

小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン
2016年版（第3版）改訂案

日本小児血液・がん学会 編

2015年9月1日作成

目次

ガイドライン作成委員	1
アルゴリズム	3
急性リンパ性白血病 ALL	16
CQ 一覧・略語一覧	16
はじめに	18
CQ1 小児 ALL の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	19
CQ2 小児 ALL の標準的寛解導入治療は何か	22
CQ3 小児 ALL の寛解後の標準的治療は何か	24
CQ4 小児 ALL の標準的維持療法は何か	27
CQ5 小児 ALL の標準的 CNS 予防および治療は何か	29
CQ6 小児 Ph 染色体陽性 ALL の治療は何か	32
CQ7 乳児 ALL の標準的治療は何か	34
CQ8 思春期・若年成人 ALL の標準的治療は何か	36
CQ9 再発小児 ALL の治療は何か	38
CQ10 小児 ALL 治療における造血幹細胞移植の役割は何か	43
CQ11 小児 ALL 治療における MRD 測定の役割は何か	45
急性骨髄性白血病 AML	48
CQ 一覧・略語一覧	48
はじめに	49
CQ1 小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	50
CQ2 小児 AML の標準的寛解導入療法は何か	53
CQ3 小児 AML の寛解後の標準的治療は何か	55
CQ4 小児 AML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か	57
CQ5 再発小児 AML の治療は何か	60
CQ6 小児 APL の標準的治療は何か	62
CQ7 Down 症候群の AML の治療は何か	64
慢性骨髄性白血病 CML	66
CQ 一覧・略語一覧	66
はじめに	67
CQ1 小児 CML の標準的治療は何か	68
CQ2 小児 CML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か	75
骨髄異形成症候群 MDS	77
CQ 一覧・略語一覧	77
はじめに	78
CQ1 芽球増加を伴わない小児 MDS の治療は何か	81
CQ2 小児の RAEB および RAEBT の治療は何か	82

CQ3	JMML の治療は何か	83
CQ4	Down 症候群の小児にみられる MDS の治療は何か	84
リンパ腫		86
CQ 一覧・略語一覧		86
はじめに		88
CQ1	小児リンパ腫の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か	89
CQ2	小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的治療は何か	92
CQ3	小児のリンパ芽球性リンパ腫の標準的治療は何か	96
CQ4	小児の未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療は何か	98
CQ5	小児ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か	100
CQ6	思春期・若年成人のリンパ腫の治療は何か	103
CQ7	小児リンパ腫治療における FDG-PET/CT 検査の意義は何か	107
CQ8	再発・難治性非ホジキンリンパ腫の治療は何か	109
ランゲルハンス細胞組織球症 LCH		114
CQ 一覧・略語一覧		114
はじめに		115
CQ1	小児ランゲルハンス細胞組織球症の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か	116
CQ2	単独臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か	119
CQ3	多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か	121
支持療法		124
CQ 一覧・略語一覧		124
はじめに		126
CQ1	標準的な感染予防は何か	127
CQ2	発熱性好中球減少症の標準的治療は何か	132
CQ3-1	深在性真菌症の診断法は何か	138
CQ3-2	深在性真菌症の標準的治療は何か	141
CQ4	ウイルス感染症の標準的治療は何か	145
CQ5	赤血球輸血の適応と輸血量の目安は何か	152
CQ6	血小板輸血の適応と輸血量の目安は何か	154
CQ7	L-アスパラギナーゼ投与時の凝固線溶系異常にどのように対応するか	157
CQ8	腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か	160
CQ9	小児がん治療における苦痛緩和対策は何か	168
CQ10-1	小児がん患児が経験する疼痛をどのように評価するか	171
CQ10-2	検査・処置による疼痛をどのように管理すればよいか	173
CQ10-3	小児がん（疾患）による疼痛の管理はどのように行えばよいか	174

