

総 説

## 小児固形腫瘍治療の展望

石黒 士雄\* 中垣 紀子\* 神道 那実\* 鈴木 弘美\*

### 要 旨

小児のがんは化学療法に対する感受性が高い肉腫が多いので、全身病である白血病のみならず、固形腫瘍にも積極的に使用される。しかし、化学療法主体の造血器腫瘍と手術療法や放射線療法などの局所療法が組み合わせられる固形腫瘍とでは治療法に大きな違いがある。小児では成人に比べ、原発巣の進展度が高く、一次的摘出術は困難な例が多いため、手術に先立って行う化学療法（術前化学療法）が大変重要である。使用される薬剤や方法の改善による予後の変化についてまとめ、小児固形腫瘍治療の今後の展望を解説した。

キーワード：小児がん、化学療法、遺伝子治療

### I. はじめに

小児がんは小児科領域である15歳以下の年齢層に生じるすべての悪性腫瘍を含む（表1<sup>1)</sup>。ほとんどが非上皮性組織由来の肉腫である。癌腫もあるが大変まれで、国際小児がん分類では最後の11番に掲載されている。日本小児外科学会がまとめた固形腫瘍の登録数（表2<sup>2)</sup>で見ると、発生頻度は出生数1万人に3人程度で、中で

最も多いのは神経芽腫である。この腫瘍は予後も不良なため、日本では早期発見、早期治療を目的として生後6ヶ月時に尿VMA、HVA検査によるマスキングが行われていた。しかし、自然治癒例を治療している可能性が指摘され2004年からマスキングが中止となっている。そのため2004年の神経芽腫の登録数(120)がその前年(236)に比べ半分程度に減少している。成人に多い癌腫は化学療法の効果が少ないので、成人のがん治療では手術的治療が主流となるが、小児のがんは化学療法に対する感受性が高い肉腫が多いので、全身病である白血病のみならず、固形腫瘍にも積極的に使用される。しかし、化学療法主体の造血器腫瘍と手術療法や放射線療法などの局所療法が組み合わせられる固形腫瘍とでは治療法に大きな違いがある。このような相違はあるが、現在では小児がんの長期生存者は60%を優に超えている。しかし、この化学療法も1950年代まで行われていた単剤投与方法（ウィルムス腫瘍に対するアクチノマイシン）では、初めは効果があつて治つたようになって、再発することが多かった。その後、種々検討されて、現在は多剤併用療法という効きかたの異なる薬剤を併用する方法が行われている。化学療法に使われる薬剤には長年の経験から、それぞれの腫瘍によって効果のある薬

表1 国際小児がん分類<sup>1)</sup>

- |               |
|---------------|
| 1. 白血病        |
| 2. リンパ腫       |
| 3. 中枢神経系腫瘍    |
| 4. 神経芽腫       |
| 5. 網膜芽腫       |
| 6. 腎腫瘍        |
| 7. 肝腫瘍        |
| 8. 骨腫瘍        |
| 9. 軟部腫瘍       |
| 10. 胚細胞性腫瘍    |
| 11. 上皮性腫瘍・黒色腫 |
| 12. その他       |

\*日本赤十字豊田看護大学

表2 腫瘍登録数<sup>2)</sup>

年	神経芽腫	腎腫瘍	肝腫瘍	胚細胞性腫瘍*	横紋筋肉腫	計	出生数(万人)	発生率(/万人)
1996	273	54	33	118	31	509	120	4.2
1997	276	37	37	123	24	497	119	4.2
1998	229	47	46	105	27	454	120	3.8
1999	228	43	27	123	23	444	118	3.8
2000	227	29	33	114	30	433	119	3.6
2001	218	47	30	111	34	440	117	3.8
2002	255	55	38	127	29	504	115	4.4
2003	236	45	38	127	28	474	112	4.2
2004	120	36	30	106	17	309	111	2.8
2005	87	34	29	97	16	263	106	2.5
2006	101	37	23	103	16	280	109	2.6

\* 良性腫瘍を含む

剤が異なるので、組み合わせて使用している。

## II. 固形腫瘍の治療

固形腫瘍は、病巣が他の部位まで広がっていない場合には腫瘍を取り除く局所療法すなわち手術療法が基本になる。また手術的治療が難しい部位の腫瘍では放射線治療が主体となることもある。しかし、化学療法なしで治療をしていた時代の経験から局所の腫瘍摘出のみの治療法では再発が大変多いことが判っているので、多くの症例では化学療法の併用は必須である。化学療法の使用法として、術前、術後あるいは両方共に行う方法がある。小児では成人に比べ、原発巣の進展度が高く、一期的摘出術は困難な例が多いため、手術に先立って行う化学療法（術前化学療法）が大変重要である。その後、腫瘍の縮小を待って行う手術を二期的根治手術 *delayed primary operation* という。この治療法では、化学療法の期間すなわち手術の時期が問題となる。長い間腫瘍が体内にあれば、それだけ転移の発生する機会が増加することは自明のことであるのと、現在のところ、化学療法だけでは固形腫瘍を根治することは不可能なので、いつかは手術治療が必要となる。画像診断を利用して安全に、確実に摘出することのできる時期を選ぶ。術前化学療法としては4-5日間に腫瘍ごとに決められた複数の薬剤を一度に投与して（レジメ）、これを3-4週ごとに2-3クルの治療を行うことが一般的である。手術によって起きる機能、形態の障害を少なくするために、効果的な薬剤の開発、レジメの開発が行われている。手術による

