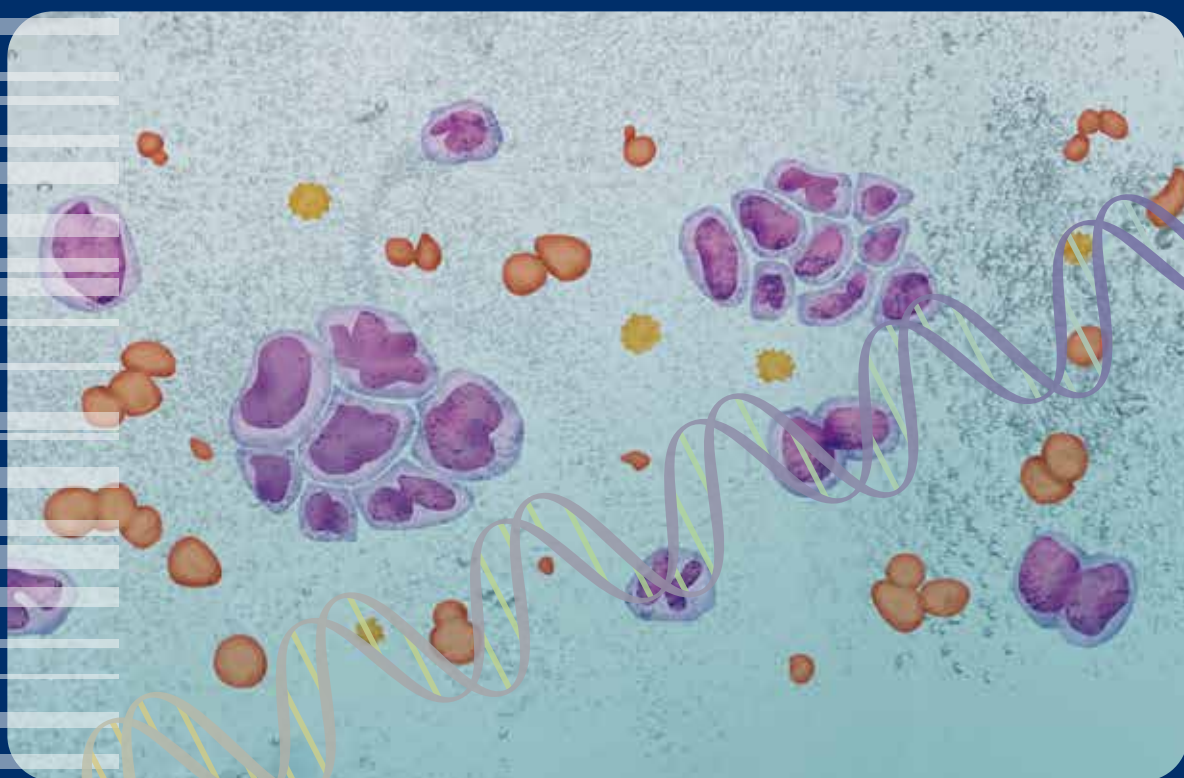


+ 小児科ベストプラクティス

小児白血病 リンパ腫

Strategy and Practice

編集 滝田順子（京都大学）



中山書店

／ 序 ／

昨今の臨床研究と分子生物学的基礎研究の進歩を背景に、小児造血器腫瘍の分野は目覚ましい変化を遂げています。治療に関しては、近年開発された遺伝子導入T細胞療法（CAR-T療法）や二重特異性T細胞誘導抗体などが導入され、再発・難治の急性リンパ性白血病の治療において革新的な効果を発揮し、治療の選択肢が格段に広がりました。また、次世代シーケンサーの台頭により、この数年で治療標的の同定が急速に進み、その成果はクリニカルシーケンスとして実地診療に実装される時代となりました。一方、分子生物学的手法の進歩に伴う基礎研究の発展によって、エビジェネティックな発がん機構やがん特有の代謝機構など、これまでその希少性から理解が不十分であった小児造血器腫瘍の複雑な病態理解が大きく進展しています。このような現状を鑑みますと、小児造血器腫瘍の診療においては、以前にも増して、幅広い知識と情報の整理、そして膨大な知識を取捨選択する柔軟な思考力が必要となっています。

