

小児期固形腫瘍における化学療法 ——化学療法の役割と感染対策——

洲 崎 健

富山医科薬科大学小児科学教室

はじめに

小児期の固形腫瘍に対する治療法として、手術、放射線療法、化学療法、免疫療法がある。ここでは化学療法について、その役割、及び症例を紹介し、最後に当科で最近行っている感染対策について述べることとする。

化学療法の役割

癌化学療法の役割には、①原発巣及び転移巣の腫瘍細胞を直接破壊する、②腫瘍を縮小させ、外科的摘除や放射線照射を可能にする、③他の薬剤や放射線療法の効果を増強する、④手術や放射線照射後の残存腫瘍細胞を一掃する、という4点がある¹⁾。

化学療法に高い感受性を示す小児期固形腫瘍にはウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、悪性奇形腫、未分化癌、悪性リンパ腫（特に非ホジキンリンパ腫）がある。代表的な小児固形腫瘍である神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、非ホジキンリンパ腫ではVCR、ADR、CPMにそれぞれ高い感受性があり、更に、神経芽細胞腫ではDDP、ウィルムス腫瘍ではAMD、非ホジキンリンパ腫ではMTXにそれぞれ感受性がある。これら腫瘍について当科の症例を提示する。

症 例

1. 神経芽細胞腫

マススクリーニングが全国的に行われるようになり²⁾³⁾、スクリーニング発見例のフォローアップ（中間値29ヵ月）による生存率は88.5%と高値である⁴⁾。しかし神経芽細胞腫全体で見ると、Stage III以上の例では2年生存率は30%以下である⁵⁾。ここ

では最近経験した Stage VI A の例を呈示する。

患者（Stage IV A）：4歳男児

主訴：右鎖骨上窩リンパ節腫脹，両側鼠径部痛，歩行障害

家族歴・既往歴：特記事項なし

現病歴：1990年5月7日より右鎖骨上窩リンパ節腫脹が出現。5月下旬より両側鼠径部痛，歩行障害が出現したため当科紹介となった。

入院時現症：顔色不良，右側上眼瞼下垂及び眼瞼結膜貧血様，眼球結膜の黄疸なし。胸部聴診上異常

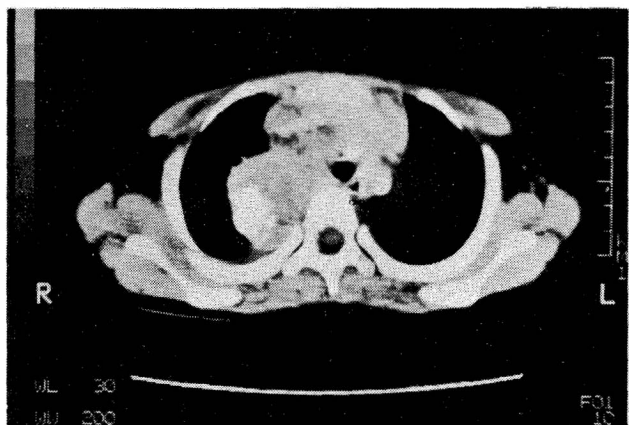


図1 入院時の胸部CT



図2 入院時の骨髄像
(May-Giemsa 染色)

