

気管切開・人工呼吸器使用の患者群の割合はALS患者の約30%であるといわれている。日本ではどのような呼吸療法を行うかどうにかについては、インフォームドコンセントに基づく自己決定モデルがとられているが、現実には国内に大きな地域差があり、呼吸療法の提供体制の地域差に依存した差と思われる。米国の呼吸療法は非侵襲呼吸療法(noninvasive positive-pressure ventilation : NPPVまたはnoninvasive ventilation : NIV)が中心といわれているが、気管切開・人工呼吸器の使用者も5~10%存在していることはあまり知られていない。英国では公的な健康保険であるNHS(National Health Service)のもとでは、ALSの気管切開は一切行われていないと伝わっているが、よく調べるとNHSの下でも少数例は行われている。各国の医療・福祉システムの伝統の中で、ALSの呼吸療法は模索され発展してきた。

ALSに対するNPPVは米国を中心にBachらにより1990年代から行われ⁷⁾⁸⁾、普及し、NPPVにより生命予後が改善され、QOLが向上するという効果が実証³⁾⁴⁾されてきた。この実践のなかで、英国においてもNHSのもとでALSに対するNPPVが行われるようになってきた。英国では1967年以来根治療法のない疾患に対して、緩和ケア(palliative care)が行われ、聖クリストファーホスピスのシシリー・ソングスらによってALSに対しても緩和ケアが提供されてきた⁹⁾。緩和ケアとは、根治療法のない患者の生きる意味の崩壊をくい止め「尊厳死」意識を解消し、最後まで最高のQOLを目指すケア過程であり、「美しく死ぬ」ことを目標とするケアではない。その中で、個々の緩和ケア技術(palliation)や心理サポート技術などが工夫されてきた。PalliationとしてはALSの呼吸苦に対するオピオイド投与が強調されることが多いが、NPPVもまた、英国の緩和ケアにおけるpalliationのひとつとして実践されている。このような歴史の中で、Motor neurone disease association (<http://www.mndassociation.org/>)は年に1回ALS/MNDに関する国際シンポジウムを主催し、そこで各国のモデルの情報は共有され相互に良い影響を与え合っている。日本の難病ケアモデルと英国の緩和ケアモデルは、ケア原理として根治療法のない重篤な疾患に対して

quality of deathを高めるという考え方をとらず、最高のQOLを目指すという共通の目標をもったものと理解されてきている^{10)~12)}。

ALSの告知および呼吸療法の インフォームドコンセントについて

ALSの告知方法は大変難しいが、告知の面談での第一目標は医学的な細かな情報の伝達や共有ではないと考えることがもっとも重要である。面談により医師と患者の信頼関係をまず作り、担当医師自身がALS患者・家族を援助する存在であることを理解してもらうことができれば、その後に、多専門職種チームによって行う呼吸療法のインフォームドコンセントを得ていくことはそれほど難しくない⁵⁾¹³⁾。

医療におけるインフォームドコンセントの4要素は、医師からの情報の開示、患者の理解、能力、同意とされ、インフォームドコンセントは「(医師による)説明と(患者の)同意」とされている。フェイドンとビーチャムによれば、インフォームドコンセントには二つの意味があり、患者が医師に治療の許可を与える権限付託(authorization)と法的・制度的に患者が医師に与える権限付託とされている¹⁴⁾。

ALSにおけるインフォームドコンセントとは、ALSには根治療法がなく呼吸不全をきたすという予後を経験する患者に説明し、患者が納得するというような疾患の受容過程を意味するものではない。ALSにおけるインフォームドコンセントは、ALSの医療サービスや治療内容を具体的に組み立て、患者を支えていけることを示すなかで、患者が治療法を選択しつつ、その医師に診療の権限が付託されていく過程と考えられる。担当医師には付託されるに値する呼吸療法に関する専門知識、経験と信頼感が必要となる。

したがって、このような意味において、図1のAからDのような机上の治療モデルをただ、ALS患者に提示し、情報を開示し、患者の嗜好として自由に治療法を選択してもらうのはインフォームドコンセントとはいえない。選択肢を比較すると、生命予後が大きく異なる上に、患者が一方的に損をされると思われる選択肢が混じっている。AからDをあたかも、患者を支えるため

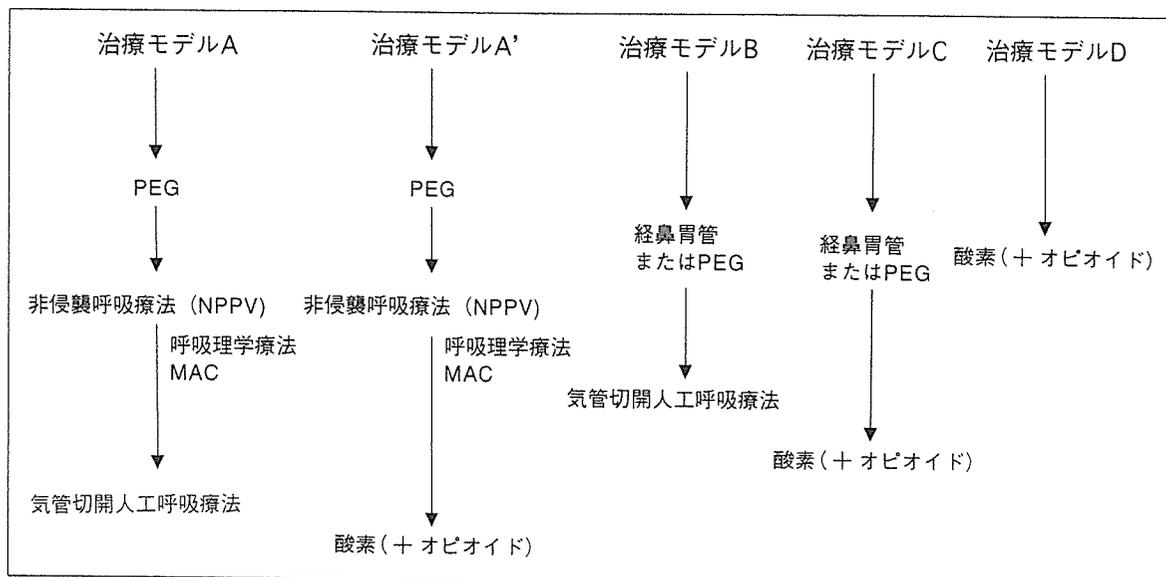


図1 机上のALS呼吸療法モデル

の自由な選択肢として医師が提示するのは問題といえる⁵⁾。

ALSの呼吸療法のインフォームドコンセントに際しては、患者自身は現時点で十分に体験できない将来の事象に関する決定をしなければならず、大変難しい判断になる上、医師もまた、患者がその治療方法に将来も満足していけるかどうかを完全に予想することはできない。このため、ALSのインフォームドコンセント過程は常に問題が起きうる。実際には医師と患者との信頼関係の下で、個々のALS患者に適した治療方法をそのときどきに検討し、患者にその内容をわかりやすく説明し、対話の中で修正し、同意を得て工夫していくほか方法はない。

ALS呼吸療法の生理的効果について

今まで、図1の治療モデルBを目標にして実践を試みてきたなかでわかったことは、一度呼吸不全が悪化したALS患者であっても、気管切開による持続的な人工呼吸器療法を行い、低酸素血症が改善すると四肢と呼吸筋力が再び増強し、リハビリテーションによりウイニング可能となり、人工呼吸器を一定期間はずせる患者が多数いることである。

ALSでは低酸素血症自体が四肢と呼吸筋力を低下させている。さらに呼吸筋のオーバーワークも呼吸筋力を低下させている。人工呼吸器療法

によってこれらの要因が改善され、呼吸機能自体が改善すると理解されている。したがって、比較的早期からNPPVを開始すれば、ALSの低酸素血症が予防できるだけでなく呼吸筋自体の休息になり、呼吸筋力の低下も抑制できると考えられる。これがNPPVによって生命予後を改善するだけでなくQOLも向上しうる理由といえる。

ALSのNPPV導入成功に向けた取り組み

1. PCF(peak cough flow)の測定と機械的排痰(MAC)の利用

NPPVを成功させるためには、第一に、排痰を促進し肺炎や無気肺の予防のために呼吸理学療法を導入することが必須である。呼吸理学療法なかで、①咳で自力排痰を促進すること。②複数回の吸気を溜めて一気に咳きができるようにすること。③吸気時に徒手により胸腹部を圧迫し咳を介助することなどの練習が必要となる。この時に、咳の強さを測るために、咳時のピークフローであるPCFを呼吸機能パラメータとして測定することが必要となる。VC(肺活量)が保たれ、NPPVに依存していないALS患者であっても、PCFが270l/min未満に低下すると排痰は困難になり、風邪をひいたり、痰が多くなると十分に排痰ができなくなり、急性呼吸不全に陥りやすくなる⁷⁾⁸⁾。

排痰ができないと気管内挿管が必要となり、抜管できない場合は気管切開するかどうかの問題となる¹⁵⁾。排痰できないことでNPPVは継続できなくなるが、その指標としてPCFが有用であり、PCFが低下してきたら、機械的排痰(MAC: mechanical assisted coughing)を併用する必要性が生ずる。MACはIn-ExsufflatorまたはCough Assist(JH Emerson Co.製)という機械を使い、患者の咳のリズムに合わせて、マスクによって陽圧と陰圧を交互にかけ、徒手的な胸部の圧迫も併用しPCFを増加させる。この機械を使うと直後から数十分間にわたって排痰が容易になる⁷⁾⁸⁾。

