

名古屋フォーラム(2009.09.05)

慶應義塾大学医学部小児科

JPLSG CML 委員会 嶋田博之先生講演

「小児 CML といかにして向き合うか」

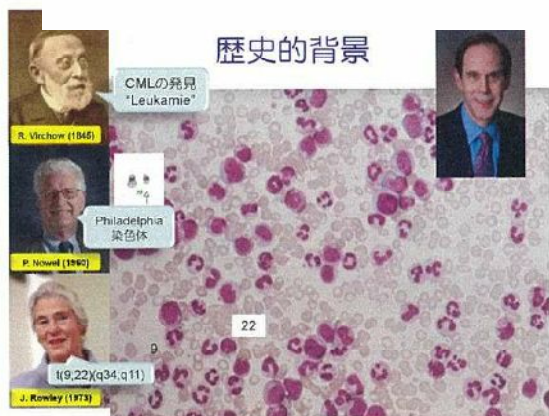
小児白血病・リンパ腫の臨床研究を行う JPLSG という組織の中に CML 委員会があります。
私は CML 委員会の委員長として、全国の小児 CML の臨床研究と取りまとめています。

目次

- ✓ 歴史的背景
- ✓ 疫学
- ✓ 病態生理
- ✓ 診断
- ✓ 小児CMLの成績
- ✓ 治療

今日は「小児 CML の成績」を中心に、このような予定でお話をしていきます。

まず歴史的背景ですが、CML は 1845 年にウィルヒョウという病理学者によって最初に発見された白血病です。CML の患者さんに見られるフィラデルフィア染色体は 1960 年に発見され、それが 9 番と 22 番の染色体転座によって生じることが 1973 年に明らかにされました。さらに、フィラデルフィア染色体上に *BCR-ABL* キメラ遺伝子という CML の原因遺伝子が存在すること発見され、その後 20 世紀の終わりにドウルッカー先生がこのキメラ遺伝子の活性を抑制する薬剤を開発して、それ以降 CML の治療は大きく変わりました。CML は小児でこそまれな病気ですが、成人ではメジャーな病気です。白血病の歴史の最先端を常に走っています。



In my clinic, it is now common for me to see patients with a CML duration of **10 years or more**, a finding that previously would have made me question the diagnosis.

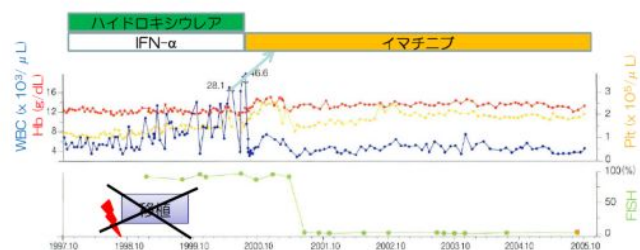


ドゥルッカー先生は「自分のクリニックでは、10 年以上通院している CML の患者さんを見るのが普通になった。昔はそんな患者さんがいたら診断が間違っていたんじゃないかと思ったのに…」という意見を述べられています。イマチニブが発売されたのは約 10 年前ですが、今ではイマチニブで寛解状態を維持するのが当たり前になっています。

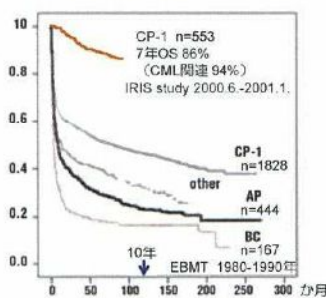
これは一人の患者さんの治療経過ですが、イマチニブがなかった時の治療は上段左のようにハイドロキシウレアやインターフェロン α という薬を使っていましたが、これらの薬では CML を治すことはできませんでした。何年か経つと白血球 (CML 細胞) が矢印のように増

加して、急性転化してしまいます。急性転化すると命を救うことは極めて難しいので、CML と診断されたら通常 1 年以内に移植を行っていました。現在では、このようにイマチニブによって CML 細胞をごく微量な数まで減少させることが可能になったため、ほとんどの患者さんで移植が必要なくなりました。これがイマチニブ時代であります。

イマチニブ時代とは

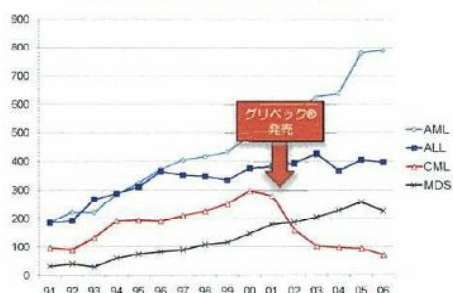


成人CMLの治療成績



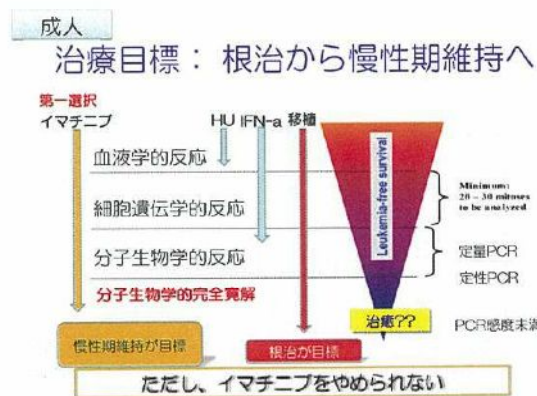
これは成人の CML 治療成績ですが、移植の成績とイマチニブの成績を比較したものです。移植は一昔前の成績ですが、移植時に CP-1 (第一慢性期) の患者さんの 10 年生存率は約 40%です。2000 年に始まった IRIS 研究というイマチニブの臨床試験では 7 年生存率が 86%です。時代の差があるので公平な比較ではないですが圧倒的な差があるため、今ではもう成人の治療では移植は行わずイマチニブの内服が主流になっています。

疾患別移植件数の推移



日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書

これは造血細胞移植学会が調べた移植件数です。他の白血病はむしろ増える傾向にあるのに、CML だけ 2000 年のところから移植件数が激減しています。これはこの時期にちょうどイマチニブ (グリベック®) が発売されたからです。



イマチニブが導入されてから、CML（慢性期）の治療に劇的な変化が起きました。成人では昔は、移植による根治を目指していました。ハイドロキシウレア（HU）やインターフェロン（IFN） α ではほぼ 100%病期進行してしまうからです。現在はイマチニブで慢性期の深い寛解状態を維持できるようになったので、移植で根治を目指す必要がなくなりました。慢性期を維持すればいいというのが今の成人の治療目標です。ただしイマチニブを中止

