

小児急性リンパ性白血病の治療と問題点

松崎, 彰信
九州大学大学院医学系研究科成長発達医学

<https://doi.org/10.15017/7232996>

出版情報：福岡医学雑誌. 91 (4), pp.93-99, 2000-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



解 説

小児急性リンパ性白血病の治療と問題点

九州大学大学院医学系研究科成長発達医学
松 崎 彰 信

I. はじめに

白血病は小児に発生する悪性腫瘍の約 1/3 を占め最も頻度が高く、1 年間に 15 歳未満の小児人口 20,000 から 25,000 人に 1 人が発症する。過去数十年間にわたる治療法の改善によりその治療成績は著しく向上し、全身に播種した悪性腫瘍にもかかわらず治療による治癒が可能となった初めての疾患である。白血病には現在においても確立された標準的治療法は存在せず、なお「治療研究」と考えるべきである。発生数が少ないため治療効果を適正に評価するためには多施設による共同研究が必要であり、さらに科学的に解析可能な治療計画（治療プロトコール）を多数例で検討することが必須である。

九州地区では北部九州地区の大学病院およびその関連施設により九州小児がん研究グループが 1984 年に組織され、小児白血病および悪性リンパ腫に対する共同研究を開始した。その後、山口地区の施設が参加し、九州山口小児がん研究グループ（代表 国立病院九州がんセンター 岡村純臨床研究部長、参加 28 施設）として、同一の治療プロトコールを用いることにより小児白血病の治療研究を行っている。本稿では我々のグループの治療成績を中心として小児急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）治療の現状について述べる。

II. 治療法の変遷

ALL の治療は 1948 年に葉酸拮抗薬である aminopterin の有効性が示されたことに始まる。しかし、安定した長期寛解が可能となったのは 1960 年代に St. Jude 小児病院の Pinkel らによって開始された Total Therapy 以後である。この治療では、vincristine (VCR) と prednisolone (PSL) およびこれに L-asparaginase (L-Asp) を加えた 2 剤あるいは 3 剤の抗白血病薬を短期間用いる寛解導入療法、頭部への放射線照射および methotrexate (MTX) 髄注による中枢神経白血病予防、標準的には 6-mercaptopurine (6MP) および MTX の 2 剤を長期間用いる寛解維持療法によって構成される。この間にさらに MTX 静注などによる強化療法が加えられることがある。一方、ドイツのグループ (BFM グループ) では薬物に対する感受性の最も高い時期に、anthracycline 系薬剤などを含む多種の抗白血病薬を集中的に投与し短期間で治療を終了するという戦略上の変更を行った。この戦略により古典的治療法では再発率の高かった高危険群 ALL の治療成績は著しく向上した。以下に述べる予後因子による患者の層別化とリスクに応じた治療法の改良によって、現在寛解導入率は 95% 以上、5 年以上の長期無病生存率も 65 から 75% に達している。

III. 予後因子

初発時の臨床症状および検査成績と治療結果を解析することにより患児の予後に影響する因子（予後因子）を抽出する努力がなされてきた。その結果、ALL においては予後因子の有無によって寛解導入不能あるいは再発の危険

Akinobu MATSUZAKI

Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

度を予測し患者を層別化することにより治療プログラムが選択されている。ALLの予後因子は4つに大別され、初発時の個体の特性、白血病細胞の特性、白血病の進展度・体内腫瘍量および白血病細胞の組織浸潤能、治療強度および治療に対する反応性、が予後に大きく影響する。このうち発症時の白血球数および年齢が最も重要な予後因子である。

(1) 白血球数：初診時白血球数と無病生存期間の間には明らかな負の相関を認め、白血球数5万/ μ l以上の場合どの報告においても予後不良である。

(2) 年齢：発症時の年齢が2歳未満および10歳以上の児の予後は、中間年齢の児に比べ有意に不良である。特に発症年齢1歳未満の乳児白血病の予後は著しく悪い。

(3) 性：男児は女児に比べ予後不良である。男児では睾丸再発が存在すること、年長男児ではT細胞性ALLの割合が多く、しばしば白血球数の高値、臓器腫大を伴うことが原因と考えられる。