2. 早期にNPPVを開始すること

NAMDRCのconsensus conference report¹³⁾¹⁶⁾では、血液ガス分析で、①PaCO₂が45mmHg以上、②睡眠中SpO₂≤88%が5分以上持続、③%FVC(努力性肺活量)が50%以下か、最大吸気圧が60cmH₂O以下のうちいずれか一つがあれば慢性呼吸不全でのNPPVの適応があるとしている。ALS患者の場合、この適応では導入が遅すぎると考えられており、より早期から導入し、日中の短時間繰り返し装着したり、慣れたら徐々に夜間だけの装着を行うと成功率が高まる。導入時点での%FVCが65%以上の方が以下の方よりも成功率が高いとの報告がある。

3. マスクフィッティングと心理サポートの重要性

NPPVの導入当初はマスクフィッティングと心理サポートが大変重要である。Nasal type(鼻マスク)、oro-nasal type(鼻口マスクまたはフルフェイスマスク)、total face typeのマスクのうち最低2種類はいつも装着できるように調節し、慣れしておく必要がある。マスクの選択を通して、患者が周りから十分なサポートを受けられ、今後も受けられという安心感が得られるとNPPVの導入は成功しやすい。

さらに、心理サポートとして、物語に基づく医療(narrative based medicine: NBM)を利用してみる。常に、患者は医学的理解だけでなく、物語(ナラティブ)によって病気や治療法を理解しようとしている。人工呼吸器使用をめぐるナラティブとしては、「私は人工呼吸器によって人工的な延命治療をうけている」というものがあり、

そこでは呼吸療法についての否定的な感情がみえる。「呼吸療法により新鮮な自然な空気を体に取り入れることができ元気になった」というナラティブは呼吸療法に対して積極的な感情表現がこもっている。患者自身がこのようなナラティブを自然に発見していけるような心理サポートを心がけていくとNPPVは成功する⁹⁾。

4. NPPV成功のための経皮内視鏡的胃ろう造設術(percutaneous endoscopic gastrostomy: PEG)

NPPVを導入して順調にみえていても、球麻痺が進行し経口摂取が十分にできなくなると、急速に衰弱してしまう。このとき経鼻経管栄養を行おうとしても、マスクがあるために十分にできない。この時によりやくPEGを作ることに患者が同意しても、%FVCが50%以下であると内視鏡操作により呼吸不全を悪化させる可能性が高く、PEGの造設をあきらめなくてはならない場合が多い。球麻痺の進行するALS患者ではNPPVの継続がPEGがないと一切できなくなる。

この問題を回避するためには、NPPV開始前にPEGを行うことが望ましい¹⁷⁾。しかし、この時期は一般に経口摂取に不便を感じない時期であり、十分な説明がないとPEGの同意は得られない。われわれのALSの多専門職種ケアチームでは、図1のAのモデルを採用し、図2のように早めにPEGを行ってから呼吸苦がない時期にNPPVを導入することにしていく。この時期にPEGを作れない場合でも、NPPVを導入したあと、鼻マスク装着し安定した後にNPPV施行しながら内視鏡を挿入しPEGを作ることが可能な場合がある。さらに、日本での報告はほとんどないが、RIG(radiologically-guided gastrostomy)を使うと内視鏡操作によらず胃ろうを造設できるため、呼吸不全が多少進行しても可能であるとされている¹⁸⁾。この時期を過ぎると、気管切開をしない限りPEG造設はできなくなる。

気管切開のタイミングとサポート

呼吸不全が進行すると、24時間NPPVが必要になる。カフアシストなどによるMACを併用しても次第にPCFが低下し、十分に排痰することが困難になる。1日中、MACを繰り返して行うが、

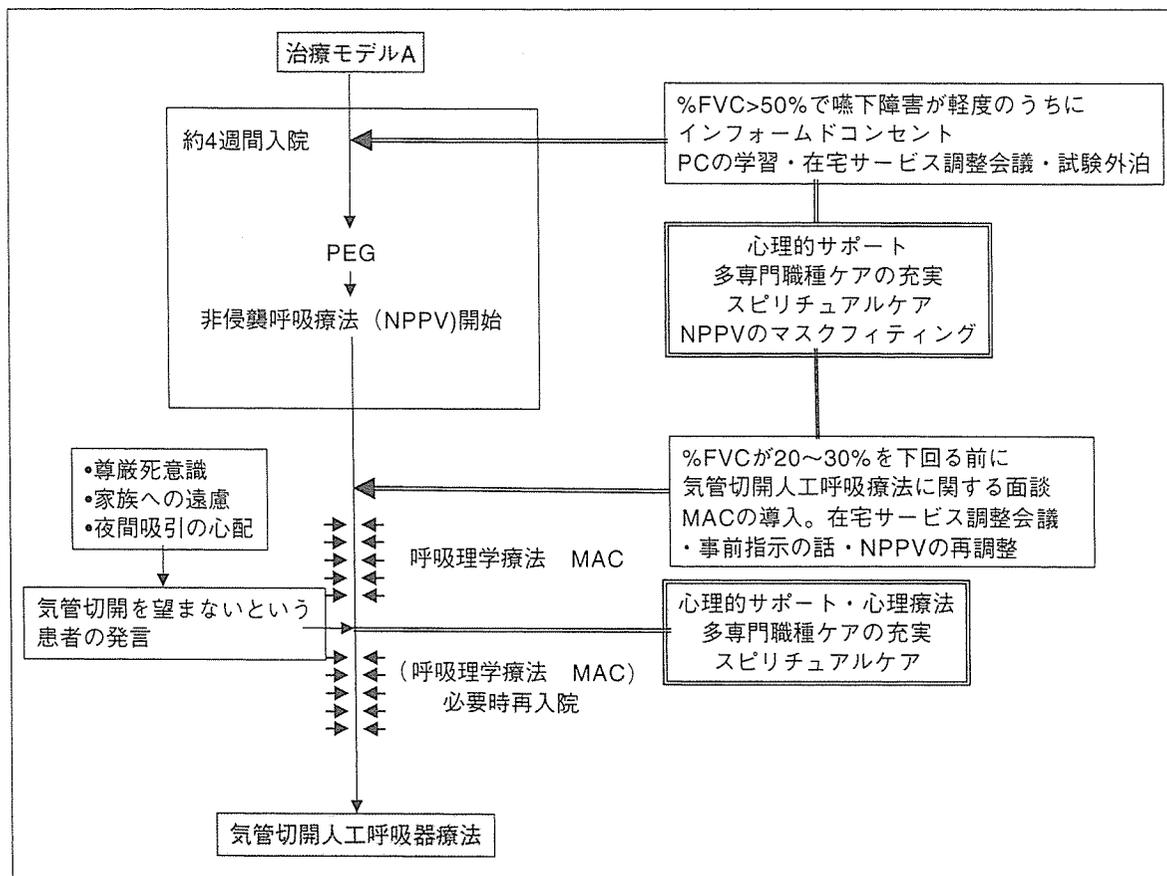


図2 NPPVとPEGの必要性から判断したALS呼吸療法のモデル

呼吸苦や SpO_2 の低下が改善できなくなると気管切開による人工呼吸器療法が必要となる¹⁵⁾。一般に、NPPVをしていた患者が気管切開後に排痰が容易になると、快適さを取り戻し、ほっとする。しかし、NPPVは希望するが気管切開をどうしても望まないという患者もいる。その理由としては、気管切開すると痰の吸引がひっきりなしに必要となり、家族が疲弊するのではとの思い込みがほとんどである。実際の吸引回数はNPPVの終末期より必ずしも多いとはいえず、この不安感を解消することが重要である。MACは気管切開患者にも利用できるため、夜に行い痰を吸引することで就寝時間帯の吸引回数を減らし、肺の状態をよく保つことができる。最近、さらに気管カニューレを工夫し持続的に痰を吸引できる装置を装着できるようなシステムが考案された¹⁶⁾。このシステムを併用すれば、就寝時間帯の吸引はほとんどいなくなる可能性が高い。

気管切開人工呼吸管理をしている四肢麻痺のALS患者は、2006年施行の障害者自立支援法のも

とで、療養介護給付を受けながら長期にわたり障害者病棟などに入院できる制度ができた。この気管切開患者に対する医療・福祉制度によって、以前よりも安心感をもち気管切開・人工呼吸器療法を行うことができるようになると思われる。

呼吸療法に関する事前指示 (advance directive) をめぐって

極端な事例として、病初期から将来の気管切開や呼吸療法を一切望まず、その時は自らの尊厳のために死を選ぶと主張し、それ以上の理由を語らないALS患者の場合に、その意思決定内容をすぐさま多専門職種ケアチームで共有する患者の事前指示としてしまうと、その後の難病ケアが十分にできなくなる。この患者は医療内容の中の何かに不満があるため信頼していないのであり、この医療チームに自分の診療を付託することを拒否していると考えられる。この事前の指示を患者の意思の最終決定と捉える前に、

