

であれば督促を行い、送付された CRF に空欄や不整合などがあれば問い合わせを行って修正する(データクリーニング)。クリーニングされたデータのデータベース入力の際にも、入力ミスがないようコンピュータの論理チェックとあわせてマニュアルチェックを行う。また、プロトコールに規定された中間解析や最終解析の前には、入力されたデータに基づいて解析用データファイルを作成する。

#### 4. モニタリング

データセンターは臨床試験の進捗状況 (IRB/倫理委員会承認、症例集積ペース、症例別の適格性チェック、CRF 提出、プロトコール治療進捗、プロトコール遵守など) について把握し、定期的(通常は年 2 回) にモニタリングレポートを作成する。ただし、プロトコールに規定された重篤な有害事象については事象の発生時に研究代表者などに報告され、場合によっては緊急の対応がなされる。それ以外の有害事象は定期モニタリングレポートにまとめて記載されることになる。定期モニタリングレポートは、当該臨床試験の研究代表者や事務局の医師、および効果安全性評価委員会に提出される。

また、CRF に記載された治療内容や施設での臨床的判断の妥当性などについて、定期的に研究代表者によるレビューも行っている。

以上のように、データセンターによる試験データの中央管理の利点は大きいですが、限界もある。臨床試験におけるエラーは患者から最終報告書までのどの段階でも生じうる<sup>9)</sup>ので、例えばデータセンターに集められた CRF に記載された情報が、本当に医療現場で起きた事実と一致しているかはデータセンターでは確認できない。これを行うには参加施設を訪問して source document verification (SDV) を行う必要があるが、後期治療開発の臨床試験においては実際には困難である。

## II. 臨床試験と観察研究

臨床試験は小児がんの治療成績向上に必須であるが、現時点では臨床試験が存在するのは一部の

疾患に過ぎず、また存在しても種々の理由で臨床試験に参加しない(できない)症例も少なくない。例えば、入院直後に急速に容態が悪化するような重症例には緊急の対応が必要なため、治療開始後登録が許されない臨床試験には登録されにくく、その予後も往々にして不良である。このような症例が臨床試験に登録されないことは選択バイアスにほかならず、臨床試験の結果の解釈(一般化可能性)に大きな影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、小児がんのような希少疾患では、このような臨床試験不参加症例についても、転帰を含む臨床情報を把握することは不可能ではないと考えられる。

一般に、研究対象とする治療を意図的に実施して介入するのが臨床試験であるのに対して、介入を行わず、自然の成り行きが阻害されないような状況下で行われる疫学的研究を観察研究とする<sup>10)</sup>。臨床試験に参加しない症例については、もちろん特定の治療介入は存在しないため、日常臨床で得られる結果を収集する研究は「観察研究」の範疇となる。別稿で詳述される小児固形腫瘍観察研究は、6つの固形腫瘍研究グループからなる小児固形がん臨床試験共同機構と、これまで臨床試験の病理中央診断に関与してきた日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が共同して実施するものであり、全国のすべての施設からの参加が可能である。この研究では、臨床試験に参加しない症例についても登録時に病理学的(および疾患によっては生化学的)中央診断を行う。これによって、臨床試験参加の有無にかかわらずすべての登録症例を正確な診断のもとに把握できるだけでなく、中央で熟練した専門医による診断を一括して行うことによって、初診時の病名や予後判定、および治療方針決定のために重要な情報を患者に提供することができる」と期待される。

観察研究のデータ管理は、国立成育医療研究センターで行われる。最終的には、観察研究と臨床試験との関係は、図のようになることを目指している。すなわち、すべての小児固形腫瘍について一次登録を行い、これに続いて固形腫瘍研究グループが実施する臨床試験か、観察研究のどちらかに登録(二次登録)する、というものである。

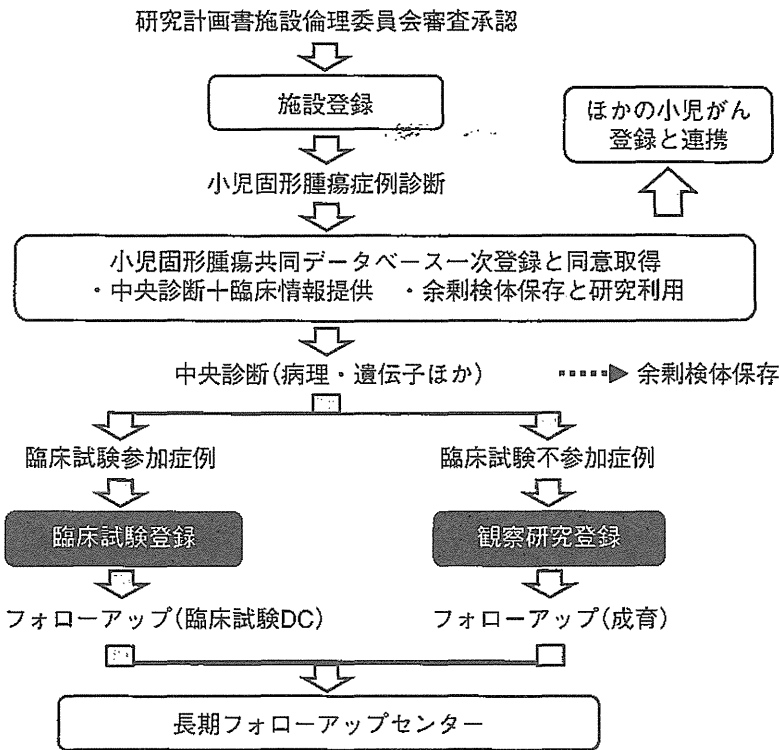


図 小児固形腫瘍研究の流れ (最終目標)

観察研究で収集するデータは、診断時の臨床情報、治療内容、および1年ごとの転帰と長期的合併症などであるが、具体的な内容は腫瘍ごとに異なる。臨床試験よりも簡単な内容となるが、臨床試験が存在する疾患については、なるべくあとで比較可能となるようなデータを収集する。臨床試験参加例については、観察研究のデータに該当する項目について、臨床試験のデータセンターから後日収集する。したがって、観察研究のデータセンターと臨床試験ごとのデータセンターとは、一次登録された症例が臨床試験に参加したかどうかの把握、症例の臨床試験へのリクルート、臨床試験参加症例のデータ移管などにおいて、密接な連携をとっていかなければならない。

このように臨床試験と並行して観察研究を実施することにより、わが国における小児固形腫瘍の実態を一つの大きな枠組みのなかで把握できるだけでなく、診断時の登録や中央診断の手順の共通化などもはかかっていくことができると考えられる。

### III. 今後の展望

これまで述べたように、小児がんの治療成績の向上は、臨床試験参加例だけではなく、非参加例も含めた全体のなかで考えることが重要であると思われる。しかしながら、臨床試験はもちろん、すべての小児固形腫瘍を対象とした小児固形腫瘍観察研究でさえ、患者の同意を必要とする「研究」であるという性格上、疾患ごとの発症頻度を把握することは困難である。したがって、小児固形腫瘍の全体像の把握のためには、日本小児がん学会の全数把握登録や関連諸学会による小児がん登録との連携をはかっていく必要がある。この際、登録画面を連続させるなどのオンライン登録システム上の工夫を行うことは、重複登録や登録もれ、あるいは施設の負担を減らすために重要と思われる。

はじめに述べたように、治癒すれば長期の生存が期待される小児では、内分泌学的合併症や二次がんなどの多くの長期的合併症の実態を把握し、予防や治療を系統的に行っていく必要がある。このためには、臨床試験や観察研究の登録例を、研

究期間終了後も引き続いて長期にフォローアップする体制を新たに構築しなければならない。これは、臨床試験の長期的な結果を、その時代の新たな臨床試験に反映していくためにも重要であると考えられる。もちろんフォローアップのデータを管理する部門（長期フォローアップセンター）の設置も必要となる。今後は、臨床試験や観察研究のデータセンターと長期フォローアップセンターの連携も必要となってくると思われる。

臨床データを中央で一括して管理する重要性については、臨床試験と観察研究に違いがあるわけではない。今後は小児固形腫瘍のデータセンターを、図に示したような新しい小児固形腫瘍研究の枠組みのなかに位置づける形で拡充させていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 小林真一：臨床試験における倫理的考え方。中野重行（監編）：臨床試験テキストブック，メディカル・パブリケーションズ，東京，pp25-28，2009
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長：小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成12年12月15日医薬審第1334号），2000  
[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11\\_00\\_12\\_15.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15.pdf)
- 3) 池田 均：日本における小児がん登録の現状と将来：日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業について，日小児会誌 114：1497-1505，2010
- 4) Skinner R, Wallace WH, Levitt GA, et al：Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. Lancet Oncol 7：489-498，2006
- 5) 辻井 敦：品質管理と品質保証とは何か？ 大橋靖雄（監）：臨床試験のデータマネージメント，医学書院，東京，pp25-35，2004
- 6) Knatterud GL, Rockhold FW, George SL, et al：Guidelines for quality assurance in multicenter trials：a position paper. Control Clin Trials 19：477-493，1998
- 7) 新美三由紀，福田治彦：多施設共同研究におけるデータセンターの役割。血液フロンティア 11：67-75，2001
- 8) McFadden E：Central quality control of data. Management of data in clinical trials. Wiley-Interscience Publication. New York, pp121-136，1998
- 9) Clarke PA：データバリデーション。古川敏仁，高田昌樹，福岡ますみ，他（訳）：クリニカル・データ・マネージメント，サイエンティスト社，東京，pp171-192，1998
- 10) Last JM（編），日本疫学会（訳）：疫学辞典，3版，日本公衆衛生協会，東京，p154，2000

