

小児診療
Knowledge & Skill

1

小児白血病の 最新診療

総編集●加藤元博 東京大学

専門編集●富澤大輔 国立成育医療研究センター

中山書店

刊行にあたって

小児科医は子どもたちの総合的な健康を支える専門家です。日々の診療では、多様な症候や疾患に向き合う必要があります。一方で、医学の進歩により小児医療は高度化・複雑化し、現場では常に新たな知見や技術が導入され、変化を続けています。病態解明の進展によって、従来の考え方が根本から見直される疾患も増えてきました。また、技術の発展は、新たな検査法や診断法・治療法として次々と診療に取り入れられています。

こうした変化に適切に対応するためには、科学的なエビデンスを知るだけでなく、それをどのように解釈し、活用するかという技術が必要です。また、小児診療では臨床研究による十分なエビデンスが限られている場面も多くあり、臨床経験を基にした対応が求められる場面にもしばしば遭遇します。小児科医には、エビデンスとエクスペリエンスを融合させた「知」と「技」により、最適な方針を考えることが求められます。

2008年10月から2012年4月にかけて刊行された『小児科臨床ピクシス』（ピクシスはギリシャ語で羅針盤の意味）は、30のテーマごとに短時間で読み切れる編集が魅力となり、多くの若手小児科医に支持されました。このシリーズから17年を経た現在、進歩した小児科学を俯瞰し、各分野のテーマを再構成し、あらたな羅針盤とすることを目指して企画いたしました。

医療や医学の進歩を日常の診療に役立てるために、専門的な視点からのエビデンスの解釈や、最新の疾患概念、および広範囲にわたる小児医療の領域ごとの専門家の「知」と「技」をみなさまにお届けします。執筆者である各分野のエキスパートの思考プロセスを垣間見ながら、小児医療の現場で直面するさまざまな場面においてご活用いただければ嬉しい限りです。

2025年5月

加藤元博

東京大学医学部附属病院小児科 教授

序

「白血病 (leukemia)」という用語は、ギリシャ語の“leukos (白い)”と“haima (血液)”に由来します。1845年、ドイツの病理学者 Rudolf Virchow は、慢性骨髄性白血病の患者を剖検した際、著明な脾腫とともに白血球の著増および貧血を認め、これを“weisses Blut (白い血液)”と表現しました。そして2年後の1847年には、「白血病 (Leukämie)」という病名の使用を提唱しました。その後、1877年にドイツの医学生 Paul Ehrlich が血球の染色法を発見したことで血液形態学が飛躍的に進展し、現在の白血病の分類 (急性リンパ性白血病, 急性骨髄性白血病, 慢性骨髄性白血病, 慢性リンパ性白血病) につながりました。

治療の面では、1940年代にボストンの病理学者 Sidney Farber が小児白血病に葉酸代謝拮抗薬アミノプテリンを使用したことを皮切りに、抗がん剤の開発が相次ぎ、化学療法が大きく発展しました。さらに、1957年にはシアトルの E. Donnall Thomas (1990年にノーベル生理学・医学賞を受賞) が造血細胞移植を開始し、1980~1990年代以降には白血病治療の標準的手法として広く普及しました。このような治療の進歩により、白血病は“不治の病”から“治癒可能な疾患”へと変貌を遂げたのです。

そしていま、分子生物学の著しい進歩により、診断技術・病態理解・治療法はいっそう高度化しています。分子標的薬や免疫療法、ゲノム解析、人工知能 (AI) などの新たな技術が小児白血病の診療に実装されつつあり、私たちは白血病診療の“とてもおもしろい時代”に立ち会っているとと言えるでしょう。

白血病は小児期に最も多い悪性腫瘍であり、この半世紀で生存率は大きく向上しました。ただし、それは一夜にして達成されたものではありません。先人たちの血のにじむような試行錯誤と努力、そして国内外の多施設共同研究グループによる継続的な臨床試験の積み重ねが、この進歩を支えてきたのです。

みなさんが白血病を患う子どもたちの担当医となる時、治療プロトコルに沿って診療を進めていくことでしょう。その際には、ぜひ本書を手にとってみてください。本書には、白血病診療に携わる多くのエキスパートの先生方によって執筆された knowledge & skill が詰まっています。小児白血病の初学者にとっても、あるいはすでにたくさんのお経験を重ねてきたベテランの医療者にとっても、プロトコルの背後にある歴史、思考、哲学に触れることができ、白血病診療の本質的なおもしろさを感じ、新たな知識と技術を次なる飛躍へとつなげるためのヒントが詰まった、そのような一冊です。

2025年5月

富澤大輔

国立成育医療研究センター小児がんセンター 診療部長

CONTENTS

1章 急性リンパ性白血病 (ALL)

分子病態の解明がもたらす進展

ALL の分子遺伝学	加藤元博	2
MRD とリスク層別化	飯島友加, 真田 昌	8

病型ごとの診断・治療戦略

B 前駆細胞性 ALL	康 勝好	16
T 細胞性 ALL	大嶋宏一	24
フィラデルフィア染色体陽性 ALL	佐藤 篤	30
乳児 ALL	宮村能子	36
Down 症候群の ALL	岡本康裕	42
AYA 世代の ALL	山崎悦子	48
再発小児 ALL	豊田秀実	52