どうして信頼関係が崩れたのか分析し、信頼関係の再構築をはかる必要がある。このような場合には、適切なインフォームドコンセントを行うには時間が必要であることに同意してもらい1回1回の診療をつないでいく。パソコンを利用した意思伝達が十分できると多少進行しても患者と十分に議論ができるが、詳しい議論ができなくなると、患者、家族、ALSケアチームの不安や葛藤は増大してくるため細心の注意が必要である。

一般に、事前指示(書)とは意識障害が生じた時やある種の終末期において患者がインフォームドコンセントを行えないような事態を想定して、事前に患者が医療行為の内容を指示したり、事前に医療行為の是非を判断する代理人を指定することを指すと思われる。ALSの呼吸ケアの療養過程のなかで、患者・家族は不安や混乱を感じることもあり、QOLが損なわれる原因となるが、事前指示書の作成によってこの問題解決ができるのではとの考え方がある。確かに、ALS患者の呼吸不全は予想を超えて急速に進行する場合があります、個々のインフォームドコンセントを急に得ようとしても、患者が十分に理解し、適切に判断・決定する時間的余裕があるとはいえ、事前にインフォームドコンセントを行い、文書に残していく作業が医療的に必要になる可能性がある。しかし、事前指示書に関する十分なevidence basedのデータを調べると、ALSケアにおいて事前指示書作成によって患者のQOLが改善されたという報告はない¹⁷⁾。また、がんにおいても事前指示書の作成によって患者と医師のコミュニケーションや意思決定作業が改善しなかったという報告がある²⁰⁾。いろいろな理由で、医療従事者や患者が事前指示書を望んでいるようにいわれているが²¹⁾、その内容や方法については、ALSの療養過程におけるQOLを改善するために十分に検討する必要がある。

重要なポイントは、事前指示書自体がQOLを高めることはなく、QOL向上のためには、ALSの呼吸療法の向上が必要であり、それについてインフォームドコンセントを十分に行うことがまず必要となる。また、長期の呼吸療法を継続していくためにはスピリチュアルケアを含めた緩

和ケア技術の向上が同時に必要である^{9)~11)}。

ま と め

多専門職種ケアとして、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の呼吸療法が行われることで、ALS患者の生命予後とQOLが向上しうるとは明白である。社会福祉基盤や歴史の相違により、診療モデルは国際的には相互に異なっているが、目指している目標は同じである。呼吸療法を改善することでALS患者のQOLが向上し、難病とともに生きる患者に希望が生まれる。今後ともALSの呼吸療法の研究と普及は重要な課題といえる。

文 献

- 1) Yamaguchi M, Hayashi H, Hiraoka K. Ventilatory support in Japan : A new life with ALS and a positive approach to living with the disease. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001 ; 2 : 209-11.
- 2) Mitsumoto H, Bene MD. Improving the quality of life for people with ALS : The challenge ahead. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000 ; 1 : 329-36.
- 3) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al. Noninvasive ventilation in ALS : Indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003 ; 61 : 171-7.
- 4) Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurology* 2001 ; 57 : 2040-4.
- 5) 日本ALS協会・編. 新ALSケアブック. 東京 : 川島書店 ; 2005. p. 25-39.
- 6) 難病患者等ホームヘルパー養成研修テキスト(中島孝・総監修). 改定第6版. 東京 : 社会保険出版社 ; 2004.
- 7) Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis. Communication status and survival with ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1993 ; 72 : 343-9. Erratum in : *Am J Phys Med Rehabil* 1994 ; 73 : 218.
- 8) Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis : prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 2002 ; 122 : 92-8.
- 9) *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis*. D In : Oliver D, Borasio GD, Walsh D, editors. Oxford :

- Oxford Univ. Press ; 2000. [西村書店より邦訳中].
- 10) 中島 孝. 筋萎縮性側索硬化症患者に対する生活の質(QoL)向上への取り組み. 神経治療学 2003 ; 20 : 139-47.
 - 11) 中島 孝. 神経難病(特にALS)医療とQOL. ターミナルケア 2004 ; 14 : 182-9.
 - 12) 中島 孝. 神経内科の先端医療. 第一章 神経難病とQOL. 東京 : 先端医療社 ; 2004.
 - 13) 日本神経学会治療ガイドラインAd Hoc委員会. ALS治療ガイドライン2002. 臨床神経 2002 ; 42 : 670-719.
 - 14) フェイドン R, ビーチャム T. インフォームドコンセント. 東京 : みすず書房 ; 1994.
 - 15) Bach JR, Bianchi C, Aufiero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. Chest 2004 ; 126 : 1502-7.
 - 16) CONSENSUS CONFERENCE. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—A consensus conference report. Chest 1999 ; 116 : 521-34.
 - 17) Practice Parameter : the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology : ALS practice parameters task force. Neurology 1999 ; 52 : 1311-23.
 - 18) Desport JC, Mabrouk T, Bouillet P, et al. Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2005 ; 6 : 88-93.
 - 19) 法化図陽一. 厚生労働科学研究費補助金・長寿科学研究事業・気管内痰の自動吸引機の実用研究. 平成16年度総括・分担報告書. 東京 : 厚生労働省 ; 2005.
 - 20) Teno JM, Lynn J, Connors AF Jr, et al. The illusion of end-of-life resource savings with advance directives. J Am Geriatr Soc 1997 ; 45 : 513-8.
 - 21) 中島 孝. 難病ケアと問題点—QOLの向上とは. 臨床神経 2005 ; 45 : 994-6.

* * *



在宅神経難病患者のQOL*

● 伊藤博明** / 中島 孝**

Key Words : palliative care, palliation, SEIQoL(The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life), multidisciplinary and inter-disciplinary care, relational approach

はじめに

世界的に広まっているEBM(Evidence-Based Medicine)中心の医療, すなわち現代医療の下では, 「病気を治すこと」と「治せないにしてもアウトカムを有意に改善すること」が医師の仕事とされている。日本ではこれに対抗するケア原理が十分に理論化されていないため, これが現代医療の唯一の使命のように思われすぎている感がある。

神経難病領域は治る過程がなく進行性であるため, このEBM重視の考え方からは医療の役割や難病医療の重要性は理解されにくい。難病には根治療法がなく, アウトカム評価が容易でないためにEBMは依然として乏しいが, 1972年以降, わが国では研究事業として難病医療が発展し, アウトカムとしての難病患者のQOL(Quality of Life : 生活の質)をどのように評価し改善するのかが継続的な研究課題とされてきた。その中で, 根治できず慢性的な経過と身体障害が進行する難病では, 診断した時点からできる限りよいQOLを目指してケアをおこなう必要があるという特徴が明らかにされた。実は, この考え方自体が英国で生まれ, 世界的に発展してきた緩

和ケア(palliative care)概念¹⁾と共通性があることがようやくわかった。たとえば, 神経難病ケアで行われる栄養療法としての胃瘻造設術(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy : PEG)や人工呼吸器による呼吸ケア²⁾もオピオイド治療もすべて緩和ケアにおける個別の緩和療法(palliation)と捉えることができるからである。

本稿ではまず, 緩和ケア概念は根治療法のない状態で生きる人間の生を支える原理であることを再度認識する。次に, 本来の緩和ケアは入院ではなく在宅療養を目標とするケア概念であることを理解すると同時に, わが国でおこなわれてきた難病ケアと比較する。本稿を難病ケア概念を再構築する一助としていただければ幸いである。

緩和ケアモデルとはなにか? —誤解を解くために—

本来の緩和ケアは「がん」に限定したのもでも入院に限定したのもでもない。しかし, わが国では緩和ケアが診療報酬体系に導入された際に, がんとAIDSの終末期に行われる入院の包括診療としてまとめられた。このため, 緩和ケア概念の中核にあたりハビリテーションスタッフや栄養療法スタッフなどを含めた多専門職種ケア(multidisciplinary and inter-disciplinary care)によりおこなうトータルペインコントロールという概念は希薄となり, 結果として, 生活の積極

* QOL in the patients with neurological intractable diseases at home.

** Hiroaki ITO, M.D. & Takashi NAKAJIMA, M.D., Ph.D.: 国立病院機構新潟病院神経内科(〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52); Department of Neurology, Niigata National Hospital Organization, Kashiwazaki, Niigata 945-8585, Japan.

