

小児科診療 UP-to-DATE

2024年3月19日放送

小児白血病の最新の治療成績の進歩

埼玉県立小児医療センター
血液腫瘍科 科長 兼 小児がんセンター長 康 勝好

小児急性リンパ性白血病

小児白血病のうち、小児急性リンパ性白血病、以下 ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) についてお話させていただきます。

小児 ALL は、国内では年間約 500 例が発症し、最も多い小児がんです。男女比は 1.34 対 1 と、男児にやや多く発症します。発症年齢は 1 歳～4 歳に大きなピークがあり、10 歳台にまた小さなピークがあります。B 細胞性 ALL が約 86%、T 細胞性 ALL が約 11% を占めます。

小児 ALL は、1960 年代から 1970 年代初頭までは、その生存率は約 10%にとどまり、まさに不治の病といった形容がふさわしい予後不良の疾患でした。その後、約半世紀にわたって小児 ALL の治療成績は着実に且つ少しずつ進歩し、最近では欧州、米国、アジア、いずれの地域においても、その生存率は約 90%に達しています。素晴らしい成功の歴史と考えます。

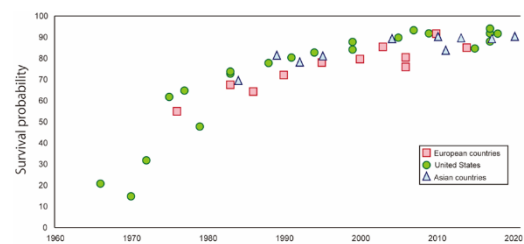
では、このような小児の ALL の治療成績が向上したのは、その要因は一体何でしょうか？私自身はその要因は次の 4 点にあると考えています。1 つ目は予後因子に基づく層別化リスク分類の進歩です。2 つ目は、日本小児がん研究グループ JCCG

小児急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia: 以下ALL)

- 国内では年間約500例が発症し、最も多い小児がん
- 男女比は1.34:1と男児にやや多い
- 発症年齢は1-4歳に大きなピークがあり、10歳代に小さなピークがある
- B(前駆)細胞性ALLが約86%、T細胞性ALLが約11%

康勝好：急性リンパ性白血病，小児血液・腫瘍学改訂第2版，診断と治療社，2022年

小児ALL治療成績の進歩



Kato M. Int J Hematol 2022

(Japan Children's Cancer Group) といった、臨床研究グループによる臨床試験の積み重ねです。3 つ目は、今日は詳しくお話しはしませんが、支持療法や造血細胞移植の進歩も寄与していると考えます。4 つ目が新薬、特に最後のパートでご紹介する免疫療法の進歩です。それでは順に少しずつ解説していきます。

層別化リスク分類の進歩

層別化リスク分類の進歩は、バイオロジー研究の進歩と MRD (Minimal Residual Disease) の導入によってもたらされました。小児 ALL は、ほとんど全ての症例が何らかの染色体・遺伝子異常を獲得することによって発症すると考えられています。

過去数十年間の小児 ALL バイオロジー研究の進歩によって、現在では約 90% の症例で、その症例に特徴的な染色体・遺伝子異常を同定することが可能になりました。このような染色体・遺伝子異常は予後に強く関連し、この染色体・遺伝子異常によって予後良好群、予後不良群、予後中間群を明確に層別化することができるようになりました。

層別化の進歩をもたらしたもう 1 つの要因は、MRD の導入です。MRD とは Minimal Residual Disease 微小残存病変の略語です。MRD は、顕微鏡レベルでは検出できないレベルの体内の残存白血球細胞の量を定量化することができます。

MRD は最も精密な治療反応性の指標であり、予後と強く関連することが分かっています。MRD の測定方法は、免疫グロブリンまたは T 細胞レセプターの再構成を PCR 法で測定する方法と、細胞表面マーカーのパターンをフローサイトメトリー法で測定する方法があります。国内でも 2019 年、PCR-MRD 法が保険適応となり、臨床でも研究でも広く使用されるようになりました。

