

2023年5月15日

新潟大学

T細胞性急性リンパ性白血病治療の改善

— 成人と小児の多施設共同臨床試験の結果 —

新潟大学医歯学総合病院小児科が参加した、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）が国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受けて共同で実施した急性リンパ性白血病に対する臨床試験の結果が、科学誌「Lancet Haematology」に受理され、2023年5月8日にオンラインで発行されました。本研究により、従来成績が悪かったT細胞性急性リンパ性白血病（注1）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0歳から25歳までの小児とAYA世代（注2）を対象としており、本研究の結果、T細胞性急性リンパ性白血病を発症した多くの小児、AYA世代の患者を救うことができるようになりました。本研究では新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野の今井千速准教授（病院教授）が研究運営に重要な役割を果たし、共同筆頭著者として結果の解析および執筆を担いました。

【本研究成果のポイント】

- 従来、T細胞性急性リンパ性白血病の生存率は約70%程度でしたが、全国125施設が参加した多施設共同臨床試験により、3年後の無イベント生存率（治療不応や再発なく生存する割合）86.4%、全生存率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。
- ネララビンという新薬を用いたこと、従来からあるL-アスパラギナーゼやデキサメタゾンの投与方法を工夫したことなどが、治療成績の改善につながったと考えられます。
- この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いに影響を与えることが予想されます。

1. 研究の背景

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600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、日本におけるT細胞性急性リンパ性白血病の治療成績は悪く、2006年から2010年に発症した15歳未満の小児においては3年の生存率は71.0%であり（Horibe K, et al. International Journal of Hematology）、成人においてはさらに不良でした。

II. 研究の概要と成果

この 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、3 年後の生存率は 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、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% へと 10% 以上も成績が向上しました (図 1, 2)。これらの理由として、ネララビンという新しい薬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 3) や同種造血幹細胞移植 (注 4) を受ける患者の割合を減らすことができ、成長期にあるこどもの長期にわたる副作用を軽減できました。