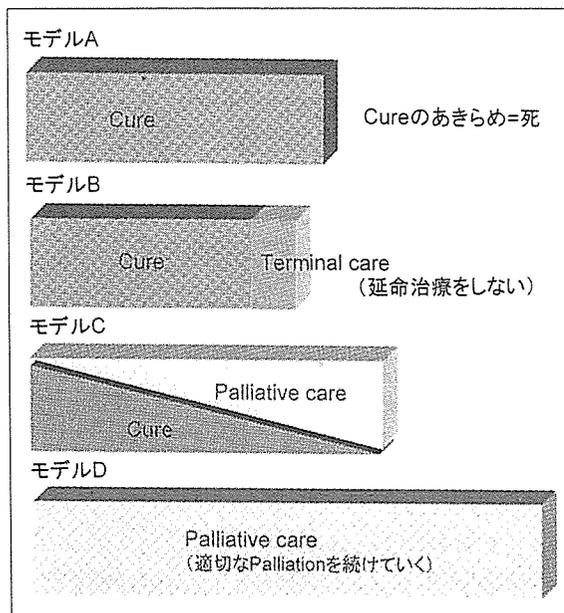


図1 緩和ケア概念に至るケアモデルの歴史的過程
モデルA, Bの反省に立って、構築されたモデルC, Dが近代的な緩和ケアモデルである。神経難病のような診断時点で根治療法がない場合は、モデルDのように診断時点から症状緩和(palliation)を行っていく過程が緩和ケアである。

的な援助や自立という考えは強調されてこなかった。緩和ケアのゴールは癌性疼痛をコントロールし、死を受容させることで死を準備し、痛みなく死ぬことであるとの誤解が生まれてしまい、この「緩和ケア」概念は根治療法のない疾患に対する難病ケアとはまったく縁のないケア概念と印象づけられた。

緩和ケア概念は理解が難しく、このように誤解されやすい。とりわけわが国のように、がんとAIDSの終末期の入院医療のみを緩和ケアとしている国では、医療専門職や緩和ケア担当者でも同様に誤解してしまうことが多い。たとえば、「緩和ケア」は延命治療を諦めた時に始まる、よい死をアウトカムして行うケア(図1, モデルB)と思っている医療専門職がいる。その誤解の下では、患者にとって必要なpalliationさえも人工的な延命治療となり、不必要な医療行為とされることになる。例としては、「がんの化学療法を併用するなら根治療法を諦めていないので緩和ケアにならない」、「人工呼吸器をつけて生きる選択をしたら、終末期の看取りのケアではないので緩和ケアは必要なくなる」、「経管栄養や中心静脈栄養は人工栄養であり、緩和ケア病棟で

は行わない」というものである。

本来の緩和ケアは、在宅であろうと入院であろうと、がんであってもその他の疾患であっても根治療法のない疾患に対して診断したときから「死(別れ)」に至るまでおこなう必要なケアのすべてを意味し、そこでおこなわれる症状の緩和のための個別の医療行為やケアはすべてpalliationと整理される(モデルC, D)。したがって、根治療法を諦めた終末期に行うターミナルケアを緩和ケア(モデルB)とするのはまったくの誤りである。

歴史的には、根治療法を行ってきて、根治できない場合に、最期に死に至ると同時に根治療法を諦めるという治療モデル(モデルA)では、結果的に患者・家族に苦しみのみを提供し、得るものはなかったと反省し、根治療法が困難であるとわかった時点から痛みの緩和を中心とした終末期医療を行うというモデルBが考え出された。しかし、このモデルBではどの時点で根治療法を諦めるべきかという判断がその後の結果を左右するし、そのタイミングを決定するのは恣意性が大きい上に、諦めを決定した段階でケア方法を直ちに180度転換し、終末期ケアをおこなうことは心理的にも無理であることがわかった。これを回避するために、病初期から患者の身体症状を緩和し、心理・社会的な苦痛、生きる意味や価値に対する心の痛み・葛藤(スピリチュアルペイン)を緩和し、家族の悲嘆や不安に対する悲嘆ケア(グリーフケア)を他の治療と同時に起こすことが必要と考えられた。この発症時点からおこなうものが緩和ケア(モデルC)であるとされ、近代的な緩和ケアとして確立していった。がんの場合のように、根治療法が可能かどうか初期にわからない場合はこのモデルCでもよいが、はじめから根治的でないと定義される難病や慢性疾患の場合は、モデルDのように診断時点から行うすべてのケアを緩和ケアであると考えの方が適切である。

現在の医療問題で議論が不十分といわれているものは、根治療法のない病態に対して行う栄養療法や人工呼吸療法に関する研究であるといわれ、いわゆる「終末期医療の問題」として大きく取り上げられている。われわれは、根治療法のない病態を終末期か非終末期という枠組み(フ

レーム)で捉えず、診断時点から行う緩和ケアとして捉えて一つの症状に対する緩和(palliation)をおこなうことで、問題は解決すると考えている。たとえば、呼吸不全の患者に対しては、呼吸不全に関する科学的で適切なpalliationによって緩和ケアの質が向上することこそがQOLを改善する唯一の方法であると考えている。

病院機能と難病および 緩和ケアへの対応

現代の医療システムでは、神経難病の診断は検査設備が整い専門医がいる総合病院や急性期病院で行われ、告知もその施設で行われることが多い。急性期病院はEBMを下にした根治療法を目的に運営されており、アウトカムがはっきりしない緩和ケアや難病ケアを真にすすめていくことがもともと難しい。そこでわれわれは、難病に対しては、急性期病院としての枠を取り払い、専門病院または専門のセンターとしてかわる必要性があると考えている。しかし現時点では、どのような医療環境のもとであっても、根治療法がなく進行性の神経難病には、告知をおこなう時点から本人と家族(または家族に準ずる方)の両者にQOLの向上をめざした緩和ケアが可能であることを示していくことが推奨される。この方法は、告知プロセスそのものを緩和ケアアプローチと考えれば当然といえる。つまり、告知時点から本人と病気の最初から最後までかわり支えてくれる人に対して同じ説明をおこない緩和ケアという共通の診療構造の中に取り込んでいく必要がある。

病院の診療だけではこの全体のケアは完結できず、在宅ケアチームと早期に連携を開始することが必要となる。また、難病ケアは多専門職種チームとして病院で始まるが、在宅のケアチームに引き継がれるため、告知プロセスの中で各種専門職も参加するだけでなく在宅と病院の共通のメンバーも参加している必要がある。これにより円滑な連携が行われ、「入院ケアと在宅ケア」を統合した多専門職種ケアをすることができる。

現代の病院は急性期疾患の「治療」を目的とした施設とされているため、神経難病のように「慢性進行性の経過を呈する疾患のケアの場」として

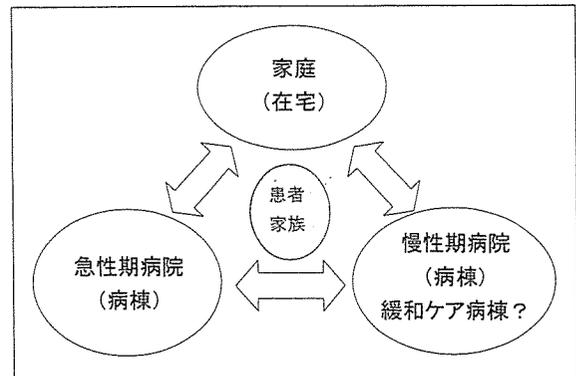


図2 ホスピス(緩和)ケア三角形

現在、神経難病に対しての緩和ケア病棟はない。特殊疾患療養病棟が廃止された後も医療の質、および患者のQOLを下げないためには、なんらかの方策が必要である。

の機能や「最期を見取る場」としての機能は備わっていない。このため、病院と地域との連携が必要になるわけである。

難病ケアと緩和ケアの統合 —在宅ケア—

がんの緩和ケア領域ではいわゆるホスピス三角形(図2)が提案されているが、神経難病においても共通の問題点がある。このモデルでは地域を基盤として家庭、急性期病院(病棟)、緩和ケア病棟が相互に補完し合って療養の場として機能している³⁾。このモデルをさらに改良し、「緩和ケア」を緩和ケア病棟でのみ実施される特殊なケアにするのではなく、在宅の場も緩和ケアの場でもあるとすると本来の緩和ケアモデルになると思われる。

つまり、在宅の場では医療専門職の存在は家庭やコミュニティーからみると来訪者、ゲストであり、病院での伝統的な「医者—患者」という関係性はなくなる。また、緩和ケアの重心を入院(施設)ケアから在宅に移すということは、EBM上の正しさのみを追求する場ではなくなる。その際に、ボランティアなどインフォーマルな要素を含めて、コミュニティー自体にケアする能力が必要となる。「医師—患者」や「医療専門職—患者・家族」といった関係性は地域の緩和ケアのなかでは、「医療専門職とケアコミュニティー」という構造に変化していく。

再度ここで二つの問題を指摘しておきたい。一つは、わが国の「緩和ケア」が入院(施設)に限

定され導入され、診療報酬のサポートの下で発展してきたことである。裏返せば在宅緩和ケアが軽視され、取り組みが遅れたことであり、もう一つは、対象疾患が、がんとAIDSの終末期に限られていることである。2005年にわれわれは、近代的ホスピスケア(緩和ケア)を最初に確立した英国のセントクリストファーホスピスを訪問して、緩和ケアセミナーを開催した。そこでは、がん以外を1割入れるという原則で1968年からALSなど神経難病の緩和ケアがおこなわれていた。英国では無料の医療保険としてのNHSがあるが、このホスピスケアは在宅では施設でも無料であり、経費の3分の2は純粋な寄付により運営がおこなわれている。歴史的流れが異なるわが国においては「緩和ケア」は、がんとAIDSの終末期に特化した入院制度でしかない。わが国では難病(特定疾患)の公費負担制度による難病ケアがあり、神経難病に対しては緩和ケアの診療報酬体系上の発展はなされなかった。本来、ALSなどの神経難病も緩和ケアの対象といえるが、現在の日本の「緩和ケア」では対応できないと考えられる。身体障害による介護負担が大きい神経難病に対しては、がんよりもさらに多い多専門職種ケアを取り入れる必要性があり、入院(施設)と在宅のどちらにも緩和ケアの医療保険制度上のサポートをおこない、より本来の緩和ケアに対応するアプローチをおこなう必要があると思われる。こう考えると、根治困難な疾患に対してチームでQOL向上を目指すアプローチ方法として、難病ケアと緩和ケアとは次第に本質的に同じ目標へと収斂しており、緩和ケアと難病ケア概念を整理した上で、ケアシステムをさらに良いものに統合できる可能性がある。

