

特別講演

小児造血器腫瘍の完全治癒をめざして

——小児癌・白血病研究グループの治療戦略と成績——

藤 本 孟 男

愛知医科大学小児科学教室

はじめに

小児期白血病は化学療法に対してきわめて高い感受性をもち、“癌を薬物で完治させる”という治癒的
化学療法 (curative chemotherapy) の最前線にある。この白血病患児の長期完全寛解例の増加は従来の致死
的疾患の概念から治療可能で治癒できる疾患へと変貌し、治療方針も寛解指向型から治癒指向型へと
変換されている。しかもなお生存の意味において、子どもは癌 (白血病) から解放された後も40~50年
以上の長い人生を歩いていかねばならない。子どもは治療期間中も身体的にも精神・情緒面でも、発
育・発達の過程にある。この時期に教育や社会的な訓練なども学ばなければならない。それを失うと
社会的なかつ人間の精神的障害が残る。

私達、小児癌・白血病研究グループでは、癌の子どもの包括的治癒 (total cure) を目指したよりよい
治療法の研究を続けている。ここで私達の治療理念かつ治療戦略と成績を述べ、御排判をうけたい。

小児癌・白血病研究グループ*の治療理念と組織

1. 造血器腫瘍に対する治療理念

小児白血病に対する化学療法の研究から key drugs として vincristine (VCR), prednisolone (Pred), 6-MP (mercaptopurine), MTX (methotrexate), adriamycin (ADM) などの anthracycline 系薬剤や l-asparaginase (l-asp) などが確認され、さらにそれらの薬剤の併用療法の確立と共に、初回寛解率は90~98%がえられてきた。完全治癒を目指すためには寛解期に体内に残存する白血病細胞を1ヶ残らず全滅させることが絶対的条件である。

*Children's Cancer and Leukemia Study Group ; CCLSG

寛解期の治療方式として化学療法の継続療法がある。私共の研究グループでは間欠的大量療法を考察した。その理論的背景として腫瘍細胞集団は常に増殖・分裂をくりかえしている増殖分画 (A 分画) と1時増殖を休止している B 分画と分裂活動もクローン形成能も失った C 分画の混在であり、化学療法剤は A 分画の細胞群のみに作用する。この A 分画は腫瘍集団が小さくなればなる程比率は増大する (図1)。このため寛解期に残在する白血病細胞集団を死殺させるには間欠的に大量投与がより有効と考えた。パイロット研究で MTX 150mg 静注 × 1 と 2 週間ごとに VCR 2.0mg 静注 × 1, Pred 120mg × 5 日間で 6-MP 100mg × 5 日間で 6-MP の交代投与方法が毒性の少ないことを明らかにし、ALL プロトコール 721 研究で臨床的有効性を確立した。さらに 745 および 765 研究で MTX の投与量を 150mg から 225 mg まで増量、6-MP の投与量を 175mg まで増量ができると共に、ALL の長期完全寛解率を50%以上に向上させた (図2)。

1975年から大量 MTX-CF 救助療法を ALL の治療にとり入れるための体内薬物動態の研究を行った。その治療理念は、①MTX 大量投与による血中高濃度から受働的膜輸送で腫瘍細胞内への薬物移動、②

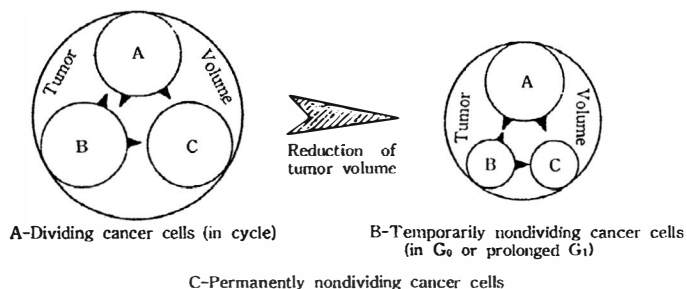


図1 腫瘍の大きさと増殖A分画の占める割合

MTX の投与方法

維持療法		強化療法		
治療研究	MTX 投与量	MTX 投与量	MTX 投与時間	CF 投与量
765 研究	175~200mg	施行せず		
787 研究	225mg	1000mg	6 hr	15mg × 17
811 研究	225mg	2000mg	24 hr	15mg × 7

