



図3 摘出標本断面：被膜は保たれており、組織学的にも断端は陰性であった。腫瘍の中央は化学療法により壊死に陥っていたが、辺縁部には腫瘍の生存する部分が見られた。

AFP-L3分画が正常化していたこと、画像診断で腫瘍を認めなかったことから腫瘍残存無し、と判断し治療を終了して退院した。AFPは退院3か月後に14 ng/mlまで低下し、6か月後(1歳時)には5 ng/ml以下となった。治療開始後2年を経過した現在、再発なく外来通院中である。

III 考 察

渡辺らは新生児肝芽腫の本邦報告例26例をまとめて報告し⁴⁾、その特徴として、1) 出生直後から巨大で著明な腹部膨満、呼吸障害を呈することが多く、しばしば全身管理が必要となる、2) 病理学的には高分化型が多く、転移は少ない、3) 一期的あるいは術前化学療法後摘出術を行い、急性期を脱することが重要である、4) 完全摘出できれば予後は良好である、などを挙げている。自験例は1か月健診で発見されたため全身状態不良となるほど巨大ではなかったが、JPLTのプロトコルに従って術前化学療法を施行し、縮小させてより安全かつ低侵襲にて切除する方針とした。

AFPは肝芽腫の腫瘍マーカーとして診断、化学療法の効果判定、再発のフォローなどに広く用いられているが、新生児・乳児期はもともとAFPが高値であり、正常範囲も広いためその評価には

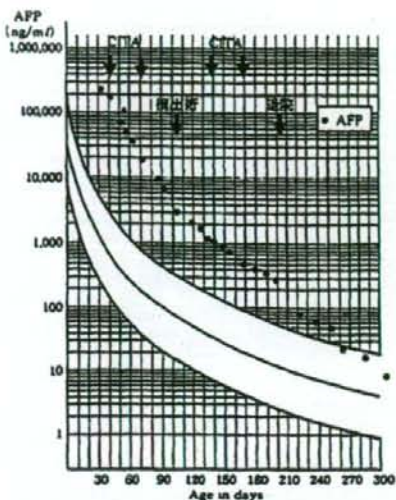


図4 治療経過とAFPの推移：AFPの推移を、土田らが作成した新生児乳児期におけるAFPの正常範囲を示すグラフに重ねてプロットした。治療によりAFPは順調に低下を示したが、治療終了時には正常範囲よりやや高値を示していた。

注意を要する。このため新生児・乳児期はAFPの診断値が低いとする報告もあるが¹⁾、我々は図4のように正常範囲を示すグラフにAFPの値を重ねてプロットすることにより、診断や治療効果の判定に役立てている。本症例のAFPは治療と共に順調に低下したが、プロトコル終了時にも177 ng/mlと正常範囲よりやや高値を示し問題となった。JPLTの規定ではCITAを4コース終了した時点でAFPが正常化していれば治療を終了し、正常化していない場合はさらに化学療法を追加することになっているが、それまでAFPが順調に低下傾向を示しており、画像上腫瘍を認めないこと、AFP-L3分画が正常化していたことからこのAFP上昇は腫瘍性のものではないと判断し、治療を終了した。幸いその後もAFPは順調に低下し、1歳までに正常値となった。

新生児は薬物動態が年長児と異なるため、化学療法を施行するにあたって注意を要する。腎機能や肝機能が未熟なため薬剤の排泄や代謝が遅く、

そのため抗癌剤の半減期が長くなり副作用が顕著となることが報告されている³⁾。従って抗癌剤を投与する場合は副作用に十分留意し、投与量を減量する必要がある。今回は JPLT の規定に従って薬剤を通常の 30% に減量して投与したが、骨髄抑制も軽度であり、その他重篤な合併症を認めることなく無事治療を終了することができた。また 30% の投与量でも AFP の低下や腫瘍の縮小が得られており、この投与量は適切であったと考えられる。我々は本症例を含めて新生児発症の悪性固形腫瘍を 16 例経験しており、うち 10 例に化学療法を施行した⁴⁾。化学療法の薬剤は通常の 30% から 50% に軽減して投与したが、化学療法による有害事象で死亡した例は 1980 年代に経験した初期の神経芽腫 2 例のみで、最近の 8 例では安全に終了できている。逆に新生児期に巨大な腫瘍を摘出した症例のうち 2 例が術後多臓器不全に陥り死亡した。これらの経験から我々は新生児期の悪性固形腫瘍に対し、限局性で手術のみで治癒可能と考えられる場合は摘出術を施行するが、集学的治療が必要と考えられる進展例では原則として化学療法を先に施行して腫瘍の縮小を図った後に摘出術を施行している。初回の化学療法は通常の 30～50% に減量して投与し、腫瘍の反応と副作用の状

況をみながら、必要に応じて徐々に増量することにより重篤な有害事象は防げると考えているが、新生児に対する抗癌剤治療に関しては二次癌の発生や発達障害などの長期的な副作用に関して不明の点が多く、今後も長期にわたる経過観察が必要である。

文 献

- 1) Moore SW, et al: The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*, 19: 509-519, 2003
- 2) Sesaki F, et al: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg*, 37(6): 851-856, 2002
- 3) 土田嘉昭, 他: α フェトプロテイン・特に新生児乳児期の正常値について・小児内科, 12: 1630-1635, 1980
- 4) 渡邊健一郎: 新生児の肝芽腫. *小児外科*, 35(5): 569-574, 2003
- 5) Vasilatou-Kosmidis H: Cancer in neonates and Infants. *Med Pediatr Oncol*, 41: 7-9, 2003
- 6) 米田光宏, 他: 新生児期に見られた悪性固形腫瘍症例の検討. *日本周産期新生児学会誌*, 42: 714-720, 2005

A case of neonatal hepatoblastoma treated by JPLT protocol

Takaharu OUE¹⁾, Hiroaki YAMANAKA¹⁾, Akihiro YONEDA¹⁾
Gakuto TANI¹⁾, Shuichiro UEHARA¹⁾, Shigenori KUSUKI²⁾
Sadao TOKIMASA²⁾, Yoshiko HASHII²⁾, Hideaki OHTA²⁾, Masahiro FUKUZAWA¹⁾

1) *Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine*

A one-month-old boy with hepatoblastoma was treated according to the protocol of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT). Serum alpha-fetoprotein was markedly elevated and the tumor occupied the most of the medial segment of the left lobe and part of the right lobe (PRETEXT III), therefore pre-operative chemotherapy was started. The anti-cancer agents were reduced to 30 % of the standard adult dosage, because the toxicity is more increased in neonates and infants than in older children. After two courses of chemotherapy, the tumor size was decreased and complete tumor resection was safely performed. Two more courses of chemotherapy were added. Serum alpha-fetoprotein was decreased but was not in the normal range. However AFP-L3 was normalized and no tumor was detected by CT scan, therefore we terminated the treatment. The patient has been alive without the tumor for 2 years.