在宅ケアで真に求められているものは病院医療で強調される近代医学としてのEBM重視の「医学」だけではない。たとえば、在宅ケアには従来アートと呼ばれてきた技術も必要であると思われるし、そこには単なる客観を自明のものとする自然科学ではない異なった知の体系が必要である。それは決して個人の経験に依存する偏見や偽医療ではないものが要求されるが、緩和ケアはそのようなものに対応すると考えられる。

在宅・地域連携カンファレンス・ インフォームド・コンセントと 患者の事前指示

在宅中の神経難病患者の病態が「急変」し、意識障害などによってみずからの意思表示が十分にできなくなったときにも、そのまま速やかに緩和ケアを含めた十分な在宅医療が可能な体制であれば、救急車を呼ぶ必要性もなく、また、呼ぶ必要性があっても救急車内や救急搬送先での医療処置をめぐる不安は生じないと思われる。たとえば、在宅ケアを支援する方法として、在宅療養支援診療所が2006年(平成18年)度の診療報酬改定において新設されたが、この制度は24時間の連絡受付体制、24時間往診体制を定めており、これからの在宅ケアにとって有効に利用できる可能性がある。

現実には「急変」し、救急車で診療中の専門病院ではなく、救命救急センターに搬送される事例では、疾患の特徴やインフォームド・コンセント過程やケア方針の決定や最期の最期まで揺れ動く患者・家族の心理は無視されていく。そして、病態、心理、本人の希望とは無関係に治療がすすめられていく。このため、患者の事前指示(書)が必要であるという議論がある。事前指示書がQOLを高めるというEBMデータはないが、もし、事前指示書を医療文書として使うなら、インフォームド・コンセントに基づくものであることが前提であり、どんな時点でも変更・見直し・取り下げができる必要がある。事前指示書は単なる患者の希望ではない⁴⁾。

神経難病のインフォームド・コンセントにおいてはPEGや呼吸療法などの具体的なpalliationを患者がどのように選択するかという面が強調されているが、患者側からみると、その多専門職種ケアチームに診療を付託するかを判断することがインフォームド・コンセントといえる。患者はケアチームが提供するケアの質を評価し、みずからのQOLを予想し、揺れ動きながら判断しようとするが、簡単には決定できないものである。このため、多専門職種ケアチームのケアの質は大変重要な要素となる。さらに、病気の進行に伴って患者自身が価値観を変えていくこ

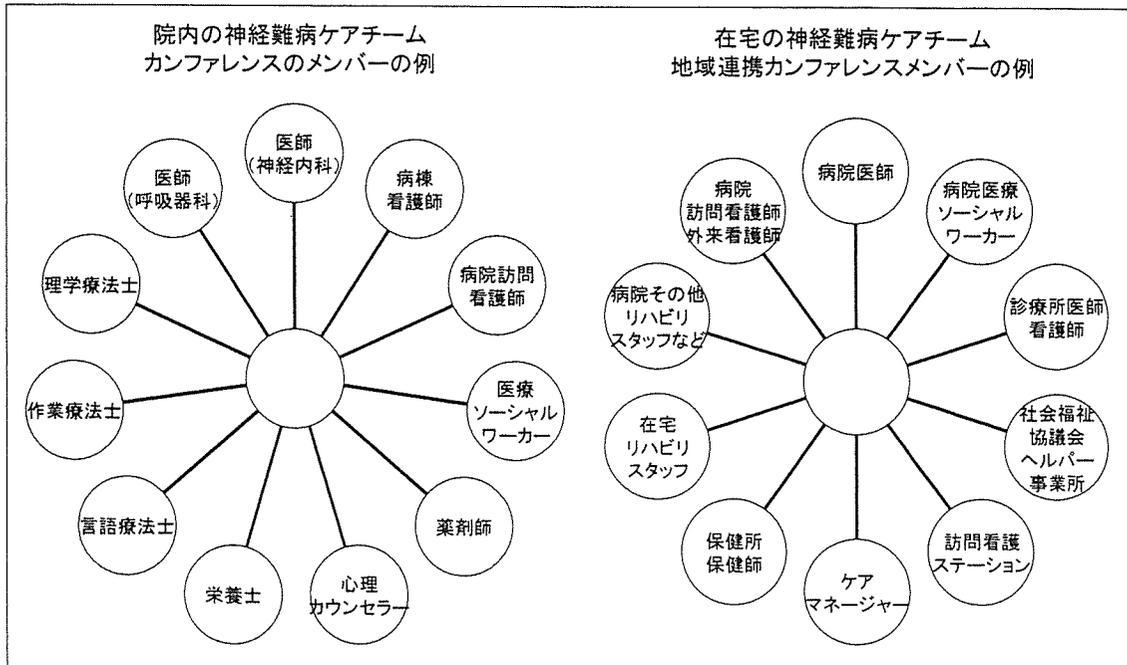


図3 院内と在宅の多専門職種ケアチーム(multidisciplinary care team)の連携例
ケアチームのカンファレンスを院内で行う(左), 在宅のチームと連携するためには在宅のケアカンファレンスを行う(右).

とが普通であり, これは「ナラティブの書き換え」と捉えられる. これがスムーズにおこなえるように援助する過程が難病ケアであり, 医療専門職にはこの心理サポート技術が要求される⁹⁾.

これらの援助をおこなうためには, 多専門職種によりカンファレンスを行い, 患者の病態や障害を評価し, 援助するシステムを構築し, さらに, 医師のみならず, 多専門職種チームの構成員が患者・家族との面談に参加していくことが必要であり(図3), そうすることでインフォームド・コンセントの質を深めていくことができる. 意志決定内容は変化することが当然なので, 「適時書き換える」という前提がまず必要といえる.

病院は単なる急性期の総合病院としてではなく, 神経難病など, 疾患の専門病院としての機能を高めることで, 院内と在宅の医師, 看護師, リハビリスタッフ, ヘルパー, ボランティアに対する研修や支援の場としても機能し, 多専門職種ケアの中核となる(図3). 地域ケアを支える仕組みとしては在宅ケアチームによるアプローチだけでなく, 症状が増悪したときの一時的入院医療やメディカルチェックを兼ねたレスパイトケアがある. このような取り組みを経て, 専門病院と在宅において同じ考え方で連携させた

多専門職種ケアチームを「地域神経難病ケアチーム」として構築していくことができる⁹⁾. これが十分であれば, 事前指示書の必要性の議論は無意味となる可能性がある.

在宅ケアにおけるQOLと自律(オートノミー)

心理的な側面に注目すると, 緩和ケアとは「健康な命」対「生きるに値しない命」というどうにも解決できない二元論の枠組み(フレーム)を変えて(reframing), 患者自身がみずからの古い価値観を修正し人生観を発展させる(ナラティブの書き換え)中で, 主観的なQOLが向上していく過程を支援するケアといえる. 患者はその適切なケアや援助の関係性の中で, みずからの内面的価値を再発見することでQOLが向上すると考えられる.

このようなQOL概念は構成主義的QOL概念であり, 科学的に評価・測定しうる概念であると同時に, ケアとの関係性の中で, 向上したり悪化したりしうるものである. 一方で, Person論に基づいて, QOLを象徴的な「人間尊厳」を評価するための評価尺度とすると, QOLは病態に固定した単なる「生きるに値しない命」を選別する手段にしかならない. 機能主義に基づいたSF-36

や、とくに効用主義(功利主義)に基づいたEuroQoL(EQ5D)にはこの要素があり、緩和ケアや難病ケア領域では、ケアの効果を評価する指標となりえない。

根治しない病気、障害をもって生きていく際には、今までとは異なった価値観や生きがいがかんの中に構成(construct)されていくと考えられ、これを科学的に評価する目的で、アイルランドの王立外科病院のCiarran O'Boyleらの研究グループにより作成されたQOL評価尺度がThe Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life(個人の生活の質評価法:SEIQoL)である⁵⁾。SEIQoLでは半構造化面接法を使い、面接者との対話により患者自身がカテゴリー化した5つのキューに名前をつけることが特徴である。5つのキューそれぞれについての満足度をVAS(Visual Analog Scale)により数値化し、さらに重みづけすることでSEIQoL-indexというグローバルなQOL評価値を計算する。SEIQoLでは病気の経過に伴い、患者みずからがキューを変えられるため、価値観が変化したり、抱える問題が病気の進行、保健医療プロフェッショナルの介入や家族の対応により変化した状況を正確に反映できる。このため、わが国の難病ケアの患者理解とケア評価に導入可能と考えられ、研究がすすめられている。

オートノミー(自律)もまた、大変理解が難しい概念である。QOLが人間らしさを表現し、QOLが低く「生きるに値しない生命」になったら生きる意味がないという文脈で使われるときには、人間として自己決定できる能力をもっている状態や責任能力がある状態が自律で、人格があるとされる。したがって、他者も自己もそのような人格であるならばそれを尊重し、その自己決定も尊重すべきである。しかし、そのような人格でなければ尊重する必要はなく、死を決定するのも倫理的に間違っているとはいえないという考え方である。この考え方は本来の自律概念ではなかったが、米国由来の生命医学倫理学の議論ではこのように捉えることがほとんどなので注意が必要である。

