

か ん が し ゅ

小児の肝芽腫

受診から診断、治療、長期フォローアップへの流れ



患者さんご家族の明日のために

目次

■ 肝芽腫〈小児〉について

1. 肝臓について..... 2
2. 肝芽腫とは 3
3. 組織型分類
(がんの組織の状態による分類) 3
4. 症状 4
5. 発生要因 4

■ 検査

1. 画像診断 5
2. 血液検査 5
3. 病理検査 6

■ 治療

1. 病期（ステージ）と治療の選択 7
2. 手術（外科治療） 10
3. 薬物療法 11
4. 緩和ケア／支持療法 12
5. 再発した場合の治療と治療抵抗性
..... 12

■ 療養

1. 入院治療中の療養 13
2. 日常生活について 14
3. 経過観察 14
4. 晩期合併症／長期フォローアップ
..... 15

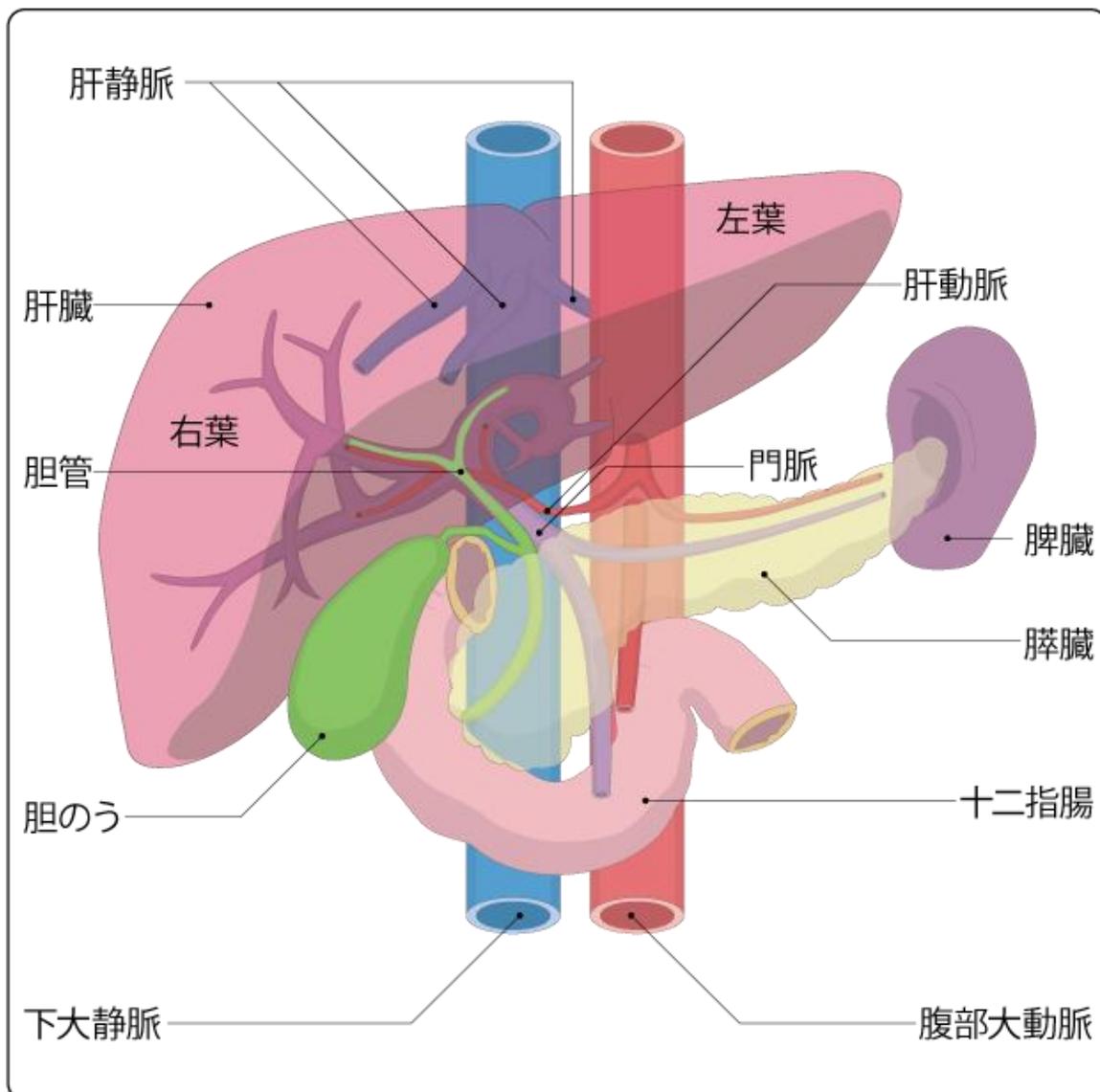
■肝芽腫〈小児〉について

1. 肝臓について

肝臓は腹部の右上にある人体で最大の臓器です。肝臓の下面からは、門脈（胃や腸から吸収した栄養を多く含む血液を肝臓に運ぶ静脈）と肝動脈（豊富な酸素を含む血液を肝臓に運ぶ動脈）が流入します。肝臓に入った血液は、肝静脈を通過して下大静脈へ流れ出ていきます（図1）。

肝臓の主な役割は、門脈から流入した血液に含まれる栄養を代謝して体に必要な成分に変えること、代謝の際に生じた物質や摂取した有害物質を解毒して排出すること、脂肪の消化を助ける胆汁をつくることです。胆汁は、胆管を通過して胆のうに入ったのち、十二指腸に送られます。

図1. 肝臓の位置と周囲の臓器



■肝芽腫〈小児〉について

2. 肝芽腫とは

原発性肝腫瘍は肝臓から発生した腫瘍です。小児の肝腫瘍は小児の悪性腫瘍の中で1%程度のまれな病気です。国際的な発生頻度は、14歳以下10万人当たり年間2.4人程度であり、わが国の全国規模の登録でも年間50～70例程度となっています。

