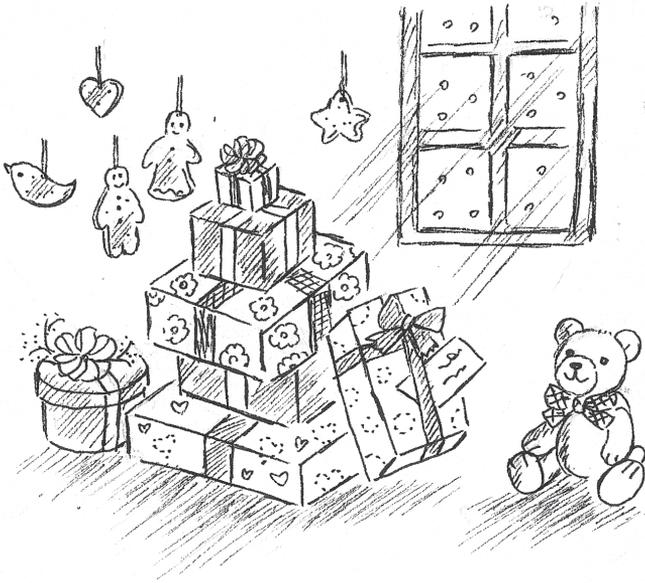


Ⅲ  
小児がんの治療



## 1 化学療法

がんの治療法には、薬（抗がん剤）でがんを治そうとする化学療法と、放射線をがん当てる放射線療法、がんを切り取ってしまう手術療法があります。子どものがんは抗がん剤が効くタイプのものが多いので、化学療法を行うことは大変多いのです。

でも、目指す効果が出るだけではなく、出てほしくない、よけいな副作用も出てきます。副作用は避けられないのですが、化学療法のやり方や抗がん剤の量を時と場合に応じて使い分け、最も効果があつて最も副作用の少ない治療をめざします。

### (1) 化学療法の目的と種類

小児がんは最初から全身に病気が広がっている白血病のようなものから、どこか一カ所に出来ていてどこにも転移していない固形がんのようなまでさまざまです。でも、たとえ病気が全身に広がっていても、初めから転移していても、抗がん剤が効くことが多いので、多くの子ども

たちが化学療法で状況が良くなります。多くの白血病や悪性リンパ腫では、抗がん剤だけで治療することができません。

固形がんでは、がんを切り取る手術療法が必要ですが、がんがあまりに大きかったり大きな血管や神経などを傷つけてしまいそうな場合には、化学療法でがんを小さくしてから手術します。これは術前化学療法と呼びます。逆に、手術でがんを取りきれなかった場合はもちろん、手術しただけでは病気が再発する危険性の高い場合には、手術の後にも化学療法を行います。これは術後化学療法と呼ばれますが、小児がんの場合にはよく行います。むしろ、小児の固形がんの場合には、初めから無理なく十分に切り取れることは少なく、術前も術後も化学療法を行う場合の方が多いでしょう。取り切れた場合でも、術後も化学療法を行って再発を予防することが非常に多いし、とても有効です。

このような化学療法は、通常何度も繰り返します。小児がんは抗がん剤が効きやすいとはいっても、さすがに一回だけでは不十分だからです。行う回数は、がんの種類と見つかったときの病気の進み具合などでおおよそ決まっています。

固形がんでは、手術と化学療法、それに放射線療法を全部行うことは珍しくありませんが、それでも不十分で、超大量化学療法を行うことがあります。一回に非常に大量の抗がん剤を使う治療法です。この場合には化学療法の副作用から体を守るために、「造血幹細胞移植」(39～57ペ

「ジ」に書いてある自家末梢血幹細胞移植や自家骨髄移植を併用します。

急性リンパ性白血病の場合には、別々の呼び名のついた化学療法があります。最初に行うのが「寛解導入療法」で、骨髄の中から、顕微鏡では見つけられないくらいまで白血病の細胞を減らすのが目的です。その後、さらに白血病の細胞を減らすための強化療法や地固め療法、中枢神経再発予防などを経て、外来で長期間続ける維持療法で終了します。

悪性リンパ腫の場合にも同じような治療法を行うタイプがありますが、急性骨髄性白血病の場合は、維持療法はほとんどしません。

## (2) 抗がん剤の投与方法

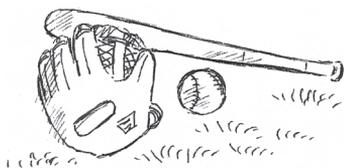
抗がん剤を注射する場合と飲む場合（内服）とがあります。注射には、静脈内注射（静注）や筋肉内注射（筋注）、皮下注射、髄腔内注射（髄注）などがあります。

静注には注射器で、さっと打ってしまう場合と時間をかけて点滴する場合があります。点滴といっても一時間くらいの場合もあれば、二四時間やそれ以上の時間をかけて点滴する場合もあります。治療効果を高めるために時間をかけることがありますし、副作用を軽くするために時間をかけることもあります。抗がん剤の種類や一回に投与する量によって使い分けますし、同じ薬の場合でも病気の種類によって点滴にかける時間を変えることがあります。

脳の中には脳室と呼ばれる空洞があり、それは脊髄（背骨の中）とつながっています。そこには脳脊髄液と呼ばれる水が、ゆっくり流れています。急性白血病は、その脳脊髄液の中に再発することがありますから、その中に直接抗がん剤を注射します。これが髄腔内注射（髄注）です。

抗がん剤は点滴したり筋肉注射したりいろいろな方法を使い分けますが、これは効果を高めた副作用を少なくしたりするためです。

抗がん剤には、注射剤しかないものと内服剤しかないもの、両方ともあるものなどさまざまですが、目指す治療効果で内服と注射を使い分けられます。飲み薬は腸から吸収されて初めて効果が出ますが、食事の前後に飲んではいけない、といった条件が付くことがあります。



### (3) 抗がん剤の種類

抗がん剤は、薬が効く仕組みや薬の作り方によって種類が分けられます。

#### ① アルキル化剤

この薬は種類が豊富で多くの小児がんに効果があります。たとえば白血病や悪性リンパ腫、脳腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、胚細胞腫瘍などです。

この抗がん剤は量を増やせば増やすほど効果が高まりますので、通常の化学療法だけではなく超大量化学療法にも使われます。

シスプラチンとカルボプラチンは白金（プラチナ）を含んでいます。シスプラチンは神経芽腫や骨肉腫には欠かせませんし、胚細胞腫瘍にも使われます。使った総量が多くなると、高い音が十分に聞こえなくなったり、腎不全になったりすることがわかっています。カルボプラチンは胚細胞腫瘍に使われます。聴力や腎不全への影響はシスプラチンほどではありません。

#### ② 代謝拮抗剤

この薬の数は少なく、主に急性白血病と悪性リンパ腫、骨肉腫に使われます。骨肉腫にはメトトレキサートだけが使われます。6-メルカプトプリンは一回の使用量にあまり幅はありませんが、メトトレキサートは少ない量から非常に大量までさまざまな量を使います。ロイコボリンと

いう薬を上手に使うことで副作用を大きく抑えることができます。シタラビンも一回の投与量に大きな幅があります。副作用を抑える薬はありませんが、この薬は体の中にはいると素早く壊されてしまうので、大量に投与しても短い時間で点滴すれば副作用は低く抑えられます。ゆつくり点滴する場合には少ない量で使います。

### ③ 抗がん性抗生物質

ドキシルビシンやダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ピラルビシンはアントラサイクリン系と呼ばれます。白血病と多くの固形がんの有効です。抗がん剤は繰り返し投与しますが、アントラサイクリン系は使った総量に注意して使います。総量が多くなると心不全が起こり、もとに戻らなくなってしまう恐れがあるからです。