できないという問題は残っています。それに対して小児はどうであるべきか、ということを今日はお話したいと思います。

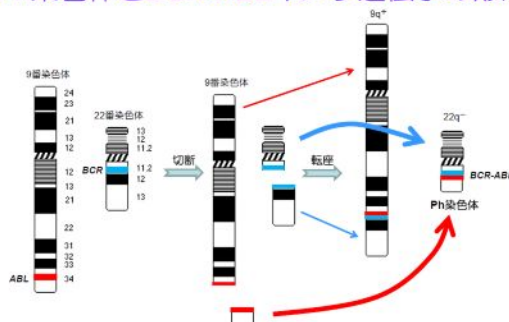
疫学

- ・ 好発年齢：40-50代
 - ・ 小児の白血病の2-3%
 - ・ 日本では新規発症例 年間約20人
 - ・ 危険因子：電離放射線
 - 放射線技師、原爆被爆者に多い
 - 薬物、化学物質、ウイルスは関与しない
- 大部分の患者ではCML発症の環境要因不明

まずは小児 CML の疫学です。CML は小児白血病の 2%から 3%で、すごくまれな病気です。好発年齢は 40、50 代で成人では珍しくありません。日本では18歳未満の新規発症は年間20人くらいです。CML になる要因は放射線だけがはっきりわかっています。大部分の患者では CML 発症要因は不明です。

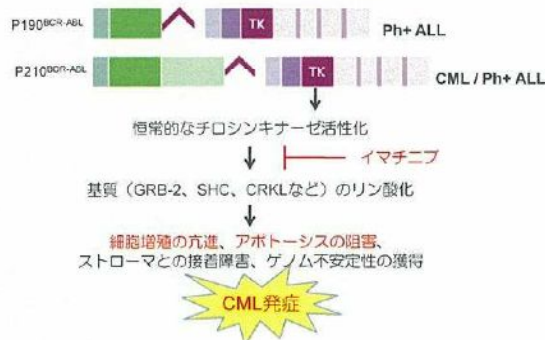
9 番染色体と 22 番染色体がこのように転座を起こしてできた、小さな 22 番染色体のことをフィラデルフィア染色体と呼び、CML の患者さんの 95%にみつかります。この転座で融合してできた遺伝子が *BCR-ABL* 遺伝子で、これは CML の患者さんの 100%にみつかり、CML を引き起こす原因遺伝子です。

Ph染色体とBCR-ABLキメラ遺伝子の形成

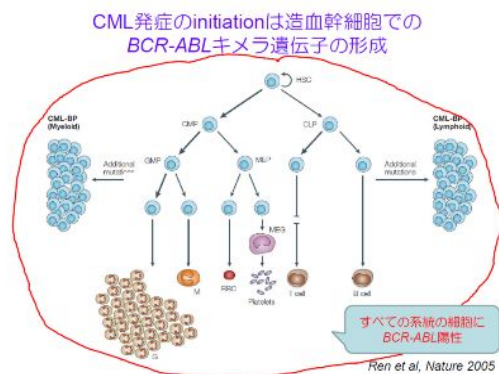


BCR-ABL 遺伝子が発生すると、P190 や P210 というたんぱく質が作られて、細胞の増殖を調整しているチロシンキナーゼという酵素が常に活性化されるようになります。その結果、細胞増殖が亢進したり、細胞

CMLの発症機構

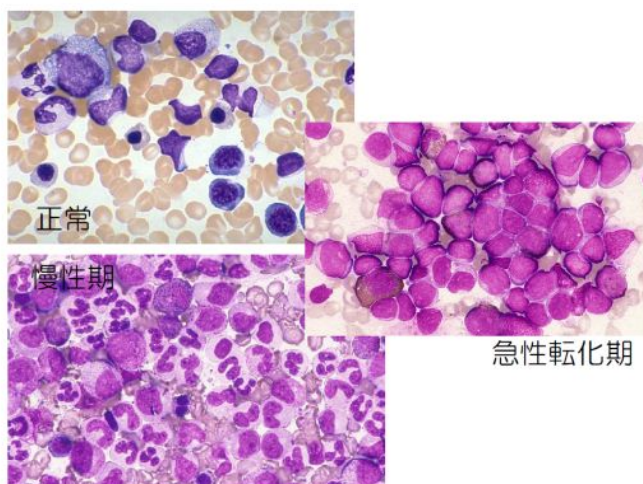


が死にくくなったりして CML が発症します。このチロシンキナーゼの活性を抑える薬がイマチニブであり、ニロチニブ、ダサチニブという同じ作用のある薬もすでに発売されています。チロシンキナーゼによる細胞増殖を抑えることによって CML 細胞の増殖を抑えるというのがイマチニブの働きです。



次に、CML はどんな病気なのか説明します。血液の細胞は幹細胞から、好中球、単球、赤血球、血小板、T 細胞、B 細胞といったそれぞれ大事な役割を持つ血球に分化(成長)していきます。CML が発症するにはこの幹細胞に *BCR-ABL* キメラ遺伝子が発生しなければなりません。*BCR-ABL* キメラ遺伝子をもつ CML 幹細胞は全ての系統の血球に分化できますので、全ての血球が *BCR-ABL* 陽性の血球に置き換

わっていくわけです。とくに骨髄系の細胞が増えていきます。これが慢性期の状態です。一方、少し分化した前駆細胞という細胞が新たな遺伝子異常を獲得すると、それ以上成熟できなくなり、未熟な前駆細胞が爆発的に増殖するようになります。これが急性転化の状態です。



これを実際の患者さんの骨髄で見ると、CML の慢性期は正常な骨髄と比較して、種々の血球が爆発的に増えています。急性転化すると血球が分化しなくなるため、未熟な白血病細胞が増えて、このように同じ形をした血球一色の像になります。これは急性白血病と同じ像で悪い状態なのです。同じ CML でも、慢性期には血球は増えますがその性質は保たれた状態、急性転化期には性質も変化してしまった状態で、慢性期よりはるかに悪性度が強いのです。

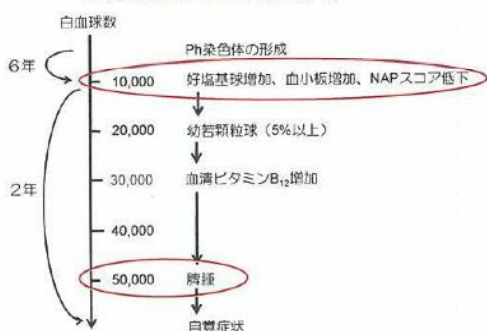
慢性期CMLの診断時
白血球数と脾腫の有無
～ 成人と小児の比較 ～

	IRIS試験 18歳以上 n=553 2000年～2001年	全国調査：CML委員会 18歳未満 n=145 1996年～2006年
診断時白血球数 (中央値)	17,900	150,000
脾腫	23%	76%

