

小児血液疾患 診療マニュアル

編著

山本将平

東海大学医学部総合診療学系小児科学准教授

康 勝好

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科長

中外医学社

序文

血液疾患の診療に対して苦手意識をもっている臨床研修医，小児科専攻医の先生は多いのではないのでしょうか。“こどもの血液疾患”となるとなおさらかもしれません。こどもの血液検査でみられる貧血，白血球減少・増加，血小板減少などから推察される鑑別診断，患者・保護者への説明，適切な治療など，診療の現場で要求されることは沢山あります。そのような時に，簡単に手に取って確認できる書籍として「小児血液疾患診療マニュアル」を出版しました。

本書の特徴は，“こどもの血液疾患のすべて”を網羅していることです。総論として診断に必要な検査，症候別の鑑別診断，各論として赤血球，白血球，血小板・凝固能異常をきたす疾患，造血器腫瘍性疾患，免疫異常症を中心に記載しています。また，造血細胞移植については，適応疾患，ドナー選択，前処置，合併症などについてわかりやすく解説しています。小児に対する輸血療法の実践，感染症対策，疼痛コントロールなどの支持療法についても具体的に記載し，充実した内容となっています。

近年，ゲノムを中心とした分子生物学の発展，免疫細胞療法の開発など，血液学はめまぐるしく変化しています。本書では，がんゲノム，遺伝性腫瘍と遺伝カウンセリング，細胞・遺伝子治療について，初学者でも容易に理解できるように解説しています。また，小児がんが治癒する時代となり，長期フォローアップの重要性が認識されています。特にフォローが必要な内分泌機能，認知機能，妊孕性，各種臓器機能について評価項目を詳細に記載しており，長期フォローアップ外来においても重宝されるものと考えます。

重要な点を Key Points として簡潔に，各疾患については，患者・保護者への説明・指導のポイントをまとめています。臨床の第一線で活躍されているエキスパートの先生方に執筆いただき，実際の診療においては勿論ですが，小児科専門医試験や血液専門医試験にも大いに役立つと考えています。本書は“こどもの血液疾患のすべて”についてコンパクトにまとめており，臨床研修医，小児科専攻医だけでなく，小児血液診療に関わるすべての先生にとって，辞書のようにいつも手元においておきたくなる一冊になるように願っております。AIの技術の進化が目覚ましい現代においても，エキスパートの洞察と実地判断の結集は，何物にも代えがたい貴重な指針になると確信しております。

最後に，快くご執筆いただいた分担執筆者の皆様へ感謝申し上げます。

また，本書では小児血液診療の大先輩である林 泰秀先生，花田良二先生，矢部普正先生にご自身のご経験をコラムにまとめていただきました。新井 心先生には優しいお母さんとこどもの挿絵を描いていただきました。この場をお借りして深謝いたします。

2024年12月

東海大学医学部総合診療学系小児科学准教授 山本将平

KEY POINTS

- 1… 小児の汎血球減少をきたす疾患は、感染症などの common disease に付随するなど血液疾患以外にもみられるため、それらの疾患の除外が大切である。
- 2… 汎血球減少の鑑別には詳細な病歴の聴取、身体所見の評価、および血液スクリーニング検査、骨髄検査、画像検査などを組み合わせて行う。
- 3… 遺伝性骨髄不全症が示唆される場合、染色体脆弱性試験、テロメア長の測定を必ず行う。
- 4… 常に白血病を念頭におき、必要であれば躊躇せずに骨髄検査を行う。
- 5… 汎血球減少の原因検索を目的とした骨髄検査では、骨髄全体の細胞密度、造血細胞の形態、異常細胞の浸潤の有無を評価するため骨髄生検が必須である。

A 定義

汎血球減少とは、末梢血中で白血球、赤血球、血小板の3系統の血球減少を同時に認める状況をさす。汎血球減少の基準にはさまざまな指標があるが、再生不良性貧血(AA)の診断基準では、Hb<10 g/dL、好中球<1,500/ μ L、血小板<10万/ μ Lが用いられている。

B 症状と病因

汎血球減少の症状は、貧血に伴う息切れ、顔色不良、正常白血球減少に伴う感染症による発熱、血小板減少による紫斑などの出血症状などである。汎血球減少の原因としては、骨髄における正常造血の抑制、血液細胞の破壊や消費の亢進、脾腫による血球の捕捉などがある。急性白血病やがんの骨髄浸潤では、骨髄内への異常細胞の浸潤により、正常造血が障害される。AAでは骨髄微小環境における免疫反応を介して造血が抑制される。骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)

