査(顔色の悪さ、点状出血、紫斑) 薬剤使用後 10 年間 年 1 回 <b>スクリーニング</b> CBC/白血球分画 薬剤使用後 10 年間 年 1 回	<b>Health Links</b> がんのリスクの低減  <b>カウンセリング</b> ・易疲労、顔色の悪さ、点状出血、また骨痛などがある場合は、すぐに報告が必要であることを理解させる。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・臨床症状が認められた場合骨髄検査。  <b>関連分野 二次がん</b> <b>カテゴリー</b> アルキル化剤 1 重金属 2A 非標準アルキル化剤 2A

セクション 8 参考文献

Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* Apr 1 2003;21(7):1352-1358.

Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* Mar 21 1996;334(12):745-751.

Cheruku R, Hussain M, Tyrkus M, Edelstein M. Myelodysplastic syndrome after cisplatin therapy. *Cancer.* Jul 1 1993;72(1):213-218.

Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant.* Nov 2003;32(9):915-923.

Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, et al. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med.* Sep 1986;105(3):360-367.

Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* Mar 2002;13(3):450-459.

- Howe R, Micallef IN, Inwards DJ, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. Aug 2003;32(3):317-324.
- Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(6):477-484.
- Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood*. Jun 15 1994;83(12):3780-3786.
- Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol*. Jun 1997;15(6):2247-2253.
- Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D, et al. Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol*. Oct 1999;17(10):3226-3233.



アルキル化剤 (つづき)

化学療法						
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
9	アルキル化剤 ブスルファン カルムスチン (BCNU) ロムスチン (CCNU)	肺線維症	治療因子 大量累積投与量 プレオマイシンとの併用  併存疾患/状況 アトピー既往歴  健康に影響する行動 喫煙	治療因子 BCNU ≥ 600mg/ m <sup>2</sup> ブスルファン ≥500mg(移植時投 与量) 放射線治療との併 用: -胸部照射 -TBI	病歴 咳嗽 息切れ 労作時呼吸困難 喘鳴 年1回  診察所見 肺の検査 年1回  スクリーニング 胸部 X 線 呼吸機能検査 (DLCO とスパイロメ トリーも) 長期フォローアップ に移行した時にベ ースライン検査を行 う。臨床的な異常や 肺機能障害の進行 が認められる都度、 呼吸機能検査を。	Health Links 肺の健康  関連資料 NCT のウェブサイト: <a href="http://www.smokefree.gov">www.smokefree.gov</a> で禁煙に関する情報が入手できる。  カウンセリング ・タバコの回避、禁煙に関する助言。 ・アルキル化剤使用が肺毒性を伴う可能性 があるため、スクューバをしようとする 患者は呼吸器科医による医学的な許可を 得る必要がある。  より詳細な検査・介入 ・呼吸機能検査 and/or 胸部 X 写真で異 常が診られた患者は全身麻酔に先立って 繰り返し評価を行う。 ・肺機能障害の徴候の有無確認。 ・インフルエンザと肺炎球菌のワクチン投 与。  関連分野 呼吸器 カテゴリー 1

セクション 9 参考文献

Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol.* Mar 1982;9(1):34-51.  
 Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol.* Oct 1992;19(5):508-520.  
 O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR, Woodcock AA. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med.* Aug 9 1990;323(6):378-382.  
 Stolp B, Assistant Medical Director Divers Alert Network, Director Anesthesiology Emergency Airway Services, Durham, N.C. Risks associated with SCUBA diving in childhood cancer survivors. Personal communication to Landier W, Bhatia S Aug 23, 2002.

化学療法					アルキル化剤（つづき）	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
10	アルキル化剤 ブスルファン	白内障	治療因子 コルチコステロイドとの併用	治療因子 頭蓋、眼窩、あるいは眼への照射 TBI 治療終了後の経過 年数が長くなるほど	<b>病歴</b> 視力の変化（視力低下、光輪視、複視）年1回  <b>診察所見</b> 眼の検査（視力、水晶体混濁） 年1回	<b>Health Links</b> 白内障  <b>より詳細な検査・介入</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・問題が生じた場合眼科医に相談。</li> <li>・患者の住む地域の教育機関、あるいは専門病院と連絡を取りあい、視力障害に関して相談。</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">           関連分野 眼科            カテゴリー 2B         </div>

#### セクション 10 参考文献

- Dahlgren S, Holm G, Svanborg N, Watz R. Clinical and morphological side-effects of busulfan (Myleran) treatment. *Acta Med Scand.* Jul-Aug 1972;192(1-2):129-135.
- Holmstrom G, Borgstrom B, Calissendorff B. Cataract in children after bone marrow transplantation: relation to conditioning regimen. *Acta Ophthalmol Scand.* Apr 2002;80(2):211-215.
- Socie G, Clift RA, Blaise D, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* Dec 15 2001;98(13):3569-3574.

化学療法					アルキル化剤（つづき）	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
11	アルキル化剤 シクロフォスファミド イフォスマイド	尿路への毒性 出血性膀胱炎 膀胱線維症 排尿機能障害 膀胱尿管逆流症 水腎症	治療因子 大量累積投薬量（メスナ使用でリスクの軽減） 骨盤への照射と併用  健康に影響する行動 飲酒 喫煙	治療因子 シクロフォスファミド 3 g/m <sup>2</sup> 骨盤への照射 ≥ 30 Gy	<b>病歴</b> 血尿症 尿意切迫感/頻尿 尿失禁/尿閉 排尿障害 夜間頻尿 排尿痛 年1回  <b>診察所見</b> 検尿 年1回	<b>Health Links</b> 膀胱の健康  <b>カウンセリング</b> ・排尿障害や肉眼的血尿の報告があったとき直ちに相談するように指示。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・顕微鏡的血尿が認められる患者（≥5 赤血球/高倍視野が少なくとも2回以上認められる）への尿培養、スポット尿でのカルシウム、クレアチニン比と腎臓と膀胱の超音波検査。 ・顕微鏡的血尿が認められ、尿培養が陰性、超音波で異常を示す、and/or カルシウム/クレアチニン比の異常がある患者は腎臓、泌尿器科医へ紹介。 ・顕微鏡的血尿が認められ、尿培養が陰性だけの場合も泌尿器科医へ紹介。  <b>関連分野 泌尿器</b> <b>カテゴリ 1</b>

### セクション 11 参考文献

- Hale GA, Marina NM, Jones-Wallace D, et al. Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol.* Mar-Apr 1999;21(2):115-122.
- Heyn R, Raney RB, Jr., Hays DM, et al. Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *J Clin Oncol.* Apr 1992;10(4):614-623.
- Jerkins GR, Noe HN, Hill D. Treatment of complications of cyclophosphamide cystitis. *J Urol.* May 1988;139(5):923-925.
- Lima MV, Ferreira FV, Macedo FY, de Castro Brito GA, Ribeiro RA. Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. *Cancer Chemother Pharmacol.* Apr 2007;59(5):643-650.
- Stillwell TJ, Benson RC, Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer.* Feb 1 1988;61(3):451-457.
- Stillwell TJ, Benson RC, Jr., Burgert EO, Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* Jan 1988;6(1):76-82.

アルキル化剤（つづき）

化学療法					アルキル化剤（つづき）	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
12	アルキル化剤 シクロフォスファミド	膀胱がん	治療因子 骨盤照射の併用  健康に影響する行動 飲酒 喫煙		<b>病歴</b> 血尿 尿意切迫感/頻尿 尿失禁/尿閉 排尿障害 夜間頻尿 排尿痛 年1回  <b>検査</b> 検尿 年1回	<b>Health Links</b> 膀胱の健康  <b>カウンセリング</b> 排尿障害や肉眼的血尿の報告があったとき直ちに相談するように指示。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・顕微鏡的血尿が認められる患者(≥5 赤血球/高倍視野が少なくとも2回以上認められる)への尿培養、スポット尿でのカルシウム、クレアチニン比と腎臓と膀胱の超音波検査。 ・顕微鏡的血尿が認められ、尿培養が陰性、超音波で異常を示す、and/or カルシウム/クレアチニン比の異常がある患者は腎臓、泌尿器科医へ紹介。 ・顕微鏡的血尿が認められ、尿培養が陰性だけの場合も泌尿器科医へ紹介。

関連分野 二次がん  
 カテゴリー 2A

セクション 12 参考文献

Kersun LS, Wimmer RS, Hoot AC, Meadows AT. Secondary malignant neoplasms of the bladder after cyclophosphamide treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Mar 2004;42(3):289-291.

Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. Apr 21 1988;318(16):1028-1032.

Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. Apr 5 1995;87(7):524-530.

化学療法					アルキル化剤（つづき）	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
13	アルキル化剤 イフォスファミド	腎毒性 糸球体腎炎 尿細管への損傷（尿細管アシドーシス、ファンコニー症候群、低リン血症性くる病）	患者因子 治療時年齢が低い 片腎 治療因子 大量累積投与量 腎毒性を伴う他の薬剤との併用： - シスプラチン - カルボプラチン - アミノグリコシド - アンフォテリシン - 免疫抑制剤 - メソトレキセート - 腎臓に影響を与える照射 併存疾患/状況 腎臓への腫瘍浸潤 がん発症前からの腎疾患 腎摘出	患者因子 治療開始時年齢が4歳未満 治療因子 イフォスファミド投与量 ≥60 g/m <sup>2</sup> 腎照射≥15 Gy	診察所見 血圧 年1回  スクリーニング BUN クレアチニン Na, K, Cl, Co <sub>2</sub> , Ca, Mg, PO <sub>4</sub> 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、臨床症状に応じて測定 検尿 年1回	Health Links 腎臓の健康 “片腎の健康”も参照  より詳細な検査・介入 ・持続的電解質喪失が続く患者へ電解質サプリメント。 ・高血圧、蛋白尿、あるいは進行性の腎不全を呈する患者は腎臓専門医に相談。  関連分野 泌尿器 カテゴリー 1

### セクション 13 参考文献

- Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, Wilson D, Liedtke R, Miser J. Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol*. Feb 1999;32(2):93-96.
- Burk CD, Restaino I, Kaplan BS, Meadows AT. Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms tumor. *J Pediatr*. Aug 1990;117(2 Pt 1):331-335.
- Fels LM, Bokemeyer C, van Rhee J, Schmoll HJ, Stolte H. Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology*. Jan-Feb 1996;53(1):73-78.
- Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer*. Dec 15 1995;76(12):2557-2564.
- Langer T, Stohr W, Bielack S, Paulussen M, Treuner J, Beck JD. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. Apr 2004;42(4):373-379.
- Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, et al. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol*. May 1999;39(5):454-461.
- Raney B, Ensign LG, Foreman J, et al. Renal toxicity of ifosfamide in pilot regimens of the intergroup rhabdomyosarcoma study for patients with gross residual tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. Nov 1994;16(4):286-295.
- Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. Jan 1993;11(1):173-190.
- Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*. May 2000;82(10):1636-1645.
- Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*. Apr 2007;48(4):447-452.