小児の肝腫瘍の80%以上は、肝芽腫と呼ばれる肝細胞になるはずの未熟な細胞から発生した悪性腫瘍です。発症年齢は低く、多くの場合3歳までに発症します。肝芽腫の多くは化学療法の効果が高く、手術との組み合わせにより70%程度の5年生存率が期待できます。

肝芽腫は肺に転移しやすく、初めて見つかった時点で約20%に肺転移が見られます。一方で、リンパ節転移は非常に起こりにくいとされています。

肝細胞のがん化により発生した肝細胞がんは、通常は肝芽腫よりも高い年齢（多くは小学生以上）に発症します。小児肝腫瘍の登録例中3～5%程度と発生頻度は少ないですが、5年生存率は25%程度と低くなります。

小児の肝腫瘍にはこのほかにも肝未分化胎児性肉腫のような比較的まれな悪性腫瘍や、血管腫、そうじょうけっせつせいかけいせい巣状結節性過形成のような良性の病変があります。

3. 組織型分類（がんの組織の状態による分類）

小児の肝腫瘍は、肝細胞や胆管細胞を発生母地とする上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍に分かれます。代表的な上皮性腫瘍として肝芽腫、肝細胞がんがあります。非上皮性腫瘍には肝未分化肉腫、横紋筋肉腫、悪性ラブドイド腫瘍などがあります。

肝芽腫はさらに胎児型、胎芽型、上皮・間葉混合型などに分かれます。胎児型のうち純胎児型と呼ばれる腫瘍は予後が非常に良いことが知られています。

■肝芽腫〈小児〉について

4. 症状

肝芽腫は多くの場合、腹部腫瘍（腹部のしこり）以外の症状はなく、腹痛を訴えることはまれです。一方で、腫瘍内出血や腫瘍破裂により出血性ショックに陥ることがあります。これらは外傷をきっかけに起こることもありますが、明らかな原因が認められないことも少なくありません。