表 1 ▶ 汎血球減少の原因となる主な疾患

<p>■骨髄での正常造血の抑制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) ・骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) ・遺伝性骨髄不全症候群 (inherited bone marrow failure syndrome: IBMFS) ・発作性夜間血色素尿症 (paroximal nocturnal hemoglobinuria: PNH) ・巨赤芽球性貧血 ・急性白血病 ・悪性リンパ腫 ・固形腫瘍の骨髄浸潤 (神経芽腫, 横紋筋肉腫など) ・薬剤性血球減少症 ・低栄養 <p>■血球の破壊や消費の亢進</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症 (ウイルス感染, 敗血症, 全身真菌症, マイコプラズマ感染症など) ・全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) ・血球貪食症候群 (家族性, ウイルス関連など) ・溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) ・甲状腺機能低下症 ・先天代謝異常症 <p>■血球の補足</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝疾患, 脾機能亢進症 (肝硬変, 門脈圧亢進症)
--

では、造血幹細胞レベルでの遺伝子異常により、血球の分化・成熟障害が生じて、汎血球減少をきたす。脾機能亢進症では脾腫により血球が脾臓に集積するとともに、細胞のターンオーバーが促進され、汎血球減少をきたし得る。

C 汎血球減少をきたしうる疾患

汎血球減少をきたしうる代表的な疾患を [表 1] に示す。血液疾患のほかに、感染症、血球貪食症候群などによる血球の破壊や消費の亢進によるものの頻度が高い。

D 検査の進め方と診断のポイント

汎血球減少の鑑別には詳細な病歴の聴取 (家族歴, 発達歴, 既往歴, 内服歴, 栄養など), 丹念な身体所見の評価, および血液スクリーニング検査, 骨髄検査, 腹部エコーなどの画像検査が必須である。問診で確認すべき項目, 身体所見, 検査一覧を [表 2] にまとめた。

病歴の聴取では、発熱などの感染症状の有無, Fanconi 貧血などの家族歴の有無, 汎血球減少の原因となりうる薬剤内服の有無, 偏食による低栄養の有無などについて確認する。

身体所見では、外表奇形の有無, 爪や口腔内の所見, リンパ節腫脹や肝脾腫の有

表2 ▶ 汎血球減少の鑑別に必要な項目

■病歴聴取

- ・ 現病歴（発熱などの経過や出血症状の有無など）
- ・ 家族歴（家族内における先天性造血障害の有無など）
- ・ 内服歴（抗けいれん薬、抗菌薬などの汎血球減少をきたしうる薬剤内服の有無）
- ・ 栄養状態（食事摂取の状況についての確認）

■身体所見

- ・ 発熱を含むバイタルサイン
- ・ 口腔内や皮膚、爪などの所見（色素沈着の有無、爪や舌の萎縮の有無など）
- ・ 表在リンパ節腫脹
- ・ 肝脾腫
- ・ 神経学的所見

■検査

- ・ 血算、MCV、MCHC、網赤血球数、白血球分画、血液像
- ・ 生化学検査（AST、ALT、LDH、T-Bil、D-Bil、ビタミンB₁₂、葉酸、鉄、銅、亜鉛、TSH、FT3、FT4）
- ・ 凝固検査（PT、APTT、PT-INR、フィブリノーゲン、FDP、D-dimer、ADAMTS13）
- ・ 尿検査
- ・ クームス試験、ハプトグロビン
- ・ ウイルス検査（HBV、HCV、EBV、HIV、CMV、パルボウイルスB19など）
- ・ マイコプラズマ抗体価
- ・ 抗核抗体、抗dsDNA抗体
- ・ 細胞表面マーカー（CD55、CD59）
- ・ 胸部X線
- ・ 腹部エコー
- ・ 画像検査（CT、MRI、シンチグラフィ、PET-CTなど）
- ・ 骨髄穿刺・生検（骨髄細胞計測、細胞分画および形態観察、表面マーカー、染色体・遺伝子検査）
- ・ 遺伝性骨髄不全症が疑われる場合は、染色体脆弱性試験、テロメア長の測定、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析

無に注意する。検査では、特に末梢血の白血球分画、血液像、網赤血球数が重要である。白血球分画は自動血球計測器でカウントされるが、異常細胞の検出、鑑別には十分でないため、目視による観察が重要である。

汎血球減少の原因検索を目的とした骨髄検査では、通常の骨髄穿刺に加え、骨髄生検が必須である。骨髄液は、骨髄像、細胞表面マーカー、染色体・遺伝子検査、病理検体などに用いられる。骨髄生検は、骨髄全体の細胞密度や線維化、造血細胞の形態、異常細胞の浸潤の有無を評価するためにきわめて重要である。