化学療法				重金属		
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
14	<p><b>白金製剤</b> カルボプラチン (骨髄破壊的な投薬量の場合のみ)</p> <p><b>info.Link</b> 非骨髄破壊的投与量の場合は臨床的に重大なリスクとなる毒性とはならないと、最近の研究結果で示されている。</p>	<p><b>聴覚への毒性</b> 感音性難聴 耳鳴り めまい</p>	<p><b>患者因子</b> 治療開始年齢時 が4歳未満</p> <p><b>治療因子</b> 併用療法: - 頭蓋/耳への照射 - 聴覚への毒性がある薬剤(アミノグリコシド、ループ利尿薬)</p> <p><b>併存疾患/状況</b> 慢性中耳炎 耳垢栓塞 腎機能障害</p>	<p><b>患者因子</b> 中枢神経腫瘍</p> <p><b>治療因子</b> シスプラチン累積投与量 ≥360mg/m<sup>2</sup> 大量シスプラチン (例: 40 mg/m<sup>2</sup>/日 × 5日間/1コース) 頭蓋/耳への照射 <b>後</b>のシスプラチン投与 移植前処置のシスプラチン 耳が含まれる放射線治療 ≥30Gy</p>	<p><b>病歴</b> 難聴(周囲の騒音の有無に関わらず) 耳鳴り めまい 年1回</p> <p><b>診察所見</b> <b>耳鏡検査</b> 年1回</p> <p><b>スクリーニング</b> <b>完全な聴覚検査</b> 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。聴覚障害が認められた場合は少なくとも年1回の検査。または耳鼻科医の指示。臨床的に難聴の疑いがある場合は、すぐに検査。純音聴覚検査で確定できない場合、あるいは評価不可能である場合、電気生理学的検査(例: OEA 測定-耳音響放射測定)</p> <p><b>Info Link</b> “完全な聴覚検査“には、両耳の音声空気伝導と骨伝達閾値、語音による聴力検査。上記の検査法で確定が困難な場合、聴性脳幹反応検査(ABR)</p>	<p><b>Health Links</b> <b>聴覚障害</b> <b>教育的問題</b></p> <p><b>より詳細な検査・介入</b> ・進行性難聴患者の補聴器に関する助言。 ・聴覚障害のある子どもへの言語聴覚療法。 ・慢性的な炎症、耳垢栓塞、またそのほかの解剖学的な問題が悪化、もしくは聴覚障害へつながると認められる患者への耳鼻咽喉科医による助言。 ・聴覚障害の患者は、地域の教育機関、あるいは専門病院へ紹介し(心理士、ソーシャルワーカー、スクールカウンセラー)、教育的支援の実行を依頼する。 ・教室で必要となるもの and/ or 優先席の確保、FM 補聴器、またそのほかの必要に応じた教育的支援を考える。</p>

関連分野 **聴覚**  
カテゴリー **1**

- Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* Oct 2004;26(10):649-655.
- Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(4):295-300.
- Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol.* Jul 1 2004;22(13):2691-2700.
- Gilmer Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8588-8596.
- Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, Landier W, Matthay KK, Schmidt ML. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* Nov 2007;120(5):e1229-1236.
- Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* Apr 1 2007;25(10):1190-1195.
- Kushner BH, Budnick A, Kramer K et al. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer.* 2006 Jul 15;107(2):417-22.
- Laverdiere C, Cheung N-K V, Kushner BH et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2005. Sept;45(3):324-332.
- Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* Oct 1998;22(7):669-674.
- Punnett A, Bliss B, Dupuis LL, Abdolell M, Doyle J, Sung L. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* Jun 2004;42(7):598-603.
- Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol.* Jun 1989;7(6):754-760.

化学療法					重金属（つづき）	
Sec #	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
15	白金製剤 カルボプラチン シスプラチン	末梢感覚神経障害  <b>Info Link</b> 神経障害は、治療起因で根治が難しい。一般的に治療終了後まもなく発症することが多い。	治療因子 以下の薬剤との併用 - ビンクリスチン - タキサン - ゲムシタビン	治療因子 シスプラチン累積投与量 ≥300 mg/m <sup>2</sup>	<b>病歴</b> 末梢神経障害に関しては、治療終了後の2～3年間は年1回 また症状が持続するようなら、年1回検査  <b>スクリーニング</b> 神経学的検査 治療終了後の2～3年間は年1回 また症状が持続するようなら、年1回検査	<b>Health Links</b> 末梢神経障害  <b>より詳細な検査・介入</b> ・症候的な神経障害には理学療法。 ・上肢機能の評価によっては理学療法、作業療法。 ・神経障害痛に対しては薬物療法の効果を考える(例:ガバペンチン、アミトリプチリン)。  <b>関連分野</b> 末梢神経 <b>カテゴリー</b> 2A

#### セクション 15 参考文献

- Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, Luki V. Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother.* Apr 2002;14(2):214-219.
- Cvitkovic E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treat Rev.* Aug 1998;24(4):265-281.
- Hilkens PH, van den Bent MJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 1997;2:350-361.
- Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev.* Apr 1994;20(2):191-214.
- Verstappen CC, Postma TJ, Hoekman K, Heimans JJ. Peripheral neuropathy due to therapy with paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer. *J Neurooncol.* Jun 2003;63(2):201-205.



化学療法					重金属 (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
16	白金製剤 カルボプラチン シスプラチン	腎毒性 糸球体腎炎 尿細管障害 腎不全	患者因子 片腎  治療因子 腎毒性を伴う薬剤との併用: - イフォスファミド - アミノグリコシド - アンフォテリシン - 免疫抑制剤 - メソトレキセート - 腎臓に影響する放射線治療	治療因子 シスプラチン投与量 ≥ 200mg/m <sup>2</sup> 腎照射≥15Gy	<b>診察所見</b> 血圧 年1回  <b>スクリーニング</b> BUN クレアチニン Na, K, Cl, Co <sub>2</sub> , Ca, Mg, PO <sub>4</sub> 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、臨床症状に応じて測定 検尿 年1回	<b>Health Links</b> 腎臓の健康 “片腎の健康”も参照  <b>カウンセリング</b> ・塩分排出機能障害の患者へは、低マグネシウム摂取が冠状動脈硬化症に有効であることを助言する。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・電解質排出機能障害が続く患者へ電解質サプリメント。 ・高血圧、蛋白尿、あるいは進行性の腎不全を呈する患者に関しては腎臓専門医との相談。  <b>関連分野 泌尿器</b> カテゴリ 1

セクション 16 参考文献

Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, Wilson D, Liedtke R, Miser J. Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol.* Feb 1999;32(2):93-96.

Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Luthy A, Hirt A, Wagner HP, Oetliker OH. Persisting renotubular sequelae after cisplatin in children and adolescents. *Am J Nephrol.* 1991;11(2):127-130.

Ceremuzynski L, Gebalska J, Wolk R, Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *J Intern Med.* Jan 2000;247(1):78-86.

Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD, Einhorn LH. Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer.* Apr 1978;41(4):1274-1281.

Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med.* Jan 1988;108(1):21-25.

Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* Sep 1998;136(3):480-490.

Marina NM, Poquette CA, Cain AM, Jones D, Pratt CB, Meyer WH. Comparative renal tubular toxicity of chemotherapy regimens including ifosfamide in patients with newly diagnosed sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* Mar-Apr 2000;22(2):112-118.

Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer*. Feb 2007;48(2):140-147.

von der Weid NX, Erni BM, Mamie C, Wagner HP, Bianchetti MG. Cisplatin therapy in childhood: renal follow up 3 years or more after treatment. Swiss Pediatric Oncology Group. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 1999;14(6):1441-1444.

