

第86回

日本血液学会 学術集会

The 86th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology

2024年
10月11▶13日

国立京都国際会館

京都府京都市左京区岩倉大鷲町

この資料は学会の最新情報を掲載していることから医療関係者からの求めに応じて提供する資料であり、特定の薬剤について紹介するものではありません。掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子添文を参照してください。



INDEX

Oral/Abstract No. SY6-4

**日本小児がん研究グループ(JCCG)および
成人白血病治療共同研究機構(JALSG)による、小児・若年成人に発症した
初発 T-ALL に対する多施設共同第Ⅱ相試験(ALL-T11/T-ALL-211-U)**

佐藤 篤, 宮城県立こども病院 血液腫瘍科

P4

Oral/Abstract No. O1-9C-3

**大量 MTX 後排泄遅延を認めた日本人患者における
グルカルピダーゼの第Ⅱ相試験**

荒川 歩, 他, 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

P5

Oral/Abstract No. O1-9C-5

**L-アスパラギナーゼの強化による AYA 世代 ALL の治療成績向上:
福岡血液骨髓移植グループ(FBMTG)による前向き臨床試験 MRD2014 の結果**

長藤 宏司, 他, 久留米大学病院 血液・腫瘍内科

P6

Oral/Abstract No. O1-10A-1

**成人患者における大量メトトレキサート後の
メトトレキサート排泄遅延を予測する新規ノモグラム**

池田 大輔, 他, 亀田総合病院 血液・腫瘍内科/岡山大学病院 血液・腫瘍内科* *: 現所属

P7

Oral/Abstract No. O1-10A-2

**中枢浸潤を伴う、または中枢再発 High risk の DLBCL に対する
R-CHOP と大量 MTX 療法の併用**

川上 真帆, 他, 東京科学大学病院 血液内科

P8

Oral/Abstract No. O3-17D-1

**未治療 CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の診療実態と
予後に関する国内多機関共同観察研究**名藤 佑真^{1,2}, 宮崎 香奈², 他, 三重大学大学院医学系研究科 1 先進血液腫瘍学、2 血液・腫瘍内科学

P9

Poster/Abstract No. P2-19-7

**小児急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫における
クリサントスパーゼ使用経験例の報告**

稲嶺 樹, 他, 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

P10

日本小児がん研究グループ(JCCG)および成人白血病治療共同研究機構(JALSG)による、小児・若年成人に発症した初発T-ALLに対する多施設共同第Ⅱ相試験(ALL-T11/T-ALL-211-U)

佐藤 篤, 宮城県立こども病院 血液腫瘍科

結論 小児・若年成人のT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)患者において、ネララビン(NEL)の投与、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)の連続集中投与、長期的な髄注療法、デキサメタゾン(DEX)を用いた寛解導入療法は、予後改善および頭蓋照射(CRT)/造血幹細胞移植(HSCT)の施行率低減に寄与する可能性が示された。

(背景) T-ALLは、小児ALLの10~15%程度、成人ALLの約25%を占める疾患である。小児T-ALLは、B前駆細胞性ALLと比較して白血球数が多く、中枢神経系(CNS)病変や縦隔腫瘍の併発頻度が高い。日本小児血液学会の疾患登録データ(2006~2010年)によると、本邦における20歳未満のT-ALL患者の4年全生存(OS)率は66.9%と予後不良であることが報告されている¹。

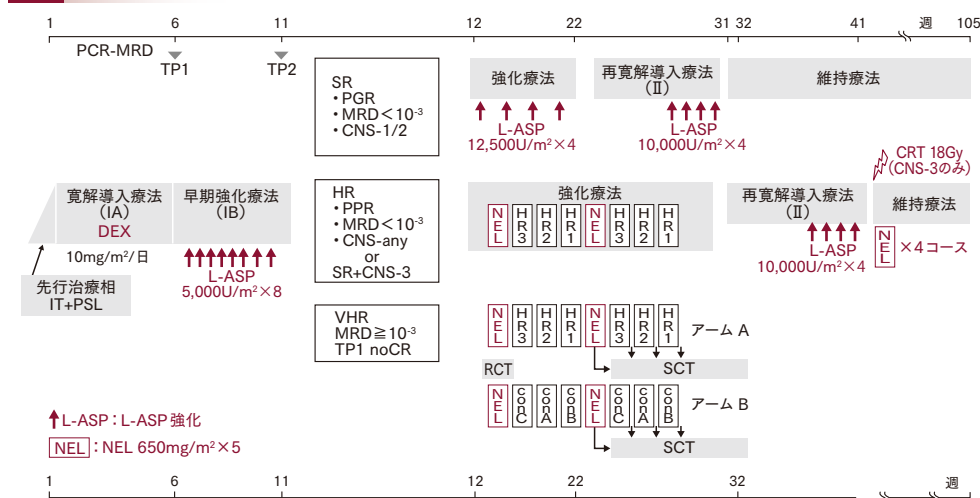
(方法) 本試験は多施設共同、非盲検、国内第Ⅱ相試験である。治療の概要は図1のとおりであり、AIEOP-BFM-ALL2000レジメン²をベースに、NELの投与やL-ASPの連続集中投与、長期的な髄注療法、DEXを用いた寛解導入療法を行った場合の有効性・安全性を評価した。対象は、本邦で2011年12月~2017年11月に新規診断された0~24歳のT-ALL患者とした。主要評価項目は全体集団の3年無イベント生存(EFS)率、超高リスク(VHR)群の微小残存病変(MRD)消失率、副次評価項目は3年OS率、有害事象の発現割合などであった。

(結果) 解析対象集団349例(男性:238例、CNS-3:28例、年齢中央値:9歳、追跡期間中央値:5年2ヵ月)のうち、プロトコル適合集団は333例[標準リスク(SR)群163例、高リスク(HR)群98例、VHR群38例、リスク未評価群34例]であった。CRTは13例(4%)、第一寛解期におけるHSCTは35例(10%)で施行された。全体集団における3年EFS率は86.4%、3年OS率は91.3%(図2)、リスク別の結果は図3のとおりであった。CNS再発は3.0%で認められ、3年間にわたるCNS累積再発率は2.3%であった。VHR群のMRD消失率はBFM-HRブロック療法を用いたアームAで86%(12/14例)、デキサメタゾン大量療法を含む強化療法を用いたアームBで50%(6/12例)であり、両群間に有意差は認めなかった。Grade 3以上の主な有害事象の発現割合は表のとおりである。神経毒性は、Grade 3-4の末梢性運動ニューロパチーが3.2%、末梢性感覚ニューロパチーが1.7%であった。

