

図1 15歳未満の小児がん患者の5年生存率の推移（米国）

小児がんの一部を除き、5年生存率は70~80%に達しており、克服されつつある。（Dr. Archie Bleyer からの提供）

I. わが国の小児がん治療開発の現状

小児がんの治療開発を行うに当たっては、次項に掲げるような多くの問題点がある。このため、がん領域においても特殊な位置を占めることから、上記 JCOG の枠組みのなかでの開発が難しく、小児がん独自の基盤整備が必要と考えられてきた。昭和 38 年からの歴史をもつ「厚生労働省がん研究助成金」は、小児がん分野で獲得できていた唯一の中規模助成金であり、これらの研究班を中心に多施設共同の調査研究など、萌芽的な試みがなされてきた⁴⁾⁵⁾。これらの流れのなか、複数の造血器腫瘍研究グループ、疾患特異的な固形腫瘍グループが発生し、独自の考えの基に研究を進めてきたものの、それらの手法に限界を感じていたのも今となっては公知の事実である。

上記の「メディカルフロンティア事業」を引

き継いで、平成 14 年度から始まった「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」において、がん分野（主任研究者：堀部敬三⁶⁾）および小児分野（主任研究者：牧本 敦⁷⁾）として、小児がんの課題がそれぞれ 1 つずつ採択されたことを契機に、小児がん分野での治療開発・研究基盤整備が一気に進むこととなった。現時点では、基盤の確立とはいえないものの、それまでの基礎研究・調査研究を主体としたがん研究から治療開発・研究を主体とした研究へのパラダイム・シフトを医師・研究者に自覚させ、臨床研究の活動を活性化した。

また抗がん剤併用療法検討委員会による適応外使用問題の解決⁸⁾、大規模治験ネットワーク事業における小児がん治験の準備⁹⁾を通じて、小児がんにかかわる医師・研究者は、体系的な治療開発・研究の重要性と実際に臨床試験を行うための方法論の確立・導入を最重要課題の一つとして認識するに至っている。

表 死因順位別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率・死亡数・割合(人口10万対)・構成割合

年齢階級	第1位			第2位			第3位			
	死因	死亡数	死亡率(%)	死因	死亡数	死亡率(%)	死因	死亡数	死亡率(%)	
0歳	先天奇形, 変形および染色体異常	1,224	108.9	呼吸障害および心臓障害	485	43.2	乳幼児突然死症候群	218	19.4	6.5
1~4	不慮の事故	230	5.0	先天奇形, 変形および染色体異常	174	3.8	悪性新生物	85	1.8	7.4
5~9	不慮の事故	221	3.7	悪性新生物	117	2.0	その他の新生物	50	0.8	7.5
10~14	不慮の事故	148	2.4	悪性新生物	140	2.3	自殺	64	1.1	9.7
15~19	不慮の事故	807	11.7	自殺	503	7.3	悪性新生物	210	3.0	9.8

(厚生労働省ホームページ)

構成割合は、それぞれの年齢階級別死亡数を100とした場合の割合である。

ただ、これまでのわが国における研究が築き上げたエビデンスが脆弱であるがゆえに、基盤整備とともに開始した多施設共同臨床試験の内容は、欧米の標準治療の実施可能性をわが国において検討する目的のものが大多数である。したがって、これらの活動は、少なくとも現時点では、国内での小児がん治療の「均てん化」には一定程度貢献しているものの、治療開発・研究として国際的な貢献ができる水準とはいえないのが現状である。

II. 小児がん治療開発の問題点

小児がんはがんのなかでもさらに稀少疾患の一つでありながら、多臓器に出現し、多種多様な疾患が含まれること、抗悪性腫瘍薬に対する感受性が成人領域のがんに比べて高いことが治療開発・研究推進上の問題といえる。