ALL 治療の温故知新：既存治療の最適化と新規治療の導入

アスパラギナーゼ	矢野未央	60
大量メトトレキサート療法	宮崎文平	65
中枢神経白血病治療	牛腸義宏	70
維持療法	荒川ゆうき	75
造血細胞移植	坂口大俊	80
免疫療法	加藤 格	85

2章 急性骨髄性白血病 (AML)

WHO 分類と ICC 分類	富澤大輔	90
Down 症候群関連骨髄性白血病	中島健太郎, 中山秀樹, 大賀正一	95
急性前骨髄球性白血病	青木孝浩	102
<i>de novo</i> 急性骨髄性白血病	辻本信一	108

生殖細胞系列変異を伴う骨髄性腫瘍	吉田奈央	115
細胞傷害性治療後の骨髄性腫瘍	山田 愛, 盛武 浩	122
アントラサイクリン関連心毒性	福島紘子	126

3章 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患

骨髄異形成症候群	長谷川大輔	130
若年性骨髄単球性白血病	村松秀城	138
慢性骨髄性白血病	遠野千佳子	144

4章 小児白血病治療の支持療法

小児白血病の感染管理	松井俊大	152
小児白血病治療のその他の支持療法	大曾根真也	158

5章 小児白血病の長期フォローアップ

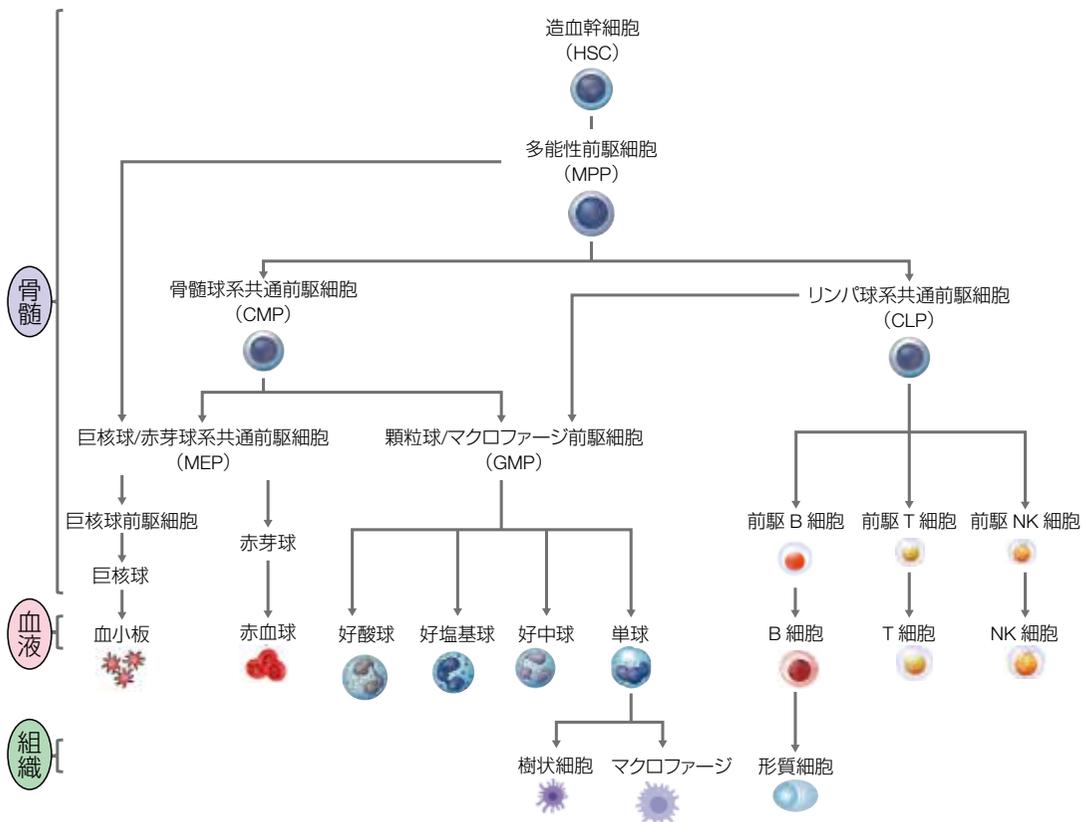
小児白血病の長期フォローアップ	大園秀一	166
-----------------	------	-----

