

4 小児・思春期白血病に対する本邦共通プロトコルの策定

今井 千速

新潟大学大学院医歯学系小児科学分野

Development of Nation - wide Chemotherapy Protocols for
Childhood and Adolescent Leukemia in Japan

Chihaya IMAI

*Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences***Abstract**

Advances in chemotherapy and supportive treatment have improved the mortality and morbidity of leukemia in childhood. In Japan, multicenter - cooperative clinical studies for childhood leukemia had begun since 1981. Currently, there are 4 major multicenter study groups (CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLS). As a member of CCLSG, we have been treating children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) according to the successive CCLSG protocols. Around 80 % of event free survival rate has been achieved by the use of modern chemotherapy protocols in the Western countries, as well as in Japan. In 2003, the 4 groups merged to form an inter - group nation - wide study group 'Japan Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group (JPLSG)'. The primary aim of JPLSG is to develop more efficacious treatment for relatively rare diseases (such as infant ALL, lymphoma, and BCR - ABL - positive ALL) and to standardize treatment for childhood hematological malignancies in Japan. In the very near future, nation - wide protocols for childhood and adolescent ALL will be begun. In those protocols, I hope that more chances of cure and fewer occurrences of long - term sequelae will be realized in children and adolescents by sophisticating treatment and omission of preventive radiotherapy to central nerves systems.

Key words: leukemia, ALL, MRD, CCLSG, JPLSG

はじめに

小児血液腫瘍分野を代表する疾患である急性リンパ性白血病 (ALL) に対する治療法開発の歴史は、成人血液学領域や固形腫瘍の抗がん剤治療においても多大なる貢献をしてきた。さらに、小児 ALL 治療研究において始まった '多施設共同臨

床試験' というスタイルは、現在ではがん研究のみならず、他の広い疾患で用いられる研究手法となっていることは周知のとおりである。本シンポジウムでは、本邦における小児 ALL 治療研究の現状と今後の方向性について、全国共通プロトコルの骨子を中心に解説する。

Reprint requests to: Chihaya IMAI
Division of Pediatrics Department of Homeostatic
Regulation and Development
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学医歯学系小児科学分野 今井千速

小児 ALL 治療の現状

ALLは小児期に発症する悪性新生物で最も頻度が高く、本邦で新規診断される小児 ALL 症例数は年間450～550名とされている。多剤併用化学療法の導入、中枢神経白血病予防法の確立により、1980年前後までに、ほぼ現在のスタイルの治療法が形作られた¹⁾。その後も、分子生物学の発展、多種多様な層別化因子の検討(予後良好群/不良群の抽出)、抗がん剤の投与スケジュールの改変(e.g. 再寛解導入療法の導入)や支持療法の進歩などにより過去30年間に小児 ALL の予後は着実に改善し、海外では80%を超える5年無病生存率(EFS)が達成されている。本邦でも1981年から ALL に対する多施設共同臨床研究が開始され、新潟大学が参加する小児がん白血病研究グループ(CCLSG)をはじめとし、東京小児がん研究グループ(TCCSG)、九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG)、小児白血病研究会(JACLS)の合計4グループが現在も治療研究を遂行中であり、それぞれの研究で80%前後のEFSが得られつつある²⁾。

ALL治療の歴史の中でこれまでに数々の予後因子が登場したが、治療法の進歩に伴い多くの因子の重みが薄れてきた事実からは、最も重要な予後因子は治療法であることは明白である。近年、治療への“反応性”と予後との関連が検討され、現在では最も重要な予後因子の一つと考えられている。“治療反応性”には、プレドニゾン単独治療相でのプレドニゾン反応性や³⁾、多剤併用化学療法開始後の早期治療反応性(治療開始7or14日後の骨髄芽球比率など)⁴⁾などが用いられており、独立した有意な予後因子と認められている。近年、多くの研究グループで分子生物学的手法による微小残存病変(minimal residual disease; MRD)の検出をプロトコールに取り入れている⁵⁾。PCR法あるいはフローサイトメトリー法により10,000個～100,000個に1個の白血病細胞を極めて客観性の高い方法で検出可能である。本邦においてはCCLSGのみがPCR-MRDを前方視的に用いており、その有効性を報告している⁶⁾。