本書は、小児造血器腫瘍に関する系統的な知識の理解、さらに臨床に直結した思考力の養成を目的に編集しました。そして本書の執筆は、小児造血器腫瘍の各分野で中心にご活躍の先生方をお願いし、最近の小児造血器腫瘍疾患の臨床、研究における最先端の情報につき網羅的にご概説いただきました。ご執筆いただいた原稿は、どれも期待をはるかに超えた力作ぞろいで、大変読み応えのある内容に仕上がっています。お忙しいところ、執筆をご快諾いただき、本書のためにお時間を割いていただきましたご担当の先生方には、改めて心よりお礼を申し上げます。

本書は、2009年に発行された小児科臨床ピクシス10『小児白血病診療』（中山書店）を引き継ぐ形で企画されました。これは、現国立成育医療研究センター理事長の五十嵐隆先生が総編集を、故菊地陽先生（元東京大学准教授）が専門編集をご担当して発行されました。菊地陽先生のライフワークでありました臨床研究から得られた治療における最新の知見を中心に編集されており、見事に系統だった解説書として、臨床現場で多くの医師に活用されました。私自身も様々な場面で何度もページをめくって、知識の整理に活用した記憶があります。約10年経った現時点で読み直しても、学べる点が多く含まれています。大変すばらしい良書を編集された五十嵐隆先生、菊地陽先生には心より尊敬の意を表します。

一方、本書は、臨床のみならず基礎研究の最新の知見に関して比重を高めた構成になっておりますので、前書と合わせてご活用いただけますと、より知識が深まるものと考えます。また詳細な解説形式になっておりますので、辞書のように紐解いていただくことも有用ではないかと思います。

最後になりましたが、本書に掲載されている新しい知見が、小児血液・腫瘍学を学ぶ若い先生方や研修医の先生方にとって日々の診療や研究の糸口としてお役に立つことを祈念します。そして本書が、小児造血器腫瘍の克服のために戦っている子どもたちとそのご家族にとって、お役に立てますことを切に願っております。

2021年3月

京都大学大学院医学研究科発達小児科学
滝田順子

小児白血病・リンパ腫 — Strategy and Practice

目次

1 章 小児造血器腫瘍の検査

細胞表面マーカー検査	出口隆生	2
染色体・遺伝子検査	滝 智彦	9
ゲノム医療の現状と展望	真田 昌	16

2 章 急性リンパ性白血病 (ALL)

ALL の分子病態	加藤元博	24
B 前駆細胞性 ALL の診断・治療	康 勝好	32
T 細胞性 ALL の診断・治療	岡本康裕	39
Ph 染色体陽性 ALL の診断・治療	加藤 格	47
成熟 B 細胞性 ALL の診断・治療	三井哲夫	55
若年成人 (AYA) 世代 ALL の診断・治療	今村俊彦	62
再発 ALL の診断・治療	後藤裕明	68
ALL の新規治療戦略	豊田秀実	73

3 章 急性骨髄性白血病 (AML)

AML の分子病態	柴 徳生	82
AML の診断・治療	富澤大輔	91
急性前骨髄球性白血病の診断・治療	高橋浩之	100
Down 症候群に関連した AML の診断・治療	照井君典	107
AML の新規治療戦略	嶋田 明	113

4 章 乳児急性リンパ性白血病 (乳児 ALL)

乳児 ALL の分子病態	才田 聡	122
乳児 ALL の診断・治療	宮村能子	129
乳児 ALL の新規治療戦略	高地貴行	136

5 章 慢性骨髄性白血病 (CML)

小児 CML の分子病態	嶋田博之	142
CML の診断・治療	遠野千佳子	149
CML の新規治療戦略	嶋 晴子	157

6 章 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患

小児骨髄異形成症候群の分子病態	村松秀城	164
骨髄異形成症候群の診断・治療	長谷川大輔	169
若年性骨髄単球性白血病の分子病態	平林真介	178
若年性骨髄単球性白血病の診断・治療	吉田奈央	185