本来の自律(オートノミー)概念は、ドイツの哲学者カントが、人間生命は「目的それ自体(end in itself)」であり、自分自身を何かのための手段

とすること(他律)ではないと考えたことに由来する。人が外部の規範に疑いもなく従い、それを高めるために自分自身を手段として使い生きること、たとえば、社会的地位や名声を得ること、高い収入を得ることなどに価値をおいて、生きる目的とすることは他律であり、何ら人間にとって本質的ではないと考えた。根治できない疾患になることも、その人の価値を何ら損なわないと考えるのである。

すなわち、この自律とは、他者と切り離された、すなわち、他者を必要としない孤立した人間を示しているのではない。他者の生命も自分の生命と同様に「目的それ自体」である。手段としては利用、たとえば、置き換えられる単なる歯車の部品として使うのではなく、「他に置き換えられない個人」として相互に尊重するのである。このように自律概念は、利己的な個人主義を脱した尊厳概念に到達することで、人間関係を相互に深め、社会を発展させる原理をも内包できたといえる。この自律概念は緩和ケアや難病ケアにおける患者の尊厳概念の原理にもなっている。

哲学者のヴィトゲンシュタインは、「私」を探求した帰結として独我論を否定したという。「私」は、他者の存在と対になり、相互に関係し合うことで成り立っている。この関係性は異文化としての他者を知ることを通して、自らをも異文化として再発見してみせる文化人類学者の観察に類比的である⁷⁾。客観的な実体としてではなく「関係」とその結果を重視することとは、哲学思想だけではない。前述したように、医療の中でも、難病患者のQOLという客観的な実体は本来ない。相互関係の中で、患者とケアする側のかんの中に構築されていくものをQOLとする構成主義も同じ視点に立っている。われわれの社会は巨視的にみても、医療を含む個別的な社会活動を微視的にみても、このような関係性のもとでできている。

いい換えれば、提供されるケア自体に意味や価値があるのではなく、相互の関係性やコミュニケーションの中でこれらが構築される。告知やインフォームド・コンセントにおけるコミュニケーションとは、情報の一方的な伝達が双

方向にあるのではない。患者は孤立し一人で悩み判断し意志決定するのではなく、適したケア環境のもとで十分な説明と意志決定の援助を受けつつ、考え方や価値観を相互に変容させながら適切な決定が可能となっていく。その結果として、社会で生きていく意味が得られるのである。医療におけるコミュニケーションとは、こういった文脈で重要であるといえる。

リハビリテーションと在宅ケア

—看取りも含めて—

緩和ケア概念は、リハビリテーションにおいても重要な「人間として生きる権利の回復(復権)」という概念を含んでいる。どのような病態や症状が起きようとも人間として生きる権利を失っていないということは、「自分の生」に自分自身が絶望しないだけでなく、家族やコミュニティもその患者を受け入れていくことである。そのために必要な援助が緩和ケアにおける悲嘆ケアであるが、この文脈ではリハビリテーションとはほぼ同義になる⁸⁾。悲嘆ケアは、死に際してはじめて行うケアなのではなく、患者が根治困難な疾患になり、機能が低下していく過程で必要とされるケアと考える方がよい。悲嘆ケアの目標は患者や家族が死の準備として「死の受容」を行うことではなく、「病気により機能が低下し、援助やケアが必要になった生を否定せず、受容し復権させること」から始めるべきである。結果として起きる「死の質」は緩和ケアのアウトカムではない。死を美化し、死に化粧や死の儀式自体をいくら努力しても悲嘆ケアにはならない。もはや「生きるに値しない」と感じている象徴的な意味での「私」のスピリチュアルペインを軽減する援助が悲嘆ケアであり、そのような「生」を自分自身が受け入れることが、不可避免的に訪れる「死」をも受け入れることになる。このように、悲嘆ケアは遺族が患者の死別に際する悲嘆感情を和らげる以上の意味があり、家族がそのような「生」を同様に受け入れていくことは、患者としての「私」が他者にも受け入れられると同時に、家族や社会としての他者に受け継がれる過程にもなる。

現代の悲嘆ケアは宗教儀式ではないが、伝統的な「弔い」という儀式には、患者の死別を家族

や社会が受容し納得する以上の意味があり、死んだ患者(病者、障害者)が家族というコミュニティに象徴的な意味で復権し、なんらかの継続がおこなわれていくというポジティブな社会装置として機能していると思われる。

おわりに

在宅ケアにおける大きなメリットは、患者を取り巻く、家族や社会の中でケアが行われることに存在する。本来、医療専門職には、患者と患者の病気との関係性を調整し、患者自身が新たな価値観で病気の自分自身と向き合い、他者からも受け入れられるようにすることを援助する役割がある。しかし、病気が重篤で、医療専門職の存在が過大になると、患者は病院や医療専門職に依存するのみで、本来の自分自身を発見していくことが難しくなる。在宅難病ケアが重要であるのは、家庭や地域に帰る過程でこの問題を回避することができるからである⁹⁾。在宅の緩和ケアによって、難病患者は自分自身を受け入れると同時に、家族や地域社会にも受け入れられることでQOLの向上が期待できる。

文 献

- 1) Twycross R. *Introducing palliative care*. 4th ed. Oxford : Radcliffe Medical Press Ltd ; 2002.
- 2) 中島 孝. ALSにおける呼吸療法—総論. 神経内科 2006 ; 64 : 380-6.
- 3) 志真泰夫. がん患者の終末期医療—緩和ケアの立場からの提案—. In : 終末期医療に関する調査等検討会・編. 今後の終末期医療の在り方. 東京 : 中央法規出版 ; 2005. p.164-212.
- 4) 伊藤博明. 事前指示書のあり方. 難病と在宅ケア 2006 ; 12 : 47.
- 5) 中島 孝. QOL向上とは—難病のQOL評価と緩和ケア. 脳と神経 2006 ; 58 : 661-9.
- 6) 伊藤博明. 在宅医療が困難なとき—病院にできること, 求められていること—. 難病と在宅ケア 2005 ; 10 : 23-5.
- 7) クロード・レヴィ=ストロース. 構造人類学. 荒川幾男, 生松敬三, 川田順造, ほか・訳. 東京 : みすず書房 ; 1972.
- 8) 大田仁史. 終末期リハビリテーション. 東京 : 荘道社 ; 2002. p. 46-57.
- 9) 蘆野吉和. 在宅ホスピスケアの現状と未来を語る. 在宅医学会雑誌 2006 ; 8 : 34-8.

II

新しい薬物療法

悪性固形腫瘍

河本 博・牧本 敦

Hiroshi KAWAMOTO Atsushi MAKIMOTO

国立がんセンター中央病院小児科

◀ キーポイント ▶

小児悪性腫瘍は、小児疾患のなかではまれなものといえるが、その重症度、治療の複雑さ、および日常診療における鑑別診断の重要性から、無視することはできない疾患である。小児悪性固形腫瘍の治療においては、薬物療法のみならず、手術療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療法が重要であり、適切な治療を施せば、全体の約70%が長期生存を期待できる治癒可能な疾患である。

本稿では、小児悪性固形腫瘍の治療の概略、とくに最近の治療がどのような戦略に基づき施行され、開発されているかに焦点を絞り、非専門医や若手医師の参考となるように解説する。

小児悪性腫瘍をどうとらえるか

小児悪性腫瘍は、15歳以下の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占め、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は18,000～19,000人/年（平成11～14年度の集計）と内分泌疾患について第2位を占める重要な疾患で

ある。一方、有病率は約1,000人に1人の概算となり、小児疾患ではまれなものといえる。また治療も特殊で、抗癌薬や放射線など毒性が高い組み合わせであることから、他の小児疾患とはリスク・ベネフィットバランスの取り方も大きく異なる。このため実際の治療は小児病院や大学病院、がん専門病院に限られており、他の分野を専門とする小児科医や一般小児科医にとって、「小児腫瘍を専門とする医師のみがかかわればよい特殊な疾患」であり、馴染み薄い疾患であることは否めない。しかしながら、小児外来における初診時の鑑別疾患としては重要であり、疾患概念、診断、治療に対する知識は一般小児科医にとっても必要となる。

本稿では小児悪性固形腫瘍の薬物療法について、非専門医でも患者さんに説明する際に必要となる治療情報、もしくは今後悪性腫瘍領域を専門にしようと考えている若手医師への入門にもなるよう、治療の概略、とくに最近の治療がどのような戦略に基づき施行され、開発されているかに焦点を絞って述べることにする。

表 主な小児悪性固形腫瘍に対する第1選択および第2選択の抗がん剤

	ビンカアルカロイド	アルキル化剤		抗生物質		プラチナ製剤		トポイソメラーゼ阻害薬
	ビンクリスチン	シクロホスファミド	イホスファミド	アドリアマイシン	アクチノマイシンD	シスプラチン	カルボプラチン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○	◎	◎		◎		○
ウィルムス腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫，ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第1選択薬として教科書に記載，○：第2選択薬として日常的に使用

