

小児白血病治療の現状と展望

植田 高弘

日本医科大学小児科学

Current Status and Perspectives of Acute Leukemia in Children

Takahiro Ueda

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

1. はじめに

小児の白血病はかつて不治の病のひとつであった。しかし治療成績はこの30年で飛躍的に進歩し、今日では小児急性リンパ性白血病（ALL）の長期生存率は約80%、一部の病型では90%を超えている。急性骨髄性白血病（AML）においても、化学療法および造血幹細胞移植により70%の長期生存率が得られている。このような治療成績向上の要因は、予後因子に基づいた適切な層別化、感染症対策などの支持療法の進歩、また既存薬剤の組み合わせを最適化する治療戦略の進化と、多施設共同臨床試験の積み重ねと考えられる。現在日本を含む先進諸外国では、小児白血病の大多数の症例が多施設共同臨床試験で治療されている。本邦では、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）による全国統一プロトコールにて、全国どこでも同じ治療が行われている。また治療率の向上とともに、晩期合併症回避など生活の質（QOL）を考慮した治療法の確立と、小児がん経験者に対する長期フォローアップの必要性が求められている。

今回は①小児がんについて ②小児白血病の現状と展望について ③AYA世代（15歳～29歳）の急性リンパ性白血病治療の現状と展望について ④小児がん医療体制の変革についての4つのパートに分けて概説していきたい。

2. 小児がんとは

小児がんとは15歳以下の小児に発症する悪性新生物を指す。表1に示すようにいずれの年代でも小児の死亡原因の上位にランクされている。頻度は年間2,000～2,500人で90%は肉腫（＝非上皮性悪性新生物）であり、成人癌に比べて未分化な腫瘍や急速に進行する腫瘍が多い一方で、化学療法・放射線療法の感受性が高く治療率は全体で70%程度である。小児がんと言っても鑑別すべき疾患は多岐にわたり、しかも一つ一つの疾患数が必ずしも多くないため、時に診断は困難を極めることもあり、現在では自施設診断以外に小児悪性腫瘍専門の病理医の診断などをうける中央診断体制をとっている。正しい診断をつけて適切な治療を行うことが何より重要である¹。

その他白血病治療にも言えることであるが、小児がん特有の問題点として

1. 治ったあとの晩期合併症対策
2. 治療中/後の就学について
3. 感染対策（治療中・治療後）
4. 家族や兄弟の問題

など小児患者特有の問題があり長期フォローが必要である。

3. 小児白血病について

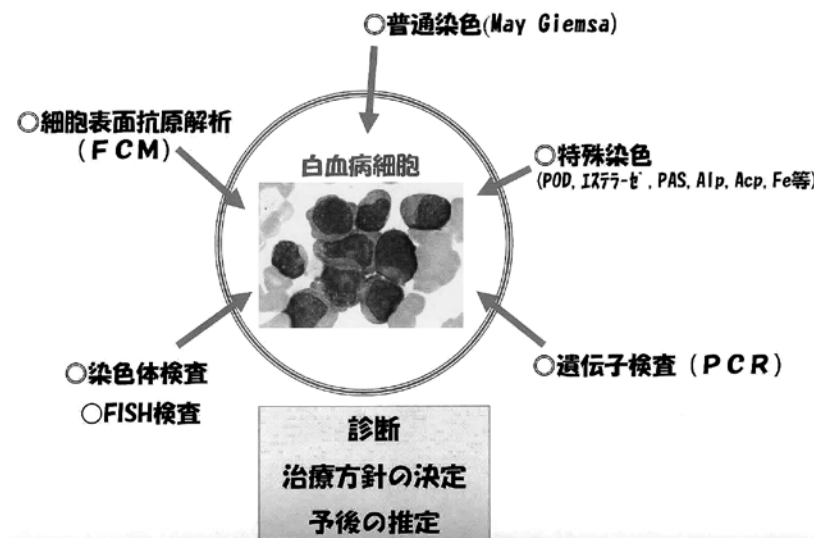
小児がんのなかで最も多く、年間約850人が発症する。急性白血病が約95%を占め、そのうち急性リンパ