化学療法					重金属 (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
17	白金製剤 カルボプラチン シスプラチン	脂質代謝異常	患者因子 脂質代謝異常の家 族歴  併存疾患/状況 体重過多 肥満		スクリーニング 絶食後脂質プロフィール 長期フォローアップへの移行時に ベースライン検査を行う。以後、米 国予防医療専門委員会の推奨す る頻度で検査。 <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrq.gov/clinic/prevenix.htm</a>  検尿 年1回	Health Links 食生活と運動  より詳細な検査・介入 ・脂質代謝異常の患者への、食事管理や 運動による脂質を低下させる方法、およ び体重を落とすことなどの助言。 ・脂質代謝異常の患者への薬物療法 (例:スタチン)の考慮。  関連分野 心臓血管 カテゴリー 2B

#### セクション 17 参考文献

- Ellis PA, Fitzharris BM, George PM, Robinson BA, Atkinson CH, Colls BM. Fasting plasma lipid measurements following cisplatin chemotherapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol.* Oct 1992;10(10):1609-1614.
- Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet.* Mar 25 2000;355(9209):1075-1076.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* Apr 2000;18(8):1725-1732.
- Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol.* Sep 1992;10(9):1386-1389

化学療法					代謝拮抗薬	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
18	<b>代謝拮抗薬</b> シタラビン(大量 iv)  <b>Info Link :</b> 大量 iv とは 1 回投与量が ≥1000mg/m <sup>2</sup>	<b>認知障害</b> 機能障害として - 機能(計画・統合・実行する力) - 注意力の持続性 - 記憶(特に視覚による記憶、順序の記憶、そして短期記憶) - 処理速度 - 視覚-運動統合 数学・読書力における学習障害(特に読解力) IQ の低下 行動の変化  <b>Info Link</b> 白血病やリンパ腫の経験者は情報処理(例:学習障害)における認知障害が認められることが他よりも多い。 中枢神経腫瘍で頭蓋への照射線量が大量であった場合、認知障害の範囲がより広くなる(著しい IQ 低下)。障害の範囲は治療時年齢、治療の強さ、治療終了からの経過年数によって異なり、時間の経過と共にそれまでなかった障害が発症することも考えられる。	<b>患者因子</b> 治療時年齢が低い。 中枢神経白血病/リンパ腫 白血病/リンパ腫の再発で中枢神経へ直接的な治療を行った場合  <b>治療因子</b> 多剤併用: - デキサメサゾン - TBI - 頭蓋照射 - メソトレキセート(IT,脳室注,大量IV) - 治療後経過年数が長くなるほど  <b>Info.Link</b> 単剤を全身投与した場合、急性毒性が認められるが、大量、あるいは髄腔内のメソトレキセート and/ or 頭蓋照射があった場合、晩期の神経毒性を呈する可能性がある。	<b>患者因子</b> 治療時年齢が 3 歳未満 女性 学習力、注意力に関する問題が発病前から、あるいは家族歴にある  <b>治療因子</b> 放射線治療 ≥24Gy TBI 単回照射 (10Gy)	<b>病歴</b> 教育的 and/or 職業的進歩について 年 1 回  <b>スクリーニング</b> <b>正規の神経心理学的評価への紹介</b> 長期フォローアップへ移行時にベースライン検査を行う。以後、教育的、職業的進歩に問題が認められた場合、臨床的症状によって定期的な検査。	<b>Health Links</b> 教育的問題  <b>より詳細な検査・介入</b> ・処理速度、コンピュータを用いた注意力検査、視覚-運動統合、記憶力、言語教示の理解力、言語流暢性、実行・計画機能などの正規の神経心理学的評価。 ・神経認知障害のある患者は地域の教育機関や専門病院(心理士、ソーシャルワーカー、スクールカウンセラー)に紹介し、教育支援、and/or 生活技能訓練が得られるようにする。 ・向精神薬(例:興奮剤)の使用、あるいは根拠に基づいたリハビリテーションを考慮する。投薬開始に当たっては低量からはじめることを勧める。 ・職業リハビリテーションや発達障害への支援に関しては地域のサービス機関に問い合わせる。

関連分野 中枢神経  
 カテゴリー 2A

セクション 18 参考文献

Baker WJ, Royer GL, Jr., Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol.* Apr 1991;9(4):679-693.  
 Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol.* Jan-Feb 2005;30(1):65-78.  
 Hwang TL, Yung WK, Estey EH, Fields WS. Central nervous system toxicity with high-dose Ara-C. *Neurology.* Oct 1985;35(10):1475-1479.

Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. Oct 2000;15(7):603-630.

Nand S, Messmore HL, Jr., Patel R, Fisher SG, Fisher RI. Neurotoxicity associated with systemic high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol*. Apr 1986;4(4):571-575.

Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev*. Apr 1994;20(2):191-214.

Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmauer EA. High-dose cytarabine neurotoxicity: MR findings during the acute phase. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jul-Aug 1993;14(4):1014-1016.

Vera P, Rohrlich P, Stievenart JL, et al. Contribution of single-photon emission computed tomography in the diagnosis and follow-up of CNS toxicity of a cytarabine-containing regimen in pediatric leukemia. *J Clin Oncol*. Sep 1999;17(9):2804-2810.

化学療法					代謝拮抗薬（つづき）	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
19	<b>代謝拮抗薬</b> シタラビン（大量 iv）  <b>Info Link：</b> 大量 iv とは 1 回投与量が ≥1000mg/m <sup>2</sup>	<b>症候性白質脳症</b> 痙性 運動失調 構音障害 嚥下障害 片麻痺 けいれん発作  <b>Info Link</b> 症候性白質脳症は、画像上での異常（例：白質脳症、脳血管障害、大脳萎縮症、異栄養性石灰化、石灰化による微小血管障害）の有無に関わらず発症することがある。髄芽腫や PNET への放射線治療後や大量化学療法後に、一時的な白質の異常が診られることがある。また腫瘍再発との鑑別が困難な所見を有することもある。持続性の神経学的後遺症のリスクを示す可能性もある。神経画像上での変化が必ずしも認知障害のレベルと相関するとは限らない。神経学的な薬剤とその投与量/有効性との関係性を明らかにするには前向き研究が必要とされる。 <i>注：時間の経過と共に、別の新しい障害が発症する可能性がある。</i>	<b>患者因子</b> 治療時年齢が低年齢 中枢神経白血病/リンパ腫 白血病/リンパ腫の再発で中枢神経へ直接的な治療を行った。  <b>治療因子</b> 多剤併用： - メソトレキセート（IT,脳室注,大量 IV） - デキサメサゾン - 頭蓋照射	<b>治療因子</b> 放射線治療 ≥24Gy	<b>病歴</b> <b>認知・運動・and/or 感覚障害 けいれん発作（そのほかの神経学的症状）</b> 年 1 回  <b>診察所見</b> <b>神経学的検査</b> 年 1 回	<b>より詳細な検査・介入</b> ・臨床症状が認められるとき脳 MRI、脳 MRAngio、脳 CT；頭蓋内疾患に関する研究に基づき評価することが望ましい： - 白質：拡散テンソル画像（DTI）による MRI - 微小血管傷害：拡散強調画像（DWI）によるガドリニウム MRI - 石灰化：CT ・臨床症状が認められたとき神経学的な助言とフォローアップ  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>関連分野 中枢神経</b>  <b>カテゴリー 2A</b> </div>

### セクション 19 参考文献

- Baker WJ, Royer GL, Jr., Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol.* Apr 1991;9(4):679-693.
- Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol.* Jan-Feb 2005;30(1):65-78.
- Hwang TL, Yung WK, Estey EH, Fields WS. Central nervous system toxicity with high-dose Ara-C. *Neurology.* Oct 1985;35(10):1475-1479.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol.* Oct 2000;15(7):603-630.
- Nand S, Messmore HL, Jr., Patel R, Fisher SG, Fisher RI. Neurotoxicity associated with systemic high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol.* Apr 1986;4(4):571-575.
- Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev.* Apr 1994;20(2):191-214.
- Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmayer EA. High-dose cytarabine neurotoxicity: MR findings during the acute phase. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jul-Aug 1993;14(4):1014-1016.

Vera P, Rohrlich P, Stievenart JL, et al. Contribution of single-photon emission computed tomography in the diagnosis and follow-up of CNS toxicity of a cytarabine-containing regimen in pediatric leukemia. *J Clin Oncol*. Sep 1999;17(9):2804-2810.

化学療法					代謝拮抗薬（つづき）	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
20	<b>代謝拮抗薬</b> シタラビン（低量 iv） シタラビン（脳室注） シタラビン IT シタラビン SQ  <b>Info Link :</b> 低量 iv とは 1 回投与量<1000mg/m <sup>2</sup>	<b>晩期合併症の症例報告なし</b>  <b>Info Link :</b> 急性毒性が多く、大半の患者が後遺症の発症なく回復する				<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: auto;">           関連分野 該当なし            カテゴリー 1         </div>

セクション 20 参考文献

晩期合併症の症例報告なし



代謝拮抗薬（つづき）

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
21	<b>代謝拮抗薬</b> メルカプトプリン(6MP) シオグアニン(6TG)  <b>Info Link :</b> 1952年、COGが維持療法に使用したシオグアニン(レジメB1とB2)で急性肝毒性が報告されており、長期フォローアップによって長期的な影響を明らかにする必要がある。参照:COGウェブサイト(最新情報を更新しているCOG 1952 プロトコールのページ)	<b>肝機能障害</b> 肝中心静脈閉塞症(VOD)  <b>Info Link:</b> 急性毒性が多く、大半の患者が後遺症の発症なく回復する。急性VODの後、晩発の肝機能障害を発症する可能性もある。その場合、肝生検で結節性再生性過形成、線維症、鉄沈着症が認められる門脈圧亢進症の症状を呈する。	<b>併存疾患/状況</b> ウィルス性肝炎 VOD 発症 経験 鉄沈着症	<b>併存疾患/状況</b> 慢性ウィルス性肝炎	<b>診察所見</b> 強膜黄疸 黄疸 腹水 肝腫大 脾腫大 年1回  <b>スクリーニング</b> ALT AST ビリルビン 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。臨床症状によって繰り返し測定	<b>Health Links</b> 肝臓の健康  <b>より詳細な検査・介入</b> ・肝機能異常が認められた患者への肝臓の合成機能評価としてプロントロンビン時間(PT)の測定。 ・肝機能異常が続いたり、1993年より以前に輸血をした患者はウィルス性肝炎の検査。 ・肝臓機能障害が長引く患者へは、消化器/肝臓専門医への紹介。 ・A型・B型肝炎抗体のない患者へはワクチン投与。  <b>関連分野 消化器/肝臓</b> カテゴリー 2A

セクション 21 参考文献

- Broxson EH, Dole M, Wong R, Laya BF, Stork L. Portal hypertension develops in a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with oral 6-thioguanine during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. Mar 2005;44(3):226-231.
- Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood*. Apr 1 2004;103(7):2460-2466.
- De Bruyne R, Portmann B, Samyn M, et al. Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Hepatol*. Feb 2006;44(2):407-410.
- Einhorn M, Davidsohn I. Hepatotoxicity of Mercaptopurine. *JAMA*. Jun 1 1964;188:802-806.
- Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol*. Aug 1999;61(4):262-264.
- Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*. Jun 15 2003;97(12):3036-3043.
- Piel B, Vaidya S, Lancaster D, Taj M, Pritchard-Jones K. Chronic hepatotoxicity following 6-thioguanine therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. May 2004;125(3):410-411; author reply 412.
- Ravikumara M, Hill FG, Wilson DC, et al. 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children treated for acute lymphoblastic leukaemia--a dual-centre experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. May 2006;42(5):535-538.