肝芽腫は巨大な腫瘍として発見されることもありますが、急性・慢性肝不全に陥ることは非常に少なく、肝臓の機能は腫瘍がかなり進行した状態になるまで維持されます。

5. 発症要因

肝芽腫の発症リスクが高くなる場合として、次の3つがあげられています。

- ・先天的な腹壁異常と大きな舌を主症状とする Beckwith-Wiedemann 症候群
- ・家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）
- ・出生体重 1,500g 未満の低出生体重児

一方、肝細胞がんの発症リスクが高くなる要因として、次の2つがあげられています。

- ・B型肝炎ウイルス陽性
- ・胆汁性肝硬変やチロシン血症などの特定の疾患により肝臓に損傷を受けている

■ 検査

肝臓の腫瘍は、おなかの大きな膨らみや、腹部腫瘤に偶然触れて気が付くことが多く、小さな腫瘍のうちに発見されることはまれです。

Beckwith-Wiedemann 症候群の場合は、肝芽腫や腎芽腫（ウィルムス腫瘍）の早期発見を目的として定期的に腹部超音波検査スクリーニングが行われ、比較的小さい腫瘍のうちに肝芽腫が発見されることもあります。

肝芽腫は、超音波（エコー）検査、CT 検査、MRI 検査などの画像検査や血液検査で診断します。病理検査では、がん細胞の性質（組織型）を調べます。

1. 画像診断

腹部超音波（エコー）検査や造影 CT 検査、MRI 検査などで腫瘍の大きさや手術によって切除できるかどうかなどを詳しく調べます。

造影 CT 検査によって門脈、肝動脈、肝静脈の走行と腫瘍との位置関係を調べることにより、切除の可否を判断できます。MRI 検査は近年、画像解像度が向上し、肝細胞造影剤を用いることによって非常に微小な病変を正確にとらえることができるようになり、実施される機会が多くなっています。

前述したように肝芽腫は肺に転移しやすく、初めて病院を受診したときにすでに肺転移がある場合も多いため、肝臓とともに肺の検査（胸部 CT 検査など）も行います。

2. 血液検査

肝芽腫や肝細胞がんの多くは、腫瘍により産生される血液中の AFP（アルファフェトプロテイン）という腫瘍マーカー（腫瘍に特徴的にふえる物質）の値が高くなります。

特に肝芽腫ではほぼすべての症例で AFP が上昇するため、診断価値の高い検査のひとつとなっています。ただし、1 歳未満の乳児では特に異常がなくても AFP の値が高いため、月齢によって測定値を補正する必要があります。

■ 検査

3. 病理検査

画像診断などで、1回の手術で切除することが困難と判断した場合は、腫瘍の一部分を採って（生検^{せいけん}）、採取した腫瘍組織を顕微鏡で診断（病理診断）し、腫瘍の性質を詳しく調べます。

生検には開腹手術により直接的に組織を採取する開腹腫瘍生検と、体の外から専用の針を刺して採取するコアneedle生検（針生検）があります。



■ 治療

1. 病期（ステージ）と治療の選択

病期とは、がんの進行の程度を示す言葉で、英語をそのまま用いてステージともいいます。肝芽腫および肝細胞がんの病期分類として、PRETEXT 分類が広く用いられています。