表1 小児の死亡原因

年齢	1位	2位	3位
0歳	先天奇形, 変形および染色体異常	周産期に特異的な呼吸障害など	乳幼児突然死症候群
1～4歳	先天奇形, 変形および染色体異常	不慮の事故	悪性新生物
5～9歳	不慮の事故	悪性新生物	先天奇形, 変形および染色体異常
10～14歳	悪性新生物	不慮の事故	自殺
15～19歳	自殺	不慮の事故	悪性新生物

人口動態統計 (2012年)

表2 白血病細胞を調べるために行われる検査



性白血病 (ALL) が70%と最も多く、次いで急性骨髄性白血病 (AML) が25%である。このほかに慢性骨髄性白血病 (CML) や骨髄異形性症候群 (MDS) などがある。さらに ALL のうち B 前駆細胞型が75%, T 細胞型が15%を占めている。初発症状は白血病細胞による正常造血の障害が原因の感染症状・貧血症状・出血傾向と、臓器浸潤により生じる肝脾腫、骨浸潤からくる骨痛、中枢神経浸潤が原因の頭痛や顔面神経麻痺が代表的である。縦隔腫瘍は T 細胞型 ALL に多く、腫瘍形成は AML や CML など骨髄性白血病に多い。診断は骨髄を顕微鏡で見て白血病細胞があるか、また白血病の細胞表面に出ている分子を調べることにより (細胞表面マーカー) ALL (B 前駆細胞型か、T 細胞型か) か AML かなど白血病のタイプを同定し、さらに白血病細胞の染色体・遺伝子検査を施行することにより予後を予測し治療内容を決定していく (表2)。

①急性リンパ性白血病

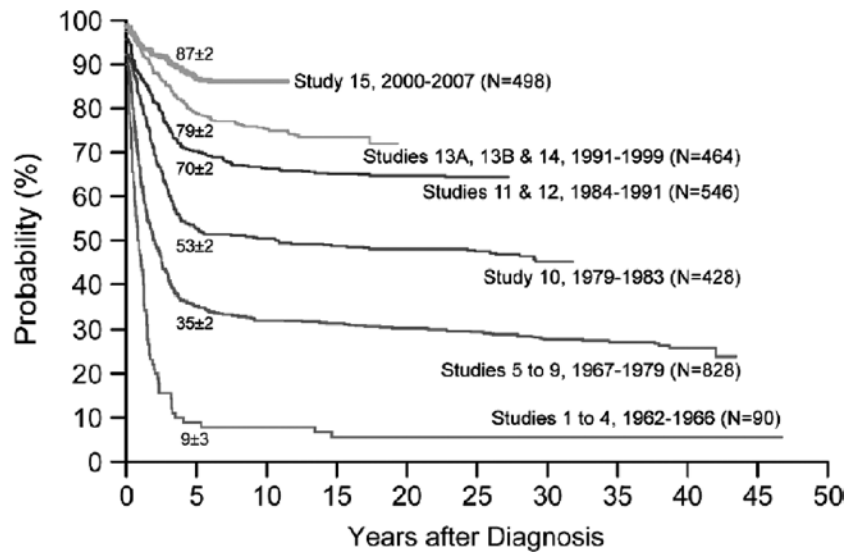
表3に示すように小児急性リンパ性白血病の治療成績はここ30年あまりで劇的に改善している²。治療の

基本は化学療法で、寛解導入療法、強化療法、維持療法の3段階で2年ほどかけて行う。骨髄に正常細胞が現れ白血病細胞が5%未満になる完全寛解は、98%の患児で得られている。その後強化療法とともに中枢神経にたいする白血病細胞浸潤予防 (髄液移行性を考慮した抗がん剤の大量療法や髄注、時に頭蓋放射線療法) が大切な柱になっている。そして再発や特殊な病型に対しては造血幹細胞移植を用いた治療を行っている。現在の白血病治療に使われている薬剤はほとんど30年以上前に開発されたものばかりであり、治療向上に大きく寄与したのは、下記に示す予後因子の同定と、それに基づく適切な治療法の導入および既存薬剤の組み合わせを最適化する治療戦略の進化である。それらは、無作為割り付け試験を含む多施設共同臨床試験によりもたらされた。

