

③ 小児がん長期フォロー患者における心機能障害の検出

日本大学小児科学系小児科学分野 大熊啓嗣先生

近年、小児がん治療成績の向上により生存率は飛躍的に向上しています。現在、欧米では成人人口の450人に1人、日本では700人に1人が小児がん経験者であると推計されています。St. Jude 小児病院でも1962年から2008年までで殆ど多くの方が生存例となるような治療成績となっています。小児がんの治療成績が向上するその一方で、治療後数年から十数年経て晚期合併症が出現することが明らかになっています。晚期合併症とは小児がん自体の侵襲あるいは治療の合併症が治療後長期間を経て出現することをいい、晚期合併症には身体的問題・心理的問題・社会的問題など多岐にわ

たります。晚期合併症を複数抱えるケースも認めます。晚期合併症の発生頻度としては、診断から15年経過した小児がん経験者290名の晚期合併症の頻度の報告を見ると、内分泌合併症41%(120名)と多く、臓器合併症26%(74人)と4人に1人が何かしらの臓器異常を有しているという結果でした。また、小児がん晚期合併症の累積発症率は増加傾向にあり、プラトーに達しません。治療後30年以降も合併症が発症しています。St. Jude 小児病院からの報告では、小児がん経験者において45歳までに健康上の問題を抱えている人は95.5%と、殆どの方が抱えているという結果でした。

石田也寸志先生のデータ(小児がん経験者のQOLと予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究)によると、16歳以上の小児がん経験者185名を対象に調査したところ、晩期合併症を有する割合は男性50%、女性64%と半分以上の人が何らかの晩期合併症を発症しています。小児がん治療終了後AYA世代や成人期になっても、小児がん経験者は長期に渡るフォローアップが必要です。

小児がんは成人がんと違い肉腫が中心であり多種多様な疾患が含まれます。成人がんだと症例数は年間97万人登録されていますが、小児がんは2千人、AYA世代(15-39歳)でも2万人と症例数が少ないです。小児は強度の強い治療へ耐性があり、集学的治療を行います。また、治療時期はまだ発達・発育の成長段階の途中です。精神的・心理的面で治療時の意思決定が自分よりは親の決定であり、治療終了後の人生が長い(60年以上)ことが見込まれ、治療終了後に様々なイベント(就学・就職・結婚・妊娠・出産)が待っていることで、様々な問題が存在します。(自分と同じ疾患の情報が少ない、治療後様々な晩期合併症が出現する可能性がある、正常な発達・発育への障害が出る可能性がある、自分の疾患についての理解が乏しい、治療後の人生が長くその後の生き方に影響を及ぼすなど)

小児がん経験者の死因を見ると、1位は発がん(再発・二次がん)ですが、2位に心臓血管系合併症が死因に関係するという報告があります。そこで我々は心臓血管系合併症の晩期合併症を研究しています。

心毒性のある薬としてアントラサイクリン系抗がん剤が危険因子とされています。アドリアシン(ADR)を1と換算すると、ダウノマイシン0.85、イダマイシン5、ノバントロン4、テラルピシン0.6となります。成人ではADR換算で450mg/m²は危険とされていますが、小児では容量依存性ではなく、低用量でも使用すると心臓血管系合併症の危険があるとされています。アントラサイクリン系抗がん剤以外にも、治療時5歳以下や造血幹細胞移植、胸部放射線照射も危険因子となっています。

研究の背景は、心エコーでの2次元スペクトルトラッキング法(2DSTE)による左室心筋 deformation 指標、特にGlobal longitudinal strain(GLS)はanthracycline系薬剤(ACT)使用のがん生存例における潜在性心筋障害の早期検出と心筋障害予測に有用である。また、3次元スペクトルトラッキング法(3DSTE)エコーによる左室駆出率に異常を認めない小児がん生存者においても、3方向(長軸・短軸・円周性)のストレインおよびねじれのtwistは健常例に比較して低下していると報告されている。また、3方向ストレイン中、長軸のlongitudinal strainは左心室内膜側病変を、円周性のストレインおよびねじれは左室心外膜側病変を主体として反映されているという報告がありますが、これが小児がん生存例において臨床的意義は不明であるという報告もあります。

そこでスペクトルトラッキング法エコーの解析(スライド)心臓の壁運動を2点の距離を測って解析します。

長軸・短軸・円周性のストレインで、心筋障害の早期の指標になるという報告から研究してきました。

2次元エコーにおいてEFやFSなど数値で異常が出ない症例の、中核のところの原動異常を認めている症例があり、左室の全体的な機能とどのようにリンクしているかという報告はされていないが明らかになっていません。左室の壁運動異常がある例と異常のない例、他にコントロールとして健常群の3郡で比較すると、年齢や肥満BMI、トロポニンやNT-proBNPなどバイオマーカー、アントラサイクリン系の投与量含め大きな有意差はありませんでしたが、3次元スペクトルトラッキング法のエコーでは壁運動異常がある例が、グラフを見ると異常値が高いという結果が出ています。このような背景を経て、左室駆出率に異常を認めない無症候性小児がん生存例における3DSTEでの心機能障害の検出、特に3方向ストレインの臨床的有用性を明らかにすることを研究目的としています。