腫瘍摘出後も化学療法（術後化学療法）は継続される。この場合は使用する抗がん剤の種類やその使用量、期間は腫瘍の広がり状態により決定される。

### 1. 使用薬剤

使用される薬剤は表3に示す。がんの種類ごとに効果のある薬剤が異なるので、組み合わせが違ってくる。各細胞周期に効果的な薬剤を組み合わせ相乗的な効果を期待した多剤併用療法が主流である。がん細胞に高い効果を求めるレジメは血液毒性も細胞毒性も強いので副作用は強く表れる。固形腫瘍で最も予後が不良である神経芽腫のレジメ（New A1）を表4に示す。強力な4種類の薬剤が基準療法では6コース設定されている。小児がんでは多種類を多量に使うほど効果は高いことが認められているので、効果が不十分な場合にはこれを繰り返すことになる。この考えを推し進めた治療法が血液毒性の究極の支持療法である幹細胞移植を利用した大量化学療法である。薬剤を多種多量に使用すると副作用として骨髄抑制が強烈に起きる。回復しない骨髄造血を回復させるために血液幹細胞を移植する治療法である。造血器腫瘍では自分の血液幹細胞を使用できないが、固形腫瘍では自家幹細胞移植あるいは同種幹細胞移植を選択することができる。自家幹細胞移植では免疫学的リスクはないので比較的安全といえる。しかし、GVHD（*graft versus host disease*: 移植片宿主病）がない代わりにGVT（*graft versus tumor*: 移植片対腫瘍）効果もない。また骨髄転移のあった例では採取保存してあった自己の骨髄液に腫瘍細胞が紛れ込み、再発の可能性もある。

表3 小児固形腫瘍に使用される抗がん剤と副作用

分類	薬剤名	略語	骨髄抑制	消化器症状	その他	効果のある腫瘍
アルキル化薬	シクロフォスファミド	CPA	◎	◎	出血性膀胱炎	神経芽腫 横紋筋肉腫
	イフォスファミド	IFM	○	◎	出血性膀胱炎	肝芽腫 骨肉腫
代謝拮抗薬	メトトレキセート	MTX	◎	◎	肝障害	白血病 悪性リンパ腫
抗生物質	アクチノマイシン D	AMD	◎	◎		ウィルムス腫瘍 横紋筋肉腫
	アドリアマイシン	ADM	◎	◎	心障害	神経芽腫 ウィルムス腫瘍
白金製剤	シスプラチン	CDDP	○	◎	腎障害	神経芽腫 肝芽腫
微小管阻害薬	ビンクリスチン	VCR	○	○	末梢神経障害	神経芽腫
	ビンブラスチン	VLB	◎	○		悪性リンパ腫
トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド	VP16	○	○		悪性リンパ腫

表4 New A1療法

薬剤名	使用量	1	2	3	4	5
シクロフォスファミド	1200mg/m <sup>2</sup>	+				
ビンクリスチン	1.5mg/m <sup>2</sup>	+				
THP-ADM	40mg/m <sup>2</sup>			+		
シスプラチン	90mg/m <sup>2</sup>					+

2. 分子標的治療薬

表3にあげた抗がん剤はもうすでに10数年以上の使用経験がある薬剤だが、最近開発され、新たに治療に組み入れられるようになった薬剤に分子標的治療薬(表5)がある。これはそれぞれの腫瘍の分子生物学的特徴に対応する分子を標的にした治療剤である。これらの多くは遺伝子レベルの異常によって産生されるたんぱくにターゲットを絞った薬剤である。遺伝子を導入、あるいは改変する遺伝子治療に対して遺伝子自体には操作を加えない分子標的治療薬は遺伝子治療のさきがけ的な治療法ともいえる。ある腫瘍に特別に新たに開発された分子標的治療薬では単剤投与が推奨されることもある。造血器腫瘍である慢性骨髄性白血病(CML)ではイマチニブが使用されている。イマチニブはフィラデルフィア染色体

(異常遺伝子)が出現すると産生されるたんぱく質に対する抗体で、このたんぱくの持つキナーゼ活性ががん化に関与していることが明らかとなっている。この薬剤は小児での有効性も確認され、第一選択の薬剤として推奨されている<sup>3)</sup>。まだ小児の固形腫瘍に使用可能な薬剤はないが、将来性のある分野である。

3. 遺伝子治療

遺伝子を直接改変することを目的とした遺伝子治療には遺伝子を送り込む方法が問題となる。リポソームに組み込む受動的な方法とベクターを使う能動的方法である。リポソームとは生体膜の主要構成成分であるリン脂質によって形成される、二分子膜構造を持ったカプセルで、材料として細胞に取り込まれる。リポソーム内に遺伝

