

## 第1章 基本的知識

### 1. 小児がんの疫学

#### 1) 人口統計学的観察

小児がんは、小児期（15歳未満の子ども）のがんの総称であり、日本国内での年間発症例は、2000～2500例といわれています。小児がんは大きく、血液悪性疾患と固形腫瘍・脳腫瘍にわかれ、血液疾患が年間1000例程度、脳腫瘍は400例、固形腫瘍は600例と推定されています（松本，2017）。

固形腫瘍のうち、最も頻度の高い神経芽腫は150例程度で、それ以外のものはいずれも100例以下であり、多様な希少がんが含まれ、診療レベルの向上・維持には困難が存在します（日本小児血液・がん学会診療ガイドライン委員会，2016）。

小児がんの特徴として、成人がんの多くが上皮性腫瘍（いわゆる「癌」）であるのに対し、小児がんの多くは非上皮性腫瘍（肉腫）です。小児がんの好発年齢は、がん腫により大きく異なり、肝芽腫、網膜芽腫、神経芽腫、ウィルムス腫瘍は0～1歳に、急性リンパ性白血病（ALL）は2～4歳に、骨肉腫は10歳以上に多く発症します。

治療成績は、(1) 診断学（画像診断、病理診断、遺伝子診断など）、(2) 集学的治療（多剤併用化学療法、外科療法、放射線療法、骨髄移植など複数の治療を組み合わせる治療）、(3) 支持療法（輸血、抗生物質など）の進歩により改善し、現在では、小児がんのうち一番多いALLの治癒率は80%に達している（真部，2015）ものの、年間発症例が少ない疾患においては治療のエビデンスも少なく難治のものも多いことから、小児がん全体の5年生存率は、70～80%であるといわれています。小児がんは子どもの病気による死亡原因の第1位でもあり、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや治療環境の整備等が求められています。

近年、治療後の患者の生活の質（QOL）の改善に焦点が当てられ、1970年代に標準的に実施されていたALL患児への中枢神経白血病予防のための頭蓋照射が、知能の低下などの晩期合併症予防の観点から現在ではほとんど行われなくなるなど、他にも晩期合併症予防対策が検討されています。

#### 2) 小児がんの発生機序

小児がんの原因は不明ですが、がん細胞には遺伝子の異常があることがわかってきています。

人の体は、1個の受精卵から37兆個の細胞ができ構

成されます。その過程は、細胞分裂による増殖と分化であり、その結果、組織から器官ができ体が作られます。この細胞分裂のどこかで、遺伝子に傷がつくと遺伝子に変異し、＜がん遺伝子の活性化＞、あるいは、＜がん抑制遺伝子の不活性化＞により細胞のがん化が起こると言われています。成人も小児も、がんは遺伝子の異常で起こる病気ですが、成人がんと比べると小児がんは、①胎児期あるいは幼年期に遺伝子異常が生じる、②遺伝子異常の数が成人がんに比べると少ない、③組織学的に胎児臓器を模倣することが多い、④上皮性悪性腫瘍が少なく肉腫が多い 等の特徴があります。成人と小児の違いの理由は明確にされてはいませんが、遺伝子のレベルでは、①染色体転座などによる新たな遺伝子配列の生成と発現、②点突然変異や欠失による正常遺伝子の構造変化、③特定遺伝子の反復による増幅が判明しています（藤本，2009）。

#### 文献

藤本純一郎（2009）. 第2章 診断に関する基礎知識 A分子生物学的概論, 丸光恵他, ココから始める小児がん看護, 22-23, ヘルス出版, 東京.

松本公一（2017）. 小児血液・腫瘍疾患の「急ぐとき」と「急がなくてもよいとき」, 石黒精他編集, はじめて学ぶ小児血液・腫瘍疾患, 2-7, 診断と治療社, 東京.

真部淳（2015）. 小児がん治療30年間の進歩, 予後の改善と患者・家族への支援, 聖路加国際大学紀要, 11.

日本小児血液・がん学会診療ガイドライン委員会（2016）. ガイドラインの基本的事項, 日本小児血液・がん学会編, 小児がん診療ガイドライン（第2版）, 2-5, 金原出版, 東京.