1歳以上の ALL の予後因子

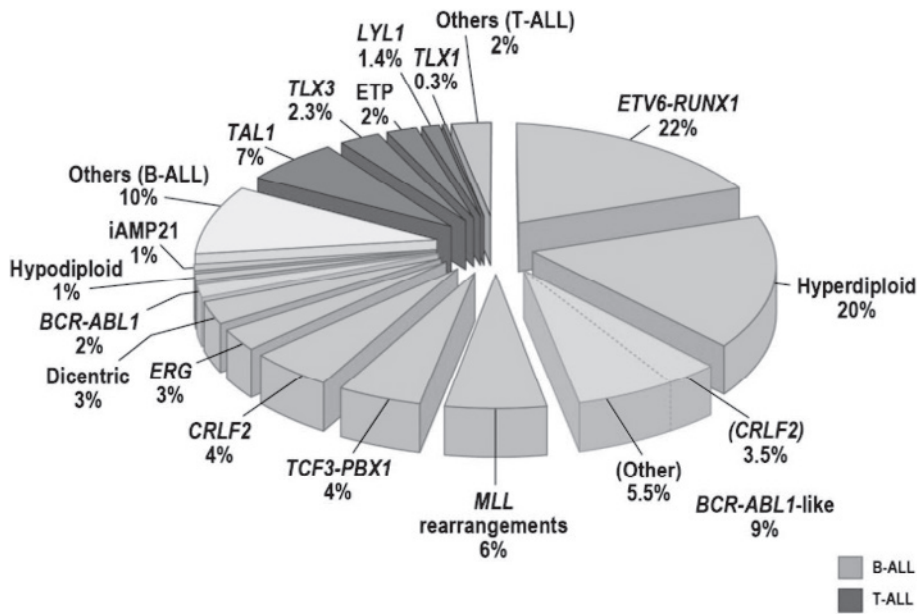
- ・年齢
- ・白血球数
- ・免疫学的分類
- ・中枢神経浸潤の有無

表3 ALLの治療成績



文献2より引用

表4 小児 ALL における遺伝子異常と頻度



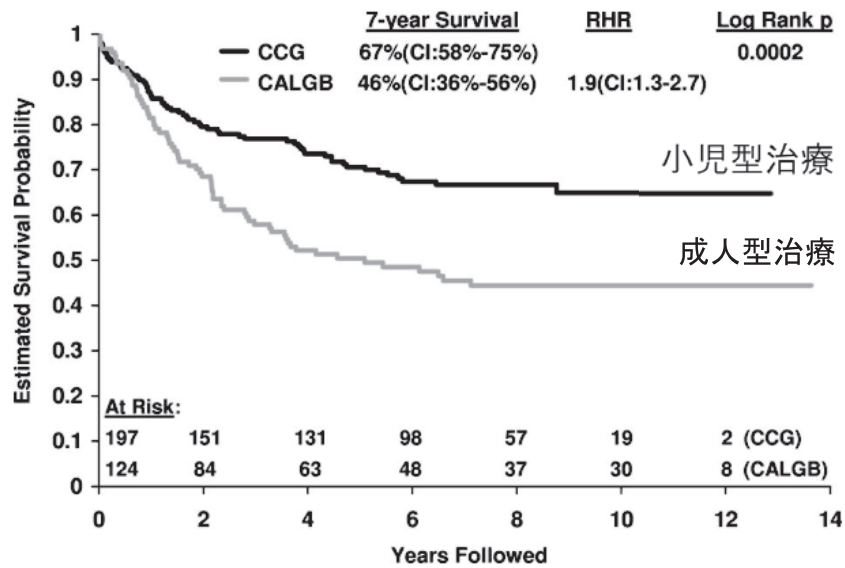
文献4より引用

- ・初期治療反応性（初期ステロイド反応）
- ・寛解の有無
- ・分子遺伝学的特徴
- ・寛解後微小残存病変の有無（MRD：Minimal residual Disease）