(考察) 0~24歳のT-ALL患者における3年OS率は91.3%、5年OS率は89.8%³であった。本邦における20歳未満のT-ALL患者の4年OS率が前述のように66.9%である点を考慮すると、ALL-T11/T-ALL-211-Uレジメンが予後改善に寄与した可能性が示唆された。また、AIEOP-BFM-ALL2000試験²では特にBFMグループのT-ALL患者全例でCRTが必須であったのに対し、本試験ではCNS-3患者のみを適応としたが、CNS再発率は両試験で同程度であった(4.1% vs. 3.0%)。HSCTの適応範囲もAIEOP-BFM-ALL2000試験より狭め、本試験ではVHR群のみを対象とした結果、HSCT施行率はそれぞれ18.5%²、10.0%であった。

1. Horibe K, et al. Int J Hematol. 2013; 98: 74-88. 2. Schrappe M, et al. Blood. 2011; 118: 2077-2084. 3. Sato A, et al. Lancet Haematol. 2023; 10: e419-e432.

図1 ALL-T11/T-ALL-211-U試験の治療シェーマ



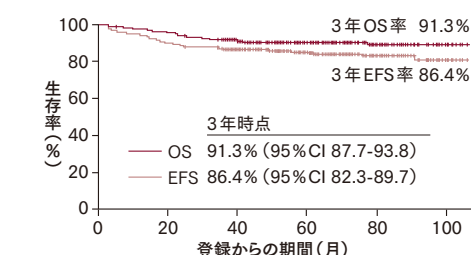
CNS-1: 髄液中の芽球なし、CNS-2: 髄液中に芽球あり、髄液白血球数5/μL未満、CNS-3: 髄液中に芽球あり、髄液白血球数5/μL以上/CNS浸潤の症状・徴候あり、かつCTまたはMRIで中枢神経病変あり、IT: メトトレキサート単独髄注、PGR: プレドニゾンへの反応が良好、PPR: プレドニゾンへの反応が不良、PSL: プレドニゾン、SCT: 造血幹細胞移植

表 主な有害事象の発現割合

n=349	Grade* 3-4 (%)	Grade* 5 (%)
発熱性好中球減少症	294 (84.2)	
髄膜炎	2 (0.6)	
敗血症	26 (7.4)	1 (0.3)
播種性血管内凝固	14 (4.0)	
末梢性運動ニューロパチー	11 (3.2)	
末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.7)	
頭蓋内出血	3 (0.9)	2 (0.6)
痙攣発作	10 (2.9)	
意識レベルの低下	16 (4.6)	
傾眠	9 (2.6)	
可逆性後白質脳症候群	3 (0.9)	
口腔粘膜炎	82 (23.5)	
肺炎	31 (8.9)	
胃穿孔		1 (0.3)
アレルギー反応	10 (2.9)	
アナフィラキシー	16 (4.6)	
左室収縮機能障害	1 (0.3)	
急性腎障害	3 (0.9)	
血栓性症	8 (2.3)	
虚性壊死	3 (0.9)	
高血糖	33 (9.5)	
腫瘍崩壊症候群	28 (8.0)	

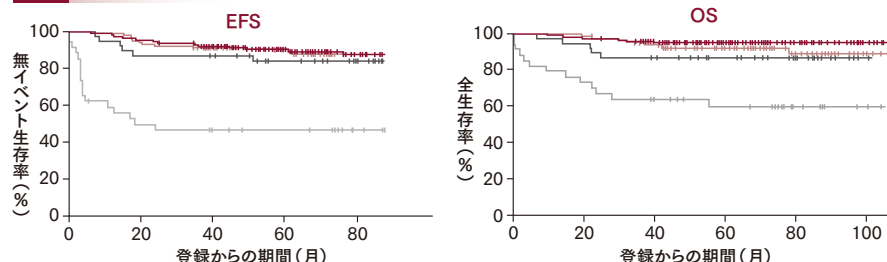
*: CTCAE ver4.0.

図2 全体集団のEFS、OS



Number at risk (number censored)
OS 333(0) 316(1) 271(32) 174(126) 82(217) 11(288)
EFS 333(0) 297(1) 258(30) 164(120) 77(204) 10(270)

図3 リスク別のEFS、OS



3年OS率
— SR群 95.7% (95% CI 91.2-97.9)
— HR群 94.9% (95% CI 88.1-97.8)
— VHR群 86.8% (95% CI 71.2-94.3)
— リスク未評価群 64.1% (95% CI 45.4-77.8)

L-アスパラギナーゼの強化によるAYA世代ALLの治療成績向上： 福岡血液骨髓移植グループ(FBMTG)による前向き臨床試験MRD2014の結果

長藤 宏司, 他. 久留米大学病院 血液・腫瘍内科

結 論 フィラデルフィア染色体(Ph)陰性急性リンパ性白血病(ALL)に対するL-アスパラギナーゼ(L-ASP)の強化は、16～35歳のAYA世代において有用な可能性が示された。

(背景) 成人のPh陰性ALL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験MRD2008¹では、寛解導入療法後に微小残存病変(MRD)陰性の患者(MRD陰性群)では化学療法を継続、地固め療法後もMRD陽性の患者(MRD陽性群)では同種造血幹細胞移植が行われた。その結果、3年無イベント生存率(主要評価項目)は、MRD陰性群で73%、陽性群で41%であり(p=0.018、log-rank検定)、寛解導入療法後にMRDが陰性化する患者では、化学療法の継続が望ましいことが示された¹。

(方法) MRD2014²は多施設共同、単群、非盲検、国内第Ⅱ相試験であり、2014年1月～2019年12月に登録された成人のPh陰性ALL患者を対象に、L-ASPの使用強化が治療成績に及ぼす影響を検討した(追跡期間中央値：1,128日)。寛解導入療法(A)→地固め療法(B)→地固め療法(C)を2回反復後、維持療法(D、E)*を行った。L-ASP総投与量は、MRD 2008¹では年齢を問わず36,000U/m²であったが、MRD2014では16～35歳で232,000U/m²、36～65歳で132,000U/m²に増量した。