アクチノマイシンDは横紋筋肉腫やウイルス腫瘍、ユーイング肉腫など限られた小児がんに使います。アントラサイクリン系のような心不全の心配はありません。

### ④ 植物性アルカロイド

その名の通り植物から取ってきたものです。

ビンクリスチンは急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、ウイルス腫瘍、ユーイング肉腫など多くの小児がんに使いますが、ビンブラスチンは急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫の一部だけに使います。エトポシドは急性白血病や多くの固形腫瘍に使われます。骨髄

|  | 主な適応疾患                                  |
|--|---|
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫瘍、ユーイング肉腫、ホジキン病  |
|  | 骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫                      |
|  | 白血病、固形腫瘍（造血幹細胞移植時）                      |
|  | 慢性骨髄性白血病、急性白血病、神経芽腫（造血幹細胞移植時）           |
|  | ホジキン病、神経芽腫                              |
|  | 脳腫瘍                                     |
|  | 脳腫瘍                                     |
|  | 神経芽腫、胚細胞腫、骨肉腫、肝芽腫                       |
|  | 神経芽腫、胚細胞腫瘍、各種固形腫瘍（自家骨髄移植時）              |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫                    |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫                        |
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫                            |
|  | ウイルス腫瘍、横紋筋肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫                |
|  | 急性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、悪性リンパ腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、肝芽腫 |
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫                            |
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫                       |
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫                            |
|  | 胚細胞腫、骨肉腫、ホジキン病                          |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫     |
|  | 悪性リンパ腫、胚細胞腫                             |
|  | 悪性リンパ腫                                  |
|  | 急性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍       |
|  | 慢性骨髄性白血病                                |
|  | 急性前骨髄球性白血病                              |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫                        |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫                        |
|  | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫                        |

表1 小児がんの薬——主な適応疾患と副作用

|           | 一般名 (商品名)            | 投与法              |
|-----------|----------------------|------------------|
| アルキル化剤    | シクロホスファミド (エンドキサン)   | 静注、内服            |
|           | イホスファミド (イホマイド)      | 静注               |
|           | メルファラン (アルケラン)       | 静注               |
|           | ブスルファン (ブスルフェクス)     | 静注               |
|           | ダカルバジン (ダカルバジン)      | 静注               |
|           | 塩酸ニムスチン (ニドラン)       | 静注               |
|           | ラニムスチン (サイメリン)       | 静注               |
|           | シスプラチン (ランダ、プリプラチン)  | 静注               |
|           | カルボプラチン (パラプラチン)     | 静注               |
| 代謝拮抗剤     | メトトレキサート (メソトレキセート)  | 静注、筋注、<br>内服、髄注  |
|           | 6-メルカプトプリン (ロイケリン)   | 内服               |
| 抗がん抗生物質   | シタラビン (キロサイド、サイトサール) | 静注、筋注、<br>皮下注、髄注 |
|           | アクチノマイシンD (コスメゲン)    | 静注               |
|           | ドキソルビシン (アドリアマイシン)   | 静注               |
|           | ダウノルビシン (ダウノマイシン)    | 静注               |
|           | 塩酸ピラルビシン (ピノルビシン)    | 静注               |
|           | ミトキサントロン (ノバントロン)    | 静注               |
| 植物性アルカロイド | ブレオマイシン (ブレオ)        | 静注               |
|           | ビンクリスチン (オンコビン)      | 静注               |
|           | ビンブラスチン (エクザール)      | 静注               |
|           | ビンデシン (フィルデシン)       | 静注               |
|           | エトポシド (ベプシド、ラステッド)   | 静注、内服            |
| 分子標的薬     | メシル酸イマチニブ (グリベック)    | 内服               |
|           | トレチノイン (ベサノイド)       | 内服               |
| ホルモン      | プレドニゾロン (プレドニン)      | 静注、内服            |
|           | デキサメタゾン (デカドロン)      | 静注、内服            |
| その他       | L-アスパラギナーゼ (ロイナーゼ)   | 静注、筋注            |

移植でも使うことがあります。

#### ⑤ 分子標的薬剤

非常に特殊な薬です。がんの種類によっては、がん細胞だけにしかない特別な遺伝子ができていることがあります。この薬は、その特別な異常だけに効く抗がん剤です。今のところ小児では少ない慢性骨髄性白血病や、急性前骨髄球性白血病だけに効くものがあります。

#### ⑥ ホルモン剤

本来は抗がん剤ではありません。ヒトは誰でも体の中で作っているものです。

プレドニゾンやデキサメタゾンはステロイドホルモンですが、急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫の細胞はステロイドで減っていきます。

#### ⑦ その他

リーアスパラギナーゼはアスパラギンを壊します。アスパラギンはタンパク質の基になるアミノ酸です。正常の細胞はアスパラギンが壊されても大丈夫ですが、急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫の細胞はアスパラギンが壊されてしまうと生きていけなくなります。

#### (4) 化学療法と支持療法

世の中には副作用がない薬は存在しないとさえ言えますが、抗がん剤ではなおのことです。代

表的な副作用には、吐き気や脱毛のほかに白血球減少や貧血、血小板減少といった骨髄抑制と、引き続いて起こってくる感染症などがあります。使う薬と量、それから使う薬の組合せや使うタイミングなどによって、副作用の出かたは異なります。抗がん剤の種類の中でも少しふれましたが、ある抗がん剤だけに起こる副作用もあります。

化学療法を行う際には、副作用を予防する方法や、あらかじめわかっている副作用には早め早めに対処する方法があります。これらを支持療法しじりょうほうと呼びます。たとえば、出血を予防する血小板輸血や白血球を早く増やして感染症を起こりにくくするG-CSFかりゅうきゆう（顆粒球コロニー刺激因子）、吐き気を強力に押さえる吐き気止め、細菌感染症が起こったときの抗生物質や真菌しんきん（かび）感染症に対する抗真菌剤、白血球が極端に減つてしまうときに入る無菌室、腎不全予防のための大量の点滴などたくさんあります。時と場合に応じた適切な支持療法なしでは現在の化学療法は行えないといえるでしょう。

（永利義久）



## 2 放射線療法

### (1) 放射線治療とは

放射線治療は、手術療法や化学療法と並ぶ、小児がんの治療の中で重要な治療法です。放射線は、細胞のDNAに作用して細胞分裂を止めることによって、腫瘍を縮小させます。

放射線治療に使われる放射線の種類で一番多く使われるものはX線です。これはリニアックと呼ばれる装置を使って治療が行われますが、胸部X線やCTなどの放射線診断のX線に比べて、高エネルギーのX線を使って身体の深部のがんを治療します。そのため厚い壁でおおわれた部屋で治療を受けます。従って、CTの時のように鉛の入ったプロテクターを着てお子さんのそばに付き添うことはできません。お子さんの様子はテレビモニターで見守ることができます。施設によっては、マイクで治療室内のお子さんに声をかけることもできます。また、治療室を出れば放射線は出ませんので、患者さんから被曝することはありません。

リニアックによる放射線治療は、多くの場合、一日一回10分程度の治療を週五回、数週間行います。

リニアック以外の放射線を用いた治療としては、ガンマナイフや粒子線治療などがあります。まずリニアックによる治療の流れと合併症などについて説明します。なお、流れについては一般的な方法について述べますが、施設によって多少の相違があることをご承知おきください。

## (2) 放射線治療はどのように行うのか

### ① 治療方法の決定

まず、放射線治療が効果的でふさわしいかどうかを検討します。放射線治療を専門に行う放射線腫瘍医せんしゅよういが、小児科や脳外科の医師などと相談をして検討します。

### ② 同意説明

外来で、放射線腫瘍医が、放射線治療の意義、方法、および合併症について、親御さんや年齢によってはお子さんにも説明します。十分な説明を受けた上で納得をしたら、同意書に署名してください。