7 章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患

リンパ腫の分子病態	大木健太郎	194
非 Hodgkin リンパ腫の診断・治療	大隅朋生	204
Hodgkin リンパ腫の診断・治療	古賀友紀, 亀井美智	211
自己免疫性リンパ増殖症候群の診断・治療	高木正稔	217
X 連鎖性リンパ増殖症候群の診断・治療	宮澤英恵, 和田泰三	226
小児全身性 EBV 陽性リンパ増殖症の診断・治療	井澤和司, 八角高裕	233

8 章 組織球症

組織球症の分子病態	森本 哲	244
Langerhans 細胞組織球症の診断・治療	工藤寿子	252
若年性黄色肉芽腫の診断・治療	坂本謙一	260
Erdheim-Chester 病の診断・治療	塩田曜子	265

9 章 小児造血器腫瘍の支持療法

感染対策	橋井佳子	272
輸血療法	梶原道子	279
小児の緩和ケア	余谷暢之	286

10 章 小児造血器腫瘍の晩期合併症

二次がん	瓜生英子	294
内分泌代謝障害	前田尚子	299
性腺毒性	清谷知賀子	304
心毒性	荒川ゆうき	310
長期フォローアップ体制の現状と展望 — 移行期医療	石田也寸志	315

略語一覧		322
索引		325

ALL の分子病態

EXPERT ADVICE

ALL の細胞には、超高二倍体/低二倍体などの染色体の異数性や、*ETV6-RUNX1* などの構造異常がしばしば生じている。これらのゲノム異常が白血病化の基盤を形成しているため、その分子生物学的な特性を把握することは ALL の病態を深く理解することにつながる。ALL のゲノム異常は臨床経過にも密接に関連するため、層別化治療や直接の治療標的として診療にも利用され、治療成績の向上に貢献している。さらに、近年のゲノム研究の進歩により、ALL の病態には somatic に獲得された変異のみならず、germline の遺伝的背景も発症や臨床経過に関与することが明らかになっている。ゲノム医療の実装が進み、ALL の診療にあたって分子遺伝学的な知識が必須なものとなっている。

ALL と分子生物学

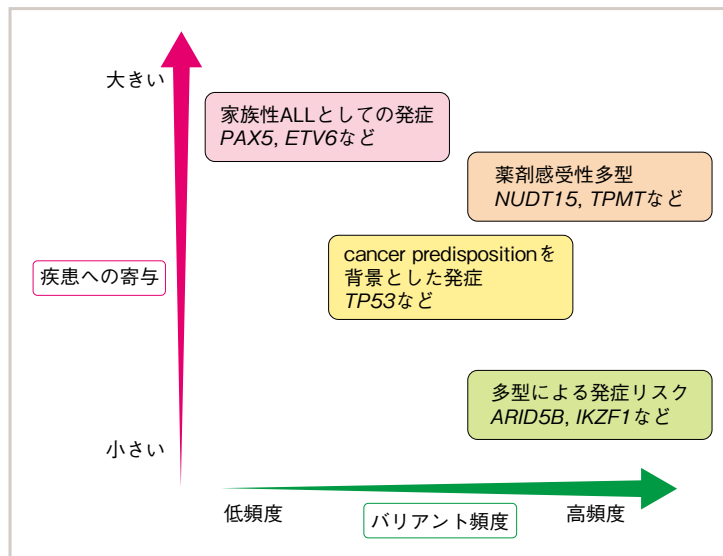
急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）を含めた造血器腫瘍は、ゲノム異常の蓄積によって増殖・分化の制御が破綻することで発症する。ALL は、小児期に発症する造血器腫瘍のなかで頻度が高いこともあり、集中的な分子病態解析が積み重ねられてきた。ALL 細胞にみられるゲノム異常は ALL の臨床的な特性と密接に関連することが知られており、予後を予測する層別化因子や、直接の治療標的として診療に用いられている (①)。実際に、WHO 分類や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでも、ゲノム異常による診断分類や治療層別化が採用されており、診療において ALL の分子病態を理解することが必要となっている。