次に、診断についてお話します。成人と小児で慢性期 CML の診断時の白血球数と脾腫の有無の比較をしてみました。数字で分かるように、小児では成人よりもかなり遅れて診断されています。成人では白血球数が平均 17,900 で見つかるのですが小児では 15 万で見つかる

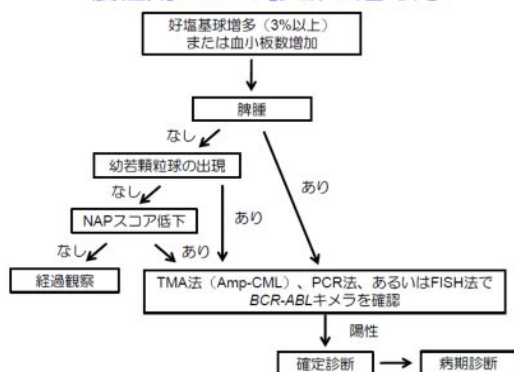
ります。また、脾腫はCMLでは有名な所見ですが、成人では23%の患者さんに見られるのに対し、小児では76%の患者さんに認めます。小児では進行してからCMLが見つかったことがわかります。それは、小児では採血による検診がないことと、小児科医がCMLの診断に慣れていないことが原因と思われます。

CMLにおける特徴的所見の出現順序と出現時期



これはCML発症までの経過です。フィラデルフィア染色体が造血幹細胞に発生してから6年ぐらい経過してようやく検査値の異常がでてきます。さらに脾臓が大きくなるまでは2年ぐらいかかります。成人では好塩基球や血小板が増加する初期に見られるのですが、小児では脾腫が出現する時期にならないと発見されないのが現状です。

慢性期CMLの診断の進め方



確定診断から病期診断へ

- 確定診断：
 - TMA法 (Amp-CML)、PCR法、あるいはFISHで、末梢血のBCR-ABLキメラを証明する。
- 病期診断：
 - ✓ ELNの判定基準を使用する。
 - ✓ 慢性期と診断するには髄外腫瘍がないことを確認する。
 - ✓ 急性転化期発症と急性白血球の鑑別は臨床的には重要でない。

CML病期判定基準

慢性期 (CP)
以下の移行期、急性転化期以外のもの

- 移行期 (AP)
以下の項目のいずれかに該当するもの
1. 末梢血もしくは骨髓中の芽球15-29%
 2. 末梢血もしくは骨髓中の芽球と前骨髄球が計30%以上 (芽球30%未満)
 3. 末梢血中の好塩基球20%以上
 4. 治療に関連しない血小板減少 (100,000/ μ l未満)

急性転化期 (BC)
髄外腫瘍* (肝脾腫、リンパ節腫脹を除く) の出現、もしくは末梢血、骨髓のいずれかで芽球30%以上
* 髄外腫瘍のみのBCの場合には、原則、生検での確認を要する。

小児科の先生向けに考えた診断の進め方です。何らかの目的で採血を行った時には、好塩基球の増加があるかどうか、血小板の増加があるかどうかを確認して、どちらか一方があれば脾腫があるかどうかを調べます。脾腫があればCMLの可能性が高いので、遺伝子検査を行います。脾腫がなくてもCMLは否定できないので幼若顆粒球を確認します。幼若顆粒球があればCMLが疑わしいので遺伝子検査を行います。PCRなどの検査でBCR-ABLキメラ遺伝子を証明したらCMLが確定します。

確定診断後には病期診断を行います。慢性期、移行期、あるいは急性転化期の診断は治療を決める上で必須です。病期診断にはEuropean Leukemia Netの基準が使われます。末梢血と骨髓所見が慢性期であっても、髄外腫瘍があると急性転化期になるので皮下腫瘍などがなければ丁寧に診察します。

病期はスライドの基準にあるように身体所見や検査データを確認して判定します。移行期の判定では好塩基球増多や血小板減少の有無を見

リスク分類（慢性期） 診断時warnings

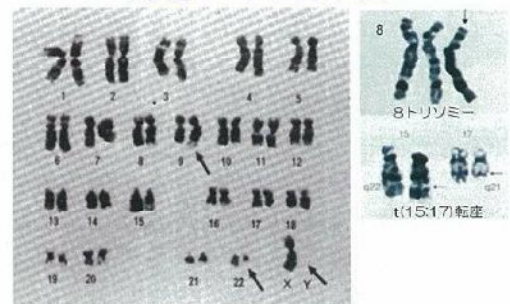
- ・ Ph染色体陽性細胞における付加的染色体異常
→ 骨髓Gバンド分染法
- ・ Sokalスコア/Hasfordスコア
→ 末梢白血球分画と正確な脾臓の計測（季肋下）
- ・ del 9q+の有無
→ 末梢血（または骨髓）FISH法

フィラデルフィア染色体以外の異常は付加的染色体異常と呼ばれ、例えばこのように、Y 染色体が消失していたり、8 番染色体が 3 本に増えていたり、別の染色体転座を認めたり、このようなさまざまな付加的染色体異常が見つかり、慢性期でもやや進行した状態にあり、病期進行する可能性が高いので注意しなければなりません。

逃さないことが重要です。

慢性期の患者さんでは warnings という診断時の評価があるため、診断時の骨髓検査でフィラデルフィア染色体以外の染色体異常がないか確認したり、Sokal スコアや Hasford スコアと呼ばれるリスクスコアを計算して、warnings に該当しないかチェックします。

付加的染色体異常
（骨髓Gバンド分染法）



小児CMLの治療成績



JPLSG CML委員会による
全国調査（2007年）

1996年～2006年に診断された
18歳未満のCML 166例

これからは小児 CML の最近の治療成績をお話しします。JPLSG CML 委員会では一昨年に全国アンケート調査を行いました。1996 年から 2006 年の 11 年間に診断された 18 歳未満の CML の患者さん 166 人に協力して頂きました。

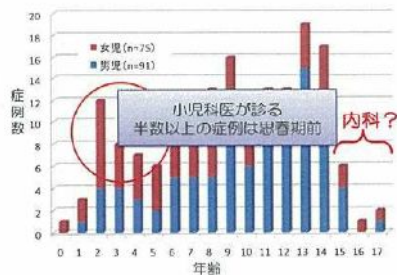
患者背景



・ 男女比	91 : 75 (1.21)
・ 診断時年齢	11か月～17歳7か月
・ 診断時期	
～2001年	80例
2002年～	86例
・ 診断時病期	
慢性期	146例 (88.0%)
移行期	9例 (6.2%)
急性転化期	1例 (6.6%)
・ 観察期間	
中央値	1,434日 (176～4,128日)

