

## 【第137回生涯教育講座】

## ここまで進んだ小児がん診療の現状と今後の課題

たけ たに たけし  
竹 谷 健

キーワード：小児がん，チャイルドライフスペシャリスト，晩期障害，BiTE，CAR-T

## 要 旨

小児がんは、14歳までに発症したがんとして定義されています。日本で2018年度にがんを発症した患者さん（980,856人）のうち、小児がん患者さんはそれぞれ、2,094人（約0.2%）と、すべてのがん患者さんの中では非常に少ない患者数です。しかし、亡くなった患者さんは、全世代376,425人、小児257人であることから、治療などの進歩により小児がん患者さんは生存する可能性が高いことがわかっています。一方、小児がんを診療する目標である、「小児/AYA世代のがん患者さんを心身ともに合併症なく健康に救う-intact survival-」を達成するためには、晩期障害および難治性小児がんに対する治療に関して克服すべき問題があります。そこで、この稿では小児がん診療の現状と課題について、述べたいと思います。

## 【小児がんの現状】

小児がんの子どもたちは前述しましたとおり、年間2,000人程度発症します。罹患率が高いがん種（表1）として、白血病が最も多く、脳腫瘍、リンパ腫の順番です。造血器腫瘍以外の小児がん（0~18歳未満）の発生頻度では、脳腫瘍が全体の約1/3で、胚細胞性腫瘍、神経芽腫の順です（図1）。興味深いことに、小児がんは年齢ごとに好発するがん種が異なります（表2）。どうしてもこの時期に好発するか詳細な理由は明らかではありませんが、正常な組織や臓器が発達する時期に

その組織や臓器にがんが発生しやすい傾向があります。乳児期は臓器が発達しますので、脳、肝臓、腎臓などの臓器にがんが発生しやすいですし、幼児期はリンパ組織が発達しますので、急性リンパ性白血病が多く発症するなどです。

小児がんの初発症状（表3）として、発熱が続く、貧血、血小板減少などが一般的ですが、成長発達に伴う症状と間違いやすい症状が2つあります。1つ目はリンパ節腫大です。リンパ節や扁桃腺などのリンパ組織は10歳ごろをピークに成人の約2倍程度も大きくなります。特に、表在リンパ節である頸部リンパ節は感染などを契機に大きくなると視診や触診で所見として取られやすいため、悪性との鑑別が悩ましいことがありますが、長径が3~3.5cm以上を認めるリンパ節腫大は、悪性

Takeshi TAKETANI

島根大学医学部小児科

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部小児科

表1. 罹患率が高いがん種

	1位	2位	3位	4位	5位
0-14歳	白血病 [38%]	脳腫瘍 [16%]	リンパ腫 [9%]	胚細胞腫瘍・ 性腺腫瘍 [8%]	神経芽腫 [7%]
15-19歳	白血病 [24%]	胚細胞腫瘍・ 性腺腫瘍 [17%]	リンパ腫 [13%]	脳腫瘍 [10%]	骨腫瘍 [9%]
20-29歳	胚細胞腫瘍・ 性腺腫瘍 [16%]	甲状腺がん [12%]	白血病 [11%]	リンパ腫 [10%]	子宮頸がん [9%]
30-39歳	女性乳がん [22%]	子宮頸がん [13%]	胚細胞腫瘍・ 性腺腫瘍 [8%]	甲状腺がん [8%]	大腸がん [8%]

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)

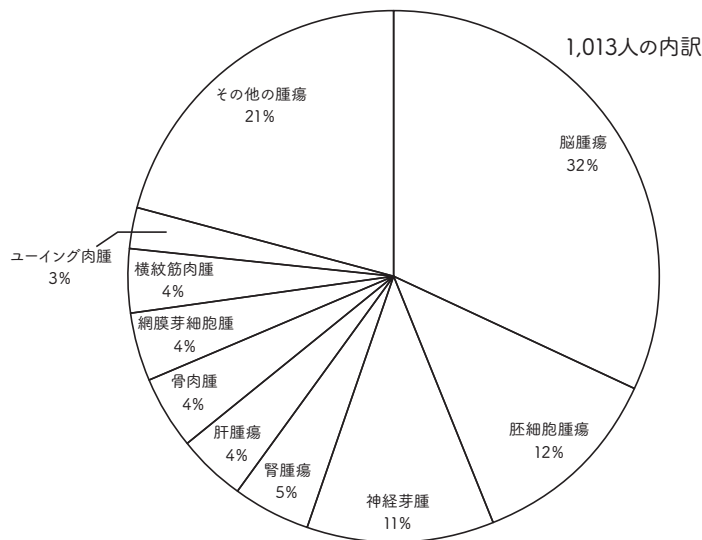


図1 造血器腫瘍以外の小児がんの発生頻度

日本小児血液・がん学会 疾患登録 2021年診断症例集計から作成

表2. 小児がんの好発年齢

年齢	好発がん種
出生時～乳児期	乳児白血病、脳腫瘍 網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎芽腫
幼児期	急性リンパ性白血病、脳腫瘍
学童期	急性骨髄性白血病、脳腫瘍 悪性リンパ腫、骨肉腫