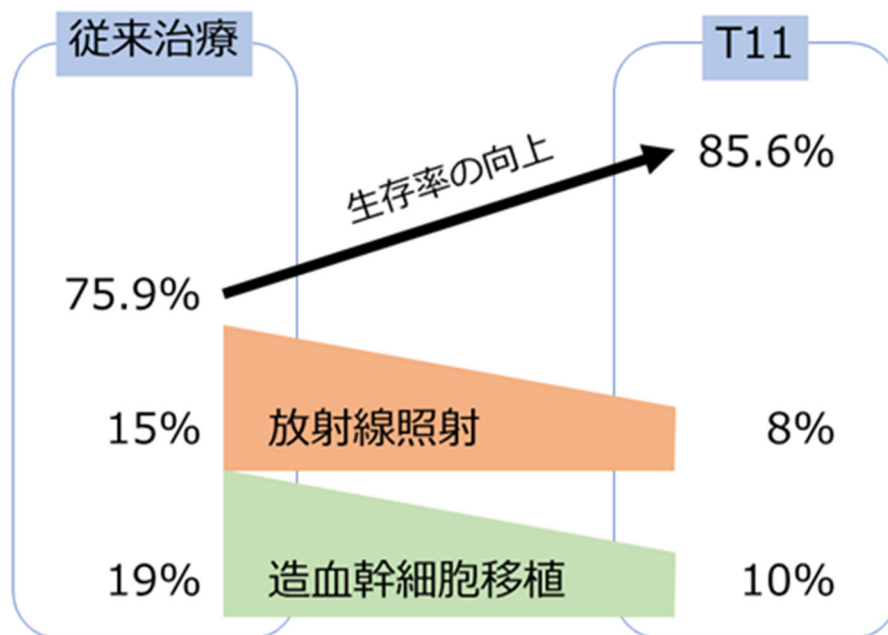


図 1 結果のポイント

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。

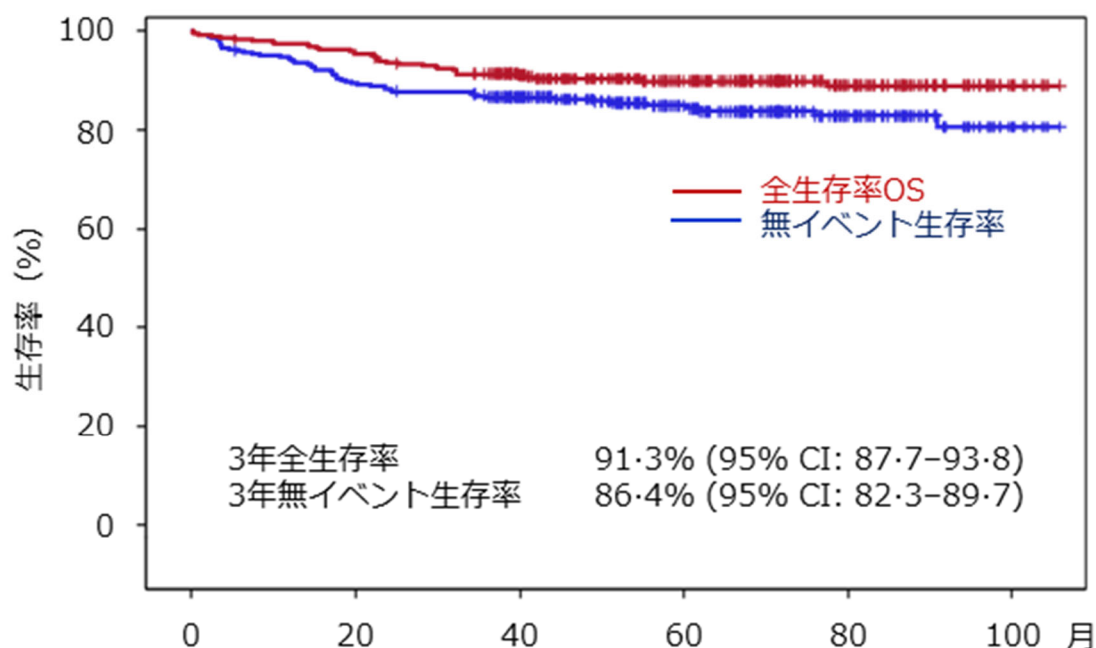


図2 治療成績（3年全生存率、3年無イベント生存率）

IV. 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0歳から65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。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2023年5月8日、科学誌「Lancet Haematology」のオンライン版に掲載されました。

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

著者：Atsushi Sato, Yoshihiro Hatta, Chihaya Imai, Koichi Oshima, Yasuhiro Okamoto, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Takashi Fukushima, Toshinori Hori, Nobutaka Kiyokawa, Motohiro Kato, Shoji Saito, Kenichi Anami, Tatsuhiko Sakamoto, Yoshiyuki Kosaka, Souichi Suenobu, Toshihiko Imamura, Akiko Kada, Akiko M. Saito, Atsushi Manabe, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Katsuyoshi Koh, Arata Watanabe, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe
（下線は共同筆頭著者）

doi: 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（JCCG）と日本成人白血病共同研究機構（JALSG）の共同研究で、北海道大学小児科の真部淳教授、宮城県立こども病院血液腫瘍科の佐藤篤科長、日本大学医学部附属板橋病院血液・腫瘍科の八田善弘教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野の今井千速准教授、埼玉小児医療センター血液・腫瘍科の大嶋宏一医長、鹿児島大学小児科の岡本康裕教授らを中心とするチームで行われた成果です。本研究は、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）T 細胞性急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病は血液のがんで、成人よりも小児・思春期に多く発生する病気です。急性リンパ性白血病のうち 80～85%は「前駆 B 細胞性」に分類され、「T 細胞性」、すなわち T リンパ球（または T 細胞）由来の白血病（血液のがん）は 10～15%を占めています。「T 細胞性」は前駆 B 細胞性と細胞の由来が異なるため抗がん剤治療の効き方が相対的に悪く、前駆 B 細胞性と比べると一般に難治性であることが知られています。

（注 2）AYA 世代

Adolescent（思春期）と Young Adult（若年成人）の頭文字をとって、AYA 世代という呼称が、小児と成人の狭間の世代である「思春期・若年成人」を表すのに用いられています。

「AYA」は日本ではアヤ、英語ではエイワイエイと読みます。

（注 3）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、稀に二次性脳腫瘍の発生が問題となっています。

（注 4）同種造血細胞移植

白血球の型が一致した健康成人から骨髄を採取し、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（骨髄移植）。骨髄のかわりに、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、移植を行わずに治療を目指す治療法には高い意義があります。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

准教授 今井 千速 (いまい ちはや)

E-mail : chihaya@med.niigata-u.ac.jp

【広報担当】

新潟大学広報事務室

TEL : 025-262-7000

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp