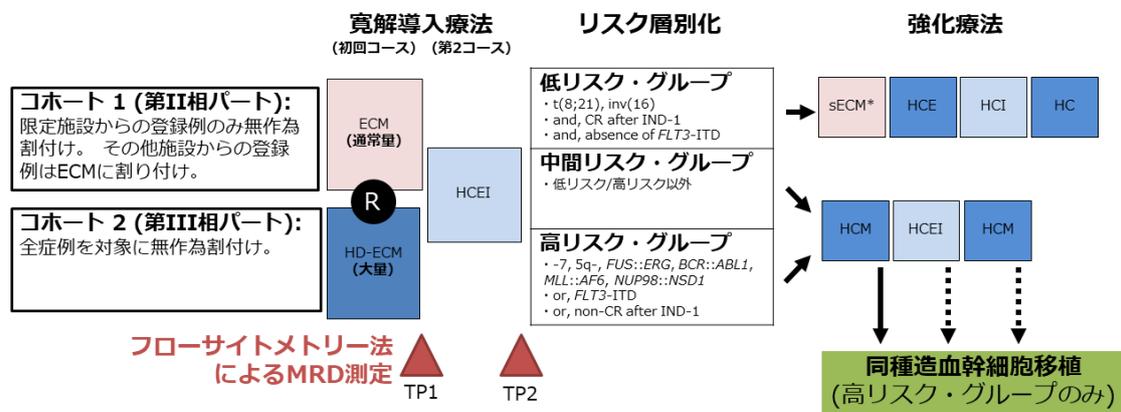


小児の急性骨髄性白血病の治療成績が向上 微小残存病変（MRD）の測定結果を利用した最適な治療の実現へ ～3年無イベント生存率 63%、3年全生存率 80%に～

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）小児がんセンターの富澤大輔、京都大学 大学院医学研究科（所在地：京都市左京区吉田近衛町、総長：湊長博）の足立壮一・平松英文・田中司朗、三重大学 医学部附属病院（所在地：三重県津市江戸橋、学長：伊藤正明）の岩本彰太郎らが中心となり、特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ（JCCG）が小児急性骨髄性白血病（AML）¹に対する臨床試験（臨床試験名：AML-12）を実施しました。本試験では18歳までの小児AML患者を対象に、初回の化学療法コースにおいて、AML治療で最も重要な抗がん剤であるシタラビンの大量療法と通常量療法の優劣について無作為比較試験²が行われました。さらに、白血病の再発予測因子として、通常の検査法では判定が困難な微小なレベルの残存白血病をフローサイトメトリー法³で検出する、微小残存病変（MRD）⁴の意義を調べました。その結果、過去に世界中で報告された小児AMLの治療成績の中でも最良の成績が得られたほか、MRDが最も強力な再発予測因子であることが明らかになりました。本試験で得られた成果により、多くの小児AMLの患者が最適な治療を受けることが可能になり、今後の治療成績の向上と晩期合併症の軽減の両立につながる事が期待されます。本研究成果は、白血病の国際的な学術専門誌Leukemiaに2023年11月6日にオンライン掲載されました。



【図 1. AML-12 臨床試験の概要】

【プレスリリースのポイント】

- 全国 103 の医療機関が参加した本臨床試験の結果、3年無イベント生存率⁵が 63.1%、3年全生存率⁶が 80.3%と、過去に世界中で報告された小児AMLの治療成績の中でも最

¹ 急性骨髄性白血病（AML）とは、骨髄中で異常な血液細胞が多数つくられる「血液のがん」のこと。日本では1年間におよそ180人のお子さんが発症しています。
² 無作為比較試験とは、研究の対象者を2つ以上のグループにランダムに分け、治療法などの効果を検証すること。
³ フローサイトメトリー法とは、専用の測定機器を用いて、細胞の表面や内部に発現しているタンパク質（表面マーカー）を解析する方法のこと。
⁴ 微小残存病変（MRD）とは、抗がん剤の投与などにより一定の治療効果が確認された後でも、患者の体内に依然として残っている微小なレベルのがん病変（細胞）のこと。
⁵ 無イベント生存率とは、がんの再発を認めない状態で生存している患者の割合のこと。
⁶ 全生存率とは、その時点で生存している患者の割合のこと。