Key words : hepatoblastoma, α -fetoprotein, AFP-L3, neonate, chemotherapy

マスキリーニング施行世代の神経芽腫疾患分布特性 —1歳代臨床発見例の検討から—

米田 光宏^{*1,2} 井上 雅美^{*3} 大植 孝治^{*1} 太田 秀明^{*5}
窪田 昭男^{*2} 河 敬世^{*3} 中山 雅弘^{*4} 福澤 正洋^{*1}

はじめに

神経芽腫マスキリーニング(以下, MS)が休止された2004年度以降, 従来MSによって発見されていた神経芽腫は以下の2通りの経過をとると推察される。1) 自然退縮や分化により臨床的に発見されずに経過する。これには無治療経過観察症例¹⁻⁴⁾が該当する。2) 腫瘍細胞が増殖し, 増大または進行して1歳以降に臨床的に発見される。

われわれが行ったMS発見症例の検討⁵⁾では, 2)に該当する「MS休止後に臨床発見される症例」はMS発見例の約20%から50%になると推計された。これらの多くはMS休止後には1歳以降に遅れて発見されると予想され, 今後わが国の神経芽腫の臨床像は変化していくと考えられる。このような状況にある現在, MS施行世代の1歳代神経芽腫症例を後方的に検討しておくことが重要であると考え, 施設内で経験した症例について臨床的検討を行った。

I. 対象と方法

大阪大学および大阪府立母子保健総合医療センターにおいて経験した神経芽腫症例のうち, 以下の条件を満たした12例を対象とした。

1) 生後6カ月時に乳児神経芽腫MSが実施さ

れていた。

2) 1歳以上2歳未満に臨床的に発見された。

3) 5年以上フォローされている(治療開始後5年以内に死亡した症例を含む)。

診療録をもとに, 臨床像(性別, 発症月齢, 病期, 転移部位, MS受診の有無, 治療前の腫瘍マーカー値), 生物学的予後因子(病理組織分類, 嶋田分類, MYCN増幅, DNA ploidy), 治療内容および転帰について検討を行った。

II. 結果

1. 診断時の臨床像(表1)

性別は男児7例, 女児5例, 発症月齢は18カ月未満が7例, 18カ月以上が5例で, 平均月齢は16.7であった。MS受診歴は, 陰性3例, 未受診7例, 不明2例で, MS陰性後発症の3例はすべて18カ月以上発症例であった。

本邦病期分類はⅢ期3例, ⅣA期8例, ⅣB期1例で, INSS病期分類で再評価するとⅢ期の1例のみがstage 1と分類され, その他はstage 3が2例, stage 4が9例となった。18カ月以上の5例はすべて骨または遠隔リンパ節転移を有する本邦分類ⅣA症例であった。9例のstage 4症例の遠隔転移部位は骨7例, 骨髄6例, 肝2例, 遠隔リンパ節1例, 他の臓器転移4例であった。

腫瘍マーカーの値はNSEが2例を除いて全例100 ng/mlを超えており, 400 ng/ml以上の症例が5例を占めていた。LDHも8例において1,000 U/l以上の著明な高値を示した。

2. 予後因子と治療・転帰(表2)

本邦組織分類(日本病理学会小児腫瘍組織分類

*1 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

*2 現 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
〔〒594-1101 和泉市萱堂町840〕

*3 同 血液腫瘍内科 *4 同 検査部病理

*5 大阪大学大学院医学系研究科小児科

表 1 診断時の臨床像

症例	月齢	INSS	本邦病期	転移部位	MS	VMA	HVA	NSE	LDH	ferritin
1	13	3	III	—	未受診	24.3	165.4	7,200	3,982	2,723.0
2	13	4	IVA	BbmV	未受診	97.0	97.0	489	2,460	387.0
3	14	3	III	—	不明	317.0	590.0	89	313	24.2
4	15	4	IVB	H	未受診	14.3	47.6	185	ND	71.0
5	16	4	IVA	Bbm	不明	17.0	213.7	326	3,918	40.6
6	17	1	III	—	未受診	493.0	327.0	64	650	26.0
7	17	4	IVA	B	未受診	565.5	358.5	257	554	32.9
8	18	4	IVA	Nbm	陰性	15.2	61.7	407	2,078	396.1
9	19	4	IVA	BbmHV	未受診	227.0	414.0	454	3,747	ND
10	19	4	IVA	B	未受診	11.0	13.0	204	4,512	1,593.0
11	19	4	IVA	BbmV	陰性	19.9	61.2	350	4,701	147.2
12	20	4	IVA	BEbmV	陰性	ND	ND	900	11,911	ND

MS: 6カ月マスキリング, VMA・HVA: ug/mg Cr, NSE: ng/ml, LDH: U/l, ferritin: ng/ml, ND: 測定せず

表 2 予後因子と治療・転帰

症例	本邦病理	嶋田分類	MYCN増幅	DNA ploidy	治療経過	追跡期間	転帰
1	3b	U	あり (49)	T	b-C	6M	D
2	3a	U	なし	D	b-C-Au-O	15Y	NED
3	3a	F	なし	A	b-C-Au-OR	6Y	NED
4	3b	U	あり (9)	D	b-C-Au1-O-Au2-R-rec-C-R	4Y	DOD
5	ND	ND	ND	ND	C-Au-O-Al-rec-C-OR-Al	3Y6M	D
6	2a	F	なし	ND	O-C	16Y	NED
7	3a	U	なし	D	b-C-Au-C-Al-O	5Y	NED
8	3b	U	あり (5)	D	b-C-Au-O-Al	6Y	NED
9	3b	U	あり (7)	T	b-C-Au-O	4M	DOD
10	3a	U	あり (20)	D	b-C-Au-O	14Y	NED
11	ND	ND	ND	ND	C-Au1-O-R-Au2-C	13Y	NED
12	3a	ND	ND	ND	C-O-C-rec-C-Au	9M	D

A: aneuploid, D: diploid, T: tetraploid, 2a: 分化型神経節芽腫, 3a: 神経芽腫花冠細胞型, 3b: 神経芽腫円形細胞型, MYCN増幅 () 内: コピー数 (サザン法), F: favorable, U: unfavorable, b: 生検, C: 化学療法, O: 手術, Au: 自家幹細胞移植, Al: 同種幹細胞移植, R: 放射線療法, OR: 術中照射, rec: 再発, D: 死亡, DOD: 腫瘍死, NED: 無病生存

委員会)では、評価可能な検体が得られた10例中、分化型神経節芽腫1例、神経芽腫花冠細胞型5例、神経芽腫円形細胞型4例であった。嶋田分類は検索し得た9例中7例がunfavorableと判定された。

MYCN増幅は検索し得た9例中5例に増幅が認められ、18カ月以上発症例で検索し得た3例はすべて増幅していた。DNA ploidyは検索し得た11例中di-/tetraploidが7例で、18カ月以上で検

索可能であった3例はすべてdi-/tetraploidであった。

治療は原則として、III期症例には手術および化学療法、IV期症例には幹細胞移植併用の大量化学療法を行った。可能な限り治療前に生検を行うことを原則としたが、全身状態が不良であった症例5, 11, 12では早期の治療開始を優先し、治療前の生検を行わなかった。摘出可能であった症例のみprimary operationを選択したが、他の11例で

は、delayed primary operation または second look operation を選択した。なお、症例 1 は化学療法中の合併症により死亡したため摘出術を行っていない。症例 3 は大血管を巻き込んで発育した後腹膜原発神経芽腫で、化学療法に対する反応が不良であったため、自家幹細胞移植を併用した大量化学療法の後摘出術を行い、血管周囲に残存したと思われる腫瘍細胞を標的として術中照射を施行した。IV期症例に対しては全例に幹細胞移植を併用した大量化学療法を施行した。このうち大阪大学で治療した症例 3, 10, 11 においては、double conditioning による 1 回の大量化学療法を行い、骨髄機能回復後にリンパ節郭清を伴う広範な摘出術を施行する「局所遅延療法」を行った^{4,7)}。大阪府立母子保健総合医療センターで治療した症例 5, 6, 8, 9, 12 には 2 回の大量化学療法を行う double megatherapy を施行した^{4,9)}。症例 12 は 1 回目の大量化学療法後、metabolic acidosis により死亡した。なお、症例 5, 7, 8 に対しては、予後因子と治療経過から難治例と判断し、2 回目の大量療法の際に同種幹細胞移植を施行 (tandem transplant) した。

予後は腫瘍死が 2 例、治療関連死が 3 例で、12 例中 7 例が無病生存中である。生存例 7 例のうち 4 例はすでに 10 年以上 CR が続いている。

III. 考 察

MS 施行世代において 1 歳代に臨床発見された神経芽腫症例には、進行例かつ予後不良因子を有する症例が多く認められた。

INSS4 期症例が 9 例あり、このうち骨または遠隔リンパ節転移を有するわが国分類 IVA 期症例が 8 例を占めていた。日本小児外科学会悪性腫瘍登録のデータでは全神経芽腫に占める 4 期症例は 23% [3,397 例中 787 例、厚生労働科学研究「登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立」班会議 (以下、楡山班) 資料より] であり、今回の 75% (12 例中 9 例) はこれに比して高い値で、1 歳代に進行例が多く認められることがわかる。また、諸外国の 1 歳代神経芽腫のデータ¹⁰⁾と比較すると、4 期症例の割合は、ドイツのグループスタディでは