6章 最新トピックス

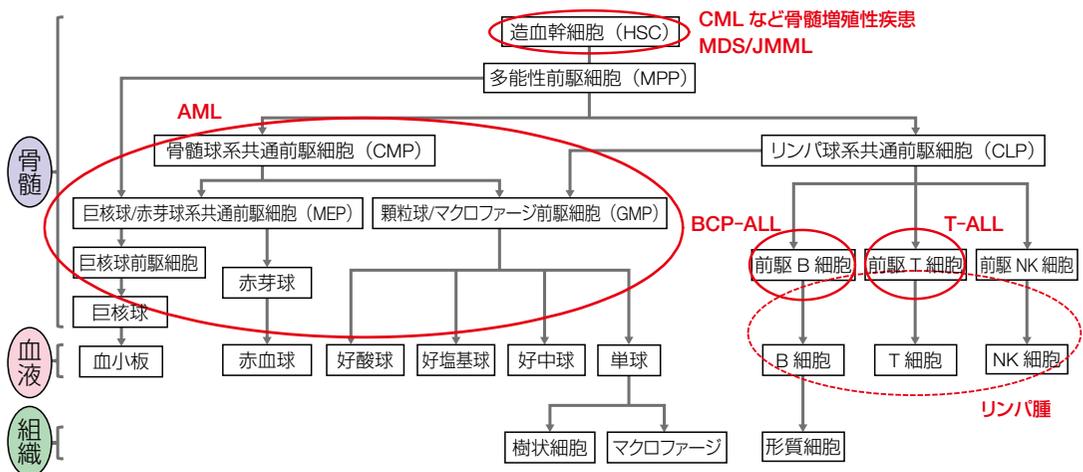
白血病のゲノム医療	関口昌央	174
白血病診療と AI	加藤元博	180
小児白血病研究の国際データベースプロジェクト	田野島玲大, 松林 潤 田中司朗, 富澤大輔	184
低中所得国 (LMICs) における白血病診療	嘉数真理子	188

索引		193
----	--	-----

Quick Index 1 血液細胞の分化と白血病類縁疾患 (1)



血液細胞の分化と白血病類縁疾患 (2)



Quick Index 2 小児白血病の診断の流れ

問診・診察

- **正常造血の障害**: 貧血 (倦怠感, 顔色不良), 白血球減少 (感染症, 発熱), 血小板減少 (紫斑や点状出血, 鼻出血, 歯肉出血)
- **リンパ節や臓器の腫大**: リンパ節腫脹, 肝脾腫, 骨・関節痛, 精巣腫大, 前縦隔腫大 (咳嗽・呼吸困難: T-ALL), 硬膜外腫瘤による脊髄圧迫 (四肢麻痺や膀胱直腸障害) など
- **中枢神経系への浸潤**: 頭痛・嘔吐, 顔面神経麻痺など
- **症状の経過**: 持続する (1~2週間以上), 時間経過とともに悪化する
- **その他**: 家族歴, 既往歴, Down 症候群の有無など

血液検査

- **末梢血中に芽球** (白血病細胞)
- **血球数の異常**: 白血球数低値~増加, 貧血, 血小板減少
※CML では顆粒球や血小板の増加
- **その他**: LDH 高値, 尿酸高値など

骨髄検査

白血球増多があるなど、
患者の状態によっては
末梢血検査で代用

- **形態学的検査**: ALL では芽球 \geq 25%, AML では芽球 $>$ 20%*, CML ではさまざまな分化段階の顆粒球増加
*特徴的な遺伝子異常を有する場合は芽球比率を問わない
- **免疫学的検査** (フローサイトメトリー検査): CD19+ (B-ALL), CD3+ (T-ALL) など
- **染色体検査** (G-band 法/FISH): フィラデルフィア染色体 (t(9;22)), *KMT2A* 再構成など
- **遺伝子検査**: キメラ遺伝子スクリーニング, 遺伝子パネル検査など
- **その他**: MRD 用検体 (IG/TR PCR-MRD, フローサイトメトリー, 特定のキメラ遺伝子など), 保存用検体

※髄外病変の検索: 脳脊髄液検査 (原則, 初回髄注時に実施), 全身 CT などの画像検査

白血病の 確定診断

- **急性リンパ性白血病 (ALL)**: BCP-ALL (▶p.16), T-ALL (▶p.24), Ph+/Ph-like ALL (▶p.30), 乳児 ALL (▶p.36), DS-ALL (▶p.42)
- **急性骨髄性白血病 (AML)**: AML (▶p.90~129), APL (▶p.102), ML-DS (▶p.95)
- **骨髄異形成症候群 (MDS)** (▶p.130)
- **若年性骨髄単球性白血病 (JMML)** (▶p.138)
- **慢性骨髄性白血病 (CML)** (▶p.144)
- **その他**

Quick Index 3 小児急性白血病の治療の流れ

寛解導入療法：体内の白血病細胞を十分に減らして、白血病による症状の消失と正常造血の回復をめざした治療

● **ALL**⇒寛解導入療法（プレドニゾロンまたはデキサメタゾン+ピンクリスチン+アスパラギナーゼ+アントラサイクリン系薬剤+メトトレキサートなどの髄注）

早期強化療法（シクロホスファミド+シタラビン+メルカプトプリン+髄注）

※Ph+ALL ではチロシンキナーゼ阻害薬を併用

● **AML**⇒寛解導入療法 1（シタラビン+アントラサイクリン系薬剤 ± エトポシド+髄注）

寛解導入療法 2（大量シタラビン+アントラサイクリン系薬剤 ± エトポシド+髄注）

※ML-DS では強度減弱型化学療法を実施

● **APL**⇒ATRA+三酸化ヒ素

完全寛解

- ✓ 骨髄中の芽球<5%，末梢血中の芽球消失，髄外病変なし
- ✓ 白血病による臨床症状消失
- ✓ 正常造血の回復

強化療法／地固め療法：さらに深い寛解（白血病細胞の根絶）をめざした治療

● **ALL**⇒大量メトトレキサートを含む強化療法，再寛解導入療法（寛解導入療法/早期強化療法に類似した治療）

※Ph+ALL ではチロシンキナーゼ阻害薬を併用

※BCP-ALL（Ph+ALL を含む）ではプリナツモマブが導入されつつある

● **AML**⇒大量または通常量シタラビン ± アントラサイクリン系薬剤 ± エトポシド

※ML-DS では強度減弱型化学療法を実施

● **APL**⇒ATRA+三酸化ヒ素

● どの病型においても原則，中枢神経再発を予防するためにメトトレキサートやシタラビンの髄注を行う

※ALL では，さらに維持療法（メルカプトプリン+メトトレキサート）を実施する

薬物療法のみでは再発リスクが高いと予測される場合

- 高リスク染色体異常/遺伝子異常
- 治療反応不良（寛解導入不能やMRD陽性）

同種造血細胞移植
(▶ p.80)

