

総 説

小児がん治療の進歩と課題

～長期生存患者の健康問題を中心に～

別 所 文 雄

I. はじめに

小児のがんが子どもの重要な健康問題であることは言うまでもないことである。それは、小児のがんは、1歳から14歳までの死因の第2位を占めていることから言えることであるが、そればかりでなく、予後が改善し、その結果長

期生存者が増加するにつれて、これらの小児のがんの経験者に今までにない新たな健康問題がさまざまな形で現れてきていることから言えることである。

現在では、小児がん患児全体では7割以上が長期生存するようになってきている。図1は東京大学医学部附属病院小児科および杏林大学医学部

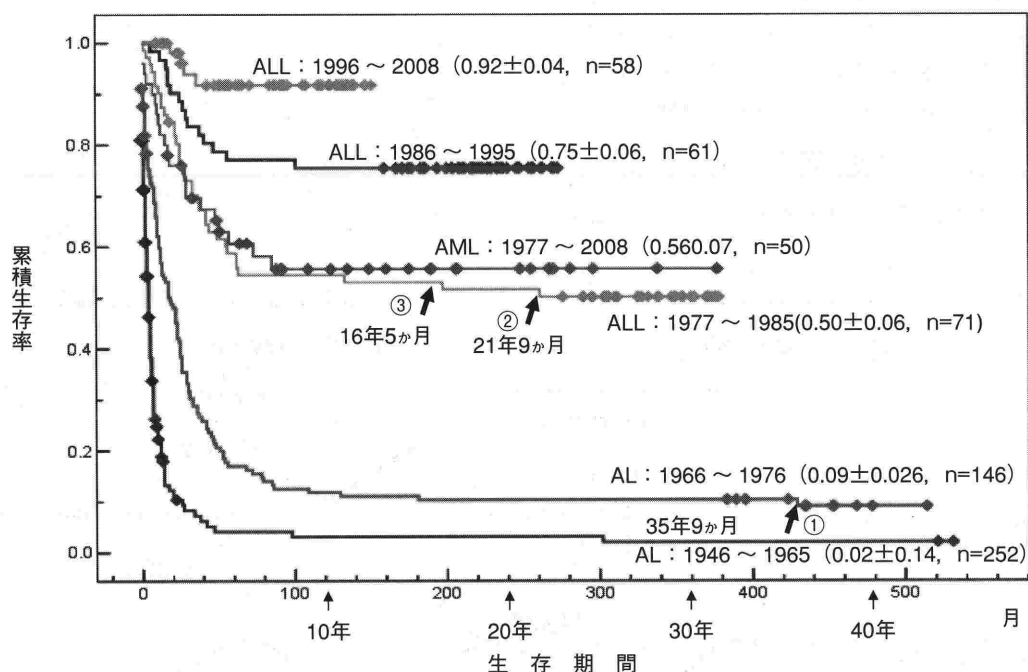


図1 白血病の治療成績の変遷（東京大学+杏林大学1946年～2008年）

1977年以前の白血病の分類はわが国独特の基準に従って行われていたため、1977年以前については、この図では急性リンパ球性白血病と急性骨髄性白血病とを区別せず、白血病として一括している。①、②、③の矢印は、晩期再発と思われる症例。

杏林大学医学部小児科

別刷請求先：別所文雄 杏林大学医学部小児科 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

Tel：0422-47-5511 Fax：0422-47-8181

付属病院小児科で診療した白血病患者の予後の変遷を、第2次世界大戦終了直後からみたものである。このように、白血病だけを取り上げてみると、患児の8～9割が長期生存している。この結果、現在では15歳以下の小児の1,000人に一人が小児のがん経験者となろうとしている。

小児のがんの経験者が集団としてこれだけの数になると、個々の経験者の特殊な問題に個別に対応するだけでなく、「特殊な集団」としてその健康問題を取り上げ、その対策を考える必要が出てくる。

これらの小児のがんの経験者が抱える健康問題としては、1) 晩期再発あるいは2次がん発生の危険性、2) 各種臓器障害、3) 次世代（生殖）関連の問題、4) 就学、修学、就職、生命保険加入制限などの社会生活上の問題、5) 精神心理的問題などの患者本人に関わる問題と、6) 患者のきょうだいを始めとする家族の問題などが考えられる（図2）。以下では、まず小児がんの治療の進歩の跡をたどり、その結果新たに生じているこれらの問題について概観する。