代謝拮抗薬（つづき）

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
22	<p><b>代謝拮抗薬</b> メソトレキセート（大量 iv） メソトレキセート（低量 iv） メソトレキセート（筋注） メソトレキセート（経口）</p> <p><b>Info Link：</b> 大量 iv とは投与方法の如何に関わらず 1 回投与量が <math>\geq 100\text{mg}/\text{m}^2</math></p>	<p><b>骨密度(BMD)の低下</b> BMD が 20 歳未満の小児がん経験者の平均値より低く、Z スコアで <math>&gt; 2.0</math> SD 20 歳以上の小児がん経験者の平均値より低く、T スコアで <math>&gt; 1.0</math> SD</p> <p><b>Info Link:</b> WHO (World Health Organization) が定義する成人における骨粗しょう症は、ピークとされる若年成人の平均 BMD を基準値とし T スコアで表される。T スコアは標準偏差値で、これによって BMD が若年成人の平均骨密度より高いか低いかわかる。</p> <p>注：現在での骨減少症（平均値より低く T スコアが 1.0 から 2.5SD）や骨粗しょう症（平均値より低く、T スコアが <math>&gt; 2.5\text{SD}</math>）の定義は、更年期後の女性に発症するものとされ、年齢と共に上昇する骨折のリスクが T スコアによって示されることが立証されている。しかし、がん治療による性腺機能低下症の若い小児がん経験者の骨折と T スコアとの関連性は証明されていない。成人として骨量がピークとなる前の小児患者の骨の状況を T スコアで測定するのは不適格で、小児の BMD は年齢と性別を基準として求められる Z スコアを用いる。Z スコアは同年齢の平均を基に標準偏差を求めるものであるが、低骨量の小児患者の骨折リスクと年齢による Z スコアとの関連性もまた、立証されていない。小児の低 BMD に関して参考にするべき、あるいはどう対処すべきか、いまだ標準となる定義がなされていないのが現状である。</p>	<p><b>患者因子</b> 性差なし 診断時年齢が低い 白人種 体重および BMI が低い</p> <p><b>治療因子</b> コルチコステロイド シクロスポリン タクロリムス 頭蓋照射 頭蓋脊髄照射 移植/TBI</p> <p><b>併存疾患/状況</b> 成長ホルモン欠損症 性腺機能低下症/二次性徴の遅発 甲状腺機能亢進症</p> <p><b>健康に影響する行動</b> カルシウム、およびビタミン D の摂取不足 荷重負荷運動不足 喫煙 飲酒 炭酸飲料</p>	<p><b>患者因子</b> 治療時年齢が高いほどリスクも上昇</p> <p><b>治療因子</b> メソトレキセート 累積投与量 <math>\geq 40 \text{ g}/\text{m}^2</math> 長期にわたるコルチコステロイド療法 (例：慢性 GVHD)</p>	<p><b>スクリーニング</b> 骨密度評価(DEXA や定量的CT) (長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、臨床上必要時)</p> <p><b>Info Link</b> 小児の骨状態の確証を得た検査方法は、未だ確立されておらず、技術上の限界がある。DEXA(二十 X 線吸収測定法)が測定部の総骨量を測定でき、定量的 CT で、海綿骨と皮質骨の大きさと密度を個別に測定することができる。</p>	<p><b>Health Links</b> 骨の健康</p> <p><b>関連資料</b> 全国骨粗しょう症基金ウェブサイト： <a href="http://www.nof.org">www.nof.org</a></p> <p><b>より詳細な検査・介入</b> ・ビタミン D の毎日摂取(200IU/日)とカルシウムの適量摂取(Health Link の Bone Health に提示されている年齢と摂取量の表を参照)を薦める。食事による摂取が難しい場合は、サプリメントの利用も必要であろう。またランニングやジャンプなどの荷重負荷運動を定期的に続けること。腎臓結石の病歴がある場合は、サプリメント使用には注意を要する。 ・症状の悪化やその傾向にある場合(例：性腺機能低下症、成長ホルモン欠損症、あるいは骨量の減少につながる慢性的代謝性アシドーシスの補正へのホルモン療法など)の治療。 ・骨粗しょう症や薬物療法(例：ビスフォスフォネイト、カルシトニン、選択的エストロゲン受容体調節物質)の影響による複数回の骨折を繰り返す患者に対しては、内分泌医による診察。</p> <p><b>関連分野</b> 筋骨格 <b>カテゴリ</b> 2B</p>

セクション 22 参考文献

Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. Feb 2006;117(2):578-585.

- Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, et al. Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2006;91(10):3835-3843.
- Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* Mar 2003;85(2):231-237.
- International Society for Clinical Densitometry. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom.* Spring 2004;7(1):17-26.
- Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol.* May 2004;34(5):373-378; quiz 443-374.
- Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia.* May 2001;15(5):728-734.
- Kelly J, Damron T, Grant W, et al. Cross-sectional study of bone mineral density in adult survivors of solid pediatric cancers. *J Pediatr Hematol Oncol.* May 2005;27(5):248-253
- Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* Apr 1 2004;22(7):1215-1221.
- Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Muller J, Molgaard C. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol.* Dec 1998;16(12):3752-3760.
- Sala A, Barr RD. Osteopenia and cancer in children and adolescents: the fragility of success. *Cancer.* Apr 1 2007;109(7):1420-1431.
- van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* Oct 2000;35(4):415-420.
- van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev.* Oct 2000;26(5):363-376.

化学療法					代謝拮抗薬（つづき）	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
23	<b>代謝拮抗薬</b> メソトレキセート (大量 iv) メソトレキセート (低量 iv) メソトレキセート (筋注) メソトレキセート (経口)  <b>Info Link :</b> 大量 iv とは 投与方法の如何に 関わらず 1 回投与量 が $\geq 1000\text{mg}/\text{m}^2$	<b>腎毒性</b>  <b>Info Link:</b> 急性毒性がほとんどで、後 遺症なしに回復することが 大半である。	<b>患者因子</b> 片腎  <b>治療因子</b> 腎毒性を持つ他の 薬剤との併用: - シスプラチン/カ ルボプラチン - イフォスファミド - アミノグリコシド - アムフォテルシン - 免疫抑制剤 - 放射線治療の腎 臓への影響	<b>治療因子</b> 1970 年より以前の 治療	<b>診察所見</b> 血圧 年 1 回  <b>スクリーニング</b> BUN クレアチニン Na, K, Cl, CO <sub>2</sub> , Ca, Mg, PO 長期フォローアップへ の移行時にベースライ ン検査を行う。以後必 要時 <b>検尿</b> 年 1 回	<b>Health Links</b> <b>腎臓の健康</b> また片腎の健康も参照  <b>より詳細な検査・介入</b> ・高血圧、蛋白尿、あるいは進行性腎機能不全が 認められる場合は、腎臓専門医による診察。  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>関連分野 泌尿器</b>  <b>カテゴリ 2A</b> </div>

### セクション 23 参考文献

- Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol.* Mar 1983;1(3):208-216.
- Christensen ML, Rivera GK, Crom WR, Hancock ML, Evans WE. Effect of hydration on methotrexate plasma concentrations in children with acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* May 1988;6(5):797-801.
- Gronroos MH, Jahnukainen T, Mottonen M, Perkkio M, Irjala K, Salmi TT. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr Blood Cancer.* Oct 2008;51(4):535-539.
- Kreusser W, Herrmann R, Tschope W, Ritz E. Nephrological complications of cancer therapy. *Contrib Nephrol.* 1982;33:223-238.
- Yetgin S, Olgar S, Aras T, et al. Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: value of renal scan. *Am J Hematol.* Oct 2004;77(2):132-139.

代謝拮抗薬 (つづき)

化学療法					代謝拮抗薬 (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
24	<b>代謝拮抗薬</b> メソトレキセート(大量 iv) メソトレキセート(低量 iv) メソトレキセート(筋注) メソトレキセート(経口)  <b>Info Link :</b> 大量 iv とは投与方法の如何に関わらず 1 回投与量が $\geq 1000\text{mg}/\text{m}^2$	<b>肝機能障害</b>  <b>Info Link:</b> 急性毒性が多く、大半の患者が後遺症の発症なく回復する。	<b>治療因子</b> 腹部照射  <b>併存疾患/状況</b> ウイルス性肝炎	<b>併存疾患/状況</b> 慢性ウイルス性肝炎	<b>診察所見</b> 結膜黄疸 黄疸 腹水 肝腫大 脾腫大 年 1 回  <b>スクリーニング</b> ALT AST ビリルビン 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。臨床症状によって繰り返し測定	<b>Health Links</b> <b>肝臓の健康</b>  <b>より詳細な検査・介入</b> ・肝機能異常が認められた患者への肝臓の合成機能評価としてプロトロンビン時間(PT)の測定。 ・肝機能異常が続いたり、1993 年より以前に輸血をした患者はウイルス性肝炎の検査。 ・肝臓機能障害が長引く患者へは、消化器/肝臓専門医への紹介。 ・A 型・B 型肝炎抗体のない患者へはワクチン投与。  <b>関連分野</b> 消化器/ 肝臓 <b>カテゴリー</b> 2A

セクション 24 参考文献

Locasciulli A, Mura R, Fraschini D, et al. High-dose methotrexate administration and acute liver damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. A prospective study. *Haematologica*. Jan-Feb 1992;77(1):49-53.

McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT, Pearson HA. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr*. Jun 1977;90(6):1019-1021.

Weber BL, Tanyer G, Poplack DG, et al. Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. *NCI Monogr*. 1987(5):207-212.

代謝拮抗薬(つづき)

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
25	<b>代謝拮抗薬</b> メソトレキセート (大量 iv) メソトレキセート (脳室注) メソトレキセート (IT)  <b>Info Link :</b> 大量 iv とは投与方法の如何に関わらず 1 回投与量が $\geq 1000\text{mg}/\text{m}^2$	<b>認知障害</b> 機能障害として <ul style="list-style-type: none"> <li>- 機能(計画・統合・実行する力)</li> <li>- 注意力の持続性</li> <li>- 記憶(特に視覚による記憶、順序の記憶、そして短期記憶)</li> <li>- 処理速度</li> <li>- 視覚-運動統合</li> </ul> 数学・読書力における学習障害(特に読解力) IQ の低下 行動の変化  <b>Info Link</b> 白血病やリンパ腫の経験者は情報処理(例:学習障害)における認知障害が認められることが他よりも多い。 中枢神経腫瘍で頭蓋への照射線量が大量であった場合、認知障害の範囲がより広くなる(著しいIQ低下)。障害の範囲は治療時年齢、治療の強さ、治療終了からの経過年数によって異なり、時間の経過と共にそれまでなかった障害が発症することも考えられる。	<b>患者因子</b> 治療時年齢が低い。 中枢神経白血病/リンパ腫 白血病/リンパ腫の再発で中枢神経へ直接的な治療を行った。  <b>治療因子</b> 多剤併用: <ul style="list-style-type: none"> <li>- デキサメサゾン</li> <li>- TBI</li> <li>- 頭蓋照射</li> <li>- メソトレキセート (大量 IV)</li> <li>- 治療後経過年数が長くなるほど</li> </ul>	<b>患者因子</b> 治療時年齢が 3 歳未満 女性 学習力、注意力に関する問題が発病前から、あるいは家族歴にある  <b>治療因子</b> 放射線治療 $\geq 24\text{Gy}$ TBI 単回照射 (10Gy)	<b>病歴</b> 教育的 and/or 職業的進歩について 年 1 回  <b>スクリーニング</b> 正規の神経心理学的評価への紹介 長期フォローアップへ移行時にベースライン検査を行う。以後、教育的、職業的進歩に問題が認められた場合、臨床的症状によって定期的な検査。	<b>Health Links</b> 教育的問題  <b>より詳細な検査・介入</b> ・処理速度、コンピュータを用いた注意力検査、視覚-運動統合、記憶力、言語教示の理解力、言語流暢性、実行・計画機能などの正規の神経心理学的評価。 ・神経認知障害のある患者は地域の教育機関や専門病院(心理士、ソーシャルワーカー、スクールカウンセラー)に紹介し、教育支援、and/or 生活技能訓練が得られるようにする。 ・向精神薬(例:興奮剤)の使用、あるいは根拠に基づいたリハビリテーションを考慮する。投薬開始に当たっては低量からはじめることを薦める。 ・職業リハビリテーションや発達障害への支援に関しては地域のサービス機関に問い合わせる。  <b>関連分野 中枢神経</b> <b>カテゴリー 1</b>

セクション 25 参考文献

- Buizer AI, de Sonnevill LMJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Intern Neuropsych Soc* 11: 554-565, 2005.
- Buizer AI, de Sonnevill LM, van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer*. Sep 2005;45(3):281-290.
- Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol*. Jan-Feb 2005;30(1):65-78.
- Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Jul 2007;49(1):65-73.

- Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, Kramer JH, Matthay K, Hutter JJ. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol*. Jan-Feb 2001;26(1):1-9.
- Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. Dec 15 2002;95(12):2562-2570.
- Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol*. May 2002;38(5):320-328.
- Mennes M, Stiers P, Vandenbussche E, et al. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer*. May 2005;44(5):478-486.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. Oct 2000;15(7):603-630.
- Riva D, Giorgi C, Nichelli F, et al. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology*. Jul 9 2002;59(1):48-53.
- Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. May-Jun 2000;22(3):206-213.

代謝拮抗薬(つづき)

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
26	<p><b>代謝拮抗薬</b> メソトレキセート (大量 iv) メソトレキセート (脳室注) メソトレキセート (IT)</p> <p><b>Info Link :</b> 大量 iv とは投与方法の如何に関わらず 1 回投与量が <math>\geq 1000\text{mg}/\text{m}^2</math></p>	<p><b>症候性白質脳症</b> 痙性 運動失調 構音障害 嚥下障害 片麻痺 けいれん発作</p> <p><b>Info Link</b> 症候性白質脳症は、画像上での異常(例:白質脳症、脳血管障害、大脳萎縮症、異栄養性石灰化、石灰化による微小血管障害)の有無に関わらず発症することがある。髄芽腫や PNET への放射線治療後や大量化学療法後に、一時的な白質の異常が診られることがある。また腫瘍再発との鑑別が困難な所見を有することもある。持続性の神経学的後遺症のリスクを示す可能性もある。 神経画像上での変化が必ずしも認知障害のレベルと相関するとは限らない。 神経学的な薬剤とその投与量/有効性との関係性を明らかにするには前向き研究が必要とされる。 <i>注:時間の経過と共に、別の新しい障害が発症する可能性がある。</i></p>	<p><b>患者因子</b> 治療時年齢が低い 中枢神経白血病/リンパ腫 白血病/リンパ腫の再発で中枢神経へ直接的な治療を行った。</p> <p><b>治療因子</b> 多剤併用: - シタラビン (大量 IV) - デキサメサゾン - 頭蓋照射</p>	<p><b>治療因子</b> 放射線治療 <math>\geq 24\text{Gy}</math></p>	<p><b>病歴</b> 認知・運動・and/or 感覚障害 けいれん発作 そのほかの神経学的症状 年 1 回</p> <p><b>診察所見</b> 神経学的検査 年 1 回</p>	<p><b>より詳細な検査・介入</b> ・臨床症状が認められるとき脳 MRI、脳 MRAngio、脳 CT; 頭蓋内疾患に関する研究に基づき評価することが望ましい: - 白質: 拡散テンソル画像 (DTI) による MRI - 微小血管損傷: 拡散強調画像 (DWI) によるガドリニウム MRI - 石灰化: CT ・臨床症状が認められたとき神経科医への相談と神経学的フォローアップ。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>関連分野 中枢神経 カテゴリー 1</p> </div>

セクション 26 参考文献

- Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL--an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol.* Jun 1997;28(6):387-400.
- Lovblad K, Kelkar P, Ozdoba C, Ramelli G, Remonda L, Schroth G. Pure methotrexate encephalopathy presenting with seizures: CT and MRI features. *Pediatr Radiol.* Feb 1998;28(2):86-91.
- Matsumoto K, Takahashi S, Sato A, et al. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate-dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy--an MR analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15 1995;32(4):913-918.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol.* Oct 2000;15(7):603-630.
- Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *Eur J Cancer.* Sep 2004;40(14):2082-2090.



化学療法					アントラサイクリン抗生物質	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
27	<b>アントラサイクリン系</b> ダウノルビシン ドキソルビシン エピルビシン イダルビシン ミトキサントロン*  <b>Info Link(ミトキサントロン)</b> ミトキサントロンは厳密には、抗腫瘍性抗生物質としてアントラセンジオンに分類されるが、アントラサイクリン系とも関連がある。	急性骨髄性白血病	治療因子 薬剤使用から 5年未満		<b>病歴</b> 易疲労 出血 あざがしやすい  <b>診察所見</b> 皮膚科検査(顔色が悪い、点状出血、紫斑) 薬剤使用後、10年間、年1回  <b>スクリーニング</b> CBC/白血球分画 薬剤使用後、10年間、年1回	<b>Health Links</b> がん発症リスクの低減  <b>カウンセリング</b> ・易疲労、顔色の悪さ、点状出血、また骨痛などがある場合は、すぐに報告が必要であることを理解させる。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・臨床症状がある場合、骨髄検査。  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>関連分野 二次がん</b>            カテゴリー 1         </div>

### セクション 27 参考文献

Felix CA. Leukemias related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors. *Med Pediatr Oncol.* May 2001;36(5):525-535.

Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe

Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol.* Mar 15 2003;21(6):1074-1081.