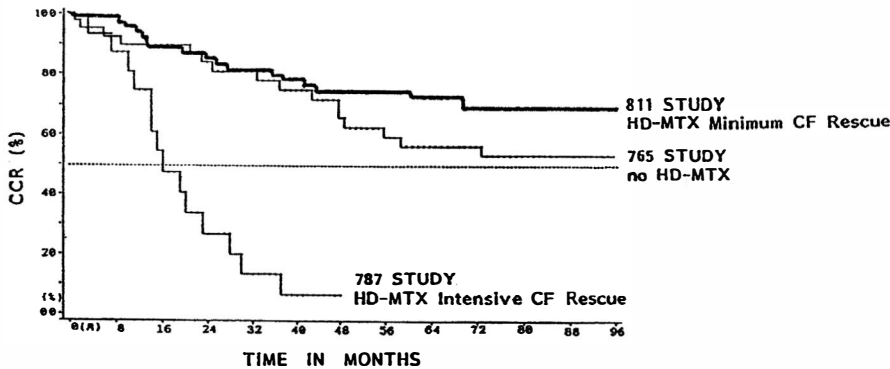


図2 ALL 寛解期の MTX 大量—CF 救助療法の様式 (765, 787, 811 研究) と成績

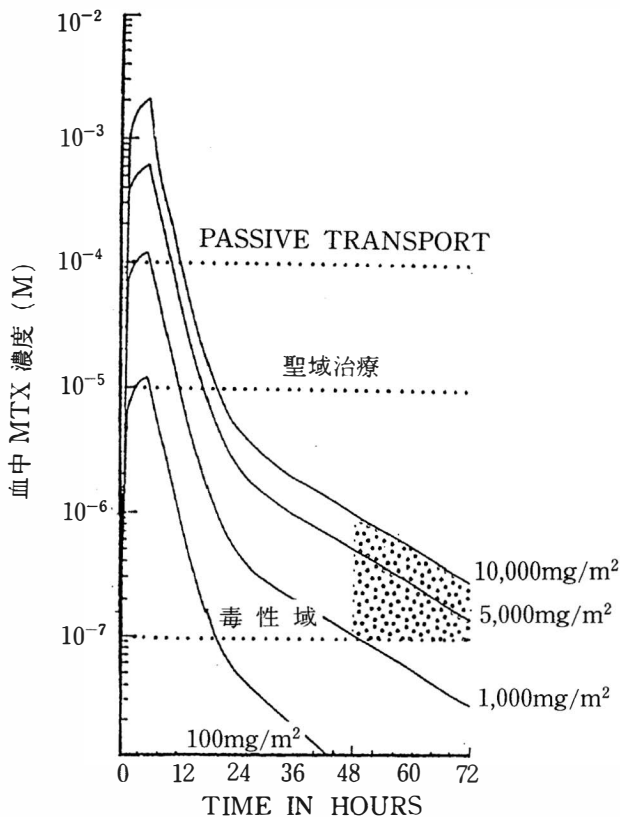


図3 MTX 大量投与時 (6 時間投与法) の血中濃度 (100~10,000mg/m²)

薬理的聖域 (中枢神経系, 幸丸組織) への薬物の浸透増加, ③腫瘍内への薬物の浸透増加, および④細胞レベルでの MTX 耐性獲得の阻止, を目指すものである。投与量100 mg/m² から 10g/m² の6時間点滴法のパイロット研究から血中濃度 (図3) は 10⁻⁵ から 10⁻³ レベルの高い濃度がえられることが判明した。しかし 787 研究で ALL の寛解期治療における MTX-CF 療法による強化療方は期待に反して骨髄再発が早期に生じた。これはロイコボリン (CF) 救助が過剰になったため白血病細胞への MTX の治療効果が減弱されたためと考えられた。

そこで MTX の投与量および投与持続時間と CF 適正救助の研究を行った (図4)。MTX および葉酸の薬物動態の成績から ALL の治療に対しては, MTX (2,000~3,000mg/m²) は24時間点滴投与方法で, CF 救助は 15mg/m² を MTX 投与36時間後から7回投与で毒性を救助可能であることが推測された。ALL-811 研究により寛解期治療のなかに MTX 2,000mg/m², 24時間点滴で, CF 15mg/m² × 7 の強化療法を導入した。強化療法以外の治療法は 765 研究および 787 研究と同様の治療法を行った。成績は図3に示す様に 811 治療群は70%が3年以上の長期寛解を示し, ALL の治療成績はさらに向上した。この50%以上の長期完全寛解率の増加は, 逆に依然予後の改善がみられる高リスク群の存在とその選別をうながした。小児 ALL の予後因子は, ①体内腫瘍量 (WBC, Hb, 血小板数, 縦隔腫瘍, 臓器腫大, CNS 浸潤), ②宿主因子 (年齢, 性別, HLA, 免疫グロブリン, 細胞性免疫, 薬物の代謝排泄能), ③腫瘍細胞側の因子 (細胞形態, FAB 分類型, 表面マーカー, DNA 染色体, 細胞回転, 発癌遺伝子, 薬剤感受性), および④治療側の因子 (薬剤, 投与量, 投与ルート, 投与方法, 投与間隔, 併用療法, 薬剤感受性) に分けられる。特に重要な因子は治療法であり, こ