生化学、凝固検査、尿検査、各種ウイルス検査などはスクリーニング検査として重要であり、それだけで診断の助けになりうる。遺伝性骨髄不全症が示唆される場合、染色体脆弱性試験、テロメア長の測定は必須である。また、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による確定診断が重要である。

汎血球減少の診断は多くの場合、末梢血と骨髄の検査でなされるが、肝脾腫によ

急性リンパ性白血病

KEY POINTS

- 1… 小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: 以下 ALL) は最も多い小児がんであり、治療の進歩により約 90% が治癒する。
- 2… 初発症状は発熱や下肢痛など非特異的なものが多く、症状が遷延する場合は積極的に血液検査を行い、骨髄検査などの確定診断につなげる。
- 3… 治療は多くの場合、臨床試験に参加して行われるが、プロトコール遵守や合併症対策等、細心の注意が必要である。
- 4… 患者・家族への説明に当たっては不安をやわらげ希望を持てるように配慮し、患者本人に対しても発達段階に応じた適切な説明を行う。

A 定義

急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: 以下 ALL) とは、骨髄を中心とする全身の臓器においてリンパ芽球が腫瘍性に増殖する疾患である。小児 ALL は国内で年間約 500 例の発症がみられる。悪性リンパ腫においても骨髄浸潤がしばしば認められ ALL との鑑別診断が問題となるが、芽球比率が 25% 以上の場合を ALL、25% 未満の場合を悪性リンパ腫の骨髄浸潤と定義する¹⁾。

B 病因と病態

1. 病因

Guthrie 試験に使用した新生児期の血液の解析により生後数カ月から数年を経て発症した *KMT2A::AFF1* および *ETV6::RUNX1* 型 ALL において新生児期にすでに融合遺伝子が検出されるという報告などから、小児 ALL の少なくとも一部は胎児期に起源をもつことが明らかになっている。また Down 症候群などの染色体異常や、毛細血管拡張性運動失調症などの免疫不全症に加えて近年、B 細胞の分化にかかわる遺伝子の germline 変異による家族性 ALL の報告や、低 2 倍体 ALL の一部にがん抑制遺伝子である *p53* 遺伝子の germline 変異がみられるという報告など、ALL の

発症にかかわる遺伝子の germline 変異が同定されてきている。さらに、正常 variant である遺伝子多型 (polymorphism) が白血病発症の危険因子となることも明らかになってきた。ALL 発症にかかわる環境要因としては、放射線被曝やベンゼンなどの化学物質への曝露が知られている。また年少児の ALL では、感染症の関与についての仮説が提唱されている。以上のように小児 ALL は、遺伝子変異や多型など宿主側の遺伝的素因を背景として、母体内または出生後の異常クローンの発生に始まり、発がん性物質や感染症への曝露といった環境要因が組み合わさって多段階的に発症すると考えられる^{1,4)}。

2. 病態

ALL の病態の中心は、ALL 細胞の異常増殖と正常造血の低下である。ALL 細胞の増殖による頻度の高い症状としては、発熱 (いわゆる腫瘍熱) や骨痛 (特に下肢痛) があげられる。そのほか、白血病細胞の浸潤による徴候として肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹、精巣腫大などがある。縦隔腫大による呼吸困難、上大静脈 (superior vena cava: SVC) 症候群は年長児の T 細胞性 ALL に多く、緊急性が高い。頭痛、嘔吐、脳神経麻痺などの中枢神経症状は初発時には少ないが、再発の症状として重要である。

正常造血の低下による症状としては、貧血による顔色不良、全身倦怠感、血小板低下による出血傾向、正常白血球の低下による感染症などがあげられる。

C 検査と診断のポイント

小児 ALL の初発症状は非特異的なものが多く、遷延する発熱や下肢痛など白血病が鑑別に挙げられた場合は血液像を含む血液検査を積極的に行うべきである。ほとんどの場合、白血球数の増加または減少、貧血、血小板減少、芽球の出現のいずれかを認め診断の出発点となる。ただし、末梢血に全く異常を認めないこともある。診断の確定は、白血病細胞の増殖する主座である骨髄の穿刺または生検による。骨髄でリンパ芽球が全有核細胞の 25% 以上を占める場合に ALL と診断確定する。Giemsa 染色に加えてペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色などを行う。ALL では芽球のペルオキシダーゼ陽性率は 3% 未満である。形態学的に FAB 分類で L1~L3 に分類される¹⁾。

ALL であることの確認および免疫学的分類のために、フローサイトメトリーによる白血病細胞表面マーカー検索が必須である。

ALL にみられるおもな染色体・遺伝子異常を [図 1] に示す⁴⁾。これらの検出の