### 2. 小児がんの代表的な疾患

小児がんとは、小児期に発症する悪性腫瘍の総称で、国際小児がん分類によると、主分類で12種類、小分類で47種類に分類され多種多様な悪性腫瘍を含んでいます。小児がんの約半数弱が白血病と悪性リンパ腫の血液（造血器）腫瘍で、残りが固形腫瘍です。固形腫瘍は、成人では上皮性の悪性腫瘍が多いのに対し、小児は非上皮性の悪性腫瘍が多く、体のどこからでも発生する腫瘍が多いことが特徴です。そのため、多くが発生臓器別ではなく、病理組織学的に名付けられています。以下、代表的な小児がんについて述べます。

## 1) 白血病 Leukemia

白血病は、小児がんの中で最も多く、約40%を占めています。白血病は急性と慢性に大別され、小児は急性白血病が多く、慢性白血病の頻度は稀です。急性白血病はさらに、急性リンパ性白血病と急性骨髄性白血病に分類され、急性リンパ性白血病は小児の白血病の約70%を占め、急性骨髄性白血病は約25%です。

白血病の主な症状は骨髄で白血病細胞が増殖することで造血機能が低下し正常な血液細胞が造れなくなり、貧血、易感染傾向、出血傾向などの症状が出現します。また、骨髄以外の臓器の肝臓、脾臓、リンパ節、脳・脊髄（中枢神経）などに白血病細胞が増殖すると肝脾腫、リンパ節腫脹、頭痛や悪心・嘔吐（中枢神経症状）などの症状が出現します。発熱もよくみられ、いわゆる腫瘍熱が多いですが正常白血球減少による感染症状の場合もあります。

### (1) 急性リンパ性白血病

#### Acute Lymphoblastic Leukemia

20歳未満の急性リンパ性白血病（ALL）は年間約500例の発症があり、2～4歳に発症のピークがあります。幼若なリンパ系細胞に遺伝子異常が起こり、未分化なリンパ系細胞（白血病細胞）が腫瘍性に制限なく増殖することで発症します。免疫学的分類では、B前駆細胞性、T細胞性があり、B前駆細胞性は小児ALLの85%を占めています。予後不良因子として発症時の年齢や白血球数、染色体・遺伝子異常、治療反応性などがあり、例えば年齢は1歳未満（乳児ALL）または10歳以上、白血球数が高値ほど予後不良となります。近年、病態理解に基づく治療法の開発、予後因子に基づく治療層別化、支持療法の進歩などにより、小児ALL全体としての治療成績は向上し5年生存率は80%以上となっています。ただ、MLL遺伝子再構成陽性乳児ALLでみると5年生存率は約65%と予後因子不良群との差があります。

### (2) 急性骨髄性白血病 Acute Myeloid Leukemia

急性骨髄性白血病（AML）は年間、約180例の発症があります。幼若な骨髄系細胞に遺伝子異常が起こり、未分化な骨髄系細胞（白血病細胞）が腫瘍性に制限なく増殖することで発症します。治療方針を決定するうえで重要となる分類を病型分類と呼び、近年はWHO分類が用いられています。大きくは、急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia:APL）、Down症候群に合併したAML（myeloid leukemia associated with Down syndrome:ML-DS）、これらを除いたde

novo AMLの3病型に分けられ、それぞれ異なった治療が行われています。APLは播種性血管内凝固症候群という重篤な合併症を伴うことがあるので診断後すぐに治療を開始することが重要です。ML-DSは治療による合併症を起こしやすい一方で治療の反応性がよいという特徴があります。de novo AMLは化学療法の強化、層別化治療、支持療法の進歩により治癒率は70%に達しており、APLは90%近い治癒率が得られており、ML-DSもAPLと同様に良好な成績が得られています。

### (3) 慢性骨髄性白血病

#### Chronic Myelogenous Leukemia

慢性骨髄性白血病は小児期では稀な骨髄増殖性疾患で、小児の白血病の2～3%を占めます。日本小児白血病リンパ腫研究グループCML委員会が2011年に行った全国調査からは、年間新規症例数は17～18例と推測されています。病期は、慢性期（chronic phase:CP）、移行期（accelerated phase:AP）、急性転化期（blast phase:BP）に分類されています。白血病幹細胞は成熟血球への分化能と増殖能を有し、白血球増多、血小板増多、脾腫などの症状をもたらします。