雑誌「小児外科」43巻10号（2011年10月号）定価2,835円

## 特集 クリニカルパスで示す私たちの標準治療

甲状舌管嚢腫（Sistrunk手術）の標準治療  
肺嚢胞（葉切除術）  
胃食道逆流症（腹腔鏡下噴門形成術・胃瘻造設術併施）  
先天性十二指腸閉鎖症に対するダイヤモンド吻合術の標準治療  
小腸閉鎖症（小腸端々吻合）に対するクリニカルパス導入のための試案  
腸重積症（非観血的整復術）  
腸重積症（観血的整復）のクリニカルパス  
穿孔性虫垂炎（急性虫垂炎，急性期の虫垂切除術）  
膿瘍形成性急性虫垂炎保存療法時のクリニカルパス  
Hirschsprung病（経肛門的根治術）

女児低位鎖肛（ASARP）  
男児高位鎖肛（腹腔鏡下高位鎖肛根治術）  
人工肛門造設術  
胆道拡張症（肝外胆管切除・Roux-en Y再建術）  
胆道閉鎖症  
家族性球状赤血球症（腹腔鏡下脾摘術）  
腎盂尿管移行部狭窄症（腎盂形成術）  
膀胱尿管逆流症（Cohen法）  
停留精巣  
卵巣成熟奇形腫（腹腔鏡下卵巣腫瘍核出術）  
臍ヘルニア  
鼠径ヘルニア（Open surgery）  
鼠径ヘルニア（腹腔鏡手術）  
腹部神経芽腫（腫瘍生検術）



好評発売中

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

【第53回日本小児血液・がん学会学術集会】ワークショップ2：神経芽腫マスキングのその後

## 日本小児がん学会と日本神経芽腫研究グループの登録データからみた本邦の神経芽腫実態把握の現況

瀧本 哲也<sup>1\*</sup>, 池田 均<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 国立成育医療研究センター臨床研究センター

<sup>2</sup> 獨協医科大学越谷病院小児外科

### 要 旨

神経芽腫マスキング (MS) 休止に際して示された、厚生省検討会の報告書の要請に対処するために必要な神経芽腫の症例把握および研究体制のあり方について、日本小児がん学会全数把握登録 (学会登録) と日本神経芽腫研究グループ登録 (JNBSG 登録) の現状をふまえて考察した。

神経芽腫群腫瘍の登録例数は学会登録では年間約 140 例、JNBSG 登録では約 70~80 例であり、推定される本邦の症例数のそれぞれ 80%、50% 前後にすぎない。いずれも臨床研究としての登録であるため、症例の捕捉率に問題があり、また地域ベースの登録ではないためコホートとして追跡することも困難である。一方、地域がん登録は地域ベースでの症例の捕捉率において臨床研究による登録にはるかに優るが、登録内容の面で小児がんに対応しているとは言い難い。

MS の有効性については、MS 実施によって年齢や病期別の神経芽腫罹患率や死亡率がどう変化したのかに関する報告が一致していないため、なお議論がある。今後これらのデータを正確に把握し、あわせて神経芽腫 MS 再開にも利用できるような早期診断法を開発し、適格なリスク判定法とリスクに応じた治療によって神経芽腫の死亡率を減少させるためには、研究グループが地域がん登録と密接に連携して神経芽腫患者を把握する体制を構築し、神経芽腫の生物学的特性の解明や臨床試験などの研究活動を実施していくことが重要である。

キーワード：神経芽腫、マスキング、小児がん登録、地域がん登録

Key words: neuroblastoma, mass screening, childhood cancer registration, population-based cancer registration

神経芽腫のマスキング (MS) は、1985 年以降、生後 6 ヶ月の乳児を対象として全国規模で実施されてきたが、2004 年 3 月をもって、一部の地域を除いて休止された。これは、厚生労働省の「神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会」(以下、検討会)において、死亡率減少効果が確認できない、不必要な治療による合併症などの不利益が否定できない等の問題点が指摘されたことによる<sup>1)</sup>。同報告書ではさらに、神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握、新たな検査方法の開発、臨床診断と治療成績の向上のための研究体制の確立などについて、速やかな対応を求めている。

本稿では、この報告書に示された要請に対処するための神経芽腫の症例登録や研究体制のあり方について考察したい。

### I 本邦の神経芽腫症例把握の現状

まず、本邦の小児がんを対象とする登録システムのうち、

日本小児がん学会小児がん全数把握登録<sup>2)</sup> (現：日本小児血液・がん学会「20 歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究」、以下「学会登録」と略) と日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 登録を例として、神経芽腫症例の登録の現状について述べる。

学会登録は、参加施設として本邦の小児がん診療施設の大部分を含み、新規に診断された全ての小児がん患者を登録対象としている。小児固形腫瘍に限れば登録症例数は 2008 年 873 例、2009 年 924 例、2010 年 867 例であった。このうち神経芽腫群については年間 140 例前後の登録がある。学会登録では、これを組織型 (神経芽腫、神経節芽腫、神経節腫)、性、年齢、都道府県別に集計している (図 1~3)。ただし、学会登録の主目的は疾患ごとの発症頻度とその年次推移を把握して、多施設共同臨床研究に役立てることであるため、収集している情報は病名と原発部位を中心とした簡単な項目のみである。症例の捕捉率については、大阪府のがん登録から推定した本邦の小児がん年間症例数と比較すると、神経芽腫 (年間症例数 150~200 例) で 80% 前後と考えられるほか、他の小児固形腫瘍についても全例を捕捉できているとはいえないものが多い (図 4)。

一方、JNBSG は神経芽腫の診断・治療の標準化と全国規模の臨床試験実施を目的として 2004 年に発足し、2011 年 6

2012年7月31日受付, 2012年7月31日受理

\* 別刷請求先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター臨床研究センター 瀧本哲也

E-mail: takimoto-t@ncchd.go.jp

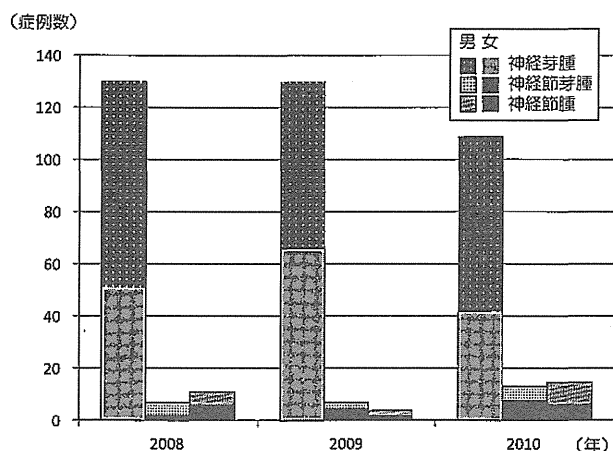


図1 神経芽腫群腫瘍 組織型別・性別登録症例数 (日本小児がん学会全数把握登録)

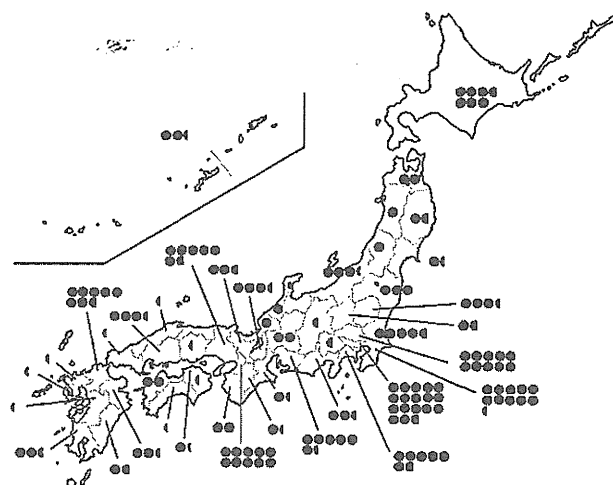


図3 神経芽腫群腫瘍 都道府県別症例数 (日本小児がん学会全数把握登録)  
3年間の登録症例数の平均を示す。●: 年間1例を表す。

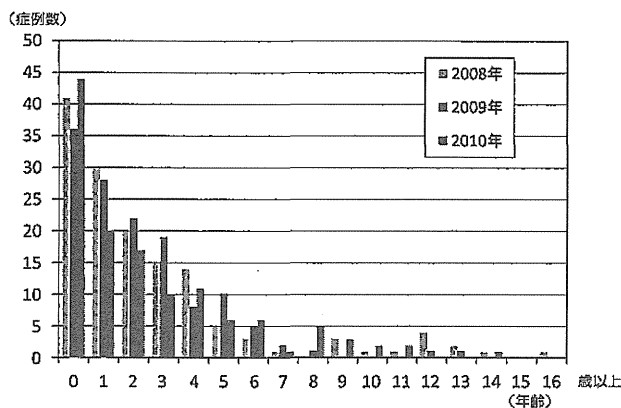


図2 神経芽腫群腫瘍 年齢別症例数 (日本小児がん学会全数把握登録)