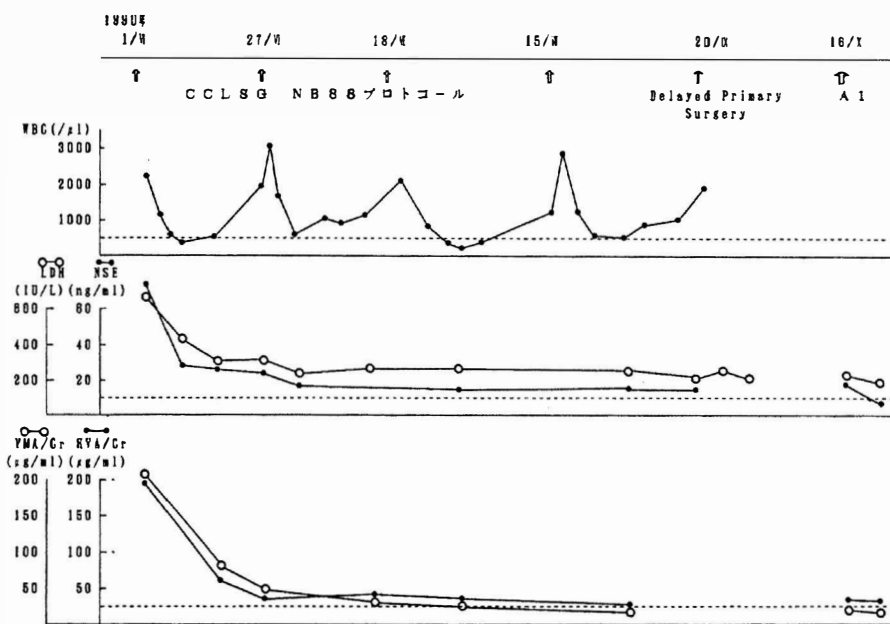


図3 神経芽細胞腫児の治療経過

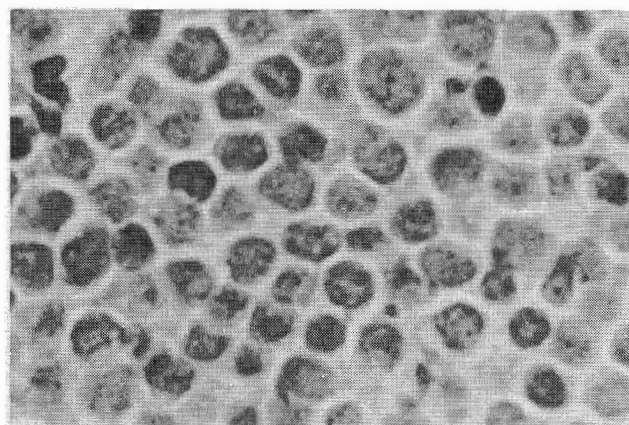


図4 リンパ節生検組織 (HE 染色)

なし。腹部平坦，軟。右季肋下に肝 3 cm 触知するも脾は触知せず。右鎖骨上窩リンパ節 3 × 4 cm 触知したが圧痛なし。神経学的に異常なし。

受診時の胸部レントゲン写真で鎖骨上窩から上肺野にかけて石灰化を伴う陰影を認め，CT では上後縦隔に充実性で境界明瞭な石灰化を伴う腫瘍陰影があった(図1)。骨髓穿刺にて腫瘍細胞のロゼット形成が多数認められ(図2)，血清 NSE，尿 VMA，HVA の高値，⁹⁹Tc による骨シンチでの異常集積，などより日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会⁶⁾の Stage IV A の神経芽細胞腫と診断した。

小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)立案の NB88 プロトコール⁷⁾にそって治療を開始した。治療開始と同時に各腫瘍マーカーの値は急激に低下

し(図3)，CCLSG NB88 を4回終わった時点で腫瘍の縮小を認めたため，Delayed Primary Surgery を施行した。腫瘍は一側に局限していたが，所属リンパ節の腫瘍細胞陽性であり，腫瘍マーカーも完全に正常化していないため，A1 プロトコール⁵⁾に変更した。現在，腫瘍マーカーの値は正常となっているが，Stage IV の骨髓移植未施行例では2年生存率は10%以下⁵⁾⁸⁾である。一方，近年，自家骨髓移植の成績が向上⁸⁾したこともあり，今後は自家骨髓移植を行う予定である。

2. 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

NHL の治療は多剤併用による化学療法が主体をなしている。Stage I ~ II では治癒率は90%以上であるが，Stage III ~ IV では再発は2年以内がほとんどである。ここでは初発後2年以上経過し，再発を認めていない Stage IV の例を呈示する。

患者(Stage IV)：8歳男児

主訴：発熱，咳嗽，右顎下リンパ節腫脹

家族歴・既往歴：特記事項なし

現病歴：1988年10月24日より38℃台の発熱，咳嗽が出現。10月31日より右顎下リンパ節腫脹が出現。11月6日近医での胸部レントゲン写真上縦隔陰影，胸水を認め当科紹介となった。

入院時現症：顔色不良。眼瞼結膜貧血様でなく，咽頭発赤なし。右顎下リンパ節 6 × 3 cm 大1個，小豆大数個触知したが圧痛なし。胸部聴診上，右胸部呼吸音減弱。腹部平坦，軟で肝脾触知せず。

入院時の頸部リンパ節生検(図4)より diffuse lymphoblastic type の非ホジキンリンパ腫と診断した。胸水，骨髓穿刺にて腫瘍細胞陽性であった。以上より Murphy の小児非ホジキンリンパ腫の病期分類⁹⁾にて Stage IV と診断した。CCLSG NHL855 プロトコール¹⁰⁾にそって CPM，VCR，ADR，Pred による寛解導入療法を開始した(図5)。