表3. 小児がんの初発症状

症状	がんの種類
発熱が続く、紫斑がでる	白血病
頸部腫瘍	悪性リンパ腫
腹部腫瘍	神経芽腫、Wilms腫瘍
	肝芽腫、悪性リンパ腫
陰嚢腫大	白血病
骨痛・四肢の痛み	すべての腫瘍
早朝の嘔吐・頭痛	脳腫瘍
白色瞳孔	網膜芽細胞腫
眼瞼下垂、眼球突出	神経芽腫

リンパ腫を含めた小児がんである可能性が高いことが報告されています。2つ目は四肢痛と骨痛です。身長が伸びる子どもたちは「成長痛」として、手足の痛みを認めることが少なくありません。小児がんの50%以上にも認める報告がありますので、

「手が痛い」「足が痛い」などが長引く場合、特に可動痛や可動域制限、跛行などを伴う場合は小児がんも念頭に置く必要があります。また、小児が

表4. 脳腫瘍を鑑別すべき神経症状以外の症状

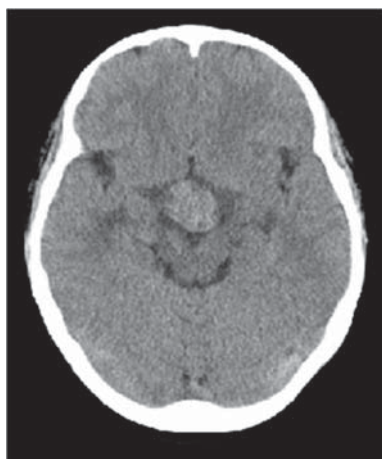
症候	症状
内分泌異常	思春期異常：早発症、遅発症（特に、男児） 低身長：成長率の低下 多飲多尿：尿崩症 食思不振
眼球運動異常	眼振 視力の低下・視野欠損：近くで見る、片方の目でみる
歩行異常	

んの頻度で2番目に多い脳腫瘍の初発症状において、頭痛、嘔吐、神経学的症状と言った脳腫瘍を疑わせる所見以外で脳腫瘍を疑う症状を表4に示します。内分泌異常として、身長伸びが低下するだけでなく急に伸びた場合、多飲多尿の尿崩症の症状を認めた場合、眼球運動異常や歩行異常を呈している場合は、脳腫瘍を鑑別疾患として挙げる事が大切です。もし、脳腫瘍を疑い画像検査を行なう場合、緊急性がなければまずはCTではなくMRIを撮影することが望ましいとされています。その1例を示します。15歳男子で12歳から身長が伸びておらず、最近視野の欠損を認めたため、脳腫瘍が疑われてCT撮影され、松果体に

腫瘍を認めました。その6日後に再度CT検査を行ったところ、腫瘍が縮小していました(図2)。脳腫瘍の1つである胚細胞性腫瘍は放射線感受性が高いため、CT程度の放射線被曝でも縮小、小さい腫瘍は消失することがありますので、MRIでの評価が第一選択となります。

治療成績について、経年的な推移(図3)をみると、すべての小児がんにおいて年々予後が改善しており、現在では80%の小児がん患者さんが治るようになりました。一般的に子どもと大人のがんの違いを表5に示します。成人のがんに比べて、小児がんの方が転移が多く、スクリーニング検査がないため早期診断が困難で、がんを予防するこ