II. 小児がんの治療の進歩と現状

小児がんの治療の進歩を考えると、白血病

の治療の進歩の過程を考察することが有用である。それは、第1に白血病が小児がんの3～4割を占める代表的なものであること、第2に白血病は全身に播種したがんであるという側面を有しており、診断時にすでに全身に播種している、あるいはその後の経過中に急速に播種する傾向を示す小児のがんのモデルと考えられていることによる。

白血病の治療の進歩のためには、新薬の開発が重要であるように思われがちであるが、現在白血病の治療に使われている薬剤のほとんどは30年前に出そろっている（表1）。治療の進歩

表1 白血病治療薬開発の歴史

報告年	報 告 者	薬 剤
1961	Frei, et al	Methotrexate
1962	Sullivan, et al	6-Mercaptopurine
1966	Pierce, et al	Cyclophosphamide
	Karon, et al	Vincristine
1967	Wolff, et al	Prednisone
1968	Holton, et al	Daunomycin
	Howard, et al	Cytosine arabinoside
1970	Beard, et al	L-Asparaginase
1972	Whitehouse, et al	Adriamycin
1975	Rivera, et al	Teniposide & Etoposide

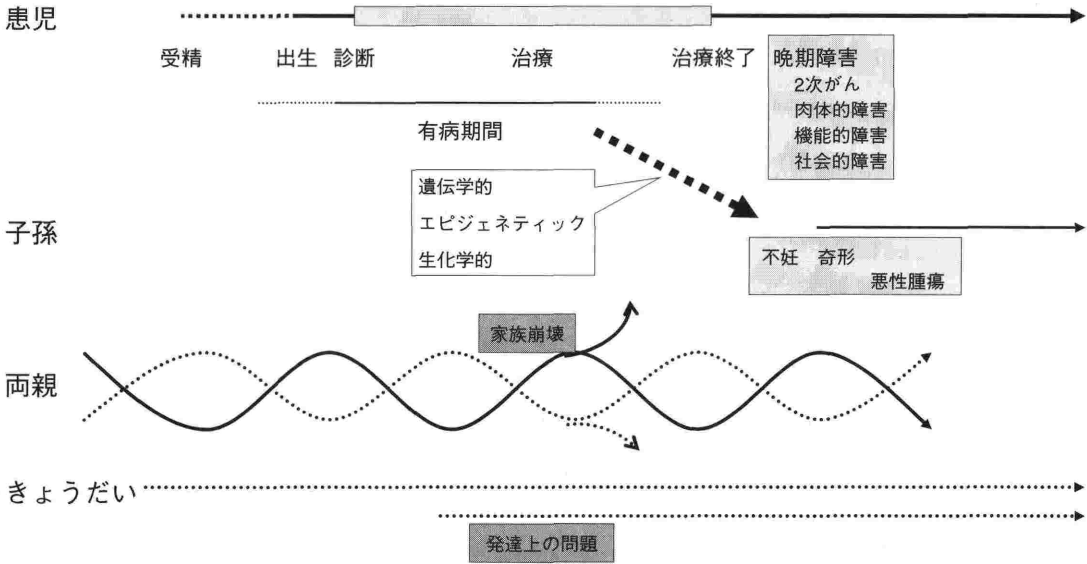


図2 小児がん患者を取り巻く諸問題

白血病の発生、診断、治療、治療終了の各時期と家族の関わりと発生しうる諸問題を模式的に示した。

表2 白血病の治療の歴史

年 代	治 療	生存期間 (中央値)
～1948	特異の治療はなし	5 か月
1948～1950	葉酸拮抗薬&副腎皮質ホルモン	9 か月
1952	プリン拮抗薬	12 か月
1961～1963	Vincristine & Cyclophosphamide	14 か月
1965～	多剤併用療法	> 3 年
1968～	多剤併用療法&中枢神経系白血病予防	> 5 年
1970s ～	予後因子による層別化治療	
1976	多剤併用による早期強化療法 (BFM)	