40% (747 例中 296 例)、COG においては 32% (410 例中 133 例) となっており、欧米諸国に比しわが国の症例には遠隔転移例が多く含まれていることがわかる。

また腫瘍マーカーの値は NSE が 2 例を除いて全例 100 ng/ml を超えており、400 ng/ml 以上の症例が 5 例を占めていた。LDH も 8 例において 1,000 U/l 以上の著明な高値を示した。これらは腫瘍量が多く、また増殖速度も早い aggressive な症例が多かったことを示している。

生物学的予後因子としては、MYCN 増幅は検索し得た 9 例中 5 例に増幅が認められ、DNA ploidy は検索し得た 8 例中 diploid または tetraploid が 7 例であった。諸外国からの報告¹⁰⁾と比較すると、1 歳代神経芽腫に占める MYCN 増幅症例の割合は、前述のドイツのスタディでは 20% (410 例中 83 例)、COG では 30% (747 例中 224 例) であり、今回の 56% (9 例中 5 例) は高い比率であることがわかる。また、最近の POG からの報告¹¹⁾によると、12~18 カ月発症の stage 4 症例において MYCN 非増幅かつ hyperdiploidy の症例は乳児例に匹敵する生存率が得られているが、今回の検討では、12~18 カ月発症 stage 4 症例で、MYCN 増幅と DNA ploidy が検索された 4 例中、MYCN 非増幅かつ hyperdiploidy の症例は認められなかった。

転帰では、12 例中 7 例が 5 年以上無病生存中である。強力な集学的治療を行った症例には遠隔期での再発がみられることから、今後とも注意深い観察が必要であるが、神経芽腫についてはほぼ治療と判断できると考えている。死亡例 5 例には治療関連死が 3 例含まれているが、いずれも腫瘍の進行速度が極めて速く、全身状態が不良であるにもかかわらず強い治療を選択せざるを得なかった症例であった。

以上のように、われわれの 2 施設で経験した 1 歳代臨床発見神経芽腫は総じて進行例で予後不良であったと言える。この理由として、MS がわが国の 1 歳代神経芽腫の臨床像に影響を与えていることがあげられる。つまり、MS により本来 1 歳代に臨床的に発見されるはずであった、「ゆつくりと発育する中間リスクの神経芽腫症例」を早

発見、治療することによって増大する前に乳児に刈り取っていたという「刈取り効果」仮説である。これによって1歳代臨床発見例にはMSで発見不可能とされる「急速に発育する予後不良神経芽腫症例」だけが「濃縮された」と考えられる。これは、Brodeurが提唱する神経芽腫の3の genetic model¹²⁾を利用すると理解しやすい。すなわち、自然退縮や分化が期待できる予後良好な type 1 神経芽腫、di-/tetraploid かつ 17q in を有するが MYCN 増幅のない中間型の pe 2A 神経芽腫、MYCN 増幅があり、di-/tetraploid で 1p 欠失を有する最も予後不良な type 2B の症例の3タイプである。type 1 症例はMS 休止後には incidental にしか発見されないと思われる。また type 2B は MS のあるなしにかかわらず常に一定数発生する。type 2A は MS 世代に「刈取り効果」によって早期治療されていたが、MS 休止後は1歳代を中心に臨床的に発見されるようになる。したがって、わが国の1歳代神経芽腫は今後 type 2A 症例が多くなり、相対的に予後良好な type 2B 症例の割合が低下し、欧米の臨床に近づく予想されるわけである。

実際に今回の検討例に当てはめてみると、MYCN 増幅と DNA ploidy が検索された8例のうち、症例3のみが type 1、症例2と7が type 2A、それ以外の5例は type 2B と分類される。type 2A の症例2と7はともに MS 未受診例で骨髄移植を併用した大量化学療法を行って生存中である。もしもこれら症例が MS で予後に発見されていれば、より侵襲の小さい治療で生存が得られた可能性がある。

事実、最近報告された檜山班の研究結果¹³⁾によれば、HPLCを用いたMS施行世代のコホートで10万人あたりの4期症例発生数および神経芽腫による死亡数が明かに減少していた。MSでは予後に増大、進行する type 2B のような症例を発見することは難しいとされていることから、type 2A を早期発見したことが「刈取り効果」による神経芽腫の減少と死亡数の減少に寄与した可能性がある。1年だけの観察ではあるが、MS 休止後のコホートである2006年小児外科学会登録症例¹⁴⁾において、1~3歳代の4期症例が増加傾向

を示しているという結果もこの仮説との関連を考えるうえで大変興味深い。

以上より、今後 MS 休止後のわが国における1歳代神経芽腫の臨床像の変化に注目し詳細に検討することで、6か月 MS の効果や意義がより明確になると予想される。また、MS 休止後の1歳代神経芽腫治療においては、予後良好例と不良例を慎重に選別することに留意すべきであろう。恐らく増加してくるであろう type 2A 症例に対して過剰治療を行うことを慎みつつ、予後不良例である type 2B 症例に対して強力な集学的治療を行っていくことが、患児の QOL と治療成績向上に不可欠であると思われる。

おわりに

1歳代に臨床発見された神経芽腫症例は遠隔転移を生じ、予後不良因子をもつ症例が多いことが示された。欧米の1歳代神経芽腫と比較しても予後不良例が多く、わが国ではMSがこれら症例の臨床像に影響を与えていることが示唆された。今後、MS 休止後の1歳代神経芽腫臨床像の変化を詳細に検討することで、MS の効果と意義を解明できると予想される。また、臨床像の変化に適切に対処し、患児の QOL と予後向上に努めることが必要である。

文 献

- 1) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16: 1265-1269, 1998
- 2) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 18: 3012-3017, 2000
- 3) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36: 160-162, 2001
- 4) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al: Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: Results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 40: 359-363, 2005

- 5) 福澤正洋, 米田光宏: 神経芽細胞腫マスキリーニング研究班—登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立—に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立—平成 16 年度研究報告書: 43-46, 2005
- 6) 橋井佳子, 窪田恵子, 金 智裕, 他: 当院における腹部原発 INSS4 期神経芽腫に対する大量化学療法を用いた治療戦略. 小児がん 41: 65-70, 2004
- 7) Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, et al: A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25: 439-450, 2008
- 8) 井上雅美, 大植孝治, 柳田明久, 他: 難治性神経芽腫に対する造血幹細胞移植の工夫 移植 1 回法から 2 回法 (自家-自家, 自家-同種) へ. 小児がん 41: 231-237, 2004
- 9) 大植孝治, 井上雅美, 窪田昭男, 他: 大量化学療法を 2 回施行した小児悪性固形腫瘍症例における外科治療および放射線治療の組み立てと意義. 小児がん 41: 238-243, 2004
- 10) London WB, Boni L, Simon T, et al: The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett* 228: 257-266, 2005
- 11) George RE, London WB, Cohn SL, et al: Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23: 6466-6473, 2005
- 12) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3: 203-216, 2003
- 13) Hiyama E, Ichihara T, Sugimoto T, et al: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 371: 1173-1180, 2008
- 14) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 委員会報告. 小児の外科的悪性腫瘍, 2006 年登録症例の全国集計結果の報告. 日小外誌 44: 38-71, 2008

Age Distributive Characteristics of Neuroblastoma in the Mass Screening Era: Analysis of the Clinical Features in 12- to 24-month-old Children with Neuroblastoma

AKIHIRO YONEDA^{*1,2}, MASAMI INOUE^{*4}, TAKAHARU OUE^{*1}, HIDEAKI OHTA^{*2}, AKIO KUBOTA^{*3}, KAWA KEISEI^{*4}, NAKAYAMA MASAHIRO^{*3}, FUKUZAWA MASAHIRO^{*1}

Department of Pediatric Surgery^{*1}, and *Department of Pediatrics*^{*2}, *Osaka University Graduate School of Medicine*

Department of Pediatric Surgery^{*3}, *Department of Pediatrics*^{*4}, and *Department of Pathology*^{*5}, *Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health*

Key words: Neuroblastoma, Mass screening, age, MYCN, Stage 4.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(9): 976-980, 2008.