CT撮影



CT撮影6日後

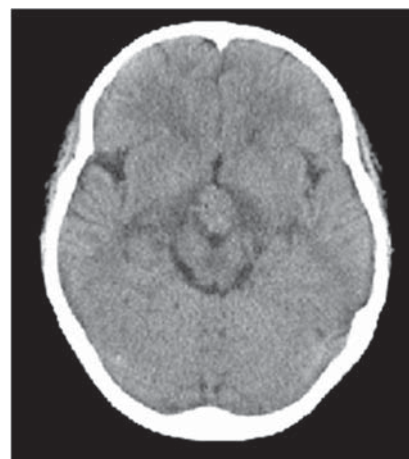


図2 脳腫瘍を疑ったら、MRI

### Survival 5 years after cancer

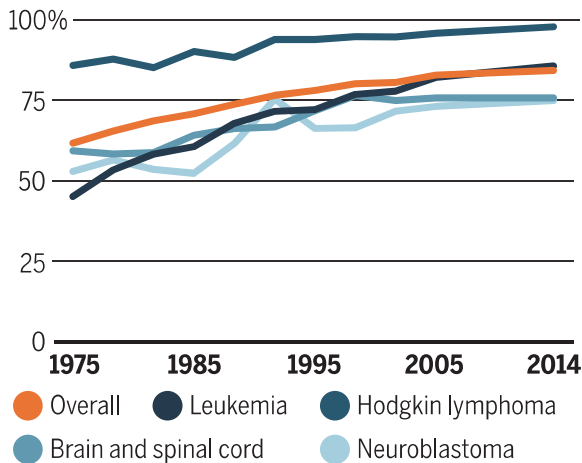


図3 小児がん治療成績の経年的な推移

Couzin-Frankel J. Science 363; 1166-1169, 2019 から引用

とは困難であるため、治療成績が良くない印象がありますが、一般的な抗がん剤に対する効き目が小児がんは成人のがんに比べて良好であることが成人のがんよりも治りやすいと言われていました。

治療成績が改善した要因として、化学療法の反応性を含めて大きく4つあります。1つ目は、グループ研究による臨床試験です。小児がんは成人がんよりも疾患数が少ないだけでなくそれぞれの疾患に対する治療も異なるため、専門性の高い知識と技能と姿勢をもった全国の小児がん診療研究を行う職種が連携して、より良い治療法の開発を行っています。日本では、「日本小児がん研究グループ (JCCG)」<sup>1)</sup>として小児がん診療に携わる

表5. 子どもと大人のがんの違い

	子ども	大人
がんがしやすい場所	血液、リンパ、脳 筋肉、骨	肺、胃、大腸、乳房 前立腺、子宮
転移	多い	少ない
スクリーニング検査	なし	あり
早期診断	まれ	可能
がんの予防	困難	一部可能
抗がん剤の効き目	良く効く	あまり効かない
治りやすさ	治りやすい	治りにくい

医療従事者がタッグを組んで、診断、治療、follow up、倫理審査、研究など包括的な診療を行っています。ここで最も重要なことは、新しい臨床試験に小児がんの子どもたちとご家族が参加して頂いたおかげで治療成績が改善していることです。2つ目は、診断法の進歩です<sup>2)</sup>。これまでは組織標本による病理学的診断が主体でしたが、免疫染色や表面マーカー解析などの進歩に加えて、染色体や遺伝子診断技術の飛躍的な進歩により、正確な診断が可能となり、適切な治療を行うことにより予後が改善しています。例えば、図4に示す脳腫瘍 WHO 分類2021では、glioma の診断は病理学的診断に加えて、IDH 遺伝子変異、染色体の増幅や欠失、p53遺伝子やCDKN2A/B 遺伝子の変化などにより、確定診断されます。特に、網羅的遺伝子解析により、小児がんは成人がん比べて、遺伝子変異が少なく、疾患特異的遺伝子異常を認めることがわかっています<sup>3)</sup>。最近、一般的な癌診療となりつつあるがんゲノム医療において、難治性の小児がん患者さんでもがんのパネル遺伝子検査が行われています。成人と比較して、小児では変化している遺伝子の数だけでなくがんの原因遺伝子も少ないことがわかっている一方、パネル検査で治療薬を受ける患者数も少ない状況です。しかし、パネル検査を行うことで、小児がんの約8%に生まれつき、がんに関連する遺伝子異常を持っていることが明らかとなっており<sup>3)</sup>、小児がんも家族性腫瘍症候群が少なくないことから治療だけでなく遺伝カウンセリングを含めた家族への配慮が必要となっています。3つ目は、治療の進歩です<sup>2)</sup>。化学療法 (抗がん剤)、手術、放射線療法に加えて免疫療法の進歩で治療成績が向上しています。特に、小児の場合、多剤併用化学療法 (数種類の抗がん剤を組み合わせる) および

