

小児期悪性固形腫瘍の治療 ——特に支持療法について——

宮 本 正 俊
富山市民病院小児外科

はじめに

近年、小児固形悪性腫瘍の治療成績は飛躍的に向上してきている。その一因としては、全国的に行われている神経芽腫スクリーニングによる早期発見、超音波やCTやMRIなどの画像診断、腫瘍切除におけるレーザーメス、CUSAの導入、新しい抗悪性腫瘍薬の開発、従来の薬剤の大量投与とそのコンビネーション、術中照射など数々の直接的な進歩が挙げられるが、一方では、これらのアグレッシブな治療の合併症や副作用を極力少なくするような、高カロリー輸液や結腸輸液などの栄養管理、抗生剤や無菌室などの感染症対策、各抗癌剤に合わせた対症療法など、治療を側面からささえる、いわゆる支持療法は、今日の小児癌の治療には欠くことのできない極めて重要な位置を占める¹⁾。

今回我々は、当科で経験した外科的悪性腫瘍を紹

介し、その治療と支持療法について具体的に検討したので報告する。

当科における固形悪性腫瘍症例の検討

過去10年間に当科で経験した固形腫瘍は34例、その内19例が悪性例で、積極的な治療にもかかわらず4例が死亡したが、残り15例は腫瘍の再発や転移なく、良好な経過をたどっている(2年以上経過例は11例)。

1) 神経芽腫群腫瘍

神経芽腫群腫瘍は8例、うち6例が悪性で、6才の症例を除いてすべて乳児であった。なおスクリーニング発見例はなかった。

まず、病期Iは1例で、腫瘍摘出後にJames療法を6カ月間行った。病期IIIの3例のうち、初期の1例はJames療法と放射線照射、2例はA1プロ

表1 富山市民病院における小児悪性固形腫瘍(1991年2月)

症 例	性	年 齢	病 名	組織型	初発症状	原発部位	病期	手術法	補 助 療 法	転 帰
1) S. K.	男	4月	神経芽腫群	神経芽腫	腹部腫瘍	副腎(右)	III	全摘	James + radiation	生(13年)
2) D. H.	男	4日	神経芽腫群	神経芽腫	腹部膨満	副腎(右)	IVSH	原発全摘	James + radiation	生(8年)
3) N. I.	女	6月	神経芽腫群	神経芽腫	腹部腫瘍	後腹膜(左)	III	非切除	AI + 術中照射 + radiation	生(4年)
4) Y. Y.	男	6月	神経芽腫群	神経節芽腫	腹部腫瘍	副腎(左)	I	全摘	James	生(9年)
5) A. F.	女	3月	神経芽腫群	神経節芽腫	腹部腫瘍	後腹膜(右)	III	亜全摘	AI + 術中照射 + radiation	生(3年)
6) T. S.	男	6才	神経芽腫群	神経節芽腫	下肢麻痺	副腎(左)	IVVA	原発全摘	AI + 術中照射 + radiation	生(10月)
7) K. N.	女	3月	ウィルムス腫瘍	大巢亜型	腹部腫瘍	右腎	II	腎摘	NWTS + radiation	生(4年)
8) M. Y.	男	1才	ウィルムス腫瘍	大巢亜型	AWTS	左腎	I	腎摘	NWTS	生(2年)
9) A. N.	男	7才	ウィルムス腫瘍	複合亜型	気管支炎	右腎	IV	腎摘	多剤併用 + radiation	死(5月)
10) K. I.	女	3才	悪性奇形腫	卵黄嚢癌	殿部腫脹	仙尾部	III	亜全摘	多剤動注 + radiation	死(10月)
11) H. N.	女	8才	悪性奇形腫	胎児性癌	殿部腫脹	仙尾部	IV	部分切除	多剤併用	死(1年4月)
12) H. F.	男	3才	悪性奇形腫	胎児性癌	腹部腫瘍	後腹膜	III	全摘	PVB + radiation	生(2年)
13) K. O.	男	3才	悪性奇形腫	併合型	尿閉	前仙骨部	II	全摘	PVB + radiation	生(4月)
14) Y. S.	女	4才	横紋筋肉腫		頸部腫瘍	頸部(左)	IIA	全摘	VAC + radiation	生(5年)
15) M. K.	女	2才	軟骨肉腫		便秘	骨盤内	IV	部分切除	PULSEVAC, AI + radiation	死(1年9月)
16) Y. H.	女	8才	甲状腺癌	乳頭腺癌	頸部腫瘍	甲状腺左葉	II	原発全摘	無し	生(1年5月)
17) K. I.	男	9才	脾 芽 腫		腹痛	脾尾部	II	全摘	CDDP 単独	生(2年6月)
18) M. Y.	女	8才	悪性リンパ腫	非ホジキン	腹部膨満	腹腔内	III	非手術	LSA ₂ L ₂	生(9年)
19) M. K.	男	3才	悪性リンパ腫	ホジキン	頸部腫瘍	頸部	III	亜全摘		生(1年)

