

### Ⅲ 研究 (1)

## 小児がんの治療を受ける子どもの知的能力と教育支援について

(国立成育医療研究センター)

#### 1. 小児がんの子どもの治療後の課題

近年、小児医療の領域において積極的に心理学的研究が進められている。特に小児がんは難病として高度に専門的な治療を要する。そのため、治療法に関する医学的な研究の推進と合わせて、子どもが生命の危機に晒されることに対する臨床心理学的な支援の研究も求められている。さらに、子どもの命が助かった後の遅発性の影響 (late effects) の研究は、特別支援教育に連結させる必要があることも明らかになってきている。

まず、小児がんが他の疾患と異なる特徴を持つことを理解するために、疫学的な観点からその罹患率について整理する。総務省統計局 (2015) によれば、日本の 15 歳未満の子どもの人口は 1,617 万人である。本邦における小児がんの発症頻度は、毎年 2,000 人から 2,500 人ほどであると推定されている (瀧本, 2011)。よって、ほとんどの親にとって自分の子どもが小児がん罹患する確率は極めて低いと考えられる。しかし、子どもたちが亡くなる原因の第二位は小児がんである。死亡原因の第一位は交通事故、窒息、転倒や転落不慮の事故 (厚生労働省, 2015) であり、これらは疾患ではない。つまり、小児がんは希少疾患ではあるとはいえ、罹患すれば長期生存が難しくなるかもしれないことを表している。このことが、小児がん罹患した子どもの救命が優先され、教育が後回しになりやすかった背景の一つと考えられる。

確かに、成人のがんの治療や医療環境と比較しても、小児がんは致死性が高いという点では同じである。だが、小児がんには成人のがんにはない特徴がある。それは生後間もなくに発症するがんさえあり、そのときには患者本人が幼いという特徴が挙げられる。小児がんの発症の年齢分布は乳児期が最も多く、2 歳時に 2 つ目のピークを認め、その後は漸減し 10 歳頃から再び上昇する変則 W 字型のカーブが形成されることが知られている (石井, 2009; 多和, 2010)。これは小児がんが単一の疾患ではなく、腫瘍の発生母地の違いや腫瘍細胞の性質により好発年齢が異なる幾つかのサブグループから構成されているためと考えられている (藤本, 1999; 中川・大喜多, 2008; 篠崎, 2008)。例えば、出生時から幼児期にかけて発症のピークを迎える小児がんには、神経芽腫や網膜芽腫、ウィルムス腫瘍などがある (池田, 2007)。このうち神経芽腫は副腎や交感神経節から発生する腫瘍である。年間 180 人ほどの発症と推定され、90% が 5 歳までに診断される (滝田, 2011)。だが、年長児の治療率はいまだに 30% から 40% 程度に留まっている (清谷・熊谷, 2007)。ほかにも、網膜芽腫という眼球内に生じる腫瘍がある。これは年間わずか 80 人程度の発症と推定されている (鈴木, 2007)。網膜芽腫の場合、視力に直接影響するだけでなく、手術により眼球ごと摘出しなければならないこともある。そのため、命が助かっても、視力障害や義眼を装用した生活を強いられる場合が多い (鈴木, 2007)。一方で、年間 100 人ほどが罹患するウィルムス腫瘍 (腎芽腫) は生存率が 84.0% と良好である。だが、小児がんの中でも合併奇形の頻度が高いため、治療後は障害を持って生きていかなければならないこともある (陳, 2007)。このように、乳児と幼児、学童期という発症年齢に応じて、子どもの教育に対する課題も異なってくる。