下線は、治療成績を飛躍的に向上させた治療

はそれらの薬剤の使い方の進歩である (表2) とともに、薬剤に対する聖域である中枢神経における白血病の存在を意識した治療 (total therapy) の導入によっている。薬剤の使い方の進歩としては、多剤併用療法の導入、支持療法を駆使した投与量の増量、投与方法の工夫などが挙げられる。その結果は、脳脊髄液中への薬剤の注入量の適正化のように、有効性を高めると同時に副作用を減弱させるような場合もあるものの、一般的には正常組織への傷害性の増強ももたらしている。

Ⅲ. 健康問題

小児がん経験者が多くの健康問題を抱えていることが明らかになっている。晩期障害研究グループ (Childhood Cancer Survivor Study) によれば、10,397名の長期生存者の62.3%が少なくとも1つの慢性障害を有し、27.5%は生命を脅かすほどの重篤な障害を有している。その有病率は、きょうだいの3.3倍に、生命を脅かすほどの重篤な障害では8.2倍にのぼり、小児がんの診断後30年の時点での累積有病率は73.4%

で、重篤なものに限っても42.4%にのぼるとい¹⁾。

ここでは、特に問題となるいくつかの事柄を取り上げてみる。

1) 2次がんおよび晩期再発

小児がん経験者にとって最大の関心事は再発であり、「寛解」がいつ「治療」になるかということであろう。成人がんでの5年を小児がんにも当てはめる考えもあるが、発育の早い小児がんでは、例外もあるが多くの場合再発の危険期間はより短いと考えられる。むしろ小児がんの場合には2次がんの発生がより大きな問題と考えられる。

一部の遺伝性の腫瘍の患者やがん家系の一員である患者には当然特別な医療上の対応が必要であることは言うまでもない。しかし、長期生存患者が増えるに従い、治療によって発生したと思われる白血病やその他の腫瘍の発生が問題となっている (表3)。

近年、白血病の極めて長期にわたるフォローの中で、初発時と同様の性格を有する白血病の

表3 急性リンパ球性白血病治療後の2次性原発腫瘍の発生

患者数	SMN 数	観察期間	累積発生率	相対危険率 (倍)	SMNの種類と数				文献
					脳腫瘍	甲状腺癌	白血病・悪性リンパ腫	その他	
9,720	43	2 か月～16年	15年で2.5%	7*	24**	3	10	6	2
198	3	8 年～10年		5.3	1	1	1	0	3
1,815	20	～25.5年	15年で5%†		4	?	5	11-?	4
5,600	19	4 年～14年		9	3	3	7††	6	5
合計	107				54	7+?	23	23+?	

SMN: 原発性2次性腫瘍

* : 脳腫瘍のみでは22倍

** : 5歳以下では脳腫瘍の占める割合が高い

† : 5年で1%, 10年で2%, 20年で8%

†† : 白血病はなし

発生が見られることが知られるようになり、再発であるのか2次がんであるのかの判断が困難な場面に遭遇することがある。2-hit説によれば、少なくとも一部の白血病では、治療によって2つ以上のヒットを持った白血病細胞が治療で消失した後も第1ヒットを持ったクローンが生き残り、これに2つめ以降のヒットが発生して再発することが証明されている⁶⁾。われわれも診断後13年目、19年目、35年目に同じ表現形のALLが再出現した例を経験している(図1の矢印①, ②, ③)。これらの例について、1ヒット目の異常の残存の証明を試みているところである。

2) 臓器障害と長期生存後の原発腫瘍以外の原因による死亡

小児がん経験者には心臓、肺、腎臓など、さまざまな臓器に機能異常、形態異常が見られる。ここでは個々の臓器の障害について詳述する余裕はないが、特に注意が必要なものとして、anthracyclineによる心障害⁷⁾、造血幹細胞移植を受けた患者、胸部へ放射線照射を受けた患者、cyclophosphamideを大量に使用された患者などでの慢性肺疾患⁸⁾、放射線照射による血管障害⁹⁾など、長時間の経過後に明らかになることがある障害がある。

小児がん経験者では、そのきょうだいに比し、3倍以上の死亡リスクがあり、特に放射線照射やアルキル化薬による治療を受けた場合には相対リスクは6倍近くになるということが報告されている¹⁰⁾。この報告よりも治療が強化されている現在の患者についてはさらにリスクが高い可能性がある。

