

課題番号 : 25指13

研究課題名 : 開発途上国の小児がんの診療レベルの向上に関する研究

主任研究者名 : 山中純子

分担研究者名 : 松下竹次、佐藤典子

キーワード : 小児がん、小児の死亡原因、小児急性リンパ性白血病

研究成果 : 1) 背景: 開発途上国において、小児の死亡原因として小児がんは、周産期疾患、先天奇形、感染症、不慮の事故とともに、主要な死亡原因である。しかしながら、現在のところ、感染症に対する予防接種対策や周産期医療に医療支援の力が注がれ、小児がんの診療に対する支援は重視されていなかった。近年、欧米では、小児がん領域においても、医療協力支援の取り組みが積極的に行われている。本研究は、現在、医療協力関係にあるベトナムでの小児がん領域において、診断力の向上、患者の療養環境の改善や補助療法の充実による診療レベルの向上を目標とした。また本研究を基礎に、他の東アジアの開発途上国における小児がん診療体制の構築と診療レベルの向上を目指すことを最終達成目標とした。

2) 研究報告: 初年度は、カウンターパートであるベトナムの国立フエ中央病院における小児がん診療の現状を把握し、問題点と解決策を検討、相互に意見交換を行った。小児がんの中でも、罹患率の多い急性リンパ性白血病に焦点をあてた。基本的な検査は施行可能だが、分子遺伝学的検査や画像検査は限られており、検鏡や表面マーカー染色だけでは診断に難渋する症例があり、診断に関してはフローサイトメトリーの導入が最大の課題と思われた。化学療法においては、統一プロトコールに準じて治療されているが、抗癌剤の供給が滞ることがあり、治療への影響が懸念された。口腔内ケア、末梢ルート管理、感染症予防、輸血療法、栄養状態改善などについての支持療法に関しては、積極的な介入が行われていたが、診療手技における問題点（静脈アクセスの確保、処置時の鎮静など）や小児がんの診療に関する改善点（支持療法、治療変更中止基準など）について協議し、アドバイスをを行った。治療環境については、病棟の環境整備、手指消毒、清潔な食事や水の供給など、医療支援団体の援助により、以前より改善を認めている状況であった。また、従来、医療へのアクセスが悪い地方からの紹介患者においては、疾患や治療に対する理解不足（家族、医療者ともに）が問題で、診断の遅れや治療拒否、治療を中断する症例が多かったとのことだが、家族や患者への教育、啓発活動に力が入れられており、治療中断例は減少していた。

研究2年目には、現状の問題点を討議した結果、フエ中央病院で治療をうけている小児急性リンパ性白血病の死亡例のみに焦点をあてることとした。死亡例をレビューすることで、死亡に至った様々な原因（寛解導入療法時死亡、寛解不能、再発、治療関連死、重症感染症、治療中断など）を検討し、治療成績改善のための解決案を模索した。その他、インターネットシステムを整備し、テレビ会議の症例検討会を行い、難治例などの医療相談を行った。ベトナムの小児科医不足は深刻であり、人材確保や教育に力を入れることが重要であり、医師と看護師を日本に招聘し、当センター他、小児専門施設での研修を行う機会を設けた。また、開発途上国の小児がん診療の向上に必要な国際的な協力関係の確立として、海外で小児がん診療に従事する専門家と意見交換を行い、連携体制を強化した。ベトナムとも国際協力関係にあるスウェーデンのルンド大学のトポルスキー医師が、2015年2月に来日し、ベトナムでは血液がん疾患の疾患登録システムの確立や、地方医師の人材確保や教育に重点をおき医療支援を行っていることを報告され、効率的に支援が行えるよう連携をとることが重要と考えられた。国内においては、日本小児がん学会総会（2014年11月）で、当センターにおける小児がん領域における国際医療協力活動について、学会報告を行ったが、血液がん領域における国際医療協力への関心はまだ少なく、連携強化を呼びかけた。

ベトナム以外のアジアの開発途上国の調査も行い、ラオス（分担研究者：佐藤）とカンボジア（分担研究者：松下）にて、小児病院を視察、現地での小児がんの診療体制の現状把握を行い、今後、協力体制確立を目指すこととした。

研究最終年度は、本研究の本題である小児がんの診療レベルの向上を目指し、フエ中央病院小児血液腫瘍科の医師とともに、小児がん患者の中で最も症例数の多い小児急性リンパ性白血病を対象とした後方指的観察研究をおこなった。フエ中央病院では、統一したプロトコール（modified CCG protocol：米国の改編プロトコール）に沿って、小児急性リンパ性白血病の治療を行っており、5年無病気生存率は標準危険群が77.5%（89例）、高危険群56.0%（75例）と比較的良好な成績を報告しているが、現地調査では、血液がんの症例の約半数が死亡していた。先進国の小児ALLの治療成績は、プロトコールにより若干の差は認めるものの、5年無病気生存率は標準危険群が約80%以上、高危険群は約60-70%、5年全生存率も標準危険群が約80-90%、高危険群は約70%と報告され、治療成績は年々向上しており、ベトナムでもさらなる治療成績の向上が望まれている。

