

## 小児白血病

Abstract for Hobutu Seminar 2009

原 純一、Junichi Hara

大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科

Department of Hematology/Oncology, Children's Medical Center, Osaka City General  
Hospital

### 1. はじめに

子どもの死因で最も多い疾患は悪性新生物（小児がん）であり、そのうち白血病が最も多い。白血病は日本で年間 800 名程度の子どもの発症すると推定されているが、抗がん剤治療や造血幹細胞移植などの治療法の進歩により現在では7-8割が治癒する疾患である。本稿では白血病の疾患概念とその原因について解説する。

### 2. 白血病とは

血液の構成成分である血液細胞、すなわち赤血球、白血球、血小板は、骨髄の中にある血液幹細胞が増殖、分化して産生される。血液細胞は骨髄中で成熟し、完成した段階で初めて血液中に出てくる。そのうち白血球はリンパ球（さらに T 細胞、B 細胞、NK 細胞に分類される）と骨髄系細胞に分類される。白血病とは白血球が幹細胞から分化してくる段階のどこかで癌化して生じる。小児の場合、癌化する細胞はほとんどが骨髄中に存在する分化段階の早期のものであり、癌化した細胞は、その段階で分化が停止し、未熟な状態のまま無制限に増殖する。増殖の主たる場は骨髄であり病気が進行すると、次第に白血病細胞は血液中のみならずからだの至る所に浸潤していき、治療をしなければ数ヶ月以内に確実に死に至る疾患である。小児白血病は癌化する白血球の種類により大きく急性リンパ性白血病と急性骨髄性白血病に分類され、それぞれ分化の途中のリンパ球、骨髄系細胞が癌化して生じたものである。治療は抗がん剤によって行われ、多くの患者はこれで完治するが、再発した場合や難治と判断される場合は骨髄移植や臍帯血移植が必要となる。

### 3. 疫学

小児白血病の約 75%は急性リンパ性白血病であり、残りはほとんどが急性骨髄性白血病である。小児白血病の発生頻度は概ね一定であり、小児人口 10 万人あたり毎年 3-4 人の発生がある。大阪府地域がん登録によれば年間約 40 人が発症している（大阪府の小児人口は現在約 120 万人）。小児白血病の発生頻度は人種や地域によって差が認められている。

急性リンパ性白血病は北アフリカや中東では比較的稀であり、インドや中国ではそれらの地域より多いが、先進諸国よりは少ない。一方、骨髄性白血病は中国、インド、フィリピンなどのアジア諸国に多く、白血病の半分近くを占める。これらの地域差は診断技術や登録の精度の差による可能性も否定できないが、人種による遺伝的差異、環境因子が関与している可能性が考えられている。米国内における人種差では、リンパ性白血病は白人に多いのに対し、骨髄性白血病はアフリカ系アメリカ人に多い。男女差では骨髄性白血病では認められないのに対し、リンパ性白血病では男児の方に多い。

年齢による発生頻度では、骨髄性白血病がどの小児年齢でも大きな差がないのに対し、リンパ性白血病では発生のピークは2-4歳にある。しかし、このピークは産業化に伴って現れてきたもので、イギリスでは1920年代に、米国では1940年代、日本では1960年代に見られるようになったが、発展途上国では未だ明らかではない。このピークは米国内ではアフリカ系アメリカ人では白人ほど顕著ではない。これに対する説明として、産業化に伴う白血病を引き起こす因子の増加、あるいは衛生環境が向上し病原体にさらされにくくなったことによる免疫力の低下などが考えられているが未だ明らかではない。

白血病は特殊なものを除いて遺伝性は認められないが、白血病患児の家族内での発生頻度は一般より高く、患児の兄弟の発生頻度は2-4倍高率である。また、一卵性双生児であった場合はさらに高く、一方が白血病を発症した場合には25%の兄弟が白血病を発症する。しかし、年齢とともに発症の危険性は低下し、7歳以降には発症頻度は一般と変わらなくなる。このことは遺伝的背景（体質）、環境因子などが白血病の発症に関与していることを伺わせるが、一部では胎生期に胎盤を通じて一方で生じた白血病が他方に転移することで生じている。

#### 4. 病因

##### (ア) 発癌のメカニズム

白血病に限らず、癌の発生には細胞の生存や増殖を制御している遺伝子の異常が生じることが必要である。細胞は何らかの異常を来した場合は、自殺遺伝子が働いて死に至る。一方、増殖が必要な場合は細胞外から増殖に必要な刺激物質による信号が受容体から細胞内に伝わり、細胞内でその信号が伝達され最終的には細胞核に到達して遺伝子（DNA）の複製が行われ細胞は2個に分裂する。このような増殖の過程には暴走が起きないように様々なチェックシステムが存在し、信号が強すぎたり、またいつまでも信号が入り続けることのないようにシグナルを負に制御するいくつかの制御系がある。さらに細胞が分裂する時にもそれをチェックするための関門が設けられている。一般的に癌は増殖信号が過剰に入りすぎるような遺伝子の異常が生じ、それに加えてそれらを抑制する制御機構や自殺遺伝

