

思われた。3次患者は133例で、当科受診者の1.2%であった。月に約2例このような重症例が受診していることになる。その内訳は、気管支喘息と脳炎が多かった。

考 察

新潟市の小児救急医療は、急患診療センターと、当院を含めた8病院による2次輪番からなっている。当院は、新潟市で2次輪番を引き受けている唯一の公的病院であり、規模も大きいため、常に救急医療の中心的役割を担ってきた。我々の役割は、2次、3次患者の診療だと考えているが、受診者の多くは、当科で経過観察中の者を含め1次患者であった。急患診療センターの診療時間拡大によりその数は減少しているが、より一層の充実が望まれる。当科医師の当直は、新生児医療センターの当直があるため、2次輪番の日は2名が当直しており、日直を含めると月4から5回となる。これは院内の他科の医師と比べても約2倍となっている。また、その内容も小児

表

	92年	93年	94年	95年	96年
総受診者数	2357名	2161名	2286名	2362名	2109名
1次患者数	2073名	1842名	1877名	1890名	1697名
入院者数	271名	308名	395名	444名	387名

科病棟、救急救命センターと2つの病棟の診療と、新生児医療センター当直の手伝いも行わなければならない、極めて多忙である。我々は、夜間救急医療の他、新生児医療、高度先進医療、難病医療、重症患者の治療など1人で数役をこなしている。このような少数の勤務医の犠牲に成り立つ救急医療には限界があり、人員の補充も含め、早急な改善が必要と思われた。

2) 小児がん治療の現状と問題点

新潟県立がんセンター新潟病院小児科 浅見 恵子

Current Treatment and Problems in Childhood Cancer

Keiko ASAMI

*Department of Pediatrics
Niigata Cancer Center Hospital*

It has been more than 15 years since megatherapy protocols, based on so called "total cell kill therapy", has been applied to most of advanced, common childhood cancer, including leukemias and solid tumors. Many protocols, using many and high dose cytotoxic drugs, enabled many children to survive. It is now estimated that by the year 2000 one in a thousand 20-year olds will be a survivor of childhood cancer.

However, late effects of chemotherapy, including growth failure, cardiac function, hearing impairment, fertility, lung toxicity, neuropsychological sequelae, and secondary cancer have become serious problems among these survivors. In addition, how to inform

Reprint requests to: Keiko ASAMI,
Department of Pediatrics, Niigata Cancer
Center Hospital, 2-15-3 Kawagishicho,
Niigata, 951-8133 Japan

別刷請求先: 〒951-8133 新潟市川岸町 2-15-3
新潟がんセンター小児科 浅見 恵子

children with cancer of their diseases, has become a very important problem among the medical staff and families of the cancer children.

Key words: childhood cancer, chemotherapy, late effect,
小児がん, 長期生存, 晩期障害

はじめに

小児がんの治療成績は診断技術の進歩, 化学療法, 手術手技およびそれらを支える補助療法の進歩により, 近年, 特に1985年以降, 著しく改善した. その一方で, 多くの長期生存者の出現により, 晩期障害が問題になってきている. これらの問題について当科および小児白血病病研究グループ(CCLSG)の成績をもとに述べる.

1. 患者の現況

当科で入院治療をした小児癌の種類とその頻度は表1に示すように血液腫瘍が70%, 固形腫瘍30%の割合であり, 諸家の報告と同様に急性リンパ性白血病(ALL)(42%), 神経芽腫(NB)(16%)の順に多い¹⁾.

2. 治療成績

表2は当院における1961~95年の小児癌の治療成績の変遷であるが, 1986年以後, 急激に生存率が向上し最近5年間では80%に達している. また当科が所属するCCLSGのALLの成績(図1)ではevent free survival(EFS)は81年の41%から94年の81%まで向上し, Low risk ALL, intermediate risk-ALLでは治療可能な癌となっている²⁾. また非ホジキンリンパ腫(NHL)も治療成績はNHL 8201のEFSは50%であっ

たが, NHL 890ではEFS 70%と著明に向上している³⁾.

神経芽細胞腫に関しては, 新潟小児悪性腫瘍研究会の成績では85年の厚生省進行神経芽細胞腫班プロトコル(班ブ)以前の治療ではstageIV患者の生存がわずか1例のみであったのに対して, 班ブでは生存が12例(50%)と増加している. しかし97年11月現在ではマスキリング症例を除いたdisease free症例は3例のみである. また93年の成績ではstageIVの5年EFS