良の成績が得られました。

- 本試験では、小児の AML に対して、初回の化学療法コースで大量シタラビン療法を使用することによって、従来の通常量シタラビン療法を使用する方法よりも治療成績が向上するかを、無作為比較試験を行って調べました。しかし、大量シタラビン療法の使用による治療成績の向上は得られず、従来から使用している抗がん剤を強める方法では、いま以上の治療成績向上が困難であることがわかりました。
- 従来は顕微鏡を用いて骨髓中の残存白血病の有無を確認する方法で再発リスクの予測をしていましたが、本試験ではフローサイトメトリー法を用いて白血病細胞固有の表面マーカーを調べることで、より微小なレベルの残存白血病の有無を確認する MRD の検出が、再発予測に有用かどうかを調べました。その結果、MRD が最も強力な再発予測因子であることがわかりました。
- AML の治療では、複数の再発予測因子を組み合わせ、化学療法のみで治療を行うのか、同種造血幹細胞移植⁷を含めた治療を行うのかを決定します。同種造血幹細胞移植は白血病に対して有効な治療法である一方で、様々な晩期合併症⁸の原因になります。今後、本試験の結果に基づいて、MRD を用いた正確な再発予測に基づき、新規薬剤の導入も含めた適切な治療選択を行うことで、さらなる治療成績の向上と晩期合併症の軽減の両立につながることを期待できます。

【背景と目的】

小児 AML は、小児白血病で 2 番目に多く、国内では年間およそ 180 例が発症します。治療は、シタラビンを中心とした抗がん剤を複数組み合わせた多剤併用化学療法が行われますが、白血病細胞固有の染色体・遺伝子異常の種類、初回および 2 コース目の化学療法後の骨髓中の残存白血病細胞の程度によってリスク・グループ分け（リスク層別化）を行い、そのまま化学療法を継続するのか、より強力な治療法である同種造血幹細胞移植を実施するのかを決定します。世界での小児 AML の無イベント生存率は 55%~60%、全生存率は 65%~75%とされており、さらなる治療成績の向上を必要としている一方で、特に同種造血幹細胞移植の実施は様々な晩期合併症の原因にもなるため、適切なリスク層別化による最適な治療選択が必要とされています。本試験では、初回の化学療法コースにおいてシタラビンの大量療法を導入して、従来の通常量療法を用いる方法と比較して治療成績の向上を目指したほか、フローサイトメトリー法を用いてより微小なレベルの残存白血病を検出する MRD が、再発予測に有用かどうかを調べることを目的としました。

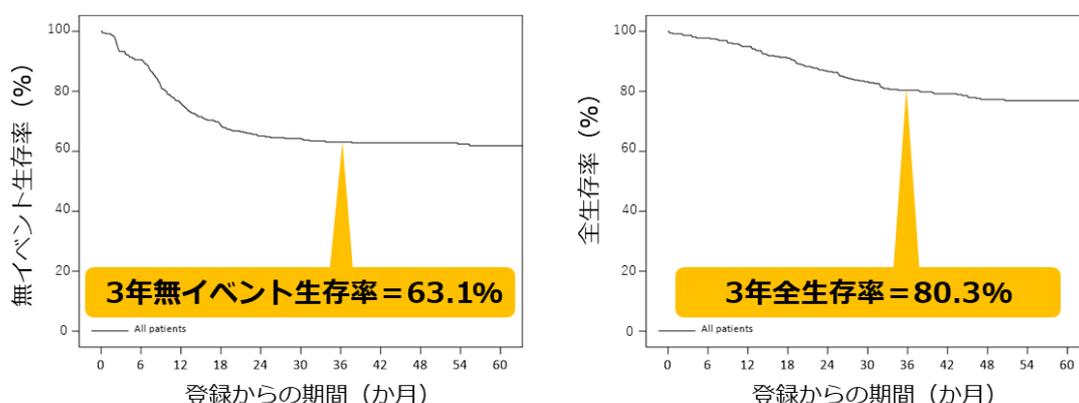
【研究手法と成果】

本試験は、日本小児がん研究グループ（JCCG）によって 2014 年から開始され、2018 年までの 4 年間で全国 103 の医療機関から、0 歳~18 歳までの 359 名の小児 AML 患者が登録されました。2022 年まで治療後の経過が観察され、この度その結果がまとめられました。

⁷ 同種造血幹細胞移植とは、白血球の型が一致した健康成人から骨髓を採取し、大量抗がん剤治療などを受けた直後の患者に輸注する治療のこと。骨髓移植とも呼ばれています。骨髓のかわりに、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）を移植する方法もあります。

⁸ 晩期合併症とは、病気の治癒後に、病気自体もしくはその病気に対して行った治療が原因で生じる健康障害のこと。特に、同種造血幹細胞移植を実施した場合には、低身長や不妊症、臓器障害などが生じるリスクがあります。