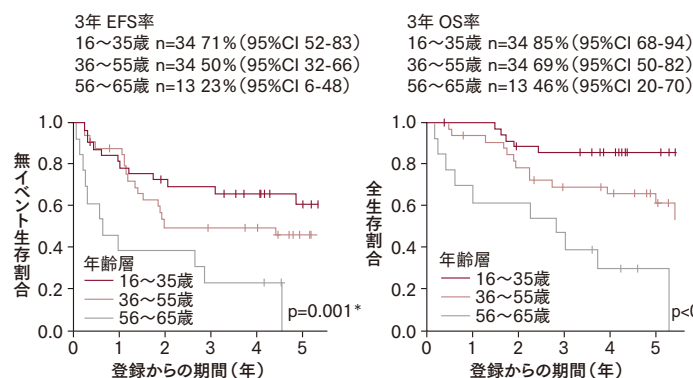
*：A. シクロホスファミド、ダウノルビン、ビンクリスチン(VCR)、L-ASP、プレドニゾン(PSL)、G-CSF D. 6-メルカプトプリン(6-MP)、MTX、VCR、L-ASP、PSL
B. メトトレキサート(MTX)、ミトキサントロン、シタラビン、L-ASP、G-CSF E. 6-MP、MTX
C. MTX、デキサメタゾン、VCR、大量MTX、ロイコボリン救援療法、L-ASP

(結果) 対象患者81例の内訳は男性40例、女性41例であり、年齢中央値は39歳であった。完全寛解は72例(89%)で達成された。全体における3年無イベント生存(EFS)率(主要評価項目)は55%、3年全生存(OS)率(副次評価項目)は72%であり、16～35歳の患者ではそれぞれ71%、85%であった(図1)。寛解導入療法後(EOI)のMRD status別にみた3年EFS率はMRD陰性群68%、陽性群36%(p=0.012、log-rank検定)、3年OS率はMRD陰性群84%、陽性群54%(p=0.020、log-rank検定)であった(図2)。有害事象は、1回目の寛解導入療法中の発現が多く、本試験期間中に認められた主な有害事象はGrade 3/4の発熱性好中球減少症、感染症、AST/ALT増加、低フィブリノゲン血症、ビリルビン増加であった。また、1回目の地固め療法中に死亡に至った有害事象が1例(感染症)で認められた。

(考察) 3年EFS率についてMRD2008とMRD2014の結果を比較すると、16～35歳では、MRD2008と比較してMRD2014で有意に改善したが(45% vs 71%、p=0.038、log-rank検定、図3)、36歳以上の年齢層では有意差を認めなかった。この結果から、16～35歳のAYA世代ALL患者において、L-ASPの強化が予後改善に寄与することが示唆された。

1. Nagafuji K, et al. Eur J Haematol. 2019; 103: 164-171. 2. Nagafuji K, et al. Blood Neoplasia. 2024; 1: 100033.

図1 年齢層別にみたEFS、OS



Number at risk

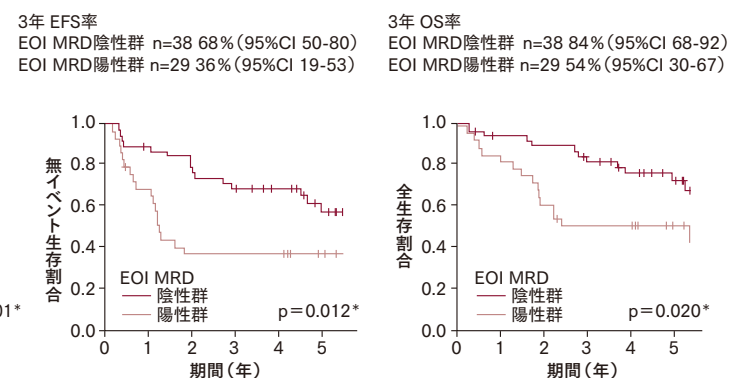
16～35歳 34 28 24 23 19 12
36～55歳 34 28 17 16 14 9
56～65歳 13 5 5 3 3 0

Number at risk

16～35歳 34 34 29 28 24 16
36～55歳 34 30 25 21 18 14
56～65歳 13 9 8 6 3 1

*: log-rank検定

図2 EOIのMRD status別にみたEFS、OS



Number at risk

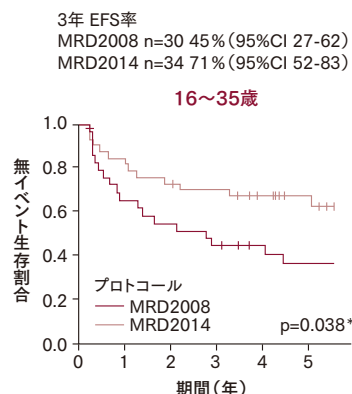
EOI MRD
陰性群 38 32 28 25 21 14
EOI MRD
陽性群 29 18 10 10 10 6

Number at risk

EOI MRD
陰性群 38 35 33 31 24 20
EOI MRD
陽性群 29 24 17 13 13 8

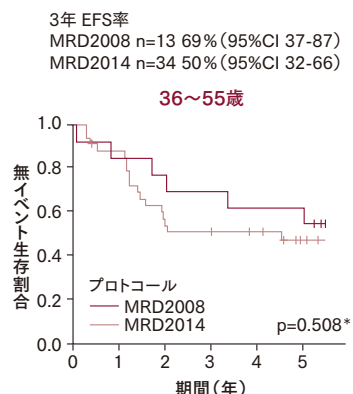
*: log-rank検定

図3 MRD2008、MRD2014における年齢層別にみたEFS率



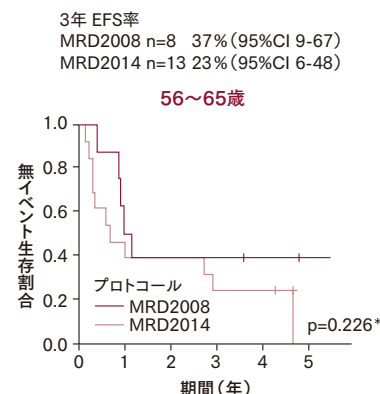
Number at risk

MRD2008 30 19 16 13 9 8
MRD2014 34 28 24 23 19 12



Number at risk

MRD2008 13 11 10 9 8 8
MRD2014 34 28 17 16 14 9



Number at risk

MRD2008 8 4 3 3 2 1
MRD2014 13 5 5 3 3 0

*: log-rank検定

成人患者における大量メトトレキサート後のメトトレキサート排泄遅延を予測する新規ノモグラム

池田 大輔, 他. 亀田総合病院 血液・腫瘍内科/岡山大学病院 血液・腫瘍内科*

*: 現所属

結論 成人患者における大量メトトレキサート(HD-MTX)療法後のメトトレキサート(MTX)排泄遅延のリスク因子[再発/難治、1サイクル目、治療的投与、アルブミン(Alb)低値、クレアチニンクリアランス(CrCl)低値、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)高値]が同定された。この結果に基づき作成したノモグラムは、患者個々のMTX排泄遅延リスクの予測に有用な可能性が示唆された。