子からの信号系、また、分裂のチェック機構などの異常が重なって初めて発生する。また、これらの原因となる遺伝子の異常は、細胞増殖に伴う遺伝子の複製の時のエラーのほか、放射線や紫外線、発がん物質などによる遺伝子の損傷などによって生じる。このような損傷は日常的に生じ、しかも小さな損傷は細胞に備わっている修復機構によって修復され、障害が大きい場合は細胞の自殺機能が働いて細胞死（アポトーシス）に至る。このような損傷が偶然に発癌に関与する複数の遺伝子に生じ、しかも修復されなかった場合に発癌に至る。このような遺伝子の損傷は年齢を重ねるほど積み重なっていくので高齢になるほど癌になりやすいことになる。一方、小児期に発生するがん（白血病も含めて）はDNAの複製エラーなど細胞増殖の時に生じる異常が主たる原因となっている。すなわち、受精卵という1個の細胞から一人の人間となるまでに限りない回数の増殖を行うことになり、DNAの複製エラーが生じる危険性が常に存在する。

白血病では前述したように、分化途中の白血球に上記のような遺伝子異常を生じ、発病に至る。リンパ性白血病では血液幹細胞からリンパ球系の細胞に分化した段階でこのような異常が生じる。一方、骨髄性白血病では血液幹細胞またはそれに近い細胞に異常が生じ、白血病に至ると考えられている。

小児白血病では、細胞分裂時に染色体（遺伝子）が複製され、それぞれの細胞に分かれていくが、その時にある染色体が他の染色体と結合して生じる染色体転座が原因であることが多い。具体的にはリンパ性白血病では12番と21番の染色体が結合する転座、骨髄性白血病では8番と21番によるものが最も多い。これらの染色体が結合することにより、それぞれの染色体上に存在する遺伝子が融合し、新たな機能を発揮するようになる。しかし、これだけの異常では白血病を発症することではなく、前癌状態と呼ばれる状況にとどまり、さらに別の遺伝子異常が加わった時に初めて白血病が発症する。

小児白血病を発症した子どもの出生時に採取保存されていた血液を調べると、白血病細胞と同一の染色体の異常を有する細胞が高頻度に見つかる。このことは既に胎生期に前癌状態にある細胞が出現していることを示している。さらに、健常児の出生時の血液中には100人から1000人に一人の割合で、白血病に特徴的な遺伝子異常を有する細胞が存在する。このような新生児が成長の過程で、さらなる遺伝子の異常が生じた時に白血病を発症すると想像される。

#### （イ）発症に寄与する要因

白血病の発生頻度の上昇に関連するものとして、母の流産の既往、4kg以上の出生時体重、35歳以上の母からの出生が知られている。そのほか家庭の収入が多いと発生頻度が高いとか、保育所へ入所していると頻度が低いなどの報告がある。これらの現象面での疫学デ

一タは何らかの環境因子の関与を疑わせる。その他、放射線被爆との関連が長年議論されてきた。広島、長崎での被爆者の研究ではある一定以上の線量を受けた場合は被ばく線量に比例して発生頻度が増えると報告されている。小児と成人ではそれぞれリンパ性白血病と骨髄性白血病が多いといった特徴がある。しかし、胎生期に被曝した場合は発生頻度の上昇は認められていない。胎生期と出生後の医療目的での放射線被爆による影響については一定の見解が得られておらず、たとえそれによる発生頻度の上昇があったとしてもその割合は極めてわずかと考えられている。超低周波磁界曝露の影響については以前に肯定的な報告が行われ、以来議論が続いてきた。しかし、最近の報告ではその関連を否定するものが多く、現在ではその関与はないか、あるいはあってもわずかなものであると考えられている。胎児期の化学物質の影響については、母親の喫煙、飲酒と出生後の骨髄性白血病発症との関連が示されている。また、石油製品、ベンゼン、除草剤、殺虫剤などの化学製品も骨髄性白血病の発症要因となる。乳児期に発症するリンパ性白血病と妊婦のトポイソメラーゼ II 阻害作用を有する成分を含む食品、例えばハーブ茶、フラボノイドなどの過剰摂取との相関を示唆する報告もある。一方、乳児以外に発症するリンパ性白血病とこれらの因子との相関を示したものはない。リンパ性白血病の発症と除草剤、殺虫剤、母親の飲酒、避妊薬や女性ホルモン製剤の服用、ラドンによる被爆、化学物質による地下水汚染などとの関連の可能性も示唆されているが、異論も多く、たとえ関係があってもそれらの寄与はわずかと考えられている。

## 5. おわりに

不治の病であった子どもの急性リンパ性白血病が抗がん剤により、治癒することが初めて示されたのが 1950 年頃であり、がんが薬によって治しうることの初めての証明でもあった。以後、治療法は目覚ましく進歩し、リンパ性白血病は現在では約 90%が完治するようになった。小児がん経験者は現在の 20 歳代の 1000 人にひとり小児がん経験者といわれている。しかし、治療成績の向上は頭打ちになりつつあり最近では成人癌同様、発症の予防にも注目されつつある。事実、米国では国家プロジェクトとして発生要因の発見と予防のための研究が行われている。しかし、小児白血病は発生頻度が低く、また、交絡因子が多いことが発生要因の解明を困難なものにしており、今後さらなる研究が必要である。