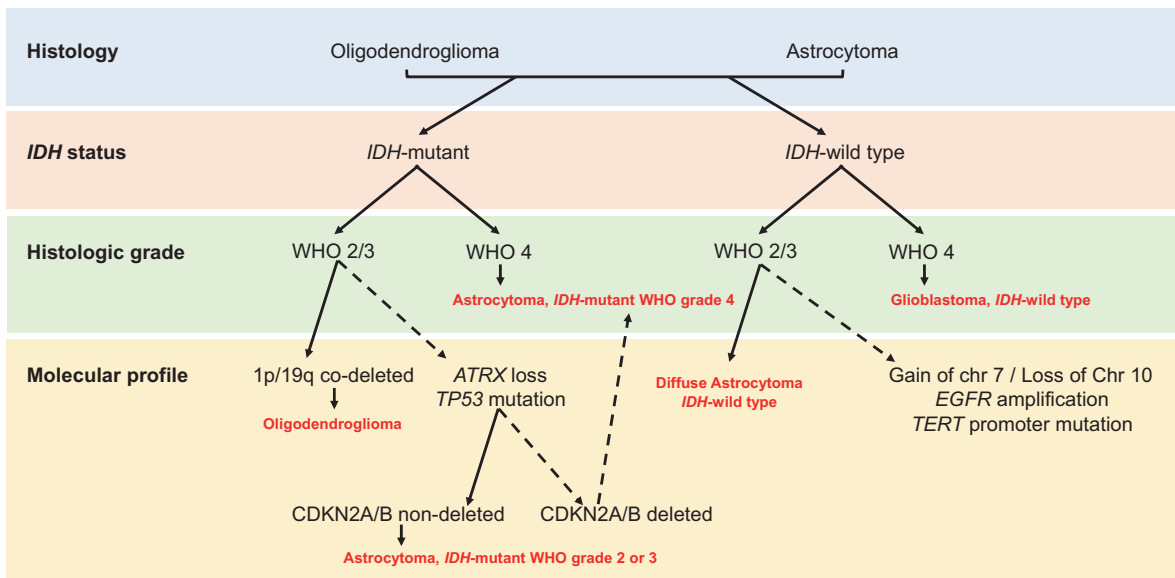


図4. 脳腫瘍 WHO 分類2021

予後予測因子別の層別化化学療法（患者さんごとの治りやすさを予測して患者さんに適した治療を行う）の2つが治療を最も改善させた要因となっており、腹腔鏡手術を代表とする外科的治療技術の進歩、陽子線を含めた放射線療法の発展は成人と同様です。最後に4つ目は、支持療法の進歩です<sup>3)</sup>。指示療法とは、がんそのものに伴う症状や、治療による副作用・合併症・後遺症による症状を軽くするための予防、治療、およびケアです。具体的には、栄養管理、輸血、感染症対策、抗がん剤による副作用対策、病院での生活、家族生活などです。感染症対策として非常に治療成績への影響が大きい薬剤として、制吐剤、抗菌薬に加えて抗ウイルス薬および抗真菌薬の進歩が挙げられます。小児に特徴的な支持療法として、プレパレーションがあります。プレパレーションとは、子どもが医療を受けるとき、子どもがわかる方法で説明し、不安や恐怖感を予防したり緩和したりすることです。子どもが少しでも前向きに診療に取り組んでもらうためには必須の対応です。また、小

児がんを中心とした病院に関わる子どもと家族の心理的および社会的ストレスを軽減する職種の存在も極めて重要です。この専門職をチャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS, Child Life Specialist）と言います。小児発達、医療の知識をもとに子どもとその家族へ、それぞれのニーズに応じた適切な情報とサポートを提供しており、具体的には表6に示す通り、前述したプレパレーションだけでなく治療的遊び、心理社会的支援、検査処置中の支援とともに、親や兄弟の支援、亡くなった家族へのグリーフ支援などを行っています。日本ではCLSの資格が取れないため、アメリカで

表6. CLSの役割

1. 治療的遊び
2. 心理社会的支援
3. プレパレーション（心の準備）
4. 検査・処置中の支援
5. きょうだい支援
6. 危機的状況やグリーフ支援
7. 親が病気の子どもへの支援

の留学が必要となっており、2023年4月現在、日本で50名弱のCLSが約30施設の医療機関でしか活動していない状況です。アメリカでは約600の病院・施設で、6,000人以上のCLSが活躍中で、子どもと家族のストレスの減少、円滑な治療の推進、入院期間の短縮・コスト削減に効果があることが報告されています。島根大学医学部附属病院小児センターでは1名のCLSが子どもと家族のために日々邁進しており、他の医療スタッフと連携をとって、子どもと家族の尊厳を第一に考えて取り組んでいます。

