



<資料提供>

令和5年5月17日

急性リンパ性白血病治療の改善 — 長期合併症を減らしつつ生存率向上を実現 —

埼玉県立小児医療センターが参加した、日本小児がん研究グループ(JCCG)と成人白血病共同研究機構(JALSG)が共同で実施した急性リンパ性白血病に対する多施設共同臨床試験の結果が、世界的な一流科学誌である「Lancet Haematology」に受理され、5月9日にオンラインで発行されました。本研究により、従来治療成績が不良であったT細胞性急性リンパ性白血病の治療成績が、世界でもトップレベルにまで上昇しました。本研究では埼玉県立小児医療センターは患者登録数が全国第一位であり、血液・腫瘍科の大嶋宏一医長が研究運営に重要な役割を果たし、共同筆頭著者として試験結果の解析および執筆を担いました。同科の康勝好科長兼小児がんセンター長も同研究の立案当時から重要な役割を果たし、同論文の共同著者となっています。

【本研究成果のポイント】

- 本研究は日本における小児がん研究グループと成人の白血病研究グループの初めての共同臨床研究であり、その後の多数の共同研究開発につながるものとなりました。
- 全国125施設が参加した多施設共同臨床試験により、T細胞性急性リンパ性白血病の生存率を従来の約70%から91.3%まで改善することができました。
- 同時に、副作用の強い「放射線治療」や「造血幹細胞移植」を受ける患者の割合を減らすことに成功しました。
- この治療成績は世界でもトップレベルのものであり、世界における今後の治療方針にも大きな影響を与えることが予想されます。

I. 研究の背景

急性リンパ性白血病は、白血球の一部を占めるリンパ球の元となるリンパ芽球という細胞ががん化する、小児がんの中で最も多い疾患です。小児および若年成人の急性リンパ性白血病は日本で年間およそ500例発症し、そのうち10-15%がT細胞性急性リンパ性白血病です。従来、T細胞性急性リンパ性白血病の治療成績は不良であり、15歳未満の小児においては全生存率は約70%であり、成人においてはさらに不良でした。

II. 研究の概要と成果

T細胞性急性リンパ性白血病の生存率を改善する目的で、日本小児がん研究グループ(JCCG)が成人白血病共同研究機構(JALSG)と共同で、2011年から臨床試験を開始しました(臨床試験名: ALL-T11)。この臨床試験には全国125施設が参加しました。2021年まで経過が観察され、この度、その結果がまとまりました。この臨床試験では、

全国で0歳から25歳未満の349名が治療を受け、その3年の全生存率（3年後までに生存する割合）は91.3%で、従来の成績と比べて大きく改善しました。手本とした欧州の従来型治療の成績（Schrappe M, et al. Blood 2010）と比較すると、3年の無イベント生存率（3年後までに治療不応や再発なく生存する割合）は75.9%から86.4%と10%以上も成績が向上しました（図1, 2）。その理由として、ネララビンという新しい薬剤を従来の治療に追加したこと、L-アスパラギナーゼという従来から使われてきた薬剤の投与量と回数を増やしたこと、使用するステロイドの種類をデキサメタゾンに変更したことなどがあります。さらに、治療成績が向上しただけでなく、頭蓋放射線照射（注1）や同種造血幹細胞移植（注2）を受ける患者の割合を減らすことができ、成長期にあることものの長期にわたる副作用を軽減できました。