3) 発達・発育上の問題

低身長、肥満、思春期早発症、性腺機能障害、その他の内分泌障害などについては、長期生存者が増加し始めた1970～1980年代に多数の報告がなされている。これらの多くは、正しく認識されることによって補充療法や生活習慣の改善など、適切な医療によってある程度の改善が得られる。また、急性リンパ球性白血病患者の脳機能の障害の場合には、頭蓋への放射線照射を避けることによって改善されるようになって

た¹¹⁾ように、治療法の改善によって解決されたものもある。

心的外傷後ストレス障害(PTSD)をもった長期生存者は対象の9%とあまり多いとは言えないものの、そのきょうだいと比べると、長期生存者ではきょうだいの3.8倍になるといわれ¹²⁾、病気であること自体を含め医療を受けることそのものが発達・発育上の問題を引き起こしているものと思われる。

IV. 社会的問題

1) 家族の問題

小児がんの子どもを抱えることは家族に対して多大な負担となる。経済的には、医療費の公費負担制度によって相当程度家庭の負担は緩和されているが、両親^{13,14)}にとつての、場合によっては祖父母を含む関係者にとつての、精神的な負担、看護のための肉体的負担、どうしても患児を中心とした生活になってしまうために生じる患児のきょうだい¹⁵⁾の生活上の負担など、サポートを必要とするさまざまな問題が存在する。

小児がんの家庭にかかる負担は、場合により家庭崩壊を来しかねないほどのものであるといわれる。確かに、診療していると姓の変更に出会うことが時にある。そして、これに関与する要因の分析なども存在するが、実際に家庭崩壊にいたる例がどれほどあるのかということについてのデータはわが国では見当たらない。米国の調査によれば離婚率は1.19%で、予想に反して一般人口での2.03%よりもむしろ低かったという¹⁶⁾。

2) 社会生活の問題

小児がん経験者、特に脳腫瘍患者、頭蓋照射を受けた白血病の患児などの場合は、認知機能、学習機能などの低下に伴って十分な教育が受けられない、また社会的差別を受けやすいなどが相まって社会的適応性に問題が生じていることも少なくない^{17,18)}。

就職の問題、結婚の機会の問題などと共に、社会生活上の問題として、生命保険の加入の問題がある。調査報告によれば¹⁹⁾、多くの小児がん経験者が生命保険への加入に困難を感じてい

る。小児がん経験者の加入に関しては、保険会社の82%が加入可能としているが、可能である場合でもさまざまな条件を付している。小児がん経験者の75%が加入できればしたいとしながらも65%が生命保険に未加入であった。未加入者の18%は拒否されたためであったが、58%は始めから加入できるとは思っていなかったためであり、多くが加入が困難と感じている様子うかがえる。

V. 次世代の問題

次世代の問題に関係しては、不妊の問題、妊娠できた場合の児の健康の問題がある。造血幹細胞移植、特に全身照射やBusulfanを前治療として用いた場合、アルキル化薬を含む化学療法、特に思春期に入る前後の時期の女性の場合、横隔膜下への放射線照射、睾丸への放射線照射などは不妊の原因となることがあるが、多くの場合児をもうけることが可能である。そして、得られた児については奇形の頻度や、悪性腫瘍を発生する頻度などは一般人口と比べて大差がないことを示す報告が多い²⁰⁾。

近年、発生途中における環境因子による影響としてエピジェネティックな効果が注目されており、遺伝子変異の導入や、生化学的な効果などがない場合においても出生後の児への影響があり得ることが示されており、成人になってからの健康問題への影響を考えると無視できないものとなっている²¹⁾。

VI. 今後の課題

1) QOLの高い治療を目指して

治療に関する最大の課題は、QOLの高い治療を目指すことである。治療率の向上のためには、単に強度を上げることによる方法は限界に近づきつつあり、より腫瘍特異的な、さらには患者に特異的な治療を見つけ出す必要がある。

同じ薬剤でも個々の患者の薬理学的特性に応じた投与量の設定により、必要で十分な薬剤の使用が可能なが示されている²²⁾。久しくなかった有効な薬剤の登場についても、Ph陽性CMLに対する画期的な薬剤の登場以来、さまざまな腫瘍特異的なキメラ遺伝子産物に対する小分子インヒビターの開発が進められており、

さらにB細胞腫瘍に対する抗CD20抗体による治療やCD33陽性急性骨髄性白血病に対する細胞毒結合抗CD33抗体による治療（いわゆるミサイル療法）などを始めとする抗腫瘍抗体の開発や臨床への応用が始められている。