月の時点で113施設が参加している研究グループである<sup>3)</sup>。現在、神経芽腫が疑われた段階で一次登録 (JNBSG登録) を行い、匿名化したうえで病理および分子生物学的中央診断を実施し、さらに二次登録として臨床試験あるいは観察研究への登録を行う体制が整備されている。

現在、新規症例の登録は約6~7人/月のペースで、年間70~80人前後となる。JNBSG登録の登録内容は、学会登録のほぼ全ての項目に加えてINSS病期、治療や臨床的転帰などを含み、中央診断の結果や中央診断後の余剰検体の保存状況についてもデータ収集を行っている。これによって臨床試験参加の有無にかかわらず登録された全症例の経過がデータセンターによって追跡され、中央診断で得られた病理学的分類 (International Neuroblastoma Pathology Committee分類), mitosis-karyorrhexis index (MKI), MYCN増幅などの予後因子との関連で治療成績を解釈することが可能となっている。このようにJNBSG登録の内容は学会登録に比べてはるかに詳細である一方で、登録症例数は学会登録に比べると60%弱に留まっている。学会登録の捕捉

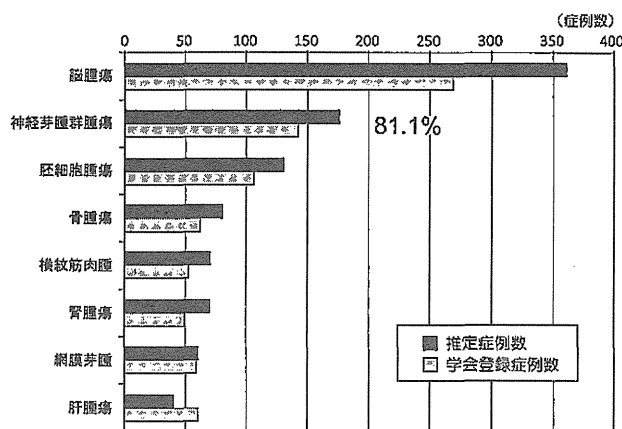


図4 本邦の小児固形腫瘍推定年間症例数と日本小児がん学会全数把握登録症例数

率を約80%とするならば、本邦の神経芽腫のせいぜい半数程度が登録されているにすぎないと考えられる。

## II 本邦の小児がん登録の特徴と問題点

本邦では、がんの登録は地域がん登録、院内がん登録、臓器別がん登録の3つに大別される (表1)<sup>4)</sup>。このうち地域がん登録は、地域の全がん患者の罹患率や生存率を把握すること、院内がん登録は、医療機関のがん診療の評価を行うことを主な目的としている。これに対して、臓器別がん登録は学会や研究会が中心となって、全国の専門施設を対象として臓器別のがんの詳細な臨床情報を収集するものである。本質的には臨床研究であるため、通常は収集される項目数も前二者に比してはるかに多く、病理学的特徴や進行度、治療法ごとの生存率などを詳細に知ることができ

表1 各種のがん登録の特徴 (地域がん登録の手引 改訂第5版より)

	地域がん登録	院内がん登録	臓器別がん登録
範囲	地域単位	施設単位	全国の専門病院単位
目的	地域のがん実態把握	施設のがん診療評価	臓器別のがん詳細情報収集
実施主体	自治体 (都道府県・市)	医療機関	学会・研究会
登録対象	対象地域の全がん罹患例	施設のがん	
収集項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 25 項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 60 項目	臓器ごとに異なる 200~300 項目

る一方で、地域ベースの登録ではないため捕捉率はさまざままで、地域のコホートとして追跡することは困難なことが多い。

小児がんにおける現行の学会登録や JNBSG 登録はいずれも臓器別がん登録に近い性格をもっており、JNBSG 登録はもちろん学会登録でさえ、いまだ全例把握には遠いのは先述したとおりである。さらに、臨床研究としての登録は疫学研究の倫理指針をはじめとする規制を受け、種々の制約がある。これらは登録率に影響し得るだけでなく、同意の有無による選択に起因する登録情報の偏りの可能性さえ否定できない。また匿名化を行うため、同一患者の重複登録や他の登録の登録例との異同判定は困難である。このように、検討会の要請である神経芽腫 MS の有効性評価に利用するためには、現行の臨床研究による登録では問題が多いことは明らかである。

一方、地域がん登録は地域ベースのがん罹患率や生存率の評価という点では臨床研究による登録にはるかに優る。特に死亡については人口動態死亡票、および住民票照会による生存確認調査等も併用して、医療機関からの登録もれを補完しており、また個人情報保護法の「利用目的による制限」および「第三者提供の制限」の本人同意原則の適応外であるため、姓名や正確な住所を用いることができ、個人識別も容易である。

その一方で、例えば神経芽腫が副腎や後縦隔をはじめ多くの部位に原発し得るように、小児がんは局在 (発生部位) や異型度・分化度で分類されないものが多いため、地域がん登録で用いられている部位や組織診断名のコーディング、あるいは進展度分類にはなじみ難い。また、地域がん登録の治療内容の情報も小児がんに対応しているとは言えず、小児がん特有の問題である長期合併症の調査項目もない。さらに、地域がん登録は都道府県単位で実施されるため、県外での治療例の捕捉は必ずしも容易ではない。

### III 神経芽腫マスキリーニングの歴史と神経芽腫 MS 発見例の特性

神経芽腫は乳児期発症例の予後が良好であるのに対して、1歳以降の発症例の予後が不良であることは古くから

知られていた。また、腫瘍マーカーとして非侵襲的に採取できる尿中のカテコラミン代謝産物 VMA, HVA が診断に利用できるため、これによって乳児期に神経芽腫を早期に発見すれば治療成績の向上が期待できると考えられた<sup>5)</sup>。この戦略は「1歳以降の進行期神経芽腫は乳児期の腫瘍が進展したものである」ことが前提となっていた。

Brodeur は神経芽腫を type 1, type 2A および type 2B の2つの群に大別しているが、両者の移行については否定的な見解をとっている<sup>6)</sup>。また、神経芽腫 MS の実際の結果についても、乳児例の神経芽腫罹患数が著しく増加したにもかかわらず、1歳以降の罹患率は減少せず、神経芽腫による死亡率にも変化はみられない等の理由で、その有効性に関して否定的な報告が相次いだ<sup>7-12)</sup>。また、MS 発見症例の外科治療による合併症<sup>13,14)</sup>も問題になった。さらに MS 発見例は無治療経過観察でも良好な経過を示すこと<sup>15,16)</sup>や、MS 発見例は臨床診断例とは異なる良好な生物学的特徴をもつことが示された<sup>17)</sup>。これらのことから、MS では従来診断されることなく自然退縮、あるいは分化成熟していた腫瘍を発見していたのではないかと指摘されるに至った。今日では MS 発見例に限らず、乳児期発症の限局例の大部分は、自然退縮するか分化するかのどちらかであると考えられている<sup>18)</sup>。

一方で、MS の時期を遅らせることによって1歳以降の Stage 4 症例の頻度が減少し、生物学的に異なる群が同定される可能性も指摘された<sup>19)</sup>。実際に本邦の一部の地域では、自然退縮・分化例を検出することなく進行例の早期発見を行うことを目的として、生後18ヶ月時点での MS が実施されている。しかしながら、検出力の問題もあってか、18ヶ月 MS の有効性について明瞭に示した報告は現在のところ存在しないようである。

また MS 中止後、type 2A の進行例の増加が観察されたとの報告がみられる<sup>20)</sup>。MS には、このようなゆっくりした経過をとって年長になって進行した状態で発見されていた type 2A 症例を早期に発見する効果があった可能性は否定できない。しかし、たとえこのような意義を認めるとしても、それは進行度の問題であって、MS の本来の目的であるべき「良性で発症し、悪性化する例の早期診断」とは別に考慮すべきと思われる。

## IV 考察

がんのスクリーニングは、症状の発現によって本人が気づく前の早い時期に必要な医療や保健指導等を実施することにより、発症や重症化を防ぐことが目的であり、その条件として、1) 疾患が明確に定義されており、かつ公衆衛生上の重要な問題であること、2) 有効な治療法が存在し、かつ早期に発見して治療することによって死亡の可能性が減らせること、3) 再現性、正確性に優れ、安全で簡単な検査法が存在すること、4) 十分に長い無症状期間が存在するため、早期発見が可能であること、5) 疾患の進展についての自然歴が解明されており、スクリーニング発見時に治療の方が成績の良いことが証明できること、6) 費用対効果のバランスがとれていること、などが求められる<sup>21-24)</sup>。神経芽腫 MS は、当初これらの条件に合致していると考えられた。しかし今日、検討会報告書で指摘された要請に対処するためにも、いくつかの項目において再度検討を行う必要がある。

これまでも神経芽腫 MS においては、がんのスクリーニングで問題となる4つのバイアス<sup>22)</sup>のうち、罹患期間バイアス length-time bias, 過剰診断バイアス detection bias (overdiagnosis) の2つのバイアスが指摘されてきた<sup>24,25)</sup>。罹患期間バイアスは、急速に進行する癌は兆候が発現するまでの時間が短く発見することが困難なため、スクリーニングでは長い前臨床期間をもち、ゆっくりと進展する予後良好群が選択的に発見されるという偏りである。type 2B, あるいは急速に増大する予後不良な型は、たとえスクリーニングの時期をずらしても大部分はすりぬけてしまうため、そのような病型の早期発見を目的とする限り、MS 実施時期の変更は問題の解決にはならない。しかし、もし良性の神経芽腫が「悪性化」し得るのであれば、このバイアスには該当しないことになる。