### 2) 脳脊髄腫瘍（中枢神経腫瘍）

#### Brain and Spinal Tumors

脳脊髄腫瘍（中枢神経腫瘍）は白血病に次いで多い腫瘍で、小児がんの約1/4を占めています。脳脊髄腫瘍は、頭蓋中に発生する脳腫瘍と脊椎管内に発生する脊髄腫瘍の両方を含んでおり、良性のものと悪性のものがあり、これらは約100種類と多く、発生部位によってそれぞれ治療や予後が異なります。子どもに多い脳脊髄腫瘍は、神経膠腫、胚細胞腫瘍、髄芽腫、頭蓋咽頭腫などです。発症初期には腫瘍の発生部位により、その領域の神経細胞が障害を受け局所症状をもたらす、病状が進行すると腫瘍の増大や水頭症の合併症により頭蓋内圧亢進症状として頭痛や悪心・嘔吐などをもたらします。小児期の脳は発育過程にあるため、腫瘍自体や治療によって重大な影響を与えかねません。治療には生命予後のみならず、機能的予後についての十分な配慮が必要です。

#### (1) 神経膠腫（グリオーマ） Glioma

神経膠腫（グリオーマ）は、子どもの脳腫瘍で最も多く、神経膠細胞（グリア細胞）から発生する腫瘍で、脳幹グリオーマ、毛様細胞性星細胞腫などがあります。脳幹グリオーマは、グリオーマの1/3を占め、初発症

状は歩行障害や顔面麻痺です。脳幹に発症するため手術による全摘出が困難で、放射線治療や化学療法は一時的に症状を改善しますが限界があり治療が最も困難な脳腫瘍の1つです。毛様細胞性星細胞腫は、5～14歳の小児に多く、小脳に好発する腫瘍です。極めて良性で全摘出できれば完治し、5年生存率は80%以上といわれています。

## (2) 髄芽腫 Medulloblastoma

髄芽腫は、小脳中央部付近に発生することが多く、小脳症状として歩行障害や姿勢維持障害、頭蓋内圧亢進症状をもたらします。治療は手術および放射線療法が主体で、化学療法が併用されます。髄芽腫と関連し、ユーング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) の一つの原始神経外胚芽葉性腫瘍 (PNET) と呼ばれる腫瘍群があり、腫瘍の性状や治療に対する反応は髄芽腫と似ています。

## 3) 神経芽腫 Neuroblastoma

神経芽腫は白血病、脳腫瘍に次いで多い腫瘍で、小児慢性特定疾患研究事業の登録によると約年間320例が発症しています。胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞ががん化したものであり、体幹の交感神経節、副腎髄質に多く発生します。約65%が腹部で、その半数が副腎髄質、それ以外には頸部、胸部、骨盤部などからも発生します。年齢分布では、1歳未満が51%、1～3歳が28%、4歳以上が21%で、0歳で最も高いピークがあり、3歳に第2の高いピークをもつ2峰性のパターンを示します。国際的標準でのリスク分類としてINRGリスク分類、また病期分類はINRG病期分類が提唱されています。予後は診断時の年齢、臨床病期、生物学的因子と強く関連します。年長児の進行期にある神経芽腫では、強力な治療を行っても長期生存の可能性は明らかに低いですが、1歳未満の乳児では、進行期にあっても長期生存の可能性は高く、一部では自然退縮することも知られています。

## 4) リンパ腫 Lymphoma

リンパ腫は白血病、脳腫瘍、神経芽腫に次いで罹患数が多い腫瘍です。血液のがんの一種で白血球の中のリンパ球ががん化したもので、発生する部位は胸腺、脾臓、扁桃などのリンパ系組織が主ですが、ときに縦隔や消化管などのリンパ系組織以外の臓器からも発生します。リンパ腫は全身のあらゆる部位から発生する可能性があることや、病型などにより増殖速度が異なることから症状は様々です。病型により治療プロト

コールが異なるため正しい診断、病期の把握が治療を目指すうえで重要で、リンパ節生検や腫瘍生検を行い、診断と病型分類を決定します。病型は、大きくは、ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma:HL) と非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma:NHL) の二つに分けられ、小児では多くがNHLです。NHLはさらに、同一の治療を行う分類として、成熟B細胞性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫に分けられます。病期の分類としてはNHLではMurphy分類が使われ、HLでは改訂Ann Arbor分類が広く使われています。限局性の病期の症例では病型にかかわらず90%の治療率が期待でき、一方、進行病期の症例においては病型により異なりますが、成熟B細胞性リンパ腫で80～90%、リンパ芽球性リンパ腫で70～80%、未分化大細胞リンパ腫で70～80%の治療率が期待されています。