今回、フエ中央病院小児血液腫瘍科で、急性リンパ性白血病（ALL）患者に焦点をあて、後方視的に死亡症例のレビューを行い、治療成績向上のための課題を検討した。

方法は、2008年から2015年までの期間に、フエ中央病院小児血液腫瘍科で治療された急性リンパ性白血病症例のうち、死亡した70例の死亡原因を含めた臨床情報を後方視的に解析した。

結果、7年間に70例の症例が死亡、平均年齢は6歳であった。男児と女児の比率は2.4:1.24であった。NCI（National Cancer Institute）の白血病リスク分類によると、3割弱（34.3%）が標準危険群で、残り（65.7%）が高危険群に層別化され、それぞれの治療プロトコール（modified CCG protocol）に準じて治療された。免疫学的診断では、49例（68.1%）がB細胞系ALLで、20例（28.6%）がT細胞系ALLと診断された。寛解導入療法後の寛解率は88%であった。死亡例の死亡原因としては、感染症が多く、約半数（50.1%）を占め、続いて出血（34.7%）が多かった。感染症の大部分は細菌感染症であった。再発で死亡した症例は13例（18.1%）で、治療中断で死亡した症例は2例（2.8%）であった。死亡時期は、治療開始前に死亡した症例は7例（9.7%）、寛解導入療法中は18例（25%）、強化療法中は5例（6.9%）、中間維持療法中は6例（8.3%）、再寛解導入療法中は10例（13.9%）であり、維持療法中の死亡例がもっとも多く、23例（31.9%）であった。患者の社会背景としては、死亡例の約半数以上（65.7%）が、フエ市内からではなく、地方からの患者であり、約半数（55.7%）が栄養状態の悪い患者であったが、予防接種は十分に接種できている症例が大部分であった。患者家族背景としては、94.5%が経済的援助をうけている貧困層の症例であり、約85%の症例において、家族の教育歴は中卒以下であった。薬剤の供給が不足した症例は、70例中4例認めた。

考察：死亡原因の多くが、感染症であることは、他の研究報告と同様であるが、一般的には寛解導入療法中の死亡例が多いが、本研究では、寛解導入療法中の死亡例は25%であり、寛解を獲得したにも関わらず、31.9%の症例が維持療法中に死亡していた。感染予防などの支持療法が適切に行われているか、維持療法中の医療施設へのアクセスの状況などを確認し、維持療法の治療強度についても検討する必要があると考えられた。維持療法中にも使用する急性リンパ性白血病治療薬の要であるメルカプトプリンの投与量は、個人差があることが報告されており、骨髄抑制の状態をみながら調整して投与を行っている。近年、メルカプトプリンの代謝に遺伝子多型が関与し、好中球減少に大きな役割を果たすことなどがわかっており、特にアジア人においては投与量の減量調整が必要であることが報告されている。重篤な感染症をきたすような骨髄抑制状態を回避して安全に治療を遂行することが大切である。

現地の患者や家族への教育や啓発活動の成果により、治療中断例が他の研究に比べて少なかったが、死亡例の多くが地方からの貧困家庭からの症例であり、医療機関へのアクセス遅延の有無や患者・家族の病状理解度について振り返る必要がある。また治療開始前の死亡例がいることから、病気の早期発見と専門医療施設への紹介が速やかにできるよう、現地の医師らが行っている地域の中核病院の医師の研修や教育の継続は重要であると考ええる。

本研究の詳細な結果は、2016年に行われる国際学会(48<sup>th</sup> Congress of International Society of Pediatric Oncology)にて、研究協力者であるベトナムフエ中央病院の小児血液腫瘍科主任のHa医師により報告予定である。

最後に、開発途上国の小児がんの診療レベルの向上を目指すには、まずは小児がんの診療状況を把握するための疾患登録と社会状況や医療環境の課題点を把握し、各国にあった小児がんの標準的な診療体制の確立と適切な治療遂行が重要である。本研究で行った急性リンパ性白血病の死亡症例のレビューは、診療面および社会的背景の課題を検討するのに有用であった。医療のみならず社会的支援と多方面からの援助を行うには、国内だけではなく海外の各専門家や医療福祉支援団体とも連携する必要があると考えられる。

Subject No. : 25 指 13

Title : Improving the quality of medical treatment for childhood cancer in developing countries

Researchers : Junko Yamanaka, Noriko Sato, Takeji Matsushita

Key words : Childhood cancer, Mortality, Childhood acute lymphoblastic leukemia

Abstract: 1) Background: In developing countries, major causes of child mortality include neonatal disease, congenital anomaly, infection, accidental death, as well as childhood cancer. Though medical aid programs have put effort into vaccination projects, such aid for children's cancer has been given less attention. Recently Western industrialized countries have actively begun to support children suffering from cancer in developing countries. The aim of this study is to achieve better medical quality of childhood cancer by improving diagnostic skills, supportive care, and treatment environments in Vietnam. Having developed the basic strategy for this project, we are considering implementing our activities in other Southeast Asian nations that may require support in the field of children's cancer treatment.