本項では、ALL にみられる代表的なゲノム異常について、その機構や臨床的な意義を概説する。

染色体/遺伝子の異数性

超高二倍体

小児 ALL の細胞には染色体が増加していることがあり、とくに 51 本以上では相対的に予後が良いことがよく知られている。超高二倍体 (high-hyperdiploid：HHD) と呼称されるこの群は小児 ALL の 20～25 % を占め、およそ 90 % の長期生存率が報告されている。HHD で増加する染色体はランダムではなく、4 番・6 番・10 番・14 番・18 番・21 番・X 染色体、などが主に増加している。しかし、HHD の定義はさまざまであり、「51 本以上 (modal number で)」もしくは「DNA-index $\geq$ 1.16」が一般的であるが、米國小児がん研究グループ (Children's Oncology Group：COG) ではそれまでの臨床試験での解析結果をもとに 4 番染色体と 10 番染色体が増加している“double trisomy”を予後良好群として取り扱っている。しかし、この double trisomy の意義は国内での



② 小児 ALL における生殖細胞系列バリエントの病態への関与

胞外へと排出し、その治療効果を減弱させることで再発につながることが示されている。

ホストの遺伝的背景

従来の ALL の分子遺伝学的研究では、ALL 細胞が獲得した somatic な変異に主眼が置かれていた。しかし、近年の大規模解析の結果、小児 ALL の病態には、ALL 細胞が獲得した変異だけでなく、生殖細胞系列の遺伝的背景がさまざまな頻度と寄与度で病態にかかわっていることが明らかになってきた (②)¹⁶⁾。がんの領域に限らず、この生殖細胞系列のゲノム配列の ALL 等の造血器腫瘍への影響は、「変異」という「特殊な例の異常」を想起させる印象とは乖離するほど広範囲で病態に関与するため、「(病的) バリエント」とも呼ばれることもある。小児 ALL の病態と生殖細胞系列の遺伝的背景の関連について代表的な例を以下に述べる。

遺伝的多型と薬剤感受性

患者がもつ遺伝的多型は、薬剤の代謝に影響

し、化学療法に対する感受性の個体間での差異をもたらす。ALL の治療に用いられる薬剤としては、6MP の代謝に関与する多型として *TPMT* と *NUDT15* の重要性は確立しており、どちらかの遺伝子のホモ多型の患者は著しく酵素活性が低く、6MP への感受性が高い¹⁷⁾。アジア人では *TPMT* の多型はまれであるが、*NUDT15* の多型は相対的には高頻度でみられ、約 2 % がホモ多型をもつ。*NUDT15* の両アレル多型の患者の 6MP の耐用量は標準的な投与量の 5 分の 1 以下であり、事前のタイピングによる用量調整によって過度な有害事象を回避することの意義が認められ、*NUDT15* 多型の解析は 2019 年 2 月に日本で保険適用となり、標準的な検査として診療に実装されている。

「6MP による骨髄抑制」以外の薬剤と有害事象についても、ビンクリスチンと神経障害などにおいて遺伝子多型との関連が報告され、患者の遺伝子多型に基づき薬剤への感受性を予測する「pharmacogenomics」の有用性が広く認識されるようになっている。

Ph 染色体陽性 ALL の 診断・治療

EXPERT ADVICE

Ph 染色体陽性 ALL (Ph⁺ALL) は難治性疾患であるが、分子標的薬 (TKI) が実臨床に導入されることで造血細胞移植なしでの治癒が期待されている。一方で、長期治療戦略や分子標的薬と抗がん剤治療の治療適正化については現在まさに活発な試行錯誤が進行中である。1960 年代から若い研究者が主人公となって展開してきた Ph⁺ALL の病態解明と治療発展の歴史をひもとくことで、新たな白血病治療戦略がみえてくる。