一方、過剰診断バイアスは通常は臨床診断されない、放置しておいても進行せず癌死には結びつかないような例が、スクリーニングで多く診断されてしまうために生存期間が長くみえる偏りである。ただし、早期診断で被益した症例と過剰診断症例の区別は実際には不可能であり、やむを得ず治療してしまえばもはや過剰診断であったかどうかはわからない<sup>26)</sup>。これは MS の費用対効果のバランスの評価を困難にすると考えられる。

そもそも MS の有効性について今日なお議論が続いている最大の理由は、MS 実施による年齢や病期別の神経芽腫罹患率、あるいは神経芽腫による死亡率等の変化についての報告が一致していない<sup>7-12,27,28)</sup> ためであると考えられる。また、MS 実施前後の時期に治療の進歩による神経芽腫死亡の減少がみられたとする報告もみられ<sup>7,29)</sup>、MS の効果の評価において重要な背景因子であると考えられるが、現在

の登録体制では正確なことはわからない。

さらに、先述のバイアスはスクリーニングを含むがん対策を対象集団の生存率で評価するために生じ、これを避けるためには生存率ではなく、がん死亡率を用いるべきとされている<sup>21)</sup>。しかし、人口動態統計で使用されている国際疾病傷害死因分類は、直接死因となった臓器別症状で記載・分類されるので、神経芽腫単独による死亡率の評価は困難である<sup>28)</sup>。また、地域がん登録でも、評価するのはスクリーニングの(有効性ではなく)有用性であるため、計測される指標は生存率である。

これらの問題の解決のためには、神経芽腫の発症や死亡を一ヶ所で確実に捕捉できるシステムを構築し、神経芽腫の生物学的特性の解明のために可能な限りすべての患者を対象とした研究を行っていく必要がある。

## V 検討会報告書に基づいた今後の課題

以上の内容をふまえて、神経芽腫 MS 検査のあり方に関する検討会報告書において提示された課題とそれに対する今後の対応について述べたい。

### 1) 神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握

神経芽腫の罹患および死亡を発症年齢や病期、生物学的特性等と関連させ、地域別に継続的に把握できる体制の構築が必要である。さらに治療内容と併せて転帰の解析を行うことによって、治療の進歩による神経芽腫の生存率の向上を明らかにすることも可能となる。このためには、研究グループが収集する詳細なデータが必須であるが、全国の、あるいは地域ごとの登録の悉皆性担保については現行の研究ベースでは限界があり、地域がん登録との連携が必須である。また、小児においては、長期的な合併症が問題になるため、「死亡率が減ったから良い」と単純にいけない点にも考慮されるべきである。すなわち、種々の長期的合併症<sup>30)</sup>について情報を収集するシステムも必要である。

### 2) 神経芽腫 MS の実施時期変更等、新たな検査法の検討・評価

真の予後不良例を検出できる検査法を開発するためには、神経芽腫の生物学的特性の解明が前提となることはいうまでもない。特に、良性で発症して経過とともに悪性化する例の有無を明らかにし、あるのであればそれを早期に診断できる方法を開発する必要がある。また、このような生物学的悪化例が発生から発症までにどれくらい時間を要するのかを解明して MS の実施時期を設定することも必要であろう。

### 3) 神経芽腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立

新たな検査法の開発は、診断後の治療方針と連動していなければ意味がない。かつてMS発見例に対しては無治療観察も行われたが、これは偽陽性例<sup>31)</sup>と同様のストレスとなり得る。本来、MSで発見された例の治療方針が臨床発見例と異なるというのは望ましいことではない。発見の経緯にかかわらず、リスク判定とリスクに応じた適格な治療が可能となるような方針が提示されなければならない。地域がん登録と連携して把握された全ての神経芽腫患者を対象として臨床試験を行うことが望ましいが、臨床試験不参加の症例についても、治療内容や転帰を確実に収集することが重要である。このためには現在のJNBSG登録の体制を利用することができると思われる。

## VI 結語

検討会の報告書で示された要請に応えるためには、研究グループであるJNBSGが地域がん登録と密接に連携して症例の把握を行い、可能な限りすべての患者を対象として研究活動を行うことが最も重要と考えられる。これは将来、新たな神経芽腫MSや、実験疫学的な研究<sup>32)</sup>を実施するための前提にもなると考えられる。また、本稿で述べたことは、神経芽腫に限らず他の小児がんにもあてはまる。年間2,000～2,500人程度の希少疾患であればこそ、全ての小児がん患者を対象として、このような体制を構築することが目指されるべきである。

## 文 献

- 1) 神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会: 神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会報告書。  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html>. 平成15年8月14日。
- 2) 池田 均: 日本における小児がん登録の現状と将来: 日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業について。日小児会誌, 114: 1497-1505, 2010。
- 3) 金子道夫: 神経芽腫治療の進歩と今後の展望。日小児血がん会誌, 49: 3-10, 2012。
- 4) 祖父江友孝, 津熊秀明, 岡本直幸, 他: 地域がん登録の手引き 改訂第5版。2007。
- 5) Sawada T, Nishi M, Takeda T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan. *Med Pediatr Oncol*, 31: 429-434, 1998。
- 6) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 3: 203-216, 2003。
- 7) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, et al: Effect of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control*, 9: 631-636, 1998。
- 8) Beššho F: Comparison of the incidences of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr*, 88: 404-406, 1999。
- 9) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041-1046, 2002。
- 10) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-1053, 2002。
- 11) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al: Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol*, 20: 1209-1214, 2002。
- 12) Suita S, Tajiri T, Akazawa K, et al: Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. *J Pediatr Surg*, 33: 1674-1678, 1998。
- 13) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al: Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1246-1250, 1998。
- 14) Barrette S, Bernstein ML, Leclerc JM, et al: Treatment complications in children diagnosed with neuroblastoma during a screening program. *J Clin Oncol*, 24: 1542-1545, 2006。
- 15) 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。
- 16) Nishihira H, Hanada R, Kikuchi A, 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。
- 17) Nakagawara A, Zaizen Y, Ikeda K, et al: Different genomic and metabolic patterns between mass screening-positive and mass screening-negative later-presenting neuroblastoma. *Cancer*, 68: 2037-2044, 1991。
- 18) Hero B, Simon T, Spitz R, et al: Localized infant neuroblastoma often show spontaneous regression: results of prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*, 26: 1504-1510, 2008。
- 19) Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, et al: Neuroblastoma mass screening in late infancy: insights into biology of neuroblastic tumors. *J Clin Oncol*, 21: 4228-4234, 2003。
- 20) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, et al: Risks and benefits of ending on mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg*, 44: 2253-2257, 2009。
- 21) Strong K, Wald N, Miller A, et al: Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*, 12: 12-19, 2005。
- 22) Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS, et al: Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*, 37: 202-215, 2010。
- 23) Gates TJ: Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*, 63: 513-522, 2001。
- 24) Ross JA, Davies SM: Screening for neuroblastoma: progress

- and pitfalls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8: 189–194, 1999.
- 25) Spix C, Michaelis J, Berthold F, et al: Lead-time and overdiagnosis estimation in neuroblastoma screening. *Stat Med*, 22: 2877–2892, 2003.
- 26) Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 605–613, 2010.
- 27) Hiyama E, Iehara 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.
- 28) Katanoda K, Hayashi K, Yamamoto K, et al: Secular trends in neuroblastoma mortality before and after the cessation of national mass screening in Japan. *J Epidemiol*, 19: 266–270, 2009.
- 29) Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H, et al: Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol*, 39: 156–162, 2002.
- 30) Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al: Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 101: 1131–1140, 2009.
- 31) Dobrovoljski G, Kerbl R, Strobl C, et al: False-positive results in neuroblastoma screening: the parents' view. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 25: 14–18, 2003.
- 32) Moss S: Design issues in cancer screening trials. *Stat Methods Med Res*, 19: 451–461, 2010.