## 5) 腎芽腫 (ウィルムス腫瘍)

### Nephroblastoma (Wilms Tumor)

腎芽腫 (ウィルムス腫瘍) は小児の腎腫瘍の8割近くを占めており、日本では年間70～100例の発症があると推測されています。発生には胎児期の腎発達過程における異常が関与しており、腎芽腫 (ウィルムス腫瘍) の2/3は5歳未満に診断され、10歳までには95%が診断されています。治療成績は近年著しく向上し80%以上の治療率が得られるようになってきています。

## 6) 肝芽腫 Hepatoblastoma

小児期に発症する原発性肝悪性腫瘍のうち、主に上皮成分からなるものが小児肝がんと総称され、約80%を占める小児に特有な腫瘍の肝芽腫と、成人にもみられる肝細胞癌に相当する成人型肝がんに分けられます。肝芽腫は胎児性腫瘍の性格を示し、日本小児血液・がん学会の疾患登録に年間50～60例の登録がある小児悪性固形腫瘍となります。肝芽腫は一般に化学療法感受性が非常に高い腫瘍で、その治療成績は化学療法の発達とともに飛躍的に向上しました。一方、肝細胞癌は一般に化学療法感受性が肝芽腫に比べて低く、腫瘍を切除不能の場合の予後は極めて不良です。

## 7) 骨肉腫 Osteosarcoma

骨肉腫は腫瘍性の骨・軟骨形成もしくは類骨基質形成を示す悪性腫瘍と定義されています。日本整形外科学会/国立がん研究センターによる全国骨腫瘍登録における日本の年間新規患者数は約200～250人で、多くは10歳代に発生し、10歳台後半に発生のピークがあり

ます。発生部位は、大腿骨遠位、脛骨近位、上腕骨近位の順に多く、膝関節周囲に最も好発し、病変部の疼痛や腫脹が見られます。発生部位や組織像などから亜分類され、10近い亜型が存在しますが、大多数は通常型骨肉腫が占めます。病期分類は国際対がん連合のよるTNM分類が用いられることが多いです。治療の基本は、局所根治術としての手術（広範切除）と遠隔転移予防・治療のための化学療法となります。初発で切除可能な若年者の骨肉腫は5年生存率が約60～70%ですが、遠隔転移がある場合には2年生存率は約20%と不良となります。

### 8) ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 Ewing Sarcoma Family of Tumor

ユーイング肉腫は、小児期から若年成人に好発し、骨もしくは軟部組織原発で、原発性骨悪性腫瘍では骨肉腫に次いで多い悪性腫瘍です。

染色体分析や分子生物学の進歩によって、骨原発のユーイング肉腫および、軟部組織原発の骨外ユーイング肉腫、原始神経外胚芽葉性腫瘍 (PNET)、アスキン腫瘍（胸壁に原発するPNET）、neuroepitheliomaには、共通の分子生物学的染色体異常があることが明らかになり、これらをユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) と一括して呼ばれるようになっていきます。

### 9) 横紋筋肉腫 Rhabdomyosarcoma

横紋筋肉腫は小児で最も多い悪性の軟部腫瘍で、日本では年間50～100例の子どもが発症しています。横紋筋肉腫は将来骨格筋を形成する、あるいは悪性転化後に骨格筋分化能を発現した胎児の間葉組織に由来する、骨格筋の形質を有する悪性腫瘍です。胎児期には間葉組織は全身に分布しているため、骨格筋のみでなく全身のあらゆる部位から発生し、35～40%が頭頸部・傍髄膜に、25%が泌尿生殖器に、20%が四肢に発症し、局所の腫脹、疼痛、腫瘍による正常臓器の圧迫や閉塞症状をもたらします。病理組織学的亜型（卵巣型あるいは胎児型）、治療前ステージ分類と手術後グループ分類、組織型によるリスク分類を決定し層別化された治療が行われおり、外科療法、放射線療法、化学療法の組み合わせが標準治療です。欧米や日本の横紋筋肉腫スタディグループの成績では、3年無増悪生存率 (PFS) が、低リスク群で80～100%、中間リスク群で50～80%、高リスク群で30～50%となっています。

### 10) 網膜芽細胞腫 Retinoblastoma

網膜芽細胞腫は小児期に最も多い眼部悪性腫瘍で、

5歳までに95%が発見されています。小児がんの2.5～4%を占め、15,000～30,000出生に一人の頻度で発症します。網膜に生じる悪性腫瘍で、幼若な網膜細胞が、RB1遺伝子異常によりがん化したものと考えられています。瞳孔が白く光って見える白色瞳孔によって気づかれることが多いです。日本ではほとんどが眼球内腫瘍の状態と診断され、治療目標は眼球温存あるいは視機能温存とされ、10年生存率は90%以上に達しています。腫瘍が眼球外に進行している場合は予後不良で、生命予後を基準として治療方法が検討されます。