2) Research report: During the first year of our cooperative study with Vietnam, we investigated the status of children's cancer treatment at National Hue Central Hospital, pointed out problems and concerns, and discussed them with the local physicians. We have focused on children's acute lymphoblastic leukemia (ALL), which is the most common oncology disease there, treated according to the modified Children Cancer Group protocol. Basic examinations can be done but are limited for molecular genetic testing, flow cytometry (FCM) test and image test that sometimes made diagnosis difficult. Introducing FCM test is urgent to differential the leukemia type. About chemotherapy treatment, all cases were following the protocol though disturbance of drugs supplement sometimes had occurred. Supportive care – such as oral care, administration of injection rote, prevention of infection, and blood transfusion – has been administered properly but may have room for improvement for procedure such as intravenous catheter or sedations during the examination and administration of treatment adjustment according to the side effect. Treatment environments have improved and are better prepared than before. Furthermore, social and welfare support for patients' families and education of patients and parents regarding treatment and disease has been supported by the outside medical aid organizations: this has led to a reduction of abandonment of treatment of patients from urban areas.

During our second year of study, we investigated further into various aspects that influence treatment outcomes. Overall, children's ALL treatment in Hue has been improving since they began to treat according to unified protocols, although treatment outcomes have not reached those of advanced countries. Therefore we have decided to conduct a review of these deaths in order to better understand the problems with children's ALL treatment in Hue.

For other activities, we began to conduct Internet conferences to discuss about difficult cases and share the experience. Also shortage of pediatricians in Vietnam is serious and recruitment and education of medical staff are in urgent demand. We invited Vietnam doctors and nurses to the Japanese pediatric institutions to share knowledge and experience. To make collaboration between other countries specialist, we had a chance to exchange of views with doctor from Sweden,

that they have assisted to create the pediatric hematology oncology registration system for Vietnam and emphasize the education for province area doctors to let them well known about pediatric hematology oncology. We also wanted to foster a cooperative relationship with Japanese hematology oncologists, and so we reported about our international collaboration activity in our institution and spoke about the need for cooperation at the Japanese Society of Pediatric Hematology & Oncology. However there is still not enough attention being paid to this issue.

During our final year we collected and analyzed the clinical data of death cases and conduct the Death review. We consider that this outcome will lead to the improved treatment of childhood cancer in Vietnam. Children's ALL is the most common disease in the pediatric hematology oncology field there.

Method: Medical records of children with ALL who died at HCH between January 2009 and December 2015 were retrospectively reviewed. Data regarding causes of death were collected.

Results : A total of 70 patients who died during 7 years period, A median age was 6 years. The male to female ratio was 2.4:1. 24 (34.3%) patients were SR and 46 (65.7%) were HR patients. Immunophenotype confirmed that 49( 68.1%) had B cell , 20 (28.6%) had T cell. The complete remission (CR) rate after induction therapy was 88%. 31 (44.3%) patients had good nutrition and 39 (55.7%) had poor nutrition status. More than half (65.7%) of the patients were referred from provincial area. The causes of death were 36(50.1%) infection, 25(34.7%) hemorrhage, 19(26.5%) relapse, 13(18.1%) respiratory disorder, 9(12.5%) central nerves disorder and 4(5.6%) tumor lysis syndrome, 2(2.8%) abandonment, 2(2.8%) delay to come back hospital, 1(1.4%) heart failure 1(1.4%) renal failure, 1(1.4%) liver disorder. 7 (9.7%) deaths occurred before initiation of therapy, 18(25%) in Induction, 5 (6.9%) in consolidation, 6(8.3%) in interim maintenance, 10 (13.9%) in re-induction and 23 (31.9%) in maintenance.