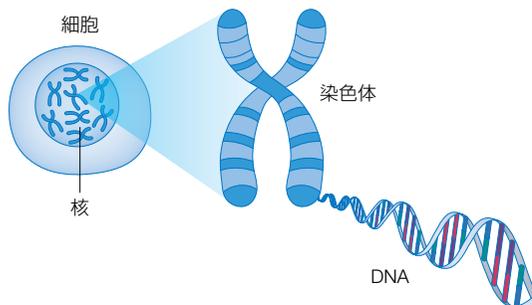
経過観察：治療終了後4年程度完全寛解を維持している場合は「治癒」とみなす

長期フォローアップ (▶ p.166)

- 晩期合併症：二次がん，アントラサイクリン関連心毒性 (▶ p.126)，成長障害，認知機能障害，妊孕性など
- 移行期医療

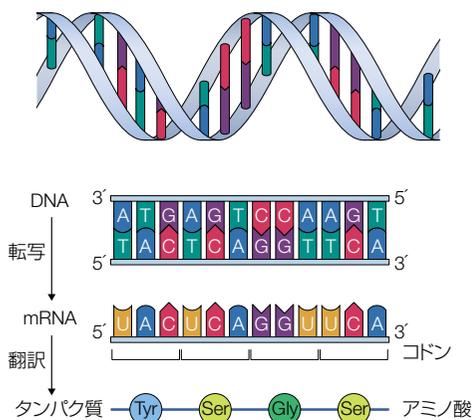
Quick Index 4 ゲノムからとらえる小児白血病

染色体の構造



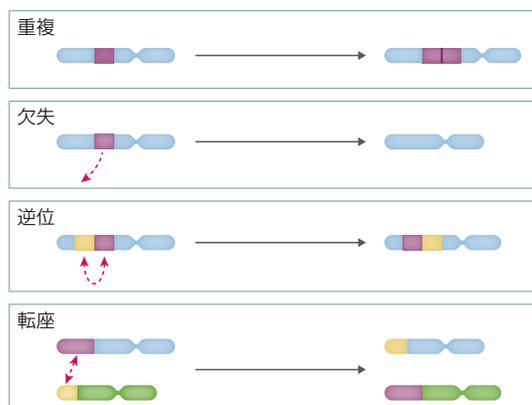
正常なヒトの細胞には46本の染色体（22対の常染色体（1～22番）と1対の性染色体（男性はXY、女性はXX））があり、一方は父親から、もう一方は母親から受け継いだものである。染色体は、DNA（デオキシリボ核酸）とヒストンタンパク質からなる構造体（クロマチン）が折りたたまれて凝縮したものである。

セントラルドグマ：DNAからタンパク質へ



遺伝情報を担うDNAは二重らせん構造をした紐状の物質で、A（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）の4種類の塩基が並んでいる。そのDNAから一部がRNAに転写されてタンパク質に翻訳される（このプロセスをセントラルドグマという）ことで、細胞の構造や機能、情報伝達など、さまざまな生物学的プロセスを担う重要な役割を果たす。

染色体の構造異常と遺伝子変異



白血病は、造血細胞の一部で染色体異常や遺伝子異常が多段階的に蓄積することで発症する。逆に、白血病細胞を調べると、さまざまな染色体異常（転座、欠失、重複など）や遺伝子異常が見つかる。このような染色体異常や遺伝子異常の種類が、白血病の性質、すなわち白血病の病型や治療抵抗性などに大きく関与するため、診断や予後予測に寄与する。さらに、白血病細胞の染色体異常や遺伝子異常のタイプによっては、分子標的薬の適用となり（フィラデルフィア染色体陽性ALLに対するチロシンキナーゼ阻害薬やAPLに対するATRAなど）、治療選択にも大きく影響する。