1. 稀少疾患であること

平成12年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録では、小児がん全体の発生は1年当たり3,271人である。成人領域でも、肺がん、大腸がん、乳がんなどのmajor cancerといわれるがん種を除き、発生数が少ない腫瘍は治療開発・研究において開発途上であることが通常であり、これは小児がん分野の抱える最大の問題点である。臨床研究方法論の発達に必要であり、かつ法規制に基づく適切な医薬品承認に求められるような信頼性の高い研究は、一定以上の患者数に基づく臨床試験である必要がある。このような信頼性の高い研究を行うためには、以下の2点が大きな問題としてあげられる。

a) 研究実施のための専門家の不足

効果的医療技術確立推進事業の枠組みのなかで、従来調査研究で行われてきたように医師を中心として基盤整備を進めてきた。しかし、信頼性の高い研究実施のためには、方法論を熟知した生物統計学の専門家と、研究および研究実

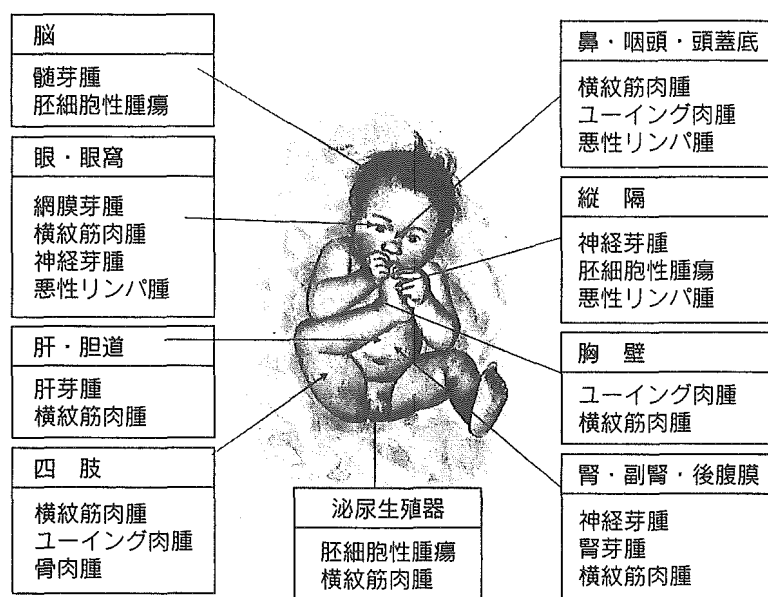


図2 小児がんの多様性

小児がんの発生部位および組織型の多様性は、成人がんの全がん種に匹敵する。

施組織の管理ができる専門家を必要とする。この要素は成人領域でも同様に問題であるが、とくに研究費配分の少ない小児がん分野では、この専門家の招聘が困難である。

b) 時間および経済性の問題

罹患率・有病率が低く症例集積が遅いこと、予後が比較的良好で長期生存率を尺度として評価することから、研究結果を得るまでにかなりの時間を要する。このことは成果主義である競争的研究費の獲得に関して、圧倒的に不利である。また、成人がんで開発された新薬の臨床導入は、難治性の小児がんに対する希望の光となりうるが、対象が少なく経済的に不採算であるとの理由から、製薬会社が主導の治療開発（治験）は期待できない。おしなべて、治療開発の推進のために医師が負担しなければならない労力は、major cancer 分野に比較して、圧倒的に大きいものになる。

2. 多種多様な疾患が含まれること

小児がんは図2に示すとおり、多種多様な疾患を含む。組織型と発生部位の多様性においては、成人がんの全がん種に匹敵する。成人領域

でもがん種横断的な専門知識をもつ「臨床腫瘍医」の養成が急務とされている現在、小児がんの専門家には必然的に疾患横断的知識が求められる。しかし、小児がんに従事する医師そのものが少なく、患者も稀少であるため、熟練の専門家はさらに少ないのが現状であり、「小児腫瘍専門医」の育成が必要なことは自明であるが、この内容は本稿の範囲を外れるため割愛する。