1) 病期分類

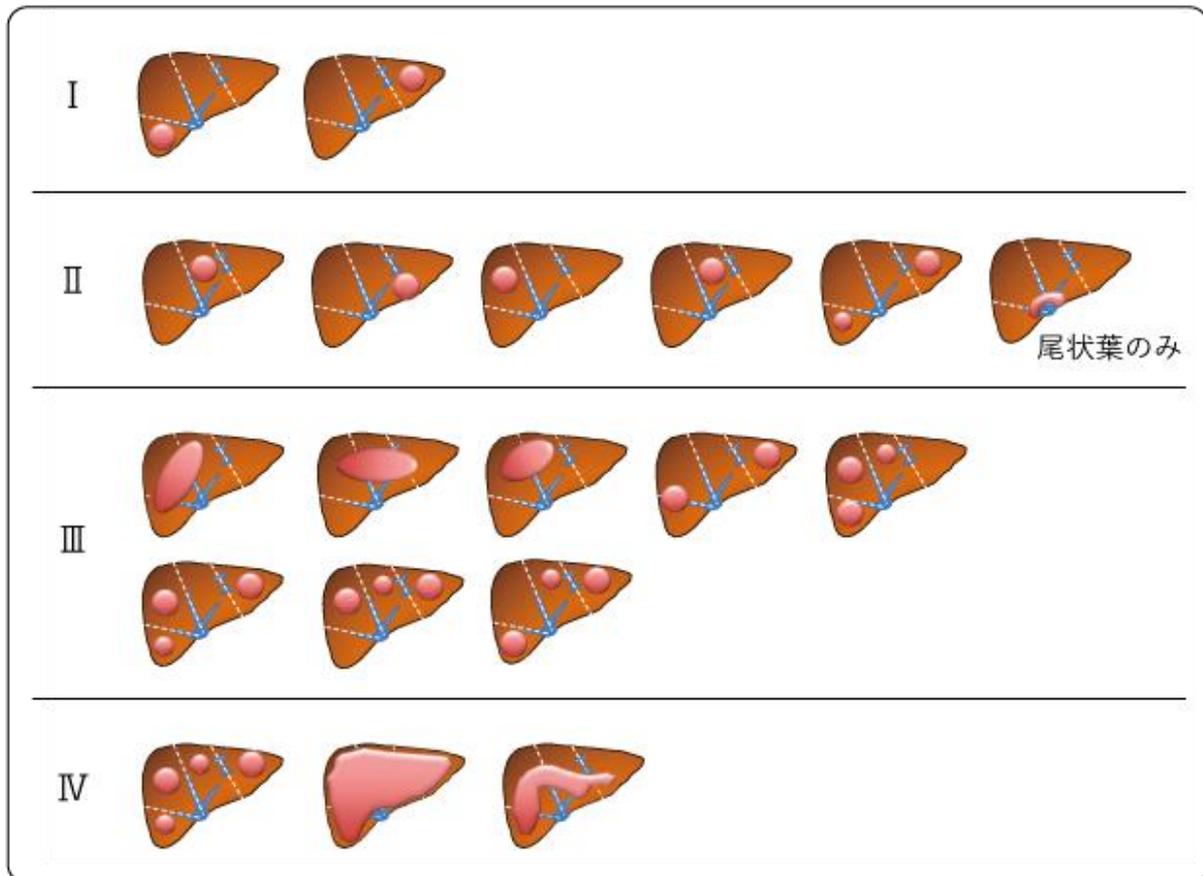
PRETEXT 分類は肝臓を 4 つの区域に分け、腫瘍に占拠される区域の数を表したもので、初発時の CT 検査や MRI 検査などの画像を使って判定します(図 2)。

- ・ PRETEXT I : 3 つの連続する区域に腫瘍がない状態
- ・ PRETEXT II : 2 つの隣り合う区域に腫瘍がない状態
- ・ PRETEXT III : 2 つの隣り合わない区域に腫瘍がない状態あるいは腫瘍がない区域が 1 つの状態
- ・ PRETEXT IV : すべての区域が腫瘍に占拠されている状態

PRETEXT 分類に加えて、肝外病変や血管浸潤などの付記因子を確認してリスク分けを行います。付記因子は、肝臓の血液を心臓に返す肝静脈 (V)、消化管から肝臓に血液を運び込む門脈 (P)、尾状葉 (C)、肝臓の外の病変 (E)、リンパ節 (N)、遠隔転移 (M) に腫瘍がある場合、初発時に腫瘍が破裂している場合 (R)、多発性 (F) の場合に付記します。