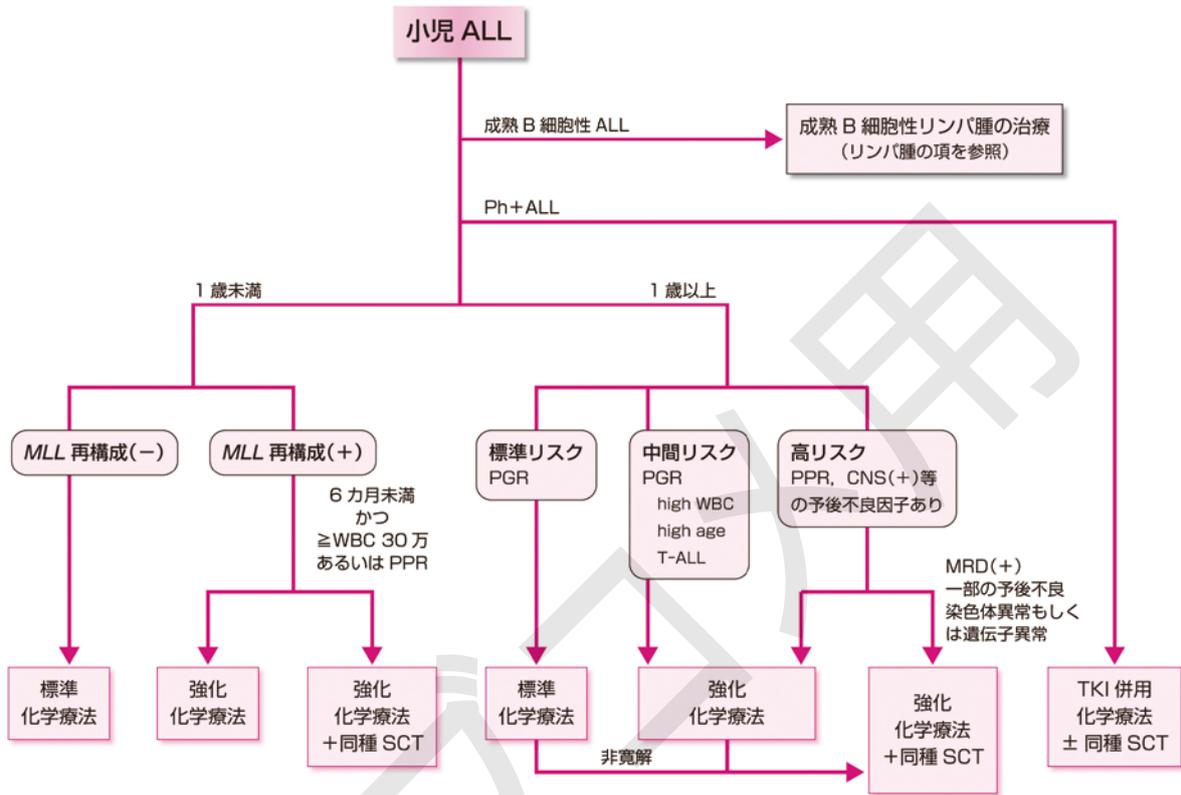
ガイドライン作成委員

ALL	康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
	岡本 康裕	鹿児島大学病院 小児診療センター
	今井 千速	新潟大学大学院医歯学系小児科学分野
	佐藤 篤	宮城県立こども病院血液腫瘍科
	末延 聡一	大分大学医学部小児科学講座
	嶋田 博之	慶應義塾大学医学部小児科
	富澤 大輔	東京医科歯科大学医学部附属病院小児科
	渡辺 新	中通総合病院小児科
	後藤 裕明	神奈川県立こども医療センター血液再生医療科
	松本 公一	名古屋第一赤十字病院第四小児科
	堀 壽成	愛知医科大学小児科
AML	足立 壮一	京都大学医学研究科人間健康科学系専攻
	富澤 大輔	東京医科歯科大学医学部附属病院小児科
	木下 明俊	聖マリアンナ医科大学小児科
	工藤 寿子	静岡県立こども病院血液腫瘍科
	中山 秀樹	国立病院機構福岡東医療センター小児科
	高橋 浩之	済生会横浜市南部病院小児科
	多賀 崇	滋賀医科大学小児科
CML	谷澤 昭彦	福井大学医学部附属病院 小児科
	黒澤 秀光	獨協医科大学小児科学
MDS	長谷川大輔	聖路加国際病院 小児科
	濱 麻人	名古屋大学医学部附属病院 小児科
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科
	村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院 小児科
リンパ腫	小林 良二	北榆会札幌北榆病院 小児科
	田中 文子	済生会横浜市南部病院 小児科
	森 健	神戸大学医学部附属病院小児科学
	森 鉄也	国立成育医療研究センター
	古賀 友紀	九州大学病院 小児科
	森 健	神戸大学医学部附属病院小児科学