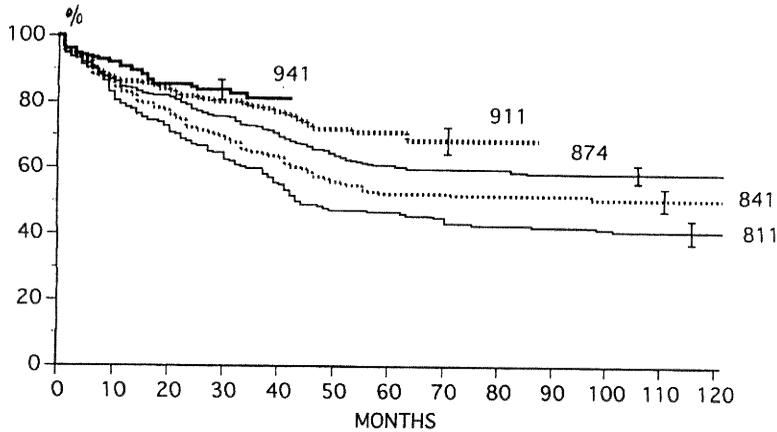
表1 新潟県立がんセンター小児科における小児癌の種類と頻度(1961年~1995年 小児科病棟入院)

急性リンパ性白血病	154	(42%)	} 約70%
急性骨髄性白血病	47	(13%)	
慢性骨髄性白血病	9	(2%)	
悪性リンパ腫	46	(12%)	
神経芽腫	58	(16%)	} 約30%
腎腫瘍	11	} 54 (15%)	
肝芽腫	7		
網膜芽細胞腫	5		
軟部腫瘍(横紋筋肉腫)	12		
その他の癌	19		

表2 新潟県立がんセンター小児科における小児癌患者の治療成績の変遷
(1961年~1995年小児科病棟入院患者)

(1995年12月31日)

	1961~75年	76~80年	81~85年	86~90年	91~95年
急性リンパ性白血病	0/21	7/21	15/31	19/34	39/47 (83%)
急性骨髄性白血病	0/10	0/1	1/9	3/12	13/15 (86%)
慢性骨髄性白血病	—	0/3	0/1	1/2	3/3 (100%)
悪性リンパ腫	0/4	2/5	4/9	12/14	11/14 (78%)
神経芽細胞腫	1/11	3/6	5/10	15/24	4/7 (57%)
その他の癌	7/13	4/9	8/10	11/14	5/8 (62%)
(生存率)	8/59 (14%)	16/45 (36%)	33/70 (47%)	61/100 (61%)	75/94 (79%)



プロトコル	症例数	観察期間	EFS
① 811	207	198 120以上寛解中71例	41.0±3.6%
② 841	221	159 120以上寛解中97例	50.0±3.5%
③ 874	372	121	58.5±2.7%
④ 911	223	86	68.5±4.1%
⑤ 941	263	41	81.2±3.1%

図1 ALL STUDIES

は約30%であり、改善しているとはいえ、急性白血病の80%には及ばない。

横紋筋肉腫については当科30年間で10例と少ないため治療成績の評価は困難であるが、1995年の国立小児病院のデータでは1974年以前で30%、～1985年50%、85～93年45%であり、改善しているとはいえ神経芽細胞腫と同様に5年生存率では45%前後である。

Wilms腫瘍は当科では症例が少なく分析できないが、一般に固形腫瘍のなかでは最も治療率が向上し80%以上といわれている。

3. 治療成績の向上をもたらした要因

このような改善をもたらしたものは化学療法を中心に手術、放射線療法のそれぞれの相互作用によるものと考えられる。恐らく近い将来には免疫療法、ホルモン療法、遺伝子療法が加わり、一層の治療成績の向上が期待される。特にこのなかで化学療法の“total cell kill”を可能にしたものは白血球数0にも耐え得る感染症対策として簡易型を含めた無菌室の発達、G-CSFの開発、各種

抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の出現と各種成分輸血が容易に行なわれるようになったことなどが挙げられる。

このような“total cell kill”の究極が造血幹細胞移植併用の超大量化学療法である。造血幹細胞移植の種類と方法は増加し、疾患、病状、治療環境に応じた選択が可能になっている。また最近では血縁者からの抹消血幹細胞移植や選択的CD34陽性細胞移植も行なわれるようになってきている。

4. 骨髄移植成績

当院では1989年11月から97年11月までの9年間に表3に示すように同種骨髄移植を31症例(32回)に対して行なった。小児科として4歳～17歳の26例、内科で19～47歳の5例であり、この中には非血縁者移植(いわゆる骨髄バンク利用)が4例ある。生存率はstandard risk群では70%であるが、high risk群では30%とまだ不十分な成績である。

表3 当院における同種骨髄移植成績
(1989年11月~1997年11月)

- 1. 症例数 31症例 (移植回数32回)
 - 小児科 26例 (4才~17才)
 - 内科 5例 (19才~47才)
 - 男性 23例
 - 女性 8例
- 2. 種類 血縁者間移植: 27例
(同胞24, 父1, 母1, 叔父1)
非血縁者間移植: 4例
- 3. 生存率 Standard 群 11/31..... 8/11=72.7%
High risk 群 20/31..... 6/20=30.0%

	例数	生存	死亡
ALL	14	4	10
1 CR	3	3	0
2 CR以後	7	0	7
再発中	4	1	3
ANLL	9	4	5
1 CR	4	1	3
2 CR	1	1	0
再発中	4	2	2
CML	6	4	2
1 CP	2	2	0
AP	1	1	0
BC	3	1	2
MDS	1	1	0
AA	1	1	0
	31例	14例	17例