Discussion : Our results showed that the most common cause of death of childhood ALL was infection as well as some previous reports; although half of the cases died during the maintenance therapy phase even though they had achieved complete remission. In order to improve the survival rate, it is necessary to improve the supportive care especially such as infection control or might need to adjust the treatment strength such as considering the dose reduction of Mercaptopurine. Recent report shows that there are drug metabolism differences that some Asians have low metabolism such that we need to reduce the dose of Mercaptopurine or it will induce neutropenia. It is important to continue maintenance therapy avoiding severe immunosuppression, which might become a risk for infection. There were less treatment abandonment case but most of the death cases were from poor families who are from rural areas. We need to re-investigate that if there were some difficulty in accessing medical institutions, delays in visiting doctors, or lack of understanding of the disease by the patient and family. Also there were some cases who passed away before the treatment that early detection of disease and prompt referrals to pediatric hematology oncology division are essential such that better training for rural doctors is necessary and should be continued.

Further, more precise outcomes of this study will be presented by Dr. Ha from Vietnam Hue Central Hospital at the 48<sup>th</sup> Congress of International Society of Pediatric Oncology being held this autumn (2016).

Conclusion: To improve the quality of medical treatment for childhood cancer in developing countries, we initially need to investigate the problem of social issues and medical environments and establish disease registration system in order to grasp the clinical treatment issues. The death review of children ALL in Hue reveals the challenges that stem from both clinical and social aspects. It is important to adapt the treatment and establish standard treatment structure according to each country. The approach to various fields -- not only medical issues but also social support -- requires promoting cooperation between experts from home and abroad and also with medical social aid organizations.

# 開発途上国の小児がんの診療レベルの向上に関する研究

## 研究内容

1. 国際医療協力関係にあるベトナムのフエ中央病院の血液腫瘍科での小児がんの診療状況や治療成績を把握する。
2. 上記をもとに後方視的研究を計画:フエ中央病院で治療を受けた小児急性リンパ性白血病(最多の小児がん疾患)の死亡症例のレビューを行う。
3. 今後、後方視的研究のレビューの結果をもとに治療成績向上を目指した前方視的研究を計画する。

## 研究計画

### 1) 研究1年目

- ・現地状況把握(死亡イベントに至る原因、問題点を列挙し、考察。)
- ・診断力の向上、確実な治療遂行、補助療法の充実、環境整備を目指す。

### 2) 研究2年目

- ・死亡症例検討、問題症例検討
  - ・研究計画内容の協議、プロトコール作成
  - ・ Case Report Form作成
- 現状課題に基づき、何度も調査項目やプロトコールについてベトナム側と討議

### 3) 研究3年目

研究エントリーが開始、データ集積、解析、まとめを行う。

**期待される効果:**本研究を基礎に、我々にできる援助の必要や効果を検討し、他の東南アジアの開発途上国における小児がんの診療体制の構築と診療レベルの向上を目標とする。

# フェ小児ALLプロトコールに基づく研究

Modified CCG 1881-1882プロトコールで治療  
急性小児リンパ性白血病症例

死亡症例レビュー

後方視的検討

2008～2015

約70例

(評価項目)

発症時所見

診断

イベント

寛解導入

感染症発症

再発

死亡症例

前方視的検討

今後～

環境の改善:

清潔な環境

点滴ラインの清潔、など

補助療法:

抗生剤の使用法

腸管殺菌、感染予防

など

社会背景: 患者家族教育、  
薬剤の供給など

治療の基本骨格は変えることなく、環境改善、補助療法  
の充実による変化の有無を過去の(後方視的)症  
例と今後の(前方視的)症例で検討する

診断力向上、環境改善、補助療法の充実による効果  
などが明らかとなり次の治療研究の基礎となる



# 小児ALLの死亡症例レビューの後方視的検討

- 急性リンパ性白血病で死亡した症例の死亡原因としては、全70症例中、感染症が約半数(50.1%)を占め、続いて出血(34.7%)が多かった。大部分が細菌感染症であった。
- 死亡時期は、寛解を得たのにもかかわらず、維持療法中の死亡例が最多(31.9%)であり、一般的に多いと言われている寛解導入療法中の死亡は25%であった。

感染予防などの支持療法が適切に行われているか、医療施設へのアクセス状況などを確認し、維持療法の治療強度についても適切かどうか再検討が必要である。

- 治療開始前に死亡した症例を7例(9.7%)認め、診断の遅れや専門施設への紹介遅延が原因と考えられ、地域中核病院の医師の研修や教育の継続が重要である。
- 患者の社会背景としては、約半数以上(65.7%)が都市部以外からの症例であり、大部分(94.3%)が貧困層の症例であった。また、85%の症例の家族の教育歴は低かった。医療機関へアクセス強化や、患者・家族教育に一層力を入れる必要があると考える。

# 研究成果

- 開発途上国の小児がんの診療レベルの向上を目指すには、まずは社会状況や医療環境の課題点を把握し、小児がんの診療状況を把握するための疾患登録システムの確立が必要である。
- 死亡症例レビューは治療成績向上のための問題点を検討するのに有用であった。
- 各国の医療資源にあった小児がんの標準的な診療体制の確立と適切な治療遂行が重要である。
- 医療のみならず社会的支援と多方面からの援助を行うには、国内だけではなく海外の各専門家や医療福祉支援団体とも連携する必要があると考えられる。