表5 分子標的治療薬

薬品名	標的遺伝子	対象腫瘍
イマチニブ	BCR/ABL 癒合遺伝子	慢性骨髄性白血病
トレチノイン	PML/PAR $\alpha$ 遺伝子	急性前骨髄性白血病
ゲフィチニブ	EGFR (上皮成長因子受容体)	チロシンキナーゼ
リツキシマブ	B リンパ球抗原 CD20	非ホジキンリンパ腫
トラスツズマブ	HER (ヒト上皮増殖因子受容体2)	乳がん

子を埋め込んでおけば細胞内に入ることができる。リボソームはキャリアー（運搬体）として使用されるわけである。一方ベクターは無害化ウイルスに遺伝子を組み込んで、能動的に感染させる仕組みである。細胞内に取り込まれた遺伝子は一定の確率で細胞のDNAに組み込まれる。導入される遺伝子としてグリオーマ、黒色腫に対するヒト $\beta$ 型インターフェロン遺伝子<sup>4)</sup>、神経芽腫にはサイトカイン遺伝子導入などが試みられ効果が認められている。これからのいろいろな遺伝子を使用してがん細胞を破壊する試みが行われるだろう。ちょっとひねった方法も試みられている。これは白血病に対して他人のリンパ球を入れるドナーリンパ球輸注療法(DLI)<sup>5)</sup>である。この場合は輸注されたリンパ球が白血病細胞を非自己と見て攻撃するGVH効果を期待しているわけであるから、そのリンパ球が生着してGVHDが起きる可能性がある。その対策として輸注するリンパ球にあらかじめ自殺遺伝子(HSV-TK 遺伝子)を組み込み、必要なときにトリガー(ガンシクロビル)を投与することにより自殺遺伝子を作動させて輸注されたリンパ球を殺す。

#### 4. 副作用対策

化学療法による副作用(表3)としては、一時期だけの障害と晩期障害とがある。副作用は薬品ごとに異なるので、化学療法施行時にはよく理解しておくことが必要である。嘔吐を誘発しやすい薬剤にはあらかじめ制吐剤を使用すれば、症状も抑えられ、患児が治療を嫌うことが少なくなると考えられるからである。骨髄抑制や消化器症状には輸液、抗生物質などの支持療法は欠かせない。一方、化学療法、放射線療法、手術療法を組み合わせた集学的治療によって小児がんの治療成績が上がってくると、必然的にサバイバーが増え、薬剤による副作用対策が治療中だけに注意すればよいだけではすまなくなる。すなわち、晩期後遺障害である。がんには打ち勝っても心、腎などの臓器障害が残れば、その後の人生のQOLを著しく低下させる結果にもつながる。治療中に症状がないからといって安心はできない。5年10年後に心不全をきたすこともある。アントラサイクリン系薬剤による心毒性では早期には用量依存性であるが、晩期には投与総量が効いてくるようである。もう一つ重要な問題は二次がんの発生である。アルキル化剤、エトポシド(VP16)による白血病の誘発が有名である。これも投与

総量に相関して発生するといわれ、治療後数年から十数年の経過を経て発生する。これらの晩期障害をなるべく少なくするには、予後のリスクファクターの厳格な評価により、必要十分で、かつ、過剰ではない薬剤数とその使用量の制限が必要である。白血病一つを取り上げても、リスクファクターも加えた多くの病型に分けられ、それぞれの治療方法が異なるので、それぞれの患児にあった適正な治療が必要となる。

### Ⅲ. おわりに

化学療法がなければ、小児がんの患児のほとんどはサバイバーになることはできないくらい効果があるのだが、薬物治療に伴う影響には小児の特性を考慮する必要がある。すなわち治療後長期にわたり晩期障害や成長発達に及ぼす影響に関しては、強調されてもされすぎることではない。これからの化学療法では、薬物に対する代謝能力の個人差を遺伝子の変異・多型を調べることによって投与用量を調節し、薬剤による影響を少なくする、いわゆるテーラーメイド治療(tailor made medicine)が行われるようになることが期待される。

### 文 献

- 1) E Steliarova-Foucher, C Stiller, B Lacour, et al.: International classification of childhood cancer, *Cancer*, 103(7), 1457-1467, 2005
- 2) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 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, *日本小児外科学会雑誌*, 44, 38-71, 2008
- 3) F Millot, J Guihot, B Nelken, et al.: Imatinib mesylate is effect in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase, and in relapse after stem cell transplantation, *Leukemia*, 20(2), 187-192, 2006
- 4) 水野正明, 吉田純: 脳腫瘍の遺伝子解析と遺伝子治療 IFN- $\beta$  遺伝子による脳腫瘍の遺伝子治療, *神経研究の進歩*, 47, 937-942, 2003
- 5) 小野寺雅史, 長澤俊郎: 「免疫細胞療法」の開発研究の現状と展望 再発白血病に対する養子免疫遺伝子細胞治療, *炎症と免疫*, 13, 736-743, 2005