トコール²⁾と、術中照射を行っている。化学療法を優先した1例は、治療3カ月後の摘出手術の際、すでに原発巣は線維化しており、残存腫瘍は認められなかった。新生児に発見された病期ⅣSHは、James療法と線量を制限した放射線治療を行い、4カ月後に副腎原発巣を摘出した。また、入学直前に下半身麻痺で発症した病期ⅣA（左副腎原発、脊椎管内転移、多発性骨転移、骨髄転移）の症例は、放射線照射による難治性多発性胃潰瘍の発現にて、経口栄養ができず、治療に苦慮している。

2) 腎悪性腫瘍

腎芽腫は3例、病期Ⅰの症例は、多発奇形と無虹彩症を伴ったいわゆる Aniridia-Wilms 腫瘍症候群 (AWTS) であったため、新生児期より腫瘍の発生について定期的に検査していたところ、1才6カ月になって、腹部超音波検査で左腎に腫瘍が発見されたものである。7才、多発性肺転移で発見された病期Ⅳの症例は、放射線照射がやや効果があった程度で、pulse VAC、A1 プロトコールなどにまったく反応せず、治療開始後、わずか5カ月で腫瘍死した。

3) 奇形腫群腫瘍

奇形腫群腫瘍16例中、悪性奇形腫は4例であった。3才、便秘と臀部の疼痛性腫張で発症した病期Ⅳ（腹腔内、椎骨転移）の症例は、腫瘍切除後に、下大動脈より多剤動注を行い、一時軽快したが、動注留置中に突然の腎不全で失った。2例目は、新生児期に他院で、仙尾部奇形腫摘出術を施行、成熟型奇形腫と診断され、術後の補助療法は行っていなかったが、8才になって始めて臀部の腫張に気付き入院したときには、すでに骨転移を起こしており、治療に奏功せず腫瘍死した。本症例は8年後の悪性化例として興味深い。病期Ⅱ、Ⅲであった最近の2症例は、いずれも腫瘍完全摘出後にシスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシンによる PVB 療法³⁾を行い、幸い、現在までのところ再発転移なく経過している。

4) その他の固形腫瘍

肝芽腫はないが、腹痛で発症した本邦17例目の膵芽腫(pancreatoblastoma)を経験した。症例は9才の男児例で、膵尾部原発であったため、腫瘍の摘出は容易であったが、術後膵仮性嚢胞が発現した。化学療法としてシスプラチンの隔月投与を1年間続け、現在治療開始後2年6カ月経過しているが、再発転

移はみられていない。

頸部では、横紋筋肉腫とホジキン病を経験した。いずれも VAC 療法及び放射線照射で寛解している。

また、甲状腺左葉より発生した乳頭腺癌は発見時すでに、2次領域リンパ節に転移しており、さらに半年後、隣接リンパ節転移巣の摘出を行った。いまのところ、新たな再発転移をみていないが、抗癌剤や放射線の効果は期待できず、注意深いフォローが必要と考えている。

小児固形悪性腫瘍の治療方針

小児悪性腫瘍の治療にあたっては、患児が発育途上にあり、成人よりはるかに長い余命を持ち、これから社会生活を送らねばならないことを、考慮にいれなければならない⁴⁾。もちろん、根治性の追求としての集学的治療は何よりも優先されるべきであるが、現在の治療法が、手術的治療のみならず、化学療法、放射線照射の組み合わせである限り、それぞれの持つ重大な合併症や後遺症を最小限にいくとめることも、きわめて重要である。