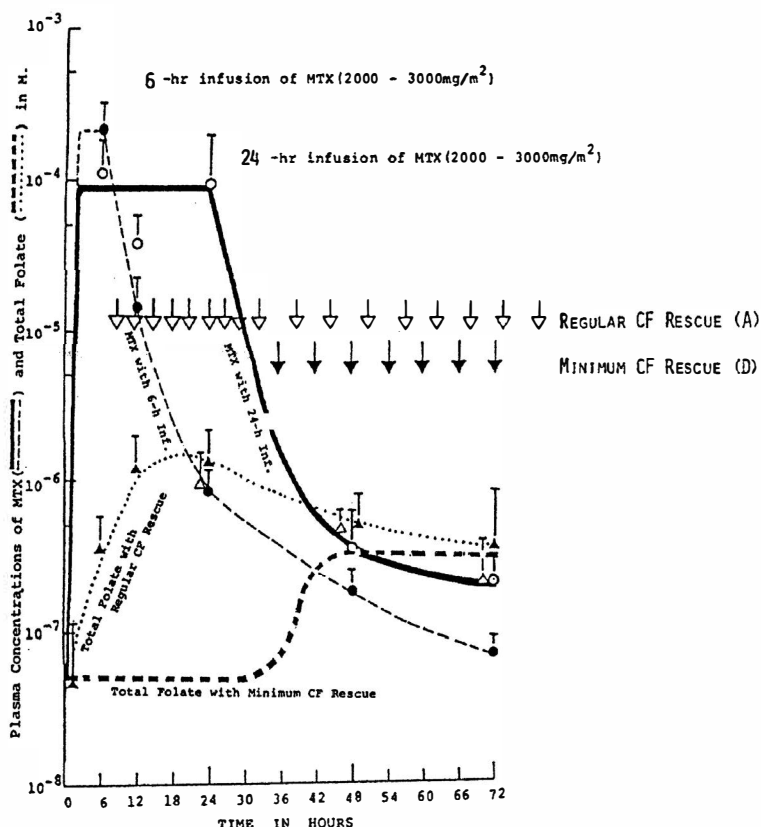


図4 大量 MTX (2,000~3,000mg/m²) の6時間および24時間投与時の血中濃度と CF (ロイコボリン) 救助適性療法

表1 小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) の小児 ALL の層別化

白血球数	1歳未満	1~4歳	4.1~6歳	6.1~10歳	10歳以上
5,000以下	II	I	I	II	III
5,001~10,000	II	I	II	III	III
10,001~50,000	III	II	II	III	III
50,001~200,000	III	III	III	III	III
200,000以上	III	III	III	III	III

I : 低リスク ALL, II : 中間リスク ALL, III : 高リスク ANLL

の治療法を一堂にすることにより他の因子がより鮮明になる。グループ研究によって画一的治療をうけた多数例の多変量解析から予後に与える重要因子を分析した。最も重要な予後因子は初診時の白血球数と年齢があることか明らかになった。国際小児腫瘍集会 (SIOP) のローマ・ワークショップ (1985年) でも、小児 ALL は初診時の白血球数と年齢が二大

予後因子で、この因子で層別化する妥当性が国際的にもとりきめられた。我々の小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) では、この二大因子により、低・中間および高リスク群に小児 ALL を層別して (表1), 適正治療法の研究を進めている。

2. 小児癌・白血病研究グループの組織構成

運営本部とデータ集積管理センターは、現在愛知医科大学小児科学教室内に設置している。研究参加施設は34で、その中の各分野の専門治療医90名が参加し、9つの治療戦略委員会を組織している (図5)。