Mass screening of 6-month-old infants (MS) for neuroblastoma might have an effect on the clinical features in 12- to 24-month-old children with neuroblastoma. To reveal this effect, we analyzed the clinical features of neuroblastomas in this age group in the MS era. Twelve patients who matched the following criteria were analyzed: 1) MS cohort, 2) diagnosed with neuroblastoma clinically between 12 and 24 months of age, 3) followed up more than 5 years. Of 12 patients, nine were diagnosed as stage 4. MYCN amplification was evaluated in nine cases and five had amplified tumors. Aggressive and unfavorable neuroblastomas are more frequently observed in this age group in Japan. The cessation of MS may alter the clinical features of Japanese patients in this age group in the near future.

原 著

同種造血幹細胞移植後の小児患者におけるワクチン接種の現状

—小児白血病研究会 (JACLS) におけるアンケート調査—

梅田 雄嗣^{1,2}, 太田 秀明², 茶山 公祐², 力石 健², 石田 宏之²

渡邊 修大², 松本 公一², 原 純一², 鈴木 信寛²

¹ 京都大学大学院医学研究科発達小児科学, ² 小児白血病研究会 (JACLS: 代表 工藤 亨) 移植小委員会

Current State of Vaccination for Pediatric Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Questionnaire-Based Survey in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS)

Katsutsugu UMEDA,^{1,2} Hideaki OHTA,² Kousuke CHAYAMA,² Ken RIKIISHI,² Hiroyuki ISHIDA,² Nobuhiro WATANABE,² Kimikazu MATSUMOTO,² Junichi HARA² and Nobuhiro SUZUKI²

¹ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University

² Stem Cell Transplantation Committee in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS)

Abstract To ascertain the current state of vaccination for pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, a questionnaire was distributed to all 99 participating hospitals of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). Sixty-six of the 99 hospitals (66.7%) surveyed responded. Fifteen of 44 hospitals (34.1%) reported having established vaccination guidelines including Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) guidelines. Rates of vaccine coverage in patients without receiving immunosuppressants was 86.8% for inactivated and toxoid vaccines and 86.8% for live vaccines, while those in patients receiving a low dose of immunosuppressants is 30.2% for inactivated and toxoid vaccines and 11.3% for live vaccines, respectively. More than half of the hospitals applied some assays of immunological reconstitution for the start of vaccination. In some hospitals, varicella and polio vaccinations were performed even for patients receiving a low dose of immunosuppressants. Furthermore, live vaccines were given 6 or 12 months after transplantation in most of the hospitals without any adverse effects. Prospective studies are required to evaluate the utility of immunological reconstitution assays for assessing the safety and efficacy of vaccination at an early stage after transplantation.

要 旨 小児白血病研究会 (JACLS) 全参加施設にアンケート用紙を送付し、同種造血幹細胞移植後の小児患者へのワクチン接種の現状調査を行った。回収率は66.7% (66/99 施設) であった。34.1%の施設がEBMT、CDC等のガイドラインを用いていた。免疫抑制剤中止患者群の接種率は不活化・トキソイドワクチン86.8%、生ワクチン86.8%、免疫抑制剤少量投与患者群の接種率は不活化・トキソイドワクチン30.2%、生ワクチン11.3%であった。半数以上の施設で免疫学的回復を指標として開始していた。一部の施設では免疫抑制剤少量投与患者に対しても水痘、ポリオ (弱毒生) ワクチンを接種していた。また、多くの施設で生ワクチンを移植後6または12カ月に接種していたが、重篤な副作用は認めなかった。今後、移植後早期のワクチン接種の安全性・効果を考慮する際、免疫回復の指標の有用性を評価する前向き研究が必要である。

Key words: vaccination, hematopoietic stem cell transplantation, pediatric

2008年5月23日受付, 2008年7月4日受理

別刷請求先: 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 梅田雄嗣
Reprint requests to: Katsutsugu Umeda, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 Japan

I. はじめに

造血幹細胞移植患者において、移植前に獲得した免疫は移植後次第に失われることが知られている¹⁾。実際移植後に、麻疹²⁾、インフルエンザ³⁾、肺炎球菌⁴⁾など種々の感染症の重症化がしばしば問題となる。このような感染症罹患のリスクを低下させるためにはワクチン再接種が必要であり⁵⁾、海外では CDC (Centers for Disease Control and Prevention)、EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) から造血幹細胞移植後のワクチン接種ガイドラインが提示されている⁶⁾。

一方、国内ではいまだ確立したガイドラインが存在しないため、各移植施設におけるワクチン接種状況が異なる可能性が高い。今回われわれはワクチン接種の現状を正確に把握するため、小児白血病研究会 (JACLS) 参加施設においてアンケート調査を実施したので、その結果を報告する。

II. 対象と方法

JACLS 参加全施設にアンケート用紙を送付し、(1) ワクチン接種の実施状況、(2) 原疾患再発および移植片対宿主病 (GVHD) を認めず、免疫抑制剤投与を中止している患者群 (A 群) と、原疾患再発がなく、GVHD はないまたは安定しているが、免疫抑制剤を少量投与している患者群 (B 群) における不活化ワクチン (百日咳、日本脳炎、インフルエンザ、A 型肝炎、B 型肝炎、肺炎球菌・トキソイドワクチン (ジフテリア、破傷風)、生ワクチン (麻疹、風疹、ムンプス、水痘、ポリオ、BCG) の接種状況、(3) 移植前後の抗体価測定の有無、(4) ワクチン接種後の重篤な副作用の経験の有無について集計を行った。

III. 結 果

1. 回収率

99 施設にアンケート用紙を配布して 66 施設から回答があり、回収率は 66.7% であった。うち接種を実施している移植後患者を有する 53 施設からの回答について解析を行った。

2. ワクチン実施状況

64.2% (34/53 施設) において予防接種は主治医が個別に対応しており、専門担当医を設置していたのは 22.6% (12/53 施設) であった。また接種ガイドラインとしては、回答のあった 34.1% (15/44 施設) でのみ CDC、EBMT などのワクチン接種ガイドラインを用いていた。

3. 免疫抑制剤中止患者群 (A 群) および投与患者群 (B 群) に対するワクチン接種状況

1) ワクチン接種率

A 群の接種率 (少なくとも 1 種類のワクチンを接種した割合) は不活化・トキソイドワクチン 86.8% (46/53 施設)、生ワクチン 86.8% (46/53 施設) で、B 群の接種率は不活化・トキソイドワクチン 30.2% (16/53 施設)、生ワクチン 11.3% (6/53 施設) であった。

2) ワクチン接種時期 (Fig. 1)

接種時期は施設によりさまざまであったが、A 群患者に対して不活化・トキソイドワクチンは 76.1% (35/46 施設) で移植後 6 または 12 カ月に、生ワクチンは 73.9% (34/46 施設) で移植後 12 または 24 カ月に施行していた。一方、B 群患者に対しては、不活化・トキソイドワクチン (75.0%, 12/16 施設)、生ワクチン (66.7%, 4/6 施設) とともに移植後 12 または 24 カ月の施行がほとんどであった。

3) ワクチン開始基準としての免疫学的回復の指標の適用 (Fig. 2)

A 群患者に対して不活化・トキソイドワクチン接種時期を検討する際、免疫学的回復の指標として 56.5% (26/46 施設) で CD4/8 比を用いており、その他の指標は一部の施設で用いられていた。また、生ワクチン接種時期を検討する際には CD4/8 比 (58.7%, 27/46 施設) に加えて CD4 数 (43.5%, 20/46 施設)、免疫グロブリン値 (65.2%, 30/46 施設)、PHA/ConA (41.3%, 19/46 施設) など複数の指標を組み合わせて用いていた。

一方、B 群患者に対しては不活化・トキソイドワクチン接種時期を検討する際にも CD4/8 比 (50.0%, 8/16 施設) のほか CD3 数または % (31.3%, 5/16 施設)、免疫グロブリン (56.3%, 9/16 施設)、PHA/ConA (50.0%, 8/16 施設) など複数の指標を組み合わせて用いていた。生ワクチンの接種においても少数施設での検討であるが同様の傾向を認めた。

