

難治性小児急性骨髄性白血病に対する 骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植

(文責：京都大学医学部附属病院 小児科 梅田雄嗣)

急性骨髄性白血病 (AML) は小児急性白血病の約 25 %を占め、新規症例数は年間 120–150 例と推定されています。小児急性白血病では発症数が少ないため、国内・海外いずれにおいても多施設共同の臨床試験が盛んに行われています。その結果、小児 AML は染色体・遺伝子分析結果および初期化学療法の治療反応性に基づくリスク分類を用いた層別化治療が行われています。すなわち、シタラビン (Ara-C) とアントラサイクリン系抗がん剤の併用を基本とした寛解導入療法を行った後、Ara-C 大量療法を含む複数回の多剤併用強化療法を行い、再発の可能性が高いと考えられる高リスク群に対してのみ第一寛解期 (CR1) で骨髄移植・臍帯血移植などの同種造血細胞移植を行うのが標準的です。本邦初の全国スタディである AML-05 試験では全症例の寛解導入率 86.0 %、3 年全生存率 73.1 %と海外と比較しても遜色ない結果が得られました。ただし、高リスク群は全例同種造血細胞移植をしたにも関わらず、3 年全生存率 66.7 %と成績は依然として不良でした。

初発時治療を受けた小児 AML 症例の約 30–40 %が再発すると報告されています。AML05 試験では 113 例が再発し、うち再度化学療法を受けた後の第二寛解 (CR2) 達成率は 71 %で、CR2 期で移植が施行された症例の全生存率は 64.3 %で、CR2 期の同種移植が推奨されています。

小児急性白血病の同種造血細胞移植に対しては、従来から高線量の全身照射 TBI やブスルファン (Bu) を併用した骨髄破壊的前処置 (Myeloablative stem cell transplantation, MAST) が用いられてきました。しかし、これらの前処置は優れた抗腫瘍効果を発揮する反面、感染症・粘膜障害、間質性肺炎、肝中心静脈閉塞症等などの移植後早期合併症と肺障害・成長障害・性腺障害・内分泌障害・歯牙発育障害・二次がんなどの晩期障害が問題となっています。骨髄非破壊的前処置 (Reduced intensity stem cell transplantation, RIST) は (1) ドナー細胞が生着するのに骨髄破壊的前処置は不要である、(2) 同種免疫学的な抗腫瘍効果が存在する、という 2 つの概念を前提としています。この移植法によ

り移植関連合併症が問題となる高齢者や臓器障害を有する症例にも同種移植が可能となりました。一方、ほとんどの小児はMASTに耐えうる全身状態にありますが、再発率を増加させず、かつ晩期合併症の軽減を目指して高線量TBIやBuを用いない前処置を開発することが重要と考えられています。実際、本邦における難治性（CR1期の高リスク群およびCR2期）小児AMLに対する同種造血細胞移植の後方視的解析では、低線量TBI、フルダラビン、メルファランにAra-Cまたはエトポシドを併用したRISTを用いた群とMASTを用いた群では全生存率、再発率、移植関連合併症死亡率はいずれも同等な結果が得られました。

以上の様な背景から、CR1を維持している高リスク群の小児AML症例およびCR2を維持しているAML症例に対する初回移植として、フルダラビン・シタラビン・メルファラン・低線量全身照射を用いた骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性、および晩期合併症の評価を目的とする全国スタディ（JPLSG AML SCT-15）が2017年7月より開始されました（事務局：京都大学医学部附属病院 小児科）。今回の試験で用いる移植法が難治性の小児AMLを発症した小児において、晩期合併症なく長期生存が可能な治療法となることを期待しております。