小児科診療〔第75巻・第11号〕別刷

2012年11月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

## 総説

## 小児がんの子どもたちの認知機能の変化

さとう (船木) 聡 美 たきもと 哲也 ふじもと 純一郎

## Key words

白血病  
脳腫瘍  
認知機能  
late effects

## 要旨

中枢神経系への治療を要する小児白血病と脳腫瘍において、認知機能への遅発性の影響 (late effects) が懸念されている。白血病では知能指数の低下は軽微であるが、特定の認知機能に対する影響は見られる。一方、脳腫瘍では知能指数が80台以下に低下することもある。今後は小児がん治療が認知機能に及ぼす影響について多施設共同研究を行う必要がある。

## はじめに

小児がんは、15歳未満の子どものおおよそ1万人に1人が罹患する希少な疾患であり、がん種を問わなければかつては2人に1人は亡くなっていたり。しかし、現在では治療成績が向上し、白血病のように期待される生存率が80%以上にまで向上してきた疾患もある。これに伴って、近年は治療後長期間を経て見られる遅発性の影響 (late effects) が注目されており、日常生活の質 (quality of life) を決定づける重要な要因の一つとして、とくに認知機能への影響が懸念されている。

## 認知機能の変化

治療後に見られる知能指数 (intelligence quotient, 以下IQと略す) を含む認知機能の変化については、欧米では40年前から研究成果が蓄積されており、現在ではWISC-IIIやIVが主検査として用いられている。WISC-IVでは言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー、処理速度の四つの指標得点と全検査IQが算出される。小児がんの中では、中枢神経系に対する治療を要する白血病と脳腫瘍において、原疾患や治療による認知機能の影響がとくに出やすいとされている<sup>2)</sup>。

## 1. 白血病

白血病、とくに急性リンパ球性白血病 (acute

lymphoblastic leukemia, 以下ALLと略す)の場合、以前行われていた頭蓋放射線照射は、今日大部分の例で行われなくなっている。その結果、ALL治療によって大きな知能低下は生じなくなった<sup>3)</sup>。The Hospital for Sick Children's high risk ALL プロトコルの研究は化学療法単独と放射線治療後の認知機能を比較している。1.0~4.9歳時に高リスクALLの診断を受けた79人に対して、中枢神経再発予防の目的で放射線18 Gyを10分割で行った群 ( $n=25$ )、大量メトトレキサート (MTX) 静注療法 (1回8 g/m<sup>2</sup>を3回) を行った群 ( $n=32$ )、および超大量MTX (1回33.6 g/m<sup>2</sup>を3回) 静注療法を行った群 ( $n=22$ ) の3者を比較した。これらのうち、診断から5年以上経過しても第一寛解を維持している患児 (平均=10.5歳, SD=2.7年) に、WISC-III知能検査を行った。その結果、治療前のIQを標準値の100と仮定した場合、放射線治療群において治療後はIQ89.8 (SD=10.4) と低かった<sup>4)</sup>。また他のほとんどの認知機能 (注意力, 作業記憶力, 学力) についても、大量および超大量を含むMTX群より有意に得点が低いという結果であった。一方、大量MTX群と超大量MTX群との間に有意な差は見られず、平均IQも99.5であった。筆者らはMTX静注の量は認知機能に影響を及ぼさない、と解釈しているが、日本の治療プロトコルよりはるかに多いMTXを投与しているの、解釈には注意が必要である。

頭蓋放射線照射を施行しない場合でも、一部の認知機能 (注意力, ワーキングメモリー, 処理速度) における脆弱性は指摘されている。ここでいう注意力とは単なる集中力ではなく、対象の選択・焦点化・注意の抑制・注意の移動・注意の持続が含まれる<sup>5)</sup>。小児がん経験者の不注意と多動が注意欠陥/多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder, 以下AD/HDと略す) 児と類似しているのではないかという議論もあるが、多くの小児がん経験者にはAD/HDの症状のうち、衝動

性はあまり見られない<sup>6)</sup>。

ワーキングメモリーとは、情報を数秒間保持しながら操作や作業をする認知的過程である。作業記憶、あるいは作動記憶ともよばれ、前頭皮質・頭頂皮質・前帯状皮質および大脳基底核の一部が関与していると考えられている。さらに処理速度とは、情報入力に対する反応速度を指している。中央値11歳5か月の103人のALL経験者 (高リスク $n=37$ , 低リスク $n=66$ ) を調査した研究では、高リスク群では低リスク群より注意の持続が有意に低かった<sup>7)</sup>。さらに、女兒は男児よりも前頭葉 (注意の移動,  $p<0.042$ ) と大脳皮質の注意機能 (注意の持続,  $p<0.001$ ) に関して、有意に低い得点を示していた。逆に男児では、同じく前頭葉機能の一部である注意の抑制 ( $p<0.039$ )、ワーキングメモリー ( $p<0.003$ ) が女兒に比べて有意に低いという結果であった。このような性差は脳の発達の男女差による可能性があるが、詳細はわかっていない<sup>8)</sup>。

一方、MTX単独髄注 (IT-MTX;  $n=82$ ) と3剤併用髄注 (triple IT;  $n=89$ ) を比較した研究もある<sup>9)</sup>。WISC-IV知能検査で測定した処理速度に関して、MTX単独群のほうは3剤併用群より3.6ポイント有意に低下 ( $-0.25$  SD) していた。これは認知機能に対して、3剤併用で用いられるシタラピン (Ara-C) の影響はあまりないとも解釈できるが、Ara-Cを大量静注した場合の影響については知られていない。また本報告では、ALL治療後に全体の25.4%が特別支援教育を利用していた。

以上より、たとえ頭蓋照射を行わなくても、ALL経験者の認知機能についてはIQだけでなく、各指数のプロフィールを精査する必要がある<sup>3)</sup>。このような特定の能力の脆弱性が生じる機序については、いくつかの仮説がある。一つはメルカプトプリンや、メトトレキサートの薬物動態あるいは薬力学における個人ごとの生物学的差異による感受性の違いである<sup>10)</sup>。すなわち、特定の薬物代謝経路の遺伝子多型の存在が認知機能検査の結

果のバラツキと関連している可能性がある。また、小児の脳の白質の発達に対する薬物の影響もある。たとえばメトトレキサートは、白質の神経細胞の髄鞘化を阻害し、急性白質脳症の発症に関連すると考えられている。メトトレキサート投与によってCT画像上に大脳皮質の石灰化やMRIのT2強調像での両側の広範な脳室周囲の白質高信号、すなわち、白質脳症様の画像が報告されている<sup>11)</sup>。ただし多くの場合、画像の異常は一過性で、年齢やMTX投与量とは並行しないとされ、大部分は1~2年のうちに軽快していく<sup>12)</sup>。この他、MTX投与後1週間くらいで発症する症状としては、大発作・小発作・意識障害・麻痺・不随意運動・言語障害・視覚異常などがあるが、発症頻度は数%にも満たないほどまれである。認知機能の異常と画像の変化は一致しないことが多く、はっきりしていない。治療が希突起神経膠細胞(oligodendroglia)に虚血性ダメージを与えて、脱髄(demyelination)を生じているのか、あるいは一過性の浮腫性変化なのかは不明である。

脳神経の髄鞘化が妨げられると、注意力とワーキングメモリーに影響が出やすい。さらに、小脳と前頭葉の連携(cerebellar-frontal subsystem)の存在を想定したうえで、髄注によって小脳後葉と前頭葉皮質が縮小し、これに伴って視空間注意力、短期記憶、視覚運動協応が低下しているとの報告も見られる<sup>13)</sup>。このように、小児ALLの治療後には、たとえ知能指数は大きな低下をきたさなくとも、特定の能力が影響を受けている可能性を念頭におく必要がある。

## 2. 脳腫瘍

脳腫瘍の場合には原疾患自体によっても中枢神経障害が生じうる。そのうえに、手術侵襲、放射線、化学療法の影響が加わることになる。

35例の中中枢神経系の胚細胞腫瘍の患児の認知機能を単一施設で長期的に評価した研究<sup>14)</sup>では、全体の知能指数や学業成績は平均の範囲であったが、ワーキングメモリー、処理速度、視覚記憶が

全例において有意に低下していた。とくに松果体腫瘍は早くから低下が見られるのに対し、鞍上部との2病巣をもつ例では後にゆっくりと低下した。さらに、先行研究で指摘されてきたリスク因子(女児・診断時のより若い年齢・水頭症・頭蓋全照射・より高線量の照射)の有無によって対象者を分類したところ、これらのリスク因子をもつ例のほうが、視覚記憶を除いて、測定した認知機能のすべての領域において得点が低かった。もちろん、これらのリスク因子だけでなく、腫瘍の原発部位や照射野も重要な因子であり、場合によってはより重篤な障害が生じることもある。しかし、高リスク群の全検査IQは89.22であった。つまり、この研究では知能の低下が見られるとしても知的障害の範囲(IQ75以下とされる)には至っていない。

一方、111例の髄芽腫の患児を対象とした研究では、IQは年間1.59ポイント有意に低下し、読解は2.95、書字は2.94、算数は1.87ポイント低下していた<sup>15)</sup>。リスク層別化治療の影響はとくに放射線治療後のIQに見られた。

とはいえ、低下したままではないようである。読解と書字については年齢とともに改善されていた。また92例の髄芽腫の患児を対象とした研究では、移植後80日~5年までに言語想起を除いた、すべての検査で認知能力が有意に回復したと報告されている<sup>16)</sup>。とくに発語の流暢さと実行機能については、移植後1~5年の間に有意に改善したが、手先の器用さは一般の基準値よりも有意に低いままであった。この報告によれば、髄芽腫の移植経験者の40%が移植5年後も認知機能の困難を抱えていたが、その一方で60%の例はある程度回復する可能性がある。

## おわりに

以上、白血病と脳腫瘍の治療後の認知機能についてまとめる(表)。文献的には、ALL群においては治療後のIQに大きな低下は見られないが、

表 知能指数による行政の判定区分と小児がんの遅発性の影響 (late effects) の関係

全検査IQ (知能指数)	水準	知的障害の判定区分
91～100	平均	
86～90	境界域	late effects
76～85		
50～75	知的障害	軽度
35～49	(行政判定)	中度
20～34		重度
0～19		最重度