### 【晩期障害】

上述しました通り、小児がんの子どもたちの80%が治るようになったため、小児がんの治療はhopeless（希望がない）からhope（治る希望がある）に変化しています。しかし、小児がんを診療する目標である、「小児/AYA世代のがん患者さんを心身ともに合併症なく健康に救う-intact survival-」を達成するためには、克服すべき問題があります。その1つが晩期障害です<sup>2,4)</sup>。晩期障害とは、がんの治療が終わったあとに発生する生活と健康への悪影響の総称になります。表7および8に示す通り、器質的疾患だけでなく心理社会的問題もあります。晩期障害の多くは、がんの種類や治療の内容、その治療を受けた時の年齢などで発症頻度や発症時期、重症度などが異なります。小児がんが治癒しても、小児がん経験者がその後に出現する身体的あるいは精神的合併症で苦しむようでは治療した意味が薄れてしまいます。小児がんを合併症なく治癒させることができる時代となってきていますので、2000年以降になって、晩期障害を軽減化する取り組みが徐々に行われています。例えば、抗がん剤であれば投与量や投与

表7. 器質的晩期障害

内分泌	低身長、肥満、糖尿病、不妊
心臓、肺	心不全、不整脈、肺線維症
腎臓	腎機能低下、腎不全
消化管	イレウス、慢性下痢、栄養障害
中枢神経系	認知機能障害、脳梗塞
視覚、聴覚	白内障、緑内障、難聴、耳鳴り
歯牙	虫歯、歯の形成不全
筋骨格系・皮膚	骨の変形、大腿骨頭壊死、皮疹
二次がん	

表8. 心理社会的晩期障害

1. 医療費、保険
2. 保育・教育・就職の問題
3. 妊孕性、次世代への影響
4. 小児科から成人の診療科への移行
5. 病気に対する自立性の獲得が難しい
6. こころの問題：PTSD、再発への不安

時間を調節する、放射線療法では必要な線量を分割して行う、手術では抗がん剤で小さくしてから正常組織を傷つけずに手術を行うなどです。

しかし現在のところ、小児がんの治療を行う上で避けることができない晩期障害があることは事実です。海外の小児がん経験者の報告では、小児がん経験者は50歳までに平均17.1個の慢性的な疾患を有し、そのうち4.7個は重症で、時に生命に関わる恐れのある疾患であること、30歳代以降にさまざまな晩期症に増加することが明らかとなっています（図5）が、晩期障害はいつどのような合併症が生じるか、まだまだ未知の部分が少ないありません。さらに、新たな治療が行われると、新しい晩期障害が出てくる懸念もあります。そのため、小児がんの子どもたちを治療後も定期的な診察と検査による長期間にわたってfollow upする必要があります<sup>5)</sup>。follow upするために重要なことは、病気や受けた治療を家族だけでなく子