1章 急性リンパ性白血病（ALL）

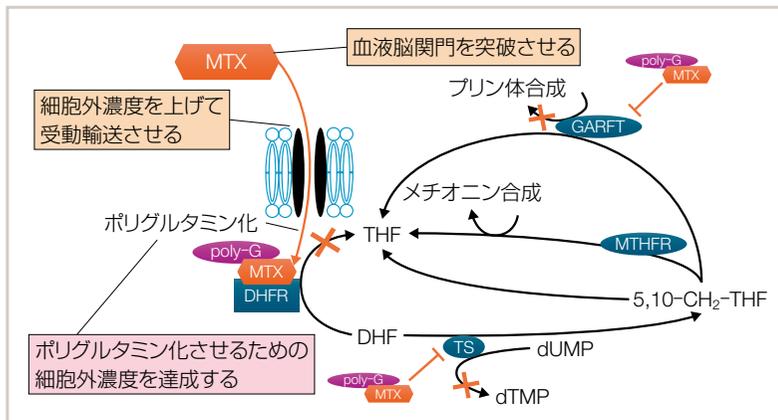
ALL 治療の温故知新：既存治療の最適化と新規治療の導入

大量メトトレキサート療法

概要

- メトトレキサート（MTX）★¹は葉酸代謝拮抗薬であり，細胞内に取り込まれポリグルタミン化されることで，ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害しジヒドロ葉酸（DHF）がテトラヒドロ葉酸（THF）へ還元されることを阻害する．その結果，チミジン合成が阻害され，抗腫瘍効果を発揮する（①）¹．
- 葉酸代謝★²はチミジン以外にプリン体合成やメチオニン合成にも関与しており，これらもMTXによって阻害される．
- MTXが細胞内でポリグルタミン化されるためには細胞外が一定の濃度に一定の時間さらされる必要がある．そのため，MTXの薬理作用は濃度（C）×時間（T）が非常に重要である．
- MTXは初めての抗腫瘍薬として1950年代に開発され，支持療法の発展とともに大量投与されるようになった★³．MTXは中枢神経への移行がよく中毒性が他の薬剤に比べて少ないことから，ALLにおいては頭蓋照射を撤廃し大量MTXへ置換することを目的に，1970年後半から導入が試みられた．結果として2～5 g/m²/24～36 hを複数回投与する治療法によって，CNS-3以外の患者に頭蓋照射の撤廃が達成された．

① 葉酸代謝とMTXの薬理作用，大量MTX療法のコンセプト



poly-G：ポリグルタミン化，MTX：メトトレキサート，DHFR：ジヒドロ葉酸レダクターゼ，THF：テトラヒドロ葉酸，DHF：ジヒドロ葉酸，TS：チミジル酸シンターゼ，GARFT：グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ，MTHFR：メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ，5,10-CH₂-THF：5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸，dUMP：デオキシウリジノーリン酸，dTTP：チミジル酸。

★1 大量MTX療法

大量メトトレキサート療法とは，一般的に1回あたり0.5 g/m²以上のMTXが投与される方法をさす。

MTX：methotrexate

DHFR：dihydrofolate reductase

DHF：dihydrofolate

THF：tetrahydrofolate

★2 葉酸

葉酸はホウレン草の抽出物から単離され，核酸の合成に補酵素として働く．白血病細胞の増殖にはDNA，RNAの複製が必要になるため，メトトレキサートは核酸の生成に必要な葉酸代謝酵素を阻害する抗腫瘍薬剤である．なお，folic acidに「葉酸」という日本語訳を付したのは日野原重明医師といわれている．

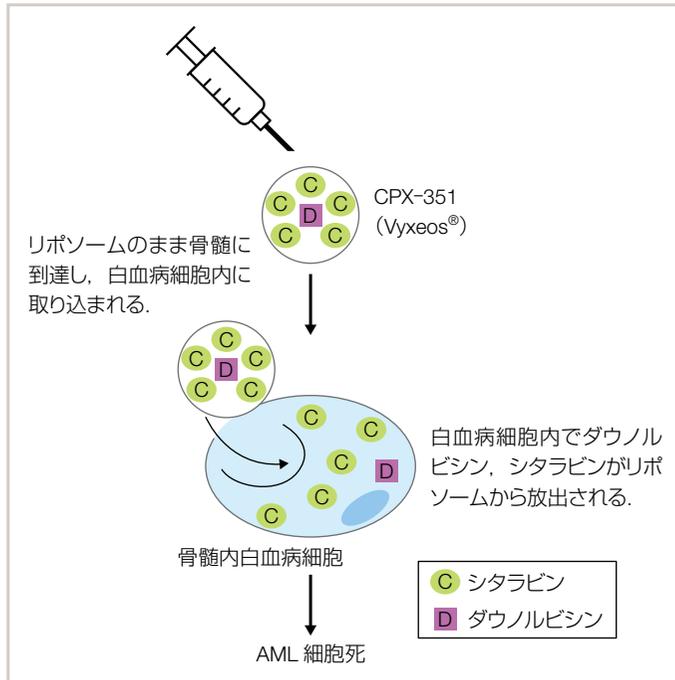
★3 Isaac Djerassi

アイザック・ジェラシ（1925～2011年）はメトトレキサート大量療法の開発者．ブルガリアの首都ソフィアで生まれたジェラシは，1943年，ナチスにより収容所へ送られる途中で，ブルガリア政府がユダヤ系国民の国外退去を拒否したため，ソフィアに戻り医学部に入学した．独立したばかりのイスラエルに移住した後，1954年に北米でFarberのもとで働き始める．1966年，MTX 175～525 mg/m²という当時としては大量のMTX投与を含むレジメンにより，小児急性白血病患者の長期生存を達成した．また，ジェラシは血小板輸血の手法も確立し，MTX療法と支持療法の開発だけでなく，血液学の発展に多大な功績を残した．