■ 治療

図2. PRETEXT 分類の概略図



菱木知郎. 肝芽腫の多施設共同研究—国際共同臨床試験を含めて. 医学のあゆみ. 2022; 280(1): 74-80. より作成

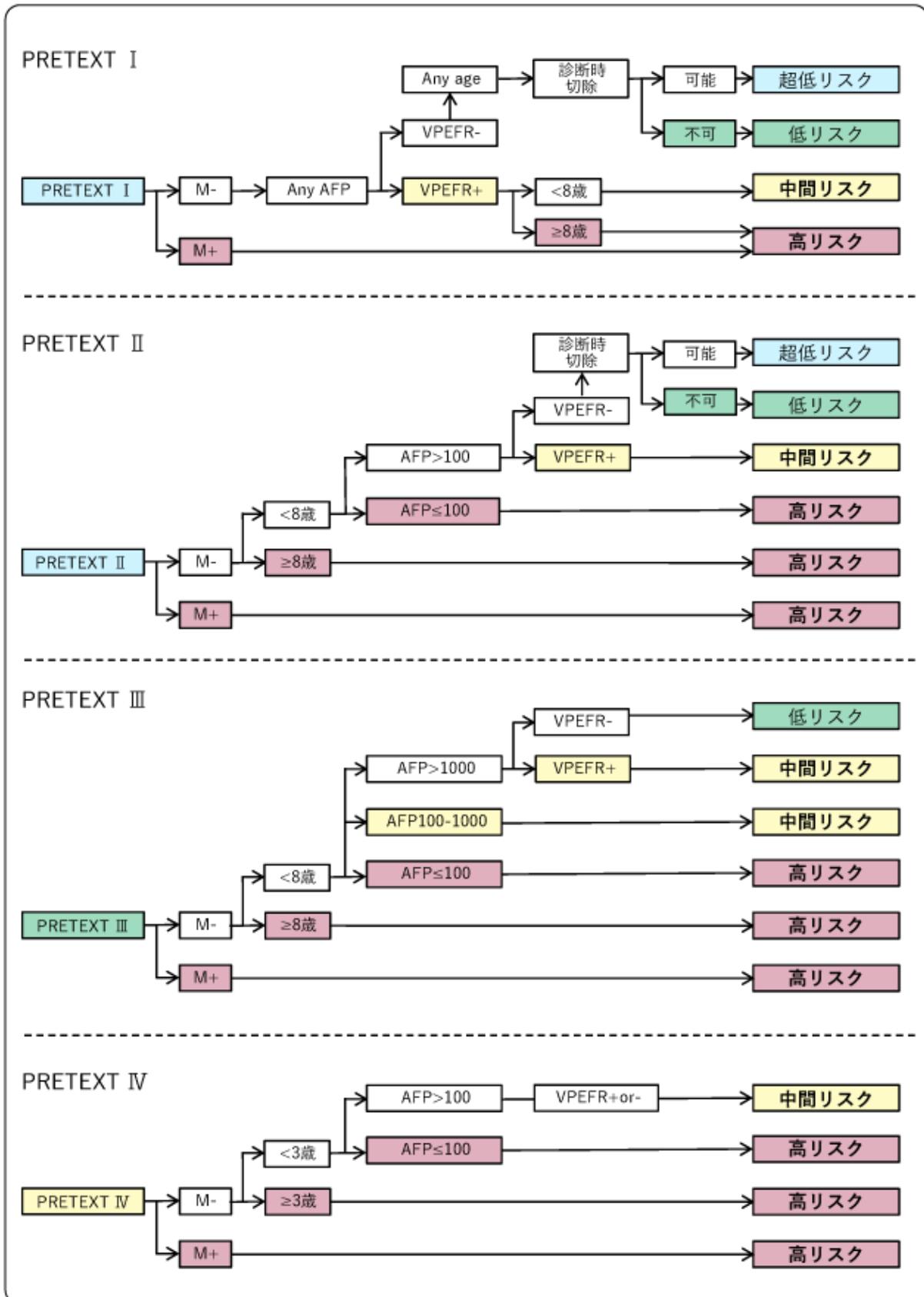
2) 治療の選択

肝芽腫では治療の強度を腫瘍の治りにくさにあわせて変えるのが一般的です。

CHIC 分類では、過去の肝芽腫症例の予後を詳細に解析して、治りにくさを 4 段階に分類します。この分類は PRETEXT と年齢、AFP、腫瘍の広がり（M：転移、VPEFR：Vは肝静脈浸潤、Pは門脈浸潤、Eは肝外進展、Fは多発性、Rは腫瘍破裂）、診断時の根治手術の可否を組み合わせで行います（図3）。

■ 治療

図3. CHIC分類



菱木知郎. 肝芽腫の多施設共同研究—国際共同臨床試験を含めて. 医学のあゆみ. 2022; 280(1): 74-80. より作成

■ 治療

2. 手術（外科治療）

肝芽腫では、手術により腫瘍を全部切除することが長期生存のための必須条件と考えられています。

肝臓は胆のうと下大静脈を結んだ線を境に左葉と右葉に分かれ、細かくは4つの区域（図2）に、さらに細かくは8つの区域に分かれています。肝臓の手術はどこでも切り込めるわけではなく、これらの区域やそこに向かう血管の枝分かれを考えて、左外側区域切除、左葉切除、右葉切除、拡大右葉切除、3区域切除といった標準術式の中から選択されます。

多くの場合、はじめは腫瘍がいくつかの区域にまたがっており、手術の後に残さなければならない重要な血管を巻き込んでいます。そこで抗がん剤治療により腫瘍を小さくして、上記のうちいずれかの手術で腫瘍が切除可能と判断されたところで手術を行います。