アントラサイクリン抗生物質(つづき)

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
28 (男性)	<p><b>アントラサイクリン系</b>                      ダウノルビシン                      ドキソルビシン                      エピルビシン                      イダルビシン                      ミトキサントロン*</p> <p><b>Info Link (ミトキサントロン)</b>                      ミトキサントロンは厳密には、抗腫瘍性抗生物質としてアントラセンジオンに分類されるが、アントラサイクリン系とも関連があり、心毒性が考えられるために提示した。</p> <p><b>Info Link (投薬量換算)</b>                      小児医学研究ではアントラサイクリンの心毒性のリスクはドキソルビシンの累積投与量と関連するとする考え方が、一般的である。しかしながら毒性に関与する確実な投与量を提示する文献はないため、以下の投与量は、検査頻度の判断に役立つため目安として提示した。臨床的な判断は、あくまで個々の患者の検査結果によるものでなければならない。以下はドキソルビシンを基本にして各薬剤の投与量を換算したもので、アントラサイクリンの累積投与量算出に役立つであろう。                      ドキソルビシン: 総投与量 × 1                      ダウノルビシン: 総投与量 × 0.833                      エピルビシン: 総投与量 × 0.67                      イダルビシン: 総投与量 × 5                      ミトキサントロン: 総投与量 × 4</p>	<p><b>心毒性</b>                      心筋症                      不整脈                      無症候性左心室機能障害 (心エコーやMUGAで示される収縮障害)</p> <p><b>Info Link</b>                      心毒性に関連する投与量は成人での研究に基づいたものであり、小児の場合は、臨床的、および無症候性に成人より低量で心毒性を発症する。確証はないものの、等尺性運動、妊娠、ウイルス感染症が、心臓の代償不全の発症を早めるという報告が相次いでなされている。リスク因子の前方視的研究が急がれる。</p>	<p><b>治療因子</b>                      心臓部を含む放射線治療との併用                      心毒性を伴う他の薬剤との併用化学療法                      - 移植前処置のシクロフォスファミド                      - アムサクリン</p> <p><b>併存疾患/状況</b>                      肥満                      先天性心疾患                      発熱疾患</p> <p><b>健康に影響する行動</b>                      等尺運動                      喫煙                      薬物使用 (例 コカイン、やせ薬、エフェドラ、麻黄)</p>	<p><b>患者因子</b>                      黒人種/アフリカ系子孫                      治療時年齢が5歳未満</p> <p><b>治療因子</b>                      アントラサイクリン系薬剤累積投与量:                      治療時年齢 18歳以上で ≥550 mg/m<sup>2</sup>                      18歳未満で ≥300mg/m<sup>2</sup>                      1歳未満の場合は投与量に関わらず胸部への照射が ≥30Gy                      治療終了からの経過年数が長くなればなるほど</p>	<p><b>病歴</b>                      息切れ                      労作時呼吸困難                      起座呼吸胸痛                      動悸                      25歳未満の場合: 腹部の症状(吐き気、嘔吐)                      年1回</p> <p><b>Info Link::</b>                      25歳未満では激しい痛みは余り診られず、激しい呼吸困難や胸痛よりも、腹部症状(吐き気や嘔吐)の方が多く診られるようである。</p> <p><b>診察所見</b>                      心雑音                      第3音、第4音                      P2(肺動脈弁成分)の増大                      心膜摩擦音                      ラ音                      喘鳴                      頸静脈怒張                      末梢性浮腫                      年1回</p> <p><b>スクリーニング</b>                      心筋収縮機能評価を目的とした心エコー、またはMUGA                      長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以</p>	<p><b>Health Links</b>                      心臓の健康</p> <p><b>カウンセリング</b>                      ・補正QT時間の延長が認められる患者へは、使用によってさらに延長される可能性がある薬剤について助言(例: 三環系抗うつ薬、抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、メロニダゾール)。                      ・適正体重と血圧の維持、心臓に留意した食事に関する助言。                      ・適正な運動に関しても助言。エアロビクスは一般的に安全性が高いとされており、大半の患者にはこれを推薦する。激しい等尺運動(例: 重量挙げ、レスリング)は避ける方が良いが、本人が辛いと感じない程度の繰り返し軽量ダンベル運動であれば安全と思われる。                      ・激しいあるいは本格的なチームスポーツを望む場合、本人に適合したガイドライン、および循環器医による継続的観察の計画を立てる必要がある。</p> <p><b>より詳細な検査・介入</b>                      ・左心室機能障害、不整脈、補正QT時間の延長など 検査評価で潜在性の症状が認められる患者への心臓に関する助言。</p>

訳注: JPLSG 提案の換算表	ATC 名	JPLSG				後、治療時年齢と照射線量、またアントラサイクリン累積投与量(表を参考)を基に定期的に検査  <b>心電図(補正 QT 時間の評価)</b> 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、臨床上の必要時	・ハイリスク患者に対しては、等尺運動がさらにリスクを高めることに留意(1,2 年毎の検査検査を要する)。  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>関連分野 心臓血管系</b>  <b>カテゴリー 1</b> </div>
	Doxorubicin	1					
	Daunorubicin	0.7					
	Idarubicin	4					
	Mitoxantrone	3					
	Pirarubicin	0.5					
	Epirubicin	0.66					
	Aclarubicin	0.5					

アントラサイクリン抗生物質(つづき)

化学療法		アントラサイクリン抗生物質(つづき)				
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
28 (女性)	<p><b>アントラサイクリン系</b>                      ダウノルビシン                      ドキソルビシン                      エピルビシン                      イダルビシン                      ミトキサントロン*</p> <p><b>Info Link (ミトキサントロン)</b>                      ミトキサントロンは厳密には、抗腫瘍性抗生物質としてアントラセンジオンに分類されるが、アントラサイクリン系とも関連があり、心毒性が考えられるために提示した。</p> <p><b>Info Link (投薬量換算)</b>                      小児医学研究ではアントラサイクリンの心毒性のリスクはドキソルビシンの累積投与量と関連するとする考え方が、一般的である。しかしながら毒性に関与する確実な投与量を提示する文献はないため、以下の投与量は、検査頻度の判断に役立てるため目安として提示した。臨床的な判断は、あくまで個々の患者の検査結果によるものでなければならない。以下はドキソルビシンを基本にして各薬剤の投与量を換算したもので、アントラサイクリンの累積投与量算出に役立つであろう。                      ドキソルビシン: 総投与量 × 1                      ダウノルビシン: 総投与量 × 0.833                      エピルビシン: 総投与量 × 0.67                      イダルビシン: 総投与量 × 5                      ミトキサントロン: 総投与量 × 4</p>	<p><b>心毒性</b>                      心筋症                      不整脈                      潜在性左心室機能障害(心エコーや MUGA で示される収縮障害)</p> <p><b>Info Link</b>                      心毒性に関連する投与量は成人での研究に基づいたものであり、小児の場合は、臨床的、および潜在性に成人より低量で心毒性を発症する。確証はないものの、等尺性運動、妊娠、ウイルス感染症が、心臓の代償不全の発症を早めるという報告が相次いでなされている。リスク因子の前方視的研究が急がれる。</p>	<p><b>治療因子</b>                      心臓部を含む放射線治療との併用                      心毒性を伴う他の薬剤との併用化学療法                      - 移植前処置のシクロフォスファミド                      - アムサクリン</p> <p><b>併存疾患/状況</b>                      肥満                      先天性心疾患                      発熱疾患                      妊娠</p> <p><b>健康に影響する行動</b>                      等尺運動                      喫煙                      薬物使用(例コカイン、やせ薬、エフェドラ、麻黄)</p>	<p><b>患者因子</b>                      女性                      黒人種/アフリカ系子孫                      治療時年齢が5歳未満</p> <p><b>治療因子</b>                      アントラサイクリン系薬剤累積投与量:                      治療時年齢                      18歳以上で <math>\geq 550\text{mg}/\text{m}^2</math>                      18歳未満で <math>\geq 300\text{mg}/\text{m}^2</math>                      1歳未満の場合は投与量に関わらず                      胸部への照射が <math>\geq 30\text{Gy}</math>                      治療終了からの経過年数が長くなればなるほど</p>	<p><b>病歴</b>                      息切れ                      労作時呼吸困難                      起座呼吸                      胸痛                      動悸                      25歳未満の場合: 腹部の症状(吐き気、嘔吐)                      年1回</p> <p><b>Info Link::</b>                      25歳未満では激しい痛みは余り診られず、激しい呼吸困難や胸痛よりも、腹部症状(吐き気や嘔吐)の方が多く診られるようである。</p> <p><b>診察所見</b>                      心雑音                      第3音、第4音                      P2(肺動脈弁成分)の増大                      心膜摩擦音                      ラ音                      喘鳴                      頸静脈怒張                      末梢性浮腫                      年1回</p> <p><b>スクリーニング</b>                      心筋収縮機能評価を目的とした心エコー、または MUGA                      長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、治療時年齢と照射線量、ま</p>	<p><b>Health Links</b>                      心臓の健康</p> <p><b>カウンセリング</b>                      ・補正 QT 時間の延長が認められる患者へは、使用によってさらに延長される可能性がある薬剤についてアドバイス(例: 三環系抗うつ薬、抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、メロニダゾール)。                      ・適正体重と血圧の維持、心臓に留意した食事に関するアドバイス。                      ・適正な運動に関しても助言。エアロビクスは一般的に安全性が高いとされており、大半の患者にはこれを推薦する。激しい等尺運動(例: 重量挙げ、レスリング)は避ける方が良いが、本人が辛いと感じない程度の繰り返し軽量ダンベル運動であれば安全と思われる。                      ・激しいあるいは本格的なチームスポーツを望む場合、本人に適合したガイドライン、および循環器医による継続的観察の計画を立てる必要がある。</p> <p><b>より詳細な検査・介入</b>                      ・左心室機能障害、不整脈、補正 QT 時間の延長など 検査評価で潜在性性の症状が認められる患者への心臓に関する助言。                      ・ハイリスク患者に対しては、等尺</p>

訳注: JPLSG 提案の換算表 <table border="1"> <tr> <th>ATC 名</th> <th>JPLSG</th> </tr> <tr> <td>Doxorubicin</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Daunorubicin</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>Idarubicin</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Mitoxantrone</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Pirarubicin</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Epirubicin</td> <td>0.66</td> </tr> <tr> <td>Aclarubicin</td> <td>0.5</td> </tr> </table>	ATC 名	JPLSG	Doxorubicin	1	Daunorubicin	0.7	Idarubicin	4	Mitoxantrone	3	Pirarubicin	0.5	Epirubicin	0.66	Aclarubicin	0.5				たアントラサイクリン累積投与量(表を参考)を基に定期的な検査  <b>心電図(補正 QT 時間の評価)</b> 長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、臨床上の必要時	運動がさらにリスクを高めることに留意(1.2 年毎の検査検査を要する)。 ・そのほか、 $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$ 、または、 $< 300\text{mg}/\text{m}^2$ 以下でも胸部への放射線治療を行った患者が、妊娠、あるいは妊娠を予定している場合、心臓の検査。妊娠前と妊娠後(特に妊娠第 3 期)も定期的に心エコー検査を行う。分娩の際は心不全のリスクがあることに留意。
	ATC 名	JPLSG																			
	Doxorubicin	1																			
	Daunorubicin	0.7																			
	Idarubicin	4																			
	Mitoxantrone	3																			
	Pirarubicin	0.5																			
	Epirubicin	0.66																			
Aclarubicin	0.5																				
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">           関連分野 心臓血管系            カテゴリー 1         </div>																					