まず、手術的治療では、原発巣をできる限り摘出することを原則としているが、浸潤や転移した周囲臓器の切除については消極的方針をとっている。例えば、前仙骨部原発の悪性奇形腫はすでに仙骨、膀胱、直腸壁に浸潤していたが、これらの臓器を切除せず、手術は原発巣の摘出にとどめ、動注療法と放射線照射を行った。本症例は残存腫瘍が劇的に縮小したにもかかわらず、残念ながら、抗癌剤動注中の副作用とおもわれる突然の腎不全で失った。これについては異論もあるとおもわれるが、人工肛門と回腸導管で一生を送ることは患児や家族にとって極めて大きな問題であり、家族を含めて十分に話し合う必要がある。

また、進行例に対して、広範な領域リンパ節の郭清は行っていない。その理由として、長期予後調査では、N1手術とN2手術の有意差がはっきりしていないこと⁵⁾やA1プロトコールやpulse VACなどの強力な化学療法に予後が期待できるようになってきたことである。また、放射線照射も小児癌には有効であることが多く、術中照射や陽子線照射などの副作用の少ない治療が導入されてきている。

これらの観点から、当科では、小児悪性腫瘍の治療には、次のような方針をとっている。

入院時各種検査にて、原発腫瘍の摘出が可能な場合は、数日中に手術を行い(primary operation)同時に化学療法を開始する。腫瘍が周囲臓器に広範に浸潤あるいは転移しており摘出が困難な場合は、無理をせず、まず化学療法を開始し、腫瘍の縮小を待って原発巣の摘出を行う(delayed primary operation)。入院時の検査で確定診断が得られない場合は、始めに腫瘍の生検や、部分切除で病理診断してから、化学療法を行い、効果を待って、全摘出を行う(second look operation)。また化学療法や放射線照射によって腫瘍がほとんど消失した場合でも、原発臓器は摘出すべきと考えている。

小児癌治療における合併症対策

A. 手術療法に関して

手術時の合併症対策としては特に配慮しているわけではないが、前述のごとく、周囲組織への転移や浸潤があっても原発腫瘍の摘出ができれば、予後はかなり期待できるため、広範なリンパ節郭清は行っていない。特に腎門部の徹底的な剝離は、たとえ腎が温存できたとしても、術後の経過とともに、萎縮してきたという報告もあり、注意する必要がある。また、小児固形腫瘍は主に血行性転移を取るものが多く、手術操作による播種や転移の危険を考え、出血量をできるだけ少なく、また、静脈側より処理することを心掛けている。

B. 化学療法に関して

1) 投与期間及び投与方法の変更

プロトコルで特に指示がなければ、1回静注よりも、なるべく長時間かけて点滴投与したほうが、急激な症状の発現が抑えられる。例えば、A1プロトコルを乳児例に行う場合は、我々は、下記のようなマニュアルに変更して使っている。

- a) 1日目のVCRは $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ を約6時間かけて点滴静注 (第1日)
- b) 1日目のEDXは $1200\text{mg}/\text{m}^2$ を2日間点滴静注 (第1, 2日)
- c) 3日目のTHP-ADRは $40\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注 (第4日)

- d) 5日目のCDDPは $90\text{mg}/\text{m}^2$ を3日間

点滴静注 (第6, 7, 8日)

この方法では、大量のエンドキサンとシスプラチンは複数日に分けているため、1クール8日間となるが、原法よりも回復は早く、乳児でも、スケジュールを予定どおりにこなせる利点がある。

2) 中心静脈栄養

術後の補助療法を行う上で、中心静脈栄養は極めて重要である。術後の絶食期間のみならず、特に、シスプラチンによる消化器症状は長く続くことが多く、アミノ酸を控えめにした(CAL/N=200~300)高カロリー輸液が有効で、できれば術前より始める方がよい。また化学療法施行時に低下しやすいCa, P, Mgはやや多めに補充するようにする。

3) 感染症対策

術後はサイクロスポリンなどの広範囲スペクトラムの抗生剤とアミノグルコシッド系の2者併用が一般的であるが、MRSA感染のおそれがあれば、ホスミシンが有効である。また、補助療法中の免疫力低下による、真菌症、特にカリニ肺炎の予防には、ST合剤やイソジナールでのうがい(乳児ではファンギゾンSYRやナイスタチン液)を長期間続ける必要がある。無菌室はそれほど有効ではないとする考えもあるが、最近では移動式の簡易無菌室もあり、当院のような一般病院でも使用できる。また、遺伝子クローニングでつくられたG-CSFは、化学療法施行中の好中球減少に対して、かなり効果があるが、まだ認可されていない。