男女比では男児が少し多く、年齢の幅は 11 か月から 17 歳 7 か月。2001 年以前と 2002 年以降で分けると患者数は半々くらい。慢性期 88%、移行期、急性転化期は 6%ずつ。これは教科書の記載と同じ数字です。観察期間は 1400 日くらいでした。

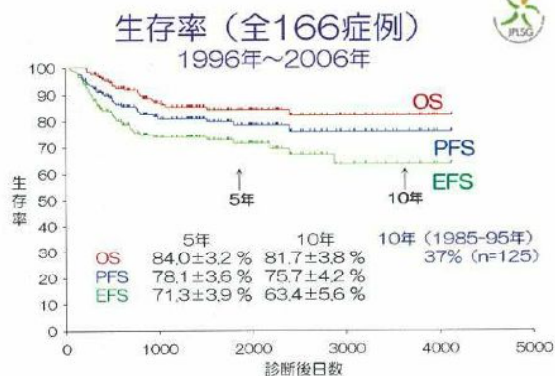
小児CMLの年齢・性別分布



年齢と性別分布で特徴的なのは、2、3歳の幼児にもCMLは発症することです。半数以上の小児の患者さんは思春期前の年齢であり、この事実を知っておくことは小児CMLの治療を考える上で重要です。15歳から17歳が少ないのは小児科にかかっていないせいです。

移植患者数の推移に関して最初に学会のデータ（ほとんどが成人）をお示しましたが、小児においても最近移植件数は少なくなっています。昔は移植しない患者さんはほとんどいませんでした。移植しない患者さんが増え始めたのはグリベックが発売されてからです。移植するのは、第二慢性期以降の慢性期や移行期・急性転化期の患者さんに限定されてきました。成人と同様の傾向です。

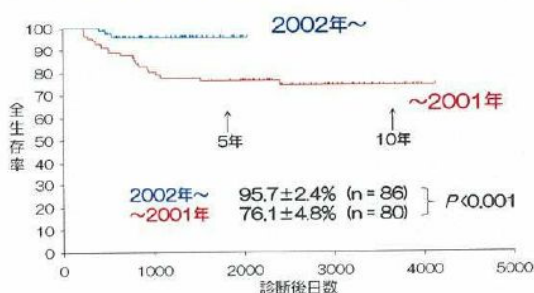
小児CMLの患者数、移植数の推移



これは、1996年から2006年の間に診断された患者さん全体の生存率です。OS（全生存率）はとにかく生存している確率、PFS（無増悪生存率）は移行期・急性転化期に進行しないで生存している確率、EFS（無イベント生存率）はイベントが発生しないで生存している確率です。10年の全生存率は1985年から1995年が37%であったのに対し、1996年から2006

年では82%まで上昇しています。

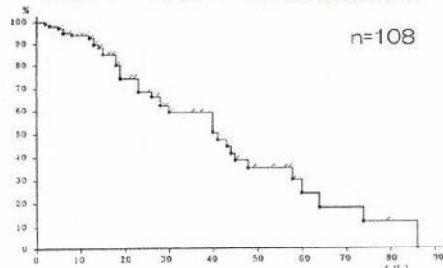
年代別の5年OS（全166症例）



さらに、最近の11年間で2002年以降と2001年以前に年代別に分けました。5年全生存率は2001年以前では76%だったのが2002年以降では96%に上昇しています。治りにくい病気だったのが、ほとんどの患者さんの命が救われるようになってきたというのが最近の傾向です。2002年以降に小児の成績が向上した要因はふたつ

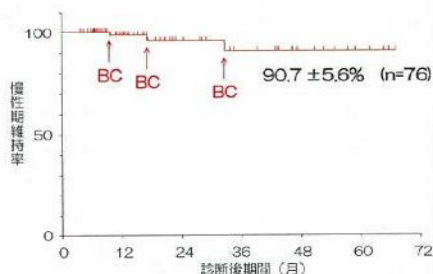
あります。イマチニブ導入後、慢性期の深い寛解状態を維持できるようになったこと、および移植成績が向上したことです。

イマチニブ導入前の慢性期維持率
1985年～1995年（CML治療研究会）



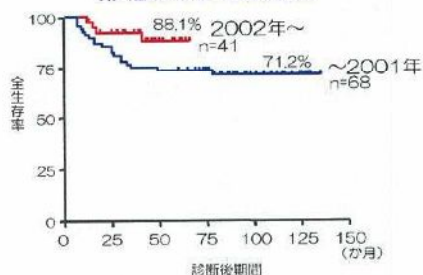
イマチニブ導入前の1985年から1995年までの11年間では、移植なしで慢性期を維持する患者さんはほとんどいませんでした。このように10年もたつと慢性期の患者さんはいなくなります。

初期治療イマチニブ症例の慢性期維持率



一方2002年以降、最初にイマチニブから治療を開始した患者さんだけを集めて解析しますと、72か月の間に急性転化した患者さんは76人中3人しかいませんでした。イマチニブで治療することによってほとんどの患者さんが慢性期を維持できるようになりました。イマチニブが発売されたのは、2001年12月のため、2002年以降はほとんどの患者さんがイマチニブを使っています。

移植年代別5年全生存率
(移植あり全109症例)



さらに、2002年以降イマチニブの導入とともに、移植成績も向上しました。移植した患者さんだけを集めて解析しますと、5年全生存率が2002年以降は90%近くまで上がっています。イマチニブが導入された2002年以降、ほとんどの患者さんが慢性期を維持できるようになり、さらに移植で命を落とすことも少なくなりました。

移植時慢性期の症例は
生着不全、移植関連死を避けることが重要！

移植時病期	CP1 n=75	higher CP n=25	AP/BC n=9
生着			
あり	71	21	8
なし	4 (5%)	3 (12%)	1 (11%)
再発			
あり, AP/BC	1 (1.3%)	1 (4%)	4 (44%)
あり, CHR消失	2	1	0
あり, CCyR消失	4	1	0
なし	68	22	5
転帰			
生			
イマチニブ継続	63	20	3
二次がん	6	3	0
死亡			
移植関連死	1	0	0
原病死	12	5	6
	12	5	4
	0	0	2

では、移植成績を向上させるにはどのような条件が必要なのでしょう？移植を行った109人の患者さんの成績です。CP1というのは移植時に第1慢性期の患者さん、Higher CPというのは移植時に第2慢性期以降の慢性期の患者さん、AP/BCは移植時に病期進行していた患者さんを表します。ここで注目してほしいのは死亡原因