4) 接種ワクチンの種類 (Fig. 3)

不活化・トキソイドワクチンは A 群・B 群患者いずれに対してもジフテリア (A 群 78.3%, B 群 81.3%)、破傷風 (A 群 80.4%, B 群 81.3%)、百日咳 (A 群 67.4%, B 群 75.0%)、インフルエンザ (A 群 89.1%, B 群 100%) の 4 種類がほとんどであった。両群ともに A 型・B 型肝炎、肺炎球菌ワクチンはほとんど施行されていなかった。一方、生ワクチンは両群いずれに対しても麻疹 (A 群 97.8%, B 群 83.3%)、風疹 (A 群 91.3%, B 群 83.3%)、ムンプス (A 群 78.2%, B 群 50.0%)、水痘 (A 群 89.1%, B 群 50.0%) の 4 種類が施行されていたが、10/46 施設

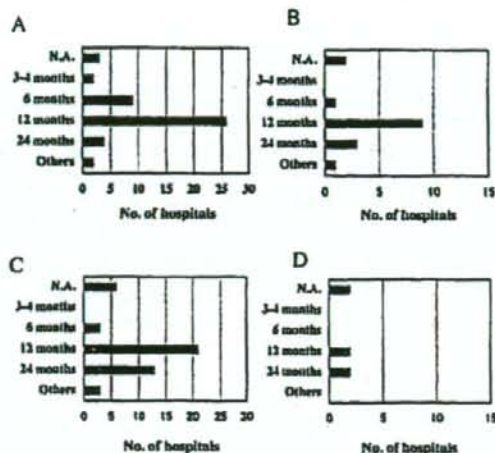


Fig. 1 Time after transplantation for toxoid and inactive (A ($n=46$), C ($n=46$)) and live attenuated vaccine (B ($n=16$), D ($n=6$)) application
Data from patients not receiving immunosuppressants (A,B) and receiving low-level immunosuppressants (C,D) are shown.

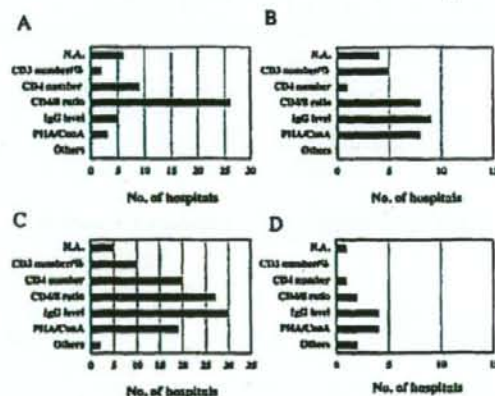


Fig. 2 Assays of immunological reconstitution for toxoid and inactive (A ($n=46$), C ($n=46$)) and live attenuated vaccine (B ($n=16$), D ($n=6$)) application
Data from patients not receiving immunosuppressants (A,B) and receiving low-level immunosuppressants (C,D) are shown.

(21.7%) でポリオワクチンの接種が施行されていた。

5) ジフテリア、破傷風、B型肝炎、百日咳ワクチンの接種状況 (Fig. 4)

いくつかの不活化・トキソイドワクチンについては詳細に接種状況の調査を行った。ジフテリア、破傷風ワクチンの接種はそれぞれ 66.7%、68.7%の施設で実施され

ていたが、その接種回数は施設により1~4回とさまざままで、B型肝炎ワクチンは6.7%の施設でのみ実施されていた。百日咳ワクチンについては、低年齢のみ接種が40.0%、全年齢接種が20.0%で、接種回数も1~4回とさまざまであった。

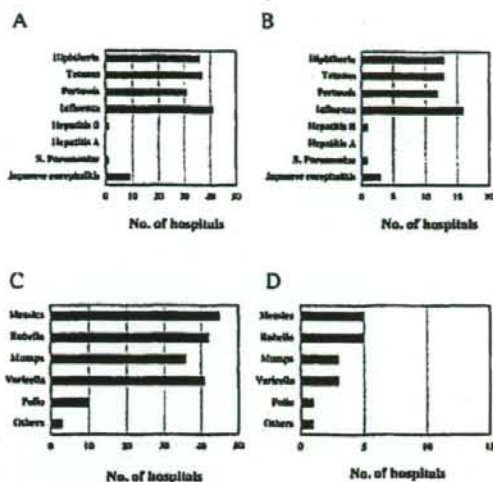


Fig. 3 Toxoid and inactivated (A (n=46), B (n=46)) and live attenuated vaccines (C (n=16), D (n=6)) administered to patients not receiving immunosuppressants (A, C) and receiving low-level immunosuppressants (B, D) are shown

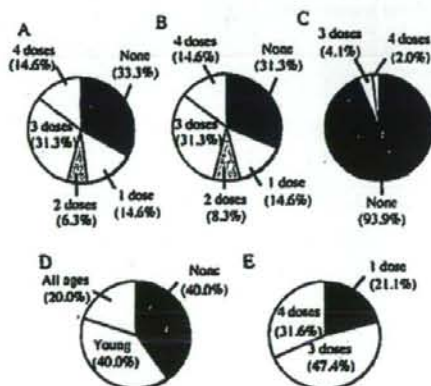


Fig. 4 Current vaccinations for diphtheria, tetanus, hepatitis B, and pertussis vaccines (A-C, E) Number of doses for diphtheria (A, n=48), tetanus (B, n=48), hepatitis B (C, n=49), and pertussis vaccines (E, n=50). (D) Age recommended for pertussis vaccination (n=50).

4. 同種移植前後の抗体価測定の有無 (Fig. 5)

移植前, ワクチン接種前, 接種後に少なくとも一部の症例に対して抗体価を測定している施設の割合は, それぞれ 64.7% (33/51 施設), 75.5% (40/53 施設), 55.8%

(29/52 施設)であった。また, 種類別の検討ではいずれの時期においても麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘の抗体価が測定されており, 百日咳が一部の施設で実施されていた。B型肝炎の抗体価は 33.3% (17/51 施設)の施設で移植前に測定されていたが, 移植後に測定していた施設は少数であった。その他の感染症についてはほとんどの施設で抗体価測定は実施されていないかった。

5. ワクチン接種後の重篤な副作用の有無

BCG 接種は 4/42 施設 (9.5%) でのみ施行されていたが, いずれの施設からも接種後の副作用の経験は報告されなかった。また BCG 以外のワクチン接種を行った際の重篤な副作用についての報告も認めなかった。

IV. 考 察

JACLS 参加全施設から小児同種造血幹細胞移植後のワクチン接種の現状についてアンケート調査を行い, その実施状況には施設間で大きな違いがあることが明らかとなった。過半数の施設ではワクチン接種ガイドラインを用いておらず, CDC, EBMT などのガイドラインを用いている施設は約 1/3 のみであった。CDC, EBMT の接種ガイドラインの概要を Table 1 に示す。これら海外のガイドラインを採用する施設が少ない原因として, 感染症の罹患リスクが本邦と異なることや, 本邦では未採用のワクチン (不活化ポリオワクチンなど) が含まれていること, 保険適応の問題などが考えられた。さらに,

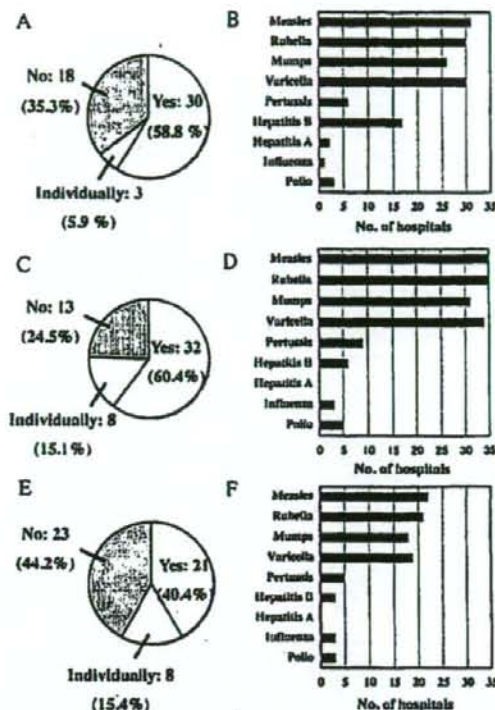


Fig. 5 Immunity testing before transplantation (A and B, $n=51$), before vaccination (C and D, $n=53$), and after vaccination (E and F, $n=52$)

(A,C,E) Proportion of hospitals testing for the serologic status. (B,D,F) Vaccine-preventable diseases tested for serologic status.