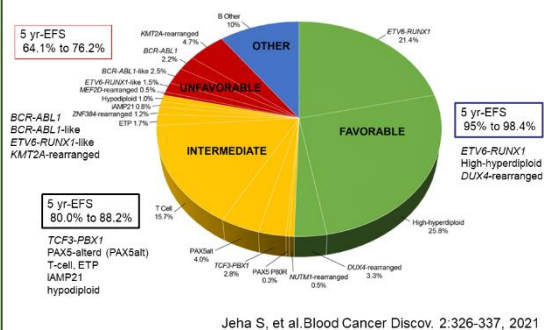
日本における ALL の生存率

次に臨床試験について紹介する前に、日本における ALL の生存率についてみたいと思います。小児血液がん学会の疾患登録のデータによれば、2000 年代後半、ALL の 4 年生存率は約 89% と、

小児 ALL 治療成績向上の要因

- 予後因子に基づく層別化(リスク分類)の進歩
- 多施設共同研究による臨床試験の積み重ね
→日本小児がん研究グループ(JCCG)
- 支持療法や造血細胞移植の進歩
- 新薬、特に免疫療法の進歩

小児 ALL biology 研究の進歩：約90%の症例で同定



治療反応性評価の進歩: MRD

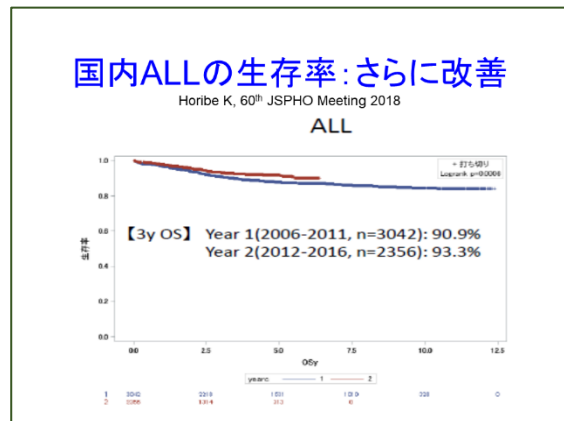
(Minimal Residual Disease: 微小残存病変)

- 顕微鏡レベルでは検出できないレベルの残存白血球細胞の量を定量化できる
- 最も精密な治療反応性の指標であり、予後と強く関連する
- 免疫グロブリンまたは T 細胞レセプターの再構成を PCR 法で測定する方法と細胞表面マーカーのパターンをフローサイトメトリー法で測定する方法がある
- 国内でも 2019 年、PCR-MRD 法が保険適応となり、臨床、研究で広く使用されるようになった

日本における小児造血器腫瘍:生存率 (2006-2010)

Disease	n	2y-OS	4y-OS
Leukemia			
ALL	2,464	94.2%	89.1%
BCP-ALL	2,110	96.2%	91.8%
T-ALL	269	81.3%	66.9%
AML	891	83.3%	76.3%
MDS	296	92.8%	85.3%
Lymphoma			
NHL	628	92.1%	83.1%
HL	345	95.2%	-

(Horibe K et al. Int J Hematol 98:74-88, 2013)

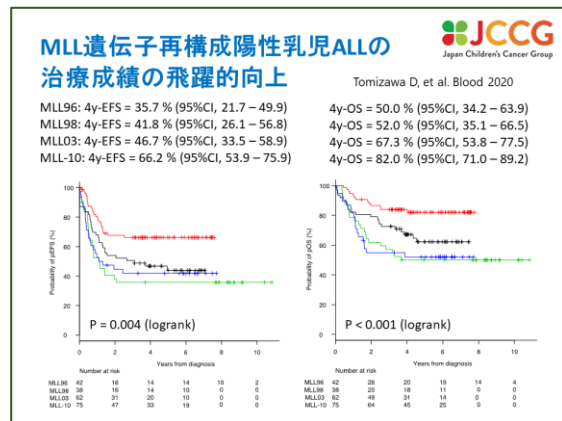
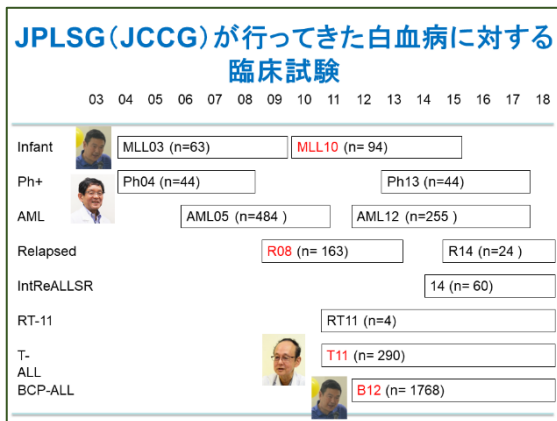