*：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの

◎，○：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

小児悪性固形腫瘍の種類と特徴

小児期に発生する悪性固形腫瘍（以下，小児がん）は，発生頻度の多いものから，脳腫瘍，神経芽細胞腫，ウィルムス腫瘍，網膜芽細胞腫，肝芽腫，横紋筋肉腫，ユーイング肉腫，骨肉腫，軟部肉腫，胚細胞腫など多くのがん種が含まれ，好発年齢や好発部位，治療に対する反応性などそれぞれに異なる特徴をもつ。小児がんは成人の悪性腫瘍との違いとして，一般に①発生原因，②組織型，③化学療法感受性，④予後があげられる。たばこなどの環境因子の影響は少ないといわれ，胎児期から残存する遺伝子異常や染色体異常のある細胞が悪性化することで生じる腫瘍がその多くを占める。組織型としては成人に多い上皮癌はほとんどみられず，肉腫が多い。抗癌薬の感受性が高く，抗癌薬の投与法の検討を系統的に積み重ねてきた結果，現在小児がんは70%が長期生存するといわれている。

成人の上皮癌における抗癌薬治療は，腫瘍の

増大を抑え，生存期間を延長することに主眼が置かれる一方，小児がんでは，いかなる進行期の患者においても「治癒」を目的に設定される。小児臨床腫瘍医は，実地臨床の場において治療計画を立てる際，①奏効する抗癌薬は何か？②現在の標準的な治療法の開発経緯がどうであったか？を常に念頭に入れ，開発時の臨床試験の詳細な結果から個々の患者さんに適切な方法を選択しつつ，治療を設定する。

小児がん治療に用いられる薬剤

現在，小児がん治療に使用する薬剤は，1970～1980年代に臨床応用されるようになった薬剤であり，逆にその当時から用いられる薬剤と現在使用の薬剤はほとんど変わっていない。アルキル化剤，抗生物質，トポイソメラーゼII阻害薬であるポドフィロトキシン，白金製剤，代謝拮抗薬，微小管に作用するビンカアルカロイドなど，疾患ごとに標準治療として用いられる薬剤の一覧を表に示す。小児がん治療に

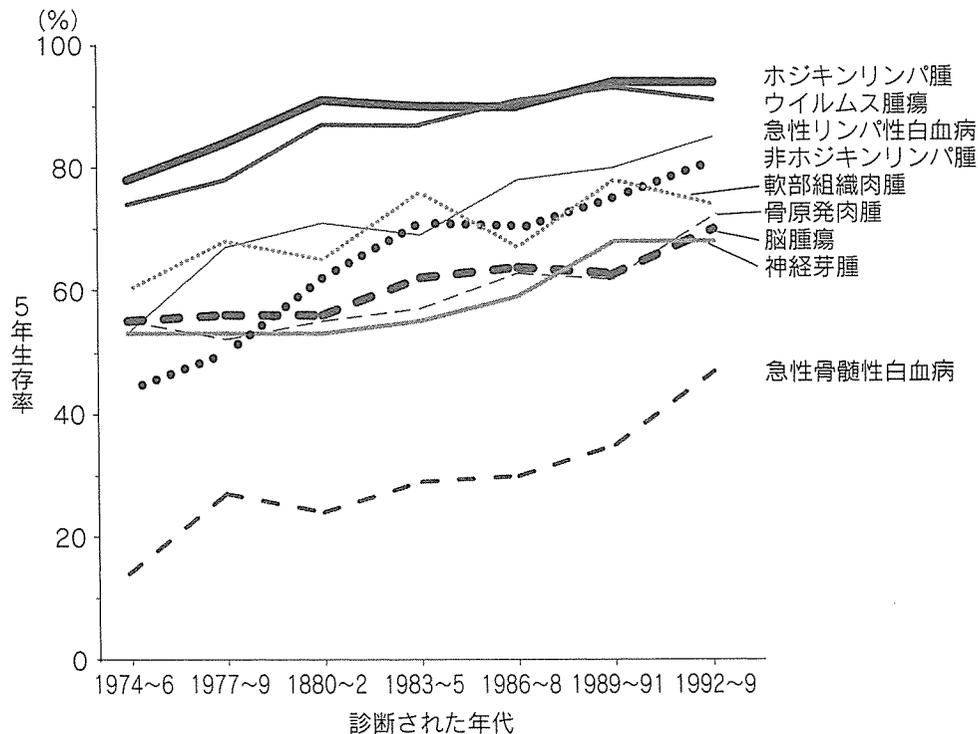


図1 小児がんの生存割合の推移

(Jemal A et al : Cancer Statistics, 2004 CA 54 : 8-29, 2004)

はさまざまな併用療法レジメンがあるため、多くの薬剤が存在するかのようと思うが、成人の悪性腫瘍で用いられているものに比して、その数は非常に限られている。これは上述の通り、

① 小児がんは化学療法感受性がよく、表の示す古典的薬剤でも数薬剤を併用することで成人の悪性腫瘍では達成困難な治癒率が得られていること、② 小児がん症例の少なさと社会的弱者であるという倫理的問題、③ 外科切除中心の治療戦略からの脱却が遅れ、小児腫瘍内科医が治療開発へ貢献できなかった事実、などにより、試験性の高い治療が行いにくい状況にあり、治療開発の進捗が遅かったことにある。

さらに、表に示す薬剤は、90年代には日本国内でも標準的薬剤と見なされながら、小児がんに対しては保険適応外医薬品となっていたことがもう一つの問題点としてあげられる。これらの古典的薬剤は古くて新しい薬剤であり、通常薬剤で行われる市販後調査がなされていない

ため、国内には小児での精度の高い安全性情報は存在しない。2005年の厚生労働省に抗がん剤併用療法検討委員会の活動によって、これらの標準治療薬が保険診療の範囲内で使用できるようになった¹⁾。また、現在、国内の中心となる小児がん治療施設の関連専門医が協力して、疾患ごとに標準治療の実行可能性を検討する内容の試験を計画・実施しており、近く日本人患者における副作用や生存割合などの情報を得ることができるようになると思われる²⁾。

図1は米国小児がん多施設共同研究グループである Children Oncology Group (COG) で行った臨床試験に参加した患者の年代・疾患ごとの生存割合である。これは疫学研究で得られたものではないため、実地臨床として試験に参加しないで行われた患者は含まないが、米国の小児がん症例の80%以上がCOGの試験の登録患者であることから、全国統計に近いものといえる。長期生存割合の試験で得られた推定値は徐々に

上昇はしているものの、1980年代後半からは大きな改善はなく、新規薬剤の開発が望まれる。

わが国の小児がん領域における新規薬剤の臨床導入は、治験の制度上困難であり、小児腫瘍内科医が携わることが少なかった。しかし2002年の薬事法改正によって医師主導の治験が可能になった。今後、小児腫瘍内科医は薬剤承認の責任の一端も負いつつ、積極的に新規薬剤の臨床試験を行っていく必要がある。その最初の試みとして、1990年代に成人の悪性腫瘍で標準薬となっている塩酸イリノテカンの有効性検討が医師主導治験として進められている³⁾。

一方、すでに米国では、10年近く前から多施設で効率的に早期試験を行う基盤整備が整っており、薬剤開発土壌に大きな違いがある。完全合成の白金製剤であるオキサリプラチンや代謝阻害薬の一つ、ゲムシタビンなどのいわゆる抗癌薬やゲフィチニブやイマチニブなどの腫瘍細胞特異的な殺細胞効果をもつ薬剤など、さまざまな薬剤が開発されつつある。米国で有効と確認された薬剤が日本で使用できるようにするためには、臨床試験による治療開発における小児腫瘍内科医の責任は大きい。

薬剤投与方法

小児がんの治療は、外科治療、放射線治療(ある特定の部位に行われる治療であることから、これらは局所療法と総称される)が重要な治療要素であり、治療の基本は適切な局所療法にある。小児がんでは成人の固形腫瘍に比して、抗癌薬が非常に高い奏効を示すことから、多剤併用による効果的な薬物療法も不可欠な要素となつてはいるが、薬剤のみで治癒を目指せる疾患は悪性リンパ腫を除き存在しない。したがって、薬剤投与方法は、① 薬剤の有効性を最大化するための投与量と投与方法は何か? ② 数種の薬剤を組み合わせる相加的・相乗的な有効性を

得ることができるか? ③ 局所療法に対してどのようなタイミングで薬剤による治療を行うのがもっとも有効か? をそれぞれの疾患および腫瘍の進展度合い(病期)、治療歴の有無(初発・再発)に合わせて検討することが重要となる。これらは治療開発の段階そのもので、① がもっとも早期の単剤第I/II相試験、② が併用療法の早期第I/II相試験、③ が集学的治療の後期第II相、III相試験として行われることが多い。多くの場合、① は疾患を問わず、小児がんのすべての再発例を対象として行われ、③ はより疾患特異的に初発例での標準治療を確立するために行われている。② は多がん種を対象にすることもあれば、特定の疾患の初回治療増悪例に対して行われることもある。特定の疾患の特定の病期のみで①~③ がそれぞれ検討されるわけではない。以下、初発例の標準治療:③ について述べる。

◀切除可能な病期の治療

現在の初発例での標準治療は疾患を問わず、まず外科治療を行い、腫瘍の大きさや部位、切除標本の病理検査を元に、治療終了、放射線治療、薬物療法(術後補助化学療法)のいずれかが選択される。成人悪性腫瘍で1990年代後半から2000年代前半にかけて盛んに検討された外科治療の前に薬物療法を行う治療(術前化学療法)は、限局性病変のみの病期では骨肉腫のみで標準治療となっており、網膜芽細胞腫でも試験治療として試みられている段階あり、一般的とはいえない。