4) 輸血

抗体産生や最近注目され始めた輸血後GVHD(graft vs host disease)のおそれもあり、新鮮血や生血の大量輸血は極力避けるべきであり、白血球除去濃厚赤血球や成分輸血にする。できれば放射線照射されたものがよい。

5) 各抗癌剤投与中の注意点

a) VCR: 脱毛, 便秘, 腹痛などの症状があるが、長くは続かない。便秘にはラキソベロンの予防的投与が有効。

b) EDX: 大量投与を行う場合、特に出血性膀胱炎に注意する。

① プロトコル開始前日より、乳幼児 $120\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ 、年長児 $100\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の輸液を継続する。

② EDX 投与中は、乳幼児 150ml/kg/日、年長児 120ml/kg/日以上の輸液が必要。

③ ラシックス 0.5mg/kg を 1 日 2 回静注、また止血剤の点滴静注も有効。

④ EDX はそれぞれ約 6 時間かけてゆっくりと投与する。

c) ADR：骨髄抑制，脱毛，心筋障害がみられる。

① なるべくゆっくりと（経 7～8 時間かけて）点滴静注する。

② 骨髄抑制は、投与後 10 日から 2 週間で発現し、特に血小板減少に注意が必要である。

③ 最近では、心筋障害の比較的少ないとされる THP-ADR が使われることが多い。

d) CDDP：腎機能障害，聴力障害，消化器症状などがみられる。

① 投与中の輸液は、EDX と同様に行っており、モニターは使用していない。ただし、輸液中の Na, Cl の濃度を 60～65mEq/L と、多少の負荷をかけている。

② 悪心・嘔吐には、ナウゼリン坐剤（1mg/kg）のルーチン（朝夕）投与とプリンペラン静注が効果的である。それでも効かない場合は、デカドロン 2～3mg の静注を考える。

③ 尿中 Cr, β_2 -MCG, NAG, 蛋白量の定期的なチェックをおこなう。

④ 投与中のストレスも加わって起こる胃炎や潰瘍などには、ガスター（0.5mg/kg×2/日）の予防的投与が極めて有効である。

⑤ 栄養状態（IVH, 脂肪乳剤，結腸輸液など）を良好に保ち、hydration を十分に保つことで、消化器症状を、最小限に抑えることができる。

⑥ 晩期合併症のチェックとして、定期的な ABR 脳幹反応や、腎スキャンなどが必要。

⑦ 腎障害が少ないとされるカルボプラチンも発売されているが、抗腫瘍効果はまだはっきりしていない。

C. 放射線治療に関して

小児悪性腫瘍の多くは、放射線に感受性が高く有効であるが、実際には、照射時の安静になやまされる。当科では、大きな発泡スチロールを患児にあわせてくりぬき固定する方法を試してみたが、特に乳児では、睡眠剤の必要がなく、極めて有用であった。

また、術中照射は目的部位に直接に接するため効果的で、周囲への影響も少なく、線量も少なくてすむなどから、特に小児では術後照射を避けるためにも、考えるべきであろう。

おわりに

当科における小児固形悪性腫瘍の経験をもとに、なるべく副作用が少なく、かつ効果的な治療方法について、具体的に検討した。

文 献

- 1) 戸谷拓二：小児外科の術前術後管理，235—298，金原出版，東京，1979。
- 2) 沢口重徳，金子道夫，中条俊夫ほか：統一プロトコールによる進行神経芽腫の確立に関する研究．日癌治，**23**：2443，1988。
- 3) Einhorn L. H. : Chemotherapy of disseminated germ cell tumors, *Cancer* **60** : 570—573, 1987.
- 4) 高橋英世：小児悪性固形腫瘍の診断・治療にあたって．小児外科 **22** : 119—120, 1990.
- 5) 橋都浩平，土田嘉昭，永原 逞ほか：小児外科的悪性腫瘍の予後追跡調査報告，日小外会誌 **25** : 1162—1175, 1989.