課題番号 : 25指13

研究課題名 : (分担課題) 開発途上国の小児がん診療の向上に必要な国際的な協力関係の確立に関する研究

主任研究者名 : 山中純子

分担研究者名 : 山中純子

キーワード : 小児がん、小児急性リンパ性白血病

研究成果 : 途上国における小児の医療レベルは日本との間では大きな隔たりがあり、それぞれの国の事情は異なるが、着実な向上の過程はうかがえる。しかし、途上国において、小児がんは、疾患の存在は知られてはいるが、積極的な診療の対象とならず、関心のある医師にとっても治癒の可能性が難しいとの認識があり、小児がんの十分な診療を実践できているところは少ない。

本研究の目的は、開発途上国における小児がんの診療体制の確立および小児がん診療の充実のため、小児がん診療に携わる医療関係者の協力体制確立を目指すことである。効果的な国際間の医療協力のあり方や実践的な支援の方法を確立することで、小児がん診療の成績が向上する機運となると考えられることから、研究初年度は、国際協力関係にあるベトナムでの医療支援の実際や、現地で小児がんの診療現状を調査した。

研究 2 年目(2014 年)はベトナム、フエに 4 回訪問(主任研究者・分担研究者)し、現地調査の継続と小児科 Pham Hoang Hung 部長や小児血液腫瘍部門 Chau Van Ha 主任医師をはじめとした小児科スタッフと臨床研究や症例(診察・検査・治療方針)について議論を深めた。小児血液がん症例の半数が死亡している現状があり、死亡例レビューを行うことで治療成績向上のための要因を検討することとなった。2014 年夏より、フエ中央病院小児科のインターネットシステムを整備し、テレビ会議にて症例検討会を施行し、現地に訪問することなく、容易に情報交換が行える体制を作った。ベトナムでは小児科医不足は深刻であり、国際医療支援も、医療資材などの充実だけではなく、人材確保や教育に力を入れることが重要だと思われ、2013 年に引き続き、2014 年もベトナム医師と看護師を日本に招聘し、当センター他、小児専門施設での研修を行う機会を設けた。2014 年の 5 月にはベトナム小児科学会、12 月にはベトナム医学会総会に参加し、ベトナム全土の小児科医と小児がん診療についての意見交換や症例検討を行う機会を得た。また、フエ小児がん家族会の慰霊祭に参加する機会があり、家族会との連携や小児がん診療に関する正しい理解や教育が重要であることを実感した。患者や家族の支援を、医学生がボランティアで積極的に活動しており、必須な協力関係と考えられた。

ベトナム以外のアジアの開発途上国の調査も行い、ラオス(分担研究者:佐藤)とカンボジア(分担研究者:松下)にて、小児病院を視察、現地での小児がんの診療体制の現状把握を行い、今後、協力体制確立を目指す。

その他、小児がん診療の支援・指導活動を行う国際 BFM 研究会や世界小児科学会にて、西欧諸国の医師と小児血液腫瘍の診療向上、臨床研究、発展途上国への診療支援や教育について、討議し、協力関係を確立した。研究初年度からベトナムとも国際協力関係にあるスウェーデンのルンド大学のトポルスキー教授が、2015 年 2 月に来日し、ベトナムにおける国際医療協力について意見交換を行った。トポルスキー教授らは、ベトナムにおける血液がん疾患の疾患登録システムの確立や、地方医師の人材確保や教育に重点をおき医療支援を行っており、効率的に支援が行えるよう連携をとることが重要と考えられた。また、海外だけではなく、国内においても小児血液がん専門家との連携が必要と考え、日本小児がん学会総会(2014 年 11 月)で、当センターにおける小児がん領域における国際医療協力活動について、学会報告を行い、連携強化を呼びかけた。

研究最終年度(2015 年)は、前年度の現地調査や他の小児がん診療の支援活動を行っている医師との意見交換をもとに、本研究の本題である小児がんの診療レベルの向上を目指し、フエ中央病院小児血液腫瘍科の医師とともに、小児がん患者の中で最も症例数の多い小児急性リンパ性白血病を対象とした後方指的観察研究をおこなった。フエ中央病院では、統一したプロトコール(modified CCG protocol:米国の改編プロトコール)に沿って、小児急性リンパ性白血病の治療を行っており、5 年無病気生存率は標準危険群が 77.5%(89 例)、高危険群 56.0%(75 例)と比較的良好な成績を報告しているが、現地調査では、血液がんの症例の約半数が死亡していた。先進国の小児