治療に関しては、このように患者の特性と腫瘍の特性を考慮した治療の特異性の向上が今後の課題になる。図2の薄い網掛け部分に対する対策の1つは発生した障害の認識とそれに対する対策であり、根本的にはこのような抗腫瘍療法の工夫によるその発生の予防ないしは最小化である。しかし、この根本的な解決には時間がかかるし、どのように進歩しても皆無になるとは思われない。そこで必要なことは、障害の認識とそれに対する対策であるが、そのためには図3に示したような医療体制が必要である。ところが、日本の現状は思春期以降の部分がほぼ欠落している。思春期に対しては、思春期医学を含め、小児科医が中心となってその体制を整えつつあるが、それ以降については全く手つかずの状態であり、その構築が今後の最大の課題かも知れない。

2) 小児がん経験者を取り巻く環境の整備

図2の濃い網掛けの部分、医療のみでは解決不可能な問題であり、小児がん経験者を取り巻く環境の整備が必要である。

1つには修学の問題がある。入院中にしろ、通院中にしろ小児がんの子どもたちも、年齢相応の教育を受けることができねばならない。学齢期以前の子どもにとっては院内保育の充実が必要であるし、学齢期の子どもにとっては、原籍の学校の設立母体のいかに関わらず、また設置形態の如何に関わらず、院内学級と原籍の学校との移行が可能でしかもそれがスムーズである必要がある。健やか親子21の中間報告²³⁾によれば、目標100%の達成率に対して、院内学級は26.1%、遊戯室は37.0%に過ぎず、むしろ設定時点（それぞれ30.1%、68.6%）よりも悪化しており、早急な改善が求められる。

また、就学や就職に際して小児がん患者であることあるいはあったこと（既往歴として小児がん罹患があること）、現に障害があることなどによって差別があつてはならない。学校の設

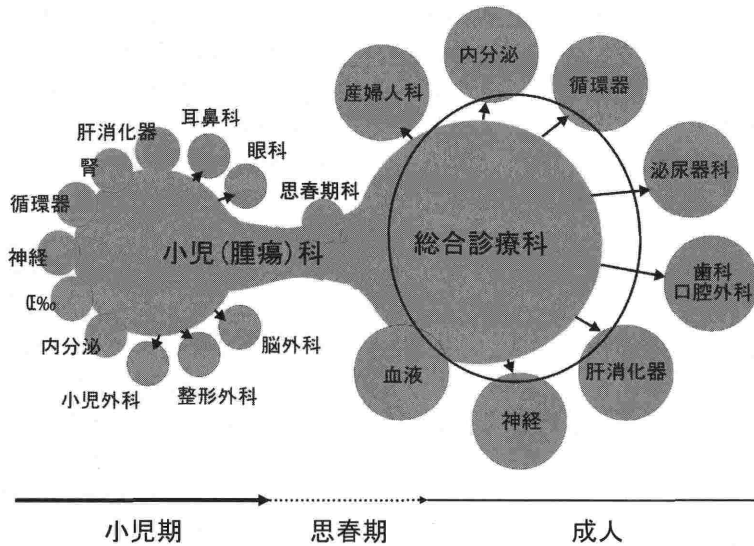


図3 小児がん患者に必要な医療体制

成人病の監視が必要な年代になったときの診療体制が必要であるが、真の意味での成人についての総合診療科がないに等しい現在、50歳に手の届く小児がん経験者も小児科医がその役割を担っているのが現状である。

備が整っていないなどの理由で車いすを必要とする子どもの受験の機会を奪うことなどはもってのほかであろう。

小児がんの子どもを抱える家族にはさまざまな負担がかかる。これらの実態を明らかにし、これを支える社会的仕組みの充実が必要である。これまで、わが国においては目の届かなかった領域であり、近年少しずつ研究がなされるようになってきているが、まだ数も少なく、その質も不十分なものが多い。

VII. 結びに代えて

小児がんも生存できればよいとする時代は過ぎ、小児がんを過去の経験として扱うことができる元患者は、生まれてからそれまでに経過した時間を遙かに超えた長い時間生活していくことになる。社会の中でのこれからの長い生活を充実して過ごすことができるための環境を整えることが小児がん医療の大きな課題の1つである。