90%を少し割るところまで向上していましたが、2010年代前半に入ると、この生存率は90%を超え、2000年代後半に比べて有意に改善していました。

このわずか5年間の間に一体何が起きたのでしょうか？日本小児がんグループJCCGは、その前身の一つであるJPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ：Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group）の時代から、小児白血病に対する様々な臨床試験を行ってきました。

臨床試験 MLL10、T11、B12

特に2010年代からは、MLL10、T11、B12という3つの重要な臨床試験を遂行しました。順に簡単にご紹介します。



MLL10 研究です。1歳未満の乳児に発症する乳児 ALL は、MLL 遺伝子の再構成を高率に伴い、このような MLL 遺伝子の再構成を伴う乳児 ALL の予後は、生存率約 50%と非常に不良でした。

MLL10 試験では、様々な治療要素を盛り込むことにより、その生存率は約 80%と、これまでの 50%から飛躍的な向上を遂げることができました。

次に T11 試験です。日本において、T 細胞性 ALL の生存率は、2000 年代まで約 70%と、B 細胞性 ALL に比べて明らかに劣っていました。

T11 研究では、ネララビン (Nelarabine) という新薬を含む様々な治療要素を組みこむことに

より、その無再発生存率は約 85%、全生存率は 90%と、B 細胞性 ALL に匹敵する治療成績を達成することができました。

最後に B12 試験です。B12 試験では約 1,800 人の患者さんが参加しました。成人を含む国内のがんに対する臨床試験で最大規模の臨床試験となりました。

この臨床試験では、5 年の無再発生存率約 85%、5 年の全生存率 94.3%と、これまでの国内のどの試験よりも優れた成績を達成し、世界最高レベルの生存率となりました。

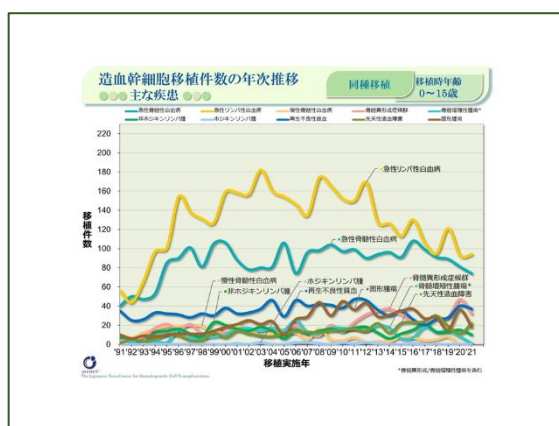
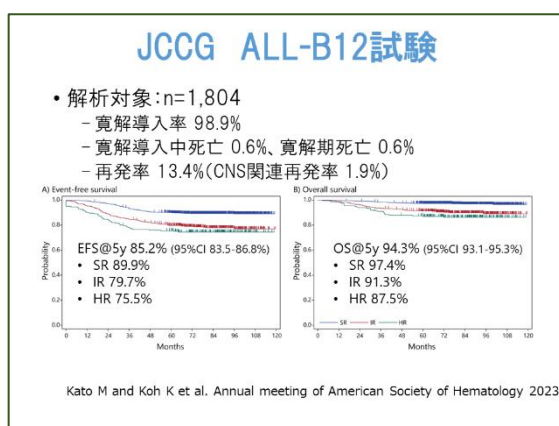
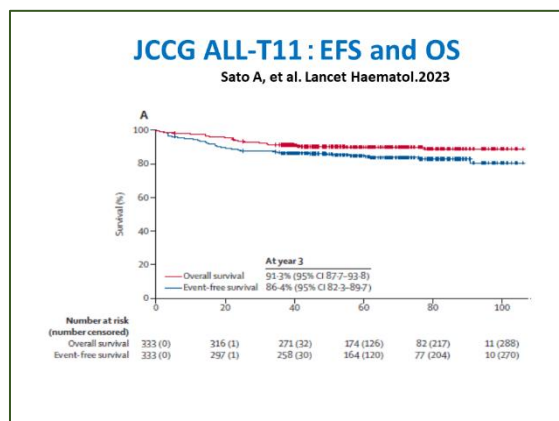
また、合併症死亡率が約 1%と、非常に安全に遂行することができました。この B12 試験においては、先ほど紹介した MRD が強い予後因子であることが改めて示され、今後の臨床試験においても MRD を導入することの重要性が証明されたと言えます。