正確な診断と小児白血病および癌の生物学的特性を明らかにするため、病理組織診断センター、組織化学・細胞診センター、細胞表面マーカー、フローサイトメトリーセンター、染色体分析センター、薬剤濃度測定に中央検査センターシステムを採用している。運営本部は共同治療研究の重要な中枢機関で、データ集積管理センターと併設され、①患者の登録と割付け (randomization), ②治療プロトコルの準備, ③進行中の研究データの経時的集積と管理, ④中央検査センターからのデータの収集, ⑤各治療戦略委員会への必要なデータの送付, ⑥統計分析センターへのデータの送付, ⑦研究参加施設のコントロール, ⑧研究討議会の招集と開催, などを担当している。

CCLSG のデータ管理システム (図6) を示すと、登録に対して必要な書類は、①電話登録シート, ②治療開始レポート, ③寛解導入レポート, ④フローシート, ⑤再発レポート, ⑥死亡レポート, ⑦治療終了レポート, ⑧長期追跡シート, である。以上のデータは“コントロール・ファイル”, “現況ファイル”, “パラメーター・ファイル”の3種類のコンピューターファイルに分けて管理されている。“コントロール・ファイル”は、登録症例の研究進行を管理追跡するためのファイルで、①症例のID (登録番号, 名前など), ②治療プロトコル, ③研究該当の有無, ④治療層別化に必須の最小限の検査成績, ⑤中央検査センターへの必要サンプルの送付の有無,

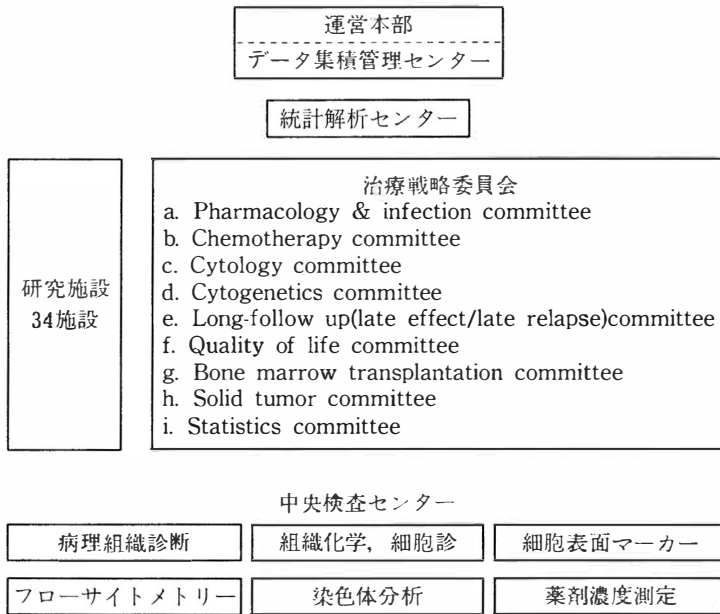


図5 小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)の組織構成

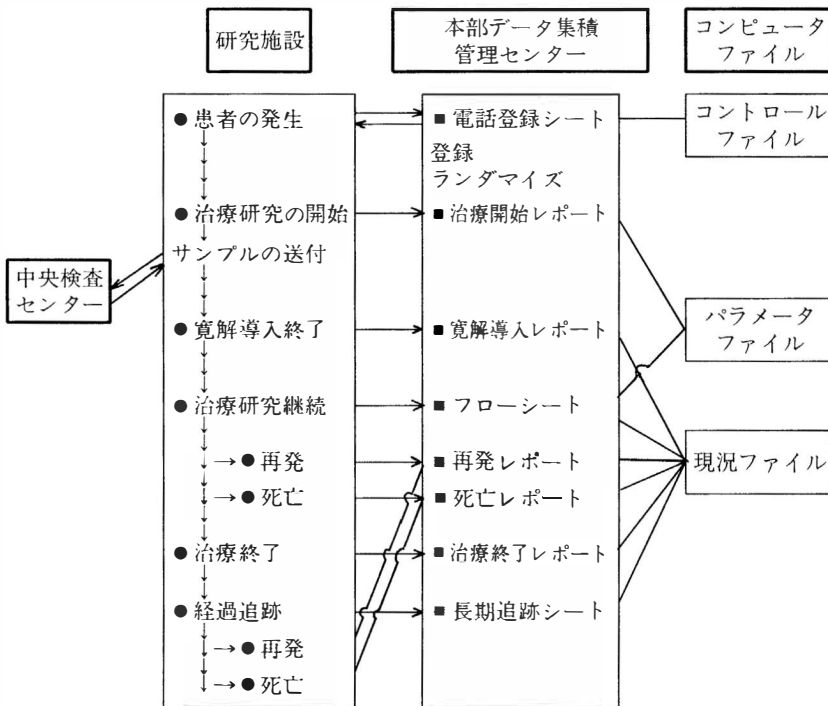


図6 小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)のデータマネージメントシステム

⑥データセンターへの必要書類の送付の有無, ⑦初回再発日, ⑧経過追跡中断日, ⑨死亡日, などが入力されている。“現況ファイル”は治療研究の成績を分析するためのファイルで, コントロールファイルをもとに, 寛解導入療法の効果, 完全寛解期間, 生存期間, 再発の部位, などが入力されている。“パ