### 文献

- 日本小児血液・がん学会 (2015). 小児血液・腫瘍学 (初版). 診断と治療社, 東京.
- 日本小児血液・がん学会 (2016). 小児がん診療ガイドライン2016年版, 金原出版, 東京.
- 日本小児血液・がん学会 (2016). 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版, 金原出版, 東京.
- 「小児内科」「小児外科」編集委員会 (2016). 小児疾患診療のための病態生理 (第5版), 915-942, 東京医学社, 東京.
- 国立がん研究センター小児がん情報サービス <https://ganjoho.jp/child/index.html> (2018年8月10日).

## 3. 小児がん治療

小児がんの治療は、化学療法、外科療法、放射線療法という3種類の方法を組み合わせた集学的治療が多く行われています。集学的治療とは、あらかじめそのがんに対する効果が確認されている2種類以上の治療法を、順番に、あるいは同時に組み合わせることによって、最も効果的な結果を期待することを目的とする治療形式の総称です。小児がんは、化学療法や放射線療法に対して感受性が高いことや、その診断時に80%がすでに全身に広がっている（転移している）とも考えられています。集学的治療は、患者の治療戦略として綿密に計画され、コーディネートされなければならない、そこには多職種連携や協働が必要となります。

### 1) 化学療法

#### (1) 抗がん剤

薬剤を使って様々な疾患の治療を行うことを化学療法といいます。がん治療における化学療法では、抗がん剤を用いて直接的にがん細胞を死滅される方法が多くなされています。遠隔転移を伴うことが多い小児がんの治療において、化学療法は中心的な役割を果たしています。髄腔内への投与など特殊な方法を除き、

多くの化学療法が、全身的な治療になります。

通常小児がん治療で行われる化学療法では、複数の抗がん剤を組み合わせた多剤併用療法がおこなわれます。一つ一つの抗がん剤はそれぞれ治療を行っている腫瘍に対して効果がありますが、併用する複数の薬剤はそれぞれ腫瘍に対する作用機序が異なり、また副作用が重なり合わずに効果を高めることが望ましいとされています。これまで様々な臨床研究を通して、腫瘍に対してより治療効果があると考えられる標準的治療が推奨されてきました。現在も、プロトコル（治療計画）に基づいた薬剤の組み合わせや投与方法などにより、その効果や副作用などがモニタリング、データ収集され、よりQOLを高める治療が目指されています。表1は急性骨髄性白血病の治療計画の一部です。

表1. AMLの完解導入療法 および 強化療法の例 (AML99プロトコルより)

<完解導入療法>

日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓							
Ara-C						■	■	■	■	■	■	■
MIT						▼	▼	▼	▼	▼		
TIT						●						

<強化療法>

日	1	2	3	4	5
Ara-C	■	■	■		
VP-16	↓	↓	↓	↓	↓
IDA					
TIT	●				

※VP-16：エトポシド, Ara-C：シタラビン, MIT：ミトキサントロン, TIT：メトトレキサート+シタラビン+ハイドロコトロン髄注, IDA：イダルビシン

このように、同じ組み合わせの薬剤を治療計画の各コースで繰り返したり、コースごとに薬剤の一部もしくは全部を入れ替えて投与したりします。作用機序の異なる薬剤を組み合わせる効果としては、①付加的、または相乗的な抗腫瘍効果が得られること、②腫瘍細胞が特定の薬剤に対して耐性を示した場合にカバーすること、③治療中に薬剤耐性が獲得されないようあるいはそれを遅らせること、が考えられています。

造血器腫瘍に対する治療では、主に化学療法のみが行われます。急性リンパ性白血病の発症時には、理論上 $10^{12}$ 個の白血病細胞があると考えられ、完解導入療法によって顕微鏡上白血病細胞は検出できなくなっても、体内にはまだ多くの白血病細胞が残存していると考えられています。そのため、複数コースの化学療法により完全に白血病細胞を根絶させる「Total Cell Kill」を目指した治療が行われます。