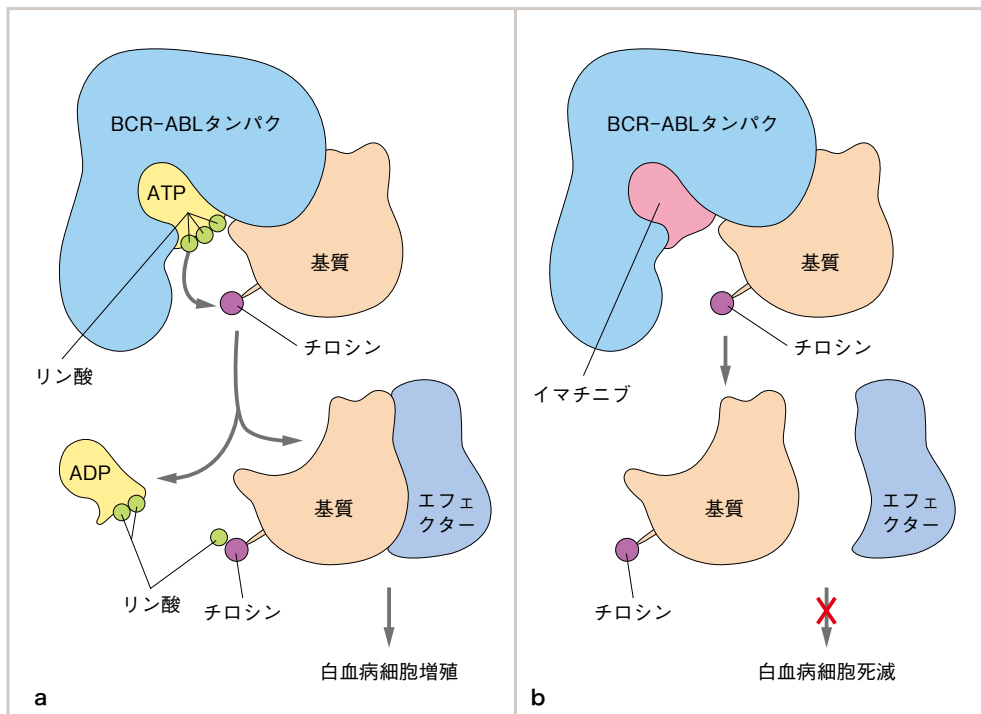
Philadelphia 染色体の発見

1960 年、ペンシルベニア大学の Peter Carey Nowell とフォックスチェイスがんセンターの David Hungerford は慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) 患者の白血病細胞に、正常な血液細胞には存在しない “a minute chromosome (微小な染色体)” が存在することを Science 誌に報告した^{*}。この小さな染色体は両機関があるフィラデルフィアの地名から Philadelphia 染色体と名づけられた¹⁾。遺伝学的異常が“がん”と関連づけられた最初の発見である。1960 年代といえば、ヒト染色体が 46 本であることが報告されはじめた染色体分析の黎明期で、Philadelphia 染色体が 9 番と 22 番染色体長腕の“相互転座”によって生ずることがわかったのは、この報告から 10 年以上も経った 1973 年のことである。当時、発見者の 2 人は 30 歳代前半の若者であった。

Ph⁺ALL の診断—Philadelphia 染色体とは

現在、Philadelphia 染色体は、9 番染色体上のがん原遺伝子 *ABL1* (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) が 22 番染色体の限られた切断部位 (breakpoint cluster region : *BCR*) の近傍に転座し、後天的につくりだされた t(9;22)(q34;q11) 融合遺伝子であることがわかっている。*ABL* は proto-oncogene (がん原遺伝子：修飾を受ける前〈proto〉のがん遺伝子〈oncogene〉) で、正常細胞では 145 kDa のタンパクを少量産生しているのみで通常チロシン活性はオフになっている。しかし、いったん *BCR* と融合し *BCR-ABL* 融合タンパクを産生すると強力な恒常的活性化を有し、細胞内シグナル伝達経路を介して過剰な腫瘍性増殖を引き起こす。Philadelphia 染色体は CML の 95% 以上、成人急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) の 25~30%、小児 ALL の 2~10%、急性骨髄性

^{*}Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. Science 1960 ; 132 : 1497. この論文は Pub Med では検索されないが、多くの文献で引用されている。