〔背景〕HD-MTX療法は、血液腫瘍の治療に不可欠であるが、MTXの長期曝露には重篤な有害事象の発現リスクが伴う。こうしたリスクを回避する戦略の一つとして、MTX排泄遅延の予測が挙げられるが、HD-MTX療法後のMTX排泄遅延に関する知見は、小児・思春期の患者データに基づくものが多い。

〔方法〕2011~2022年に亀田総合病院でHD-MTX療法(500mg/m²以上)を施行した18歳以上の急性リンパ性白血病(ALL)/悪性リンパ腫患者194例のデータをレトロスペクティブに評価した。多変量ロジスティック回帰分析によりMTX排泄遅延のリスク因子を同定し、ノモグラムを作成した。MTX排泄遅延は、血漿中MTX濃度がMTX投与48時間後に1μmol/L以上または72時間後に0.1μmol/L以上の場合と定義した。

〔結果〕HD-MTX療法は、194例に合計517サイクル施行した。MTX排泄遅延は、全体で124サイクル(24.0%)に認められ、MTX投与48時間後には39サイクル(7.5%)、72時間後には122サイクル(23.6%)生じていた。MTX排泄遅延の有無別にみたベースラインの患者背景は表1のとおりであり、年齢、男性、再発/難治、Alb値、CrCl、無機リン値において、両群間に有意差を認めた。また、多変量解析の結果、「再発/難治」「1サイクル目」「治療的投与」「Alb低値」「CrCl低値」「GGT高値」が、成人患者におけるMTX排泄遅延の有意なリスク因子として同定された(表2)。以上の結果に基づき、MTX排泄遅延を予測するノモグラムを作成した(図)。Receiver Operating Characteristic(ROC)解析によりノモグラムの妥当性を検証した結果、曲線下面積は0.73であり、Alb値(0.62)/CrCl(0.58)/GGT値(0.54)を単独で用いた場合と比べて大きかった。キャリブレーションによる予測値と実測値の一致性は概ね良好であった。MTX排泄遅延と予後に関する検討では、MTX排泄遅延が急性腎障害(全Grade)の発症リスクを増加させることが示された[オッズ比32.8(95%CI:9.71-111)]。一方、中枢神経系再発リスク低減や生存率向上との統計学的な関連は認められなかった。

〔考察〕既報¹⁾の小児患者を対象としたコホート研究の結果とは異なり、「年齢」「MTX投与量3,000mg/m²超」は成人患者におけるMTX排泄遅延の有意なリスク因子として同定されなかったが、本研究では高齢患者にMTXを減量投与した影響と考えられる。本ノモグラムの開発が、今後の患者個々のリスク予測へとつながることを期待する。

1. Nakano T, et al. Int J Hematol. 2021; 113: 744-750.

表1 患者背景(ベースライン)

患者因子	MTX排泄遅延を認めたサイクル(n=124)	MTX排泄遅延を認めなかったサイクル(n=393)	P値
年齢、中央値(IQR)	68(64-73)	67(57-71)	0.006
男性、n(%)	82(66.1)	220(56.0)	0.047
体表面積、m ² 、中央値(IQR)	1.59(1.48-1.7)	1.58(1.45-1.7)	0.587
疾患因子、n(%)			
ALL	16(12.9)	64(16.3)	0.396
悪性リンパ腫	108(87.1)	329(83.7)	—
新規診断	67(54.0)	260(66.1)	0.018
再発/難治	57(46.0)	133(33.9)	—
臨床検査値、中央値(IQR)			
Alb、g/dL	3.4(3.0-3.6)	3.6(3.2-3.9)	<0.001
AST、U/L	19(15-25)	20(15-27)	0.344
ALT、U/L	20(13-32)	20(13-31)	0.718
GGT、U/L	43(27-81)	38(27-65)	0.239
総ビリルビン、mg/dL	0.4(0.3-0.6)	0.4(0.3-0.6)	0.081
CrCl、mL/min	75.7(60.2-102.4)	84.3(66.3-108.2)	0.007
カルシウム、mg/dL	8.6(8.3-8.9)	8.7(8.3-9.0)	0.212
無機リン、mg/dL	3.1(2.7-3.6)	3.3(2.9-3.9)	0.013
尿酸、mg/dL	4.4(3.3-5.5)	4.3(3.4-5.2)	0.548
HD-MTX療法			
投与量、mg/m ² (IQR)	2276(1027-3063)	2485(1073-3388)	0.147
点滴、n(%)	93(75.0)	284(72.3)	0.643
併用化学療法、n(%)	65(52.4)	198(50.4)	0.757
サイクル数、中央値(IQR)	2(1-3)	2(1-4)	0.064
治療的投与、n(%)	71(57.2)	169(43.0)	0.007

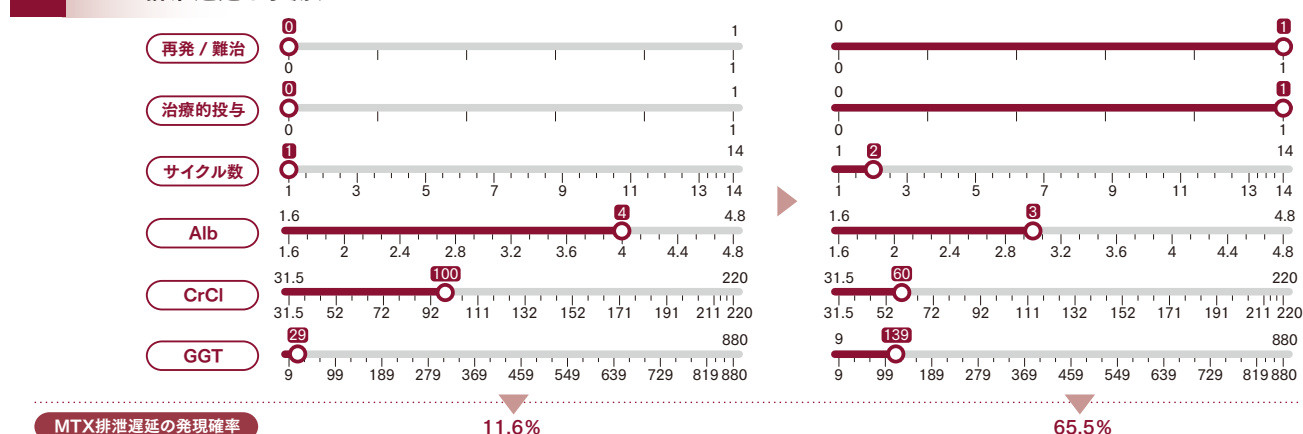
ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、IQR: 四分位範囲