です。第一慢性期の患者さんの死亡原因で一番多いのは移植関連死です。CML の病気自体で亡くなった患者さんは一人もいません。全員移植のために亡くなったということです。Higher CP という第二慢性期で移植を行った場合でも同様の結果です。病期進行時の移植では移植関連死だけでなくCMLが再発してCMLで亡くなった人もいます。まとめると、移植時に慢性期であればCMLの再発は心配なく、むしろ移植による感染症、臓器障害、GVHDなどの合併症が主な死因になります。慢性期では、移植関連死を少なくすれば移植成績は向上することになります。生着不全は移植関連死の原因となりますが、第二慢性期以降の慢性期や病期進行した患者さんでは生着不全が目立ちます。これらの患者さんでは生着不全を防ぐことが移植成績の向上につながります。

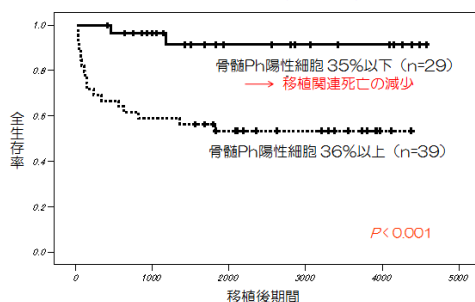
非血縁者間同種骨髄移植の解析



•対象
1993年～2006年
骨髄バンクを介した同種骨髄移植
移植時20歳未満
小児慢性期CML 88症例

これは骨髄バンクにお願いしてデータを利用させていただいた解析です。1993年から2006年に移植が行われた移植時20歳未満の患者さんを対象としました。慢性期の患者さんのデータだけお示ししますので、これ以降は慢性期の患者さんに対する非血縁ドナーからの移植のデータと考えて下さい。

移植時細胞遺伝学的反応の影響 全生存率（慢性期：非血縁移植）



移植時に、骨髄のフィラデルフィア染色体陽性細胞が35%以下(MCyRと呼びます)の患者さんと36%以上患者さんの比較では全生存率にこのように顕著な違いがありました。非血縁ドナーからの移植でもMCyRを達成していれば9割くらいの全生存率が得られることがわかりました。できるだけ深い寛解状態で移植するのが良い結果を得る条件となります。

移植時病期別 5年全生存率 Myeloablative vs. RIST



移植時病期	CP1	Higher CP	AP/BC
Myeloablative	82.1% (n=64)	76.7% (n=22)	30.0% (n=8)
RIST	90.9% (n=11)	100% (n=3)	0% (n=1)

次に移植関連死を減少させる方法として、前処置を弱くした移植(RISTと呼びます)の成績を、骨髄破壊的な前処置の移植(Myeloablativeと呼びます)と比較しました。症例数は少ないですが、移植時にCP1(第一慢性期)だとRISTの5年全生存率がMyeloablativeに劣ることはありません。有意差はないですが、むしろRISTの方が良いかも知れません。Higher CP(第2慢性期以降の慢性期)でもRISTは100%生存しています。移植時に慢性期の患者さんでは、前処置を弱めたからと

いって生存率が下がる訳ではなく、むしろ上がるかもしれません。それは再発率が上昇せず、かつ移植関連死が減少するからと考えられます。病期が進行した移行期や急性転化期に移植する場合には、前処置を弱めてしまうと再発が増えることによって生存率が下がってしまうので RIST は好ましくありません。小児の CML では慢性期で移植を行うなら、骨髄破壊的な移植 (Myeloablative) ではなく RIST で十分、むしろ RIST の方が良いと考えられます。

RIST 後治療例



1. 移植時 CP1 (MMR)
移植後 2 年 4 か月、皮膚 cGVHD にタクロリムス内服中
2. 移植時 CP2 (CCyR)
生着不全。イマチニブで寛解し、
移植後 5 年 11 か月、イマチニブ内服中

ただし、RIST を行った患者さんの中には移植後も何らかの治療を続けている人がいます。例えば、移植後 2 年 4 か月たっても皮膚の慢性 GVHD に対しタクロリムスを内服し続けている患者さんがいました。イマチニブを中止できたのはよいのですが、治療が必要な別の病気になってしまったのです。もう一人は第二慢性期で RIST を行った患者さんですが、

生着不全になってしまいました。その後、CML が再発してイマチニブを再開しています。幸い CML は落ち着いていますが、移植後 5 年 11 か月経ってもイマチニブを内服し続けています。RIST を選択したからといって絶対にイマチニブをやめられるわけではなく、また移植合併症に対し別の薬を内服しないといけなくなる患者さんもいるのです。RIST を行って移植合併症で死亡する患者さんさえいます。そのため、イマチニブの効果が良好な患者さんには RIST であっても移植は選択しにくいのです。

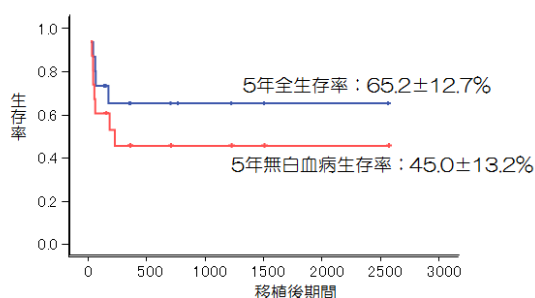
非血縁者間臍帯血移植の解析



- 対象
1998 年～2006 年
臍帯血バンクを介した非血縁者間 CBT
診断時 20 歳未満
小児 CML 15 症例 (男 8 例、女 7 例)

次は、臍帯血移植についてお話しします。CML は移植までの時間的な余裕があるため、臍帯血移植を選択されることは少ないのですが 臍帯血もうまく条件を選べば十分移植ソースとして選択肢にあがります。日本さい帯血バンクネットワークのデータを調べました。

5 年生存率



1998 年から 2006 年に移植が行われた移植時 20 歳未満の 15 症例 (移行期・急性転化期を含みます) の解析です。15 症例まとめて全生存率を出すとあまり良くありませんでした。5 年全生存率で 65% くらい。再発しないで生存している確率 (無白血病生存

死因

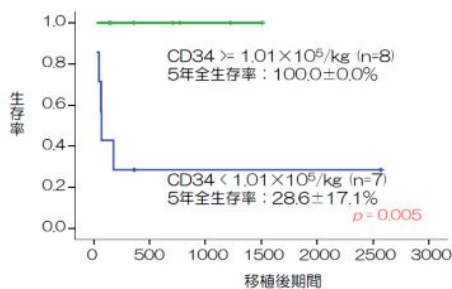
再発	1
移植関連死亡	4
拒絶	(1)
細菌感染	(1)
慢性GVHD	(1)
不明	(1)
合計	5