(4) 臓器腫大・中枢神経浸潤：肝脾腫、リンパ節腫大の程度は初診時白血球数と同様に体内の腫瘍量を反映し、さらに臓器腫大は中枢神経浸潤と共に白血病細胞の組織浸潤能と関連する。

(5) 白血病細胞の免疫学的特性：小児ALLはその免疫学的特徴からB細胞由来とT細胞由来に大別される。さらにB細胞性は分化段階により、B-ALL（膜表面免疫グロブリン陽性）、pre-B ALL（細胞質内IgM μ 鎖陽性）、early pre-B ALL（膜および細胞質内免疫グロブリン陰性だが免疫グロブリン遺伝子再構成が存在）に分けられる。B-ALLは従来最も予後不良であったがcyclophosphamide (CPM), MTXを含む特徴的な治療の導入により予後は著明に向上した。early pre-B ALLの予後は全てのALLの中で最も良好である。CD10 (CALLA 抗原) はpre-Bおよびearly pre-B ALLの約90%に発現しており予後良好因子である。T-ALLは一般に予後不良と考えられるが治療強度を上げることで予後因子としての意義は消失する。骨髓球形抗原の発現は独立した予後不良因子とはならない。

(6) 染色体異常：染色体数50以上のhyperdiploid ALLの予後が最もよく、染色体数46であるが種々の構造異常を持つpseudodiploidおよび45以下のhypodiploidの予後が最も悪い。フィラデルフィア染色体として知られるt(9;22), B-ALLのt(8;14), 乳児白血病におけるt(4;11)などの11q23異常, pre-B ALLのt(1;19)などの存在は予後不良因子である。

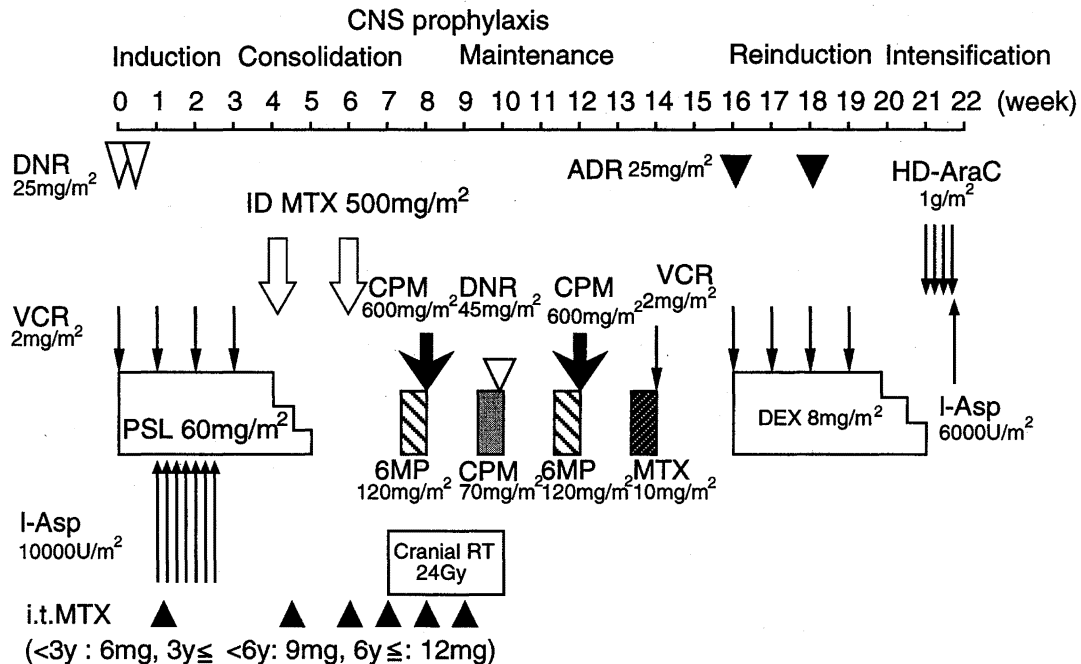
(7) 治療に対する反応性：寛解導入療法開始後4または6週以内に寛解に至らない場合予後不良である。また治療開始後7日目あるいは14日目の骨髓に白血病細胞が残存する症例では寛解導入不能あるいは早期再発をきたす可能性が強い。