	上山 潤一	鳥取大学医学部附属病院小児科
	三井 哲夫	山形大学医学部小児科学
LCH	森本 哲	自治医科大学とちぎこども医療センター小児科
	塩田 曜子	国立成育医療研究センター 腫瘍科
支持療法	菊田 敦	福島県立医科大学臨床腫瘍センター
	福島啓太郎	獨協医科大学 小児科
	太田 節雄	帝京大学医ちば医療センター小児科
	森口 直彦	近畿大学小児科
	梶原 道子	東京医科歯科大学医学部附属病院輸血部
	湯坐 有希	東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科
	加藤 陽子	東京慈恵会医科大学小児科

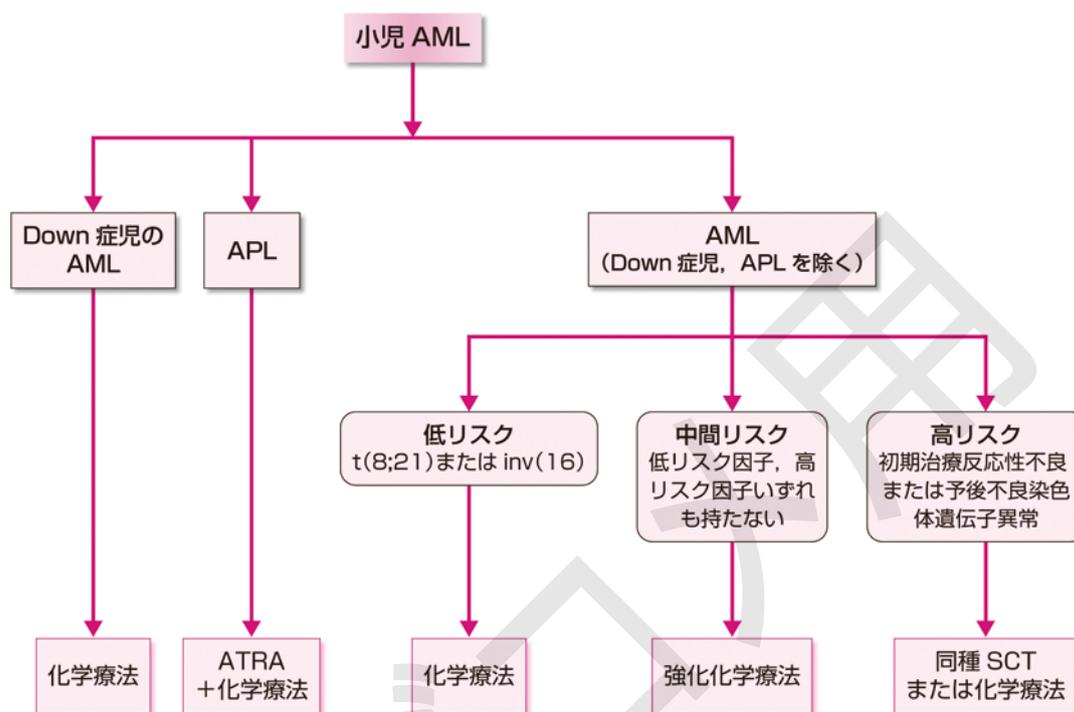
診療アルゴリズム I

急性リンパ性白血病 ALL



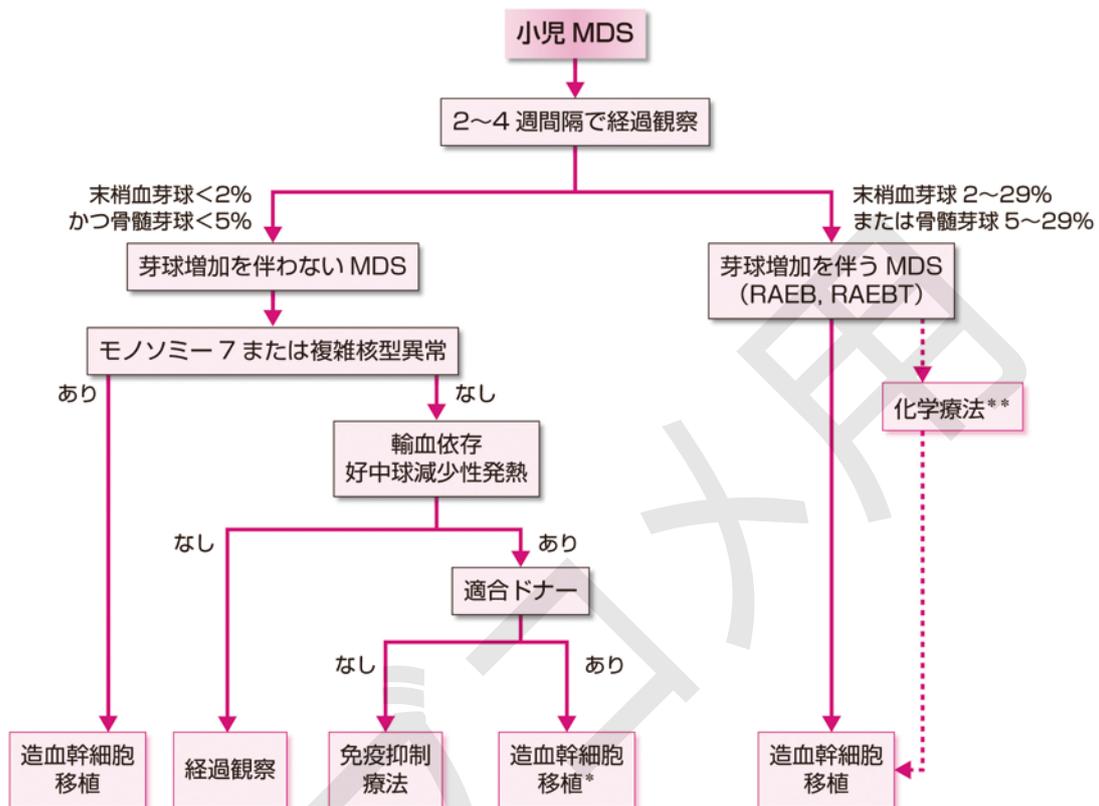
診療アルゴリズムⅡ

急性骨髄性白血病 AML



診療アルゴリズムⅢ

骨髓異形成症候群 MDS

