

ランチョンセミナー

小児がん治療および治療後の問題は？

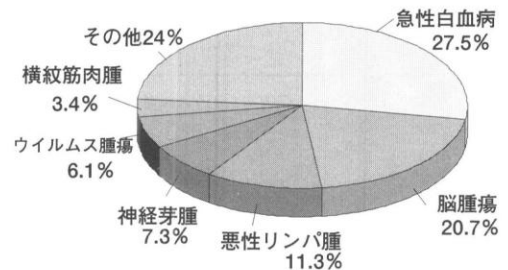
河野嘉文* (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児発達機能病態学分野)
 永利義久, 岡村 純 (国立病院九州がんセンター小児科)

I. はじめに

一般によく知られているように小児がんの治療成績の向上は著しく, 小児急性リンパ性白血病 (ALL) の標準危険群では80%以上の長期生存率が期待できる時代となっている¹⁾。ALLだけでなく多くの小児がん患児の長期生存率はよくなったものの, 同時に治療過程での合併症による晩期障害も大きな問題となりつつある。本稿では小児がん患児の治療および治療後の問題点について, 主に国立病院九州がんセンターでの経験をもとに記述する。

II. 小児がんの種類と治療成績の変遷

わが国では小児がん学会およびがんの子どもを守る会が中心となって小児がん患者の登録事業が実施されてきた。小児科または小児外科で治療された患児はほぼ100%登録されているが, 他の外科系の診療科で治療しながら登録されていない症例もあると推測される。本邦における小児がん発生頻度に関するデータと米国におけるデータの違いは, 単純に民族差ということだけではなく, 登録システム (言い換えれば捕捉率) の違いかもしれない。日本における各種小児がんの発生頻度と少し異なる点もあるが, 参考までに米国での統計を図1に示した。成人と異なり, 小児がんは肉腫が中心でその約1/3が白血病である。小児人口1万人に一人の発症率と言われている小児がんであるが, 大学病院やこども病院を中心とした全国の医療機関で治療されるため多数例での解析は難しい。小児内科



(Principle and Practice of Pediatric Oncology, 3rd edition, 1997)

図1 小児がんの頻度

米国における小児がんの種類を頻度の多い順位に6つ示している。わが国のデータとの違いは, 急性白血病が27.5%と1/3以下であること, 神経芽腫の頻度が7.3%と低いことなどである。

医が扱う白血病では, 比較的症例数が多いこと, 治療研究が早期に開始されていること, さらに薬剤の種類や投与方法が限られていることなどの理由で時代を越えて比較することがしやすい状況にある。

小児ALLの治療成績は図2に示したように時代とともに良くなっており, 標準危険群における最近の長期生存率は80%に達すると予測されている^{1) 2)}。

一方, 骨髄移植などの造血細胞移植術 (HSCT) を必要とする患者も存在し, その治療遂行には種々の犠牲を強いられることもある。発症後5年以上生存した小児がん患児の死亡原因を調査研究した報告があるが, 一般的な死亡率は小児がんを発症しない群の10.8倍もあり, 原疾患の再発 (67%) 以外の死亡原因は二次がんと心合併症であると報告されている³⁾。二

* 河野嘉文 鹿児島大学医学部小児科学講座 〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1
 Tel: 099-275-5351 Fax: 099-265-7196

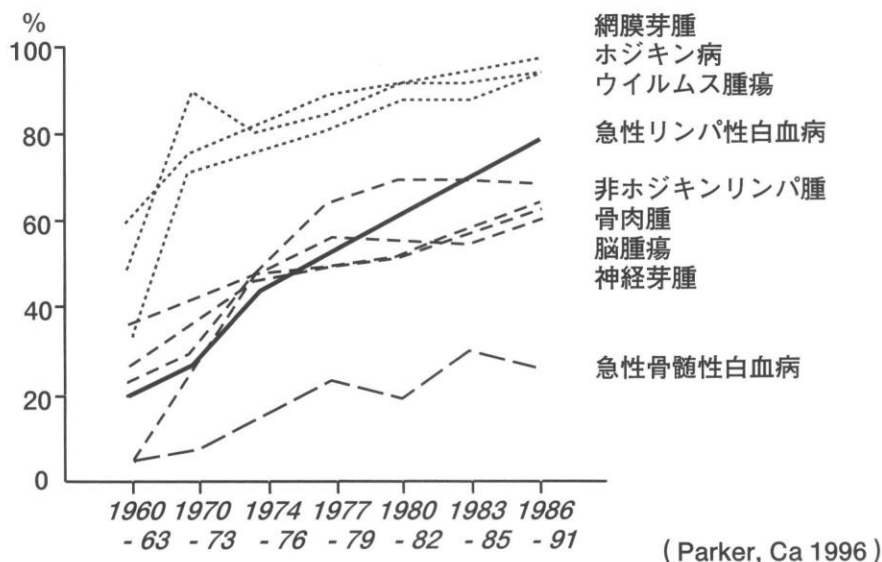


図2 小児がん患児の生存率
年代別の生存率データを文献²⁾より引用した。急性骨髄性白血病については近年急速に改善し、現在では60%程度の長期生存が期待できるようになっている。