小児 ALL の Biology 研究における最近の進歩

SNPアレイを用いた全ゲノムの網羅的解析では、小児 ALL の1例あたり7-10個の copy number alteration (CNA) を認め、その40%はBリンパ球発生・分化に関わる遺伝子の異常(欠失、増幅など)であった⁷⁾。なかでもB細胞分化に関わるPAX5遺伝子の異常の頻度が高く(31.7%)、他にもE2A, FBF1, LEF1, IKZF1 (IKAROS)などにCNAが認められた。小児BCR-ABL陽性 ALL の83.7%にIKZF1欠失を認めることが報告されると⁸⁾、次いでBCR-ABL陰性の高リスク ALL の28.6%にIKZF1異常が発見され、より高い治療不成功と関連することが示された⁹⁾。IKZF1異常に関連してJAK mutation やCRLF2遺伝子再構成なども同定され、予後不良因子としてだけでなく、新たな治療標的としても期待されている¹⁰⁾¹¹⁾。

海外で生み出される日進月歩の研究データを遅滞なく実臨床に導入するためには、各因子の本邦における独自の validation が必要であり、研究体制のみならず検体保存システム(細胞バンク)が必須と思われる。また、登録患者数の多い治療研究でないと、相対的に数の少ない高リスク患者の新規治療開発が進まない。新規発見された様々な因子は治療依存性の場合も多く、日本独特の治療を行っていることのデメリットは否めない。これらの点からは、本邦を四分して多施設共同治療研究を遂行していくことは決して得策とは言えず、本邦における小児 ALL の標準的治療の確立と、難治性白血病に対する新規治療開発のためには、全国共通プロトコールの策定・運用と、その周辺整備が重要と考えられる。

全国統一の多施設共同臨床試験

海外でも、小児 ALL の治療研究グループの統合・発展が進んでいる。1970年から開始されたドイツBFM研究は、諸外国の多数の治療研究に影響を与えた。現在では、イタリアAIEOP、ベルギー・フランスのEORTC、オランダDCOG、北欧

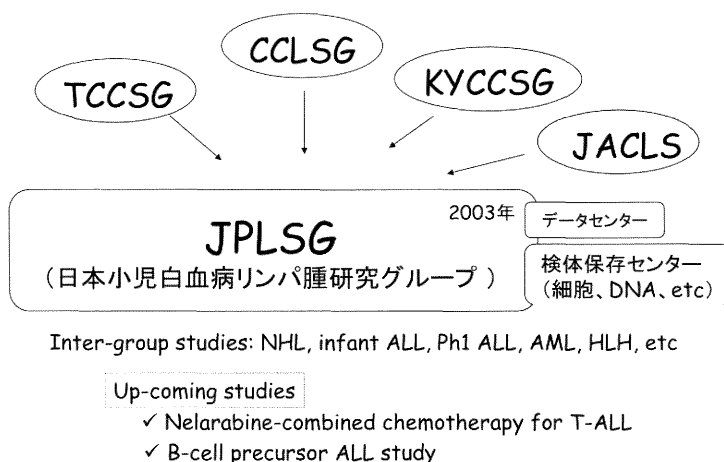


図1 本邦における小児血液腫瘍の多施設共同臨床試験の発展

TCCSG: Tokyo Children's Cancer Study Group, CCLSG: Children's Cancer and Leukemia Study Group, KYCCSG: Kyushu - Yamaguchi Children's Cancer Study Group, JACLS: Japan Association of Childhood Leukemia Study, JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

NOPHO などヨーロッパのグループに、南米や東欧を中心とした15カ国の発展途上国も加えて、'International - BFM - Study - Group' を形成しており、各国の研究グループからの未発表データが交換されている。また2003年に、米国を二分していたCCGとPOGが合併し、Children's Oncology Group (COG) が設立され、さらに強力に研究を推進する基盤が形成された。このような海外の状況の中で、日本の4グループが統一プロトコールに向かおうとしているのは、ある意味で必然的な流れとも言える。

2003年、CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLSの4グループを包括する形で日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) が結成され、乳児白血病やフィラデルフィア染色体陽性 ALL などの希少疾患に対する臨床試験が inter-group study としてすでに開始され、順調に運用されている (図1)¹²⁾。この組織は、本邦における研究基盤の整備、検体保存システムの構築 (細胞、DNA

など)、診断や治療の標準化、小児がん患者における晩期障害の長期フォローアップ体制の検討など、各研究グループの垣根を越えて一致協力していくべき課題に向けて活動が続けられている。ただし ALL に関しては、統一はまだ果たされていない。