率)が45%程度でした。ただし条件を選べば、良い成績が得られるのです。

その条件をお話しする前に、臍帯血移植後の主な死因を見てみましょう。CMLの移植では臍帯血移植でも再発より移植関連死が多いことがわかります。

輸注CD34陽性細胞数



次に、臍帯血移植の成績を向上させる条件ですが、臍帯血移植は一般に骨髓移植と比較して生着が遅い傾向があります。細胞数を多く輸注することによってそれをカバーできる可能性があります。このスライドは、輸注するCD34陽性細胞の数を多い群と少ない群に分けて、5年全生存率をみたものです。細胞数の多い群は100%で、少ない群は28%しかありませんでした。十分な輸注細胞数のほか、女性をドナーとしないこと(ただし男児のみ)、移植時に慢性期であること、1回目の移植であることが臍帯血移植を行う上で良い条件でした。

初期治療イマチニブ66症例の解析

男女比	1.2 (男 36例、女 30例)
診断時年齢	9歳2か月 (11か月~15歳11か月)
イマチニブ開始投与量	中央値 292 mg/m ² (74~403) 260 mg/m ² 以上の症例は44例 (67%)
診断時からの観察期間	中央値 873日 (176~1999日)



次は少し移植の話から離れて、最初の治療をイマチニブから始めた慢性期CML 66人の解析を紹介します。途中で移植した患者さんのデータも含まれます。中央値年齢は9歳。イマチニブの標準開始量は260mg/m²ですが、2/3はそれ以上の量で始まっています。観察期間の中央値は約900日、一番長い人で1,999日フォローされています。

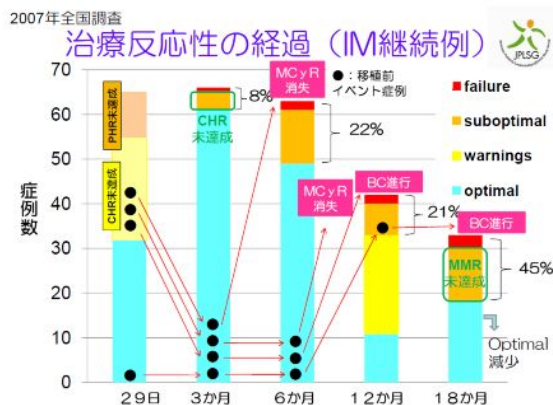
判定基準達成率 (ガイドライン)

達成率		
CHR達成	3か月 (Optimal)	61/63 (96.8%)
	最終	64/65 (98.5%)
PCyR達成	6か月 (Optimal)	51/64 (79.7%)
	最終	61/64 (95.3%)
CCyR達成	12か月 (Optimal)	45/54 (83.3%)
	最終	52/64 (81.3%)



このスライドはイマチニブ開始後の血液学的および細胞遺伝学的効果の達成率を示しています。このCHR、PCyR、CCyRという言葉は難しいですが、治療を受ける際に理解しておく必要があります。CHRというのは血液学的完全寛解と言って末梢血のデータが完全に正常になり、かつ脾腫がなくなることです。PCyRは骨髓検査で、フィラデルフィア染色体の割合が35%以下に低下することで細胞遺伝学的部分寛解と呼ばれます。CCyRはフ

イラデルフィア染色体の割合が0%になることで細胞遺伝学的完全寛解と呼ばれます。ガイドライン(2007 年版)では、これらを達成する時期がそれぞれ、3 か月、6 か月、12 か月であれば良好な反応としています。ここではそれぞれの時期でイマチニブに良好な反応を示した患者さんの割合を示しています。12 か月の時点でイマチニブに良好な反応をしている患者さんは8割で成人と同様の成績が得られています。



このスライドは、治療をイマチニブから始めた66症例がイマチニブを内服し続けてどのような治療反応の経過をたどったかをまとめたものです。これは3か月、6か月、12か月、18か月のタイミングでイマチニブの反応を見ているのですが、水色と黄色はoptimal responseという良好な反応を示しています。最初はoptimalの症例が多いのですが、段々このように下がっていきます。

18か月では分子生物学的寛解(MMRと呼びます)になることがoptimalの条件ですが、オレンジ色のように達成できていない患者さんが多いです。この群はsuboptimal responseと判定され、イマチニブ増量の適応になります。ただし、同じsuboptimal(オレンジ色)でも18か月の方が3か月よりも成績が良いため、イマチニブの副作用が強い場合には増量しない選択肢もあります。●は増悪イベントを表します。イマチニブ内服中に増悪イベントが起きた患者さんが4人いました。この4人が3か月、6か月、12か月でイマチニブにどんな反応の経過を示したかは赤い矢印でわかります。12か月にsuboptimal responseだった1例を除いて、3例はoptimalからいきなり、MCyR消失や病期進行といった増悪イベントを起こしています。このような増悪は成人で少ないことですが、小児では注意すべきと考えます。Optimal responseからの増悪を予測する方法として、29日の反応に着目してみました。Optimal responseからいきなり増悪イベント起こした3例は29日でCHRを達成していません。29日は成人ではイマチニブの判定時期として推奨されていないのですが、小児では29日もイマチニブの反応を見る重要な時期だと考えます。2010年版のガイドラインでは6週を判定時期としています。

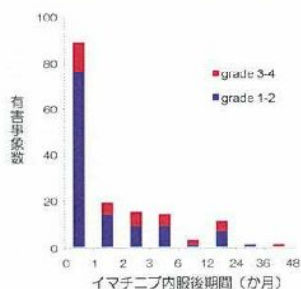
イマチニブ内服中の有害事象

(n=66)

血液毒性	全グレード(%)	3以上(%)
顆粒球減少	25.8	15.2
血小板減少	25.8	9.1
白血球減少	18.2	9.1
貧血	31.8	4.5
非血液毒性	全グレード(%)	3以上(%)
CK値上昇	13.6	7.6
嘔吐	15.2	0
筋肉痛	18.2	6.1
発熱	12.1	1.5
悪心	10.6	0
疲労	9.1	1.5
胸やけ・消化不良	6.1	1.5
皮疹	12.1	0
関節痛	7.6	1.5
頭痛	4.5	0
痙攣	1.5	1.5
腹痛	1.5	0
咽頭痛	1.5	0
上下肢痛	1.5	0

次に、イマチニブの有害事象です。起こりやすい有害事象の種類は成人と同様ですが、全体の頻度は成人より少ない結果が得られました。外国の小児の成績でも成人より少ない傾向があります。成人と異なるところは、個別の有害事象でCK(クレアチニンキナーゼ)の上昇が多いことです。グレード3以上の重度の

有害事象の起こる時期



CK 値上昇が 7.6%というのは成人にはありません。さらに、筋肉痛も成人より多いです。CK は筋肉から出てくる酵素ですが、筋肉関連の有害事象が小児には多いという印象を持っています。