IV. 九州山口小児がん研究グループの治療成績³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾

1) 1984年から1990年

(1) 患者の層別化：予後因子の組合せにより下記の基準によって層別化を行った。1) 白血球数25,000/ μ l未満, 2) 年齢は男児2歳以上8歳未満, 女児2歳以上10歳未満, 3) 臓器腫大(肝, 脾, リンパ節) 5cm未満, 4) 表面マーカーがB-ALLおよびT-ALLでない, の全ての条件を満たす症例を標準危険群 (SR群), それ以外を高危険群 (HR群) とした。

(2) 治療プロトコル(図1)：SR群に対してはAL841, HR群に対してはAL851(1985-1988)およびALHR88(1988-1990)を作成し治療を行った。寛解導入療法はSR群ではVCR, PSL, L-Aspで行い, HR群ではdaunomycin (DNR)を追加した。ALHR88では治療開始14日目に5%を超える芽球が骨髓に残存した場合cytosine arabinoside (AraC)を追加した。地固め療法は, SR群ではMTX 300および400 mg/m², HR群では500 mg/m²を2回投与とした。中枢神経白血病予防として, MTX単独髄注と頭蓋照射 (SR群18Gy, HR群24Gy)を行った。地固め療法終了後, HR群では強化療法としてVCR, dexamethasone (DEX), adriamycin (ADM), 6MP, L-Asp, およびAraC大量療法を行った。ALHR88では強化療法を4週間前方へずらし寛解早期の治療を強化し



Protocol AL851

図1 AL851の治療プロトコル。AL841では寛解導入療法(induction)のDNR, 再寛解導入療法(reinduction), 強化療法(intensification)を省略し, さらに頭部放射線照射量を18Gyに減量した。ALHR88では寛解導入療法2週目に骨髓中の芽球が5%を超えた場合AraCの投与を追加し, さらに再寛解導入療法開始を4週間早めた。

た。維持療法は, 6MP+CPM 静注, CPM 内服+DNR, MTX 内服+VCR を2週ごとに繰り返した。anthracyclineの総量が450 mg/m²に達した時点でDNRをAraCに変更し, 維持療法の期間は完全寛解導入後3年間とした。

(3) 治療成績: 治療成績を表1に示した。寛解導入率は96%, 10年無病生存率(EFS)は64.0±3.5%であった。AL841の10年EFSは80.4±5.1%と他のグループの成績と比較しても良好であった。しかしSR群で一般的に認識されているように晩期再発(60ヶ月以上の再発3例, 最晩期128ヶ月)が存在し, この予防が課題として残った。また, 予後因子の検討を行ったが, 従来の因子では予後不良群を抽出できなかった。世界的な報告でもSR群と考えられる症例から約10から15%の再発が発生し治療成績は頭打ちの状態となっている。今後これらの群を診断時に検出し的確に治療する画期的な方法の開発が望まれる。HR群では, AL851の10年EFSは45.3±6.7%であったのに対しALHR88は64.3±5.7%と成績は有意に向上した。しかし, 寛解早期の治療強化にもかかわらず寛解導入成功例119例中18例が治療開始18ヶ月以内の早期に再発したこと, またこの群から3例の2次がんが発症したことが問題であった。

2) 1990年から1996年

1990年までの治療研究結果は, 長期予後に関しては十分とはいえないまでもまずまずのものであった。しかし治療後の長期生存例が増加するにつれ, それまであまり考慮されなかった晩期障害が問題となってきた。晩期障害の詳細については後述するが, 1990年に開始したプロトコルはこの問題を念頭において作成された。

(1) 患者の層別化: 年齢と白血球数のみにより層別化しており, 白血球数10,000/μl未満かつ年齢が2歳以上10歳未満の患児を低危険群, 白血球数50,000/μl未満かつ年齢1歳以上で低危険群に該当する患児を除いた者を中等

度危険群,白血球数 $50,000/\mu\text{l}$ 以上の患児を高危険群とし,それぞれプロトコール LR90, IR90, HR90 で治療を行った。なお, 1 歳未満の症例および B-ALL は対象から除外し, T-ALL では年齢と白血球数から決定される危険群より 1 ランク上の危険群に分類した。

(2) 治療プロトコール(表 2): それまでの治療方法と大きく変更された点は, 地固め療法の MTX を $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ の 4 回投与に増量したこと, 中枢神経白血病予防の頭蓋放射線照射を LR90 では中止, IR90 および HR90 ではそれぞれ 15 および 18Gy に減量する代わりに, MTX 髄注の回数を増加させたこと, 維持療法では DNR の総投与量を $450 \text{ mg}/\text{m}^2$ から 180 または $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量する代わりに他薬剤を追加したことである。また HR90 では etoposide (VP16), CPM, enocitabine (BHAC) を追加または増量し治療を強化した。

(3) 治療成績: 全体の寛解導入率は 96%, 5 年 EFS は $68.6 \pm 3.2\%$ であった。層別化基準と観察期間が異なるため単純には比較できないが, LR90 および IR90 では髄外再発が AL841 に比べ減少したにもかかわらず全体での EFS は AL841 を下回っていた。臓器腫大のある群の EFS は腫大のない群に比べ低く, 臓器腫大を層別化基準から除外したことが原因と考えられる。しかし, 臓器腫大がない群の EFS は依然として AL841 より低く anthracycline 系薬剤の減量など他の因子の存在が予想される。HR90 を含め頭蓋照射の中止・減量にもかかわらず中枢神経再発は増加しなかった。

表 1 プロトコール別の治療成績

	AL841	AL851	ALHR88	LR90	IR90	HR90	AL96SR	AL96HR
症例数	62	55	70	90	71	57	49	47
寛解導入(%)	61(98)	51(93)	68(97)	89(99)	71(100)	50(88)	48(98)	45(96)
3 年 EFS(%)	88.6 ± 4.1	61.8 ± 6.6	74.3 ± 5.2	84.6 ± 3.8	78.7 ± 4.9	67.9 ± 6.2	81.2 ± 8.1	69.1 ± 10.8
5 年 EFS(%)	83.7 ± 4.7	49.1 ± 6.7	64.3 ± 5.7	70.6 ± 4.9	72.8 ± 5.3	60.4 ± 6.6	—	—
10 年 EFS(%)	80.4 ± 5.1	45.3 ± 6.7	64.3 ± 5.7	—	—	—	—	—

表 2 LR90, IR90 および HR90 プロトコールの比較

	LR90	IR90	HR90
寛解導入療法	VCR, PSL, L-Asp	VCR, PSL, L-Asp, DNR	VCR, PSL, L-Asp, AraC, DNR
地固め療法 (mg/m^2)	MTX (1000×4)	MTX (1000×4), AraC, 6MP	MTX (1000×4), AraC, CPM, 6MP, HD-AraC
強化療法	—	ADM, VCR, DEX, L-Asp, 6MP, AraC, HD-AraC	ADM, VCR, DEX, L-Asp, 6MP, AraC, VP16, HD-AraC
中枢神経白血病予防			
MTX 髄注	$\times 21$	$\times 13$	$\times 13$
頭蓋照射 (Gy)	0	15	18
維持療法	6MP+CPM 6MP+DNR (AraC) 6MP+PSL+VCR MTX (div)+MTX (it)	6MP+CPM 6MP+DNR (AraC) 6MP+PSL+VCR 6MP+MTX 6MP+VP16+BHAC	6MP+CPM 6MP+DNR (AraC) 6MP+PSL+VCR 6MP+MTX 6MP+VP16+BHAC HD-AraC+L-Asp
DNR, ADM の総量 (mg/m^2)	180	230	230

1990 年以前のプロトコールとの主な変更点に下線を付した。

3) 1996 年以降

現在オープン中のプロトコルでありまだ治療成績を解析する段階にはない。層別化は基本的には初診時白血球数によってのみ行い SR と HR の 2 群に層別した。90 年のプロトコルで問題となった臓器腫大が存在する場合は高危険群として治療することとした点が異なる。

