

小児がんの臨床試験から学んだこと

小原 明

東邦大学医療センター大森病院 病院長

東邦大学医療センター大森病院は2012年4月、国から地域がん診療連携拠点病院に指定された。私は小児科医として小児がん（小児白血病・固形腫瘍）の診療に取り組んできたが、小児のがんは成人と比較すればまれである。日本にはいまだ悉皆性のあるがん登録が存在しないため、正確な統計はないものの、小児がん新規診断症例はおよそ年間2500例と推計されている。その中でも最も頻度が高い小児の急性白血病は年間全国で約700例である。成人で最多の大腸がんは年間10万人超とされているから、小児がんがどれほどまれな疾患であるかということがご理解いただけたと思う。一方、見方を変えると小児がんは5~14歳の死因の2位であり（1位は不慮の事故）、依然克服しなければならぬ重要な小児疾患である。このようにまれな小児がんの診療では、多数の施設が協力して実施する臨床試験（多施設共同治療研究）が治療成績の向上に不可欠であり、小児科や小児外科の医師が積極的に取り組んでいる。

私が医師になった30数年前は、白血病の新患が入院すると指導医がカルテに寛解導入治療を書き、それに従って治療を開始した。残念ながらおよそ70%の子ども達は死亡した。1960年代の終わり頃から東京では小児がん小児白血病を診療する施設が集まり、治療成績を上げるべく勉強会が開始されていた（現在の東京小児がん研究グループ）。中枢神経白血病予防の頭蓋放射線照射、髄注、大量メトトレキサート療法、T細胞、null細胞（後のB precursor細胞）の細胞免疫診断方法などが次々に導入された。単一施設では経験できない治療情報や、新しい診断法を求めて若い医師が集い、大学・施設を越えて先輩医師の指導を仰いでいた。この集まりはその後、多数の小児科教授と、小児病院院長を輩出した。

振り返れば初期の多施設共同治療研究は、手弁当で実施された日常診療 practice に近いものであり、科学的な臨床試験とはいえなかった。例えば治療の優劣は、簡単な症例登録を元に生死の予後を集計して評価していた。小児白血病では新薬はほとんど開発されなかったため、治療成績

の向上はもっぱら正確な細胞免疫診断法の開発、年齢と白血球数等の予後リスク因子に沿った層別化治療、探索的に改良した多剤化学療法薬の組み合わせ方（投与計画）に依存していた。このような状況であったが、抗菌薬や輸血医療の発達も相まって、1980年代後半には5年全生存率80%を達成した。

1990年代になると日本でも小児白血病の治療開発は、無作為割付試験による仮説証明で行われるようになった。全生存率ではなく、無病生存率を指標 end point に試験が企画されるようになった。しかし依然、試験組み入れの条件は緩やかであったし、詳細な case report form (CRF) はなかったため治療 violation は見逃されることがあった。また統計学的な試験設計が未熟で、無作為割付試験の power は足りず、結果が統計学的に立証できない試験が行われることがあった。2000年代はこの反省から始まり、現在の本格的な臨床試験実施へと移行した。最近では日本の小児がん白血病臨床試験の優秀な成績が、Blood や J Clin Oncol など世界の major journal に掲載されるようになった。

われわれは治療方法以外にも様々なことを小児がん臨床試験から学んだ。例えば倫理性について話題になり始めたのは1990年代初期である。成人がんでは標準的治療があり患者数も多いので、一部の患者さんが臨床試験に参加すれば、試験治療の優劣について統計学的に判定が可能である。一方、小児がんの臨床試験では、発症する小児患者のほとんどを試験に組み入れるように企画しなければ統計学的に正確な結果は得られない。しかし、ほぼすべての小児患者を臨床試験に組み入れようとするれば、当該臨床試験には極めて高い倫理性と科学性、安全性が求められる。この点について、この10年間様々な改革が行われた。その結果、手弁当で行っていた小児がんに対する「多施設共同治療研究」は過去のものとなり、多額の予算と人員、そして時間が必要になるものの、科学的で倫理的な「臨床試験」が全国規模で実施されるようになった。

このような小児がん診療の進歩の中で、社会の要求や、医療者の問題意識は多岐にわたっている。例えば、試験参加の同意は子どもの代諾者である親から取得するが、10歳を過ぎれば年齢に合わせた説明と同時に、臨床試験に対する子ども自身のアセント（賛意）を確認するようになった。小学生以上の年齢ではほとんど全員に病名告知が行われているし、闘病を手助けするチャイルドライフスペシャリスト等の医師、看護師以外の方々も活躍している。子どもの緩和医療の講習会も開催されている。さらに治療後の

成長障害や二次がんなど晩期合併症への対応、成人年齢まで踏み込んだ新たな長期フォローアップ診療体制の構築、小児がん経験者の就労や保険加入など医療以外にも解決すべき問題が多いことが認識されるようになった。

私のたどった小児がん臨床試験の経験は偶然日本の小児がん臨床試験の発達に重なった。この経験を通じて、当初の目標であった有効治療の開発に留まらず、子どもの総合医として広い視野で小児がん診療に関わることが大切だと考えている。