血清 LDH は治療とともに急激に低下したが，胸部写真，胸部 CT にてわずかに陰影が残っていたた

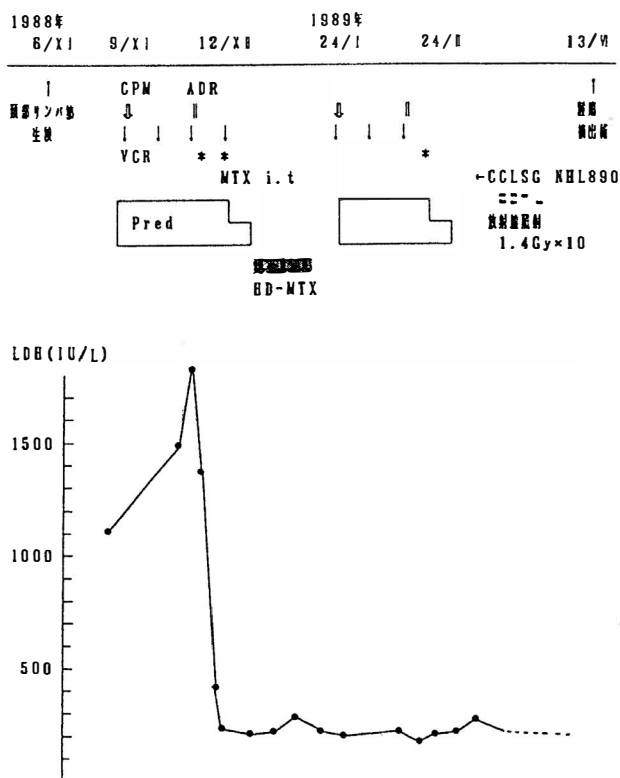


図5 ホジキンリンパ腫児の治療経過

め Salvage 療法を施行した。その後も残存陰影を認めため CCLSG NHL890 プロトコル¹¹⁾に変更、14Gy の放射線照射も併用した。6月13日に残存腫瘍を摘出したが、すべて壊死化していた。その後の経過は順調である。

感染対策

強力な化学療法によって従来まで予後不良であった例での治療成績は向上してきたが、一方では、それに伴って骨髄抑制も著しく、そのために致死的な感染症をおこす事がたびたびある。

我々は感染防止対策として末梢血白血球数1000以上と未満とに分け、以上では感染症のいない大部屋又は個室に収容し、未満では個室に水平層流式簡易型無菌テント装置（コンパクトクリーンベッド）を設置し、ガウンテクニック、物品の滅菌を行い、食事も極力無菌食にした。治療中は原則としてST合剤内服を行い、著しい白血球減少が予想される場合にはファンギゾン、バンコマイシン、ポリミキシン等の消化管殺菌剤を内服させた。

コンパクトクリーンベッド使用による感染予防効

表1 各感染予防法による好中球数減少時の発熱状況

感染予防法	発熱 *1回数/好中球数減少 *2回数
クリーンベッド (-) 内服 (-)	1 / 1
クリーンベッド + ST合剤	3 / 7
クリーンベッド + ST合剤, AMPH-B	0 / 1
クリーンベッド + ST合剤, AMPH-B VCM, PL	0 / 5

* 1 38℃以上が2日間以上続く

* 2 好中球数500以下が5日間以上続く

果を検討する目的で病室各場所の塵埃個数と落下細菌数を測定した。安静状態での塵埃測定では、枕もとは開始60分後に Class 100に浄化され、その後、100以下となった。ベッド脇は Class 1000 前後、入口・テーブルは 1000~10000であった。落下細菌テストでは、開始2日目までは各場所で差はなかったが、4日目からは枕もとの細菌数は0となった。

表1は、各感染予防法により好中球減少時の発熱を防ぐことができるかどうかを検討した成績である。例数は少ないが、クリーンベッドに収容しST合剤、消化管殺菌剤を併用することにより、以前の当科での成績に比べ、有意に発熱を防止することができた。

おわりに

我々の経験した症例を呈示し、化学療法の有効性と、その限界、及び感染予防法を示した。今後、一層の化学療法剤の開発及び各薬剤の組み合わせの改良と共に、外科及び放射線科領域との協力が望まれる。また、好中球系前駆細胞の増殖・機能亢進作用がある rhG-CSF の感染防御に対する有用性が報告されており¹²⁾¹³⁾、今後益々、臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Sutow W. W., Fernbach D. J. and Vietti T. J. : Clinical Pediatric Oncology, 3rd ed. C. V. Mosby, St. Louis, 1984.
- 2) Sawada T., Nakata T., Takasugi N. et al. : Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Lancet ii : 271—273, 1984.
- 3) 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会編集・発行『神経芽細胞腫マスキリーニング』改訂版。恩賜財団母子愛育会，東京，1989.
- 4) 沢田 淳，川勝秀一，松村隆文ほか：神経芽腫のマスキリーニングにおける問題点。小児科 **31** : 893—901, 1990.
- 5) 澤口重徳，金子道夫，池田恵一ほか：統一治療プロトコールによる進行神経芽腫の集学的治療法の確立に関する研究。日本癌治療学会誌 **21** : 1801, 1986.
- 6) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会：小児腫瘍組織分類図譜。第1篇小児肝癌，腎芽腫，神経芽腫群腫瘍。金原出版，東京：67—68, 1975.
- 7) 小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）進行性神経芽細胞腫の骨髄移植プロトコール。1988年9月委員会記録（未公表）。
- 8) Hartmann O., Benhamou E., Beaujean F. et al. : Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. J. Clin. Oncol. **5** : 1205—1211, 1987.
- 9) Murphy S. B. : Prognostic features and obstacles to cure of childhood non-Hodgkin's lymphoma. Semin. Oncol. **4** : 265—271, 1977.
- 10) 川井 進：悪性リンパ腫。小児内科臨時増刊号 **20** : 464—466, 1988.
- 11) 小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）：小児 Non-Hodgkin リンパ腫（NHL）の治療プロトコール“NHL890” 1989年2月委員会記録（未公表）。
- 12) Duhrsen U., Villeal J. L., Boyd J. et al. : Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic cells in cancer patients. Blood **72** : 2074—2081, 1988.
- 13) Teshima H., Ishikawa J., Kitayama H. et al. : Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients : A phase I / II study. Exp. Hematol. **17** : 853—858, 1989.