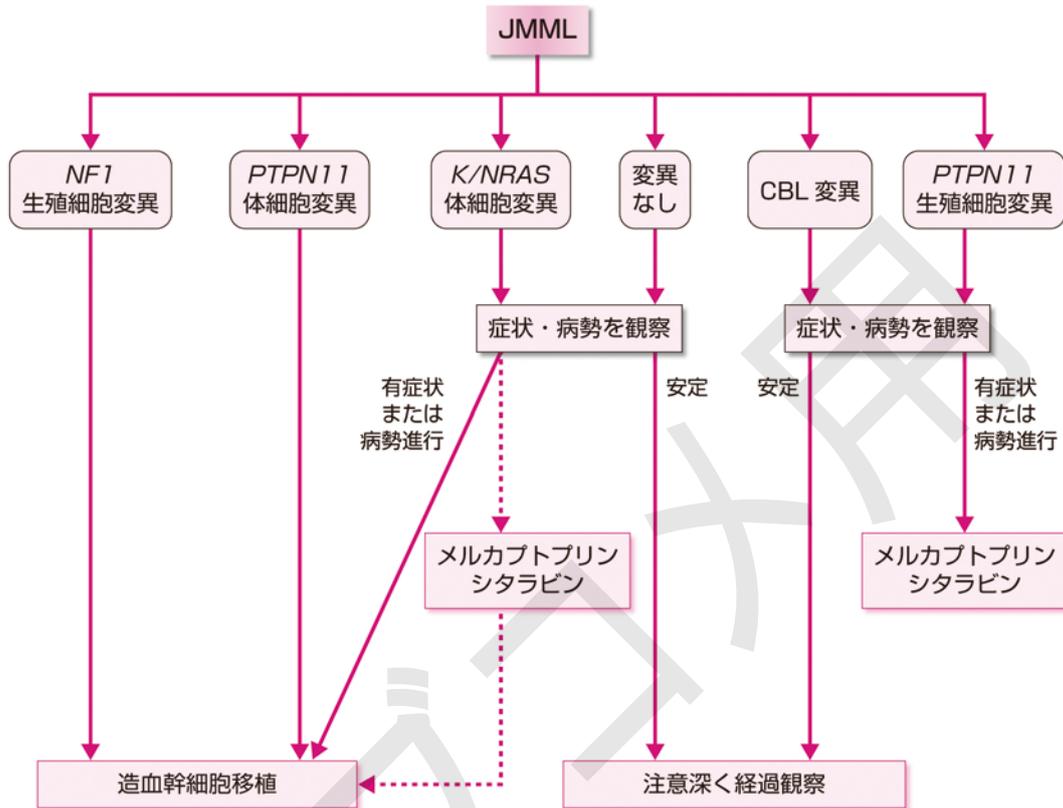


*: 移植前処置の適切な強度については今後さらなる検討が必要

** : 化学療法の強度・適応については今後さらなる検討が必要

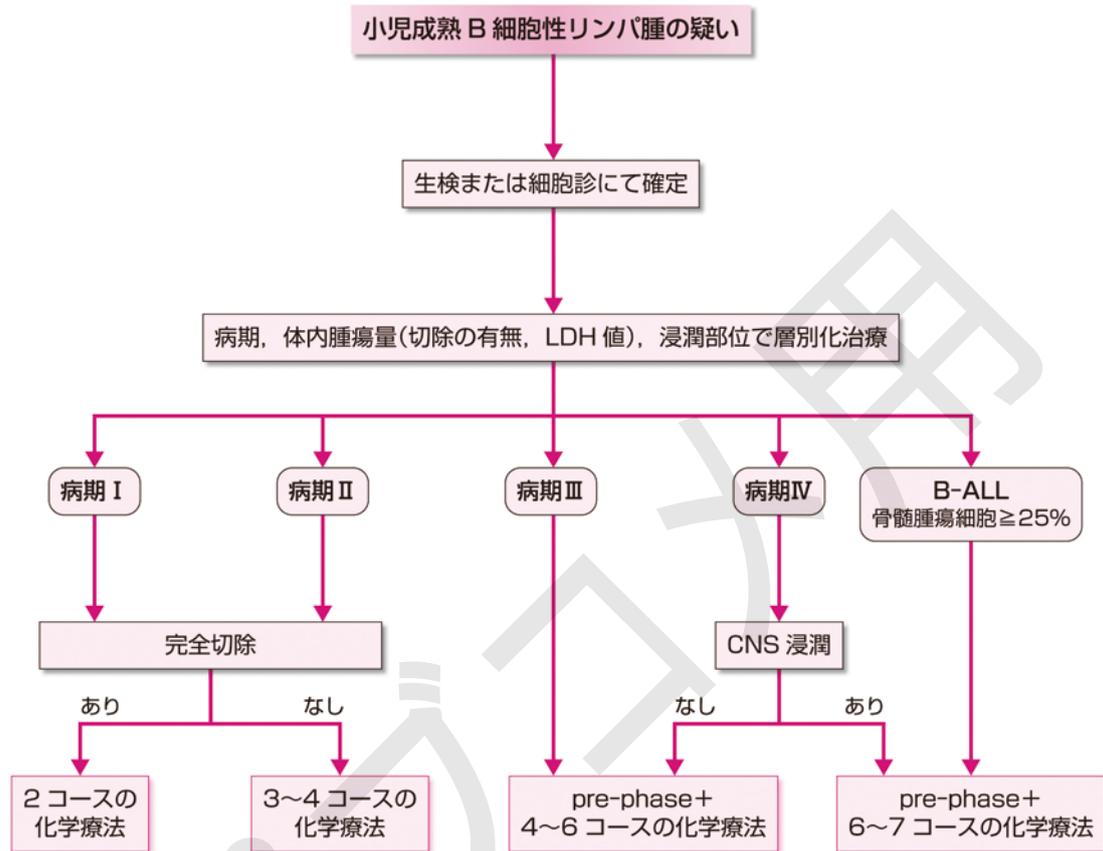
診療アルゴリズムIV