次がんは大きな問題であるが、原疾患を治癒できずして二次がんの問題を語れないことも現実であり、現状では二次がん発症のリスクが明らかになっている薬剤の使用法の工夫等で予防するしかない。

Ⅲ. 小児 ALL に対する治療

九州山口小児癌白血病治療研究グループ (KYCCSG) では1984年からALLを中心にグループ研究を開始し、現在は4代目のプロトコールにしたがって臨床研究を遂行している。その治療戦略の基本理念は「いかに合併症・後遺症の少ない治療で治すか」というものである。これはKYCCSGに限ったことではなく、国内外のすべての小児ALL治療従事者の基本理念でもある。いかに晩期障害を少なくするかというテーマの対象になったのは、治療経過とともに心臓への蓄積毒性が問題になるアントラサイクリン系薬剤と、中枢神経白血病の予防に有効な頭蓋放射線照射であった。表1にその目的を達成するための減量経過を示した。長期生存率はプロトコール毎に良くなっているため、確実に減量は達成されてきたと考えられる。しかし、「治りやすい」標準危険群に分類されてもなお

表1 小児 ALL の治療法の減弱と成績の変化

実施年代とプロトコール名	アントラサイクリン量 (mg/m ²)	頭蓋照射量 (Gy)
1984~1990		
AL841 (SR)	450	18
AL851 (HR)	450	24
HR88 (HR)	450	24
1990~1996		
LR90	180	0
IR90	280	15
HR90 (HR)	280	18
1996~		
AL96-SR (SR)	95	0
AL96-HR (HR)	195	18

SR：標準危険群，HR：高危険群

約20%の症例が死亡しているし、高危険群では40%程度が5年以内に死亡している。それらを救済する目的でHSCTが施行されてきたが、移植術に関連する合併症やそれに起因する10~20%程度の死亡例などの問題は解決されていない。

小児ALLの治療をさらに改善するためには、新規抗がん剤の開発が不可欠な要素となる。現

在使用されている抗がん剤は、プレドニン、ロイナーゼ、ダウノマイシン、メソトレキセート、ロイケリンなど40年前と同じである。同じ薬剤を使用しながら治療成績が向上した理由は、抗がん剤の髄注と頭蓋放射線照射による中枢神経白血病の予防と治療の確立であった⁴⁾。今後の更なる向上のためには、薬剤の発展がなければ難しいことは自明の理である。

IV. HSCT 後の障害

化学療法に感受性があり長期生存率が高い小児 ALL では、HSCT による治療は基本的に第一寛解期では実施されなかった。この理由として挙げられることは、現在行われている HSCT の安全性の問題である。HSCT 施行症例の生存曲線を見れば一目瞭然であるが、20%程度の合併症死を想定しておかねばならないのが現実である。全体の治療成績が悪かった時代には20%程度の合併症死は小さな問題であったが、標準危険群で80%高危険群でも60%が長期生存でき

る現状では、完全寛解期にリスクの高い治療を試みようと考えられないのも当然である。また、このようなリスクを背負って治療して長期生存できたとしても、図3に示したように身長や体重への影響は必発であった。この図からわかるように、24Gyの頭蓋照射を含む約3年間の化学療法より1回のHSCTの方が成長に対する影響が大きいのである。

全体的に予後が良くなっている小児 ALL の中で第一寛解期に HSCT を行うべきとされていたのは、化学療法単独では極めて予後の悪いフィラデルフィア染色体 (Ph+) 陽性 ALL 症例だけであった。Ph+ ALL 症例では寛解導入療法後早期に HSCT を実施してきたため、九州がんセンター小児科における長期生存率は80%程度となっている。単純に生存率だけからみれば、Ph+ ALL 以外の高危険群の ALL 症例よりよいという逆転現象がおきている。実際には HSCT 後の合併症や後遺症を評価に加えると、どちらが良いか簡単に結論を導くことはできな

移植なし(頭蓋照射24Gy)

同種移植あり

男児 (n=5)

男児 (n=4)

女児 (n=6)