T細胞性 ALL (T-ALL) に対する 新規プロトコール

T-ALL は特異な細胞生物学的・臨床的特徴を示し、B cell-precursor ALL (BCP-ALL) と比較して予後が相対的に不良とされながら、その稀少性から BCP-ALL と同一の枠組みで治療されてきた。BCP-ALL においては、発症時年齢、白血球数は重要な予後因子であり、現在も層別化因子として重視されているが、T-ALL においては無イベント生存率 (EFS) に年齢による差をみとめない¹³⁾¹⁴⁾。また、T-ALL では高リスク BCP-ALL 患者と比較して有意に多い寛解導入不能例、

location (age)	study period	小児グループ 5yEFS			成人グループ 5yEFS		
北米 (16-21歳)	1988-1998	CCG	64%*	vs	CALGB	38%*	
フランス (15-20歳)	1993-1994	FRALLE	67%	vs	LALA-94	41%	
オランダ (15-18歳)	1985-1999	DCOG	69%	vs	HOVON	34%	
イタリア (14-18歳)	1996-2000	AIEOP	83%**	vs	GIMEMA	55%**	

* 6y - EFS, ** disease - free survival

図2 思春期急性リンパ性白血病の治療成績
小児プロトコール vs 成人プロトコールの成績比較

中枢神経再発, より短期間での再発などの特徴を示しており, 生物学的特性の差異が浮き彫りにされており¹⁵⁾, 独立した治療戦略が求められている. JPLSG-ALL委員会では, T-ALLに対して新たな治療プロトコールを作成中であり, 今年度中のオープンを目指している. T-ALLに対する本邦共通プロトコールの骨格としてAIEOP-BFM 2000プロトコール¹⁶⁾を採用し, 寛解導入におけるデキサメサゾンの使用, L-asparaginaseによる強化¹⁵⁾¹⁷⁾, 高リスクT-ALLにおけるネララビンの使用によって¹⁸⁾, 本邦小児T-ALL治療の標準化と成績向上を目指している. さらに, 髄腔内化学療法(抗がん剤髄注)の強化により中枢神経白血病に対する予防的全脳照射療法を完全撤廃し, MRDによる造血幹細胞移植適応の適正化も目指している.

思春期 ALL の治療成績

若年成人ではALLは今も予後不良の疾患である. JALSGによる成人T-ALL治療の後方視的解析では(n=87, 年齢15歳-60歳, 中央値26歳), 寛解導入率75.8%, 5年OS35.0±5.1%とその成績は不良であった¹⁹⁾. 国際的にも成人ALLの治療成績は不良で, T-ALLでEFS45-55%とされている²⁰⁾. 北米, フランス, オランダ, イタリアにおける小児用プロトコールと成人用プロトコールの治療成績の後方視的比較では(BCP-ALLおよびT-ALLを含む), いずれの報

告においても小児レジメンで有意にEFSが高いことが報告されており(図2)²⁰⁾, 少なくともこの年齢層までは, 小児ALLレジメンによる治療成績の向上の可能性が示されている. 本邦の思春期ALLの実態把握も十分でなく, この患者群に対する治療の標準化と成績改善は重要な課題である. T-ALLに対するJPLSG本邦共通プロトコールでは, 成人の研究グループJALSGとの合同研究として, 0歳から25歳までの患者を対象とすることが計画されている. またBCP-ALLに関しても現在全国統一プロトコールを作成中であり, より大きい患者集団である思春期BCP-ALLについても小児と成人の合同研究が企画されることが期待される.

結 語

小児ALL治療研究の現状と今後の方向性について概説した. 思春期ALLの治療標準化と成績改善は重要な課題であり, 小児科と内科との協力が重要と思われる.