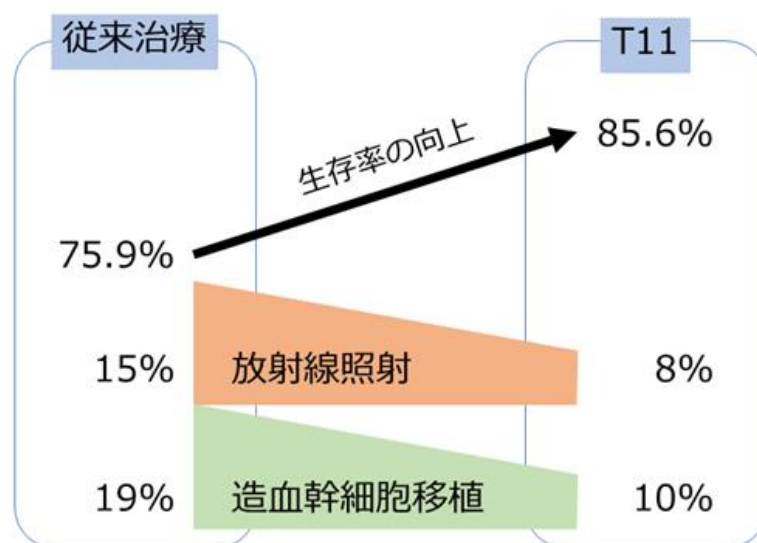


図1 結果のポイント

ALL-T11では、手本とした欧州の従来型治療と比較して、無イベント生存率が向上し、放射線照射と造血幹細胞移植を受ける患者の割合を半減できました。

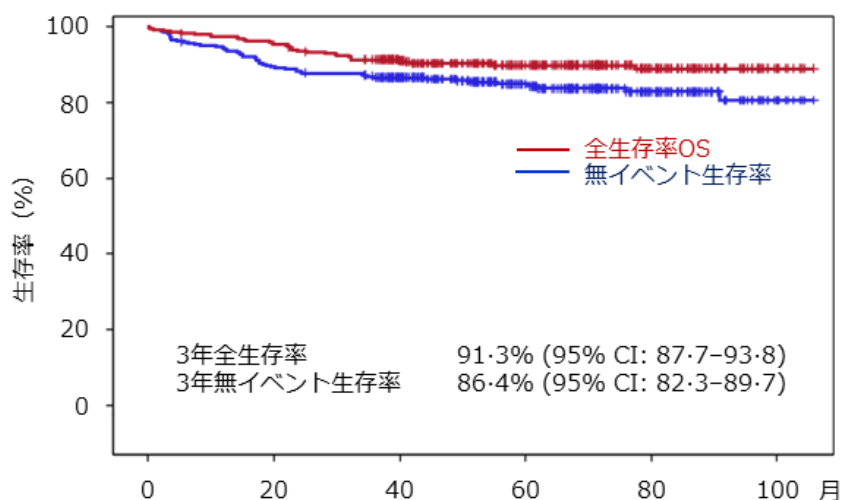


図2 治療成績（3年全生存率、3年無イベント生存率）

III. 今後の展開

現在、ALL-T11 の後継試験である ALL-T19 試験（特定臨床研究）を実施中です。この試験では、ALL-T11 の治療戦略を用いつつ、さらに年齢層を広げて1歳から64歳までの患者に対して各年齢層に適切な強度の治療を提供する工夫が施されており、全年齢層における標準治療の策定に貢献することが期待されています。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2023年5月9日、科学誌「Lancet Haematology」に掲載されました。

論文タイトル：Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults (ALL-T11): a nationwide, multicenter, phase 2 trial including randomization in the very high-risk group

著者： Atsushi Sato, M.D., Yoshihiro Hatta, M.D., Chihaya Imai, M.D., Koichi Oshima, M.D., Yasuhiro Okamoto, M.D., Takao Deguchi, M.D., Yoshiko Hashii, M.D., Takashi Fukushima, M.D., Toshinori Hori, M.D., Nobutaka Kiyokawa, M.D., Motohiro Kato, M.D., Shoji Saito, M.D., Kenichi Anami, M.T., Tatsuhiro Sakamoto, M.D., Yoshiyuki Kosaka, M.D., Souichi Suenobu, M.D., Toshihiko Imamura, M.D., Akiko Kada, MPH., Akiko M. Saito, Ph.D., Atsushi Manabe, M.D., Hitoshi Kiyoi, M.D., Itaru Matsumura, M.D., Katsuyoshi Koh, M.D., Arata Watanabe, M.D., Yasushi Miyazaki, M.D., Keizo Horibe, M.D.

（下線は共同筆頭著者）

doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00072-8)

VI. 謝辞

本研究は、日本小児がん研究グループ(JCOG)と成人白血病共同研究機構(JALSG)の共同研究で、北海道大学 真部淳、宮城県立こども病院 佐藤篤、日本医科大学 八田善弘、新潟大学 今井千速、埼玉小児医療センター 大嶋宏一、鹿児島大学 岡本康裕らを中心とするチームで行われた成果です。日本医療研究開発機構 (AMED)

「JP15ck0106071、JP15ck0106129、JP17ck0106331、JP20ck0106612、JP17ck0106334」、厚生労働省科学研究費補助金（課題番号 H23-がん臨床一般-014）などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注1）頭蓋放射線照射：白血病細胞は脳脊髄のなかに潜みやすい性質を持っているため、適切な治療を行わないと脳脊髄液のなかで白血病細胞が再発することが頻繁に起こることが知られています。これを防ぐために、脳に放射線を照射する予防治療が従来行われてきました。予防として大変有効であることが示されていますが、こどもの脳への放射線治療は脳の発達やホルモン分泌への悪影響、稀には二次性脳腫瘍の発生が問題となっています。

（注2）同種造血細胞移植：白血球の型が一致した健康なドナーから造血細胞を採取

し、全身放射線照射や大量抗がん剤治療を受けた直後の患者に輸注する治療のことを指します。従来から用いられてきた骨髄のほか、末梢血から採取した造血細胞（末梢血幹細胞移植）や赤ちゃんのへその緒に含まれる血液（臍帯血移植）を移植する治療も行われています。小児や若年成人においては、抗がん剤治療に比べてより高い治療効果が期待される一方で、移植前処置として行われる全身放射線照射や大量抗がん剤投与による身体への負担が高いことや、移植した細胞による臓器障害（移植片対宿主病：GVHD）が長期の合併症として問題となっているため、移植を行わずに治癒を目指す治療法には高い意義があります。