表2 単変量・多変量解析の結果

患者および疾患因子	単変量解析			多変量解析 (Backward stepwise法)		
	OR	95%CI	P値	OR	95%CI	P値
年齢(連続変数)	1.03	1.01-1.05	0.002	NA	NA	>0.05
男性	1.63	1.09-2.45	0.017	NA	NA	>0.05
再発/難治	1.63	1.09-2.45	0.017	1.88	1.08-3.28	0.025
MTX投与						
投与量(連続変数)	1.000	1.000-1.000	0.188	—	—	—
投与量3,000mg/m ² 以上	0.818	0.534-1.25	0.355	—	—	—
3h点滴	1.15	0.725-1.83	0.55	—	—	—
併用化学療法	1.09	0.724-1.63	0.692	—	—	—
サイクル数(連続変数)	0.885	0.794-0.985	0.025	0.771	0.671-0.886	<0.001
治療的投与	1.78	1.18-2.67	0.005	2.13	1.21-3.75	0.008
臨床検査値(すべて連続変数)						
Alb	0.437	0.295-0.647	<0.001	0.563	0.602-0.874	0.01
CrCl	0.99	0.984-0.997	0.004	0.993	0.985-1.000	0.044
AST	0.993	0.978-1.01	0.369	—	—	—
ALT	1.001	0.993-1.009	0.808	—	—	—
GGT	1.004	1.001-1.007	0.012	1.004	1.001-1.007	0.014
総ビリルビン	1.54	0.682-3.5	0.298	—	—	—
カルシウム	0.699	0.464-1.05	0.087	—	—	—
無機リン	0.718	0.54-0.955	0.022	NA	NA	>0.05
尿酸	1.05	0.912-1.21	0.495	—	—	—
その他のリスク因子						
胸水	34.4	4.36-271	<0.001	23.1	2.75-194	0.003
PPIの使用	0.803	0.421-1.53	0.507	—	—	—

ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、PPI: プロトンポンプ阻害薬

図 MTX排泄遅延を予測するノモグラム*



*: 本ノモグラムは、右記のページで無償公開している https://predicting-delayed-mtx-excretion.shinyapps.io/MTX_shiny/

中枢浸潤を伴う、または中枢再発 High risk のDLBCL に対するR-CHOPと大量MTX療法の併用

川上 真帆, 他. 東京科学大学病院 血液内科

結論 中枢神経系(CNS)浸潤を伴う、またはCNS再発 High risk のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の予防・治療において、MR-CHOP療法[R-CHOP療法+大量メトトレキサート(HD-MTX)療法]が有用である可能性が示された。

(背景) HD-MTX療法は、DLBCLのCNS浸潤の予防・治療における有効性が報告されているが、DLBCLの標準治療の一つであるR-CHOP療法との併用(MR-CHOP療法)に関する報告は限られている。

(方法) 2017年6月~2021年7月に東京科学大学病院でMR-CHOP療法*を施行したDLBCL患者22例をレトロスペクティブに評価し、有効性・安全性を検討した。CNS再発予測モデルであるCNS-IPIがHigh、または特定臓器(精巣、副鼻腔など)への浸潤を認める患者を「CNS浸潤高リスク例」と判断し、予防的にMR-CHOP療法2コース+R-CHOP療法4コースを施行した(予防群:15例)。また、診断当初より体幹部病変およびCNS浸潤を認めていた患者に対しては、治療としてMR-CHOP療法4~6コースを施行した(治療群:7例)。

*: R-CHOP療法(day1)+メトトレキサート(MTX)3.5g/m²(day2以降)、1サイクル21日

(結果) 予防群および治療群の年齢中央値はいずれも60歳代であり、予防群では国際予後指標であるIPIおよびCNS-IPIがHigh、治療群ではIPIがHigh-intの患者が多かった(表1)。完全寛解(CR)達成率は予防群80%、治療群100%(以降同順)であり、2年全生存率(OS)は92.3%、100%、2年無増悪生存率(PFS)は76.9%、71.4%であった(図)。予防群の1/15例、治療群の2/7例でCNS再発を認め、2年間におけるCNS累積再発率はそれぞれ8.4%、28.6%であった(図)。

MR-CHOP療法関連の有害事象の発現状況は表2のとおりであり、MTX排泄遅延は予防群の1例、治療群の3例で認められた。また、予防群の12/15例、治療群の全例でG-CSF支持療法を行ったが、Grade3以上の好中球減少症がそれぞれ53%、43%で発現した。R-CHOP療法の遅延は、治療群の2例で認められた。

(考察) 本研究における予防群のPFS、CNS再発率は、MR-CHOP療法に関する既報¹と同様であった。予防群の1/15例でCNS再発をきたしたことから、予防的にMR-CHOP療法を施行した場合でもCNS再発は起こり得ると考えられた。また、本研究における治療群の2年PFSは71.4%であり、予後不良とされるCNS浸潤を伴うDLBCLの初期治療におけるMR-CHOP療法の有用性が示唆された。

治療群の2例で認められたR-CHOP療法の遅延は、MTX排泄遅延に伴う骨髄抑制遅延に起因していた。また、MTX排泄遅延は4コース目以降に生じており、治療後半の骨髄抑制遅延には注意が必要と考えられた。本研究において、MTX関連毒性によって治療中止となる症例は認めなかった。

1. Fleming M, et al. Blood Adv. 2022; 6: 460-472.

表1 患者背景

	予防群 (n=15)	治療群 (n=7)		予防群 (n=15)	治療群 (n=7)
年齢、中央値(範囲)、歳	62 (22-84)	64 (52-69)	IPI		
男性	9 (60%)	4 (57%)	Low	4 (27%)	0 (0%)
ECOG PS			Low-int	1 (6%)	1 (14%)
0-1	13 (87%)	6 (86%)	High-int	4 (27%)	5 (72%)
2-4	2 (13%)	1 (14%)	High	6 (40%)	1 (14%)
LDH>基準値上限	9 (60%)	3 (43%)	CNS-IPI		
臨床病期			Low	4 (27%)	—
I-II	4 (27%)	0 (0%)	Int	3 (20%)	—
III-IV	11 (73%)	7 (100%)	High	8 (53%)	—
節外病変部位			eGFR、中央値(範囲)、mL/分/1.73m ²	82.7 (48.0-119.9)	92.4 (46.3-109.1)
腎臓/副腎	5 (33%)	2 (29%)	CKD		
副鼻腔/鼻腔	3 (20%)	2 (29%)	Stage 1 (eGFR>90)	6 (40%)	4 (57%)
傍脊椎	1 (7%)	2 (29%)	Stage 2 (eGFR60-90)	6 (40%)	2 (29%)
精巣	1 (7%)	1 (14%)	Stage 3 (eGFR<60)	3 (20%)	1 (14%)
			upfront ASCT	0 (0%)	2 (29%)