## 2. 発症年齢と教育支援のニーズ

乳幼児期の子どもが小児がんに罹患した場合、小学校の入学前に入院治療を終えていることが多い。特に、3歳以前に小児がんの診断と治療を行っている場合、おおよそ小学校入学時には通常の生活を送っているであろう。そのため、親が就学前相談などで予め学習環境に対する配慮を相談すると、小学校生活が円滑に始められやすい。ところが、どのような配慮が必要になるのか、研究上もまだ見通しが明らかにされていない。親によっては就学前相談で校医や教員に小児がんの既往歴を伝えるが、学校側は小児がん経験者が要する具体的な合理的配慮に詳しくないため、親からの事前の相談が教育環境の調整につながらないことがある。子どもが乳幼児期に小児がんに罹患すれば、治療後5年間は外来通院による経過観察がある。その間に子どもが小学校に入学するので、外来の経過観察時に教育支援の受けかたや親向けのガイダンスがあるととても助かる。子どもが少なくとも5歳以上で診断と治療が始まった場合は、子どもに病院のなかにある学校の教育を受ける義務はなくても、親に教育支援について情報を提供しておくことは非常に有効なのである。

一方、小学生や中学生で小児がんに罹患した場合は、入院中に病院にある学校、学級で教育を受けることができる。1週間や10日程度の短期入院の子どもとは違って、小児がんに罹患した子どもは半年から1年ほどの入院治療を要する場合もある。そのような子どもにとって、学校の勉強を継続できるのは自信を保つのに重要である。退院後に、子どもが授業についていく自信がないために、学校には戻りたくないと思ってしまうのは自然なことである。それを防ぐためにも、入院治療中に提供される教育の意義は大きく、教員が小児がんの治療スケジュールと学習進度の両方を考慮して、授業を行っていくことは極めて重要である。最近では、子どもの退院直前に復学籍支援会議を積極的に行っている病院もあり、院内の教員と前籍校の教員が個別の指導計画を共有し、子どもの復学籍後の教育支援に役立てているケースもある。

以上のことから、二つの課題が指摘される。小児がんに罹患した子どもが幼児の場合、入院時に病院のなかにある学校と関わりが無くても、長期フォローアップ（外来の経過観察）時に就学を迎える。それにも関わらず、入院中に病院にある学校、学級と関わりがないため、親は病院にある学校、学級から特別支援教育に関する情報などを得て、就学相談に活かそうとは思いつかない。小児がんに罹患した幼児は、早々に特別支援教育の情報が必要になるので、少なくとも5歳以上の子どもの親には外来で特別支援教育の情報を提供してもよいかもしれない。もう一つの課題は、個別の指導計画の妥当性である。指導計画には学習の進捗状況も書かれているが、治療の影響や情緒的安定性や行動的特徴が学校環境でどのように表れる可能性があるのかまでは書かれていない。つまり、どのようなリスクがあり、そのリスクをどのような教育や環境調整によって予防し、さらには、どのような結果を想定するのかについて検討されることは少ない。それこそ、教員一人ではそこまでの計画書は作成できず、他職種の連携が必要になってくるからである。したがって、病院のなかにある学校の課題は、幼児の親も特別支援教育の情報提供の対象になりうること、つまり、対象となる親のすそ野を少し広げる必要があることと、個別の指導計画の作成に他職種を巻き込む必要があるということである。

特に、教員と臨床心理士との連携は個別の指導計画の妥当性を上げるのに役に立つであろう。それは臨床心理士の実施する認知機能の検査結果を個別の指導計画の作成に反映させることができるからである。小児がんのなかでも小児 ALL（白血病）標準リスク群では、治療後の生存率

は80%にまで向上している。そうすると、入院時に、おおよそ復学籍までを射程に入れて治療を行うことになる。つまり、救命の先の生活の質(QoL)までをも検討するようになったのである。そのような背景の中で、退院後の子どもが学校での課題の理解に困難を覚えるようになったり、課題を終えるのに他の児童よりも時間がかかるようになったりすると、知的な能力の問題が注目されるようになった。ここでいう知的な能力とは、ウェクスラー式知能検査の考え方で定義される「課題解決能力」である。ウェクスラー式のなかでも WISC-IV 知能検査は、結果の国際比較が可能であるため、小児がんの治療に伴う認知機能障害を調査する臨床研究において最もよく用いられている。WISC-IV 知能検査では全検査 IQ で示す能力と、4つの大きな領域から構成される能力を測定する。4つの領域とは、言語能力を測定する言語理解指標 (VCI)、具体物を操作したり、非言語的に問題解決したりする視覚刺激処理を扱う知覚推理指標 (PRI)、短期記憶を測定するワーキングメモリー指標 (WMI)、認知処理の効率を測定する処理速度指標 (PSI) である。