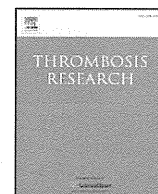
特定の能力の低下に注意する必要がある。一方、脳腫瘍では、原発巣と治療強度にもよるが、IQ自体が85前後まで低下する可能性がある。これは通常学級では平均よりやや下ぐらいの成績に近く、以後のフォローアップ上の問題となる。また、これらの研究は対象疾患群の平均IQを算出することに主眼がおかれている。臨床現場では、平均値よりも群内の下位の患児の問題に対処することが求められる。つまり、認知機能検査で低値を呈する場合に、有効な介入方法を考えていく必要がある。そのためにも、日本のプロトコルで治療した場合の認知機能のデータを多施設共同で集める必要がある。

● 文 献 ●

- 1) 味木和喜子・他：JACR Monograph 7:45-49, 2002
- 2) Nathan PC et al.:Arch Pediatr Adolesc Med 161:798-806, 2007
- 3) Temming P et al.:Arch Dis Child 95:936-940, 2010.
- 4) Spiegler BJ et al.:J Clin Oncol 24:3858-3864, 2006
- 5) 船木聡美・他：チャイルドヘルス 13:885-891, 2010
- 6) Kahalley LS et al.:Pediatr Blood Cancer 57:110-118, 2011
- 7) Jain N et al.:Cancer 115:4238-4245, 2010
- 8) De Bellis MD et al.:Cerebral Cortex 11:552-557, 2001
- 9) Kadan-Lottick NS et al.:J Clin Oncol 27:5986-5992, 2009
- 10) Campbell LK et al.:Pediatr Blood Cancer 49:65-73, 2007
- 11) Chu WC et al.:Radiology 229:659-669, 2003
- 12) Lövblad K et al.:Pediatr Radiol 28:86-91, 1998
- 13) Lesnik PG et al.:Arch Neurol 55:1561-1568, 1998
- 14) Mabbott DJ et al.:Cancer (early view) 2011
- 15) Raymond KM et al.:J Clin Oncol 23:5511-5519, 2005
- 16) Syrjala KL et al.:J Clin Oncol 29:2397-2404, 2011

● 著者連絡先 ●

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
 国立成育医療研究センター臨床研究センター  
 臨床研究推進室  
 佐藤（船木）聡美



## Regular Article

## Treatment responses for disseminated intravascular coagulation in 25 children treated with recombinant thrombomodulin: A single institution experience<sup>☆</sup>

Hiroshi Yagasaki<sup>\*</sup>, Maiko Kato, Katsuyoshi Shimosawa, Maiko Hirai, Eri Nishikawa, Hirotsugu Okuma, Wakako Ishii, Yuki Imai, Masaharu Matsumura, Ryuta Yonezawa, Kayo Yoshikawa, Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hideo Mugishima

Department of Pediatrics, School of Medicine, Nihon University, Tokyo, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 25 July 2012

Received in revised form 17 September 2012

Accepted 17 October 2012

Available online 1 November 2012

## Keywords:

Disseminated intravascular coagulation

Recombinant thrombomodulin

Children

Severe infection

Hematological disorders

## ABSTRACT

**Introduction:** Recombinant thrombomodulin (rTM), which degrades factors Va and VIIIa by activating protein C, has been developed as a new drug for treating disseminated intravascular coagulation (DIC).

**Materials and methods:** Since July 2009, we have treated 25 children with DIC using rTM (380 U/kg/day, or 130 U/kg/day for newborns) as a first-line therapy. Median duration of rTM administration was 5 consecutive days (range, 2–13 days). We employed DIC criteria of the Japan Welfare and Health Ministry. The first day on which rTM treatment was given was defined as day 1.

**Results:** Median patients age was 3 years. Underlying diseases were hematological disorders (n=13) and severe infection (n=12). Overall, 20 of the 25 patients had recovered from DIC by day 7 and 22 of the 25 patients remained alive at day 28. Median Pediatric Logistic Organ Dysfunction score improved from 11 on day 1 to 2 on day 7 (p=0.009). Laboratory data (median) on day 7 (prothrombin time (PT) ratio, 1.15; fibrin and fibrinogen degradation products (FDP), 9.6 mg/l; D-dimer, 1.6 mg/l FEU; antithrombin, 112%; protein C, 105%) were significantly improved compared to results on day 1 (PT ratio, 1.39; FDP, 21.6 mg/l; D-dimer, 6.4 mg/l FEU; antithrombin, 86%; protein C, 54%). Whereas, 5 patients failed to respond and serious bleeding events were observed in 2 newborns.

**Conclusion:** The efficacy of rTM cannot be assessed from the present dataset, due to several limitations such as the small heterogenous patient cohort, and the lack of age- and disease-matched controls. Nevertheless, this case-series remains important in terms of enabling further prospective control studies to evaluate the efficacy of rTM in children.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a serious complication in patients with hematological malignancies or severe infection [1,2]. The pathophysiology of DIC is hyperactivation of the coagulation system and inappropriate inhibition of fibrinolysis, often leading to severe organ damage. Updated British and Japanese guidelines

suggest anticoagulant therapy in addition to treatment of the underlying disease in patients with DIC [3,4].

Generally accepted treatment for DIC comprises transfusion of platelets or fresh frozen plasma (FFP). Although other agents such as natural anticoagulants (antithrombin (AT), recombinant activated protein C (rAPC), and tissue factor pathway inhibitor) have been developed over the last 20 years, their efficacy has not yet been confirmed. Recombinant thrombomodulin (rTM) was developed as a new type of natural anticoagulant with a similar pharmacological mechanism to rAPC [5,6]. The rTM structure contains the active extracellular domain of thrombomodulin, and the rTM/thrombin complex degrades factors Va and VIIIa by activating protein C. A phase-III randomized study demonstrated that rTM was more effective in resolving DIC than heparin in adults with hematological malignancy or severe infection (success rate: 66.1% in rTM treatment group versus 49.9% in heparin treatment group) [7]. Although that study did not show any superiority of survival and subjects included only adults, rTM was authorized for use in both adults and children with DIC in Japan in 2008. We have already reported the case of a child with acute myelogenous leukemia in whom DIC was dramatically

**Abbreviations:** ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelocytic leukemia; APL, acute promyelocytic leukemia; AT, antithrombin; DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin and fibrinogen degradation product; FEL, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis; FFP, fresh frozen plasma; JXG, juvenile xanthogranuloma; PELOD, Pediatric Logistic Organ Dysfunction; PT, prothrombin time; rAPC, recombinant activated protein C; rTM, recombinant thrombomodulin; TMD, transient myeloproliferative disorder.

<sup>☆</sup> This study was presented at the XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis in Kyoto, July 23–29, 2011.

<sup>\*</sup> Corresponding author at: Department of Pediatrics, Nihon University 30-1 Ohyaguchikamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan. Tel.: +81 3 3972 8111; fax: +81 3 3957 6186.

E-mail address: [yagasaki@med.nihon-u.ac.jp](mailto:yagasaki@med.nihon-u.ac.jp) (H. Yagasaki).

improved by rTM [8]. Following that case, we began to use rTM as a first-line therapy for children with DIC. The present study represents an analysis of the outcomes for 25 children with DIC who were treated with rTM in our institute.

## Materials and methods

This retrospective study was approved by the institutional review board of Nihon University, and clinical and hematological data were collected after informed consent was obtained in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Criteria of DIC and anti-DIC treatment

We employed the DIC criteria of the Japan Welfare and Health Ministry in the current study [9].

Since July 2009, we have used rTM (Recomodulin®; Asahi Kasei Pharma, Tokyo, Japan) as a first-line therapy for children with DIC in our institute. All except 1 of the 25 patients received rTM on the day of DIC diagnosis; the remaining patient received rTM 2 days after diagnosis. Median duration of rTM administration was 5 consecutive days (range, 2–13 days). FFP and platelets were transfused to maintain a fibrinogen level of 4.4  $\mu\text{mol/l}$  and a platelet count of  $20 \times 10^9/\text{l}$ . No other anti-DIC treatments, including heparin, low-molecular-weight heparin, rAPC, plasma-derived activated protein C, AT or synthetic protease inhibitor, were used concomitantly or prior to treatment with rTM, except in 1 patient (Case 7) who received AT during rTM treatment.

### Definition of the unit and dosage of rTM

A standard method for determining the activity of human thrombomodulin has been established [10]. A phase II study demonstrated a significant relationship between dosage (38 U/kg, 130 U/kg, 380 U/kg) and response. Based on these results, a dosage of 380 U/kg/day is generally recommended, with 130 U/kg/day recommended for patients with impaired renal function in the prescribing information. As renal function tends to be relatively low in newborns, 130 units/kg/day of rTM was given intravenously (30-min drip infusion) to 2 newborn patients (Case 10 and 11), while 380 units/kg/day was administered to the remaining patients ( $n=23$ ).

### Treatment of underlying diseases

Appropriate antibiotics were given to patients with sepsis or meningitis ( $n=11$ ) and generally accepted chemotherapies were given to patients with hematological malignancy ( $n=11$ ). Cyclosporine and steroids were given to a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (Case 12). Supportive care alone was provided for 2 patients in whom no disease-specific therapy was available (Case 13 and 25).

### Laboratory measurements

Coagulation tests were performed 3 or 4 times/week during DIC, including determination of prothrombin time (PT) ratio (Quick's test), fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) (latex immunoassay), D-dimer (latex immunoassay), fibrinogen (Clauss assay), AT (chromogenic assay), and protein C (chromogenic assay). The first day on which rTM treatment was given was defined as day 1. Laboratory data on day 1 reflect data collected just before starting rTM.