予後良好群においては治療強度を減弱することで治療成績を保ちながら、治療の短期・長期合併症を減らすことが目標とされている。現在新たな評価法による予後予測として、治療反応性をみる微小残存病変（MRD）が注目されている。光学顕微鏡では認識でき

ないレベルの白血病細胞の残存を、PCR（Ig/TCR）やフローサイトメトリーにより $10^{-3} \sim 10^{-5}$ の腫瘍細胞を検出できるようになった。そして、治療開始後一定の時期でのMRDの残存が強力に予後と関連することが分かってきた³。また、最近のbiologyの進歩から小児のALLは事実上すべての症例で何らかの遺伝子異常を有することが明らかになり（表4）、その中には予後との関連で重要なものもあり、予後不良群には、現行の投与薬剤を単純に増量することは難しいため、異常分子標的治療を含め新たな治療戦略が期待されてい

表5 15～20歳における ALL 治療比較



文献6より引用・改変

る⁴。

②急性骨髄性白血病

AML の治療も化学療法が基本だが、ALL とは異なり寛解導入療法後強化療法を3～5回繰り返してほぼ6～8カ月で終了する。ALL と同じく層別化治療が行われており下に示すような染色体・遺伝子分析結果および初期治療反応性を用いた予後因子によって、標準リスクと高リスクに分けて治療施行されている。

予後因子：分子遺伝学的異常・初期治療反応性

- ・予後良好
 - ・ t (8 ; 21) (q22 ; q22), AML1 (RUNX1) -MTG8 (ETO, RUNX1T1)
 - ・ inv (16) (p13 ; q22), t (16 ; 16) (p13 ; q22), CBFB-MYH11
 - ・ 初期治療終了後28日以内に行う骨髓検査で骨髓芽球 <5%かつ骨外浸潤なし
 - ・ 予後不良
 - ・ -7
 - ・ 5q-
 - ・ FLT3-ITD 陽性
 - ・ t (16 ; 21) (p11 ; q22), FUS-ERG
 - ・ Ph1 染色体陽性
 - ・ MLL-AF6
 - ・ NUP98-NSD1
 - ・ 初期治療終了後28日以内に行う骨髓検査で骨髓芽球 ≥5%または骨外浸潤残存
- 全体の治療期間は ALL より短い、高リスク群に

おいては造血幹細胞移植による治療が行われている。日本における5年生存率は全体で75%と世界でもトップレベルの治療成績が得られている。

最後に、小児白血病が治癒してから成人へと変わった小児がん経験者が増加してきており、それに伴い晩期障害が注目されてきている。成長期に強力な化学療法による治療を受けた影響で、発がんリスクの増加や下記にあるような種々の問題点があることが明らかになってきており、治療後も長期にわたるフォローアップが必要である。

治療後の晩期障害

- ・ 低身長 放射線治療や抗がん剤による成長ホルモン分泌障害
- ・ 白質脳症 放射線療法、メトトレキサートの髄注
- ・ 心機能障害 アントラサイクリン系薬剤の心毒性による
- ・ 輸血後肝炎 HCV など
- ・ 社会適応 学校、就職、結婚
- ・ 不妊
- ・ 以前治療した患者への告知の問題
- ・ 心的外傷後ストレス障害 (PTSD)
- ・ 2次がん 化学療法の影響で数年から10年前後でほかのがんになる
- ・ 発がんリスクそのものの上昇