切除は基本的に区域ごとに行い、定型的に切除した方が、腫瘍摘出率が高く局所再発率は低くなります。そして、肝芽腫では腫瘍の完全摘出率が高いほど生存率も高くなります。肝細胞がんについても腫瘍を完全に取りきれぬかどうか予後に大きく影響します。

抗がん剤治療を徹底的に行っても、腫瘍のできた位置や進展度（臨床進行度）によっては切除が不可能な場合もあります。また、大事な血管と腫瘍が接していて、血管を残せば腫瘍細胞が血管の周りに残ってしまう可能性が高いと考えられる場合もあります。このような場合には、肝移植が現実的な治療の選択肢となりますが、小児の肝移植は高度な技術が必要で、専門施設に集約化されています。

肝臓は血管が豊富な臓器のため、肝切除術の合併症として出血が大きな問題となることがあります。そのため、輸血の準備が必須となります。また、手術後には肝臓の断端（がんの手術で切除した組織の切り口）にしみ出した胆汁がたまったり、残した肝臓内の胆管が狭くなり、胆汁の流れが悪くなって、黄疸が出る場合があります。

手術の合併症や術後の副作用について、担当医に確認しておきましょう。

■ 治療

3. 薬物療法

肝芽腫では、抗がん剤の投与で腫瘍が小さくなり、その結果として、当初は切除不能と考えられていても、切除が可能となる場合が多く見られます。また、切除した後にわずかながん細胞が残った場合にも、抗がん剤治療である程度はその腫瘍を縮小させることができると考えられています。したがって肝芽腫では抗がん剤の投与が必須です。

現在行われている治療のほとんどに、シスプラチンが含まれていますが、超低リスク、低リスクの肝芽腫に対してはシスプラチンのみを用いる治療が標準治療として確立されています。中間リスク、高リスクの肝芽腫に対してはシスプラチンと他の薬剤を組み合わせた多剤併用療法が用いられます。