### 3. 知的能力への影響

小児がん治療に伴う認知機能障害については、最も頻度の高い小児がんである脳腫瘍や ALL において研究が進んでいる。このうち脳腫瘍については、原疾患の浸潤や外科療法、放射線療法の影響が混在するため解釈が難しい面もあるが、ALL においては頭蓋の予防照射を行わない(化学療法のみ)場合でも、注意 (attention)、情報処理速度 (processing speed)、記憶 (memory、特に作動記憶 working memory)、言語理解 (verbal comprehension)、視覚-運動協応 (visual-motor integration) などに障害がみられる一方で、知能 (global IQ) は比較的保たれるという報告が多い。このような小児がんに伴う認知機能障害は、放射線療法 (特に頭蓋照射)、化学療法、外科療法、造血幹細胞移植など、小児がん用いられる種々の治療が、発達の途上にある小児の脳に影響することによって生じることが知られている。

現在、海外では子どもたちの認知機能の変化を ALL 治療の影響と関連づけて調査が行われている。たとえば、Brown らの研究は43人の ALL 経験者の言語性 IQ は98.2であるのに対し、動作性 (非言語性) IQ は92.2であったことから流動性能力が低くなると報告した。さらに、Krull らは流動性能力の中でも注意力が脆弱になると指摘した。Raymond-Speden らは ALL 化学療法 + 照射、ALL 化学療法のみ、喘息、健常児の4群の検査結果を比較し、ALL 経験者の得点がかつても低かったことを示した。これらの研究のメタアナリシスから、Butler らは実行機能と認知的処理と流動性能力の障害が一次的に生じ、それによって、知識のような結晶性能力が二次的に弱くなると主張している。かつて広く ALL 治療に用いられてきた頭部放射線照射は認知機能に影響を及ぼすことが知られているが、小児 ALL では今日、化学療法のための治療が標準となりつつある。非照射の ALL 治療の場合、認知機能への影響があるとする報告が多い一方で、否定的な報告もみられる。

このような化学療法による認知機能障害の主要な原因薬剤の一つとしてメソトレキセート (MTX) が知られている。MTX の中枢神経毒性についてはミエリン代謝に対する影響 (脱髄) をはじめとする種々の機序が知られているが、成長期の小児にあっては髄鞘化に対する影響も大きいと思われる。すなわち、高次脳機能を支える前頭葉の髄鞘化は青年期が終了するまで続くため、注意や作動記憶などの前頭葉が関係する認知能力は治療の影響を受けやすく、また髄鞘化の障害や脱髄が生じると情報処理速度が低下し、認知の処理が緩慢になり、その結果として頭の中

で情報がまとまりにくくなる。ところが、Butler らの流動性能力の障害説は、かつて治療を受けた ALL 経験者と健常者（IQ 平均 100、標準偏差 15）の横断的な一時点におけるデータの比較が基になっている。そのため、ALL 経験者とされる群はもともと得点が低かったのか、治療の後に得点が低くなったのかは不明である。

#### 4. 国立成育医療研究センターと協力機関で実施している研究プロジェクトの意義

現在進めている研究プロジェクトでは、プロスペクティブに同一個人内の能力の推移を追い、各能力の関連について検討を行う目的のもとに、標準リスクの急性リンパ性白血病の子どもの知的能力の推移について検討することを試みる。これまでの報告から、認知機能への影響（late effects）は治療後数年経ってからも生じ得るとされているため、4 年間にわたり年 1 回 WISC-IV 知能検査を実施する。

ただし、臨床研究として定期的に検査を実施する場合は、その履歴（学習）効果に注意をしなければならない。基本的に知能検査は、年齢相応に能力が伸びていると、検査間で得点は変化しない。そのため、得点が上がった場合は能力が伸びていることが考えられる。しかし、前回の検査からあまり時間が経っていない場合は、検査課題を記憶してしまっているために得点上がるという履歴効果が生じることがある。そのため、検査者は得点の上昇の解釈を正しく行う必要がある。

以上のような背景のもとに、本研究プロジェクトでは、標準リスク ALL の治療が、小児の認知機能に及ぼす影響を調べることを主なエンドポイントとし、これに加えて、頭部 MRI での白質脳症所見との関連、および母親側の要因としてメンタルヘルスと家庭環境との関連の調査を副次的なエンドポイントとして実施する。以下にそれぞれの背景について説明する。

##### （ア）治療が認知機能に及ぼす影響

小児 ALL においては、治療後 2～5 年後に出現する遅発性の認知機能障害が問題となってきた。具体的には、注意力、集中力、継時処理能力、記憶力、言語理解、視覚-空間把握能、視覚協働運動、順序立てる能力などが障害されやすいとされている。この認知機能障害を生じうる薬物の一つとして注目されているのが、メソトレキセートである。メソトレキセートは葉酸代謝拮抗剤であり、ALL 治療においては髄注や大量療法によって中枢神経再発予防や維持療法に使用されている。本研究では、放射線照射による影響を除外するため、治療プロトコルによらず照射が行われることがないと考えられる ALL の標準リスク群患児を対象として、化学療法単独の認知機能に及ぼす影響を調べる。特にメソトレキセートの投与方法および髄注の回数は、治療プロトコルによって異なるため、それによる違いの有無についても探索的に検討する。

##### （イ）白質脳症所見との関連

ALL の治療に伴って、頭部 MRI 画像上の変化がみられ、これが認知機能の障害と関連している場合もある。本研究では特に、頭部 MRI での白質脳症所見の有無とその影響について検討する。メソトレキセートの投与量と投与回数は画像上の白質変性所見と関連しているとされる。すなわち、投与量や回数が増えるほど、影響を受ける白質の範囲は広くなり、白質脳症様の画像所見も進行するが、メソトレキセートの投与治療終了後 1 年半までに画像所見は改善することが多い。ただし、画像所見が改善しても、以後の認知機能に影響を及ぼしていないかどうかは明らかにされていない。また、メソトレキセートは脳白質の中でも注意力の維持に関係するメカニズムに影響を及ぼしうる

と考えられており、障害された白質の領域と大きさは、特に注意力の障害と相関している。

ただし、治療を受けた患児の全員が認知機能の低下をきたすわけではないので、メソトレキセートの葉酸の活性阻害療法の薬理学や薬物動態における生物学的個体差の関連もあるかもしれない。本研究では遺伝的素因を調べることはないが、メソトレキセートをはじめとする薬物治療に関連した白質脳症所見の合併が知的能力を予測する変数となりうるかどうか、そして変数になりうる場合には、その予測力を検討する。

#### (ウ) 母親のメンタルヘルスと家庭環境

認知機能（および知能）を解釈するとき重要な観点が二つある。一つは知的機能と適応技能であり、この双方の障害があってはじめて知的（認知的）に障害があると判断される。つまり、知能指数だけで安易に判断することはできない。もう一つは、適応技能は、本人の能力だけではなく、本人とその人の所属する社会との関係によって判断されるということである。たとえば、小児 ALL 標準リスク群で同じ治療を受ける患児 A と患児 B がベースラインで同じ知能指数を示していたとし、患児 A の家庭が積極的に支援し、教育や社会制度をよく整備されている一方で、患児 B への支援や保障制度が不十分だとする。こうした場合、患児 B のほうが患児 A よりも適応技能の制約が大きく、ベースライン以降の知能の伸びにも影響していくことが予想される。すなわち、認知能力（および知能）を解釈する際には、生来的なもの、治療の影響、環境の影響を鑑みる必要がある。そのとき、家庭環境および母子関係の要となる母親のメンタルの状態も、子どもが能力を発揮するときに影響を及ぼしうるため、母親について家庭環境とメンタルヘルスに関わる調査も行う。