この治療成績の向上に伴って、一点重要なことを紹介しておきたいと思えます。2010 年代以降、小児 ALL に対する造血細胞移植の年間実施件数は明らかに減少しました。2000 年代まで年間約 150 例であった造血細胞移植の件数は、2010 年代に入って先ほどご紹介した MLL10、T11、B12 研究の開始に伴って、第一寛解期における適応の制限、再発率の低下に伴う再発例の移植の減少によって、約 100 件まで減少しました。

造血細胞移植は、再発難治性 ALL に対する有力な治療手段ではありますが、成長期の小児に対して移植を行うと、成長障害・不妊・二次がんといった様々な長期合併症が高率に発生します。このような造血細胞移植の件数を減らしつつ、生存率を向上させたことは、合併症の少ない治癒という私達の理想に向かって大きな前進であったと考えます。

ALL に対する新たな治療

次に新たな治療についてご紹介します。2019 年代後半から、ALL に対して様々な新薬、特に免疫医療が導入されてきました。3 つの治療についてご紹介します。



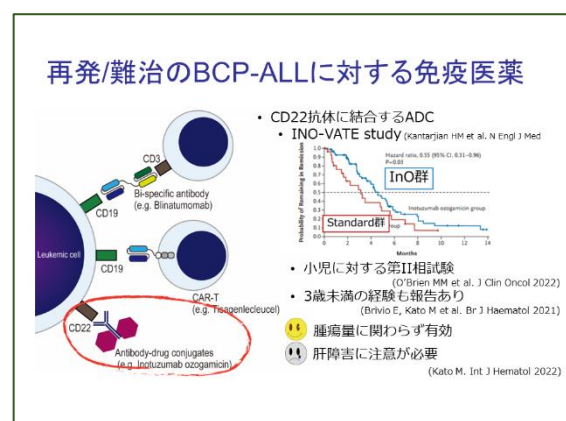
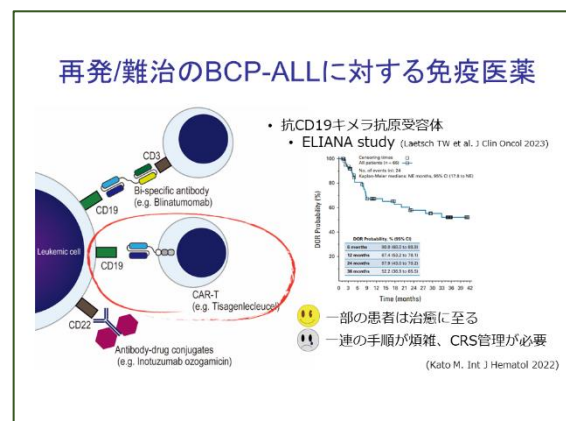
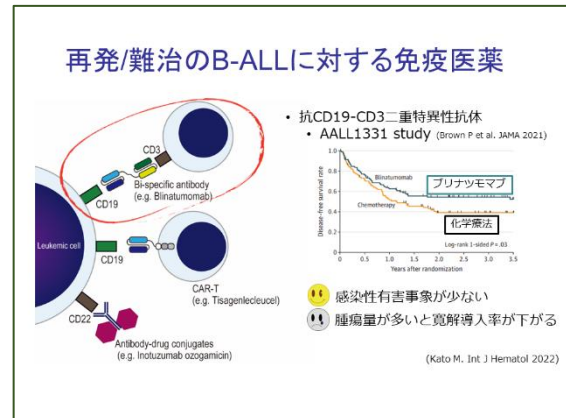
1つ目はブリナツモマブ (Blinatumomab) です。B 細胞性 ALL は、その大部分で CD19 を表面に発現しています。ブリナツモマブは、この CD19 と T 細胞の有する CD3 に対する二重特異性抗体です。この抗体を投与することによって、患者自身の T 細胞がブリナツモマブを通じて白血球細胞と結合し、免疫の働きによって白血球細胞を死滅させることができます。