ALL：acute lymphoblastic leukemia

CNS：central nervous system

3 CPX-351 (Vyxeos[®])



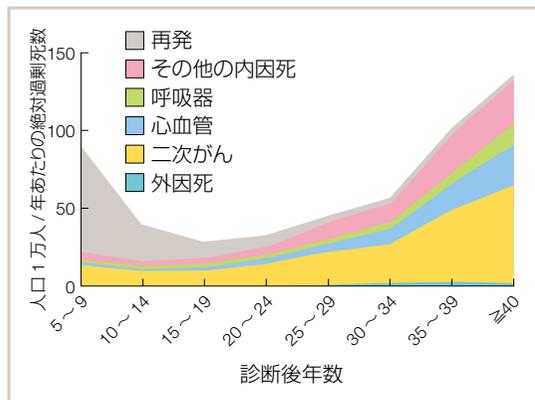
ダウノルビシンとシタラピンを 1 : 5 のモル比で配合した新規のリポソーム製剤である。2024 年 3 月に MN-pCT を含んだ高リスク AML を対象に承認された。リポソームのまま最適なモル比を長時間維持しながら、骨髄の白血病細胞内に選択的に薬剤を放出できる。細胞内で放出されたダウノルビシンとシタラピンが相乗的に増殖抑制作用を示す。

●文献

- 1) Creutzig U, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
- 2) Schwartz JR, et al. The acquisition of molecular drivers in pediatric therapy-related myeloid neoplasms. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 985.
- 3) Sharma A, et al. Outcomes of pediatric patients with therapy-related myeloid neoplasms. *Bone Marrow Transplant* 2021 ; 56 : 2997-3007.
- 4) Schafer ES, et al. Real-world experience in treating pediatric relapsed/refractory or therapy-related myeloid malignancies with decitabine, vorinostat, and FLAG therapy based on a phase 1 study run by the TACL consortium. *Pediatr Blood Cancer* 2022 ; 69 : e29812.
- 5) Hu Y, et al. CPX-351 induces remission in newly diagnosed pediatric secondary myeloid malignancies. *Blood Adv* 2022 ; 6 : 521-7.
- 6) Spitzer B, et al. Bone marrow surveillance of pediatric cancer survivors identifies clones that predict therapy-related leukemia. *Clin Cancer Res* 2022 ; 28 : 1614-27.

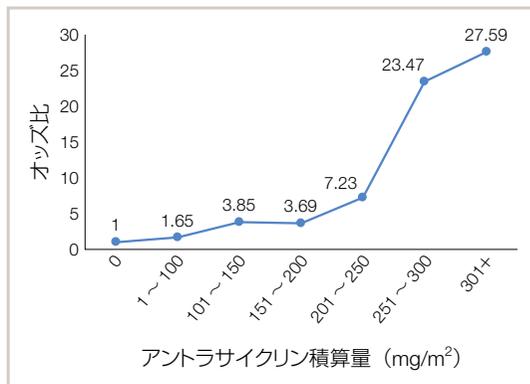
(山田 愛, 盛武 浩)

③ 全対象生存者における死因別の1万人/年あたりの絶対過剰死亡リスク (心血管関連イベント)



診断後 20 年を超えるころより増多する。
(Dixon SB, et al. 2023²⁾)

④ 累積アントラサイクリン曝露量と心筋症リスクの間の用量反応関係



アントラサイクリンに曝露していない患者を参照群として用いた。リスクの大きさはオッズ比として表されており、これは診断時年齢、性別、胸部 X 線への曝露を調整した条件付きロジスティック回帰分析を用いて算出されている。

(Blanco JG, et al. 2012³⁾)

★ 7 JCCG 長期フォローアップ委員会ウェブサイト

<https://jccg.jp/family/follow.html#a2>



★ 8 Medical Risk Calculators (St. Jude Children's Hospital ウェブサイト)

<https://ccss.stjude.org/resources/calculators.html>



EMA : European Medicines Agency

BMI : body mass index

る★ 7.

- 近年、米国 St. Jude 小児研究病院の Childhood Cancer Survivor Study によって、患者要因、抗がん剤投与内容などを入力することでどの程度の心血管リスクが生じるのかについて提示する Medical Risk Calculators がウェブ上で利用可能となっている (2024 年 11 月現在)★ 8.

心保護薬剤, 予防策

- デクスラゾキサンはアントラサイクリン関連心毒性を軽減することが期待されている薬剤であり、アントラサイクリン投与の前に用いることで、心筋内のフリーラジカルの生成を抑制し、心筋細胞の損傷を防ぐと考えられている★ 9.
- 小児 AML 患者で、アントラサイクリン系薬剤投与前にデクスラゾキサンの用いられた場合には、デクスラゾキサンの投与群では左室駆出率や短縮率の低下が小さく、左室機能障害の発生率が低く、治療後 1 年時点での心血管イベントによる治療関連死の累積危険が少なかった (5) 4)★ 10.
- 過去には二次がんとの関連が懸念され、欧州では EMA が 2011 年に小児患者への投与を禁忌としていたこともあったが、これらの相次ぐ報告を受け、2017 年には EMA により高容量のアントラサイクリン系薬剤投与を受ける小児患者への使用制限は撤回された。
- 患者個人の喫煙、飲酒、身体活動などのライフスタイルがより健康的であることや、BMI 値が適正であること、高血圧、糖尿病などを保有しないことが心血管イベントによる死亡割合の低下と関連する。とく