化学療法		アントラサイクリン抗生物質(つづき)				
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
28	心エコーまたは MUGA 検査の推奨頻度					
	治療時年齢 *	放射線治療が心臓へ影響する可能性 \$	アントラサイクリン総投与量 †	推奨頻度		
	<1 歳	有	投与量にかかわらず	毎年		
		無	<200mg/m <sup>2</sup>	隔年		
			$\geq 200\text{mg}/\text{m}^2$	毎年		
	1~4 歳	有	投与量にかかわらず	毎年		
		無	<100mg/m <sup>2</sup>	5 年毎		
			100~300mg/m <sup>2</sup>	隔年		
			$\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$	毎年		
	$\geq 5$ 歳	有	<300mg/m <sup>2</sup>	隔年		
			$\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$	毎年		
		無	<200mg/m <sup>2</sup>	5 年毎		
			200~300mg/m <sup>2</sup>	隔年		
			$\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$	毎年		
	進行性心臓機能疾患が認められる場合は年齢にかかわらず				毎年	
	* 心毒性を伴う治療(アントラサイクリンあるいは照射のいずれか先に受けた治療)を最初に受けた年齢 \$ セクション 71 を参照 † ドキソルビシンを基本に換算量を計算					

- Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. Jun 15 2005;44(7):600-606.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. Sep 1 2007;25(25):3991-4008.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol*. Apr 1 2001;19(7):1926-1934.
- Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. Aug 20 2007;25(24):3635-3643.
- Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*. Apr 2002;13(4):503-512.
- Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*. Jun 2002;13(6):819-829.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. Apr 20 2005;23(12):2629-2636.
- Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. Feb 2008;121(2):e387-39.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer*. Apr 15 2003;97(8):1991-1998.
- van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: the evidence. *Eur J Cancer*. May 2007;43(7):1134-1140.
- van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. Dec 2006;42(18):3191-3198.
- van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer*. Oct 2006;42(15):2549-2553.

抗腫瘍抗生物質

化学療法					抗腫瘍抗生物質	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
29	抗腫瘍抗生物質 ブレオマイシン	肺毒性 間質性肺炎 肺線維症 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)(非常にまれ)	患者因子 治療時年齢が低い  治療因子 高用量 併用薬剤 -ブスルファン -BCNU -CCNU  併存疾患/状況 腎機能不全 全身麻酔下などに おいての高濃度酸 素投与  健康に影響する行 動 喫煙	治療因子 ブレオマイシン 投与量 ≥400 U/m <sup>2</sup> (小児では 60~ 100 U/m <sup>2</sup> で損 傷が診られる) 胸部照射や TBIとの併用	病歴 咳嗽 息切れ 労作時呼吸困難 喘鳴 年 1 回  診察所見 呼吸機能検査 年 1 回  スクリーニング 胸部 X 線 呼吸機能検査 (DLCO とスパイ ロメトリー) 長期フォローアッ プへの移行時に ベースライン検 査を行う。以後、 検査で異常や、 肺機能障害の進 行が認められた とき	Health Links 肺の健康 ブレオマイシンに関する注意  関連資料 喫煙に関する詳細な情報は NCT のウェブサイトで見られる。 <a href="http://www.smokefree.gov">www.smokefree.gov</a>  カウンセリング ・これまでのブレオマイシン療法に関する知識および、全身麻酔などによる高濃度酸素への曝露が肺線維症は症リスクを高めることを医療者が認識する必要がある。高濃度酸素の供給は慢性的な進行性肺線維症を発症させる可能性があるからである。 ・喫煙を避ける/禁煙することへの助言。 ・この療法に伴う肺への毒性が考えられるため、スキューバダイビングを望む患者へは、呼吸器科医によって医学的な問題点がないことを確認する必要がある。  より詳細な検査・介入 ・呼吸機能検査 and/or 胸部 X 線撮影で異常が認められた場合、全身麻酔を行う前には何度も肺機能評価を繰り返し行うことを薦める。 ・症状を呈していたり、進行性の肺機能障害が認められる患者には、肺に関する助言。 ・インフルエンザや肺炎球菌のワクチン

関連分野	呼吸器
カテゴリー	
間質性肺炎	1
肺線維症	1

## セクション 29 参考文献

- Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, Schweizer O, Howland WS. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J*. Jun 24 1978;1(6128):1664-1667.
- Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol*. Oct 1992;19(5):508-520.
- Marina NM, Greenwald CA, Fairclough DL, et al. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnosed Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Cancer*. Apr 1 1995;75(7):1706-1711.
- Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1989;16(3):679-685.
- Stolp B, Assistant Medical Director Divers Alert Network, Director Anesthesiology Emergency Airway Services, Durham, N.C. Risks associated with SCUBA diving in childhood cancer survivors. Personal communication to Landier W, Bhatia S Aug 23, 2002.



化学療法					抗腫瘍抗生物質 (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
30	抗腫瘍抗生物質 アクチノマイシン-D	晩期合併症の報告なし  Info Link: アクチノマイシン-D は血管閉塞性疾患と関連があるが、大半の患者が後遺症なしで回復している。				関連分野 該当なし カテゴリー 1

セクション 30 参考文献

Green DM, Norkool P, Breslow NE, Finklestein JZ, D'Angio GJ. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* Sep 1990;8(9):1525-1530.

コルチコステロイド

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
31	コルチコステロイド デキサメサゾン プレドニゾン	<p><b>骨密度(BMD)の低下</b> BMDが20歳未満の小児がん経験者の平均値より低く、Zスコア&gt;2.0 SD 20歳以上の小児がん経験者の平均値より低く、Tスコア&gt;1.0 SD</p> <p><b>Info Link:</b> WHO (World Health Organization)が定義する成人における骨粗しょう症は、ピークとされる若年成人の平均BMDを基準値とし T スコアで表される。T スコアは標準偏差値で、これによって BMD が若年成人の平均骨密度より高いか低いかがわかる。</p> <p>注: 現在での骨減少症(平均値より低くTスコアが1.0から2.5SD)や骨粗しょう症(平均値より低く、T スコアが&gt;2.5SD)の定義は、更年期後の女性に発症するものとされ、年齢と共に上昇する骨折のリスクが T スコアによって示されることが立証されている。しかし、がん治療による性腺機能低下症の若年の小児がん経験者の骨折と T スコアとの関連性は証明されていない。成人として骨量がピークとなる前の小児患者の骨の状況を T スコアで測定するのは不適切で、小児の BMD は年齢と性別を基準として求められる Z スコアを用いる。Z スコアは同年齢の平均を基に標準偏差を求めるものであるが、低骨量の小児患者の骨折リスクと年齢による Z スコアとの関連性もまた、立証されていない。小児の低 BMD に関して参考にするべき、あるいはどう対処すべきか、いまだ標準となる定義がないのが現状である。</p>	<p><b>患者因子</b> 性差なし 診断時年齢が低い 白人種 体重および BMI が低い</p> <p><b>治療因子</b> コルチコステロイド シクロスポリン タクロリムス 頭蓋照射 頭蓋脊髄照射 移植/TBI</p> <p><b>併存疾患/状況</b> 成長ホルモン欠損症 性腺機能低下症/ 二次性徴の遅発 甲状腺機能亢進症</p> <p><b>健康に影響する行動</b> カルシウム、および ビタミン D の摂取不足 荷重負荷運動不足 喫煙 飲酒 炭酸飲料</p>	<p><b>患者因子</b> 治療時年齢が高いほどリスクも上昇</p> <p><b>治療因子</b> コルチコステロイド累積投与量 ≥プレドニゾン換算で 9g/m<sup>2</sup></p> <p>プレドニゾンよりもデキサメサゾンの方がリスク増大の可能性が大きい。</p>	<p><b>スクリーニング</b> 骨密度評価(DEXA や定量的CT) (長期フォローアップへの移行時にベースライン検査を行う。以後、临床上必要時)</p> <p><b>Info Link</b> 小児の骨状態の確証を得た検査方法は、未だ確立されておらず、技術上の限界がある。DEXA(二重 X 線吸収測定法)が測定部の総骨量を測定でき、定量的 CT で、海綿骨と皮質骨の大きさと密度を個別に測定することができる。</p>	<p><b>Health Links</b> 骨の健康</p> <p><b>関連資料</b> 全国骨粗しょう症基金ウェブサイト: www.nof.org</p> <p><b>より詳細な検査・介入</b> ・ビタミン D の毎日摂取(200IU/日)とカルシウムの適量摂取(Health Link の Bone Health に提示されている年齢と摂取量の表を参照)を薦める。食事による摂取が難しい場合は、サプリメントの利用も推奨する。またランニングやジャンプなどの荷重負荷運動を定期的に続けること。腎臓結石の病歴がある場合は、サプリメント使用には注意を要する。 ・症状の悪化やそれを助長する要因(例:性腺機能低下症、成長ホルモン欠損症、あるいは骨量の減少につながる慢性的代謝性アシドーシスの補正へのホルモン療法など)の治療。 ・骨粗しょう症や薬物療法(例:ビスフォスフォネイト、カルシトニン、選択的エストロゲン受容体調節物質)の影響による複数回の骨折を繰り返す患者に対しては、内分泌医による診察。</p> <p><b>関連分野</b> 筋骨格 <b>カテゴリー</b> 2B</p>

### セクション 31 参考文献

- Aisenberg J, Hsieh K, Kalaitzoglou G, et al. Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. May-Jun 1998;20(3):241-245.
- Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:35-39.
- Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. Feb 2006;117(2):578-585.
- Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, et al. Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2006;91(10):3835-3843.
- International Society for Clinical Densitometry. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom*. Spring 2004;7(1):17-26.
- Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. May 2001;15(5):728-734.
- Leonard MB. Assessment of bone health in children and adolescents with cancer: promises and pitfalls of current techniques. *Med Pediatr Oncol*. Sep 2003;41(3):198-207.
- Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. Apr 1 2004;22(7):1215-1221.
- Sala A, Barr RD. Osteopenia and cancer in children and adolescents: the fragility of success. *Cancer*. Apr 1 2007;109(7):1420-1431.
- van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev*. Oct 2000;26(5):363-376.