文 献

- 1) Pui CH and Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 354: 166 - 178, 2006.
- 2) 渡辺 新: 急性リンパ性白血病. 癌と化学療法 34: 150 - 155, 2007.
- 3) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann

- W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D, Odenwald E, Ritter J, Mann G, Welte K, Gadner H and Riehm H: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL - BFM 86. *Blood* 84: 3122 - 3133; 1994.
- 4) Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, Reaman GH, Sather HN, Steinherz PG, Trigg ME, Tubergen DG and Uckun FM: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 80: 1717 - 1726, 1997.
 - 5) Campana D: Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 23: 1083 - 1098, vii, 2009.
 - 6) Okamoto T, Yokota S, Katano N, Seriu T, Nakao M, Taniwaki M, Watanabe A, Asami K, Kikuta A, Koizumi S, Kawakami T, Ohta S, Miyake M, Watanabe T, Iwai A, Kamitamari A, Ijichi O, Hyakuna N, Mimaya J, Fujimoto T and Tsurusawa M: Minimal residual disease in early phase of chemotherapy reflects poor outcome in children with acute lymphoblastic leukemia - a retrospective study by the Children's Cancer and Leukemia Study Group in Japan. *Leuk Lymphoma* 43: 1001 - 1006, 2002.
 - 7) Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan - Smith E, Dalton JD, Girtman K, Mathew S, Ma J, Pounds SB, Su X, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Shurtleff SA and Downing JR: Genome - wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 446: 758 - 764, 2007.
 - 8) Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, Phillips LA, Dalton J, Ma J, White D, Hughes TP, Le Beau MM, Pui CH, Relling MV, Shurtleff SA and Downing JR: BCR - ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 453: 110 - 114, 2008.
 - 9) Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, Ma J, Liu W, Cheng C, Schulman BA, Harvey RC, Chen IM, Clifford RJ, Carroll WL, Reaman G, Bowman WP, Devidas M, Gerhard DS, Yang W, Relling MV, Shurtleff SA, Campana D, Borowitz MJ, Pui CH, Smith M, Hunger SP, Willman CL, Downing JR; Children's Oncology Group: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 360: 470 - 480, 2009.
 - 10) Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins - Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, Tasian SK, Loh ML, Su X, Liu W, Devidas M, Atlas SR, Chen IM, Clifford RJ, Gerhard DS, Carroll WL, Reaman GH, Smith M, Downing JR, Hunger SP and Willman CL: JAK mutations in high - risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *PNAS* 106: 9414 - 9418, 2009.
 - 11) Mullighan CG, Collins - Underwood JR, Phillips LA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, Ma J, Coustan - Smith E, Harvey RC, Willman CL, Mikhail FM, Meyer J, Carroll AJ, Williams RT, Cheng J, Heerema NA, Basso G, Pession A, Pui CH, Raimondi SC, Hunger SP, Downing JR, Carroll WL and Rabin KR: Rearrangement of CRLF2 in B - progenitor - and Down syndrome - associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 41: 1243 - 1246, 2009.
 - 12) 堀部敬三ら：厚生労働科学研究費補助金「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」平成 20 年度研究報告書。
 - 13) Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, Land V, Look AT, McIntyre B and Camitta B: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B - precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 13: 1696 - 1707, 1999.
 - 14) Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC and Niemeyer CM: Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004. 118 - 145, 2004.
 - 15) Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, Cohen HJ, Sallan SE and Asselin BL: Childhood T - cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana - Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 21: 3616 - 3622, 2003.
 - 16) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer - Grümayer R, Mörücke A, Aricò M, Zimmermann M, Mann G, De Rossi G, Stanulla M, Locatelli F, Basso G, Niggli F, Barisone E, Henze G, Ludwig WD, Haas OA, Cazzaniga G,

- Koehler R, Silvestri D, Bradtke J, Parasole R, Beier R, van Dongen JJ, Biondi A and Schrappe M: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115: 3206 - 3214, 2010.
- 17) Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, Katz J, Yu A, Laver J, Ravindranath Y, Kurtzberg J, Desai S, Camitta B and Murphy SB: Intensive high - dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 13: 335 - 342, 1999.
- 18) Cohen MH, Johnson JR, Massie T, Sridhara R, McGuinn WD Jr, Abraham S, Booth BP, Goheer MA, Morse D, Chen XH, Chidambaram N, Kenna L, Gobburu JV, Justice R and Pazdur R: FDA Drug Approval Summary: Nelarabine (Arranon[®]) for the Treatment of T- Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Oncologist* 13: 709 - 714, 2008.
- 19) Yanada M, Jinnai I, Takeuchi J, Ueda T, Miyawaki S, Tsuzuki M, Hatta Y, Usui N, Wada H, Morii T, Matsuda M, Kiyoi H, Okada M, Honda S, Miyazaki Y, Ohno R and Naoe T: Clinical features and outcome of T- lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res* 31: 907 - 914, 2007.
- 20) Sallan SE: Myths and lessons from the adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006. 128 - 132, 2006.
-