数値:n(%) [中央値を除く]

ASCT: 自家造血幹細胞移植、CKD: 慢性腎臓病、eGFR: 推算糸球体濾過量、LDH: 乳酸脱水素酵素

表2 MR-CHOP療法関連の有害事象

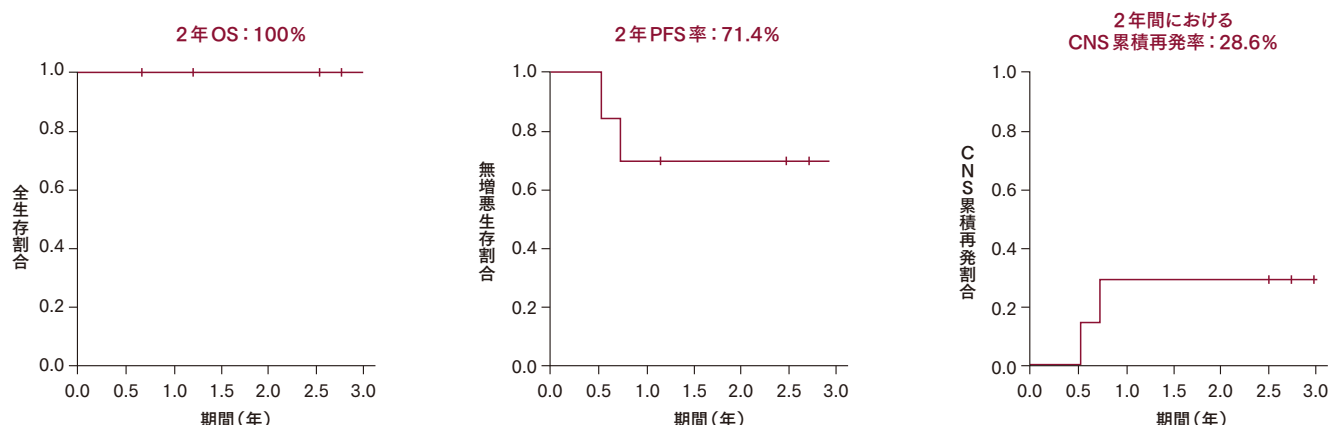
	予防群 (n=15)	治療群 (n=7)
MTX排泄遅延	1 (7%)	3 (43%)
腎機能障害		
治療中: 全Grade	3 (20%)	3 (43%)
Grade 3以上	0 (0%)	0 (0%)
治療終了時: 全Grade	0 (0%)	2 (29%)
Grade 3以上	0 (0%)	0 (0%)
肝障害		
AST/ALT増加: 全Grade	0 (0%)	1 (14%)
Grade 3以上	0 (0%)	0 (0%)
ビリルビン増加	0 (0%)	0 (0%)
粘膜障害		
全Grade	2 (13%)	0 (0%)
Grade 3以上	0 (0%)	0 (0%)
好中球減少症、Grade 3以上	8 (53%)	3 (43%)
発熱性好中球減少症	5 (33%)	1 (14%)
減量R-CHOP療法	0 (0%)	1 (14%)
R-CHOP療法の遅延(14日以上)	0 (0%)	2 (29%)
G-CSF支持療法	12 (80%)	7 (100%)

数値:n(%)、G-CSF: 顆粒球コロニー形成刺激因子

図 MR-CHOP療法の有効性(治療群)

CR達成率: 100%

観察期間中央値: 33.6ヵ月(7.8-73.7)



未治療CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の診療実態と予後に関する国内多機関共同観察研究

名藤 佑真^{1,2}, 宮崎 香奈², 他. 三重大学大学院医学系研究科 1 先進血液腫瘍学、2 血液・腫瘍内科学

結論 実臨床において、CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者の18%でPEARL5型治療が実施されており、その治療成績は良好であった。また、中枢神経系(CNS)再発予防として大量メトトレキサート(HD-MTX)療法+髄注が有望である可能性が示唆された。

(背景) CD5陽性DLBCLはCNS再発割合が高く、予後不良である。新たな治療法の開発が求められる中、国内第II相試験(PEARL5)¹が実施され、病期II-IVの未治療CD5陽性DLBCLに対するPEARL5型治療[dose adjusted (DA)-EPOCH-R療法(エトポシド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+シクロホスファミド+プレドニゾロン+リツキシマブ)→HD-MTX療法→DA-EPOCH-R療法]の検討が行われた。その結果、2年無増悪生存(PFS)率(主要評価項目)79%、2年全生存(OS)率89%、2年CNS再発割合9%であり、安全性プロファイルは管理可能であった。

(方法) 本研究は、PEARL5型治療の臨床導入後における未治療CD5陽性DLBCLの診療実態や予後を検討した多機関共同後方視的調査研究「CD5+DLBCL new-era project*」である。対象は2016~2021年に診断された未治療CD5陽性DLBCL患者のうち、初発時にCNS浸潤を認めず、リツキシマブ併用化学療法(アントラサイクリン系薬剤を含む)を受けた346例(病期I集団:36例、II-IV集団:310例)とした。

*: UMIN000049460

(結果) 全体集団における初回治療レジメンはR-CHOP療法が65%と多く、PEARL5型治療は18%であり、病期別集団においても同様であった。病期II-IV集団の患者背景は表のとおりであり、実臨床では、「60歳以下」「ECOG PS 2以上」の患者でPEARL5型治療が多く選択されていた。病期II-IV集団におけるPEARL5型治療群の2年OS率は87%、2年PFS率は76%、2年CNS再発割合は7.3%であった(図1)。主な有害事象は、Grade 4の好中球数減少(87%)、リンパ球数減少(78%)、血小板数減少(29%)、Grade 3の貧血(53%)、発熱性好中球減少症(33%)、血小板数減少(27%)であり、発熱性好中球減少症の頻度はPEARL5試験(66%)¹より低かった。治療関連死亡は認められなかった。実臨床では、全体集団の52%で初回治療にCNS再発予防治療を組み合わせて実施されており、その内訳と2年CNS再発割合は図2のとおりであった。また、OSについて多変量解析を行った結果、「血清LDH>施設基準値上限」「節外病変数>1」「髄注あり」「PEARL5型治療」が独立した予後因子として同定された。