### ③ シミュレーション

放射線治療を行うことになったら、放射線治療の照射範囲しょうしゃはんいを決定するためにシミュレーション

という作業を行います。これは、放射線を正確にがんの病巣に集中させ、周囲の正常組織への障害を減らすために行われるもので、時間はかかりますが、大切なものです。

### 治療計画(CT)の撮像

まず、CTを撮像さつぞうしますが、これは毎日の放射線治療を行う場合と同じ姿勢でする必要があります。また、頭部シエルなどの固定具を作成してからCTを撮ることもあります。その後皮膚や固定具に仮のマークを付けます。多くの場合、患者さんは一旦帰宅します。

### 治療計画

放射線腫瘍医および医学物理士という専門家が、放射線治療計画用のコンピューターで最適な治療方法について検討します。そして、医学物理士や診療放射線技師が、コンピューターで計算されたデータに間違いがないかどうかのチェックを行います。

### リニアック上の位置づけ

治療計画はコンピューター上の計画ですので、その治療計画通りに治療できるかどうか、実際のリニアック寝台に寝て、治療の時と同じ姿勢で、治療の確認作業を行います。その際、リニアックグラフィックという確認フィルムを撮像します。その後、確認写真で正しいと考えられた位置の皮膚面に、マジックなどでマークを付けます。このマークに従って日々の治療を行いますので、消さないように注意してください。

#### ④ 放射線治療開始

日々の治療は約10分程度かかります。三歳以下のお子さんは多くの場合、睡眠剤で眠った状態で治療します。

#### ⑤ 放射線治療科での経過観察

放射線治療中は、週一回以上の放射線腫瘍医による診察があります。また、放射線治療の看護師による医療面接も適当な頻度で行われます。これらは治療効果や急性合併症を専門的にチェックすることにより、照射線量しやうせんりょうを変更すべきかどうか、休止を置くべきかどうか、適切な症状しやうじょう緩和の処置が必要かどうか、などを検討するためです。

また、放射線治療は数カ月から数年後に晩期合併症ばんきがっぺいじょうが起ることが特徴です。放射線腫瘍医による定期的な経過観察がなされることもあります。

#### (3) 放射線治療の合併症

放射線治療は、放射線治療中におこる急性合併症だけでなく、数カ月から数年たってから出る晩期合併症も起ることが特徴です。急性合併症には、全身倦怠感けんたいかん、食欲不振などの全身症状のほか、放射線を当てている部分に起る局所症状があります。頭部を当てると場合は局所の脱毛、頸部けいぶを当てると場合は口内炎などが起こりますが、急性合併症は放射線治療が終了すれば多くの場

合治ります。

小児がんの晩期合併症として重要なのは二次がんです。数年から数十年後に起こるものですので、大人になってからの喫煙などの発がん因子を避けることが大切です。また、照射範囲の発育障害や不妊も問題になります。その他の合併症も治療ごとに異なりますので、詳しくは放射線腫瘍医にお聞きください。

#### (4) 骨髄移植の前処置としての全身照射について

特殊な放射線治療として、全身に照射することもあります。これは骨髄移植を行う際の前処置として行われるもので、白血病の細胞などを死滅させる効果と、免疫を抑える効果が期待されています。通常の放射線治療は10分程度の治療ですが、全身照射は晩期合併症を減らすために、一時間程度の時間をかけて行うことが特徴です。晩期合併症として、放射線肺臓炎、不妊、二次がん、甲状腺機能低下症、白内障、低身長、腎機能低下などが起こることがあります。

#### (5) 特殊な放射線療法について

放射線治療機器の進歩は著しく、放射線ががんの部分に集中できる装置が多数あります。ガンナイフは、コバルトによるガンマ線を使って脳の一部に放射線を集中させる装置です。サイバ

ーナイフはロボット工学に基づき、呼吸によって動くがんにあわせて放射線を集中できる装置です。また、近年IMRT（強度変調放射線治療）とよばれる治療も小児がんに応用されるようになってきています。これは、放射線の当たる範囲をいろいろな腫瘍の形にあわせて三次元的に治療できるもので、トモセラピーなどの専用機もあります。

粒子線治療は深部腫瘍に放射線を集中させることができるもので、小児がんの場合、二次がんの発生頻度を減らす可能性が期待されています。また、通常のX線やガンマ線より生物学的効果が大きく、通常の放射線で効果のない腫瘍、たとえば骨肉腫などに対しても効果が期待される放射線治療です。

このように放射線治療にはさまざまな治療法がありますので、疑問があれば専門家である放射線腫瘍医に相談してください。

#### (6) 疑問は放射線治療スタッフに聞いて

放射線治療は他の治療、たとえば抗がん剤や手術に比べてわかりにくい印象がありますが、実際には多くの小児がんが治療対象になります。放射線治療のスタッフは、どこの病院でも、患者さんが安心して治療を受けられるよう、こころがけています。疑問があれば、どんなことでも放射線治療スタッフに聞いて、安心して放射線治療を受けてください。

（副島俊典）

### 3 手術療法

小児がんのうち固形腫瘍では、多くのお子さんとで腫瘍の固まりを取り除く手術療法（腫瘍摘出術）が欠かすことのできない大切な治療となります。神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫、胚細胞性腫瘍（悪性奇形種など）、横紋筋肉腫を含む軟部腫瘍、脳腫瘍など種々の疾患に対し、小児外科を中心として、脳外科、整形外科、耳鼻咽喉科、泌尿器科など多方面の外科の医師が関わります。

#### (1) 手術療法とその時期

手術療法は重要な治療ですが、生命予後をより良いものとするために、多くの場合、化学療法や放射線療法と組み合わせで行われます。こうした集学的治療は、しばしば半年以上の期間を必要としますが、この過程の中で腫瘍摘出術を行う時期には、化学療法に先んじて全体の治療の始めの段階で行う場合と、化学療法などを先行させた後に集学的治療の途中や最後に行う場合があります。

### ① 化学療法に先んじて行う場合

腫瘍を摘出する際、隣接する正常組織や臓器を切除することなく比較的容易に操作できると考えられる場合には、治療の最初の段階で手術を行い、その後必要に応じて化学療法などを追加することが一般的です。サイズが小さく周辺の組織へ広がっていない（浸潤しじゆんしていない）腫瘍で、進行度で言えばステージⅠとかⅡに当たる早期のものが対象となります。腎臓や卵巣の腫瘍では、サイズが大きくても、概して全摘出がしやすく、手術を先に行うことが多いと言えます。また、乳児に発生した早期の神経芽腫などのように手術のみで治療を終了できるケースもあります。一方で、時には腫瘍破裂や他の切迫した状態で、緊急に腫瘍の摘出が必要と判断される場合もあります。危険性の高い状況で救命的な側面も持ちますが、状態の安定化とその後の治療を目指して行います。

### ② 化学療法を先行させた後に行う場合

腫瘍が大きく周辺の臓器に浸潤している場合や太い血管を巻き込むように成長している場合には、腫瘍を完全に摘出することが困難あるいは不可能であり、また完全摘出を行うことで一部の臓器の機能を永久的に損なうことがあります（たとえば膀胱ぼうこうの摘出や、子宮や膣ちつの摘出）。これらの場合はすぐに腫瘍の完全摘出を目指さずに、手術前に化学療法、時には放射線療法を先行させ、腫瘍を小さくした後に腫瘍摘出を行う計画で臨みます。

また、すでに他の遠隔部位に転移がある場合では、原発巣げんぱつそうを摘出しても転移巣も治療されない限り、いくら難しい手術を成功させても病気全体への治療としては効を奏さない（腫瘍は残っているという意味で）ことになり、この場合も原発巣の摘出を急ぐより化学療法による全身治療を先行させ、遠隔巣を含め治療が進んだ段階で腫瘍摘出術を行うことを目指します。

さらに、摘出は可能であっても、大がかりな手術を要し、出血も多いと予想される場合（たとえば大きな肝芽腫かんがしゅで広範囲な肝切除術を要する場合）でも、腫瘍を小さくしてからのほうが、手術がより容易であるため、化学療法を先行させて手術をすることが多くなっています。