4) 治療成績のまとめ

図 2 に年代別の治療成績を示した。SR 群, HR 群をそれぞれ AL841 および ALHR88 で治療した 1988 年から 1990 年までの治療成績が最もよく, 1990 年以後のプロトコルでは成績の向上を認めていない。特に LR90 の成績が不良であったが, その原因として臓器腫大を予後因子から除外したこと, また心毒性軽減のため DNR 投与量を約 2/3 に減量したことが予測される。しかし, 中枢神経白血病予防の頭蓋照射を中止したにもかかわらず MTX の増量により中枢神経系再発は増加しなかった。治療プロトコルを作成する場合, 晩期障害予防のための薬剤の減量と十分な抗白血病効果に必要な薬剤量のバランスをいかに評価するかが今後の問題と思われる。

V. 造血幹細胞移植術

小児の造血器腫瘍において造血幹細胞移植術の適応となる疾患は化学療法のみによる EFS が 40% 以下の症例と考えられる。その意味で 60% 以上の EFS が期待される小児 ALL は基本的には第 1 寛解期での造血幹細胞移植の適応はない。第 1 寛解期において適応と考えられる症例は, フィラデルフィア染色体陽性 ALL, MLL 遺伝子陽性乳児 ALL, 初診時白血球著増例などであろう。第 2 回目以降の寛解期 ALL は原則的に移植適応があると考えられるが, 晩期再発例で再寛解可能であった症例は化学療法のみでも移植に匹敵する良好な予後が得られることが多く, 移植に伴う急性および慢性的障害を考慮し症例毎に慎重な検討を要する。

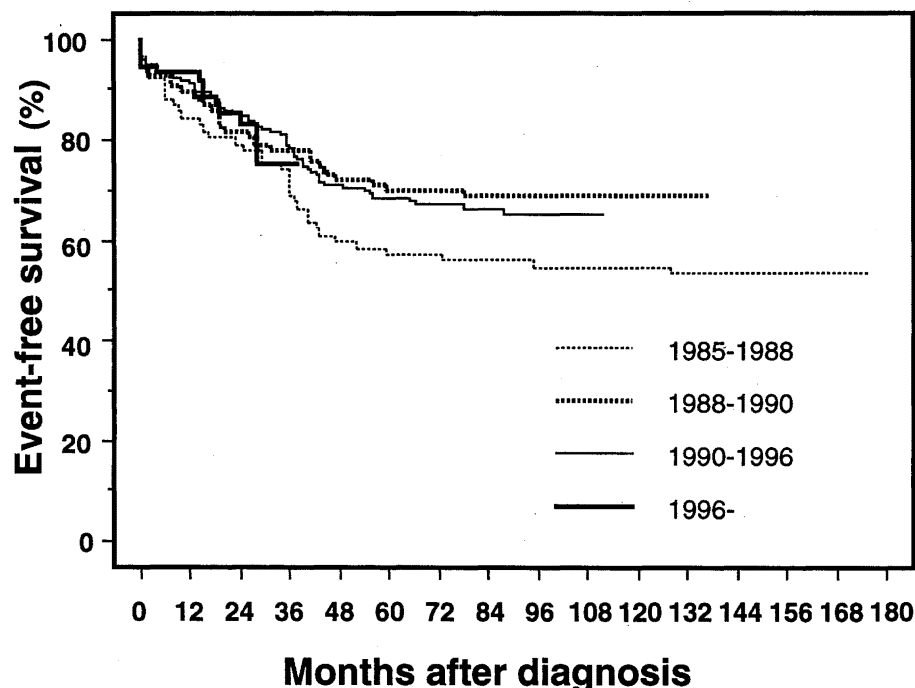


図 2 患者登録時期による無病生存率の比較 (Kaplan-Meier 法)。

VI. 晩期障害¹⁾²⁾

近年小児白血病に対する治療は著しく強化され、治療期間の短縮や治療成績の向上をもたらした。しかし、治療によって白血病細胞が消失した状態をもって本当の意味での「治癒」としてよいのか疑問である。長期生存例が増加するにつれ、これらの生存者に様々な障害が残存することが明らかとなった。

1) 成長障害：長期生存例における身長を検討では治療後有意な低身長をきたすものが多い。特に若年で頭部放射線照射を受けた症例に顕著であり、成長ホルモンの分泌低下をきたしている症例もある。

2) 内分泌障害：性腺機能については、アルキル化剤の長期投与などにより睾丸や卵巣が直接障害されて起こるものと視床下部や下垂体系の異常により2次的に起こるものとがある。視床下部-下垂体系の異常により思春期早発の発症も報告されている。