(考察) 病期II-IV集団のPEARL5型治療群は、既報¹と比較してECOG PS 2以上の患者が多かったが、既報と同様の有効性と安全性が確認されたことから、PEARL5型治療はECOG PS不良例に対しても有用な治療選択肢になり得ることが示唆された。また、DLBCLにおけるCNS再発予防法は確立されていないが、本研究でHD-MTX療法+髄注を施行した患者の2年CNS再発割合は3.7%と低値であった。

1. Miyazaki K, et al. Haematologica. 2020; 105: 2308-2315.

表 患者背景(病期II-IV、n=310)

患者背景	PEARL5試験 ¹ (n=47) n (%)	CD5+ DLBCL new-era project		P値*
		PEARL5型治療 (DA-EPOCH-R/HD-MTX) (n=55) n (%)	その他の治療 (n=255) n (%)	
年齢中央値、歳(範囲)	62 (37-74)	63 (38-75)	77 (23-92)	
>60歳	28 (60)	32 (58)	209 (82)	<0.01
男性	18 (38)	25 (45)	115 (45)	1.00
病期II/IV	27 (57)	44 (80)	208 (82)	0.85
ECOG PS>1	2 (4)	25 (45)	79 (31)	0.04
節外病変数>1	16 (34)	31 (56)	113 (44)	0.10
血清LDH>施設基準値上限	31 (66)	45 (82)	186 (73)	0.23
IPI high-intermediate/high	22 (47)	39 (71)	179 (70)	1.00
B症状あり	—	21 (39)	77 (31)	0.26
不明	—	1	3	
COO (Hans) GCB	13 (28)	11 (26)	68 (34)	0.37
Non-GCB	33 (72)	32 (74)	134 (66)	
不明	1	12	53	
CNS-IPI intermediate	23 (49)	19 (35)	110 (43)	
high	10 (21)	27 (49)	117 (46)	

COO: Cell-of-Origin、GCB: 胚中心B細胞型、IPI: International Prognostic Index、LDH: 乳酸脱水素酵素

図2 CNS再発に関する解析(n=346)

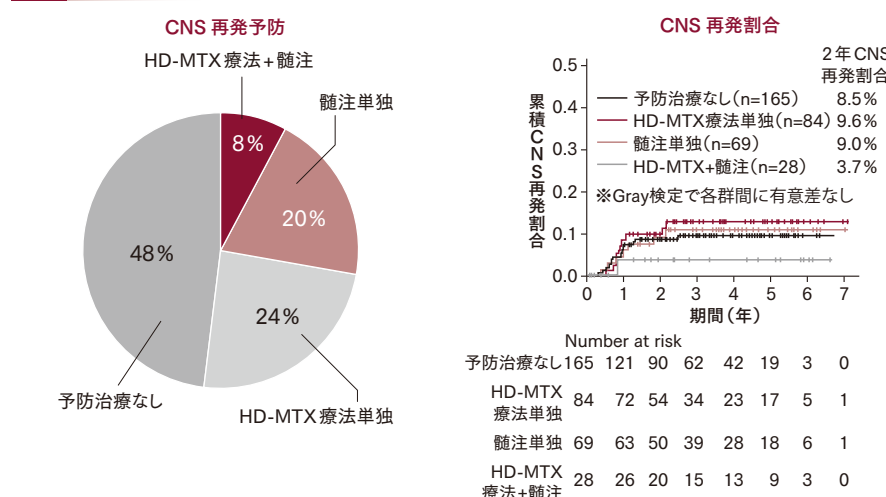
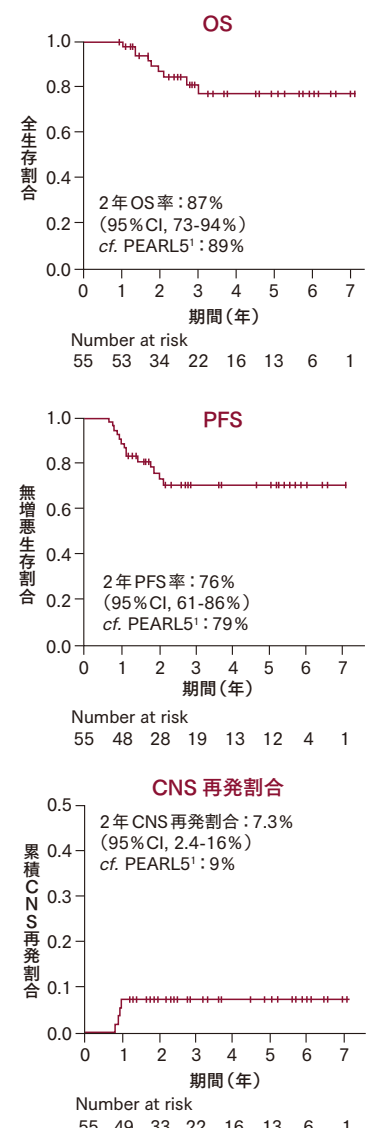


図1 PEARL5型治療群(病期II-IV、n=55)の治療成績



小児急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫における クリサントスパーゼ使用経験例の報告

稲嶺 樹, 他. 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

結 論 大腸菌由来のL-アスパラギナーゼ(EC-ASP)に過敏反応/アレルギー反応を示した小児急性リンパ性白血病(ALL)/リンパ芽球性リンパ腫(LBL)患者において、クリサントスパーゼは有用な治療選択肢であり、治療の継続に寄与することが示唆された。

(背景) EC-ASPはALL/LBL治療におけるキードラッグであるが、一部の患者では過敏反応があらわれ、治療継続が困難となる場合がある。EC-ASPに対して重篤な過敏反応を示した場合、米国ではEC-ASPとの間に交差反応性を認めないクリサントスパーゼ(*Erwinia chrysanthemi* 菌由来のL-アスパラギナーゼ)が選択されている。本邦においても、2023年6月よりクリサントスパーゼが使用可能となった。

(方法) 埼玉県立小児医療センターにおいて、EC-ASPに対し過敏反応/アレルギー反応を示したため、再発時の治療でEC-ASPをクリサントスパーゼに置き換えた小児ALL/LBL患者の経過を評価した。対象は、2023年9月～2024年5月に臨床試験以外でクリサントスパーゼを投与した3例とした。EC-ASP投与時と同様に、クリサントスパーゼの投与30分前に抗アレルギー薬を投与し、ステロイド未投与の場合はヒドロコルチゾンも同時投与した。ASP効果の指標として血液凝固系検査を週3回以上実施し、アンチトロンビン(AT)Ⅲが70%未満の場合はATⅢ補充療法を行った。