適切に化学療法剤が選択されれば、多くのお子さんで腫瘍は小さくなり、時には劇的な変化を見せることもあります。当初全摘出が不可能であったものが可能となったり、合併切除が免れないと思われた臓器が温存されたり、困難な手術をより容易に安全に行えたりすることが、かなり一般的になってきました。

## (2) その他の外科手術の役割

治療として腫瘍を摘出する以外に、外科手術の役割には、診断目的で腫瘍の一部を採取する生検けんと、中心静脈カテーテルちゅうしんじょうみゃくの挿入があります。化学療法・放射線療法を有効に行うには、腫瘍に合った効果的な薬剤を選択し、量を決定する必要があり、そのためにこれらの療法の開始時に

正確な診断を得ておくことは重要です。化学療法に先んじて腫瘍摘出を行う場合は、その摘出標本の顕微鏡観察で病理学的確定診断が得られます（最近では染色体や遺伝子検査の重要性も増しました）が、化学療法を先行させる場合には、こうした診断を得るためにまず治療の第一段階として開腹、開胸などにより腫瘍生検の手術を行うことが多くなります。すなわち、治療の流れとして、生検・診断↓化学療法（放射線療法）↓腫瘍摘出術、と進むわけです。

また、支持療法（58～64ページ参照）として高カロリー輸液などを行うためには中心静脈カテーテルが必要ですが、これも全身麻酔下の手術的操作により多用途に使用できるカテーテルが留置されることで、長期にわたる集学的治療の遂行に大きく貢献します。

### (3) 手術にともなう問題点

いろいろな手術療法のあり方を述べましたが、こうした手術にどのくらいのリスクや問題点があるかは、大変気になることだと思います。術中や術後早期の場合と、長期の時間を経てからの場合とに分けて説明をしますが、基本的には手術内容に関わらず、現在の手術手技、麻酔管理、輸血、止血法などを背景に、多くの患者さんで問題なく手術が行われ、また術後も経過しており、問題が生じた場合でも適切に対応されることがほとんどです。手術が直接原因となり死亡にまで至る可能性は非常に低いといえます。また、悪性固形腫瘍の根治的手術はしばしば長時間に及び

ますが、そういうものとして受け止め、手術中は落ち着いて待つて頂ければと思います。

### ① 術中や術後早期のリスク、問題点

手術中のリスクとして第一にあげられるのは出血です。手術にはある程度の出血は止むを得ないのですが、大切な太い動脈や静脈から腫瘍を切除する際にたくさん出血があったり、時には腫瘍そのものや広範囲にわたる剥離面から出血が続くことがあります。これらに対して縫合や止血剤を使うなどして止血を行い手術が進みます。また輸血は必要であれば躊躇せずに行います。出血の程度は患者さんの状態にも影響され、腫瘍が進展して止血機能や血液凝固機能が低下している場合、また術前の化学療法により血小板が低下した場合などは出血しやすい状態といえます。生検や腫瘍摘出術の施行またその時期の決定にはこれらの状態も考慮しますし、血小板輸血など可能な対応も行います。

次にあげられるリスクとして感染症があります。手術操作が加わった腹壁や腹腔内など局所への感染症、肺炎、さらに全身に広がる敗血症といったものまでありますが、これらも、免疫力の低下など患者さんの状態による影響が無視できませんし、重篤になれば生命にも関わります。抗生剤の使用や、時には免疫グロブリンの投与等で予防に努めますし、実際に感染が疑われれば強力に治療します。

その他にも、腹水、胸水の出現や、循環呼吸動態の変動、肝臓、腎臓の機能など、さまざまな

ことについて問題は生じます。進行した腫瘍の治療では、化学療法後の手術といってもいろいろなリスクをかかえ容易でないこともあります。集学的治療が行われれば予後はかなり期待できますので、ぜひ外科手術も乗り切ってください。

手術後、飲物や食物が開始できる時期は、手術の内容や、それまでに行われた化学療法の程度によってちがいます。三〜四日で開始できる場合もあれば、数週間程度は様子を見ることもあります。長期に食事が摂れない場合でも高カロリー輸液で補いますから、一般的に栄養管理については心配いりません。また、術後四〜五日程度で発熱も治まり検査上の炎症所見も低下傾向にあれば、順調に経過していることを示し、七日目頃にはかなりの回復が見られます。

## ② 術後長期経過後の問題点

手術後長期を経過しての問題として、何らかの臓器が切除された場合があげられます。このうち、腎腫瘍などで片方の腎を摘出することや肝芽腫で肝臓の半分程度を切除することなどは、治療一般的に行われるもので、身体発育も含め長期に問題となることはほとんどありません。一方、骨盤部に発生した横紋筋肉腫などでは化学療法を先行させて手術を行ってもなお膀胱の切除や、子宮や膈といった臓器の切除を要することもあります。膀胱の場合は尿の出る経路を変更して腹壁にストーマという出口を作り、そこを覆うように貼付けたプラスチックのバッグで対処します。日々の管理が必要ですが学校生活などはほぼ普通に行えます。子宮については代用するも

のはありませんが、臍については腸管を用いて適当な時期に再建が可能です。また、骨盤部には神経芽腫、胚細胞性腫瘍なども発生しますが、こうした部位の手術で膀胱機能に関わる神経などに影響が出て、尿道カテーテルによる導尿の管理が必要となることがあります。

また、固形腫瘍の手術に限ったことではありませんが、開腹手術の後にはさまざまな程度に腸の癒着が起こります。このために腸内容の通過が制限されて腸閉塞（イレウスとも呼ばれます）を引き起こす場合があります。術後数カ月から数年以内の発生が多いですが、十年以上を経過して起こることもあります。腹痛と嘔吐を症状としますが、痛みが強かったり、吐いたものが黄色や緑がかっている（胆汁性）場合には、すぐに病院で診てもらってください。絶食、輸液、浣腸、胃や腸の内容をチューブで排出するなどの内科的治療で改善することが多いのですが、効果が不良で手術を必要とすることもありますし、特に腸の壊死が疑われれば緊急を要します。

身体の発育に対しては、長時間におよぶ外科手術であってもそれだけではほとんど影響を与えません。むしろ強力な化学療法や、放射線療法による影響の方が強いといえます。また、手術の際には大きな皮膚切開を必要とすることが多いのですが、閉鎖する時には糸を組織の中に埋没させて縫うなど、手術痕ができるだけ目立たぬようにしています。しかし、体質によってはケロイド様に盛り上がる場合もあります。手術痕が気になる場合には相談をしてください。成長期を経た年齢での形成外科的な瘢痕形成術で、かなりの改善が可能です。

（草深竹志）

## 4 造血幹細胞移植

### (1) はじめに

小児がんに対する治療の基本的な三本柱は、手術、化学療法、放射線治療です。造血幹細胞移植は、これらの通常治療を行った後で、それでも残存しているがん細胞を根絶するために、仕上げの治療として行われることが一般的です。すなわち、通常治療では治せないような場合に造血幹細胞移植が行われます。

おおむね、白血病に対しては人から造血幹細胞をもらう同種移植が、神経芽腫がしゅなど固形腫瘍に対しては自身の細胞を使う自家移植じかが行われています。

骨髄移植こつずいとして始まった造血幹細胞移植は、その後、末梢血幹細胞まつしよけつや、さい帯血たいけつを用いる移植が行われるようになり、さらに骨髄非破壊的前処置による移植（ミニ移植）が最近開発されたように、次つぎと新しい取り組みが展開し、進歩しつづけています。ここでは同種移植を中心に



造血幹細胞移植について解説いたします。

## (2) 造血幹細胞移植の適応

日本造血細胞移植学会が二〇〇二年に発行した「移植の適応ガイドライン」に小児急性白血病の移植適応が示されています(表2、3)。ただし、このガイドラインの冒頭に書かれているように、これはおおよその目安であって、絶対的な基準ではありません。それぞれの患者さんの状況に応じて柔軟に判断すべきです。もつとも実績が多い骨髓移植の成績をもとに作成されているので、移植数の少ない末梢血幹細胞移植やさい帯血移植、新しい移植法であるミニ移植は評価対象とされていません。