5. 晩期障害の問題

①成長障害

小児がんの治療成績の向上の一方で、その強力な化学療法が成長発育に与える影響や晩期障害が問題になっている。CCLSG でモデルケースとして集計した13例のALL 患者の成長曲線は全例に治療による成長障害を認め、うち62%が正常域への回復を認めていない。これをもとに現在さらに大規模な集計を行なっている。

②聴力障害

現在、固形癌に多用されている CDDP はその聴力障害が問題である。当科の集計ではシスプラチン投与神経芽細胞腫症例の79%になんらかの聴力障害が認められ、非可逆性であり、累積投与量が増加するにつれ、特に4,000 Hz 以上の高周波数で聴力障害は強くなったが、かなり個人差が認められている⁴⁾。

③二次性徴

通常の化学療法のみの場合には男女ともに性発達は正常であるが、全身照射を行なう骨髄移植などの場合には二次性徴の遅れや遺伝毒性による胎児への影響が懸念されている。しかし当科の成績では治療終了5年以上経過した100症例中18歳以上の約50症例のうち5人が既に結婚し、うち4人に6人の子供の誕生をみている。これら6人はいずれも奇形を含めた障害はなく、順調に発育している。最近、治療終了したがん患者の母親から生まれた児の異常発現頻度は対照群と差がないとの報告もあり、当初懸念されていたよりも問題は少ないように思える。

④二次癌

表4に癌治療後の二次癌発生状況を示す。脳腫瘍、甲

表4 急性リンパ球性白血病治療後の2次性原発腫瘍の発生

ALLの患者数	2次性原発腫瘍数	観察期間	累積発生率	相対危険率(倍)	2次がんの種類と数			
					脳腫瘍	甲状腺癌	白血病・悪性リンパ腫	その他
9720	43	2ヶ月~16年	15年で2.5%	7*	24**	3	10	6
198	3	8年~10年		5.3	1	1	1	0
1815	20	~25.5年	15年で5%		4	?	5	11-?
5600	19	4年~14年		9	3	3	7++	6
?	5	?	?	?	0	2	1	2
合計	90				32	9+?	24	25-?

* : 脳腫瘍だけでは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

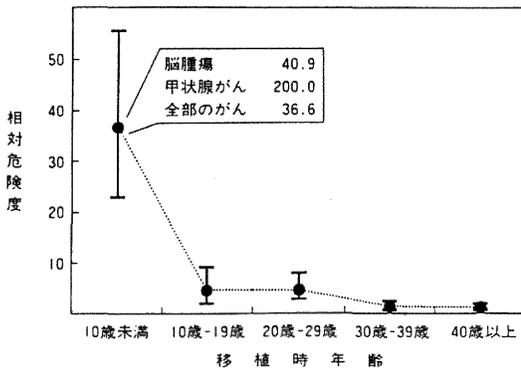


図2 骨髄移植後の2次がんの発生

状腺癌，白血病が多く，相対危険率は約7倍である．骨髄移植後の二次癌発生状況を図2に示す⁵⁾．10歳未満の小児例の相対危険率は30数倍で他の成人の5倍以下と比較して非常にリスクが高く，今後解決すべき重要な課題である．

おわりに

小児癌が治癒して成人となり，独立してさらに家族を持つためには，ある時点で病名を知り，二次癌発生の可

能性を含む晩期障害の問題をよく理解し，自分で自分をケアしていく適切な健康管理が求められる．当科でも2年前に生命保険の支払いトラブルや「できちゃった結婚」の問題が相次いで生じたことをきっかけに，治療終了した35名（うち4名は骨髄移植前）ほどに病名告知を行なった．両親からの情報では，現在まで告知によって精神的問題を生じた例はないが，小児癌患者に対する病名告知の時期と方法は今後早急に結論を出さなくてはならない課題である．

引用文献

- 1) 内海治郎，浅見恵子ほか：1961～1995年小児科入院小児癌患者の集計．がんセンター医誌 35: 95～102, 1996.
- 2) 藤本孟男：小児癌白血病研究グループの急性リンパ性白血病の治療利点と成績．小児内科 29: 219～228, 1997.
- 3) 内海治郎，浅見恵子ほか：小児期非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療研究．小児がん33: 202～207, 1996.
- 4) 浅見恵子，内海治郎ほか：シスプラチン投与後の神経芽細胞腫患者における聴力障害．小児がん33: 34～39, 1996.
- 5) Curtis RE, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. New Eng J Med 336: 897～904, 1997.

3) NICU 治療の現状と問題点

新潟大学小児科学教室（主任：内山聖教授）

許 重治・内山 聖

Current Situations and Problems in Neonatal Intensive Care

Shigeharu KYO and Makoto UCHIYAMA

Department of Pediatrics, Niigata
University School of Medicine
(Director: Prof. Makoto Uchiyama)

Neonatal medicine in Niigata prefecture has improved in terms of the low birth weight infant mortality rates.

Reprint requests to: Shigeharu KYO,
Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
新潟大学小児科 許 重治