その3年無イベント生存率は63.1%、3年全生存率は80.3%と、過去に報告された小児AMLの治療成績の中でも最良の成績が得られました。一方で、初回の化学療法コースにおける大量シタラビン療法を用いた場合と、従来の通常量シタラビンを用いた場合との無作為比較試験による優劣については、治療成績に差はありませんでした。すなわち、従来の化学療法を強めるだけでは、小児AMLの治療成績の向上は難しいことがわかりました。さらに、本試験ではフローサイトメトリー法を用いて白血病細胞固有の表面マーカーを調べることで、微小なレベルの残存白血病を検出するMRDが再発予測に有用であるかどうかを、全国の参加医療機関からの患者検体を三重大学および京都大学に集めて調べました。その結果、初回または2回目の化学療法コース後にMRDが陽性であった患者は、陰性であった患者と比較して治療成績が大きく劣ることがわかりました。

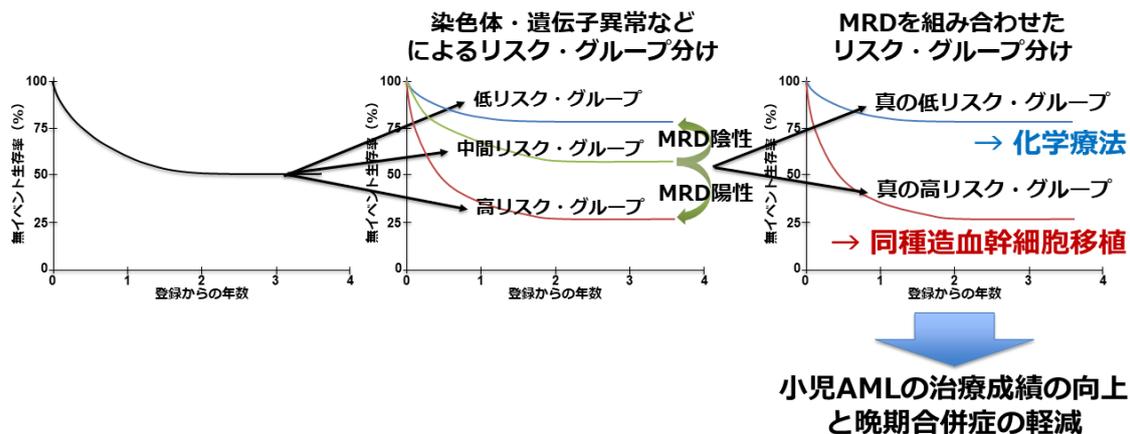


【図 2. AML-12 臨床試験の治療成績】

【今後の展望】

現在、本臨床試験（AML-12）の後継試験である AML-20 臨床試験が実施されています。AML-20 臨床試験では、AML-12 臨床試験の結果、再発予測因子としての意義が証明されたフローサイトメトリー法による MRD を用いたリスク層別化が行われています。さらに、新しいリスク層別化の結果、中間リスク群または高リスク群であることがわかった患者に対しては、ゲムツズマブ・オゾガマイシンという抗体薬物複合薬を使用することで、さらなる治療成績の向上を目指しています。これは、AML-12 臨床試験において、従来の抗がん剤を強める方法ではいま以上の治療成績向上が難しいことが証明されたことを踏まえた結果です。このように MRD を用いた正確な再発予測に基づいた適切な治療選択を行うことで、治療成績の向上と晩期合併症の軽減の両立につながることが期待されています。

《従来の染色体・遺伝子異常などによるリスク・グループ分けに MRD を組み合わせることで、小児 AML 患者が最適化された治療を選択することが可能になります。》



【図 3. 微小残存病変（MRD）を用いたリスク・グループ分けの意義】

【発表論文情報】

論文タイトル: High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia

主な著者: 富澤大輔¹⁾、岩本彰太郎²⁾、平松英文³⁾、田中司朗⁴⁾、足立壮一⁵⁾

- 所属: 1) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科
 2) 三重大学医学部附属病院 小児科/小児・AYA がんトータルケアセンター
 3) 京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
 4) 京都大学大学院医学研究科 臨床統計学
 5) 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

掲載誌: Leukemia (<https://www.nature.com/leu/>) impact factor (2023): 11.4

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02075-9>

掲載日: 2023年11月6日

【特記事項】

本研究は、平成29年度～令和4年度日本医療研究開発機構『革新的がん医療実用化研究事業』[「小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立」および「小児急性骨髄性白血病（de novo AML）に対する標準的治療法の確立」（研究開発代表者：足立壮一）]の支援のもとで行われました。