ワクチン接種専門医を設置している施設は少なく、約6割は主治医が個別に対応しており、同じ施設内でも実施内容が担当医師それぞれで異なる可能性があることが推察された。

今回の調査結果と海外のガイドラインを比較すると、ワクチン接種時期とその種類、とくに免疫抑制剤投与患者に対する接種状況と、接種時期の判断材料に免疫学的回復を指標として用いるという点が異なっていた。

不活化・トキソイドワクチンは免疫抑制剤中止患者に対して移植後6から12カ月、免疫抑制剤投与患者に対しては大半は移植後12カ月にほとんどが施行され、両ガイドラインとほぼ同様であった。一方、両群において施行されているワクチンはほとんどの施設でジフテリア、破傷風、百日咳、インフルエンザの4種類のみであり、両ガイドラインで推奨している肺炎球菌ワクチンの接種はほとんど施行されていなかった。肺炎球菌感染症は近

年の耐性菌の増加もあり、とくに慢性GVHDを有す患者に対して重症化する危険性が高いことが報告されている¹⁾。ただし、本邦で使用できる23価肺炎球菌ワクチンを造血幹細胞移植患者に接種しても1/3の症例では体上昇がみられず、とくに慢性GVHD例では3/4で体上昇が得られなかったと報告されている²⁾。欧米で用化されている7価肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌の膜多糖体を毒性のない変種ジフテリア毒素と結合させ抗原性と免疫原性を高めたワクチンであり^{3,4)}、今後本邦での導入が期待される。

一方、生ワクチン接種については、免疫抑制剤中止患者に対して移植後12カ月から施行開始する施設がもともと多く、CDC、EBMTが推奨する24カ月よりも早傾向を認めた。また免疫抑制剤投与患者については、ガイドラインでは生ワクチン接種を接種禁忌としているが、今回の検討では一部の施設で12または24カ月後

Table 1 Summary of the CDC and EBMT vaccination recommendations for hematopoietic stem cell transplantation recipients

	CDC			EBMT		
	Recommendation	Time after HSCT	No. of doses	Recommendation	Time after HSCT	No. of doses
Toxoid/inactivated vaccines						
Diphtheria	Yes	12 mo	3	Yes	6-12 mo	3
Tetanus	Yes	12 mo	3	Yes	6-12 mo	3
Pertussis	>7 yr	12 mo	3	Individually	6-12 mo	3
Influenza	Yes	6 mo	N.A.	Yes	4-6 mo	1
Hepatitis B	Individually	12 mo	3	Individually	6-12 mo	3
Hepatitis A	In endemic areas	N.A.	N.A.	In endemic areas	6-12 mo	3
<i>S. pneumoniae</i>						
Polysaccharide (PS)	Yes	12 mo	2	Yes	12 mo	1
Conjugated PS				Yes	Unclear	3
Inactivated polio	Yes	12 mo	3	Yes	6-12 mo	3
Lived vaccines						
Measles	GVHD (-)	24 mo	2	Individually	24 mo	1
Rubella	GVHD (-)	24 mo	2	Individually	24 mo	1
Mumps	GVHD (-)	24 mo	2	Individually	24 mo	1
Varicella	Contraindicated	N.A.	N.A.	Individually	24 mo	Unclear
BCG	Contraindicated	N.A.	N.A.	Contraindicated	N.A.	N.A.

N.A.: Not available.

進行されていた。ワクチンの種類については、麻疹、風疹、ムンプスに加えて CDC では禁忌としている水痘が大半の施設で実施されており、一部の施設では両ガイドラインが禁忌としている BCG、ポリオも施行されている。実際、われわれの検討では接種後の重篤な副作用は認めなかったが、免疫抑制剤投与患者に対する生ワクチンの早期接種の安全性は、麻疹についていくつか報告が散見されるのみである^{14,15}。今後 BCG、ポリオなど他の生ワクチン接種について、接種患者の免疫状態など詳細に再検討する必要があると考えられた。

近年、移植ソース、前処置の強度、HLA 一致度などこつて造血幹細胞移植の多様化が進み、免疫学的再構築は個々の症例による差が大きくなってきている。このような状況下で造血幹細胞移植患者に対するワクチン接種の安全性とその効果について考えていく際、免疫学的回復に関する種々のデータ解析は必要不可欠と考えられる。ワクチン接種の開始時期を検討する際に両ガイドラインとも免疫学的回復を指標として用いていないが、今回の検討では多くの施設でさまざまな指標が用いられていた。とくに免疫抑制剤投与患者では多くの指標を組み合わせて用いる傾向があり、ワクチン早期接種の安全性に寄与している可能性も考えられた。一方、免疫学的データを用いた予防接種の効果についての検討は少ないが、HIV 患者では CD4 陽性細胞 100 未満でインフルエンザ 型 b 型ワクチンの反応が不良であったとの報告があり¹⁶、partial DiGeorge 症候群では CD4 陽性細胞数 500 以上、

かつ CD4/8 比が 1 以上を生ワクチン接種の判定基準としている¹⁷。造血幹細胞移植後の患者においては、これらのデータとともに免疫抑制剤や GVHD の影響も含めて考慮する必要があるが、今後はさまざまなタイプの移植症例にも対応できるように免疫学的回復時期と接種の安全性、効果との関係を前向きに評価する臨床試験によるデータの積み重ねが必要であると考えられた。

最後に、アンケートにご協力いただいた先生方に感謝いたします。

本論文の主旨は、第 30 回日本造血幹細胞移植学会総会 (2008 年、大阪) において発表した。

引用文献

- 1) Singhal S, Mehta J: Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23: 637-646, 1999
- 2) Nakano T, Shimono Y, Sugiyama K, et al: Clinical features of measles in immunocompromised children. *Acta Paediatr Jpn* 38: 212-217, 1996
- 3) Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, et al: Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood* 99: 83-87, 2002
- 4) Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al: Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 39: 1300-1306, 2004
- 5) Haddad PA, Repka TL, Weisdorf DJ: Penicillin-resistant

- Streptococcus pneumoniae septic shock and meningitis complicating chronic graft versus host disease: A case report and review of the literature. *Am J Med* 113: 152-155, 2002
- 6) Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49 (RR-10): 1-128, 2000. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>.
 - 7) Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al: Vaccination of stem cell transplant recipients: Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 35: 737-746, 2005
 - 8) Hammarström V, Pauksen K, Azinge H, et al: Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: The influence of graft-versus host reaction. *Support Care Cancer* 1: 195-199, 1993
 - 9) Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al: Revaccination with measles, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 44: 625-634, 2007
 - 10) Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M: Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. *Blood* 99: 3486-3487, 2002
 - 11) Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, et al: Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 35: 787-791, 2005
 - 12) Kroon FP, van Dissel JT, Rijkers GT, et al: Antibody response to Haemophilus influenzae type b vaccine in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 25: 600-606, 1997
 - 13) 神谷 齊, 伊藤正直: 原発性および続発性免疫不全症児に対する予防接種. 新・予防接種のすべて. 堺春英館 診断と治療社 1997, 316-330

Appendix Participating hospitals of the Japan Association of Childhood Leukemia Study