研究デザインは単一施設横断研究で、対象は無症候性小児がん生存者49例、平均年齢16.1歳、女性29%と男性の方が多く、平均治療後経過観察年数は9.5年±3.3年、ACT投与平均累積量は230mg/m²となっています。選択基準としてEFが53%以上を正常例とし、ACT系薬剤治療後経過期間5年以上、再発例は除外し、高血圧・糖尿病など冠血管危険因子保有例は除外しました。疾患の内訳は、急性リンパ性白血病15例、神経芽腫12、急性骨髄性白血病7、骨肉腫7、横紋筋肉腫3、非ホジキンリンパ腫2、ホジキンリンパ腫2、肝芽腫1です。

計測は東芝超音波装置(Artida)を用い解析を行いました。3Dエコーで長軸の方向のストレイン(GLS)、円周方向ストレイン(GCS)、中心方向ストレイン(GRS)、ねじれ(Torsion)を計測し、組織ドップラー法で僧帽弁輪部中核側E/e'、心内膜および心外膜側の運動を考慮した心臓挙動指標(Combined Strain)を定めGLS×GCSで評価しています。我々が以前発表したデータでストレイン低値基準(年齢をマッチさせた健常対象22例から求めた各ストレインの-0.2SD以下)Cut off値 GLS:-12.3%、GCS:-25.3%、GRS:25.7%となっています。結果から何かしらのStrainの低下を認めている例は59%と半数以上でした。GLS低値16.3%、GCS低値30.6%、GLS+GCS低値12.3%でした。GLSとGCS正常群がグループ1、GLS低下グループ2、GCS低下がグループ3、どちらも低下をグループ4として分類し、4群間で年齢・治療後の期間・アントラサイクリン系抗がん剤累積投与量・Radiationの有無・EF・3Dの指標などを計測比較しました。GLSとGCSで分けているのでそこで有意差を認めているのは当然ですが、経過年数の項目ピッチが0.043、GRSでも低値で有意差を認めている傾向となっていますが、そのほかには大きな差は認められません。また、この結果を図で示すとComb-S(GLS×GCS)は正常群とGLS-GCS単独低下例の有意差は無くなるため、おそらくそれらの単独低下例は相反する壁運動の対象作用によって相互的な干渉作用があるかと考えています。また、Comb-Sと治療後経過年数の関係を

ROC 解析すると、各ストレイン低値を予測する治療後経過年数の ROC 解析では 10 年を過ぎたもので Comb-S の低下、最も危険度の高いものは Odds ratio として 6.0、これが 10 年という結果になっています。やはり 10 年を過ぎると Comb-S が低下しているという解析結果となっています。

以上の結果から治療後平均 9 年経過した無症候小児がん生存例で GLS/ GCS 単独もしくは両者に低値を示した例は約半数 (59%) に存在しましたが、GRS 低値は認めませんでした。低値を来した GLS および GCS により患者を 4 群に分類し臨床データを比較すると、3 方向ストレインと経過年数のみ 4 群間で有意差を認めました。また、グループ 2 と 3 の間に Comb-S の有意差がなかったことから、両ストレインは相補的に作用して LVEF を維持している挙動特性が伺われました。両ストレインに低下を来したグループ 4 群では内膜側・外膜側両方の心臓挙動低下が疑われました。Comb-S では経過年数・GRS に有意相関し、重回帰分析で Comb-S に最も関与する因子は経過年数でありました。ROC 解析による心臓挙動低下を予測するのは経過年数の Cut off 値は 10 年で Comb-S が最も感度の良い指標でした。以前の報告で無症候小児がん生存例の約半数で 10 年以内に心エコーでの左心機能異常もしくは構造異常が検出されています。また、最近の検討では、無症候小児がん生存例の 27% に 5 年間の経過観察で左室内径短縮率 (FS) 低下を認め

ています。これらの異常の出現頻度は 3DSTE を使用したストレイン低値例の頻度とほぼ一致すると考えています。

一般的な LVEF が維持されている ACT 使用無症候小児がん生存例でも、治療後 10 年以上経過すると心臓挙動が低下し、各ストレインが相補的に作用し心機能を維持している様相が明らかとなりました。心臓挙動低下例では潜在性心筋障害早期検出のため綿密な経過観察が必要であると考えます。今後はストレインが低値した例が 1 年 2 年と経過すると、どのようなストレインの経過をたどるかどうか、また最近では左房や右室なども心機能障害の早期検出の指標となっているため、その機能異常も同じように解析できたらと考えています。日本大学板橋病院の長期フォローアップ外来では担当専門医 3 名で週に 3 回程度行っています。その他に発達心理・内分泌・循環器・小児外科・腎泌尿器・生活習慣病、他に 3 年ほど前から成人 (高校生以上) の造血細胞移植フォローアップ、耳鼻科・眼科・歯科などの科は月から金曜であればコンサルトをかねて受診してもらっています。成人 (AYA 世代含む) の方々、他院で治療を受けた患者さんも他診療科と連携しフォローアップしています。患者ごとにオーダーメイドなフォローアップスケジュールの立案、Ei 手帳 (JPLSG) の作成を行い、地域の医療施設やかかりつけ診療所と連携し情報共有を行っています。