

こどものことを
もっと知ろう

流用

スミベタ・文庫白スミ
13a 見出し MB 31

449 311

色ベタ+スミ40% 160 311
56a ロダンB 311

第 83 回

小児の白血病

亀井 美智

KAMEI, Michi

名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野

スミ10% 14 311
68 311 77 311
183 311

15a 新ゴM 311

10a 見出し MB 311

14 311

9a 新ゴR

色70%+スミ20%

麻酔科医：急性リンパ性白血病治療中の小児患者さんが虫垂炎を発症し、手術のための麻酔を予定しています。小児の白血病の診断と治療はどのように行っているのでしょうか。

小児科医：白血病治療中に虫垂炎を発症することはまれですが、化学療法による消化管粘膜障害、好中球減少症、薬物関連性の便秘などが虫垂炎の原因であると推測されています¹⁾。化学療法中は、感染症をはじめとして、さまざまな合併症が起こることが予測されるため、支持療法が重要です。手術が必要な場合でも、抗菌薬投与などの適切な投与により多くは安全に介入することが可能です。

12 311 色ベタ+スミ30% (以下同)

流用 (以下同)

はじめに

白血病は、悪性の血液疾患であり、固形腫瘍を含む小児がんのうち約30～40%を占めます。小児の白血病は、急性リンパ性白血病 acute lymphoblastic leukemia (ALL) が多く、急性骨髄性白血病 acute myeloid leukemia (AML) が続きます。慢性骨髄性白血病 chronic myeloid leukemia (CML) は骨髄増殖性疾患に分類され、成人に多く、小児の腫瘍性血液疾患のうち約2%です。ここでは、白血病の中でも小児のALLを中心に、診断と治療、最近の動向などについて説明します。

疫学

日本2024年の小児血液・がん学会登録では、20歳未満の腫瘍性血液疾患登録数の年間発症数は

801例の登録があり、ALL関連疾患は年間408例で、そのうちBリンパ芽球性が多く、AMLおよび関連疾患は年間173例です。小児ALLの発症ピークは1歳～5歳で、5年全生存率は、1960年代後半では50%に満たない成績でしたが、目覚ましい治療の開発により、2007年以降は90%以上まで向上しています²⁾ (図1)。

臨床症状

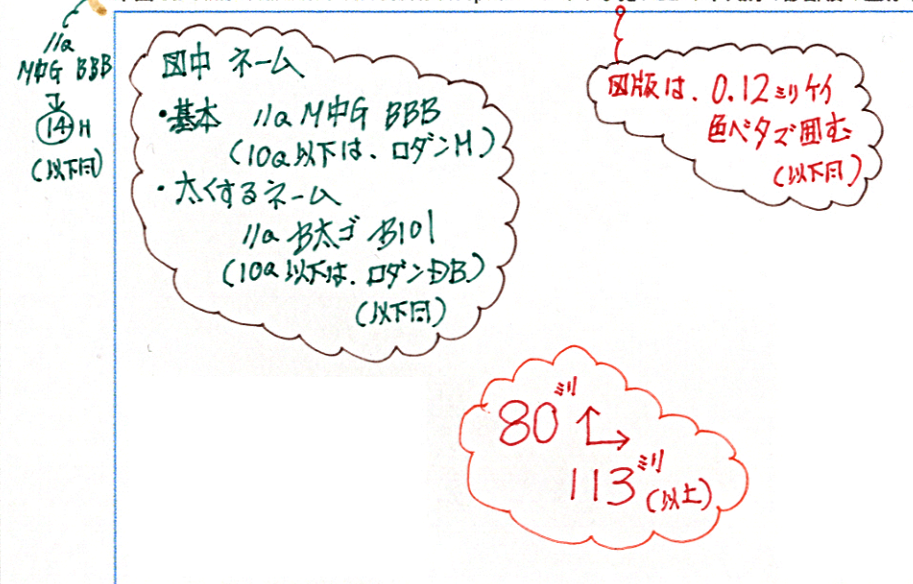
白血病の初発症状で最も多いものは、発熱や骨痛です。骨髄中に白血病細胞（異常な芽球）が増加することで、正常な造血機能が低下し汎血球減少をきたすため、免疫力低下による感染症や貧血、出血傾向や、末梢血中に芽球増加を認める場合もあります。白血病細胞の臓器浸潤により肝腫大や脾腫大、腎腫大、リンパ節腫脹を認める場合も多く、まれに精巣腫大を認める場合もあります。

ALLのうち、T細胞性ALLでは、しばしば胸腺の腫大をきたすため、縦隔症候群 mediastinal syndrome による呼吸や循環の急速な悪化を引き起こす危険性があり、鎮静や全身麻酔は慎重な管理が必要です。