若年性骨髄単球性白血病 JMML



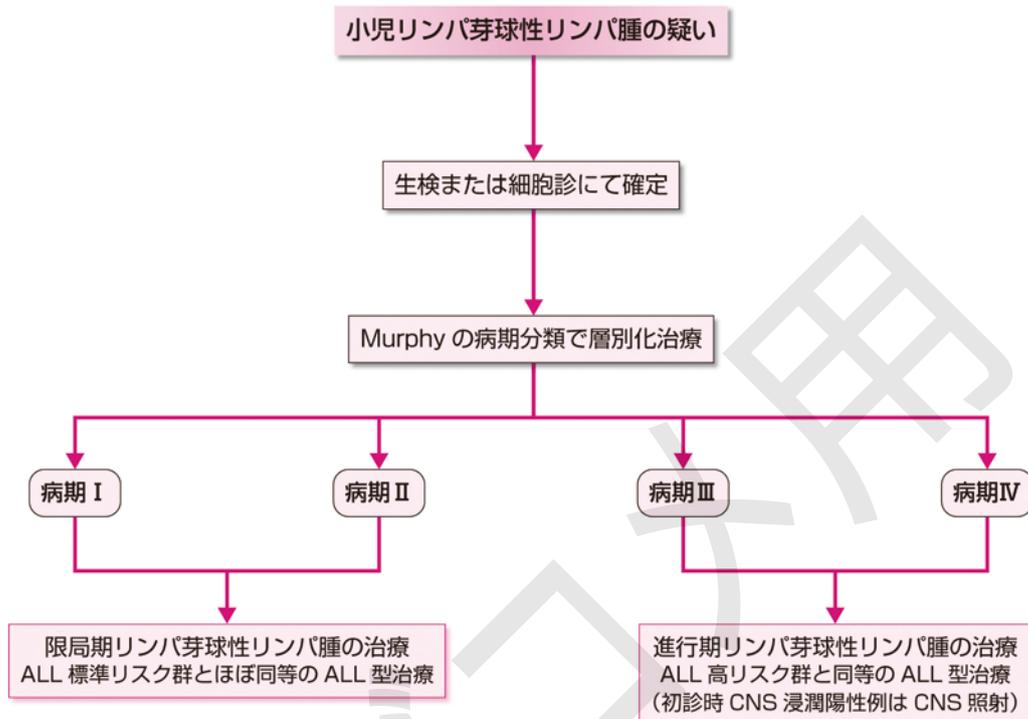
診療アルゴリズムV

成熟 B 細胞性リンパ腫



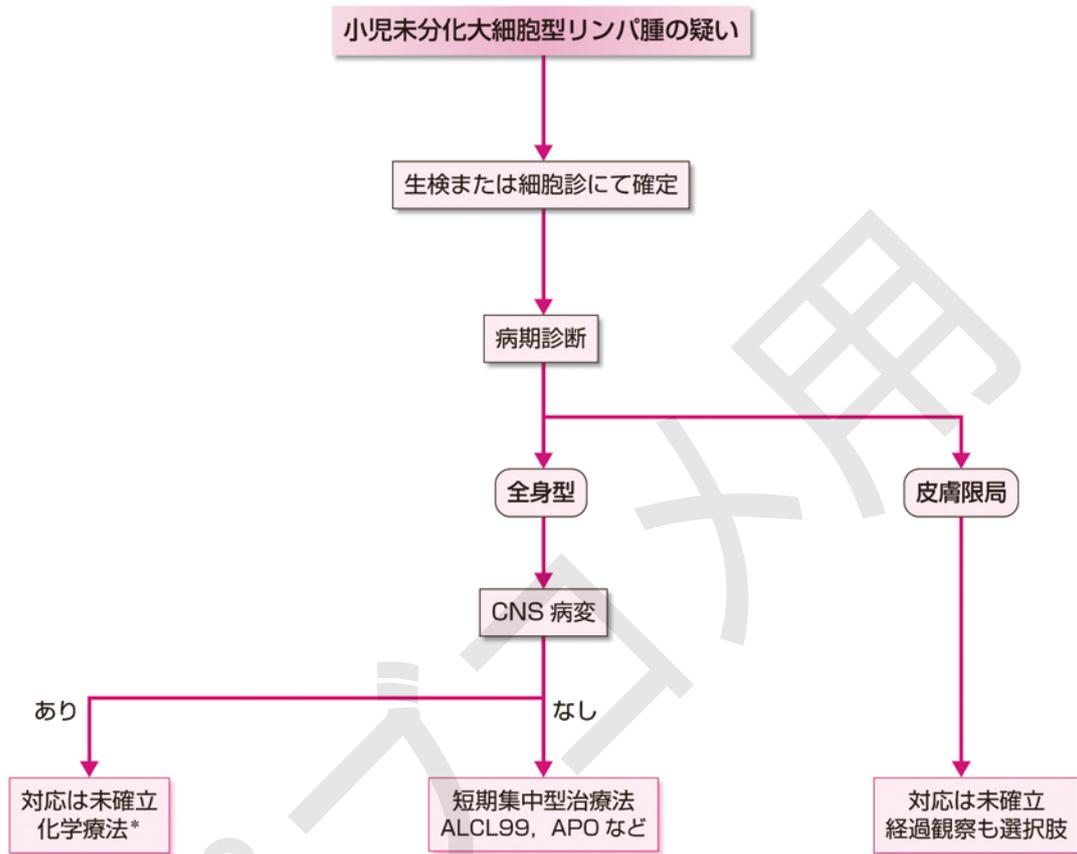
診療アルゴリズムVI

リンパ芽球性リンパ腫