3章 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患

若年性骨髄単球性白血病

JMML : juvenile myelomonocytic leukemia

MDS : myelodysplastic syndrome

MPN : myeloproliferative neoplasm

ICC : International Consensus Classification

★1 RAS 経路と遺伝子異常
細胞増殖に関連した細胞内のシグナル伝達経路の一つで、多くのがんでRAS経路に関連した遺伝子異常により、RAS経路が異常活性化されることが、がん発症の原因となることが知られている。

★2 モノソミー7
7番染色体が1本しかなくなる染色体異常。かつてJMMLは乳児モノソミー7症候群と記載されることもあったが、大規模な後方視解析を経てJMMLという一つの疾患概念が提唱されるようになった。

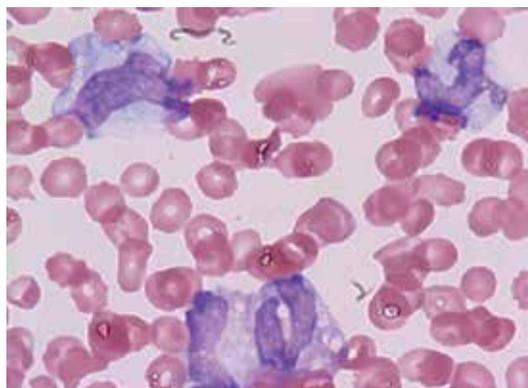
CFU-GM : colony-forming unit-granulocyte, monocyte

GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor

概要

- 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) は主に5歳未満の年少児に認められるまれな骨髄異形成症候群 (MDS)/骨髄増殖性疾患 (MPN) の一病型であり、幼若な骨髄球・単球の増加 (①) と臓器浸潤 (肝脾臓腫大・肺浸潤) を認めることが特徴である¹⁾。JMMLはまれな血液悪性腫瘍であり、発症率は100万人あたり年間1~2例とされ、日本国内の新規発症例は、10~20例程度である。
- 2022年に発表された骨髄系腫瘍のICCによるJMMLの診断基準を②に示す²⁾。
- RAS経路遺伝子異常 (*PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *RRAS*, *NFI*, *CBL*)^{★1}はJMMLに特徴的な所見であり、診断基準に含まれている。フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病の否定のため、*BCR::ABL1*転座が陰性であることを確認する必要がある。骨髄中芽球は20%以下であり、さまざまな程度の骨髄異形成が認められる。
- JMMLの多くの症例は正常核型であるが、異常のある例のなかではモノソミー7^{★2}が最も頻度が高い。遺伝子変異解析が進み、とくにRAS経路遺伝子異常が同定される症例が90%に達したことから、現在は遺伝子変異解析がJMML診断の中心的役割を果たすようになってきたといえるが、いまだ原因遺伝子が同定されない症例も認められる。
- 1991年にEmanuelらにより報告されたCFU-GMのGM-CSF高感受性

① JMML患者の末梢血中に認められる異常単球



★5

急性前骨髄球性白血病 (APL) では、出血や血栓の危険があるため白血球除去療法は禁忌とされている。

APL: acute promyelocytic leukemia

り、白血球停滞が緩和されるまで避ける。

- 白血球増多症に対して、白血球アフェレーシスや交換輸血といった白血球除去療法が行われてきた。これらの治療は末梢血の白血球数を一時的に減少させることはできるが、白血球増多症による早期死亡を減少させるエビデンスは現時点で明らかではなく、白血球増多症に対してルーチンで行うものではない★5。症候性の白血球停滞を認める場合には施行を考慮するが、寛解導入療法を遅滞なく開始することが重要である。
- 白血球停滞では、TLSをきたさずかつ白血病細胞をすみやかに減らすことが目標となる。たとえばALLなら、ステロイドの投与量や抗腫瘍薬の早期開始を、治療反応性（白血球数の減少する程度）に応じて個別化する工夫が求められる。

がん薬物療法で誘発される悪心・嘔吐 (CINV)

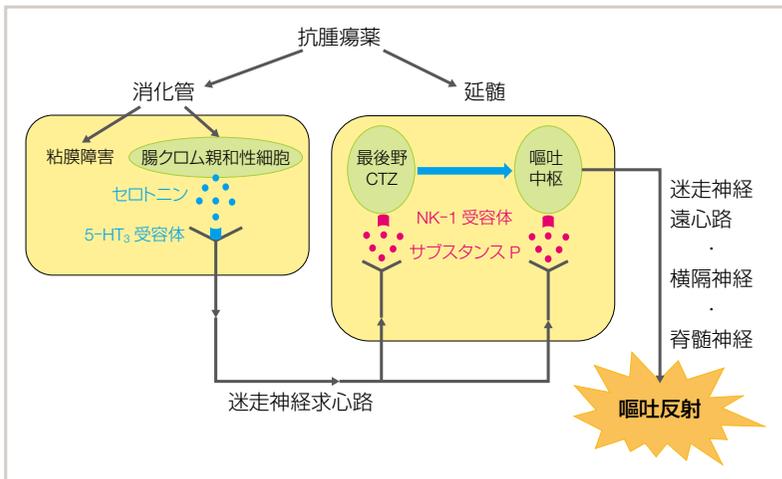
CINV とは

- 白血病の治療として用いられる抗腫瘍薬には、有害事象として悪心や嘔吐をきたすものが含まれる。がん薬物療法で誘発される悪心・嘔吐 (CINV) は患者のQOLを著しく低下させるため、十分に発症を予防することがきわめて重要である。
- CINVの発症機構は複合的である(5)。①小腸の腸クrom親和性細胞から放出されたセロトニンが、上部消化管にある5-HT₃受容体に結合し、迷走神経の求心性刺激を介して延髄の嘔吐中枢を興奮させ、②迷走神経の求心性刺激が第四脳室の最後野でサブスタンスPのニューロキニン-1 (NK-1) 受容体刺激を介して嘔吐中枢を興奮させる。嘔吐中枢の興奮は、迷走神経などの遠心性刺激による消化管や横隔膜の運動

5-HT₃: 5-hydroxytryptamine 3

NK-1: neurokinin-1

5 がん薬物療法で誘発される悪心・嘔吐の病態の概要



実際には中枢神経のドーパミンD₂受容体, 5-HT₃受容体など, より多くの要素が関わる。

カンボジアにおける小児医療支援：歴史を乗り越え、子どもたちの未来を紡ぐ

2017年、私は認定NPO法人ジャパンハートが運営するカンボジアの病院の一員として、小児病棟の立ち上げと小児がん診療に携わることになった。それから早くも8年の月日が流れようとしている。このコラムでは、カンボジアの歴史にふれながら、私が体験してきた小児医療の現状と未来への展望をお伝えしたい。

カンボジアという国は、約50年前に起きたポルポト政権による知識人の大量虐殺という悲しい歴史を抱える。この未曾有の悲劇により、多くの医療従事者も命を奪われ、国の医療体制は崩壊し、深刻な医師不足に陥った。1990年代によく長きにわたる内戦が終結すると、カンボジアは目覚ましい経済発展を遂げ、低所得国から低中所得国へと移行した。

現在のカンボジアは、人口約1,700万人、平均年齢27歳で、国民の3割以上を子どもたちが占める、活気に満ちた若い国である。しかしその一方で、医療水準は依然として低く、とくに乳幼児の死亡率は日本の10倍を超え、多くの子どもたちが助かるはずの命を落としているのが現状だ。

私が赴任した当初、病院周辺では毎日のように停電があり、水道から出る水は濁り、雨季になれば道路はあちこちで冠水していた。このような厳しい環境下で、はたして小児がんの専門的な治療が本当に可能なのか、大きな不安を感じたことを覚えている。

しかし、カンボジア国内では当時まだ本格的な治療が行われていなかった小児固形腫瘍の外科手術や化学療法を、手探りながらも開始した。衛生環境は徐々に改善され、ワクチン接種も普及しつつあり、かつて猛威を振るった感染症による子どもの死亡は減少傾向にあった。それでも、小児がんに関しては、診断に至るケースが全体の約半数、そして治療によって助かる子どもは20%にも満たないという厳しい状況であった。また、カンボジアでは国民皆保険制度がまだ整備されておらず、高額な治療費を前に、がんと診断された時点で治療を諦め、わが子を自宅へ連れ帰る家族の姿も、残念ながらいまだに目にする。

私たちは、少しずつ治療実績を積み重ねること

で、カンボジア国内からの紹介患者が増え、この8年間で400人以上の小児がん患者を受け入れることができた。日本の医療関係者からの温かい支援のもと、限られた医療資源を最大限に活用し、可能な限り正確な診断と最善の治療を提供することに努めた。同時に、現地のカンボジア人医療スタッフの育成にも力を注いだ。その結果、かつて20%程度であった小児がん患者の生存率は、60%近くまで改善させることができた。この生存率向上の背景には、医療技術の提供にとどまらない包括的な支援がある。私たちは治療費を無料にしたうえで、入院中の子どもたちに栄養価の高い食事を提供したり、さらに困窮する家庭には交通費などの支援も行った。こうしたサポートによって、経済的な理由から治療を諦めてしまうケースが大幅に減少し、生存率の向上に大きく寄与した。

また、2018年には、カンボジア国内で小児がん治療に取り組む他の4つの主要病院とともに協力グループを結成し、カンボジア全体の小児がん生存率向上をめざして活動している。このグループで、カンボジアの「National Cancer Control Plan（国のがん対策計画）」の策定にも参画し、小児がん診療を国のがん対策に盛り込むことで、将来的な保険適用の道筋をつけることができた。

そして、2025年10月末には、待望の新小児病院がジャパンハートによってオープンする予定である。この新病院では、カンボジア国内はもとより、医療体制が脆弱な隣国のミャンマーやラオスからも、治療が必要な子どもたちを現地の医療者とともに積極的に受け入れ、アジア全体の小児医療の発展に貢献していきたいと考えている。

もちろん、医療資源の絶対的な不足、専門知識をもつ人材の育成、そして治療に必要な病床の確保など、課題は山積している。しかし、カンボジアの子どもたちの輝く笑顔と、彼らを支える家族の切なる願いに応えるため、これからも一歩ずつ、地道な努力を続けていくつもりである。

この活動を通して、アジアの子どもたちが希望に満ちた未来を歩めるよう、より良い医療を届けたいことが、私たちの使命だと強く感じている。