診断

白血病を疑った場合、骨髄検査を実施し、芽球の増加により診断します。そのほか骨髄の細胞密度、芽球の形態や免疫学的検査（表面マーカーな

▼図1 小児急性リンパ性白血病に対する治療成績の変遷（文献3より、改変）
米国 St. Jude Children's Research Hospital における小児 ALL の年代別の診断後の生存率。



ど）、細胞遺伝学的検査などを実施します。さらにCTやMRIなどの画像検査による臓器浸潤の有無や、髄液検査による中枢神経浸潤などの評価を行い、白血病の診断とリスク分類を行います。

予後予測因子

ALLでは、診断時の年齢が1歳以上10歳未満、白血球数5万/ μ L未満を標準リスク、それ以外を高リスクとすることが一般的です (NCI/Rome 基準)³⁾。芽球増加が著明な場合は中枢浸潤のリスクが高く、中枢浸潤がある場合は予後不良因子とされています。生物遺伝学的検査による特定のキメラ遺伝子の有無、染色体の数や、治療開始後のステロイド（プレドニゾン）による治療反応性、骨髄中の微小残存病変 minimal residual disease (MRD) の有無なども評価し、リスク分類に合わせた治療を行います。

治療

小児のALLの治療は、主に入院治療として寛解導入療法、強化療法、再寛解導入療法と、外来治療を中心とした維持療法による多剤併用療法を行

います (図2)。骨髄の芽球割合が5%以下の場合、寛解と判定されます。現在は寛解後の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) を用いたMRDの評価は保険適用となっています。近年では、次世代シーケンシング (NGS) による 10^{-4} から 10^{-6} レベルの高感度で正確なMRDの検出が可能となり、今後の臨床応用も期待されています。

中枢浸潤に対する最も確実な手段は中枢神経への放射線治療ですが、照射により二次がんなどの重篤な晩期障害が高頻度に出現することが明らかになり、現在では、化学療法に大量メトトレキサート療法や脳脊髄液注射を組み込むことで、中枢神経浸潤の予防や治療効果が示されています。

通常、小児ALLでは、初発時の化学療法（一次治療）により治療効果が得られ、寛解を維持できた場合、造血幹細胞移植（同種造血細胞移植）は行いませんが、予後不良因子がある場合や、再発、難治性の場合には造血幹細胞移植を検討します。

主な合併症と対応

腫瘍崩壊症候群 (TLS) ～13.5a ロダンB 311 (以下同)

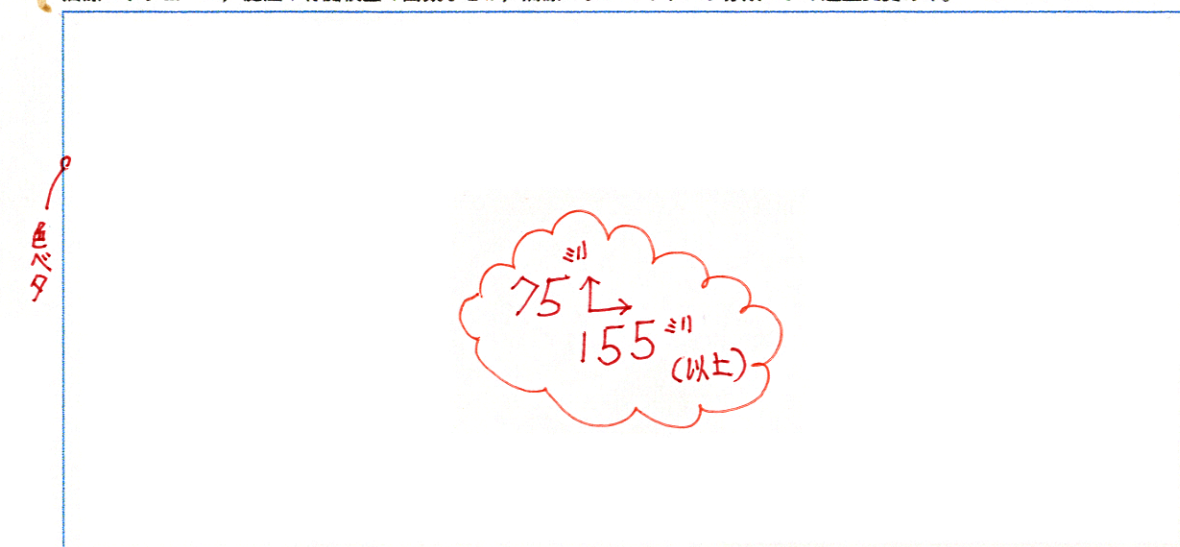
小児ALLにおいて治療開始時に特に注意すべき合併症は、腫瘍崩壊症候群 tumor lysis syndrome

色70%+スミ20%

こどものことを もっと知ろう

活用
(以下同)