一方で、固形腫瘍では、その腫瘍の増加速度や大きさ、手術の安全性などに関連して手術のタイミングを検討しながら、化学療法がおこなわれます。前述したように、小児がんでは診断時に既に全身に拡がっていることも多く、原発腫瘍に対する外科的摘出や放射線療法が行われたのちに、微小残存腫瘍による再発を防ぐために行われる化学療法を「アジュバンド（補助）化学療法」といいます。また、診断時に遠隔転移が認められたり、腫瘍が非常に大きく手術をすること自体にリスクを伴ったり、周囲の重要臓器への浸潤などのために腫瘍の全摘出が難しいと考えられる場合などには、手術前に腫瘍を小さくする目的で化学療法を行い、これを「ネオアジュバンド（手術前）化学療法」といいます。ただし、術前化学療法により腫瘍組織が変化し病理診断が不可能になることがあるので、治療前に腫瘍の生検手術が行われることが多くあります。

化学療法には様々な有害事象が伴いますが、安全に化学療法を提供するために、治療開始前に患者のリスクをアセスメントしておく必要があります。新生児や乳児は腎機能の未熟さがあり、投与に際してはより注意が必要です。他にも薬剤の特徴に伴いリスクが高まるものがあるので、治療開始前に患者の要因としてそのリスクがないか検査が行われるべき項目があります（表2）。また、抗がん剤投与中には、急性毒性の早期発見や対応、また大量輸液や尿のアルカリ化など必要な管理を実施し、合併症を重症化させないように、それぞれの抗がん剤の特徴を理解しておくことが必要です。

表2. 治療開始前に留意すべき検査値などと関連薬剤

薬剤	留意すべき検査値など
L-アスパラギナーゼ	血糖・血清アミラーゼ・トリグリセリド・凝固系・尿ケトン
ビンクリスチン	ビリルビン・末梢神経機能
メトトレキサート	トランスアミナーゼ・ビリルビン・クレアチニンクリアランス（大量投与時）など
6-メルカプトプリン	トランスアミナーゼ・ビリルビン
プラチナ製剤	クレアチニンクリアランス・尿濃縮尿・検尿
アントラサイクリン	心機能（UCG・心電図）
大量メトトレキサート・シタラビン	脳MRI

## (2) 分子標的治療薬

近年発がんの分子機構の解明が進むにつれ、がんの特異的な分子異常を同定し、その異常を標的にした薬剤の開発が進んできています。これらを分子標的治療薬といい、小児がんの中では、フィラデルフィア染色体陽性白血病や慢性骨髄性白血病に対する「チロシンキナーゼ阻害薬」(イマチニブ<sup>®</sup>、スプリセル<sup>®</sup>、タシグ

ナ<sup>®</sup>)や、急性前骨髄性白血病に対する「トレチノイン酸」(ベサノイド<sup>®</sup>)、そのほかに、リツキサン<sup>®</sup>やマイロターグ<sup>®</sup>などが主に造血器腫瘍に対する治療で使用されているものとして挙げられます。また、最近では、標準的治療に対して難治性を示す固形腫瘍の患者に分子標的薬が用いられることもあります。これらの薬剤は在宅での維持療法で用いられることも多く、患者や家族がその管理方法や他の薬剤と同様に有害事象について正しく理解し対処が取れるように、情報提供やモニタリングなどをしていくことが求められます。

## 2) 放射線療法

放射線治療は、放射線により、がん細胞がそのDNAに損傷を受けて分裂、増殖ができずに死滅することを目的とした治療です。近年その進歩は著しく、従来の電磁波(X線)に加え、中性子、陽子、炭素イオンなどの粒子線の治療などが行われるようになっていきました。それぞれの放射線治療には特徴がありますが、特に2016年から小児にも保険適応となった陽子線治療は、その長期的な合併症リスクを減らすことが期待されており、まだその数は少ないですが、治療を受けることができる施設も増えてきています。また、放射線治療を行ううえでは、治療効果が最大限に得られるよう、予定された治療を完遂することが必要です。放射線治療は、放射線科医師や技師の他、多職種が関与する治療です。安全に安楽に、そして確実に治療が受けられるよう、多職種で連携してプレパレーションなどを取り入れたり、子どもがその治療に参加できるように支援することが大切です。また、治療計画や有害事象などをオリエンテーションするとともに、治療の有害事象として急性反応や晩期反応をアセスメントすることが求められます。治療部位や、放射線量、また治療時の年齢などにより異なりますが、放射線治療後の合併症により生活へ大きな影響を与えると考えられるものもあり、長期的なフォローアップが必要です。表