有害事象の起こる時期はイマチニブ開始から 1 か月、2 か月が多く、成人と同じです。

最終治療状況

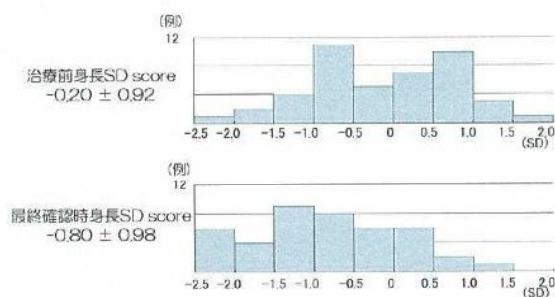
	移植群	非移植群
症例数	26	40
死亡数	3 (移植関連)	0
生存数	23	40
現況		
CML 治療中	0	40
その他治療中	6 (26%)	0
無治療	17 (74%)	0 (0%)



これは治療をイマチニブで開始した患者さんの最終調査時の状況を示しています。途中で移植した患者さんが 26 人、移植しなかった患者さんが 40 人いました。移植しなかった 40 人は全員生存しています。イマチニブはやめられないので全員イマチニブを内服しています。移植した 26 人の中に死亡した 3 人がいます。死因は CML の再発でなく移植関連死です。さらに注意すべきは、

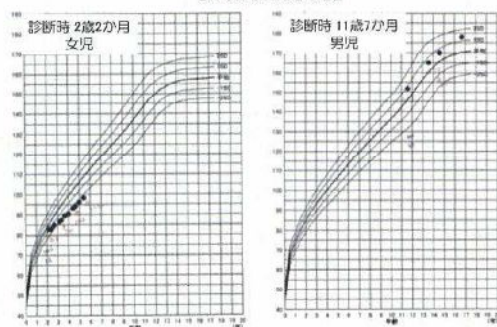
移植したからといって必ずしも治療をやめられるわけではなく、GVHD や内分泌異常など種々の移植合併症の治療を行っている患者さんが全体の 1/4 いました。

イマチニブによる成長障害



次に、イマチニブによって起こる成長障害についてお話します。イマチニブ開始前の身長とイマチニブ内服中に最終確認した身長の SD スコアを比較すると、イマチニブを開始後の方が、身長の伸びが悪くなり、これはイマチニブにより成長障害が起こることを表しています。

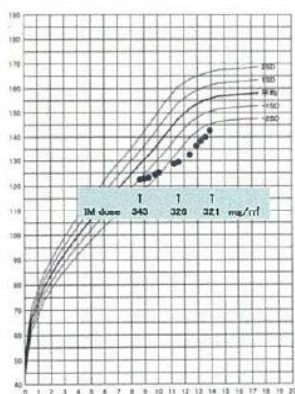
【成長曲線例】



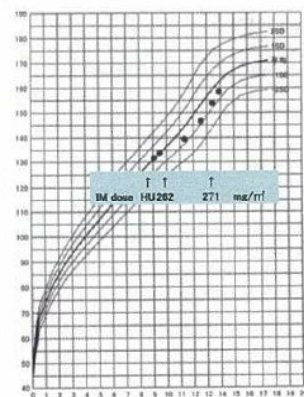
個々の患者さんの成長曲線をみると、例えば 2 歳 2 か月の女児では、イマチニブ開始後、本来沿って上がっていくべき曲線から下の曲線へと下がっていています。これは身長の伸び率が下がっていることを表します。一方 11 歳の年長児では、このように全く成長障害が起こっていません。すべての患者さんを調べてみて、思春期年齢に入った年長児ではほとんど成長障害が起こらず、年少児ではほぼ全員に成長障害が起こることがわかりました。

年少児の親御さんは成長障害が心配になると思うのですが、内服を続けていると、成長障害が次第に緩和されていく傾向がありました。とくに思春期年齢に達したところで、回復する傾向がありました

834-2
8歳8か月 女児

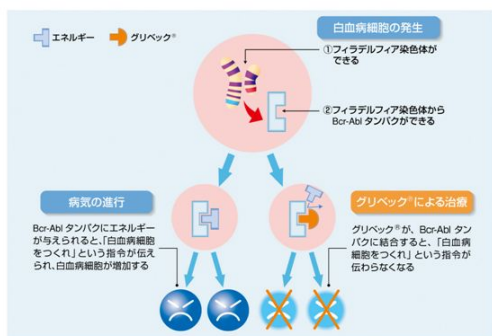


002-2
9歳5か月 女児



したので、最終身長は日常生活に支障が出るような身長にはならないかも知れません。本来到達したであろう身長まで回復することは難しいかも知れませんが、移植を行うと予測できない合併症が起こる可能性があるため、成長障害を理由として移植を行うのは勇気のいる選択となります。

CMLとは グリベック®は、慢性骨髄性白血病の原因タンパクのはたらきを阻害します



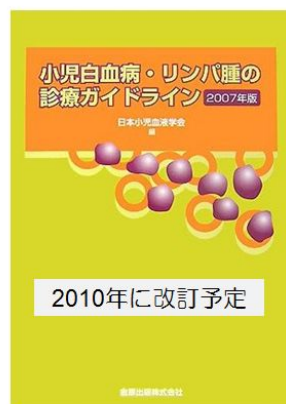
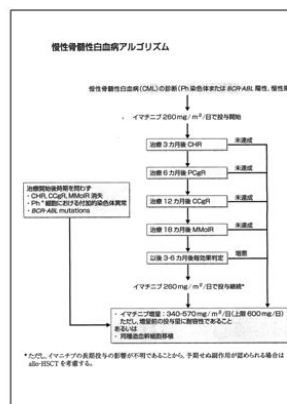
10

GL3665 (N002)

最後に治療のお話をします。このスライドはノバルティスのパンフレットから引用したイマチニブの作用機序です。イマチニブがCMLにどのように効くのかは皆さん、担当の先生からご説明されご存知だと思いますのでスライドだけお示しします。これからは、小児慢性期CMLの標準的治療をご説明していきます。

小児CML診療ガイドライン

治療の基本は日本小児血液学会のガイドラインです。このようなガイドラインが発売されていますが、この内容は簡潔に2、3ページにまとめられているため、これだけで治療することはできません。そこで、JPLSG CML委員会ではガイドライン治療を補足するためにガイドライン解説を作成してします。