54 図2 小児急性リンパ性白血病治療の概要(シエマ)
治療スケジュール、髄注や骨髄検査の回数などは、治療レジメンやリスク分類により適宜変更あり。



(TLS)です。急速に腫瘍が崩壊することで、高尿酸血症、高リン血症、高カリウム血症をきたし、腎不全、不整脈、痙攣などを引き起こすことがあります。TLSは治療開始から12～72時間以内に発症するとされており、致命的になることもあるため、定期的なモニタリング、十分な補液と利尿、高尿酸血症への対策、電解質管理を行う必要があります。発症した場合は速すみやかな対応を行い、血漿交換が必要な場合もあります。

骨髄抑制 色ベタ 70%+20%

ALLの化学療法では、骨髄での白血病細胞による正常造血能の低下や化学療法の影響により骨髄抑制を認めます。貧血や血小板低下をきたすため、頻回に輸血を実施する必要があります。ヘモグロビン値(Hb)7.0～8.0g/dL、血小板数(Plt)1～2万/ μ Lを維持することで治療の継続が可能です。小児では、成人と比較して鼻出血の頻度や治療中の活動性が高く、やや高めの維持が必要な場合もあります。好中球低下による感染症に対して、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤を投与することもあります。AMLでは白血病細胞の増殖に影響を受ける場合があるため、コントロール可能な場合では一般的に使用しません。

感染症 色ベタ 70%+20%

ALL治療中に骨髄抑制をきたし、発熱が出現した場合は、直ちに抗菌薬を投与することにより症状が改善し、死亡率が低下することが明らかとなっています。好中球が500/ μ L未満で、38℃以上の発熱を認める場合、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (FN)と診断します。FNと診断した場合は血液培養を含む各種検査を行い、真菌感染症を含む感染症の評価を行うと同時にメロペネム、タゾバクタム、ピペラシリンなどの広域抗菌薬をすみやかに開始することが必要です。

感染症の診断には、バイタルサインや身体所見のモニタリングに加え、培養検査、画像検査による膿瘍の有無や炎症部位、感染巣や起因菌を同定し、感受性のある抗菌薬を使用しますが、それらの特定が困難な場合もしばしば経験します。細菌感染の起因菌は従来、緑膿菌、大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌で占められていましたが、近年はグラム陽性球菌の頻度が高くなり、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌などが上位を占めるようになってきました。

感染症予防としては、成人ではレボフロキサシンの有効性が示されていますが、小児では適応はありません。抗菌薬治療の長期化が避けられない場合も多く、耐性菌の増加も懸念されています。

化学療法中は、細菌感染症のみならず、ニューモシスチス肺炎や、真菌症感染、ウイルス感染のリスクも高いので、治療中は、ST合剤や抗真菌薬などの予防投与を行い、症状などのモニタリングと早期診断、診断時は症例ごとの適切な治療が望まれます。

凝固異常

ALLの治療に用いるアスパラギナーゼ製剤(L-Asp, PEG-Aspなど)により、アスパラギンが欠乏し、タンパク合成阻害により、血液凝固系のバランスも崩れます。各種血液凝固因子やアンチトロンビンなどの凝固制御因子が減少することにより、静脈血栓症を発症することがあります。特にALL治療に含まれるステロイドの併用や、血栓症の遺伝的素因などは危険因子とされています⁹⁾。頭蓋内の静脈血栓症による頭蓋内出血や痙攣発作を認めることもあり、血液検査による凝固系のモニタリングを行い、適切に新鮮凍結血漿(FFP)やアンチトロンビン製剤を補充することが重要です。

その他

アスパラギナーゼ製剤による薬剤性肺炎も注意すべき合併症です。化学療法のステロイドによる血圧の上昇や、アスパラギナーゼ製剤による β 細胞の障害とステロイドによるインスリン抵抗性により血糖上昇もしばしば認められます。さまざまな合併症に対してすみやかな対応療法が必要です。

化学療法による悪心に対しては、制吐薬による予防が可能です。セロトニン拮抗薬、アプレピタントなどの制吐薬などを適宜使用します。日本では小児に適応がありませんが、海外ではオランザピンの安全性や効果も示されています⁷⁾。

新たな取り組み

日本の1歳～19歳の小児ALL患者を対象に2012～2017年に実施されたJCCG ALL-B12臨床研究⁸⁾では、いずれのリスク群においても、従来の化学療法の強化では治療成績の向上が認められないことが示されました。しかしながら再発ALLの5年無イベント生存event-free survival (EFS)率は約50%と悪く、再発・難治性ALLに対して、

CD3/CD19 バイスベシフィック抗体^{*}であるブリナツモマブ、CD22を標的とするイノツズマブ オゾガマイシンなどの特定の分子を標的とした治療薬の開発が進み、近年保険適用となりました⁹⁾。今後の治療成績の向上については、国内外での臨床研究などの成果が期待されるところです。

