

最終講義

小児白血病の治療の進歩

東京女子医科大学東医療センター小児科

ワダ エミコ
和田恵美子

(受理 平成22年6月1日)

Lecture

Advances in Therapy for Leukemia in Children

Emiko WADA

Department of Blood Transfusion Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

I describe here the recent advances in therapy for leukemia in children since 1970. In 1970, when I started working as a pediatrician, most of the patients were fatal, because of poor diagnostic accuracy and limited therapeutic medicines. In the last 30 years, due to significant advancements in diagnostic skills and development of new anti-leukemic medicines, death from leukemia has become uncommon and is now a curable disease for about 70~80% of its patients. We will need to think about future support in events such as marriage, and child birth for the next generation of patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, advance in therapy, survival rate, TCCSG

はじめに

卒業後東京女子医科大学附属第二病院（現東医療センター）小児科に入局した。入局1ヵ月後に会った男児は、なすすべもなく入院8日目に死亡した。この症例との出会いが血液疾患へとすすむきっかけになった。

症例は発熱、顔色不良、食欲不振を主訴に来院した1歳8ヵ月の男児で、全身浮腫、肝脾腫、リンパ節腫脹も認められた。検査所見ではヘモグロビン濃度7.1 g/dl、赤血球数 $239 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘマトクリット21%、白血球数 $10,100/\mu\text{l}$ 、分画では後骨髄球3%、桿状核球1%、分葉核球3%、単球2%、異型リンパ球様細胞91%（ペルオキシダーゼ染色陰性83.5%、陽性16.5%）、血小板数 $7.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、GOT 88 KU/l、GPT 40 KU/l、LDH 1,000 IU/l以上であった。血液疾患か感染症が疑われた。小児血液の専門家は赤白血病ではないかとの意見であった。病理の今井教授の御意見は「Retikulozeを思わせる。赤白血球系の幼稚細胞は多いが、異型性に乏しい」であった。40年前のカルテを見直してみると、カルテにスケッチ

してある骨髄の細胞は、細網細胞が多く、貪食した細胞もみられている。Lymphoma/leukemia associated hemophagocytic syndrome (LAHS)か Epstein-Barr (EB) ウイルス感染によるものかと推測された。このような概念があまりなかった頃のむずかしい症例であった。

1. 1970年代の白血病事情

1970（昭和45）年入局当時の小児白血病の治療成績はどうであったかをみてみたい。図1に月本らの報告した、急性リンパ性白血病（ALL）5,230例の5年生存率と無病生存率（EFS）の年次推移¹⁾を示している。中枢神経白血病の予防がなされなかった1966~1970年では、約10%であった。メソトレキセートによる中枢神経予防が行われるようになった1971~1975年では25%に、予防頭蓋照射が行われるようになった1981~1985年では62%に向上した。造血幹細胞移植が行われるようになった1986~1991年では72%と向上したが、後に述べるようにその後の生存率の伸び率は少ない。

また図2に小児急性骨髄性白血病（AML）1,910

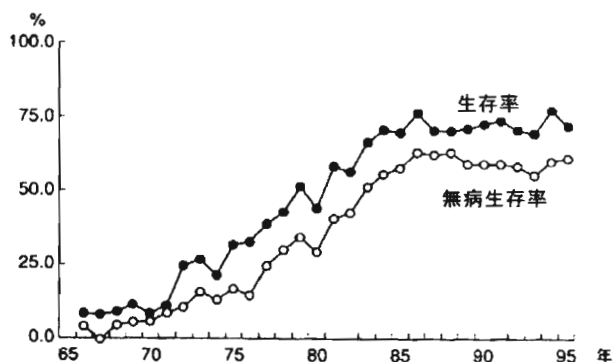


図1 小児 ALL の5年生存率と無病生存率の推移(1965～1995) (文献1)より引用 一部改変)