3) 中枢神経異常：長期生存者における中枢神経障害は、白血病そのものの中枢神経合併症によるものと中枢神経白血病予防に伴うものがある。このなかで重要なものは放射線照射単独または MTX 併用による白質脳症である。また、てんかんの発症や、微細脳障害ともいえるべき認知障害や計算能力の障害なども報告されている。

4) 心機能障害：anthracycline 系薬剤の副作用としての心筋障害が重要である。慢性毒性は投与量依存性であり、臨床的に投薬を必要とする心不全は adriamycin として総投与量 450 mg/m² 以上で出現するとされるが、この半量以下でも心不全を発症したとの報告もあり注意を要する。

5) 2次がん：抗腫瘍剤は一方で発がん作用を有しており、長期生存者が増加するにつれ2次性原発腫瘍の発生が問題となっている。従来アルキル化剤による発症が重要であったが、近年トポイソメラーゼII阻害剤である VP16 が ALL にも使用されるようになり 11q23 に切断点を持つ染色体異常を特徴とする2次性 AML の発症が問題となっている。また、全脳照射を受けた症例では脳腫瘍の発症頻度が高い。

VII. おわりに

新しい薬剤の登場、予後因子の解析とリスクに応じた治療プロトコルの作成、多数例を同一プロトコールで治療するグループスタディーの導入により小児 ALL の治療成績は著しく向上した。しかし、予後良好と思われる症例の中には必ず一定の割合で再発をきたす例が含まれており、このような症例を見いだす新たな予後因子の発見あるいは再発を防ぐための治療法の開発が急務である。一方、治療が強力になるにつれ白血病から解放される子どもたちが増加した反面、治療による晩期障害の発生率が高くなり、この障害のために命を落とす場合もまれではなくなった。晩期障害を防ぎつつ治療効果を低下させないために必要でかつ過度とならない治療法の開発、さらにその治療法の選択に必要な十分な予後因子の探索は現在なお解決すべき白血病治療の重要な課題である。

文 献

- 1) Godoy LYS, Fukushige J, Igarashi H, Matsuzaki A and Ueda K: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jap* 39: 188-193, 1997.
- 2) Ishii E, Miyazaki S, Kai T, Matsuzaki A, Akazawa K and Ueda K: Growth impairment in children with leukemia/lymphoma and solid tumors administered chemotherapy. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2: 351-356, 1995.
- 3) 古賀広幸, 宮崎澄雄, 石原高信, 井上敏郎, 武 弘道, 石井栄一, 松崎彰信, 植田浩司, 柳井文男, 丹生恵子, 三宅和昭, 生野茅子, 岡村 純, 田坂英子: 小児急性白血病における髄外再発予防法の検討—九州山口小児がん研究グループでの現状—。臨床血液 36: 76-83, 1995.
- 4) Matsuzaki A, Ishii E, Okamura J, Eguchi H, Yoshida N, Yanai F, Inoue T, Miyake K, Ishihara T, Tsuboi C, Nibu K, Ueda K, Take H, Miyazaki S and Tasaka H: Treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia in children using the AL851 and ALHR88 protocols: A report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group in Japan. *Med Pediatr Oncol* 26: 10-19, 1996.

5) Matsuzaki A, Okamura J, Ishii E, Ikuno Y, Koga H, Eguchi H, Yanai F, Inada H, Nibu K, Hara T, Take H, Miyazaki S and Tasaka H: Treatment of standard-risk acute lymphoblastic leukemia in children: The results of protocol AL841 from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group in Japan. *Pediatr Hematol Oncol* 16: 187-199, 1999.

6) 松崎彰信, 石井栄一, 植田浩司, 柳井文男, 丹生恵子, 武 弘道, 古賀広幸, 宮崎澄雄, 井上敏郎, 三宅和昭, 石原高信, 坪井千鶴, 池田正人, 生野茅子, 岡村 純, 田坂英子: 小児急性リンパ性白血病ハイリスク群に対する治療プロトコル AL851 の治療成績. *臨床血液* 35: 862-870, 1994.

7) 岡村 純, 田坂英子(九州山口小児がん研究グループ): 標準危険群 ALL の治療成績と問題点 *日小血会誌* 10: 161-168, 1996.