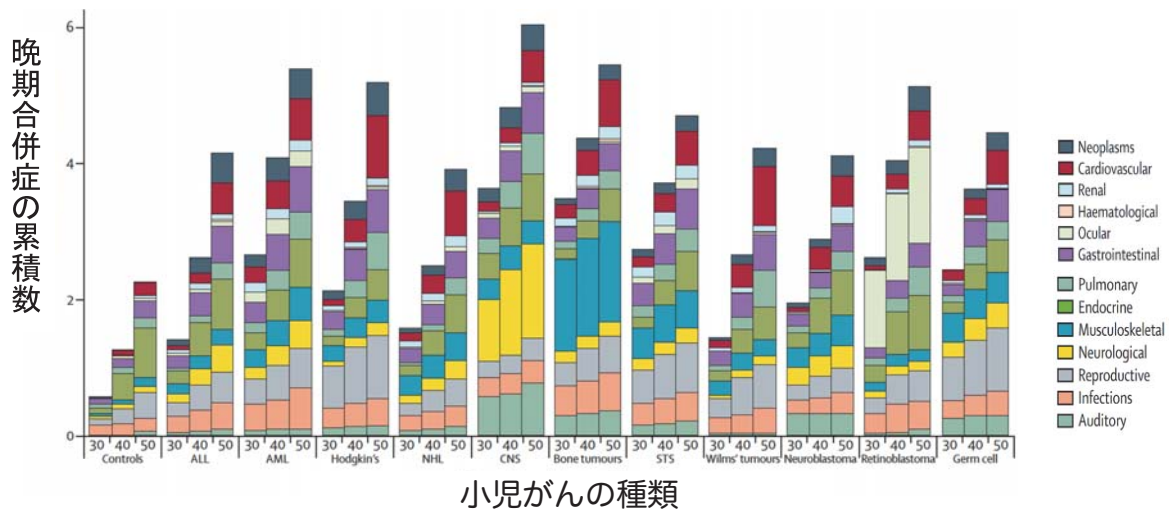


図5. 晚期合併症は30歳代以降により増加する  
 Bhakta N, et al. Lancet; 2569-2582, 2017から引用

ども自身にも適切なタイミングで説明することで。また、成長していく過程において年齢に応じて、繰り返し説明することも大切です。最近では子どもや家族がSNSなどから不正確な情報を得ることで不安や心配になることも少なくないため、正確な知識や情報を伝えるためにも長期 follow up は不可欠です。

晚期障害への取り組みとして、小児がん患者さんの follow up ができる施設を整備したり、コンピュータを用いて小児がん経験者が自分のこれまでの治療内容や今度受ける検査などの必要な情報を自ら得られるようにするなどさまざまなシステムについても検討されています<sup>5)</sup>。また、小児科だけでなく、内分泌内科・産科・整形外科・臨床遺伝科などの他の診療科、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士、ボランティア、各種団体などが協力して、晚期合併症やさまざまな心理社会的な問題に向き合う支援も始まっています。晚期障害をなくすための取り組みや研究を行いながら、小児がん経験者を生涯にわたって

follow up する体制を構築することが重要であると考えています。この点に関して、上述しました JCCG が小児・AYA 世代がんの長期フォローアップ体制を整備して、2023年4月から実装を始めています。

**【難治性小児がんの克服】**

小児がん診療の2つ目の課題は、治癒が困難な小児がん患者を治癒させるかです。図6に示しますように、経年的に小児がん患者さんの死亡数は減少していますが、それでも現在、1年間に200人以上の子どもたちが亡くなっています。学童期に限ると、死亡者数の第一が小児がんです。小児科医のミッションである、すべての病気の子もたちを100%救うために、難治性小児がんを克服する必要があります。現在の治療である、抗がん剤や手術、放射線療法、造血幹細胞移植などの集学的治療だけでは助けることができないため、新たな治療法の開発が必要です。そこで第4の治療法として注目されているのが、がん免疫療法です。