ALLの治療成績は、プロトコールにより若干の差は認めるものの、5年無病気生存率は標準危険群が約80%以上、高危険群は約60-70%、5年全生存率も標準危険群が約80-90%、高危険群は約70%と報告され、治療成績は年々向上しており、ベトナムでもさらなる治療成績の向上が望まれている。今回、フエ中央病院小児血液腫瘍科で、急性リンパ性白血病(ALL)患者に焦点をあて、後方視的に死亡症例のレビューを行い、治療成績向上のための課題を検討した。

方法は2008年から2015年までの期間に、フエ中央病院小児血液腫瘍科で治療された急性リンパ性白血病症例のうち、死亡した70例の死亡原因を含めた臨床情報を後方視的に解析した。結果、7年間に70例の症例が死亡、平均年齢は6歳であった。男児と女児の比率は2.4:1.24であった。NCI (National Cancer Institute) の白血病リスク分類によると、3割弱(34.3%)が標準危険群で、残り(65.7%)が高危険群に層別化され、それぞれの治療プロトコール(modified CCG protocol)に準じて治療された。免疫学的診断では、49例(68.1%)がB細胞系ALLで、20例(28.6%)がT細胞系ALLと診断された。寛解導入療法後の寛解率は88%であった。死亡例の死亡原因としては、感染症が多く、約半数(50.1%)を占め、続いて出血(34.7%)が多かった。感染症の大部分は細菌感染症であった。再発で死亡した症例は13例(18.1%)で、治療中断で死亡した症例は2例(2.8%)であった。死亡時期は、治療開始前に死亡した症例は7例(9.7%)、寛解導入療法中は18例(25%)、強化療法中は5例(6.9%)、中間維持療法中は6例(8.3%)、再寛解導入療法中は10例(13.9%)であり、維持療法中の死亡例がもっと多く、23例(31.9%)であった。患者の社会背景としては、死亡例の約半数以上(65.7%)が、フエ市内からではなく、地方からの患者であり、約半数(55.7%)が栄養状態の悪い患者であったが、予防接種は十分に接種できている症例が大部分であった。患者家族背景としては、94.3%が生活保護で経済援助をうけている貧困層の症例であり、約85%の症例において、家族の教育歴は中卒以下であった。薬剤の供給が不足、治療が中断や遅延した症例は、70例中4例認められた。死亡原因の多くが、感染症であることは、他の研究報告と同様であるが、一般的には寛解導入療法中の死亡例が多いが、本研究では、寛解導入療法中の死亡例は25%であり、寛解を獲得したにも関わらず、31.9%の症例が維持療法中に死亡していた。感染予防などの支持療法が適切に行われているか確認し、維持療法の治療強度についても検討する必要があると考えられた。維持療法中にも使用する急性リンパ性白血病治療薬の要であるメルカプトプリンの投与量は、個人差があることが報告されており、骨髄抑制の状態をみながら調整して投与を行っている。近年、メルカプトプリンの代謝に遺伝子多型が関与し、好中球減少に大きな役割を果たすことなどがわかっており、特にアジア人においては投与量の減量調整が必要であることが報告されている。重篤な感染症をきたすような骨髄抑制状態を回避して安全に治療を遂行することが大切である。現地の患者や家族への教育や啓蒙活動の成果により治療中断例が他の研究に比べて少なかったが、死亡例の多くが地方からの貧困家庭からの症例であり、医療機関へのアクセス遅延の有無や患者・家族の病状理解度について振り返る必要がある。また治療開始前の死亡例がいることから、病気の早期発見と専門医療施設への紹介が速やかにできるよう、現地の医師らが行っている地域の中核病院の医師の研修や教育、病気の啓蒙活動の継続は重要であると考えられる。

本研究の詳細な結果は、2016年に行われる国際学会(48<sup>th</sup> Congress of International Society of Pediatric Oncology)にて、研究協力者であるベトナムフエ中央病院の小児血液腫瘍科主任のHa医師により報告される予定である。

課題番号 : 25指13

研究課題名 : (分担課題) 開発途上国の小児がん診療状況に関する基礎的検討

主任研究者名 : 山中純子

分担研究者名 : 松下竹次

キーワード : low income country, middle income country, 小児の貧困、小児がん、小児 ALL,

研究成果 : たとえ難治性の疾患であっても、あらゆる小児に等しく生存の可能性が与えられていると考えられているが、開発途上国の小児がん診療はその社会的な状況から厳しいものである。同時に、大量の資源を必要とするがんの診療は、途上国に必要であるのかという議論も事ある毎にされる。同じ資源を投入すれば、重篤な感染症の予防を行うワクチン接種ができるという議論も同様である。しかし、開発途上国と言えども、多くの国ではユニバーサルワクチンは一般的となり、健康状態が飛躍的に向上しているのも事実である。また、21世紀になってからの10年間では、小児の死亡は世界的に減少しており、非伝染性疾患の死亡は、事故に次いで小児がんが重要となることも論じられ始めた (Ian Magrath, et al. Improving cancer care for children and young people 2 Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013; 14: e104-16)。こうした背景を基に欧米からは積極的な小児がんの診療支援が現実のものとなりつつある。わずかな努力であっても成果はもたらされては始めている。