4. AYA 世代 (15~29 歳) 急性リンパ性白血病の 治療と展望

小児がんの治療成績は向上し生存率は70%を超えているが、小児と成人のはざまにある思春期・若年成人 (adolescent and young adult, 以下 AYA 世代) のがんについては、あまり注目されてこなかった。米国のデータから AYA 世代のがん患者の5年生存率の改善が、小児や成人に比べて劣っていることが明らかとなった⁵。わが国では AYA 世代のがんに関する疫学データはほとんど示されていないが、ALL では、精度の高い大阪府の統計によると、5年生存率は15~19歳52.5%, 20~19歳44.9% vs 0~14歳82.3%となっており、AYA 世代の生存率が有意に低く欧米と同様の傾向を示した。白血病は、AYA 世代のがんの10%前後を占め、年齢とともに ALL が減り AML の割合が増えてくる。AYA 世代の ALL の特徴は、小児期に比べ予後良好とされている染色体の異常や分子遺伝学異常が少なくなり、予後不良とされる因子が増加してくる⁵。AYA 世代の ALL については小児レジメンの有効性が示されており (表5)、その主要要因はビンクリスチン (VCR)、L-アスパラギナーゼ (ASP)、ステロイド剤の投与量と、メトトレキサート (MTX) の髄腔内注射の回数が成人プロトコールに比べて多い点、治療層別化による治療強化、および治療スケジュールの遵守である⁶。一方小児プロトコールによる治療では、年齢が上昇するにつれて、血栓症などの治療関連合併症が増加するといった報告もあり⁷、支持療法含めて慎重に対応する必要がある。今後 AYA 世代においても臨床試験をもちいた多施設共同研究が望まれる。そして小児より多く認める治療関連合併症に慎重に対応しながら、今後小児科と血液内科のさらなる連携による治療開発が期待される。

5. 小児がん医療体制の変革について

小児血液悪性疾患の臨床研究は、JPLSG が中心になって行ってきた。JPLSG は2003年に設立され、2012年にNPO 法人となり日本小児血液悪性治療の治療研究を一手に担っており、全国どこでも同じ診断・治療が受けられる体制を構築してきた。国際治療研究にも積極的に参加するようになり、世界における日本の役割を確固たるものにしてきている。2015年6月には固形腫瘍の治療研究グループと統合する形で、日本小児がん研究グループ (JCCG) という大きな枠組みが設立

された。さらに、2012年に閣議決定された新しい「がん対策推進基本計画」において、重点的にとりくむ課題に「小児へのがん対策の充実」が追加された。これを受けて小児がん診療の集約化と均てん化を目指し、地域で小児がん診療の中心的役割を担う「小児がん拠点病院」として、全国7ブロックから15施設が選定された。これは日本における小児がん医療の大きな変革であり、小児がん患者とその家族が、安心して適切な医療や支援を受けられるような環境を整備するとともに、再発・難治性疾患に対する新たな治療開発も積極的に施行していくことも求められている。

6. おわりに

もはや小児白血病は治る時代に入ってきている。より質の高い医療を提供するとともに患者目線の医療体制を確立するため、

①小児がん拠点病院を中心に緩やかな集約化をすすめる。

②臨床研究グループの一本化により、欧米に対抗できる効率的な臨床研究を実施する。

③新薬や未承認薬、適応外使用などの臨床治験をスムーズに行いドラッグラグを解消する。

④AYA 世代の難治がんに対する治療開発と患者の立場に立った円滑な診療体制を整備する。

⑤次世代シーケンサーなどを用いた網羅的遺伝子解析などを用いてあらたな階層化治療法を開発する。

⑥長期フォローアップ体制を確立し、小児がん経験者たちのフォローを確実にする。

などが今後の展望として挙げられている。将来的には白血病細胞の特性を、基礎研究をもとに様々な方法で解析し、それらの結果に基づいて一人ひとりの白血病患者の特性に応じたテーラーメイド医療の提供ができる体制が期待される。

文 献

1. 東京都小児がん診療連携協議会編：小児がんハンドブック，2015，東京都。
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-1955.
3. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al.: Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551-565.
4. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia *ASH Education Book* 2012; 389-396.
5. 中田佳代, 井岡重希子, 井上雅美ほか: AYA (adolescent and young adult) 世代のがんの疫学と医療, 特に白血病の治療方針について. 日本小児血液が

- ん学会雑誌 2014; 51: 120-126.
6. Stock W, La M, Sanford B, et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112: 1646-1654.
 7. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al.: Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25: 813-819.

(受付 : 2015 年 8 月 8 日)

(受理 : 2015 年 10 月 14 日)