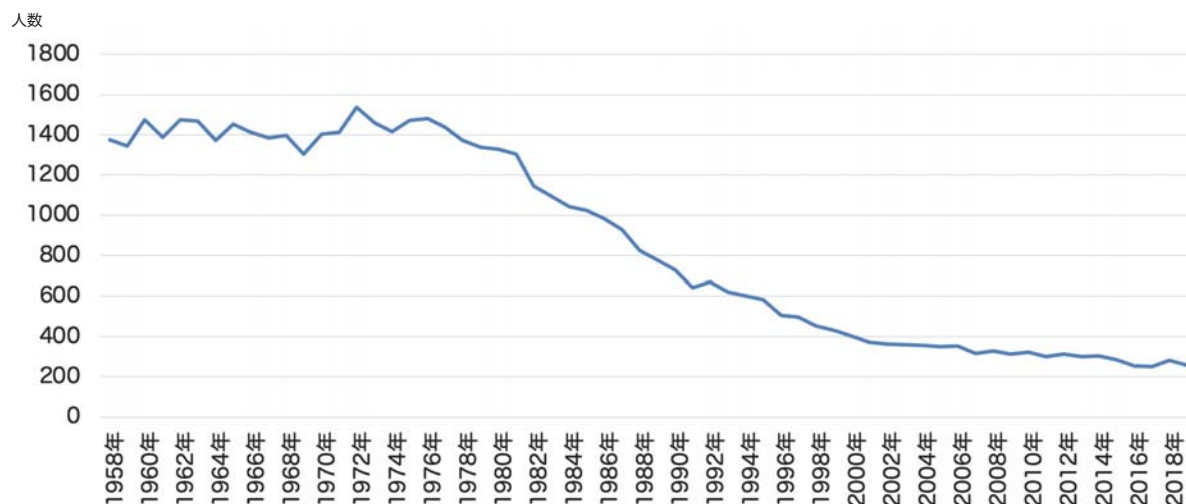


図6. 小児がんの死亡数の推移

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)から作成

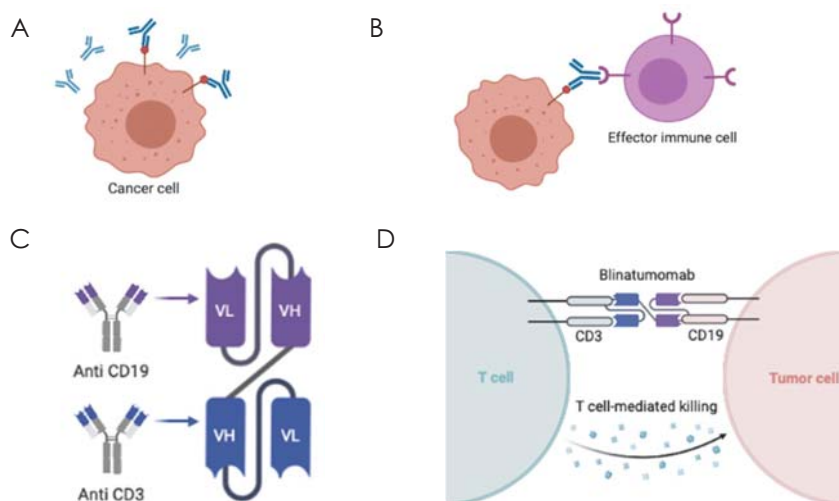


図7. Bispecific T Cell Engagers, BiTE

がん免疫療法とは、患者さんのがんに対する免疫を強めることにより、がん細胞を排除する治療法です。この治療法は、小児・成人を通して目覚ましい進歩を遂げています。ここでは2つの治療法について、紹介したいと思います。

1つ目は、Bispecific T Cell Engagers (BiTE) です<sup>6,7)</sup>。これまでの抗体療法であるモノクローナル抗体(図7A)は、がん細胞が特異的に発現している抗原に対する抗体です。例えば、悪性リン

パ腫のCD19に対するリツキシマブ、乳がんのHER2に対するトラスツズマブです。患者さんの体内に投与されたモノクローナル抗体は、がん細胞に結合した後、免疫細胞と協調してがん細胞をアポトーシスします(図7B)。しかし、担がん患者さんの免疫細胞は抗がん剤の治療などによりその数だけでなく免疫学的効果も低下しているため、モノクローナル抗体ががん細胞と連結しても、その後の免疫細胞の効力が発揮されないこと