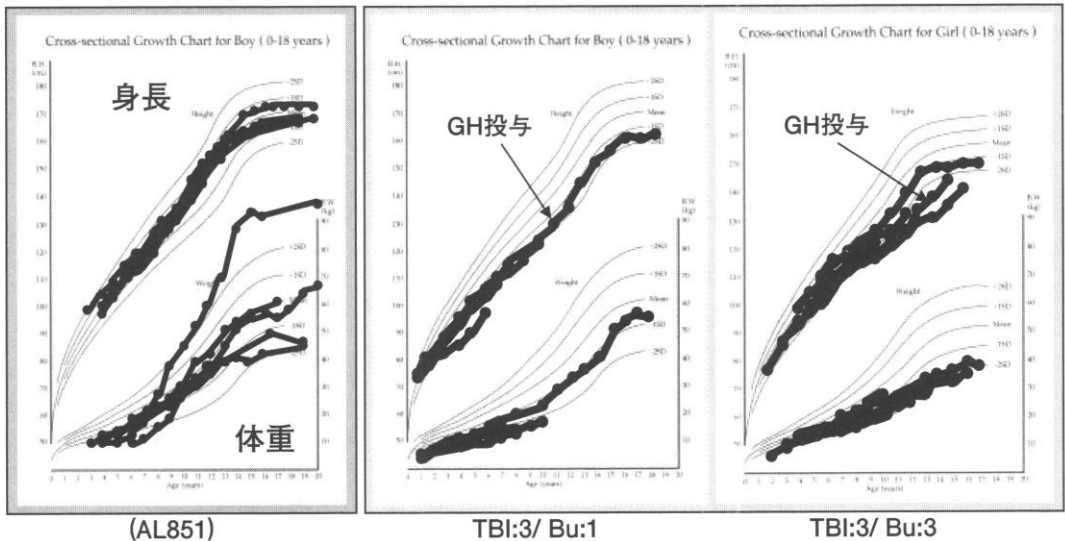


図3 成長に及ぼす造血細胞移植の影響

九州がんセンター小児科で骨髄移植を受けた6歳以下の患児の中で、5年以上経過観察されている長期生存例を解析した。移植術を受けていない症例では、たとえ24Gyの頭蓋照射を受けていても身長は標準であったが、同種移植を施行された症例では低身長が著明となった。

AL851: KYCCSGのプロトコール名

TBI: 全身放射線照射

Bu: プスルファン (移植前大量化学療法に投与された)

いが、現在の ALL 治療戦略の問題点の一つである。

V. 小児がん克服後の社会生活

小児がん患者が多くの困難を克服して社会復帰を果たしても、まだまだ障害が多く残されているのが現状である。通学・通園に関する問題、職業選択や結婚に際しての身体的・精神的諸問題、さらに生命保険等への加入拒否など枚挙にいとまがないという表現がふさわしいと考えている。それらの根底にはある種の「先入観」があるので科学的なデータをもとに認識を変えていく必要がある。小児がん克服者の妊娠出産に関係する科学的なデータとしてどのような事実が確認されているのか調べると、①先天奇形や小児がん発症リスクは高くない、②ウイルス腫瘍で腹部放射線照射を受けた女性患者は自然流産の頻度が高く新生児死亡率のリスクも大きい、③ホジキン病で化学療法と放射線療法を受けた患者では自然流産のリスクが大きい、などがある⁵⁾。

日常診療の中で退院後の患児の QOL がどの程度まで把握できているか疑問であるが、九州がんセンター小児科で治療した患児の追跡調査で、永利らは48%の患児が治療終了後の学校生活で学力以外の問題に直面したことを確認した。長期間の入院生活による精神的後遺症や社会の偏見に基づく諸問題である。これらは簡単に薬剤が進歩すれば、あるいは移植方法が進歩すれば解決する問題ではなく、現在の日本の医療事情そのものに起因している。小児がんで入院した子ども達の付き添いを「結果的に強要している」事情、ソーシャルワーカーなど医師・看護師以外の立場からの患者・家族支援の不足、病院のアメニティの貧困さなど、小児医療の現場で働くものの努力だけではどうしようも

ない問題が山積している。世界の先進国と名乗りをあげて ODA で世界各国の経済支援をしている日本で、将来を担う人材の命をかけての治療に対する支援が少なすぎることを嘆かざるをえない。

おわりに

諸問題を抱えながらも小児がん治療成績は向上している。結果として、現在では治療が目標ではなく、後遺症のない治療が目的になってきた。それを達成するためには小児医療に直接携わるスタッフの努力だけでなく、社会全体の支援が必要である。日本が小児がん治療の先進国として認められるような環境整備を強く期待する。

参考文献

- 1) Rubnitz JE, Pui CH : Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2003 ; 29 : 31-44.
- 2) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA : Cancer Statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996 ; 46 : 5-27.
- 3) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Related Articles: Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer : the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 : 3163-72.
- 4) Pui CH, Evans WE: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998 ; 339 : 605-15
- 5) Blatt J. : Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999 ; 33 : 29-33.