フィラデルフィア(Ph)染色体陽性(BCR::ABL1)のALLは予後不良とされていましたが、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)併用による治療開発が進み、小児でも第二世代TKIダサチニブ併用の臨床試験(Japan Registry of Clinical Trials: CRB4180009)の結果が待たれます。再発・難治性のCD19陽性ALLに対する新たな免疫細胞療法として、chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T)療法が近年保険適用となりました。CAR-T療法は、患者から採取したT細胞に、遺伝子組み換え技術によって、白血病細胞に発現するCD19を認識するレセプター遺伝子とシグナル伝達分子の遺伝子を導入したT細胞を患者へ戻す免疫細胞療法です。効果的にCD19陽性の白血病細胞を攻撃することが示されています¹⁰⁾。

また、全ゲノム解析などの進歩により、ほとんどの小児ALL細胞は何らかの細胞遺伝学的異常をもつと推測されています。血液腫瘍疾患を対象とした造血器腫瘍遺伝子パネル検査が、日本で2025年に保険適用となったことで、今後さらに個別化医療が進むことが期待されています。

患者支援体制と 長期フォローアップ

小児期の悪性疾患の治療は、その後の学校生活や、友だち、社会との関係に影響を及ぼすリスクがあります。治療後に元の生活にスムーズに移行できるよう、院内の保育士、子ども療養支援士、院内学級教諭が年齢に合わせてかわり、配慮することが重要です。近年では治療成績の向上により、サバイバーの社会復帰後の課題や晩期合併症も明らかになってきています。化学療法や放射線療法による妊孕性の低下や二次がん¹¹⁾、アントラサイクリン系製剤などによる心毒性など¹²⁾、晩期合併症のデータが集積されつつあり、妊孕性温存術や薬物による毒性軽減による二次がんのリスク回避が試みられています。サバイバーに対する長期フ

◆こどものことをもっと知ろう

9a 47:B

* バイスベシフィック抗体：2種類の異なる抗原部位に同時に結合できる人工抗体医薬品です。がん治療では、がん細胞と免疫細胞の橋渡しによる抗腫瘍効果が期待されています。

9a 47:B
9a 47:B
12w 誌

こどものことを もっと知ろう

フォローアップの必要性や、小児期から成人期医療につなげる移行期医療（トランジション）も今後の課題です。また、小児への緩和ケアは、ターミナルケアだけではなく、罹患早期から治療中のイベントに対する身体的、心理的苦痛や、小児期の発達、治療後の社会復帰も視野に入れた支援や介入が必要なため、名古屋市立大学病院では、診断後早期から小児緩和ケアチームによる支援を行っています（図2）。小児の白血病を含む悪性腫瘍の治療では、院内の医療者チームのみならず、ソーシャルワーカー、かかりつけ医、学校や職場などの協力も得て支援していく必要があると考えます。

12.5a 見直し MB31

文献 8ページ

11a
12.5a
15.4

1. von Mersi H, Benkő T, Boztug H, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis in 21 pediatric hematology and oncology patients at a tertiary care cancer center. Sci Rep 2021 ; 11 : 12170.
2. 日本小児血液・がん学会 学術・調査委員会 20 歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究・疾患登録 2024 年診断症例集計. 2025 年 5 月. <https://www.jspho.org/pdf/2023.pdf> (2026 年 4 月 2 日閲覧)
3. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med 2021 ; 10 : 1926.
4. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 18-24.

5. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. Support Care Cancer 2008 ; 16 : 1085-8.
6. Bouzad C, Duron S, Bousquet A, et al. Peripherally inserted central catheter-related infections in a cohort of hospitalized adult patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2016 ; 39 : 385-93.
7. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2016 ; 375 : 134-42.
8. Kato M, Okamoto Y, Imamura T, et al. JCCG ALL-B12: Evaluation of intensified therapies with vincristine/dexamethasone pulses and asparaginase and augmented high-dose methotrexate for pediatric B-ALL. J Clin Oncol 2024 ; 43 : 567-77.
9. Badar T, Luger SM, Litzow MR. Incorporation of immunotherapy into frontline treatment for adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2025 ; 145 : 1475-84.
10. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer Discov 2022 ; 3 : 66-81.
11. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer : findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 2356-62.
12. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004 ; 351 : 145-53.



今後の連載予定

- 小児の結核：大阪はびきの医療センター 小児科 亀田 誠
- 小児の虫歯：愛知学院大学歯学部 小児歯科学講座 名和 弘幸
- 水痘：国立成育医療研究センター 感染症科 庄司 健介
- こどものスキンケア：東京慈恵会医科大学基幹医療センター 小児科 堀向 健太

(以降も計画中)

12.5a
15.4
14.5