医学の進歩とともに移植適応が<sup>へんせん</sup>変遷するのは当然のことです。たとえば、<sup>まんせいこつぞうせい</sup>慢性骨髓性白血病においては移植が唯一の根治療法ですが、イマチニブという分子標的治療薬が導入されて以降、少なくとも移植を急ぐ必要がなくなり、一部の患者さんは移植せずに治癒を得られる可能性が出てきました。また、ドナーと患者さんの白血球型(HLA)が一致することが移植を行うための必須条件でしたが、さい帯血幹細胞移植においてはHLA不一致移植が多数を占めています。腎障害や肝障害など臓器障害のある患者さんは、移植前処置としての大量化学療法や全身放射線照射(TBI)に体が耐えられないため、移植を行うことは危険でしたが、組織傷害が少ない前処置

表 2 小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する移植適応ガイドライン

| 病期      | リスク        | 同種移植     |     | 自家移植 |
|---------|------------|----------|-----|------|
|         |            | HLA 適合同胞 | 非血縁 |      |
| 初回寛解期   | 低リスク、標準リスク | ×        | ×   | ×    |
|         | 高リスク       | ◎        | ○   | △    |
| 第二寛解期   | 早期再発       | ◎        | ○   | △    |
|         | 晩期再発       | ○        | ○   | △    |
| 第三寛解期以降 |            | ◎        | ○   | △    |

◎：積極的に移植を勧める。

○：移植を考慮するのが一般的。

△：移植が標準的治療とは言えないので、臨床試験として実施すべき。

×：移植は一般的には勧められない。

（日本造血細胞移植学会 2002年）

表 3 小児急性骨髄性白血病（AML）に対する移植適応ガイドライン

| 病期      | リスク   | 同種移植     |     | 自家移植 |
|---------|-------|----------|-----|------|
|         |       | HLA 適合同胞 | 非血縁 |      |
| 初回寛解期   | 低リスク  | ×        | ×   | ×    |
|         | 標準リスク | △        | ×   | △    |
|         | 高リスク  | ◎        | ○   | △    |
| 第二寛解期以降 |       | ◎        | ○   | △    |

◎：積極的に移植を勧める。

○：移植を考慮するのが一般的。

△：移植が標準的治療とは言えないので、臨床試験として実施すべき。

×：移植は一般的には勧められない。

（日本造血細胞移植学会 2002年）

によるミニ移植の導入により、このような患者さんも移植を受けることが可能になってきました。神経芽腫など固形腫瘍に対しては、自家移植じかいしよくが一般的に行われてきましたが、それでも治癒を得られないような患者さんに対しては、免疫反応である移植片対腫瘍細胞いしよくへんたいしゅようさいぼう（GVT）効果をねらった同種移植が試みられています。

移植適応を考える際に大切なことは、一般的に適応と考えられているかどうかはもちろんのこと、患者さんの状態を踏まえて、従来の治療成績を参考にしながら、移植を行うべきか他の治療法を選ぶべきか、移植を選ぶ場合どのような移植を行うか、医療者と患者さん・ご家族が十分話し合った上で結論が導き出されることです。臨床試験として移植を受ける場合も、試験内容について担当医師から十分な説明を聞き、理解し納得して参加すべきでしょう。「すべてを先生にお任せします。」というのは、自分自身では何も考えないといっているのと同じです。

### (3) 造血幹細胞移植の考え方

移植前処置と呼ばれる大量化学療法やTBIによりがん細胞を根絶し、同時に骨髓の働き（血液を造る働き：造血）が著しく低下することになるので、造血幹細胞を輸注ゆちゆう（移植）し、正常造血を回復（再構築）する治療が造血幹細胞移植です。

## ① 同種移植

移植に用いる造血幹細胞を人から貰う方法です。移植前処置による効果のみならず、移植細胞由来の免疫担当細胞（リンパ球など）によるGVT、移植片対白血病細胞（GVL）効果が期待できる治療法ですが、一方で移植片対宿主病（GVHD）という合併症を予防することが必要です。また、造血幹細胞は誰のものでも良いというわけではなく、基本的にはHLAが一致していることが条件ですが、血液型が一致する必要はありません。

## ② 自家移植

初期治療としての化学療法をくり返す狭間<sup>はざま</sup>で、患者さん自身の造血幹細胞を採取保存して移植に用いる方法が自家移植です。骨髓を用いる方法が一般的でしたが、近年末梢血幹細胞を用いる方法が多用されるようになりました。

自家移植は同種移植の場合に生じる免疫反応としてのGVHDの心配はありませんが、一方でGVT、GVL効果は得られません。すなわち、移植という言葉が使われていますが、抗がん剤を大量に投与することに意義がある治療なので、化学療法の延長線にあると理解すべきです。また、わずかではあっても移植に用いる細胞にがん細胞が混入している可能性がある場合には、パージングと呼ばれているがん細胞除去が必要です。

#### (4) 造血幹細胞

骨髓移植として始まった造血幹細胞移植は、現在では末梢血幹細胞移植、さい帯血幹細胞移植と、移植細胞ソースに拡がりを持つようになりました。細胞ソースが何であれ、移植を成功させるために必要な細胞は造血幹細胞そのもので、本来は骨髓にあって造血を担っています。造血幹細胞とは、生涯にわたって継続的に成熟血液細胞（白血球、赤血球、血小板）を造りつづける源となる細胞で、自己再生能（自分と同じ細胞を造る能力）と成熟血液細胞への分化能の両方を兼ね備えた細胞です。その形態は単核球で、形だけで明確に認識することは困難です。造血幹細胞あるいは造血幹細胞に近い前駆細胞は、細胞表面にCD34抗原を発現していると考えられており、CD34陽性細胞数を調べることで造血幹細胞数を把握する指標として有用です。

##### ① 骨髓における造血幹細胞

骨髓は造血の場であり、血液の源となる造血幹細胞から成熟した血液細胞まで、分化段階にあるさまざまな細胞が密に存在しており、成熟した細胞は骨髓から血液中へ出ていきます。造血機能を維持するためには、造血幹細胞に代表される血液細胞の分化・増殖を支える骨髓という環境（骨髓間質、骨髓微小環境、ニッシェ）が重要といわれています。造血幹細胞は骨髓に存在する血液細胞の約数パーセントを占めているにすぎません。骨髓採取は腸骨から行います。骨髓採取

針を腸骨に穿刺し、骨髓血を注射器で吸引して採取するため、疼痛が著しく、全身麻酔下で採取を行います。清潔に行うことが必要であり、手術室で麻酔医の全身管理下で行います。

## ② 末梢血幹細胞

末梢血中にも造血幹細胞が存在することが知られていましたが、非常に少ない（約〇・〇一パーセント）ので、平常時これを採用することは困難です。しかし、患者さんの場合は化学療法による骨髓抑制からの回復期に、多くの造血幹細胞が末梢血中に動員されますし、健康人においても顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与すると、平常時の一〇〇倍近く造血幹細胞が骨髓から末梢血中に動員されることを利用して、効率的に末梢血幹細胞を採取することが可能です。健康人にG-CSFを投与した場合、CD34陽性細胞は末梢血単核球の1パーセント近くまで増加します。

末梢血幹細胞採取は血液成分分離装置を用いて行います。骨髓採取のように全身麻酔を必要としないので、一般病室で行うことが可能です。

末梢血幹細胞移植は、造血幹細胞だけでなく、ある程度分化した前駆細胞も一緒に移植することになるので、骨髓移植よりも生着が速いことが特徴です。

## ③ さい帯血幹細胞

新生児のへその緒、さい帯血中に良質の造血幹細胞が存在することが知られるようになったの

は一九八〇年代になってからのことなので、最近のことといえます。胎児造血は胎生初期の一次造血と、その後の二次造血に分けられます。さい帯血に含まれる造血幹細胞は、造血を生涯にわたって担うと考えられている二次造血由来の細胞で、基本的には成人骨髓中の造血幹細胞と起源が同じと考えられています。