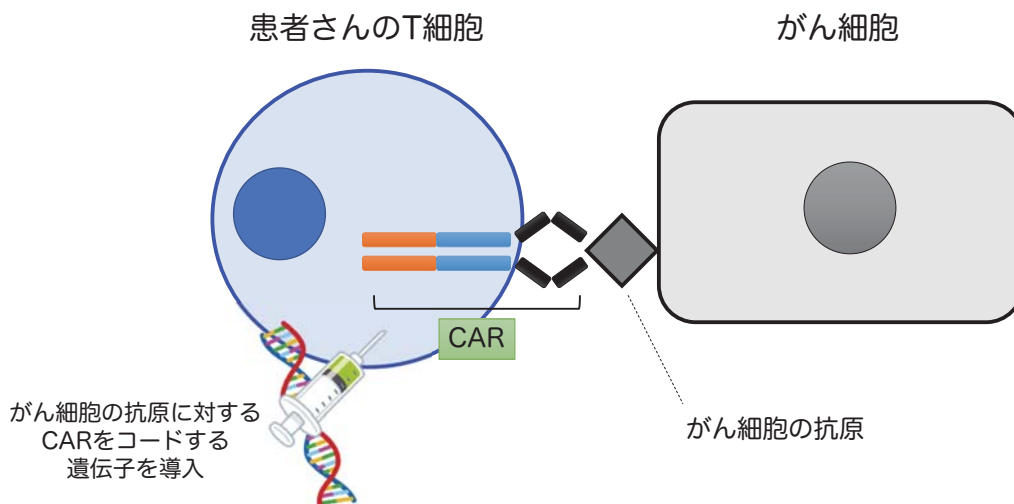


図8. CAR(Chimeric Antigen Receptor) T cell

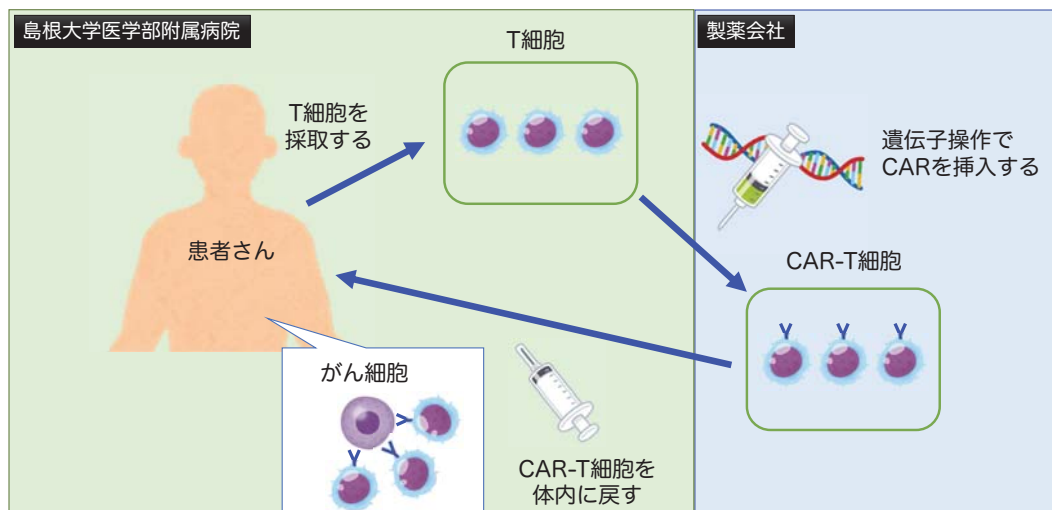


図9. CAR-T 細胞治療の流れ

が問題でした。そこで、二重特異性抗体で T 細胞をがん細胞に誘導する治療として開発されたのが、BiTE です。BiTE は、がん抗原に特異的に結合する抗体と、T 細胞に特異的に結合する抗体、それぞれの抗原結合部位を短いリンカーでつないだ一本鎖抗体の構造を持ちます (図 7 C)。現在、実臨床に用いられている BiTE であるブリナツモマブは、B 細胞性の白血病や悪性リンパ腫の表面上に特異的に発現する CD19 と免疫細胞である T 細胞表面の CD3 に結合することで、がん細胞に

T細胞を誘導することで抗腫瘍効果を発揮します (図 7 D)。

2 つ目は、CAR (Chimeric Antigen Receptor) T細胞です<sup>8,9)</sup>。患者さんのT細胞を体外に取り出してから、がん細胞の目印を見分ける遺伝子 (CAR) を入れて増やしたT細胞を体に戻す治療になります (図 8, 9)。抗体療法と異なる点は、がん抗原を認識する抗体が最初から T 細胞に結合していることです。患者さんの T 細胞はがん細胞の表面に発現しているがん抗原を認知・結合

する機能が低下していたり、がん免疫自体が減弱していることが多いため、CAR-T細胞は患者さんのT細胞にがん抗原を認識・結合する部分とがん免疫機構を高める部分の両方を組み合わせたタンパク質を発現する遺伝子を導入しています(図4)。CAR-T細胞の流れは図5のように、まず患者さんから採取したT細胞を製薬会社に送って、遺伝子操作によってCAR-T細胞を作成してもらいます。出来上がったCAR-T細胞は患者さんを診療している病院に再び送付されて、患者さんに投与します。

BiTE および CAR-T細胞の両方とも、通常の治療に対して抵抗性の小児がんに適応となっており、通常の抗がん剤の治療よりも有効性が示されています<sup>10,11)</sup>。しかし、どちらも免疫反応が惹起

されるために、いわゆる高サイトカイン血症の症状が出現することがありますので投与後には慎重な対応が必要です<sup>9)</sup>。

## 【ま と め】

小児がんは治癒する可能性が高い疾患となっていますが、晩期障害の予防や対策および難治性腫瘍に対する治療法を確立する必要があります。すべての小児がんの子どもたちが苦痛なくかつ合併症なく治癒できるように、さらに、小児がんの発症を予防できるように、これからも診療だけでなく研究に切磋琢磨していき、将来を担う子どもたちの夢を叶えることができるように取り組んで参ります。

## 文 献

- 1) 日本小児がん研究グループ <http://jccg.jp>
- 2) 日本小児血液がん学会(編). 小児血液・腫瘍学改訂第2版. 診断と治療社, 2022
- 3) Grübner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555:321-327.
- 4) Couzin-Frankel J. Beyond survival. *Science*. 2019;363:1166-1169.
- 5) JCCG 長期フォローアップ委員会・長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ(編). 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. クリニコ出版, 2021
- 6) Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immunoncology therapy across tumor types. *Cancer*. 2020;126:3192-3201.
- 7) Lejeune M, Köse MC, Duray E, et al. Bispecific, T-Cell-Recruiting Antibodies in B-Cell Malignancies. *Front Immunol*. 2020;11:762.
- 8) Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2020;38:473-488.
- 9) Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. 2019;34:45-55.
- 10) Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-847.
- 11) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-448.