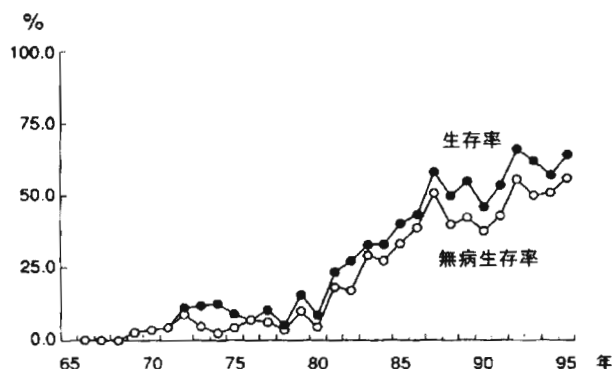


図2 小児 AML の5年生存率と無病生存率の推移(1965～1995) (文献1)より引用 一部改変)

例の年次推移²⁾を示した。入局した1970年頃の白血病児は発症から3ヵ月、よくて6ヵ月で死亡することが多く、そのように病状説明をしていた。ALLでも生存例は1割もなかった。AMLでは治療成績は更に悪く、ALLに約5年遅れていた。死亡例の多くは白血病細胞を撲滅できないところに原因があり、白血病死、感染症死であった。感染は治療開始後、白血球数の減少に伴い敗血症などの細菌感染症が、経過が長くなると真菌感染症を起こした。解剖所見からカンジダやアスペルギルスなどの真菌感染症がほとんどであった。カンジダは食道炎や敗血症を起こしたが、アスペルギルス感染症は肺炎や肺梗塞を起こした。

2. 診断

血球検査はメランジュールで吸引した血液にチュルク液やハイム液などの染色液を吸い、混合してトーマの血球計算板で算定していた。骨髓検査はメイギムザ染色、ペルオキシダーゼ染色、PAS染色を行い、もっぱら形態を観察していた。この当時は形態学のみであったため、主観的であったことは否めず、たびたび高名な先生方も意見の異なることが多かった。経験の少ない若手には診断はきわめてむずかしく、プレパラートをもって意見を伺いにまわった。このような時代が続いている中、1976年に白血病のFrench-American-British (FAB) 分類が発表された。画期的な診断方法と感じられ、診断が容易になった。すなわちALLをL1～L3、AMLはM1～M6まで分類し、後に1987年にM7、1991年にM0が追加された。また骨髓異形成症候群(MDS)は1982年に発表された。曖昧であった芽球の少ないものなどが整理しやすくなった。小児の急性白血病の中でもALL-L1が圧倒的に多い。ステロイドに対す

る反応性が良好なものが多く、予後判定にもこの反応性が利用されている。L2は少なく、L3はBurkittリンパ腫にみられるような空胞の多い細胞で経験することは少ない。小児のAMLは白血病全体の25%前後で、その中でもM1、M2が、ついでM3の順である。M3はDICを起こしやすく、かつては頭蓋内出血を起こして死の転帰をとったものもいた。しかし現在では活性型ビタミンA (ATRA) の出現によって分化誘導することによってこのような症例はなくなった。M4は乳児白血病に多くみられ、mixed-lineage leukemia (MLL) 遺伝子の再構成の有無によって予後が大きく左右される。赤白血病(M6)はほとんど経験しない。急性巨核球形白血病(M7)は免疫細胞表面マーカーでCD41、CD42陽性、電子顕微鏡にて血小板ペルオキシダーゼ(PPO)陽性、細胞形態で特徴的な細胞突起(Bleb)を認めることが多く、ダウン症候群に合併して発症することが多い。薬剤感受性などの点から治療には注意が必要である。かなり整理できるようになったが、まだ形態学的手法に留まっていた。次に免疫学的手法により白血病細胞の表面マーカーを認識し、分類する方法が開発された。白血病細胞の分化段階を知ることができるようになり、分化段階により治療に対する反応性もそれぞれ異なっていることがわかった。この方法は今でも重要な診断の助けになっている。更に遺伝子検査、染色体検査が加わり、予後に関する情報が更に正確にわかるようになってきた。予後に影響を与える染色体異常が選別されてきた。特にPhiladelphia染色体陽性ALLや乳児白血病のMLL遺伝子などである。これによって治療強度をより正確に考えることができるようになり、再発の予測もある程度できるようになった。現在の白血病分類は