Akashi Municipal Hospital	Kyoto University Hospital
Anjo-Kousei Hospital	Matsue Red Cross Hospital
Aomori City Hospital	Matsushita Memorial Hospital
Asahikawa City Hospital	Meitetsu Hospital
Asahikawa Medical College Hospital	Mie University Hospital
Asahikawa Red Cross Hospital	Miyagi Children's Hospital
East Medical Center Higashi Municipal Hospital City of Nagoya	Nagoya City University Hospital
Ehime University Hospital	Nagoya University Hospital
Fukui Red Cross Hospital	Nara Medical University
Gift University Hospital	National Hospital Organization Kure Medical Center
Hiroaki University School of Medicine and Hospital	National Hospital Organization Kyoto Medical Center
Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital	National Hospital Organization Maizuru Medical Center
Hiroshima University Hospital	National Hospital Organization Okayama Medical Center
Hokkaido University Hospital	National Hospital Organization Osaka National Hospital
Hospital Hakodate Hokkaido	Okayama University Hospital
Hyogo Medical University Hospital	Okazaki City Hospital
Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital	Osaka City University Hospital
Iwaki Kyoritsu Hospital	Osaka Medical Center and Research Institute for Child and Maternal Health
Iwate Medical University	Osaka Red Cross Hospital
Iwate Prefectural Kitakami Hospital	Osaka University Hospital
Japanese Red Cross Nagoya First Hospital	Saga Medical School Hospital
Kagawa University Hospital	Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine
Kawasaki Medical School Hospital	Sapporo Hokuyu Hospital
Kinki University Hospital	Sapporo Medical University Hospital
Kishiwada City Hospital	Shiga Medical Center for Children
Kitano Hospital	Shimada Municipal Hospital
Kobe City Medical Center General Hospital	Shimane University Hospital
Kobe University Hospital	Tohoku University Hospital
Kochi Health Sciences Center	Toyohashi Municipal Hospital
Kochi Medical School Hospital	University of Occupational and Environmental Health
Komaki City Hospital	Wakayama Red Cross Hospital
Kyoto Second Red Cross Hospital	Yamagata University Hospital

疾患・病態における鎮痛コントロール

小児がんにおける痛み

天野 功 二*

要 旨

小児がんは本邦で毎年2,400人前後が発症する比較的可成りな疾患である。子どもたちのほぼすべてが経過中に痛みを経験するため、そのコントロールが重要である。子どもたちの経験する痛みには、がんによる痛みだけではなく、治療や処置に関連した痛みがある。痛みのコントロールはWHOのガイドラインに沿って、適切な評価とそれに沿った治療計画の立案、鎮痛薬を用いた治療の実施、きめ細かな評価と治療計画の修正、というプロセスで行う。鎮痛薬はオピオイドが中心となるが、アセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬も適切に使用する。鎮痛薬を開始する際には副作用への対策と突出痛に備えての処方を必ず行う。非薬物療法も忘れず併用するようにしたい。

はじめに

がんを患った子どもは、発症から治療終了までの間に、程度の差こそあれほぼすべてが痛みを経験する。その痛みに対する周囲の大人への対応によっては、子どもが医療に対して恐怖や不信感を抱いてしまうこともある。子どもが小児がんという理不尽な局面においても前向きに生きていけるように、診療に携わる医療者は子どもの痛みにも常に注意を払い適切にコントロールする必要がある。

本稿では小児がんの子どもの痛みとそのコントロール方法について概略を述べる。

I. 小児がんの疫学

小児がんとは、小児期に発生する悪性腫瘍の総称である。発生率は報告によって差があるものの、0～14歳人口100万人に対して1年間に120人前後である。したがって本邦での新規発症数は1年間に約2,400人と推計される¹⁾。小児がんの種類は、約40%が白血病、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍であり、残りが固形腫瘍(脳腫瘍、神経芽細胞腫、骨軟部腫瘍など)である(図1)。

小児がんに対する治療の進歩により、現在は約70%の子どもに治癒が得られている。しかし30%の子どもは辛く長い闘病の末に亡くなっており、小児がんは不慮の事故に次いで子

* Koji AMANO 聖隷三方原病院ホスピス科

[連絡先] ☎ 433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453 聖隷三方原病院ホスピス科

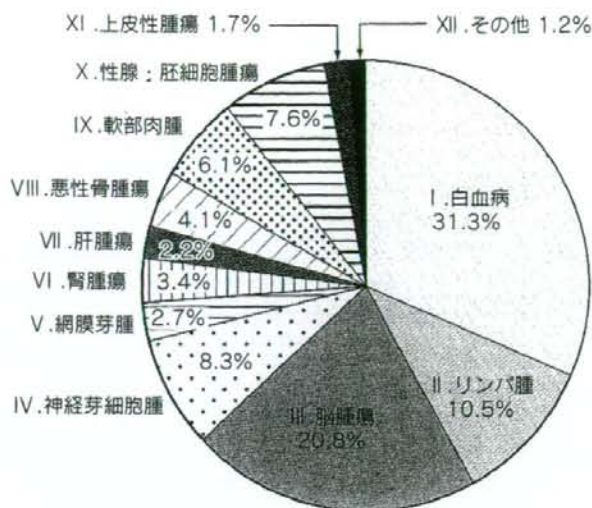


図1 小児がんの種類と頻度 (恒松由記子ほか, 2003¹⁾)

どもの死亡原因の第2位になっている。

II. 小児がんの子どもの痛み

子どもを小児がんで亡くした親 103 人へのインタビュー調査の結果では、89%の子どもが何らかの症状に非常に悩まされていた。その主なものは痛み、倦怠感、呼吸困難、食欲低下であり、合併症で亡くなった子どものほうが多くの症状を訴える傾向にあった²⁾。痛みの程度については、小児がんの子どもの70%以上がとても激しい痛みをどこかの時点で経験するとの報告がある³⁾。

小児がんに関連する痛みは、がんによる痛み、がんの治療による痛み、処置による痛み、他の原因による痛みに分類される(表1)。これらの痛みの中で、治療による痛みがもっとも辛いと答えた子どもが49%に上り、処置による痛みは38%、がんによる痛みは13%であったとする報告がある⁴⁾。

表1 小児がんにみられる痛みの種類

がんによる痛み
腫瘍の骨への浸潤
腫瘍の軟部組織への浸潤
腫瘍の内臓への浸潤
腫瘍の中樞神経系、末梢神経系への浸潤(脊髄の圧迫による痛みを含む)
がんの治療による痛み
術後の痛み
放射線治療による皮膚炎
反復する嘔吐による胃炎
腰椎穿刺後の頭痛
ステロイドによる骨変化
幻肢痛や薬剤性神経障害
感染症
粘膜損傷
粘膜炎
処置による痛み
指の穿刺
静脈穿刺
注射
腰椎穿刺
骨髄穿刺と生検
他の原因による痛み
外傷
よくみられる小児期の痛み

(WHO, 1998⁵⁾より改変)

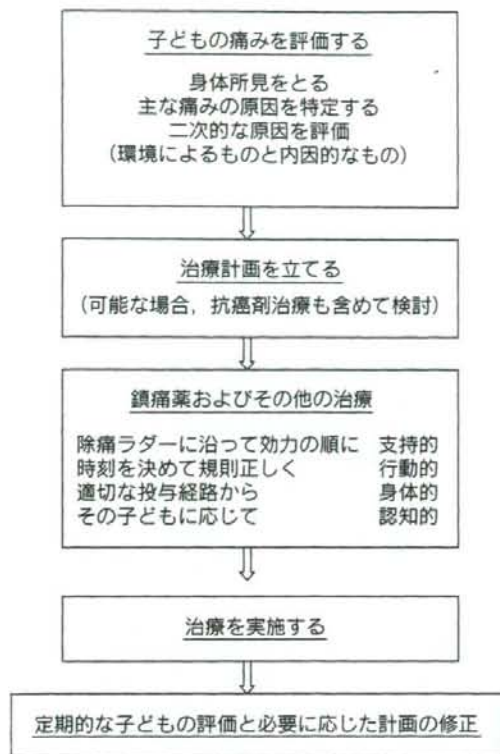


図2 痛みのコントロールのプロセス(WHO, 1998⁵⁾より改変)