このような背景のもと、疾患横断的な研究基盤がなければ、全国に点在する小児がんの専門家はそれぞれ独自に活動せざるを得ず、非効率的な治療開発・研究となることは必至である。「小児腫瘍専門医」の育成制度が欠如しているわが国においては、包括的かつ系統的な小児がん治療開発を行う研究基盤の活動を通じて、情報の「均てん化」を図るとともに、高度な治療戦略への考察力を個人の医師レベルで鍛えていくことが、専門医療を支える命綱であるともいえる。

3. 抗悪性腫瘍薬に対する感受性が高いこと

先に述べたように、この生物学的な特性のために、系統的な治療開発が行われてきた欧米で

は患者の70%以上が5年生存を達成しているという現状である。一方、系統的な治療開発の環境が未確立であったわが国においてすら、たとえ投与法や投与量が標準的なものでなくても、一部の患者群の予後を改善できたという点で、治療上望ましいことであった。しかし、この事実は、わが国の小児がんを専門とする一部の医師の間で、「臨床的経験と調査研究から非系統的に“改良”が加えられた独自の治療法が最適な治療である」というような誤解をうんでいる現状は否定できない。臨床研究の基盤が整備されつつある昨今においても、このような誤解が、系統的な治療開発推進の大きな障害となっている場合が少なくない。

III. 問題点解決と将来の戦略

小児がんの治療開発を行ううえでの多くの問題点を解決し、将来の患者へより優れた治療を提供できる環境を作っていくために、短期的戦略と長期的戦略に分けて以下に記述する。なお、本項の記載は、筆者らの研究者としての意見を述べたものであり、所属施設である国立がんセンターの意向を代表したものではないことをご了承のうえ、ご一読いただきたい。

1. 短期的戦略

a) 多施設共同臨床研究のための組織管理の確立

多施設共同臨床研究を実施するにあたっては、患者情報の管理を行うデータセンター(DC)機能と試験実施組織自体を維持するためのオペレーションセンター(OC)機能が必要となる。DCに関しては、「効果的医療技術確立推進事業」とその後継である「第三次対がん総合戦略研究事業・がん臨床研究事業」の枠組みのなかで、主任・分担研究者に依存した形ではあるものの、実際の臨床試験に基づいて運営を開始している。

OCの機能は、これまで研究グループ事務局が担ってきた機能にプラスして、施設・メンバー管理、施設のパフォーマンス管理、研究計画管理、薬事安全管理など、系統的治療開発を行うのに必要なすべての機能を包含するものである。これに関しては、厚生労働科学研究そのものが、多種多様な疾患のなかで特定の疾患に対する専門性を高め、研究者の業績確立に寄与してきた側面があることから、研究者個人の努力での確立は難しく、国やナショナルセンターが認知した「正式」な機関として立ち上げ、活動を開始することが急務である。

b) 多施設共同臨床研究の付随研究を容易にする環境整備

小児領域でも、治療開発・研究の中心はトランスレーショナル・リサーチをもとにした分子標的薬剤の開発が中心となりつつある。これに対して、米国および欧州ではすでに腫瘍組織検体を保存し、臨床試験で得られた精度の高い患者情報を利用・連動した基礎研究を積極的に進めている。とくに小児領域では患者数が稀少であることから、早い時期から基盤整備が進み、完成度の高い組織バンクや検体送付システムが確立されている。

このようなシステムは、稀少疾患での治療開発を効率的に進めるためには、必須の環境整備であり、現在、「第三次対がん総合戦略研究事業」(主任研究者：秦 順一)をベースにシステム確立を検討している。上記のDCと合わせ、実際の事務と管理を行うOCの設置が必要との認識を共有している。

c) 適応拡大のための治験など早期治療開発を行うための方法論の確立

治療開発・研究を効率的に行うためには、早期治療開発・研究との連続性が必須のものである。従来、日本で行われている多施設共同臨床研究は、後期開発のみで早期開発と連動したものはなかった。現在、このような早期治療開発を行うためのモデルケースとして医師主導治