以上のように、本研究プロジェクトでは、放射線治療や外科的手術のない、化学療法単独の小児 ALL 治療を受けた子どもを対象に、治療の認知機能への影響を検討だけでなく、その推移を母親の状態も加味して把握・分類する。

## 5. 結語

小児がんの発症年齢が乳幼児期と学童期で教育のニーズが異なる。幼児期での入院治療中は、子ども自身は教育との関わりがない。しかし、小児がんの治療に付随する遅発性の影響（late effects）を考慮すると、親が幼児の入院中から教育の情報を得られるようにすることは支援の第一歩になると考えられる。また、学童期の子どもに対する入院中の教育は復学籍時までの自信を維持したり、認知的な能力を伸ばしたりする貴重な機会になると思われる。したがって、個別の指導計画の作成時に、病院のなかにある学校の教員と臨床心理士が連携して、臨床心理士が認知機能の諸検査から能力を推定し、教員がそれに見合った学習指導計画を立て、計画の遂行を前籍校に依頼できれば、治療後も子どもの知的な能力を伸ばしていくことが可能であろう。

注1. 推定というのは、2015年現在において日本全体で小児がんを統括するデータセンターがないために実数として把握されないゆえんである。しかし推定とはいえ、小児がんが子どもの死亡原因の第二位であり、致死的となる可能性が高い疾患であることには変わりがない。

注2. 一般に疾患名に「芽腫」とつく腫瘍は小児特有のものが多く、これらが成人で発生することはきわめて稀である（小田，2001）。

（佐藤 聡美）

## 引用・参考文献

- 池田均 (2007). 小児の肝腫瘍. 肝胆臓. 55, 285-290.
- 石井栄三郎 (2009). 小児がん—小児がんの疫学と発生要因—. 小児口腔外科, 19, 1-13.
- 清谷知賀子・熊谷昌明 (2007) 神経芽腫の特徴についての理解. 野村和弘・平出朝子 (監) がん看護実践シリーズ 13—小児がん (pp204-214) 東京: メヂカルフレンド.
- 篠崎哲也 (2008). 骨・軟部腫瘍の化学療法. 外科治療, 98 (増刊), 771-777.
- 鈴木茂伸 (2007) 網膜芽腫の特徴についての理解. 野村和弘・平出朝子 (監) がん看護実践シリーズ 13—小児がん (pp152-161) 東京: メヂカルフレンド.
- 滝田順子 (2011). 神経芽腫の分子病態と ALK 遺伝子の異常. Pharma Medica, 29, 45-49.
- 瀧本哲也 (2011). 臨床試験と観察研究のデータマネジメント. 小児外科, 43, 1154-1158.
- 多和昭雄 (2010). 急性骨髄性白血病. 小児科診療, 73, 1339-1346.
- 陳 基明 (2007) ウィルムス腫瘍の特徴についての理解. 野村和弘・平出朝子 (監) がん看護実践シリーズ 13—小児がん (pp112-121) 東京: メヂカルフレンド.
- 藤本純一郎 (1999). 新分類からみた小児のリンパ腫. 病理と臨床. 17, 463-469.
- Brown RT, Madan-Swain A, Walco GA, et al: Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. J Pediatr Psychol, 23(5): 333-340, 1998.
- Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. J Pediatr Psychol, 30: 65-78, 2005.
- Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM, et al: Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 31: 2182-2191, 2013.
- Raymond-Speden E, Tripp G, Lawrence B, et al: Intellectual, Neuropsychological and Academic Functioning in Long-Term Survivors of Leukemia. J Pediatr Psychol, 25(2): 59-68, 2000.