肝芽腫に対する大量化学療法（抗がん剤の投与量を増量して行う薬物療法）については有効性が示されておらず、現在はほとんど行われていません。

一方、肝細胞がんに対しては確実に効果のある薬物療法はなく、臨床試験などにより治療法が模索されている段階です。切除不可能な肝細胞がんに対する確立された治療法はありません。

● 薬物療法による副作用

抗がん剤治療の副作用としては、骨髄抑制（白血球の減少）に伴う感染症、二次がん、不妊があげられます。また、シスプラチンでは腎障害や聴力障害、アドリアマイシンでは心筋障害が起こる可能性があります。これらは骨髄抑制を除けば、必ず生じるものではありませんが注意が必要です。

小児腫瘍を専門にした小児科医と小児外科医、さらに病理医や放射線科医の連携がしっかりとれている専門病院で治療を行うことが不可欠になります。

■ 治療

4. 緩和ケア／支持療法

がんになると、体や治療のことだけではなく、学校のことや、将来への不安などのつらさも経験するといわれています。

緩和ケアは、がんに伴う心と体、社会的なつらさを和らげます。がんと診断されたときから始まり、がんの治療とともに、つらさを感じるときにはいつでも受けることができます。

支持療法とは、がんそのものによる症状やがんの治療に伴う副作用・合併症・後遺症を軽くするための予防、治療およびケアのことを指します。例えば、吐き気・嘔吐に対する制吐剤（吐き気止め）の使用などがあります。

本人にしか分からないつらさもありますが、幼い子どもの場合、自分で症状を表現することが難しいこともあります。そのため、周りの人が本人の様子をよく観察したり、声に耳を傾けたりすることが大切です。気になることがあれば積極的に医療者（医師、看護師、薬剤師、理学療法士など）へ伝えましょう。

5. 再発した場合の治療と治療抵抗性

腫瘍が完全に切除され、抗がん剤投与が終了して完全に寛解（一時的に腫瘍が縮小または消失し、見かけ上治ったように見える状態）となった場合でも、腫瘍が再発することがあります。最初にがんが発生した肝臓だけでなく、肺に転移巣として再発することもあります。完全寛解と考えられた肝芽腫が再発した場合の治療は、抗がん剤治療だけでなく、可能な限り外科的切除を目指すことにより、治癒が期待できるようになってきています。

また初期の治療に効果の低い腫瘍に対しては別の治療法（セカンドライン治療）が試みられますが（治療抵抗性：標準的な治療に対して効果が低いこと）、確実な効果を期待できる治療は多くありません。セカンドライン治療がうまくいかない場合には、治癒を目指すのが困難になります。

そのような場合は、新しい治療法の開発を目的とした治験への参加なども現実的な治療の選択肢となります。担当医とよく相談するようにしてください。

■療養

1. 入院治療中の療養

子どもにとっての入院生活は、検査や治療に向き合う療養生活に加え、発達を促すための遊びや学びの場でもあります。医師、看護師、保育士、療養支援の専門職（チャイルド・ライフ・スペシャリスト（CLS）、ホスピタル・プレイ・スペシャリスト（HPS）、子ども療養支援士など）、薬剤師、管理栄養士、理学療法士やソーシャルワーカー、各専門チーム、院内学級の教員などが連携し、多方面から患者とご家族を支援していきます。

また、きょうだいがいる場合には、保護者が患者に付き添う時間がどうしても多くなるため、きょうだいの精神的なサポートも重要になります。

入院中のさまざまな不安が軽減できるよう、抱え込まずに、多方面と効果的にコミュニケーションを取ることが大切です。

医療費のことも含めさまざまな支援制度が整っています。「どこに相談したらいいのか分からない」というときには、まずは「がん相談支援センター」に相談することから始めましょう。また、各医療機関の相談窓口、ソーシャルワーカー、各自治体の相談窓口に見つけてみることもできます。

■療養

2. 日常生活について

退院して間もなくは、入院生活と治療の影響により体力や筋力が低下している
ので、あせらずゆっくりと日常生活に慣れていくことが大切です。

また、経過観察中は感染を防御する力が十分には回復していないこともあるた
め、近くでみずぼうそうや、はしかなどの特別な感染症が流行した場合は、対応
について担当医にご相談ください。