WHO分類が採用されるようになってきた。この分類法は染色体や遺伝子異常などが加味され、予後因子と関連した点で注目される。2008年の改訂第4版によれば、骨髄系²⁾には、①反復性遺伝子異常を伴うAML、転座、逆位などの染色体異常のある白血病、②骨髄異形成関連の変化を有するAML、③治療関連骨髄系腫瘍、④急性白血病、非特定型、⑤骨髄性肉腫、⑥ダウン症候群関連骨髄増殖症に分類されている。リンパ系腫瘍³⁾はleukemia/lymphomaをまとめ、B細胞系かT/NK細胞系かに分け、反復性遺伝子異常を伴うリンパ芽球性白血病/リンパ腫にはt(9;22)(q34;q11.2)、bcr-abl融合遺伝子、t(v;11q23)、MLL遺伝子再構成などを含み、リンパ腫も成熟型B細胞系や成熟型T/NK細胞系など複雑である。第3版から第4版への詳細は文献⁴⁾にゆずりたい。

3. 治療

単施設手探りの治療から各地域の治療グループ、そして多施設共同研究へ、さらには世界の主な治療グループとの共同研究へと発展してきた。現在2~6歳をピークとする小児がんの発症数は年2,200~2,300例くらいと考えられるが、そのうち白血病は約900例で40%を占める。このくらいの発症数であると治療成績を1施設で評価するのは不可能に近い。そこで各地域でグループが作られた。主なものは東京白血病治療グループ(TCLSG)のちに東京小児がん治療グループ(TCCSG)、小児がん白血病治療グループ(CCLSG—代表愛知医科大学)、小児白血病研究会(JACLS—代表三重大学、1996年に北海道、東北、東海、大阪、中国、四国の治療グループが統合された)、九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG)であるが、日本小児白血病/リンパ腫研究グループ(JPLSG)として一部を残して統合され、研究がすすんでいる。また諸外国の主な治療グループとの共同研究がすすんでおり、治療グループから代表をだしている。

入局当時、使用できた薬剤はプレドニゾン、ビンクリスチン、6-メルカプトプリン、メソトレキセートのみであったと記憶している。治療成績が向上した現在、振り返ってみると、その鍵は、①診断技術の進歩、②薬剤の開発、③支持療法の進歩、④多施設共同研究ではなかったかと思う。小児白血病治療の成功の鍵は、いかに初期段階で効率よく白血病細胞を減らすかということである。体内に 1×10^{12} ~ 1×10^{13} の白血病細胞があり、寛解導入できた時点で

1×10^{10} 程度といわれており、強化療法を繰り返し、維持療法を繰り返しながら白血病細胞を減らしていく。しかしながら、聖域とよばれる中枢神経領域や睾丸や卵巣のような性腺組織には抗がん剤がゆきわたりにくく、治療に工夫が必要である。中枢神経再発は必ず血液再発を起し、治療がむずかしくなるため、抗がん剤の髄腔内投与や大量のMTX療法が行われる。かつて放射線照射24 Gy照射していた時期もあったが、放射線照射の種々の弊害から18 Gyあるいは照射なしの治療へとすすんできている。支持療法進歩の中で、特に重要と考えられるのは、造血因子特にgranulocyte colony-stimulation factor(G-CSF)の出現であろう。化学療法によって著明な好中球減少が起こった場合、感染などで治療を中断しなければならず、その間に白血病細胞が増加するといったことはよく経験したことである。寛解導入には一気に骨髄を空にしまうような強力な治療が行えるのは、このG-CSFの使用と骨髄抑制によって減少した細胞を成分輸血によって安全に補充することが可能になったことが大きい。また多施設共同研究では症例数を集めやすく、比較的短期間に治療成績をだすことができることや治療強度を決め、治療に層別化ができるようになったことで、治療が画一的にならず、軽重をつけることができるようになったことがあげられる。また緊急な治療を要する臨床症状についても、お互いの経験を共有し回復させることができるようになったのも大きい。急性白血病の特に初診時の緊急治療を要するものには、第1に出血で、血小板数 $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下では自然出血の危険性があり血小板輸血は欠かせない。第2に感染症治療で培養を徹底しわずかな感染も見逃さないこと。第3に腫瘍崩壊症候群は化学療法による急激な細胞崩壊による高尿酸血症、腎不全、高カリウム血症をさげなければいけない。特に白血球数 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上の場合には特に重要である。そのためには大量の輸液と尿のアルカリ化を計ることが重要である。第4に白血球塞栓で白血球数 $20 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上では肺梗塞、脳梗塞のおそれがあり、血液透析や交換輸血などで白血球数を減らした上で治療を開始する必要がある。第5に縦隔腫瘍/上大静脈症候群で気道閉塞を起し窒息する可能性がある。戦わずして死に至らしめることがあるので緊急治療を要するこれらのことをよく注意する必要がある。