Ⅲ. 痛みのコントロールの原則

実際の現場における痛みのコントロールは、世界保健機関 (WHO) がガイドラインの中で示しているプロセス (図2) に沿うのがよいと思われる⁵⁾。

1. 子どもの痛みを評価する

適切なコントロールのために、正確な評価を欠くことはできない。丁寧な問診・診察によって痛みの部位、程度、性状、持続時間、増悪および軽快因子などをまず明らかにする。必要であればエコーやCTなどの画像検査を積極的に行う。これらによって痛みの原因を明らかにし、それをもとに治療計画を立てていく。

2. 治療計画を立てる

痛みの原因によるが、まず原因自体への治療が可能かどうかを検討する。外科治療、抗癌剤治療も決して禁忌と考えず、利点と欠点を十分に吟味して判断する。原因自体への治療が難しい場合は薬物療法が中心となるが、その場合にも非薬物療法 (支持的療法、認知的療法、行動的療法、物理的療法) を忘れずに行うようにする。非薬物療法については他稿を参照のこと。

3. 鎮痛薬およびその他の治療

a) 除痛ラダーに沿って効力の順に (図3)

痛みの程度をまず判断し、弱い痛みの場合には非オピオイド鎮痛薬を選択する。痛みの程度が強まった時には弱オピオイドを追加し、さらに強オピオイドへとステップアップしていく。気をつけたいのは、オピオイドを使用する場合にも、原則として非オピオイド鎮痛薬は中止せず継続すること、鎮痛補助薬も必要時には併用することである。

b) 時刻を決めて規則正しく

使用している鎮痛薬の薬物動態を把握し、血中濃度の低下に伴う痛みの増強が極力ないように、時刻を決めて規則正しく投与する。その際には、子どもと家族の生活形態に合うように決めることが重要である。

c) 適切な投与経路から

投与経路は簡単で安全、かつ効率的で痛みの少ない経路を選択する。経口、経静脈的な経路が望ましく、筋注は痛みを伴うため避けるべきである。座薬は感染のリスクを考慮して適応を判断する。

d) その子どもに応じて

どの子どもにも当てはまるコントロール方法はない。きめ細やかな配慮を一人ひとりの子どもに対して行っていく。

4. 治療を実施する

治療の具体的な方法と、予測される効果を家族へはもちろん、子ども自身へも十分に説明し、効果が不十分な時にも別の方法があることを保

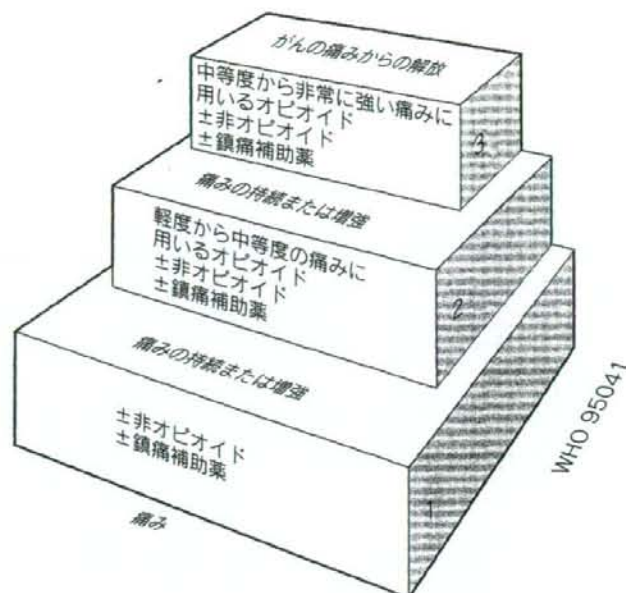


図3 WHO 3段階除痛ラダー

証する。

5. 定期的な子どもの評価と必要に応じた計画の修正

痛みの原因ががんによるものであれ、治療に起因するものであれ、子どもの場合には成人と比較して病態の変化が速いという特徴がある。治療効果と副作用について頻回に評価を行い、それによって治療計画を修正する。

IV. 痛みのコントロールに用いる薬剤

1. 非オピオイド鎮痛薬

子どもにおいては有効性、安全性の面からアセトアミノフェンが第1選択薬となっている。成人では鎮痛効果がより高いとされる非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) が頻用されているが、子どもでは副作用の観点から投与には注意が必要である。一般的には小児がんの痛みは、非オピオイド鎮痛薬のみではコントロール

が不十分となる。

2. オピオイド鎮痛薬

除痛ラダーの第2段階に用いられる弱オピオイドの代表的薬剤はリン酸コデインである。しかしコデインをモルヒネに代謝する酵素の働きには遺伝的個人差が大きく、効果および副作用の出現が不安定である。最近では第2段階を省略して第3段階へ移行することが推奨されているが、モルヒネをはじめとする強オピオイドに対する家族の不安が強い場合には、弱オピオイドは有用な薬剤である。本邦にて使用できる強オピオイドは、モルヒネとフェンタニル、オキシコドンの3種類である。それぞれの特徴を表2に示す。

モルヒネは子どもにおいてももっとも広く用いられてきた強オピオイドであり、剤形も豊富である。薬物動態や初期投与量の検討、徐放性製剤の有効性と安全性についても報告がある⁶⁾。

フェンタニルは合成オピオイドであり、本邦においては注射薬と貼付薬 (デュロテップパッ

表2 強オピオイドの特徴

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・剤形のバリエーションが豊富 ・普及度が高い ・呼吸困難の緩和作用あり ・強い鎮痛作用あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度の疼痛から使用可能 ・せん妄などの副作用が少ない ・腎不全でも使用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用が少ない ・腸蠕動への影響が少ない ・腎不全でも使用可能 ・貼付薬がある
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用が比較的多い ・腎不全では使用できない 	<ul style="list-style-type: none"> ・単剤では経口薬のみ 	<ul style="list-style-type: none"> ・速効性製剤がない(治験中) ・呼吸困難に効かない

チ⁹⁾が使用可能である。モルヒネより作用時間が短いために、子どもにおいては痛みを伴う処置の際の鎮痛によく用いられる⁷⁾。またモルヒネより消化器系の副作用が少ないため、モルヒネが副作用にて継続困難になった場合に持続静注または皮下注にて使用される。貼付薬は効果の発現までに時間がかかるため、痛みの程度が変化している時期には適していない。年長児で慢性的な痛みを訴える場合には有用である⁸⁾。

オキシコドンは本邦においては徐放性製剤(オキシコンチン[®])と注射薬(パピナル[®]:塩酸ヒドロコタルニンとの合剤)がある。副作用のプロファイルはモルヒネと変わらないとされるが、代謝産物が薬理活性をもたないため腎障害のある患者でも使用できるという利点がある。成人においては徐放性製剤が頻用されているが、子どもに対する本邦での使用経験は乏しいのが現状である。

3. 鎮痛補助薬

鎮痛補助薬とは、それだけでは鎮痛作用をもたないが、鎮痛薬と併用することで鎮痛効果を高める薬剤をいう。主な薬剤はアミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬、コルチコステロイドなどである。エビデンスに乏しい薬剤が多いが、成人領域では神経障害性疼痛に対するガバペンチン(ガバペ

ン[®])の有用性が示されており、子どもにおいても有効であったとの報告がある⁹⁾。

V. 痛みのコントロールの際の留意点

1. 副作用への対策

オピオイドを開始する際には副作用対策を同時に行っておく必要がある。重篤な副作用症状が出現してしまった後に、子どもが服用を拒否することもあるため、予測できる副作用の予防に最大限の注意を払う。

便秘はほぼ必発の副作用であるため、開始と同時に緩下剤の処方をお忘れしないようにする。また子どもでは嘔気・嘔吐や呼吸抑制は成人と比較して多くないとされている。したがって予防的な制吐剤の投与は必ずしも推奨されていない。眠気や不穏、ミオクロヌスが出現した時は子どもはもちろん家族の不安も大きいので、適切な対処(減量、オピオイドローテーションなど)と丁寧な説明を心掛ける。このほか、子どもでは掻痒感や尿閉が成人と比較してまれではないとされる。掻痒感¹⁰⁾は12歳以上の小児の23%に出現したとの報告もある¹⁰⁾。

2. 突出痛への対策

小児がんの子どもが多くが突出痛を経験す