さい帯血は新生児分娩後に、さい帯血管に採取針を刺して採取します。採取後のさい帯血は速やかに有核細胞を分離して凍結保存されます。また、採取施設・細胞分離・保存施設は日本さい帯血バンクネットワークが定めた基準を満たした施設に限定されています。

さい帯血に含まれている免疫担当細胞は未熟であることから強い免疫反応をひき起こさないことが知られており、さい帯血幹細胞移植はHLA不一致移植が可能な一方で、骨髓移植よりも生着が遅い傾向があります。また、さい帯血幹細胞移植においては、ドナーリンパ球輸注（後述）ができないことを認識しておく必要があります。

## (5) 同種移植の実際

### ① 移植前処置

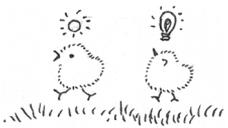
移植前処置は移植日七〜十日前に開始します。もともと標準的かつ古典的な移植前処置はTB I（放射線全身照射）とサイクロフォスファミド大量投与を組み合わせた方法ですが、前処置に

用いる薬剤の組み合わせや強度は、さまざまに工夫されてきました。患者さんの疾患や病状に合わせて移植前処置が選択されます。

TBIは放射線を適切に照射することが大切です。放射線照射による白内障や肺合併症を回避するために、ブロックやシールドを用いて放射線照射野と照射線量の調整を行います。TBIは副作用を軽減する目的で何回かに分割して行うことが一般的な方法で、一回の照射に要する時間は数十分（方法によって若干の違いがあります）です。TBI実施時に患者さんが体を動かすと、適切な放射線照射が行えなくなりますので、年少児の場合は睡眠導入を行ってから、年長児の場合は音楽やビデオを用いて退屈しないような工夫をしています。

## ② 造血幹細胞の移植（輸注）

造血幹細胞の移植は、中心静脈カテーテルから輸注するという方法で行います。血液型が異なる移植では赤血球除去が必要な場合があります。たとえば、A型の患者さんにO型のドナーから移植する場合にはそのまま輸注することが可能ですが、逆の組み合わせの場合には赤血球除去が必要です。さい帯血幹細胞移植のように、いったん凍結保存された細胞を解冻して輸注する場合、細胞と一緒に輸注される保存液が気分不良などの症状を誘発することがありますが、一時的な反



応です。

骨髓移植の場合、必要な有核細胞数の目安は体重1キログラムあたり $3 \times 10^8$ 個で、採取骨髓血の量としては体重1キログラムあたり15ミリリットルです。つまり体重20キログラムの患者さんであれば、ドナーから採取する骨髓血は300ミリリットルで、赤血球除去が必要でない場合には、抗凝固剤を加えた希釈液を合わせて約400ミリリットルを輸注することになります。

末梢血幹細胞の場合、造血幹細胞の評価としてCD34陽性細胞を計測することが簡便かつ有用で、体重1キログラムあたり $2 \times 10^6$ 個以上のCD34陽性細胞を移植することが生着のために望ましいと言われています。

さい帯血の場合は、移植細胞数として体重1キログラムあたり $2 \times 10^7$ 個以上が望ましいとされており、移植細胞数が多いほど良い結果に結びつくと言われています。さい帯血移植はHLAが一致している必要がないことから、HLA一致度と細胞数の両方を勘案して移植に用いるさい帯血を選択することになります。

### ③ GVHD予防

移植細胞に含まれる免疫担当細胞（おもにTリンパ球）が患者さんの体を攻撃する反応がGVHDです。急性GVHDは移植細胞が生着して白血球数が増え始める頃（移植後2週間前後）に出現することが多く、その主症状は発疹、下痢、黄疸で、重症化すると、発疹は火傷様の紅斑と

なり水疱形成し、下痢は血便、イレウスになり耐え難い腹痛を伴うようになり、黄疸が進行し肝機能障害をきたして、患者さんの状態を著しく損なうこととなります。HLA一致同胞間移植においても、GVHDは一定の頻度で生じることから、予防は必須です。免疫抑制剤であるサイクロスポリンAとメントレキセートを併用する方法がもっともよく用いられていますが、タクロリムスなど他の免疫抑制剤も使われています。

発症した場合には第一選択としてステロイド剤の投与が行われることが多く、その有効性も高いのですが、ステロイド剤の効果が不十分な場合は、他のさまざまな免疫抑制剤に対する反応も不良で、治療が困難になる場合が多いです。

移植後100日以降のGVHDを慢性GVHDと位置づけています。慢性GVHDは急性GVHDのような定型的な症状ではなく、なんとなく倦怠感がある、食欲が出ない、体重減少があるという漠然とした症状から始まることが多く、口内炎が治りにくい、食べ物を飲み込みにくい、起床時目ヤニで開眼しにくい、関節痛や筋肉痛がある、皮膚が硬くなるといった多彩な症状が出現します。慢性GVHDに対しても免疫抑制剤による治療が基本で、長引くことが多く気長に治療を続ける必要があります。

#### ④ 感染対策

移植日前後には、移植前処置による骨髓抑制のために白血球数が著しく減ります。移植細胞が

生着して白血球数が回復するまでの期間（約二週間）、細菌や真菌しんきんによる感染症（ほとんどは発熱のみで感染症の部位や原因菌を特定できない発熱性好中球減少症）を発症しやすい時期なので、無菌的な病室で治療を行うこととなります。体に侵入してくる病原菌対策と並行して、もともと体中存在する常在菌が感染症を引き起こすこともあるため、抗菌剤・抗真菌剤投与を除菌目的で投与します。咽頭いんとう、尿、便などに存在する菌を監視する意味で定期的な培養検査を行います。

白血球数が回復してからも免疫の状態が不安定な時期が続くため、ウイルス感染症に対する注意が必要です。単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスすいとう たんじょうほうしん、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどヘルペス属ウイルスは、既感染者の体内に潜伏しており、免疫能低下時に再活性化して感染症を発症するリスクがあります。とくにサイトメガロウイルスによる肺炎をいったん発症すると、その治療に難渋することが多いため、ウイルス検査を定期的に行って監視することが必要です。単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスに対してはアシクロビルが、サイトメガロウイルスに対してはガンシクロビルが抗ウイルス剤として有効です。その他、移植後半年～一年間はバクタ（抗菌剤）によるカリニ肺炎予防を行います。経過が順調であれば、移植後一年くらいで免疫能が回復してきます。

##### ⑤ 微小血管障害

移植後早期（一カ月以内）に黄疸おうだん、肝腫大、腹水、原因不明の体重増加で発症する肝中心静脈

閉塞症（VOD）と、それ以降に発症する微小血管血栓形成症（TMA）が知られています。VODは急性GVHDとの鑑別が困難で、GVHDに対する治療である免疫抑制療法を強化することがVODを増悪させる場合があります。注意が必要です。TMAはけいれんなどの中枢神経症状や腎障害、溶血などさまざまな症状を示す全身性の微小血管障害です。これらの微小血管障害は、いずれも有効な治療法がなく、今後の課題になっています。

#### ⑥ ドナーリンパ球輸注

移植後に再発した慢性骨髄性白血病（CML）や、移植後合併症であるEBウイルス関連リンパ増殖症に対して、ドナーリンパ球輸注（DLI）が有効です。これは、まさに同種造血幹細胞移植が免疫療法としての側面を持っていることを示しています。上記と診断した場合には、日本骨髄バンクからの移植においては、ドナーの承諾が得られればDLIが可能です。