すでに欧米では、中南米やアフリカに援助に手が差し伸べられており、その成果が公表され始めている。そうした背景を基にして、いくつかの疾患では途上国を対象とした診療ガイドラインも公表された (Nehal S, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. SIOP-PODC Adapted Risk Stratification and Treatment Guidelines: Recommendations for Neuroblastoma in Low- and Middle-Income Setting. *Pediatr Blood Cancer* 2015 DOI 10.1002/pbc.25501)。その内容は、決して緩やかなものではなく、先進国においては十分な知識や経験を必要とするものも含まれる。途上国と言えども一定の診療レベルは必要で、示された治療水準に至るのは容易ではないのも事実である。しかも、効率的な診療を行い、結果を生命予後の向上で考えるならば、医療を行う環境にまで配慮すべきことも強調され出している。すなわち、国家として資源をこの分野に十分に投入すること、小児がん診療を行う中心的な組織(小児がんセンター)を作ること、小児がんの診療状況を把握するために登録を行い、治療成績が直ちにわかるようにすること、国としての小児がんの標準診療を示すこと、小児がんの診療を行う国家組織を編成すること、などである (S Gupta, et al. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries. *PLoS Med* 2014;11(6): e1001656. doi:10.1371/journal.pmed.1001656)。この提案には先進国においてもその取り組みが始まったものもあるが、小児がん患者の90%が含まれる途上国においても、ひとたび小児がんの診療を行う以上はそれなりの覚悟が国レベルで求められる。

さらに、先進国であってもその経済状況がよくない場合には、がんの診療成績は良くないこともメタ解析からも示された (Sumit Gupta, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Worse Survival in Children with Cancer: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e89482. doi:10.1371/journal.pone.00894)。子どもの貧困問題として考えられるべき課題である。無病気生存と A: 家族の就労、保険、移民か、医療機関へのアクセス、B: 教育と職業、C: 収入について検討した。その結果は、低中収入国では A, B, C のいずれもその条件がよければ無病気生存もよいという結果であったが、高収入国では必ずしもこの関連はないものの、経済状況が小児がんの治療効果に影響することが示唆された。

現状をまずよく理解することの重要性が認識されてきたためと考えられるが、小児がんの登録を国レベルで行うということは、わが国でもようやく軌道に乗りつつある。我々が活動しているベトナムでは、スウェーデンの医師らが国レベルでのがん登録を行うことを提唱しており、本研究の一助として Toporski 医師 (Lund Univ. Sweden) は、2月に来日し我々とその細部について検討した (学振 S-14201)。2015年5月からは、web 上での登録が開始される予定である。中南米では米国主導で同様の試みがなされており、医療従事者の疾患そのものに対する関心が高まることも併せて、その成果が期待される。ベトナムで軌道に乗れば、カンボジアや、ラオスなどの周辺諸国にも利用が可能となる予定である。