4. 最近の治療成績

図3に最近のTCCSG14次案(L95-14)の治療成

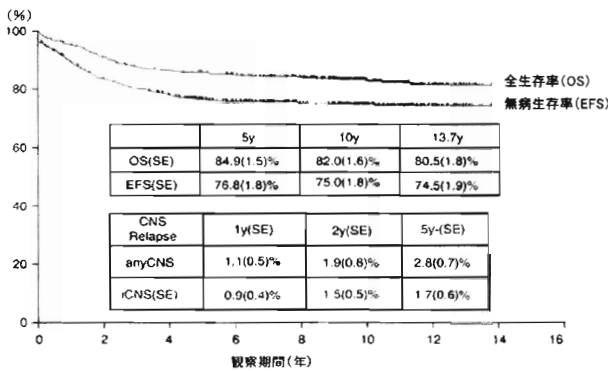


図3 ALLの治療成績—TCCSG-L95-14プロトコルの全生存率と無病生存率（1995年以降）（文献5）より引用）

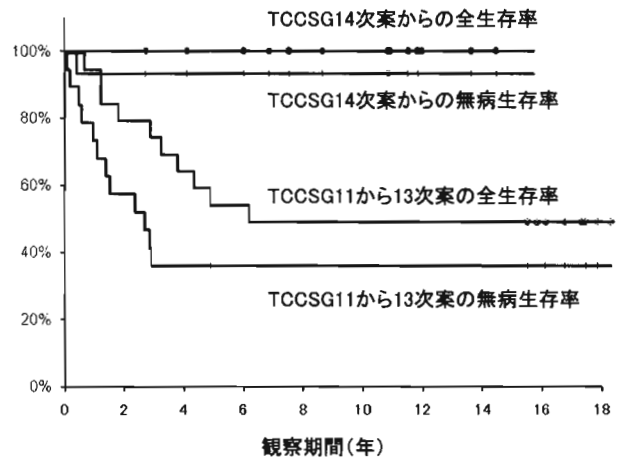


図5 当科におけるALLの治療成績

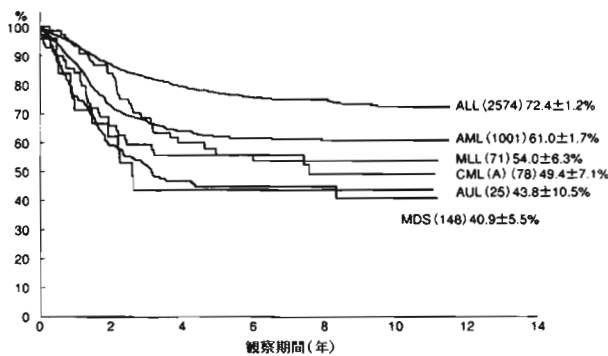


図4 小児白血病の病型別生存率（1990～2000）（文献1）より引用）
ALLの生存率が70%を超え、AMLも60%を超えたことを示す。

績³⁾をあげた。全生存率は5年で84.9%，10年で82.0%である。無病生存率はそれぞれ76.8，75%である。ALLについてはこのように寛解導入が容易になり、80%超の症例が治癒といわれるまでになった。とりわけ中枢神経再発が1～2%と減少したことは大きい。図4にはAMLを含む他の病型の生存率（1990～2000年）¹⁾を示した。ALLに比べ成績は劣るものの、いずれも治療成績は向上した。小児白血病の治療は各病型とも進歩し、この成績より最近の成績はよいが伸び率は極めて少なくなった。微小残存細胞の検出や再発させない工夫が更に必要であり、再発白血病の治療にも更なる研究が必要である。当科における治療成績を図5に示した。TCCSG12次、13次案に比べ、14次案以降の成績は良く、現在幸いにもまだ1例も死亡例はない。