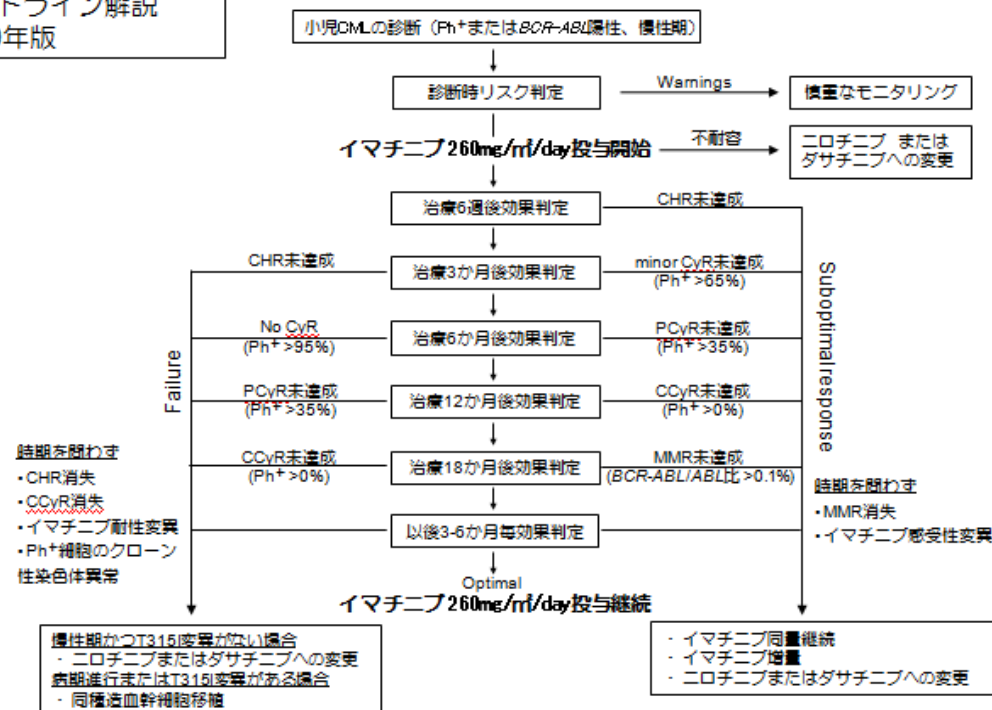
小児CML診療ガイドライン解説



JPLSG CML-08参加施設に配付	
CML-08参加のための治療ハンドブック (ガイドライン解説)	1. 目的 2. 対象患者 3. 治療方針の決定 4. 治療の開始 5. 治療の経過観察 6. 治療の終了 7. 治療の副作用 8. 治療の費用 9. 治療の倫理 10. 治療の将来 11. 治療のまとめ

ガイドライン解説は非売品で、JPLSG CML-08 という臨床研究に参加している施設の先生にのみ配付しています。標準的治療が改訂されるごとに、内容が改訂されていて、最新は2010年版です。

小児CML（慢性期） ガイドライン解説 2010年版



ガイドラインでは、成人の European LeukemiaNet の推奨案のように、イマチニブ開始後のある一定のタイムポイントで達成すべき寛解レベルを決めて、その達成度によりイマチニブの効果を optimal response、warnings、suboptimal response、failure に分けて判定します。2010年の最新版では、optimal response はイマチニブ同量継続、suboptimal response はイマチニブ同量継続または増量、またはニロチニブ/ダサチニブに変更、failure はニロチニブ/ダサチニブに変更が推奨されています。これらの全ての薬剤に耐性の場合には移植を選択しなければなりません。耐性の有無を確認するには BCR-ABL 遺伝子の変異解析を行います。治療を変更する場合にはその前に、処方された量を正確に内服できていたかどうかを確認すること

も大事です。怠薬や減量は CML 増悪の主な原因です。CML の治療はアップデートが早く、標準的治療が頻繁に改訂されていきますので、担当の先生に治療の現状をつねに確認してもらう必要があります。

治療の実際

1. 260 mg/m²/日（成人400mg/日相当）から開始。
2. グリベック® 100 mgの錠剤を2分割して0.5錠（50 mg）単位で切り上げ、260 mg/m²以上の内服量を確保。
3. 思春期前の症例は成長障害が起きやすい。最初の3年間は病期進行を含むイベントの頻度が高いため、安易に減量しない。微量調整が可能であれば、260 mg/m²までの減量を検討する。
4. 現時点では再発のリスクなくイマチニブを中止することはできない。
5. 怠薬は危険。処方量の確実な内服が重要。

ガイドライン解説に記載された治療の実際を少し説明します。イマチニブの量は成人標準量の 400mg 相当の 260mg/m²/日から開始します。グリベック®錠は2分割できるため 50mg 単位で切り上げて 260mg/m² 以上の内服を確保してください。年少児では 50mg 単位で用量調整すると、350mg/m² 程度の過剰量になりがちです。成長障害などの副作用がある

場合には、260–300mg/m² になるよう水に溶いて調整する必要があります。水に溶解すると苦いため、リンゴジュースに溶かしてみることもできます。イマチニブ開始後まもなくは、胃腸症状や筋肉痛など辛い副作用が見られることがありますが、最初の 3 年間は病期進行を含む増悪イベントの頻度が高いので、がんばって内服することが大切です。それでもイマチニブを内服できなくなった場合には、ニロチニブまたはダサチニブに変更するとうそのように副作用が消えることが多いです。それぞれの薬に起こりやすい副作用があるので薬の選択は担当医と相談して決めてください。イマチニブ（ニロチニブまたはダサチニブ）はいつまで続けるのか、患者さんにとって一番知りたい疑問と思われますが、残念ながら現状ではイマチニブを中止することはできません。正確には、どんな患者さんがイマチニブを止められるのかわかっていません。現在イマチニブの中止試験が成人で行われています。また、イマチニブで根絶できない CML 幹細胞を根絶する治療薬の開発も進められています。今は無理ですが、将来イマチニブを中止できる日が来るよう、CML 委員会では多くの患者さんにご協力いただき、小児 CML の臨床研究を進めて参りたいと思います。

最後に、小児 CML の治療方針について私の考えをまとめます。治療反応が良好であれば、イマチニブを継続するのが基本です。今はイマチニブを中止できませんが、将来、減量や中止基準が明らかになる可能性があります。治療を中止するために、ニロチニブやダサチニブが使われるようになるかもしれません。イマチニブの効果が弱いとき、または副作用が強いときにはニロチニブまたはダサチニブに変更してください。移植は 100%の安全を担保できません。調子のいいときには無理をしないというのが原則です。一方、ニロチニブやダサチニブの効果が弱いとき、耐性変異が見られたときには移植を行う勇気も必要です。年少児の成長障害は気になりますが、現状では生命リスクを優先して成長障害を理由とした移植をお勧めしません。今日はお話しできませんでしたが、初発時に移行期または急性転化期と診断された

患者さんはイマチニブ、ニロチニブまたはダサチニブで慢性期に戻してから、再び病期進行する前に早期に移植を行います。移植しないで良い状態を保つのは難しいです。

以上で、小児 CML の講演を終了いたします。