#### ⑦ 長期フォローアップ

移植が成功しても、その後も心配の種は尽きません。移植後二年以上経過すると、再発の心配はほとんどなくなりますが、身長伸びや二次性徴発来が遅れに気をつける必要があります。子どもは成長し大人になる過程にあります。移植を受けた子どもたちの成長を見守り、支援することは小児科医の責務です。移植前処置としての大量化学療法やTBIを受けると、一定の頻度で生じる内分泌障害や不妊という晩期障害が避けられません。移植後一定期間経過したところ

で、スクリーニング検査を行うことも必要になります。また、二次がんのリスクについて認識しておかねばなりません。このように多くのことを背負って生きていく子どもたちの精神的サポートも忘れてならないことの一つです。移植はその時だけの治療ではなく、その後の長期フォローが必要な治療なのです。

## (6) ドナーとバンク

### ① 血縁ドナー

親と子のHLAが一致する確率は非血縁者と同じ程度で非常に低く、両親から半分ずつの遺伝情報を受け継ぐきょうだいは、 $1/4$ の確率でHLAが一致します。すなわち、小児における血縁ドナーは、ほとんどの場合小児であることを意味します。ご両親の心は、移植を受けないといけないような病気になってしまった子どもに傾きがちです。その子のきょうだいにHLA検査を受けさせることは当然と考えますし、もしHLAが一致してドナーになることが可能な場合には、ドナーが得られる喜びで、ドナーになる子どものことを十分考える余裕がないというのが実情ではないでしょうか。

子どもの権利を守るといふ観点からは、患者さんである子どもとドナーになる子どもは対等の立場です。ご両親には、患者さんに対する気持ちと同等の気持ちで患者きょうだいの子どもたち

に接していただきたいと思います。

## ② 骨髄バンク

日本骨髄バンクのドナー登録者数は30万人を越えました(二〇〇八年二月末)。また、患者登録から移植までに必要とした期間の中央値は150日(二〇〇七年度)ですが、最近ではさらに短縮されつつあり、迅速コースも選択できるようになっています。ドナーの安全を確保しつつ採取を行い、確実な移植を行うために、採取病院、移植病院は認定施設に限られています。日本骨髄バンクに関連する情報はホームページ(<http://www.jmdp.or.jp/index.html>)で公開されています。

## ③ さい帯血バンクネットワーク

当初、各地で個別に設立されたさい帯血<sup>たけち</sup>バンクが個々の責任において運営されてきましたが、公的さい帯血バンク設立を望む声も大きく、厚生省の指導の下、一九九九年に一定の基準を満たす地域バンクの連合体として「日本さい帯血バンクネットワーク」(<http://www.jcord.gr.jp>)が発足し現在11バンクが参加しています(次頁表4)。総保存さい帯血公開数は二九、〇〇〇検体(二〇〇八年四月現在)と充実しており、累積移植実施症例数は四、三〇〇例(二〇〇八年二月末現在)を越えています。ホームページ上でHLA型と体重を入力することでHLA一致さい帯血の検索が可能です。骨髄バンクからの移植と同様、移植病院は認定施設に限られています。骨髄バンクとの比較において、さい帯血バンクの利点は次の通りです。すなわち、

表4 日本さい帯血バンクネットワーク

- 
- 1) 北海道臍帯血バンク
  - 2) 宮城さい帯血バンク
  - 3) 東京臍帯血バンク
  - 4) 東京都赤十字血液センター臍帯血バンク
  - 5) 神奈川臍帯血バンク
  - 6) 東海大学さい帯血バンク
  - 7) 東海臍帯血バンク
  - 8) 京阪さい帯血バンク
  - 9) 兵庫さい帯血バンク
  - 10) 中国四国臍帯血バンク
  - 11) 福岡県赤十字血液センター臍帯血バンク
- 

(2008年4月現在)

(1) ドナーの負担がない・従来廃棄されてきた胎盤・さい帯(へその緒)から採取するので、ドナーである新生児あるいは母体に負担をかけません。

(2) 移植決定から移植まで短期間で実施できる・すでに凍結保存されているさい帯血を出庫するので、骨髄ドナーのようにコーディネートから始まる日程調整は不要。という点です。

#### ④ 移植細胞の選択

HLA一致同胞からの骨髄移植は実績があり、もつとも安全な移植と考えられます。自家移植に頻用されるようになった末梢血

幹細胞移植が、同種移植においても行われるようになりましたが、骨髄移植と比較してどちらが

良い方法であるのか結論は出ていません。

少子化の今日、HLA一致のきょうだいがいないことが多く、その場合、骨髄バンクからの移

植か、あるいはさい帯血バンクネットワークからの移植か、のいずれかを選択することになります。それぞれの移植成績は公開されているので参考にしながら、移植を急ぐかどうかなど患者さんの状態を踏まえて、総合的に判断する必要があります。

将来的には、患者さんにとって最適な移植をスムーズに選択できるようにするために、骨髄バンクとさい帯血バンクが個別に活動するのではなく、連携することが望まれます。

## (7) 新たな取り組み

### ① HLAハプロ一致（不一致）移植

子どもは、父親と母親からそれぞれ半分ずつ遺伝情報を受け継ぎます。すなわち、親と子どもはHLAが半分は一致しており、これをHLAハプロ一致（不一致）と呼んでいます。とくに母親と子どもは、妊娠（在胎）という経験を通してお互いに免疫学的寛容が成立している場合があります、HLA（白血球型）不一致移植であっても理論的に重症GVHD（移植片対宿主反応）を発症するリスクが低いことから、この母児間免疫学的寛容を利用したHLAハプロ一致（不一致）移植が行われるようになりました。

また、父親・母親を問わずHLAハプロ一致（不一致）移植を可能にする方法が選択的CD34陽性細胞移植です。CD34を発現している造血幹細胞（前駆細胞）のみを抽出して移植する方法

で、GVHDを引き起こす免疫担当細胞が除去されているので、重症のGVHDを回避することが可能です。

HLA不一致の親から移植を安全に行えるなら、すべての子どもたちに移植が可能になるということの意味します。この意味で、HLAハプロ一致（不一致）移植の発展に期待が寄せられています。

### ② 骨髄非破壊的前処置による移植（RIST、通称：ミニ移植）

ミニ移植は、通常の移植に耐えられない老人や臓器障害のある成人にたいする移植を可能にするために開発された移植法です。組織傷害の強い大量化学療法ではなく、拒絶に働く患者さんの免疫担当細胞を抑制するために、フルダラビンなどの免疫抑制剤を中心とする前処置を行います。骨髄抑制期間も短縮されるので感染症のリスクも軽減され、全身状態を損なうことなく移植を行うことができます。移植後の健全な成長が大きな課題である子どもに対しては、内分泌障害や不妊を回避するという観点からも期待される移植法です。

### ③ 移植二回法（ダブルトランスプラント）

難治性神経芽腫（なんちせいしんけいがしゅ）など固形腫瘍に対する大量化学療法を強化する目的で行われているのが、ダブルトランスプラントです。副作用を考慮すると、一回の大量化学療法を強化することには限界があります。ダブルトランスプラントは、移植を計画的に二回行うことで、大量化学療法を二回行

うという強化された移植法です。自家移植を二回行う方法で始めましたが、最近と同種移植を組み込んだダブルトランスプラントが報告されつつあります。

## (8) まとめ

小児がん治療は外科、放射線科、病理検査科、小児科など多くの部門が協力する集学的医療しゆがくてきが機能してこそ、良好な成績が得られます。造血幹細胞移植はこの集学的医療の一部分を担っているということを忘れてはなりません。すなわち、治療全体をどう組み立てるかが重要で、造血幹細胞移植は全体の枠組みのなかで位置づけられるべき治療です。

同種移植においては、ドナーの安全性を確保することも重要です。とくに患者さんのきょうだいである子どもがドナーになる場合は、子どもの権利という観点から配慮する必要性を忘れてはなりません。

造血幹細胞移植は、これからも進歩する余地が残されている治療法です。さらに治療成績を向上させるべく次つぎと新しい取り組みが報告されており、今後の発展が期待されます。