5. 晩期障害と白血病経験者の不安

学業、再発への不安、治療後の骨髄の健康状態、過去の病気と結婚へのためらい、出産への不安、次

世代への不安、社会生活不適應の問題、輸血後肝炎などの問題をかかえている。学業については、現在のプロトコルでは発症から約1年間は入院生活をおくことになる。復学した時に学校に馴染めない、授業についていけない、友人がいないなど孤立感を深め、心理的に落ち込むケースもある。入院中の院内学習もきめこまかいサポートが必要である。必要以上に甘えさせないことも大切である。晩期障害の中では身体的問題としては低身長、肥満、やせなど成長発育に関する問題がある。また知能や認知力、社会的成熟度、各臓器への影響など、治療終了後も長期にわたってフォローが必要である。特に内分泌障害、低身長、肝機能障害などであり、治療に関連した骨髄移植や手術、再発、放射線照射などによっても晩期障害のリスクは異なる。しかしながら、当院でも結婚や出産を経験するようになったが、これまで元気な子どもを出産しており、一般との差はないとの報告もある。成長を見守りたい。

6. 最後に

今後、治癒の質、生存の質、復学、社会復帰、就労などスムーズに行え、罹患前にもっていた夢を実現させていくべくサポートしていくことが大切である。かつて治療薬があまりなかった時代に、7年半立派に生きた11歳女兒の生前の日記をもとに、映画やミュージカル、著書がたくさん出版された。そのうちの「天国へのかけはし」という本の中で私は、「残された白血病の子どもたちが、更に後に病気に出会う子どもたちが完全に治癒し、喜び合える日が1日もはやいことを、どうぞこの記念集を読まれる方々もお祈りください」と書いている。現実なことになったが、残り20%の子どもたちの完全治癒をめざして

今後の小児白血病の研究者に期待したい。

文 献

- 1) 月本一郎：小児白血病の疫学。「小児白血病診療ハンドブック」, pp26-27, 中外医学社, 東京 (2003)
- 2) 渡部玲子, 木崎昌弘：急性骨髄性白血病. 臨血 50: 154-159, 2009
- 3) 薄井紀子：急性リンパ性白血病. 臨血 50: 231-243, 2009
- 4) 飛内賢正：リンハ系腫瘍一新 WHO 分類 (第4版) はどのように変わったかーオーバービュー. 臨血 50: 217-229, 2009
- 5) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A et al: Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. Leukemia 24: 383-396, 2010



和田 恵美子 教授

学歴および職歴

- 昭和 45 年 3 月 東京女子医科大学卒業
 昭和 45 年 4 月 東京女子医科大学附属第二病院 (現東医療センター) 小児科入局
 昭和 45 年 6 月 医師国家試験合格
 昭和 52 年 7 月 医学博士号取得
 昭和 54 年 4 月 小児科講師
 昭和 60 年 11 月 小児科学会認定医
 平成元年 4 月 輸血部助教授, 小児科助教授 (兼任), 中央検査科助教授 (兼任)

- 平成 3 年 4 月 日本血液学会認定医, 指導医
 平成 6 年 1 月 日本小児血液学会評議員
 平成 10 年 9 月 日本医師会認定産業医
 平成 11 年 12 月 Infection Control Doctor (ICD) 認定
 平成 12 年 12 月 日本東洋医学会専門認定医
 平成 14 年 4 月 輸血部教授小児科教授 (兼任)
 平成 15 年 1 月 日本輸血学会認定医
 平成 15 年 1 月 日本臨床検査医学会関東甲信越支部幹事
 平成 16 年 4 月 聖母大学非常勤講師
 平成 17 年 7 月 北越パッケージ (株) 産業医
 平成 18 年 5 月 周産期新生児診療部部长
 平成 19 年 4 月 東京女子医科大学東医療センター副病院長
 平成 19 年 4 月 日本小児東洋医学会理事長
 平成 22 年 3 月 定年退職

役 職

東京女子医科大学東医療センター輸血部教授 (部長), 小児科教授 (兼任), 東京女子医科大学東医療センター副病院長, 日本小児東洋医学会理事長, 東京女子医大医師会理事, 社団法人至誠会理事, 社会福祉法人至誠会理事, 日本カトリック医師会副会長

所属学会

日本小児科学会, 日本血液学会, 日本小児血液学会, 日本小児がん学会, 日本東洋医学会, 日本小児東洋医学会, 日本感染症学会, 日本環境感染学会 他