コルチコステロイド (つづき)

化学療法						
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
32	コルチコステロイド デキサメサゾン プレドニゾン	<b>骨壊死</b> (虚血性壊死)  <b>Info Link::</b> 急性期治療の期間に発症することが多く、時間の経過と共に進行したり、あるいは治癒することもある。単病巣性よりも多病巣性であることが多い。(3:1の比率)	<b>患者因子</b> 性差はない 宿主の遺伝子多型がリスクを増大させる可能性がある。  <b>治療因子</b> 骨(部位に関わらず)への大量照射が伴った治療 プレドニゾンよりもデキサメサゾンの方がリスク増大の可能性が大きい。  <b>併存疾患/状況</b> 鎌状赤血球症	<b>患者因子</b> 治療時年齢が 10歳以上  <b>治療因子</b> 皮膚や骨により大量の線量が照射されるオルソボルテージ(常電圧)放射線治療(1970年より以前、一般的に用いられた)。	<b>病歴</b> 関節痛 浮腫 関節強直 可動域制限 年1回  <b>診察所見</b> 筋骨格の検査 年1回	<b>Health Links</b> <b>骨壊死</b> <b>より詳細な検査・介入</b> ・治療歴や病歴で骨壊死が予想され、臨床症状が認められた場合、MRI 検査(症候が認められたら即ちに)。 ・陽性結果が出た場合 and/or その症候が発症した場合、整形外科医へ相談。 ・理学療法評価(非薬物的疼痛緩和、可動域、筋力、柔軟性、動作機能)。  <b>関連分野</b> 筋骨格 <b>カテゴリ</b> 1

セクション 32 参考文献

- Burger B, Beier R, Zimmermann M, Beck JD, Reiter A, Schrappe M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)--experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer*. Mar 2005;44(3):220-225.
- Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. *J Bone Joint Surg Am*. Nov 2006;88 Suppl 3:35-40.
- Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. Jun 2006;186(6):1761-1770.
- Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther*. Oct 2006;80(4):396-402.
- Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. Apr 20 2007;25(12):1525-1531.
- Karimova EJ, Rai SN, Ingle D, et al. MRI of knee osteonecrosis in children with leukemia and lymphoma: Part 2, clinical and imaging patterns. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 2006;186(2):477-482.
- Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. Sep 15 2000;18(18):3262-3272.
- Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, et al. High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. Apr 20 2007;25(12):1498-1504.
- Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, Lanning M. Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol*. Jan 1999;32(1):11-17.
- Relling MV, Yang W, Das S, et al. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol*. Oct 1 2004;22(19):3930-3936.
- Sedonja I, Jevtic V, Milcinski M. Bone scintigraphy as a prognostic indicator for bone collapse in the early phases of femoral head osteonecrosis. *Ann Nucl Med*. Jun 2007;21(3):167-173.

化学療法					コルチコステロイド (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
33	コルチコステロイド デキサメサゾン プレドニゾン	白内障	治療因子 以下の療法との併用 - TBI - プスルファン	治療因子 TBI 頭蓋、眼窩、あるいは眼への照射 治療終了後から長期間経過	<b>病歴</b> 視力の変化(視力低下、光輪視、複視) 年1回  <b>診察所見</b> 眼の検査(視力、水晶体混濁に関する眼底検査) 年1回	<b>Health Links</b> 白内障  <b>より詳細な検査・介入</b> ・障害発症の場合、眼科医と相談。 ・視力障害が認められた場合、地域の教育機関や専門病院(心理士、ソーシャルワーカー、スクールカウンセラー)に紹介し、教育支援が得られるようにする。  <b>関連分野</b> 眼 <b>カテゴリー</b> 1

### セクション 33 参考文献

- Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jun 15 1995;32(3):661-670.
- Hoover DL, Smith LE, Turner SJ, Gelber RD, Sallan SE. Ophthalmic evaluation of survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Ophthalmology.* Feb 1988;95(2):151-155.
- Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, Cunningham R. Ocular implications of long-term prednisone therapy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* May-Jun 1993;30(3):142-144.
- Pakisch B, Langmann G, Langmann A, et al. Ocular sequelae of multimodal therapy of hematologic malignancies in children. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(4):344-349.2001;19(12):3066-3072.

化学療法					コルチコステロイド (つづき)	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
34	酵素 アスパラギナーゼ	晩期合併症の報告なし 急性毒性が良く知られるところであるが、大半が後遺症なしで回復する。				<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;">           関連分野 該当なし            カテゴリー 1         </div>

#### セクション 34 参考文献

Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. Apr 15 2002;99(8):2734-2739.

Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. Mar 15 1997;89(6):1886-1895.

化学療法					植物アルカロイド	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
35	植物アルカロイド ビンブラスチン ビンクリスチン	末梢性感覚あるいは運動神経障害 反射消失 虚弱 下垂足 感覚障害  <b>Info Link:</b> 急性毒性が一般的で、長期フォローアップへ移行する前までには、大半の患者が回復している。感覚障害は治療終了後も長く続くことがあるが、晩期の発症となることは余りない。	治療因子 白金系化学療法薬剤やゲムシタビン、あるいはタキサンとの併用  <b>併存疾患/状況</b> 食欲不振 過度の体重減少	<b>併存疾患/状況</b> シャルコー-マリー-トウス病(遺伝性神経変性疾患)	<b>病歴</b> <b>末梢神経障害</b> 治療終了後 2~3 年間は年 1 回 その後も障害の改善が診られない場合は年 1 回  <b>診察所見</b> <b>神経学的検査</b> 治療終了後 2~3 年間は年 1 回 その後も障害の改善しない場合は年 1 回	<b>Health Links</b> <b>末梢神経障害</b>  <b>より詳細な検査・介入</b> ・神経障害の症候を示す患者へは理学療法。 ・理学療法と作業療法によって上肢機能評価 ・神経障害性疼痛に対して抗けいれん薬を検討(例:ガバペンチン、アミトリプチリン)。  <b>関連分野</b> 末梢神経 <b>カテゴリー</b> 2A

### セクション35 参考文献

- Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, Morgan E, Kurtzberg J, Bell B. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of Charcot-Marie-Tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol.* Apr 2003;25(4):316-320.
- Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer.* Apr 1 1996;77(7):1356-1362.
- Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, Tolonen U, Vainionpaa LK, Lanning BM. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* May 1 2002;94(9):2466-2473.
- Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol.* Jan 2003;40(1):39-43.

化学療法					植物アルカロイド（つづき）	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
36	植物アルカロイド ビンブラスチン ビンクリスチン	血管攣縮性発作 (レイノー現象)	健康を害する 生活習慣 喫煙 違法薬物の常 用		<b>病歴</b> 低温やストレスなどによる手、 足、鼻、唇、頬、または耳たぶ の血管攣縮 年1回  <b>診察所見</b> 症候が認められる部位の診察 必要に応じて	<b>Health Links</b> ・レイノー現象  <b>カウンセリング</b> ・防寒対策を怠らない。 ・たばこや違法薬物(コカインのような血管収縮 剤)の使用の禁止。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・対策を講じても効果が現れず、重度のけいれ ん発作がある患者に対しては、血管拡張剤(カ ルシウム-チャンネル阻害薬)の使用を考慮。  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;">             関連分野 心臓血管              カテゴリー 2A           </div>

### セクション 36 参考文献

Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1996;14(11):2923-2932.

Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol.* Sep 1986;4(9):1405-1417.

Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med.* Sep 1981;95(3):288-292.



化学療法					エピポドフィロトキシン	
Sec#	治療薬	起こりうる晩期合併症	リスク因子	高リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
37	<b>エピポドフィロトキシン</b> エトポシド (VP16) テニポシド (VM26)  <b>Info Link:</b> 1990 年ごろから合併症発症を抑えようと、投与スケジュールが改定されている。	急性骨髄性白血病	併存疾患/状況 脾臓切除(根拠に関しては、議論の余地あり)	治療因子 週 1, 2 回の投与 薬剤投与から 5 年以内	<b>病歴</b> 易疲労 出血 あざがしやすい 薬剤投与から 10 年間は、年 1 回  <b>診察所見</b> 皮膚科検査(顔色の悪さ、点状出血、紫斑) 薬剤使用後 10 年間は年 1 回  <b>スクリーニング</b> CBC/白血球分画 薬剤使用後、10 年間、年 1 回	<b>Health Links</b> <b>がん発症リスクの低減</b>  <b>カウンセリング</b> ・易疲労、顔色の悪さ、点状出血、また骨痛などがある場合は、すぐに報告が必要であることを理解させる。  <b>より詳細な検査・介入</b> ・臨床症状がある場合、骨髄検査  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">             関連分野 二次がん              カテゴリー 1           </div>

### セクション 37 参考文献

Pui CH. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukaemia. *Lancet*. Dec 7 1991;338(8780):1468.

Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. Dec 12 1991;325(24):1682-1687.

Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol*. Feb 1999;17(2):569-577.