(井上雅美)

## 5 支持療法

小児がんの治療をより安全で効果的に行うためには、点滴（輸液）<sup>ゆえき</sup>や輸血を適切に行うこと、栄養を十分にとること、さまざまな感染症の予防を行うことが大切です。これらを「支持療法」といいます。医師や看護師は、抗がん剤の治療や手術治療と同じエネルギーを、支持療法に注いでいます。栄養士や薬剤師も、子どもたちの小さな体に考慮した工夫をし、注意を払っています。抗がん剤治療や手術治療に適した支持療法が、十分に行われることが必要です。

### (1) 輸液

点滴のことです。輸液にはさまざまな目的と方法があります。点滴ライン（管）は、抗がん剤やさまざまな治療薬、抗生剤、輸血などを投与する大切なルートです。通常は手や腕の静脈（末梢の静脈と呼びます）から留置針（プラスチックの針）を刺して、数日から一週間ほど使います。細い血管（末梢の静脈）に細い針を刺すので、長い期間は使えません。また点滴漏れを起こしや

すいという欠点があります。刺した後、痛みが残ったり、腫れたり、赤くなったりしたときには、看護師に伝えましょう。

点滴で投与する液体は電解質液と呼ばれ、体が脱水の状態になることを防いでいます。抗がん剤を大量に使うときには、同時に大量に投与します。電解質液にはわずかな糖分しか含まれていないので、この「普通の点滴＝電解質液の点滴」だけでは栄養は十分ではありません。後で説明する「高カロリー輸液」が必要です。

## (2) 中心静脈カテーテル

「太い血管の点滴」と呼んでいます。心臓に近い血管（中心静脈）に管を入れて、点滴ルートとして使います。点滴漏れもなく、子どもたちは手や腕を点滴に繋がれた不自由から解放されて、自由に遊べます。工夫をすれば入浴も可能です。大量の点滴や輸血が安全に行えますし、後で説明する「高カロリー輸液」が投与でき、栄養も入ります。施設によっては点滴の管から血液を逆流させて採血にも使っています。カテーテルを入れたまま、外来通院することも可能です。子どもたちにも、医療者にとっても、とても都合な点滴方法で、治療も安心して行えます。

ただし、中心静脈カテーテルには欠点もありますから、担当医から十分に説明を受けて下さい。たとえば、子どもの中心静脈に点滴の管を入れる手技は、末梢の点滴に比べてはるかに高度の熟

練が必要です。穿刺には危険が伴いますから、多くは手術室で子どもに麻酔をし、ベテランの医師が刺します。心臓に近い血管に直接太い管が入っていますから、点滴管が汚れて感染を起こすと重症になります。点滴管の操作は清潔に行うことが大切です。

皮下ポートと呼ばれる特別な中心静脈カテーテル管があります。パソコンのマウスを小さくしたような形をしていて、マウス本体を皮膚の下に埋め込み、マウスのコード（点滴の管）はそのまま皮膚の下から中心静脈に入れます。点滴をするときには、皮下に埋め込んだマウス（一部がゴムでできている）に針を刺して用います。痛みも少なく、感染リスクも少なく、長期間使うには良い方法です。

また、PICカテーテルと呼ばれる特殊な管は、腕の静脈から細い管を心臓の近くまで挿入します。通常を中心静脈カテーテルの穿刺よりも安全に挿入できます。

### (3) 栄養・高カロリー輸液

治療中の栄養はとても大切です。十分な食事を栄養素のバランス良く、口から食べることが体には一番良いのです。食事形態に関しては、担当医の先生ばかりでなく、栄養士の方にも相談してみることをおすすめします。食べやすくなる、食欲が出る良いアイデアがあるかもしれません。治療中に白血球が減少し、感染を起こしやすくなっている状況では、生の食品を禁止してい

る病院もあります。家庭から持ち込む食事も、十分に加熱するなど感染に注意をしましょう。また食べ残しは必ず持ち帰りましょう。

治療による吐き気や味覚の変化、口内炎の痛みで食事ができないことがよくあります。手術後の栄養補給は体調回復に最も大切なことですが、なかなか食べられない子どもも大勢います。そこで、点滴から充分量のカロリーと栄養素、ビタミンを補給することを目指して、中心静脈カテーテルから高カロリー輸液を行います。通常の点滴液は電解質液でカロリーはほとんどありませんが、高カロリー輸液は牛乳よりもカロリーが高く、500ミリリットルでビッグハンバーガー約一個分のカロリーがあります。



#### (4) 輸血

小児がんの治療では、さまざまな種類の輸血が必要になります。白血病では治療の初期段階から、固形腫瘍では手術中（後）や化学療法後に赤血球輸血や血小板輸血が必要になります。輸血は全国の善意の献血者の方がたと、日本赤十字社の努力により供給されています。ご家族から献血して頂くことはありません。

輸血は、患者さん自身が血液を十分に作れないときに、必要な血液成分だけを輸血します。たとえば、白血病では病気が良くなるまで十分な赤血球は作れませんから、貧血が進行すれば濃厚赤血球製剤を輸血します。化学療法で血小板が減少し、出血の危険があれば濃縮血小板血漿（けっしよう）を輸血します。手術でたくさんのお血があれば、必要な赤血球を輸血します。

輸血には危険性があります。輸血をしたときの発熱や、蕁麻疹（じんましん）が出るといった副反応はしばしば起こります。血液を介した感染症はまれですが、ゼロではありません。日本赤十字社では世界最高レベルの感染症検査方法で、B型、C型肝炎ウイルス、HIVウイルス等を検査しています。その結果、年間500万件の献血で、二〇〇五年に輸血から感染した患者さんはB型肝炎11人、C型肝炎1人、HIV感染0人と報告されています。その他にも未知の（検査できない）感染源が含まれている可能性があります。輸血は可能な限り少なく、適切なときに実施される必要があります。

## (5) 感染予防

小児がんの治療中の感染症は、最も頻度が高く、皆が神経質になり、また苦勞する合併症です。抗がん剤の作用により白血球細胞や腫瘍細胞は減少しますが、同時に健康な白血球も減少します。白血球は感染を防御する大切な役目を持っています。白血球数  $1500/\text{cmm}$  未満、好中球数  $200/\text{cmm}$  未満に減少すると、感染症の危険信号は黄色です。好中球数がゼロで、その状態が十日間以上続く場合は、危険信号は赤色で、そのような状態で細菌感染症に罹れば重症になります。リンパ球が減少すれば免疫グロブリンという抗体も減少します。カリニ肺炎という特殊な肺炎にもかかりやすくなります。抗がん剤で口の中や腸の粘膜がただれば、容易に細菌が粘膜を越えて体内に侵入します。

感染予防で子どもたち自身ができることとして、体を清潔に保つこと、きちんと服薬すること、安静度を守ることなどが大切です。トイレの後の肛門周囲の清潔にも気をつけましょう。マスクの効用についてはさまざま意見があり、定まっていません。親や看護者、医師は、手洗いを励行し、点滴や採血操作で汚染を起ささないよう注意が必要です。自分たちの健康管理にも留意します。

感染症の予防として一般的なのは、カリニ肺炎予防のためのST合剤（バクタ・バクトラミン等）服薬です。かび（真菌）感染症を予防する目的で、アンホテリシンBシロップ（ファンギゾ

ンシロップ)を処方している病院もあります。白血球数が一定数以下に減少すると、発熱していても予防的に抗生剤を点滴で投与する病院もありますが、患者さんの病状により対応をその都度変えていることが多いようです。

きょうだいの予防接種は大切です。通常の三種混合、麻疹(はしか)・風疹二種混合ワクチンの他に、水痘(水ぼうそう)ワクチンの接種も積極的に行いましょう。本人、きょうだいの通う学校、保育園の感染症発生状況も良く把握するように心がけましょう。

(小原明)