課題番号 : 25指13

研究課題名 : (分担課題) 開発途上国の小児がん診療の向上に必要な要因に関する検討

主任研究者名 : 山中純子

分担研究者名 : 佐藤典子

キーワード : 小児がん、急性リンパ性白血病

研究成果 : 1) 背景 ベトナム中央にあるフエにて、引き続き小児がんの診療、とくに診断の支援を行うために必要な要因の調査を引き続き行った。フエは、ホーチミンやハノイのような主要都市部とちがい、地方の比較的大きな都市ではあるものの、医療環境は大都市に比べやや後れを取っており(ベトナム独特の社会構造にもよる)問題が多い。医師も環境の整わないフエではなくハノイやホーチミンに流れていく傾向があり、スキルを積んだマンパワーの点でも不足しているといえる。それにもかかわらず 国立フエ中央病院は、Central zoneの中核病院として周辺の都市の患者が大量に流入し(昨年の年間外来数14000人超)マンパワーの不足が慢性的で、本来の機能が十分に果たせない状況となっている。そういった環境での小児がん診療についての現状を調査し、支援につなげる方策を考案した。 2) 現状と今後の課題 フエ中央病院の過去データ調査では急性リンパ性白血病だけでも年間約30例程度の入院があり、とくに周辺のprovincialなエリアからの患者の診療も受ける状況となっているが、近年かなり地方の違う生活習慣をもつ(少数民族が多数存在する)エリアからの患者も扱うことが増えてきている。病棟の血液疾患の患者のうち1~2割はそういった患者でしめられてきており、医療インフラの不足や、その受診行動の違いから 来院時にはかなり重症感染を合併していたり、中枢神経浸潤など合併症を有する状況の患児が増加している。もっとも難渋するのは感染症の合併で、重症な状況にもかかわらず白血病治療の寛解導入を行うケースが増えている。リンパ性でなく骨髄性白血病の場合、初回寛解導入での厳しい抗がん剤治療(強い免疫抑制をきたす)で治療に堪えられず重症化する例もみられる。こうした初回治療時の疾患と合併症コントロールが一つの課題であると考えた。また、病床の運営上、こうした重症時期のみを中央病院で治療し、あとは地元の郡病院などで維持療法継続するなどの方策がとられるようになってきている。そのため、病院を中心に、地方の病院の医師の教育を目的に、セミナーが開催され(当院小児科も共催)地方での十分な治療継続を目標にしている。先にも述べたように遠隔地、とくに少数民族など、また経済的に厳しい状況におかれている子供など、医療へのアクセスの悪い人たちはどうしても診断が遅れること、治療拒否、疾患や治療の理解不足(家族、医療者ともに)が問題だが、この点では患者教育などにも力がおかれるようになってきている。主として日本からのサポートで、手洗いやうがいなどの感染を防ぐ方策や、栄養状態の改善などについて積極的な介入が行われ、患者家族の意識を高く保つことや、看護師のスキルアップへの努力が充実しておこなわれるようになってきている。医師の教育に関しても引き続きセミナー開催、人事交流などをおこなっていくことが重要と思われた。フエと当院小児科とで、実際の症例をはさんで、インターネットカンファレンスを開始したが、問題点としては病理診断(白血病なのかどうか、白血病のどの病型なのか)など、とくに診断に難渋する症例が次なる問題で、診断に関してはフローサイトメトリーの導入が最大の課題と思われた。検鏡での白血病の病型診断はある程度できているが、現状は表面マーカー染色にたよっており、現在、治療方針を決定するために、一般に行われている特殊なマーカーや染色体検査などが不十分であった。プロトコールに定められた治療薬の供給ストップや、コメディカルの看護、診療手技における問題点(静脈アクセスの確保)など、こうした小児がんの治療に関する不足、改善点について協議し、アドバイスを行った。ベトナム側からも積極的な方策が得られており、中心静脈ラインの導入などについて検討していく。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指13

研究課題名： 開発途上国の小児がんの診療レベルの向上に関する研究

主任研究者名： 山中 純子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
FDG-PET/CT for Detection of Extramedullary Disease in 2 Pediatric Patients with AML	Motohiro Matsui, Junko Yamanaka, Noriko Sato, Hiroyuki Shichino, Kazuo Kubota	J Pediatr Hematol Oncol	e-pub ahead	2015年
Salmonella Meningitis: a Report from National Hue Central Hospital, Vietnam	Đinh Quang Tuan, Pham Hoang Hung, Phan Xuan Mai, Tran Kiem Hao, Chau Van Ha, Nguyen Dac Luong, Nguyen Huu Son, Nguyen Thi Nam Lien, Junko Yamanaka, Noriko Sato, Takeji Matsushita	Japanese Journal of Infectious Diseases	68巻, 30-32	2015年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
1980年代後の当小児科における小児死亡の検討	佐藤典子、山田律子、大熊喜彰、田中瑞恵、瓜生英子、山中純子、七野浩之、松下竹次	第118回日本小児科学会学術集会	大阪	2015年4月
MRD study on ALL in Japanese Pediatric Leukemia Study Groups	Yamanaka J, Yamaji K, Yokota S, Hori T, Yamada T, Watanabe A, Ogawa C, Horibe K, Koh K, Tsurusawa M	26th Annual Meeting of the International BFM Study Group	Budapest, Hungary	2015年5月
ベトナム国フエ中央病院小児科における小児がんを対象とした国際協力の取り組み	七野浩之、山中純子、松井基浩、山田律子、大熊喜彰、田中瑞恵、瓜生英子、佐藤典子	第62回日本小児保健協会学術集会	長崎	2015年6月
慢性骨髄性白血病の急性転化が疑われたminor BCR-ABL陽性の一例	山中純子、松井基浩、砂川ひかる、松浦潤、加藤弘規、田中瑞恵、瓜生英子、佐藤典子、松下竹次、七野浩之、嶋田博之	第57回日本小児血液・がん学会学術集会	甲府	2015年11月
腹痛を主訴に来院した胃原発と思われたBurkittリンパ腫の一例	田中瑞恵、山中純子、瓜生英子、佐藤典子、七野浩之、越永従、杉藤公信、古屋武史	第57回日本小児血液・がん学会学術集会	甲府	2015年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。