② BCR-ABL タンパクによるがん化メカニズム (a) とイマチニブのがん化阻害効果 (b)

a: BCR-ABL タンパクには特異的結合部位が2つあり、一つは基質結合部位であり、もう一つはATP結合部位である。BCR-ABL タンパクにATPと基質が結合すると、ATPからリン酸基を切り離して基質のチロシン残基をリン酸化し活性化させる。このリン酸化されたシグナル分子がさらに下流のシグナル分子をリン酸化させてシグナルを核内へ伝えていく。

b: イマチニブはBCR-ABL タンパクのATP結合部位においてATPと競合し、基質のリン酸化を阻害することにより白血病細胞を死滅させる。

(Savage DG, et al. N Engl J Med 2002¹⁹⁾)

症例はすべて死亡した、つまり全世界的にイマチニブ導入前の小児Ph⁺ALLは非常に予後不良であり、第一寛解期での造血細胞移植が唯一の治療向上への戦略であった。

TKI 開発

イマチニブ

BCR-ABL 融合タンパクには特異的結合部位が2つある。一つはシグナル分子が結合する基質 (substrate) 結合部位であり、もう一つはATP結合部位である。BCR-ABL 融合タンパクにATPが結合すると、ATPのリン酸基によって基質のチロシン残基がリン酸化され、さらに

下流のリン酸化によりシグナルを次々に伝達し白血病細胞としての病的増殖が引き起こされる¹⁹⁾。イマチニブは1996年に当時38歳のBrian J. Drukerによって新規分子標的治療薬として発表された²⁰⁾。イマチニブはBCR-ABL融合タンパクのATP結合部位にATPに代わってはまり込むことにより、BCR-ABL融合タンパクのチロシンキナーゼを特異的に阻害する分子量590の小分子化合物である(②)¹⁹⁾。その結果として白血病細胞はアポトーシスを起こして死滅する。従来の抗がん剤とは作用機序が異なる分子標的薬時代の幕開けを告げる経口薬の登場である。イマチニブは2001年にアメリカ

性腺毒性

EXPERT ADVICE

小児造血器腫瘍の治療は多くの場合、性腺機能、生殖機能への影響は高くないが、アルキル化剤投与例、放射線治療例、造血細胞移植例では、治療後の成長、二次性徴の経過にも十分注意し、適宜評価を行って、必要に応じて専門診療科への紹介や補充療法を行う。影響の強い治療を行う場合は、原疾患の治療を最優先にしつつ、可能な場合は診断早期に生殖機能温存治療を考慮する。男性は14歳以後で射精による精子保存、女性は性成熟後には排卵誘発による卵子採取が可能だが、小児では研究段階の治療ではあるが卵巣組織凍結保存も選択肢となる。また月経があっても早発閉経リスクがあることにも注意が必要である。

はじめに

小児造血器腫瘍の治療成績の向上に伴い、成人後の性腺機能や生殖機能の維持が重要事項の一つになっている。多くの小児白血病や悪性リンパ腫の治療では生殖機能への影響はあまり問題にならないが、放射線治療や造血細胞移植などリスクの高い治療を予定する場合は、診断早期に生殖機能温存を行う必要がある。そのため小児造血器腫瘍治療医は治療内容ごとの生殖機能へのリスクを熟知し、生殖機能温存のタイミング、手順、生殖医療医との連携、多職種連携、倫理的事項などを把握しておくことが求められる。分子標的療法などは長期的影響がまだわかっていないため注意を要す。継続的な長期的フォローアップにより、適宜必要な医療・支援を提供し、情報を集積して今後の治療改善にフィードバックすることが重要である。

性腺毒性をきたす治療

小児造血器腫瘍で性腺毒性をきたす主な治療としては、アルキル化剤と、全身照射を含む骨盤部や性腺への放射線治療が挙げられる。また全身照射や、中枢神経浸潤例での頭部照射は、視床下部下垂体障害のリスクがある。

妊孕性温存についてのガイドライン

小児がんを含めた性腺毒性や妊孕性温存については、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology : ASCO）の、「性腺機能障害・妊孕性温存に関するガイドライン 2013 年版」¹⁾、日本癌治療学会の『小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版』²⁾に詳細に記載されているほか、小児がん治療後の晩期合併症については、米国小児がん研究グループ（Children's Oncology Group : COG）から詳細な長期フォローアップ（Long-Term Follow-Up : LTFU）ガイドライン³⁾が公開されている。さらに北米の小