### Evaluation of clinical status and treatment response

We evaluated survival at day 28 after rTM treatment, the cumulative rate of DIC resolution and clinical status score on day 7, and the incidence of bleeding events during DIC. Clinical status was scored according to the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) system, where the severity of illness and organ dysfunction is estimated using a score from 0 (mild) to 71 (severe) points [11]. Treatment failure was defined as either sustained DIC on day 7 or death within 28 days after rTM treatment.

### Statistical analysis

Survival at day 28 was calculated using the Kaplan-Meier method. DIC resolution rate by day 7 was analyzed using the cumulative incidence function by treating deaths as a competing risk. The Wilcoxon signed rank test was used to compare coagulation parameters on day 1 with those on day 4 and day 7, and to compare PELOD scores on days 1 and 7. The Mann-Whitney exact test was used to identify factors associated with unfavorable response to rTM. All values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant, while values of 0.05 to 0.1 were considered marginally significant. All analyses were conducted using R version 2.11.1 software.

## Results

### Patient characteristics (Table 1)

From July 2009 to December 2011, 25 patients (15 boys, 10 girls; median age, 3 years (range, 1 day to 14 years)) were enrolled in the current study. Underlying diseases were hematological disease ( $n=13$ ) or severe infection ( $n=12$ ). No patients had been treated for the underlying disease prior to the diagnosis of DIC. No active bleeding except skin purpura or petechia was observed in any patients at diagnosis.

### Treatment response (Tables 1, 2)

Overall, 20 of the 25 patients (80%; 95% confidence interval (CI), 63.4–96.6%) had recovered from DIC by day 7 (Fig. 1), and 22 (88%; 95% CI, 76.1–100%) were still alive on day 28. Median PELOD score improved significantly from 11 on day 1 to 2 on day 7 ( $p=0.009$ ). Coagulation parameters at diagnosis of DIC were as follows: median PT ratio, 1.39 (normal, 0.9–1.1); median FDP level, 21.6 mg/l (normal,  $<4.0$  mg/l); median D-dimer level, 6.4 mg/l FEU (normal,  $<0.5$  mg/l FEU); median fibrinogen level, 8.9  $\mu\text{mol/l}$  (normal, 4.4–11.8  $\mu\text{mol/l}$ ); median AT level, 86% (normal, 70–130%); and median protein C level, 54% (normal, 70–140%). Laboratory data on day 4 (PT ratio, 1.16; FDP, 12.9 mg/l; AT, 94%) were significantly improved compared to those on day 1, and were further improved by day 7 (PT ratio, 1.15; FDP, 9.6 mg/l; D-dimer, 1.6 mg/l FEU; AT, 112%; protein C, 105%). A normal AT level was achieved in 16 of 18 patients by day 7 without AT supplementation, whereas fibrinogen levels did not change despite supplementation with FFP.

### Treatment failure

Five patients showed no response to rTM by day 7. One patient (Case 7) with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL) recovered from DIC by day 11. In two newborns (Case 10 and 11) diagnosed with congenital ALL with mixed-lineage leukemia gene rearrangement and Down syndrome-associated transient myeloproliferative disorder, respectively, fibrinogen levels did not reach 1.5  $\mu\text{mol/l}$  despite intensive FFP supplementation. Subsequently, pulmonary and intracranial bleeding occurred and these patients died of liver dysfunction at 21 and 19 days old, respectively. One patient (Case

**Table 1**  
Patient profile, treatments and outcomes.

Case	Sex	Age	Underlying disease	Days from diagnosis of DIC to treatment with rTM	Days of rTM administration	Other treatment	Resolution of DIC	Status at day 28	Bleeding symptom	Cause of death
1	F	10 years	AML	0	3	platelet	day 3	alive	no	
2	F	2 years	AML	0	5	FFP and platelet	day 4	alive	no	
3	M	6 years	APL	0	3	FFP and platelet	day 4	alive	no	
4	M	6 years	T-ALL	2	6	FFP and platelet	day 5	alive	no	
5	M	10 years	T-ALL	0	6	FFP and platelet	day 6	alive	no	
6	M	3 years	T-ALL	0	5	FFP and platelet	day 5	alive	no	
7	M	14 years	T-ALL	0	9	FFP and AT	day 11	alive	no	
8	M	2 years	B-ALL	0	6	FFP	day 6	alive	no	
9	M	11 years	pre B-ALL	0	4	none	day 2	alive	no	
10	F	1 day	congenital ALL	0	12	FFP and platelet	no	dead at day 21	pulmonary bleeding at day 9	liver failure
11	M	1 day	Down-TMD	0	3	FFP	no	dead at day 19	intracranial bleeding at day 4	liver failure
12	F	5 months	FEL	0	5	platelet	day 3	alive	no	
13	F	1 month	JXG	0	13	FFP and platelet	no	alive	no	
14	M	7 years	sepsis	0	4	platelet	day 3	alive	no	
15	F	12 years	sepsis	0	5	platelet	day 3	alive	no	
16	M	1 year	sepsis	0	9	platelet	day 7	alive	no	
17	F	3 years	sepsis	0	2	FFP	no	dead at day 2	no	septic shock
18	F	6 years	sepsis	0	6	none	day 5	alive	no	
19	M	6 months	sepsis	0	5	none	day 5	alive	no	
20	F	14 years	sepsis	0	11	platelet	day 3	alive	no	
21	M	4 years	sepsis	0	10	FFP and platelet	day 3	alive	no	
22	M	2 years	meningitis	0	3	platelet	day 4	alive	no	
23	M	3 months	meningitis	0	6	platelet	day 5	alive	no	
24	F	1 year	meningitis	0	4	none	day 4	alive	no	
25	M	10 months	rotavirus infection	0	7	FFP	day 3	alive	no	

rTM; recombinant thrombomodulin, DIC; disseminated intravascular coagulation, PELOD score; Pediatric Logistic Organ Dysfunction score, AML; acute myelocytic leukemia, APL; acute promyelocytic leukemia, ALL; acute lymphocytic leukemia, TMD; transient myeloproliferative disorder, FEL; familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, JXG; juvenile xanthogranuloma, FFP; fresh frozen plasma, AT; antithrombin.

13) presented with large ascites, severe thrombocytopenia, and hemolytic anemia with DIC. Definitive diagnosis was difficult, and curative treatment could not be conducted. DIC subsequently resolved by day 120 without any treatment. Bone marrow and liver biopsies resulted in a diagnosis of a variant of histiocytosis, systemic juvenile xanthogranuloma. One patient (Case 17) with asplenia presented

with pneumococcal sepsis and, despite vaccination against pneumococcus, failed to respond to antibiotics and rTM and died on day 2.

#### Unfavorable response factors (Table 3)

To identify factors associated with unfavorable response, we compared pretreatment laboratory parameters between rTM-response ( $n=20$ ) and treatment-failure groups ( $n=5$ ). Fibrinogen, AT, and protein C levels in the treatment-failure group (median values:  $2.9 \mu\text{mol/l}$ , 43.5%, and 19.5%, respectively) were significantly lower than those in the rTM-response group (median values:  $10.9 \mu\text{mol/l}$ , 93%, and 73.5%;  $p=0.034$ ,  $p=0.030$ , and  $p=0.048$ , respectively). In contrast, PT ratio and FDP and D-dimer levels were not associated with response to rTM.

#### Discussion

The efficacy of natural anticoagulants for DIC remains controversial. Although the PROWESS study demonstrated that rAPC effectively lowered mortality rates in adults with sepsis [12], the subsequent PROWESS-SHOCK trial failed to show any efficacy of rAPC in terms of survival (mortality rate at day 28: 26.4% in rAPC group, 24.2% in placebo group), then the recommendation for the use of rAPC in DIC was recently withdrawn from the revised British guideline [13,14]. However, the RESOLVE trial showed that rAPC reduced mortality by day 28 in children with DIC (rAPC group, 14.4% versus placebo,

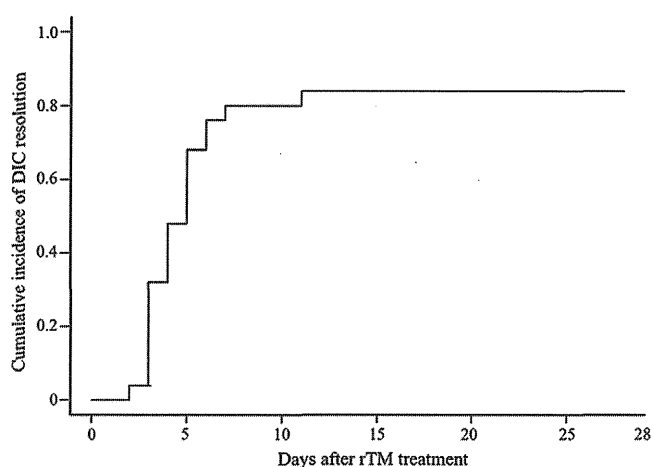


Fig. 1. Cumulative incidence of DIC resolution by day 28 after rTM treatment.

**Table 2**

Comparison of laboratory data at day 1 vs day 4 and at day 1 vs day 7.