表3. 放射線治療によって起こりうる合併症

合併症	合併症の内容など
成長障害	骨は20Gy、軟部組織は4Gy程度で成長障害が生じうる。骨の成長段階での骨変形、関節の可動制限、歯の歯牙形成不全、顔面変形など
認知・知能障害	頭蓋内照射によるIQ低下があり、照射時の年齢と照射線量が将来のIQに影響する。
ホルモン異常	下垂体や視床下部照射による内分泌異常。特に成長ホルモンは影響を受けやすく、18Gy程度から分泌不全を生じる。成長ホルモン以外の分泌不全は50Gy以上で起こることが多いが、それ以下でも起こりうる可能性はある。全中枢神経照射では甲状腺にも放射線が当たっている場合、甲状腺機能低下も起こりうる
生殖器系	生殖器は放射線感受性が強く、卵巣は2～6Gyで一時的不妊、3～10Gyで永久不妊の可能性。精巣は0.15Gyで一過性精子減少、1～6Gyで永久不妊の可能性
2次がん	照射後10年後ごろから発がんが生じうる。頭蓋内照射後の神経膠腫や髄膜腫のリスク、全身照射ではホジキン病や白血病後の骨肉腫、乳がん、甲状腺がん、脳腫瘍などがリスクとして挙げられる。
脳血管障害	頭蓋底に照射された場合の脳血管障害のリスク
聴力障害	髄芽腫などに対する放射線治療で、聴力障害のリスクがある場合あり

に起こりうる有害事象を挙げています(表3)。

## 3) 手術療法

小児がんの治療は集学的治療が主になり、手術療法は治療の中の一つであるという位置づけに変化してきていることが多くなってきましたが、腫瘍摘出のみならず、診断・病期判定のための生検や中心静脈カテーテルの挿入などの手術療法も子どものQOLを改善する方法の一つです。また、子どもが手術を受ける時には、他の手術と同様に、子どもへの説明など心理的支援をはじめ周術期の看護が大切です。特に小児がんの治療では、化学療法の前後に手術が計画されることも多く、術後の合併症で次に予定された化学療法など治療の遅れにつながり、治療の効果や病気のものへの影響を与えることになるかもしれません。また、頸部腫瘍や縦隔腫瘍など気道の圧迫を伴うものや、腹部の巨大腫瘍による横隔膜の挙上、神経芽腫や褐色細胞腫などに合併する高血圧など、留意すべきことがあるため、その特徴を知り、適切な管理をすることが求められています。網膜芽細胞腫で眼球摘出をせざるを得ないことがあるように、救命を優先し、身体の一部を失わざるを得ないこともあります。このような治療選択について、限られた時間の中で決断を迫られることが多いのが現状で、意思決定支援はとても大切です。

ここからは、固形腫瘍、脳腫瘍、骨軟部腫瘍の3つの特徴について述べます。

### (1) 固形腫瘍の手術

特に内臓の固形腫瘍は、成人と異なり、化学療法や放射線療法が功を奏するケースが多くなっています。原発巣の占拠部位について、重要血管の取り込みや臓器温存の可能性など、放射線医師や外科医師をはじめ多職種で検討を重ね、手術のタイミングが図られます。神経芽腫や腎芽腫、肝芽腫などがこれにあたります。また、病期や進行により腎臓や肝臓など臓器移植が必要となる場合もあります。

## (2) 脳腫瘍の手術

近年、顕微鏡的手術や術中のニューロナビゲーションシステムなどにより、手術技術が向上してきていますが、腫瘍の位置や浸潤の状況によっては、手術適応は慎重に検討され、また手術後の合併症にも留意が必要となります。例えば、上衣腫はその特徴から全摘出が望ましいといわれていますが、腫瘍の場所によっては、それが困難な場合もあります。生命維持に関わる脳幹部にできた腫瘍を摘出することはできません。また腫瘍箇所によっては、その摘出後に失語症や四肢機能の麻痺などADLに影響しうる場合もあり、手術前から、それらについてリハビリや内分泌科医師など多職種で共有しながら関与することが大切です。子どもと家族にとってもそのインパクトは大きく、術前から術後のイメージやそれに対するケアについて、できるだけ共有できているとよいでしょう。