ラメーターファイル”には発症時の検査成績が入力されている。現況ファイルとパラメーターファイルを組合せることによる予後因子などの解析を行っている。

グループ研究の利点は, 症例評価の標準化である。人間は均一集団ではない。研究グループ内の中央検査センターシステム(細胞表面マーカー, DNA解析, 病理組織, 染色体分析, 薬剤濃度など)の存在は, 同一技術者による高度の技術で正確なデータの確保と標準化がえられ, グループに属する施設は, その恩恵をうけると同時にデータを共有でき, かつ精度の高い比較研究ができる。

小児白血病の治療成績

CCLSGの1990年までの集積登録症例数は ALL が1039例, ANLL(急性非リンパ性白血病)が139例, NHL(非ホジモン・悪性リンパ腫)が122例である。

721研究から874研究までのALL全例の治療成績を無病生存率(event free survival; EFS)で図7に示した。765研究でALLの標準的な治療法が確立し, 40%強の治癒が現実になった。811研究でその間欠的大量投与による寛解期治療法の有効性を確認した。841, 855研究では811研究を基礎として高リスク群に対する積極的な治療開発が試みられる。874研究により早期の強化療法をさらに増強させることによりALLの治癒率は70%に向上している。

ANLLでは1972年よりMINI-COAP療法を行い, 1981年よりadriamycinを加えたNeo MINI-

COAP療法に発展させ, 1982年よりANLL-827研究, さらに861研究を進めている。77%の初回寛解がえられ, ALLに比べるとやや低率ではあるが3年以上の無病生存率(EFS)は44.2%と向上している現在, 治療期間を3年より2年に短縮させた8912研究が進行中である。

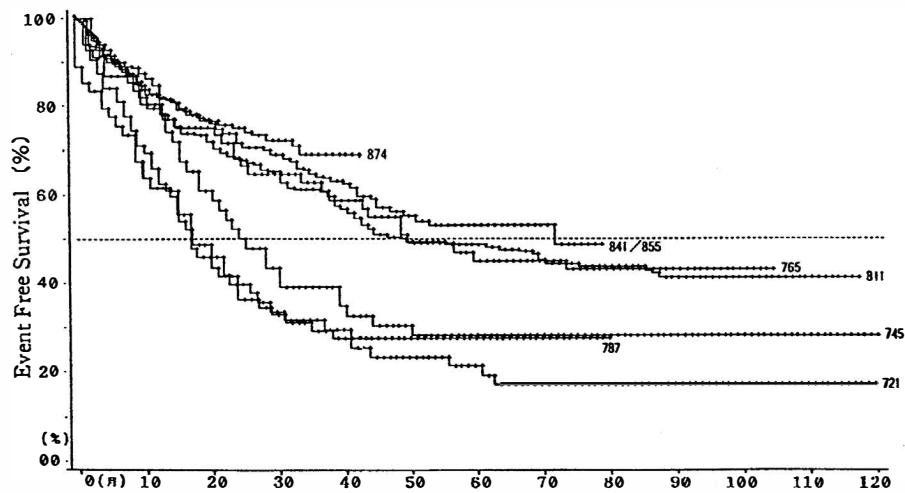


図7 CCLSG ALL の治療成績

おわりに

われわれの小児癌・白血病研究グループは、単に友情で結ばれた研究者集団で、お互いの知性や知識、やり方に敬意を表す集まりではなく、“不治の病”であるこどもの癌・白血病を科学的に追求する医学研究集団の形をとっている。厳格な比較対照試験，central laboratory system をとり入れ，臨床統計的解析法を行ってきた。

より多くの症例数が必要で，かつ長期の観察期間も必要となってきた。研究の機構が複雑になるにつれてさらに洗練されたデザイン，多方面の協力およびグループ内の規律がより以上に大切になってきている。しかるに小児の癌・白血病を完全に克服しようとする究極の共通目標が存在する限り，広域グループ共同研究方式は癌治療の最善の手段として今後も発展していくものと考えられる。

小児癌・白血病研究グループの治療研究の現況をのべた。