	Normal range	Day 1 *	Day 4 *	Day 7 *	p	
					Day 1 vs day 4	Day 1 vs day 7
PT ratio	0.9-1.1	1.39 (1.04-4.34)	1.16 (0.93-3.02)	1.15 (0.90-1.78)	<0.001	<0.001
FDP (mg/l)	<4	21.6 (5.0-408.0)	12.9 (5.1-79.1)	9.6 (5.0-28.1)	0.014	<0.001
D-dimer (mg/l FEU)	<0.5	6.4 (0.5-193.3)	3.7 (0.5-40.4)	1.6 (0.5-9.3)	0.066	<0.001
Fibrinogen (μmol/l)	4.4-11.8	8.9 (1.5-38.2)	7.0 (1.8-39.7)	6.5 (1.5-36.9)	0.302	0.982
AT (%)	70-130	86 (25-137)	94 (25-144)	112 (25-150)	0.015	<0.001
Protein C (%)	70-140	54 (10-99)	61 (10-157)	105 (21-156)	0.039	0.063

\* Each parameter is shown as the median (range). The day when rTM was first administered is defined as day 1.

Day 1 indicates the laboratory data just before treatment with rTM. PT; prothrombin time, FDP; fibrin degradation product, AT; antithrombin.

22.2%;  $p = 0.05$ ) [15]. In addition, *post hoc* analyses using the dataset of the PROWESS trial and the KyberSept trial demonstrated promising effects of rAPC and AT in patients with DIC, respectively [16,17]. These findings support the efficacy of natural anticoagulants including rTM against DIC.

Currently, rTM is commercially available only in Japan, and a global randomized control trial (phase III) for adults with severe sepsis and coagulopathy is ongoing. Since 2008, rTM has been widely used in Japan for thousands of patients with DIC, and at least three small-sized studies have suggested the high anti-DIC activity of rTM in clinical hematology and critical care medicine for adults [18–20]. Consistent with these studies, the current cohort study showed favorable responses of rTM in children; 88% of patients survived at day 28 and 80% recovered from DIC by day 7 after rTM treatment, along with the appearance of significant improvement in PELOD scores and laboratory data. Such results are encouraging for children with DIC.

The risk of rTM-associated bleeding is considered to be attenuated because the production of APC induced by rTM is limited by the production of thrombin [21]. In the current study, however, fatal bleeding was observed in two newborns and outcomes were thus unfavorable. Although no determination was reached regarding whether the observed bleeding events were adverse events associated with rTM or complications associated with DIC, treatment with rTM, FFP, and platelet transfusion was suboptimal in both these newborns with hematological malignancy. Generally levels of both coagulants and anticoagulants are low in newborns. Since the two newborns with unfavorable outcomes in this cohort also had low levels of protein C, on which the action of rTM depends, rTM might not have worked well. As the RESOLVE trial also showed that the incidence of serious bleeding was higher in infants less than 2 months old [15], we consider that rTM should be applied carefully in this age group until further data are available. Clearly, more effective treatments to prevent life-threatening bleeding in newborns must be explored, as also described in a recent review [22].

This is the first case-series that rTM was applied in children with DIC. While the outcomes seem promising, the efficacy of rTM cannot be assessed from this dataset because of several limitations including the small heterogeneous patient cohort, the use of multiple therapies,

coagulation tests performed only 3–4 times weekly, and the lack of age- and disease-matched controls. Nevertheless, the present study remains important in terms of enabling further prospective control studies to evaluate the efficacy of rTM in children and determine suitable indications.

### Conflict of interest statement

The authors declare no competing financial interests.

### Acknowledgments

This work was not supported by any organization.

### References

- [1] Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:388-403.
- [2] Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:367-77.
- [3] Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- [4] Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasaki K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010;125:6-11.
- [5] Maruyama I. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:718-21.
- [6] Moll S, Lindley C, Pescatore S, Morrison D, Tsuruta K, Mohri M, et al. Phase I study of a novel recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123. *J Thromb Haemost* 2004;2:1745-51.
- [7] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41.
- [8] Ogawa E, Yagasaki H, Kato M, Shichino H, Chin M, Mugishima H. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation in a child with acute myelogenous leukaemia using recombinant thrombomodulin. *Br J Haematol* 2010;149:911-2.
- [9] Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 1983;49:265-75.
- [10] Niimi S, Oshizawa T, Naotsuka M, Ohba S, Yokozawa A, Murata T, et al. Establishment of a standard assay method for human thrombomodulin and determination of the activity of the Japanese reference standard. *Biologicals* 2002;30:69-76.
- [11] Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362:192-7.
- [12] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- [13] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-64.
- [14] Thachil J, Toh CH, Levi M, Watson HG. The withdrawal of Activated Protein C from the use in patients with severe sepsis and DIC [Amendment to the BCSH guideline on disseminated intravascular coagulation]. *Br J Haematol* 2012;157:493-4.
- [15] Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.

**Table 3**

Unfavorable response factors.

Pretreatment parameters *	rTM-response group (n=20)	Treatment failure group (n=5)	p
PT ratio	1.45 (1.04-3.08)	1.35 (1.11-4.34)	0.779
FDP (mg/l)	22.1 (5.0-408.0)	13.4 (13.0-105.5)	0.83
D-dimer (mg/l)	6.6 (0.5-193.3)	4.9 (0.5-184.7)	0.974
Fibrinogen (μmol/l)	10.9 (2.0-38.2)	2.9 (1.5-9.0)	0.034
AT (%)	93 (57-137)	43.5 (25-89)	0.03
Protein C (%)	73.5 (24-99)	19.5 (10-67)	0.048

\* Median and range were noted.

rTM; recombinant thrombomodulin, PT; prothrombin time, FDP; fibrin and fibrinogen degradation product, AT; antithrombin.

- [16] Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1924-33.
- [17] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006;4:90-7.
- [18] Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011;15:R123.
- [19] Kawano N, Yoshida S, Ono N, Himeji D, Nagahiro Y, Kawano S, et al. Clinical features and outcomes of 35 disseminated intravascular coagulation cases treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *J Clin Exp Hematol* 2011;51:101-7.
- [20] Ohshiro M, Kuroda J, Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, et al. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Am J Hematol* 2012;87:116-9.
- [21] Nakashima M, Kanamaru M, Umemura K, Tsuruta K. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant soluble human thrombomodulin, ART-123, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998;38:40-4.
- [22] Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:419-28.

## 悪性腫瘍の患児と両親への精神的サポート —医師の立場から

工藤 寿子\*

### はじめに

小児の悪性腫瘍性疾患の予後は過去 30 年間で飛躍的に改善しており、現在では 7 割以上に治癒が期待できる時代になっている。長期生存者が増えるにしたがい、小児がんを心的外傷としてとらえ、患者・家族の抱える心理的苦痛を評価し、支援する精神的サポートに目を向ける余裕が生じてきた<sup>1~4)</sup>。本稿では、当科の取り組みを述べるとともに、フィラデルフィア小児病院がんセンターにおける心的外傷後ストレス障害 (PTSD) を予防する取り組みについて紹介したい。

### 1. 静岡県立こども病院血液腫瘍科の取り組み

われわれは 1990 年ごろより静岡県内のほかの小児がん治療施設とともに、悪性腫瘍の患者と家族に対するトータルケアを進めてきた。以下、当科における精神的サポートの概略を、時期別に分けて述べる。

#### 1. 入院時の精神的サポート

当科では悪性腫瘍患者には入院時より担当看護師を決めて、主治医とともに患者・家族への説明に同席するようにしている。入院当初は病名告知、検査や手術予定、治療スケジュール、予想される予後や晩期合併症など立て続けに説明を受け、多くの両親は頭が真っ白になって、何を聞いたか覚えていないとあとから振り返っていわれることがある。説明内容は複写形式にしてご家族に手渡すことをしている。別途、入院セットを用意して、

家族が必要とする情報を提供できるよう配慮しており、ソーシャルワーカーが面談をし、申請書類などの相談にのっている。

#### 2. 入院中の精神的サポート

子どもたちは突然入院を余儀なくされ、学校生活や修学旅行の予定など、当たり前のように過ごしてきた日常生活から病院での生活が始まる。子どもたちの知的な発達水準を考慮して、繰り返し病気や治療についての対話を行い、不安を取り除き治療への協力が得られるよう配慮が必要である。病棟保育士が学童・乳児病棟それぞれに配属され、訪問学級に通学できない子どもたちや乳幼児に遊びや歌、本の読み聞かせなどを通して、子どもたちの療養環境の改善に努めている。

また、セラピードッグのベイリーと看護師の資格を持ったハンドラーが治療に携わっている。ベイリーが当院に来てから、以前は手術や検査を嫌がっていた子どもたちがベイリーと一緒にだと笑顔で受けられるようになり、子どもたちの治療への前向きな姿勢を促す取り組みも期待されている。

造血細胞移植を受ける患者については、毎回、移植カンファレンスを行っている。カンファレンスには医師、看護師、薬剤師、検査技師、栄養士、作業療法士、訪問学級教師、病棟保育士など多職種が集まり、個々の症例について意見を出し合い、移植医療という厳しい治療に向けてそれぞれの役割を確認しあう。チャイルドライフスペシャリスト (CLS) から、絵本や人形などを使って、放射線照射や無菌室の説明が行われる。

当院では 2009 年に緩和ケアチームが発足した。構成メンバーは医師 6 名 (麻酔科 1 名、緩和ケア医 1 名、血液腫瘍科 2 名、児童精神科医 2

Kazuko Kudo

\* 静岡県立こども病院血液腫瘍科

[〒420-8660 静岡市葵区漆山 860]