## (3) 骨軟部腫瘍の手術

骨肉腫をはじめとする悪性骨腫瘍に対して、以前はすぐに切断や離断術が行われることが多かったのですが、肺転移による予後の悪さなどから、近年では、化学療法を先行して行い、悪性骨腫瘍の切除後広範囲骨欠損に対して、人工関節置換術や生物学的再建法などを行うことで患肢温存を行うことが可能になってきました。しかし、腫瘍の占拠部位や範囲などによっては、切断や離断をせざるを得ないと考えられる場合もあります。四肢の切断は子どものボディイメージに大きな影響を与えます。そのような手術が必要になったと考えられた時、子どもとそれをどのように共有していくか、また術後の幻肢痛へのケアや、その後のリハビリなどの体制がとて重要になります。ユーイング肉腫や横紋筋肉腫などでも、その発生場所によっては切断や切除などで身体の一部を失う場合もあります。治療中のケアはもちろん、その後の成長発達に伴い新たな課題が出現する可能性も高いので、治療後も継続してトータルケアの視点をもって多職種チームで長期フォローアップを行うことが必要です。

## 4) 造血幹細胞移植療法

造血幹細胞移植とは、レシピエント（患者）にドナー細胞あるいは、自己の造血細胞を輸注する方法で、小児がんでは、主に血液腫瘍疾患や神経芽腫などの固形腫瘍がその対象となります。大量の抗がん剤や同種免疫による抗腫瘍効果、また造血機能の回復を主な目的として選択される治療方法です。急性リンパ性白血病や急性骨髄性白血病では、化学療法による治療成績の向上が見られているため、移植の適応については慎重

に考えられるようになってきていますが、標準的治療で寛解とならない治療抵抗性や再発など難治性、また予後不良な遺伝子異常症例がその適応となることがあります。また慢性骨髄性白血病では、チロシンキナーゼ阻害薬への耐性を認め、移行期、急性転化を認めた場合に適応となります。固形腫瘍では、大量化学療法により腫瘍細胞を根絶しますが、それにより生じた骨髄機能の破綻を救済するために自家造血細胞が移植され、これを代表する疾患として神経芽腫があります。そのほかにも初発転移を認めるユーイング肉腫や、転移や再発を呈した髓芽腫などでも自家造血細胞移植が行われることがあります。造血幹細胞移植は、化学療法に比べて強力な治療となることが多く、骨髄抑制やその他の合併症に十分留意したケアが必要です（第10章造血幹細胞移植時のケア参照）。

## 5) その他の治療

多剤併用化学療法により、多くの小児がんの治療成績は向上してきましたが、特定の抗がん剤に強い副作用を示す人がいたり、がんの種類によっては、抗がん剤への治療抵抗性が獲得されることがわかってきました。がん細胞に対する免疫機構ががん免疫であり、免疫療法とは、腫瘍特異的な標的抗原に対して免疫反応を誘導し、腫瘍細胞を攻撃することを利用した治療方法です。これらはまだまだ臨床試験として取り組まれている治療がほとんどですが、わが国でも臨床試験が行われた治療として、神経芽腫に対する「抗ガングリオンシドGD2モノクローナル抗体」療法や、再発、難治性ALLに対する「二重特異性T細胞誘導抗体」療法などがあります。そのほか生体内の免疫抑制反応を遮断する「免疫チェックポイント阻害抗体」などが開発されています。

また、抗原特異的T細胞による免疫療法である細胞療法と遺伝子療法を融合させた遺伝子改変T細胞療法の試みが行われるようになり、最近では、CAR-Tといわれる「キメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入T細胞療法」がALL造血移植細胞後の再発例の治療として期待されているところです。

このような免疫・細胞療法や、特異的免疫反応を利用した治療法は、従来の化学療法が効きにくい小児がんにも有効となる場合があることが期待されています。今後ますます発展し治療として活用されることへの期待が高まりますが、現在はまだまだ限られた施設での、そして多くが臨床試験として行われているものです。患者や家族と正しい情報を共有しながら、治療選択をはじめとした意思決定支援やケアが必要になります。

文献

堀浩樹 (2015). 化学療法の基礎と抗がん薬の分類, 特定非営利活動法人日本小児血液・がん学会 編, 小児血液・腫瘍学, 108-113, 診断と治療社, 東京.

稲垣二郎, 崎山美知代, 岡村純 (2009). 治療-集学的治療・化学療法, 丸光恵, 石田也寸志 監修, ココからはじまる小児がん看護, 38-42, へるす出版, 東京.

加藤剛二 (2015). 小児造血細胞移植総論, 特定非営利活動法人日本小児血液・がん学会 編, 小児血液・腫瘍学, 175-177, 診断と治療社, 東京.

高橋義行 (2015). 細胞・遺伝子治療, 特定非営利活動法人日本小児血液・がん学会 編, 小児血液・腫瘍学, 171-174, 診断と治療社, 東京.