多くの小児がんは抗癌薬に対する反応がよい一方で、ある臓器の一部にしか病変のない限局性病変でもリンパ節転移、血行性転移による再発をきたすものが少なくなく、切除可能な病期でも外科治療の後に何らかの治療が追加される。たとえば、腎芽腫、神経芽腫などは術後放射線治療が行われる。横紋筋肉腫では術後化学療法である。一般には症状出現により発見される患者さんが多いことから、切除可能でもより

week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		A		A		A		A		A		A		A		A		A	
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V*		V*		V*	

A: アクチノマイシン D 1.35 mg/m², max 2.3 mg
V: ビンクリスチン 1.5 mg/m², max 2.0 mg
V*: ビンクリスチン 2.0 mg/m², max 2.0 mg

図2 National Wilms Tumor Study (NWTs)-4
におけるステージ I のウイルムス腫瘍に対する標準レジメン EE 4 A

進行した病期であること（局所進行期）が多く、多くの例が術後補助化学療法を受けることになる。限局例に対しての術後化学療法の多くは20年以上前に標準治療として確立し、典型的な治療法は血液毒性がそれほど強くない治療を約3週ごとに6カ月～1年程度継続するものである。総治療期間がどのように決められたかの詳細は不明な部分が多いが、急性リンパ性白血病で長期生存割合を大きく改善することに成功した維持療法期間が導入されたものと思われる。例として、図2に腎芽腫に対しての標準治療を示す⁴⁾。

1990年代後半以降は、長期生存者の合併症を最小化するために術後化学療法期間を少なくする、もしくは病期を細分化してより早期の患者や病理学的、分子生物学的な因子（特定の遺伝子変異など）などで特定される予後良好な患者に術後化学療法をなくすなどの試みがなされている。最近報告されたもののなかには同じ腎芽腫についての試験もあり、中間リスクもしくは退形成性の組織型で6カ月以上のstage Iの症例のみを対象に2年の無イベント生存期間をエンドポイントとして、6コースの標準治療に対して4コースの減量治療が、ヨーロッパの多国間多施設共同非劣性試験として行われ、非劣性が証明されている⁵⁾。この組織型、病期、年齢ではコース数の少ない治療が現在の標準治療となっている。

◀切除不能な病期の治療

この病期には切除可能にすることを目的として行われる場合と、再発リスクは高くなるが、切除せずに放射線治療（疾患によっては原発巣切除も行われるが）と組み合わせて治癒を目指す場合が存在する。いずれも薬物治療が先行して行われ、奏効が得られたら1カ月程度で局所治療を行い、その後も多くの場合、局所治療前と同じ化学療法が行われる。この場合の薬物治療は切除可能の場合とは異なり、血液毒性が強い多剤併用療法が多い。横紋筋肉腫の標準治療を図3に示す。薬物治療で腫瘍を縮小し、ある程度縮小したら、腫瘍を局所治療で大幅に減量し、残りの微少な病変を引き続き薬物治療でなくすことが治療の基本戦略である。この病期での治療開発は主に再発症例で検討されてきた多剤併用の薬物治療を初回治療に導入することでの有効性を検討することによりなされる。

ここでは①横紋筋肉腫に対して行われたnegative studyと、②ユーイング肉腫に対して行われpositive studyとなった2つの結果を例として示す。いずれも1990年代に再発例から初発例の治療に応用されるようになった新規アルキル化剤であるイホスファミドの併用療法の導入について検討されたものである。

1990年代に入って、イホスファミドとエトポシドの2剤併用療法（IE）が再発例で有望な投与方法（レジメン）として開発された。このレジ

Induction	wks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	+Surgery	
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	評価		
		A			A			A			A					
		C			C			C			C					
Local Control	wks	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
		V			V			V	V	V	V	V	V	評価		
		A						A		A	A					
		C			C			C		C						
Continuation	wks	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	39	42
		V			V			V	V	V	V	V	V	V	V	評価
		A			A			A			A			A	A	
		C			C			C			C			C	C	

V: ビンクリスチン 1.5 mg/m², max 2.0 mg
A: アクチノマイシン D 1.5 mg/m², max 2.5 mg
C: シクロホスファミド 2.2 mg/m²

図3 横紋筋肉腫に対する VAC 療法

メンは各疾患の初発例の初回治療への導入の検討が積極的に行われ、上記の代表的な2つの試験結果が得られている。

横紋筋肉腫の試験ではそれまでの標準治療であるアクチノマイシンとシクロホスファミド、ビンクリスチンの3剤併用療法 (VAC) に対して、イホスファミドとエトポシドにビンクリスチンを加えた併用療法 (VIE) およびアクチノマイシンとイホスファミド、ビンクリスチン (VIA) の併用療法の2レジメンを試験治療として生存期間、原病増悪なく生存している期間をエンドポイントに比較試験が行われ、いずれも標準治療である VAC とほぼ同じ推定値が得られ、イホスファミドによる腎毒性発生が少なくないことから、VAC が標準となっている⁶⁾。

ユーイング肉腫では、横紋筋肉腫とは異なるかたちで、IE の初回治療導入が検討された。標準治療であるビンクリスチン、アドリアマイシン、シクロホスファミドの3剤併用療法 (VDC) を継続する治療に対して、VDC と IE を交互に用いて治療を行うという方法が、原病の増悪、原病死、二次がんの発生とそれによる死亡をイベントとして、無イベント生存期間をエ

ンドポイントにして検討された。当初は転移のある症例とない症例の両方を対象とした試験であったが、症例集積がよいことから、転移のない症例で検証できるように、症例設定をやり直して継続された試験である⁷⁾。結果、転移のない症例では、試験治療が無イベント生存期間でも全生存期間でも有意に上回り、IE を初回治療に導入するという方法が有効であることが検証された。

以上のように初発例での標準治療は、薬物療法そのものの有効性を超えて、薬物療法をどのように施行していくか、また局所療法との薬物治療をスムーズに施行できるようにするかなどが重要な要素となる。そのため小児腫瘍内科医は治療全体を把握し、適切に外科医や放射線科医と協力して、コーディネートする能力が必要とされている。

◆再発例の治療

小児がんの治療開発は治癒を目指して行われるため、初回治療を徹底的に改善することが最優先とされる。そのため、再発したときに「次の一手がない」疾患も少なくなかった。しかし、単剤療法、多剤併用療法の開発基盤が欧米で整

うに従って、「セカンドライン」として使用される化学療法の開発も行われるようになっていく。

セカンドライン薬剤の開発は、再発腫瘍を対象とし、多くのがん種に共通した再発レジメンとして開発される。現在の標準的セカンドラインは、すでに横紋筋肉腫や神経芽腫では初回治療導入が多施設共同後期試験で検討されつつあるシクロホスファミドとトポテカンの2剤併用療法である⁸⁾。また現在開発をほぼ終了しているものの一つにICE療法がある。これは上記のIE療法を基本治療として、カルボプラチンというシスプラチンの腎毒性を軽減した白金製剤を3剤目としてさらに併用を試みたレジメンである。

カルボプラチンは単剤での有効性検討のころから、腎機能に合わせた用量設定〔area under curve (AUC) による投与量設定〕が検討されており、初回治療で長い間化学療法を行った患者で、腎機能が低下している場合にも用いることができる。実際の開発は固定されたIE用量に対してカルボプラチンのAUCを大きくしていく増量試験として行われている⁹⁾。

このように、併用療法の開発も単剤治療と同様に、毒性出現の有無を指標に投与量を決定するdose-finding study (第I相試験)、次に決定した用量を用いて有効性と安全性を検討するsafety and efficacy study (第II相試験)を順に行っていく。過去には国内でも医師の経験を生かし、個々の施設、個々の医師で投与量のさじ加減を決定して、根拠が乏しいなか、患者に直接投与することが行われることもあった。さらに、このような治療を個々の患者に合わせたオーダーメイド治療と謳うことで、正当化する向きもあった。医師の治療経験が、より重要な情報として治療開発 (特に第I相試験) に取り入れられることもあり、開発効率の向上やより適切な用量を決定するための有効な手段とも考えられ、「治療経験」は現代においても非常に重

要ではある。しかし、小児腫瘍内科医はあくまで、第I相試験、第II相試験での客観的な安全性・有効性情報を重視すべきであり、治療計画や投与量変更の根拠をこれらに求めることが必須である。

支持療法

最後に固形腫瘍の薬物療法は、抗癌薬だけではなく、さまざまな支持療法薬剤があって成立することを付しておく。小児腫瘍内科医は、支持療法の知識を一定以上もっていることが重要である。一般に、感染症罹患により抗癌薬治療を休止しなければならない期間が長期にわたることは患者の不利益に直接つながる。したがって、有効性を減じる最大の要因の一つである感染症などに対する知識は必須であり、米国感染症センターなどが勧告する標準的な治療を常に確認することは、固形腫瘍の薬物治療においても重要な位置を占める。さらに、固形腫瘍の治療でも放射線科医や外科医との連携が重要であったように、他の分野の専門家との緊密なコミュニケーションをもつことも治療を進めていくうえでのkeyとなる。米国ではがん専門病院であっても循環器、腎臓の分野の専門医を要しており、支持療法のなかで治療遂行を支えている。これらは小児内科医共通の内容であるが、自分への戒めも兼ね、本稿の最後に強調しておくものである。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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