食欲が低下して食事内容が偏る場合がありますので、栄養のバランスを考慮し
た食事を心がけるようにしましょう。

就園・就学や復学については、子どもの状態や受け入れ側の態勢によって状況
が異なります。担当医やソーシャルワーカーと、時期や今後のスケジュール、さら
に、活用できる社会的サポートについてよく話し合いながら進めていくことが
大切です。

学校生活では子どもの様子を見ながら、担任の先生や養護教諭などと相談し、
できることから徐々に慣らしていきましょう。

日常生活を送る上での特別な注意はありません。可能な範囲で、入院前と変わ
らない生活を送ることが大切です。紫外線による健康影響が懸念される過度の日
焼けや疲れが残る強度の運動は避ける必要がありますが、できるだけ普段の生活
リズムに沿った日常生活を送りましょう。

3. 経過観察

手術後の肝機能や黄疸の程度、抗がん剤治療後の晩期合併症の有無、また、再
発の有無を調べるために、定期的な通院が必要となります。

手術した部位や使用した抗がん剤によって後遺症は異なります。そのため小児
科あるいは小児外科、または原発臓器の専門科など複数の科の受診が必要な場合
もあります。

■療養

4. 晩期合併症／長期フォローアップ

小児の肝腫瘍（肝芽腫など）では、腎障害、聴力障害（特に高音域の聴力低下）、不妊、内分泌障害（ホルモン分泌の低下）、心筋障害が晩期合併症として現れる可能性があります。しかし、障害の程度には大きな個人差があります。不妊、内分泌障害については、発生頻度は明らかになっていません。心筋障害については、その発生を避けるために薬の投与量が制限されていますが、全く障害が発生しないとはいえません。定期的なチェックを行うことが重要です。

シスプラチンによる聴力障害は高音域の感音性難聴（音を感じ取る内耳の障害によって起こる難聴）を来するのが特徴です。シスプラチンの総投与量が多くなると高い音を聴きとる力が低下します。現在の高リスクに対する治療では高頻度に高音域の聴力障害が観察されています。治療中から聴力を定期的に測定し、必要に応じて補聴器などの使用を検討する必要があります。

晩期合併症に適切に対処するためには、長期にわたる定期的な診察と検査による長期間のフォローアップが必要となります。また、治療の記録（薬物療法で使用した薬剤の名前や量、放射線治療の部位や量など）を残していくことも重要です。転居や結婚などにより生活環境や通院する医療機関が変わったときにも継続していきましょう。

晩期合併症の1つである妊よう性（妊娠するための力）の低下については、近年、卵子や精子、受精卵を凍結保存する「妊よう性温存治療」という選択肢も加わってきました。妊よう性温存治療ができるかどうかについて、治療開始前に担当医に相談してみましょう。

子どもは治療後も成長を続けていくため、発達段階に応じた、幅広いフォローアップケアが重要です。治療後は一人一人の患者に合わせて、いつ・どこで・どのようにフォローアップケアを行うかといった、長期フォローアップの方針を決めていきます。

治療部位以外でも体のことについて気になることがあれば、担当医に相談しましょう。

● 「小児の肝芽腫」参考文献

- 1) 日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン 2016年版. 2016年, 金原出版.
- 2) 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. 2021年, クリニコ出版.
- 3) 菱木知郎. 肝芽腫の多施設共同研究—国際共同臨床試験を含めて. 医学のあゆみ. 2022; 280(1): 74-80.

本冊子の作成にご協力いただきました方々のお名前は、「がん情報サービス」の作成協力者（団体・個人）に掲載しております。また、お名前の掲載はしていませんが、その他にも多くの方々にご協力をいただきました。



2022年9月作成 (183E-202209-1)

ISBN 978-4-910764-16-0