小児がん経験者を巡る諸問題については未だに十分な社会的認知を得られているとは言いがたい。これは、小児の希な疾患の患者を巡る諸問題²⁴⁾と共通した点である。これまで述べた社会的諸問題は、社会全体から見ると小児がん経験

者は希な存在であることによっている。

最後に、小児のがんの公費負担制度に触れたい。小児慢性特定疾患の公費負担制度は、小児がんもその対象疾患の1つとして恩恵を受けてきた。一時継続対象年齢が15歳未満であったものが20歳に達するまでとなったが、その後のこの制度の法制化に伴い、治療終了後5年までに制限されることになった。小児のがんの診断年齢のピークが2～6歳前後であることを考えると、多くの患者では継続対象の年齢上限が引き下げられたということの意味している。効果の明確ではないがん検診の受診率の向上を目指すよりも、既知の、そしておそらくそれ以上の未知の問題を多く抱えている小児のがん経験者の継続受診の動機づけに結びつく小児慢性特定疾患への継続的な対象化をはかることが望まれる。

文 献

- 1) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1572-1582.
- 2) Nesbit M, Robison L, Sather H, et al. Evaluation of long-term survivors of childhood acute

- lymphoblastic leukemia (ALL). AACR Abstracts No.107, 1982.
- 3) Gutjahr P. Nonleukemic second malignancies following childhood acute lymphocytic leukemia. *Helv Paediat Acta* 1985 ; 40 : 449-459.
 - 4) Pratt CB, George SL, Hancock ML, et al. Second malignant neoplasms (SMNs) in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia (ALL). *Pediatr Res* 23 (Suppl) : 1988 : 345a. (Abstract)
 - 5) Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1330-1336.
 - 6) Ford AM, Fasching K, Panzer-Grümayer ER, et al. Origin of "late" relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with *TEL-AML 1* fusion genes. *Blood* 2001 ; 98 : 558-564.
 - 7) Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al : Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 808-815.
 - 8) Segura A, Yuste A, Cercos A, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 : 894-897.
 - 9) Meeske KA, Stuart E, Siegel, SE, et al. Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood & Cancer* 2009 ; 53 : 615-621.
 - 10) Nicholson HS, Fears TR, Byrne J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer* 1994 ; 73 : 3094-3102.
 - 11) Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3858-3864.
 - 12) Stuber M, Meeske K, Zebrack B, et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer : A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 27, No18S.
 - 13) Hughes PM, Leberman S. Troubled parents : vulnerability and stress in childhood cancer. *Br J Med Psychol* 1990 ; 63 : 53-64.
 - 14) 梅田英子, 藤村まゆみ, 山口佐代子, 他. 小児がんで入院中の子どもを持つ両親の心理状態とコーピングの特徴. *大阪大学看護学雑誌* 2005 ; 11 : 11-17.
 - 15) 小澤美和, 泉 真由子, 森本 克, 他. 小児がん患者のきょうだいにおける心理的問題の検討. *日児誌* 111 (7) : 847-854.
 - 16) Lansky SB, Cairns NU, Hassanein R, Wehr J, et al. Childhood cancer : Parental discord and divorce. *Pediatrics* 1978 ; 62 : 184-188.
 - 17) Green DM, Zevon MA, Hall B. Achievement of life goals of adult survivors for modern treatment of childhood cancer. *Cancer* 1991 ; 67 : 206-213.
 - 18) Langeveld NE, Ubbink MC, Last BF, et al. Educational achievement, employment and living situation in long-term young adult survivors of childhood cancer in the Netherlands. *Psychooncology* 2003 ; 12 : 213-225.
 - 19) 浅見恵子. 平成15年度 がんの子どもを守る会 治療研究助成金 研究課題「小児がん克服者の生命保険加入システムの構築」. 平成15年度治療研究助成事業報告書 平成16年9月25日.
 - 20) Bessho F, Kobayashi M. Adult survivors of children's cancer and their offspring. *Pediatr Intern* 2000 ; 42 (2) : 121-125.
 - 21) Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and diseases. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 61-73.
 - 22) Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 499-505.
 - 23) 「健やか親子21」推進検討会. 「健やか親子21」中間評価報告書. 平成18年3月.
 - 24) Zurynski Y, Frith K, Leonard H, et al. Rare childhood diseases : how should we respond? *Arch Dis Child* (published online 6 Aug 2008).