児がんサバイバー研究 (Childhood Cancer Survivor Study : CCSS), St. Jude 小児研究病院の SJLIFE, 欧州の PanCare, LTFU ガイドラインの国際標準化をめざした国際ガイドラインハーモナイゼーション (International Guideline Harmonization Group : IGHG) などからもさまざまな報告がなされており, それらの成果が今後のガイドラインにも取り入れられていくものと思われる。

■ 性腺毒性のリスクレベル

ASCO のガイドライン¹⁾では, 高リスクは 70 % 以上の女性が治療後無月経になる, ないし男性の遷延性または永久的な無精子症が発生するレベル, 中間リスクは 30~70 % の女性が治療後無月経になる, ないし一般的ではないが男性が無精子症を発症する可能性があるレベル, 低リスクは 30 % 未満の女性の治療後無月経, ないし男性に一時的精子産生ダメージをきたすレベルとしている。

小児血液腫瘍関連では, 高リスクに分類されるのは男女とも, シクロホスファミド累積量 7.5 g/m^2 , 全身照射, 全身照射とアルキル化剤の併用, プロカルバジン使用例で, 女性では腹部・骨盤照射, 男性では精巣照射例も含まれる。また中間リスクには再発で腹部・骨盤照射を要す女性が挙げられているが, そのほかは低リスクに分類されている。イマチニブのようなチロシンキナーゼ阻害薬やモノクローナル抗体薬は, 長期的影響に対する結論が出ていないため, 現時点では不明である。肥満や慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) はリスクが増加する可能性がある²⁾。

最近の研究では, 各アルキル化剤の性腺毒性レベルを, シクロホスファミド相当量 (cyclophosphamide equivalent dose : CED) に換算して包括的に扱えるようにした方法⁴⁾も導入されており, シクロホスファミド 1 に対し CED

は, イホスファミド 0.244, プロカルバジン 0.857, メルファラン 40, ブスルファン 8.823 とされている⁴⁾。CCSS の 1970~1999 年コホートでは, きょうだいコホートとの比較で, 男性では中等量 CED ($4.9 \sim 9.6 \text{ g/m}^2$) 以上で挙児率低下を認め, 男女とも CED 5 g/m^2 ごとに容量依存性の挙児率低下が認められた⁵⁾。また SJLIFE の小児がん経験者男性の精子調査では, CED 4 g/m^2 未満では 89 % が精子数は正常で, CED の中間値は正常者 6.6 g/m^2 , 乏精子症は 8.5 g/m^2 , 無精子症は 10.8 g/m^2 だった⁶⁾。CED と精子濃度には逆相関があり, 診断時年齢と解析時年齢は無関係だった。COG ガイドラインでは, アルキル化剤, プラチナ製剤を, 男性ホルモン分泌障害, 精子形成障害のリスクとし, 2018 年の ver5.0 からシクロホスファミドのリスク量を 4.0 g/m^2 以上に変更した²⁾。ブスルファンは 600 mg/m^2 以上, イホスファミドは 60 g/m^2 以上の記載があるが²⁾, いずれのアルキル化剤も全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) や造血細胞移植との併用例は容量を設定していない。IGHG と PanCare は, アルキル化剤, ブスルファン・シクロホスファミドやフルダラビン・メルファランを前処置に用いた造血細胞移植, 精巣照射を受けた男性では, 男性性腺障害のスクリーニングを推奨している⁷⁾。

■ 女性の妊孕性に対するリスク評価

女性は一般的に男性より多い量のアルキル化剤に耐えられるが, 妊孕性には複雑な要素がある。従来は治療後無月経が目安にされてきたが, これは卵巣予備能への影響や中長期的な早発卵巣不全発症リスクを示すものではない。また月経があれば問題ないというものでもなく, 妊孕性には卵巣予備能と卵巣機能の両者を考慮する必要がある。卵巣予備能は卵巣内に残存する原始卵胞の数とほぼ同義であるが, もともと