米国の試験グループ COG は再発 ALL を対象に、ブリナツモマブと化学療法を比較するランダム化比較試験を行い、ブリナツモマブ群では治療成績のうち生存率に有意に優れ且つ有害事象が少なかったことを示しました。非常に画期的な新薬と言えます。

2つ目は CAR-T 療法です。CAR-T 療法は、先ほどのブリナツモマブと同じく、CD19 を標的とした治療です。患者自身から採取した T 細胞に CD19 を認識する抗原受容体を組み込んだ遺伝子改変 T 細胞を患者に投与することによって、これまで造血細胞移植以外では救うこともできなかった難治性の患者さんの一部に対して治癒をもたらすことができるようになりました。医療技術の進歩に伴う画期的な新薬と言えます。

3つ目がイノツズマブ オゾガマイシン (Inotuzumab Ozogamicin) です。イノツズマブは、B 細胞性 ALL の表面に発現する CD22 と抗がん剤を結合させた ADC (antibody-drug conjugate : 抗体薬物複合体) と呼ばれる薬剤で、成人領域では、このイノツズマブ群と化学療法群を比較するランダム化比較試験によって、イノツズマブ群が有意に優れている治療成績を達成しました。

現時点で国内ではイノツズマブは小児 ALL に適応がありませんが、まもなく小児 ALL に対しても保険適応が得られる見込みです。このような免疫療法を初発の ALL に導入することによって、治療成績を向上させるとともに、合併症を軽減する、そういった我々の目標が達成できると考えています。



成人 ALL への試み

最後に、成人に対する試みについて紹介します。以上紹介したような小児 ALL の素晴らしい治療成績の進歩を成人にもたらすことができるように、現在世界各国において、成人 ALL に対して小児型治療をトライアルする、そういった試みが盛んに行われています。

国内においても小児グループである JCCG と成人グループである JALSG が共同して、現在 B19 試験を遂行しています。これによって小児はもちろん、成人まで長期生存率の更なる向上と、合併症の軽減を実現していきたいと考えます。

まとめ

最後にまとめます。小児 ALL の生存率は 90% に達し、さらに向上しつつあります。このような治療成績の向上は、バイオロジー研究の進歩と MRD による層別化の進歩、臨床試験の積み重ね、免疫療法を含む新薬の導入によってもたらされました。

今後は治療成績の更なる向上と、長期合併症の軽減へ進んでいきたいと思えます。このような小児 ALL における成果を、成人にも広げるべく、小児科医と血液内科医の協働が不可欠であると考えます。

小児の成果を成人にも！ ALL-B19試験

小児ALL	AYA-ALL	成人ALL
-------	---------	-------

- 共通の治療手段
 - 小児ALLに対する臨床試験から開発された強力な多剤併用化学療法
 - 分子遺伝学的異常と治療反応性による層別化
 - 多施設共同臨床試験の積み重ね
- 共通の課題
 - 長期生存率のさらなる向上と、合併症の軽減
 - さらに詳細な分子遺伝学性質に基づく個別化医療 (precision medicine)
 - 精密な治療反応性 (MRD) 評価に基づく層別化治療

ALL

- 小児～AYA世代～成人のB前駆細胞性ALLをシームレスに含んだ臨床試験「ALL-B19」
 - 中央診断による分子遺伝学的検査とMRD評価に基づく層別化
 - 前方視的試験による治療骨格と強度のさらなる最適化

まとめ

- 小児ALLの生存率は90%に達し、さらに向上しつつある
- このような治療成績の向上の要因は
 - biology研究の進歩とMRDによる層別化の進歩
 - 臨床試験の積み重ね
 - 免疫療法を含む新薬の導入
- 今後は治療成績のさらなる向上と長期合併症の軽減へ
- 小児ALLにおける成果をAYA世代～成人へ広げるために、小児科医と血液内科医の共同が不可欠

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>