(結果) 患者背景は表1のとおりである。クリサントスパーゼの投与量(図)は再発時プロトコル(表1)に基づき設定した。症例1では、IntReALL SR 2010^{1,2}に従いクリサントスパーゼへの置き換えを行うと20,000U/m²/回を隔日で計6回であったが、休日調剤が困難なため、25,000 U/m²/回を週3回に変更した。また、症例3はEC-ASP 5回投与後の切り替えのため、ALL IC BFM 2009³でのクリサントスパーゼの換算式を参考に、10,000 U/m²/回を隔日で6回の変則投与を行った。クリサントスパーゼの投与中、全例でフィブリノゲン(Fib)およびATⅢの低下を認め(図)、2例ではATⅢ製剤の投与が必要であった。いずれの症例もアレルギー反応を示すことなく全治療を完遂し、寛解を維持している。非血液毒性は、全例でGrade 1/2の高トリグリセリド血症が認められた。Grade 3以上の主な非血液毒性は、肝酵素上昇、凝固異常、敗血症であった(表2)。

(考察) 今回報告した3症例の有害事象プロファイルは既報⁴と同様であり、凝固異常や肝機能障害、骨髄抑制、感染症を認めたが、いずれも管理可能なものであった。また、全例でATⅢおよびFibの低下を認めており、クリサントスパーゼの投与によりL-アスパラギンの枯渇を得られていたと推測される。今後、L-アスパラギン活性の測定が可能になれば、より適切な投与量や投与スケジュールの設定が可能になると考えられた。

1. Von Stackelberg A, et al. Blood. 2022; 140 (Supplement 1): 3247-3249. 2. IntReALL SR 2010 Protocol Version 1.91, Date 12.08.2016. 3. ALL IC-BFM 2009 Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009. 4. Ogawa C, et al. Pediatr Blood Cancer. 2017; 64: e26475-26n/a.

表1 患者背景

症例	1	2	3
診断時年齢	9歳	7歳	15歳
性別	男児	男児	男児
診断名	B前駆細胞性急性リンパ性白血病	Ph陽性急性リンパ性白血病	T細胞性リンパ芽球性リンパ腫
EC-ASPによるアレルギー症状出現時期	初発時寛解導入療法	初発時ダサチニブ併用強化療法	再発時BTZ併用化学療法
アレルギー症状 (Grade*)	アナフィラキシー (Grade 3)	多型滲出性紅斑 (Grade 3)	蕁麻疹 (Grade 3)
再発時年齢	12歳	9歳	15歳
再発時診断	晩期骨髄単独再発	早期中枢神経単独再発	治療中再発
再発時プロトコル	IntReALL SR 2010 ^{1,2} (Arm B: ALL-R3)* ¹	TKI併用3剤化学療法* ²	BTZ併用化学療法* ^{3,4}

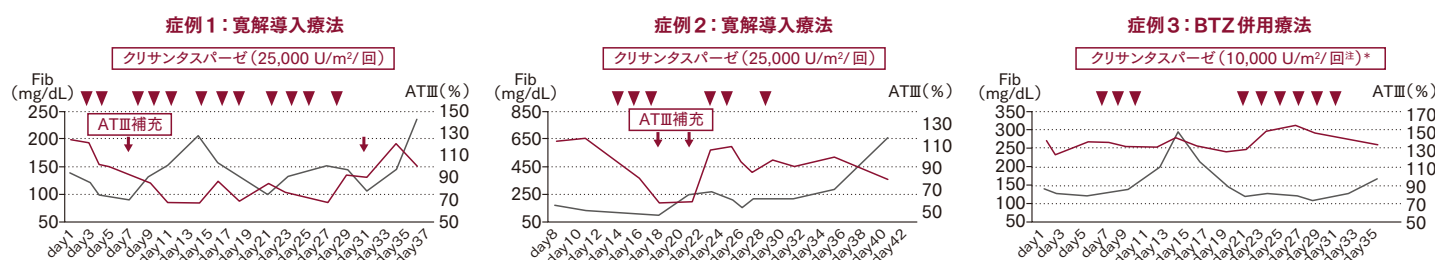
*1: DEX+VCR+MIT+EC-ASP+MTX *2: DEX+VCR+EC-ASP+ダサチニブ+MTX *3: PSL+VCR+DNR+EC-ASP+CPA+BTZ+TIT (MTX+AraC+ヒドロコルチゾン)

*4: T細胞性LBLに対して本邦未承認のため、院内の倫理審査委員会の承認を得て施行

AraC: シタラビン、BTZ: ボルテゾミブ、CPA: シクロホスファミド、DEX: デキサメタゾン、DNR: ダウノルビシン、MIT: ミトキサントロン、MTX: メトトレキサート、PSL: プレドニゾロン、TIT: 三者髄注、TKI: チロシンキナーゼ阻害薬、VCR: ビンクリスチン

※CTCAE Ver5.0

図 クリサントスパーゼ投与中におけるFib、ATⅢの推移



*: 治療中再発のため、EC-ASPの最終投与から72時間の間隔を空けて投与

注: 本邦で承認された用法及び用量と異なります。承認された用法及び用量は、電子添文をご確認ください

— Fib — ATIII

アーウィナーゼ[®]筋注用10000電子添文[2023年6月改訂(第2版)] 6.用法・用量 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m²あたり25,000Uを週3回、筋肉内投与する。

表2 治療経過、クリサントスパーゼ投与中に発現した副作用(非血液毒性)

	治療経過	クリサントスパーゼ総投与量(U/m ²)	副作用(非血液毒性) Grade ≥ 3	転帰
症例1	寛解導入療法後PCR-MRDが感度未満であり、クリサントスパーゼ併用化学療法とプリナツモマブによる治療を継続した。	750,000	凝固異常 (Grade3) 肝酵素上昇 (Grade3) 敗血症 (Grade3)	寛解維持 維持療法中
症例2	TKI併用化学療法+クリサントスパーゼによる治療を計3コース実施し、寛解の状態に移植へ進んだ。	450,000	凝固異常 (Grade3) 肝酵素上昇 (Grade3) 副鼻腔炎 (Grade3) 敗血症 (Grade3)	寛解で移植 移植後7ヶ月無病生存
症例3	BTZ併用化学療法+クリサントスパーゼによる治療後、寛解の状態に移植へ進んだ。	60,000	なし	寛解で移植 移植後6ヶ月無病生存