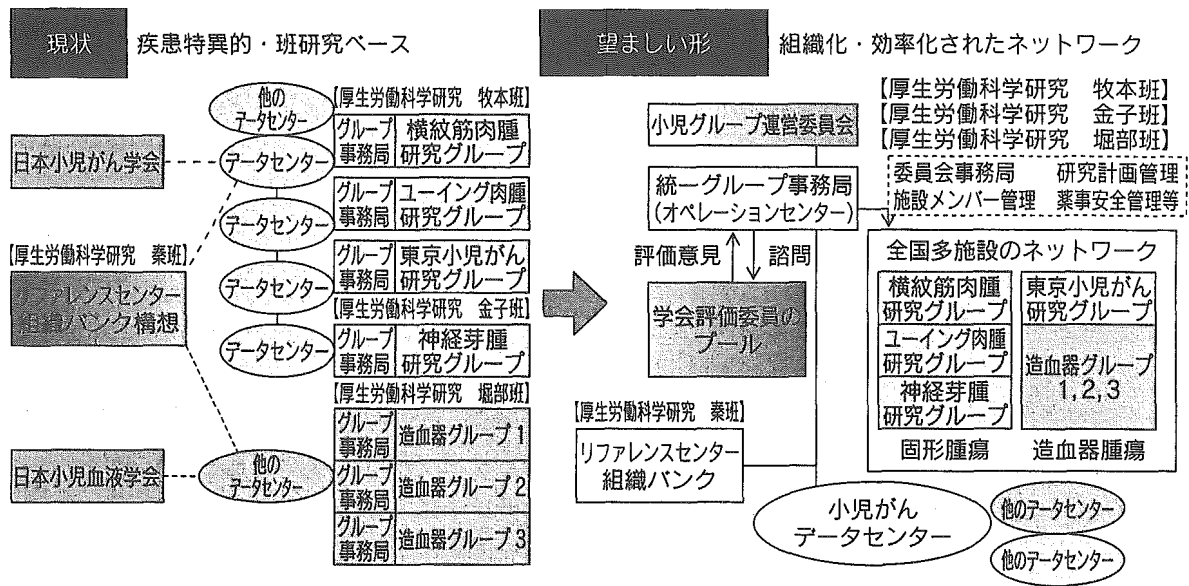


図3 小児がん臨床研究組織の現状と展望

疾患特異的な班研究ベースの従来の研究組織から、系統的・効率的な治療開発を行いうる統合された組織作りが必要である。

験による早期開発を開始しているが⁹⁾、今後、早期～後期治療開発・研究を縦断的、系統的に研究計画として検討する必要がある。

しかし、早期開発が必要な新しい薬剤であるほど、臨床試験に参加する患者を守るための安全性情報は不足しており、それらを臨床試験のなかで確実に汲み上げられると同時に、複雑な第I相臨床試験の手続きを高い精度で実施できる施設は、小児がん領域では非常に限られており、実施するための基盤や方法の開発が必要となっている。現状の医師主導治験の参加施設を中心として、早急に推進すべき事項の一つである。

d) がん治療および治療開発・研究に関する情報の医療従事者、一般国民に向けての提供

急速なインターネット環境の向上に伴い、これまで医師自身ですら得にくかった情報が、一般国民であっても得られるような時代となった。しかし、日本語で国内に向けた治療に関する情報発信は、とくに小児がん領域ではあまり充実しているとはいえない。有用な情報へのア

クセシビリティを向上させることで、さらなるがん治療の均てん化と治療開発・研究推進に寄与するであろう。

上記 a)～d) を実現するためには、経済的基盤を確立すると同時に、国家政策として「がん医療」のなかの「小児がん」の認識を高め、ナショナルセンター主導の系統的な活動を推進することが近道であると考えている。国立がんセンターの将来構想に含まれている「がん情報センター」は、成人がんにおけるこれらの活動を見据えたものである¹⁰⁾。当該センターが確立された暁には、既存の小児がん研究グループの整理と統合を行って、成人がん領域と同様の方法論と基盤を共有することにより、小児がんのもつ特殊性を加味した真の系統的な治療開発を目指していくことを目標としたい(図3)。

2. 中・長期的戦略

a) 市民参加型の仮想コミュニティの創設

当初は米国も国家(National Cancer Institute: NCI)主導で基盤確立が行われたが、現在では国の援助のもと民間グループである National Children's Cancer Foundation

(NCCF)と多施設共同臨床研究を目的とした非営利任意団体である Children's Oncology Group を中心に進められている。この構造は、他の成人がんの研究グループとほぼ同じであるが、小児がんのグループにおいては、マスメディアを通じたプロパガンダ、キャンペーンなども盛んに行っており、患者や家族以外の方々の活動参加を積極的に打ち出しているのが特徴である。実際には、個人および私企業からの支援金確保が大きな目的であると想像されるが、医療関係者のみならず社会全体が小児がん撲滅に向けて取り組む姿勢を浮かび上がらせている。

日本では、小児がんに寄与したいと考える非医療従事者にとって、ボランティア活動として病院訪問する程度しか機会はなく、その機会も限られている。小児がんの治療開発においても、さまざま専門知識をもつ一般の方の「人」としての貢献を期待し、治療開発・研究を支援する組織ができれば、大きな推進力になると期待される。

b) extramural activity を重視したナショナルセンター機能

上記のように民間主導のグループが確立された将来には、ナショナルセンターのもつ役割は、実際に治療開発・研究をする施設ではなくなると考えている。本来、研究補助を行う主体となるべき国家機関が、自ら研究を実施することは一種の構造矛盾を生じるからである。したがって、米国 NCI と同様の研究推進補助と安全性確保のための整備を中心とする extramural activity をその中心とすべきであると考えている。具体的には Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) 同様の研究審査機能、短期的戦略のうちの d) の情報提供活動、さらに小児がん専門医養成システムの整備などはナショナルセンターが責任をもつべき機能と考えている。

おわりに

少子化の時代、ひとりひとりの小児患者を大

切にするという概念から、コントロールされた臨床研究に感情的になじまないと訴える医師・研究者も存在する。しかしながら、有効な治療法を未来に残していく目的のためには、稀少な患者であればあるほど可能な限り臨床試験に登録し、倫理性が守られる範囲で最大限の科学的なデータを残していくという姿勢は不可欠である。小児科医の不足が叫ばれる昨今、ひとつの確立されたシステムのなかで数少ない専門家が力を合わせて、系統的かつ効率的な治療開発を行っていく必要がある。拙著が臨床試験と治療開発に関する理解の一助となり、多くの小児科の先生方が、真に子どものためになる活動としての臨床試験にご協力いただけるならば、このうえない幸いである。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：人口動態統計 年報 主要統計表 (最新データ [平成 15 年], 年次推移)：第 8 表死因順位 (第 5 位まで) 別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)・構成割合。 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii03/deth8.html>
- 2) Noda N et al : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 85-91, 2002
- 3) Nakajima T et al : Adjuvant mytomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer ; A randomized trial. *Lancet* **354** : 273-277, 1999
- 4) Isoyama K et al : Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status ; Results of the Japan Infant Leukemia Study (MLL 96). *Br J Haematol* **118** : 999-1010, 2002
- 5) Kaneko M et al : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN ampli-

—小 児 科—

- fication. J Pediatr Hematol Oncol **24**: 613-621, 2002
- 6) 堀部敬三：小児白血病・リンパ腫多施設共同研究の今後の方向性. 日本小児血液学会誌 **17**: 508-511, 2003
- 7) 牧本 敦：わが国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備. 小児科診療 **67**: 577-582, 2004
- 8) 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久：小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大. 月刊薬事 **47**: 1155-1160, 2005
- 9) 牧本 敦：難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の第 I - II 相試験. 薬局 **56**: 2593-2600, 2005
- 10) 国立がんセンターの今後の在り方検討会報告書. 国立がんセンターホームページ. <http://www.ncc.go.jp/jp/information/arikata/arikata.pdf>
-