診療アルゴリズムⅦ

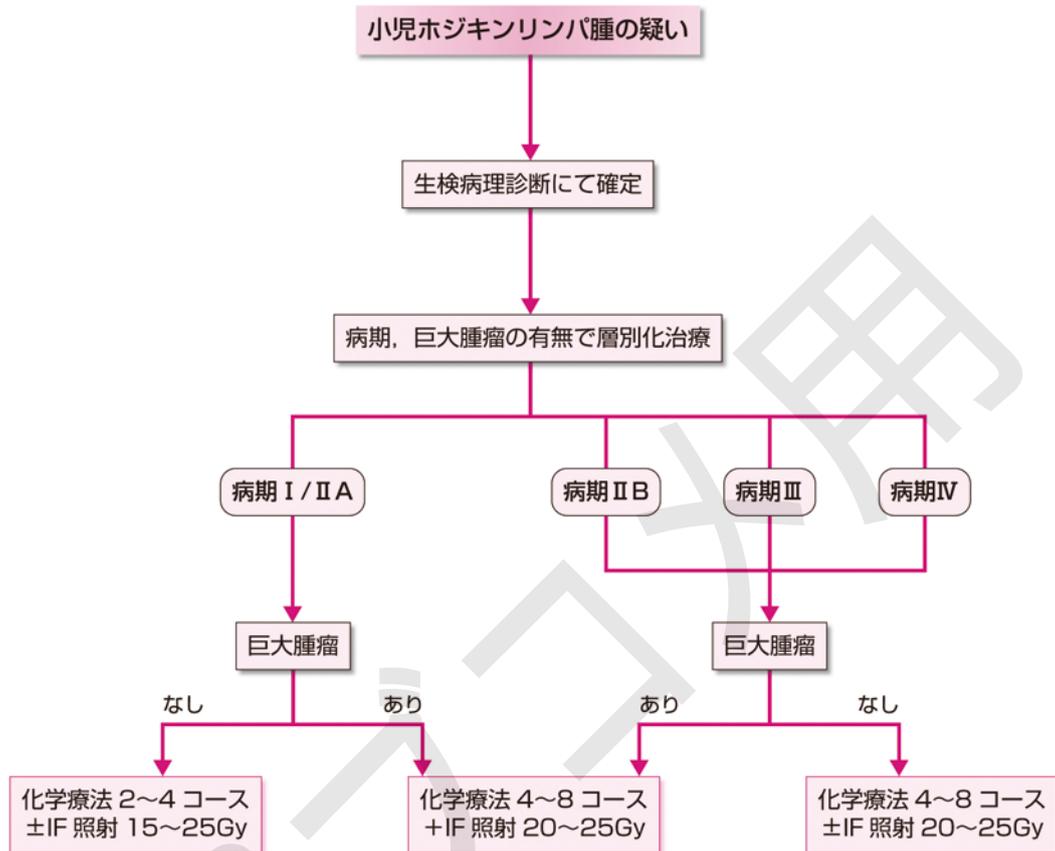
未分化大細胞型リンパ腫



*：放射線治療の位置づけは未確立。

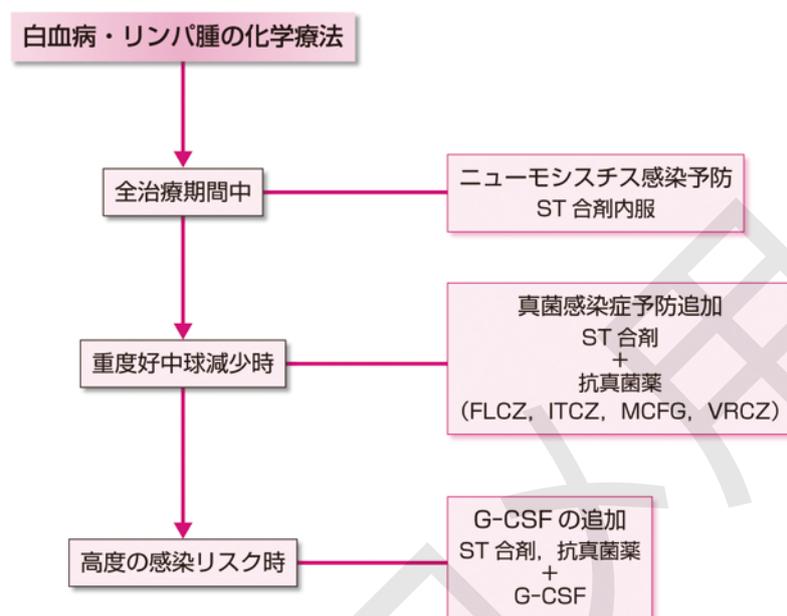
診療アルゴリズムⅧ

ホジキンリンパ腫



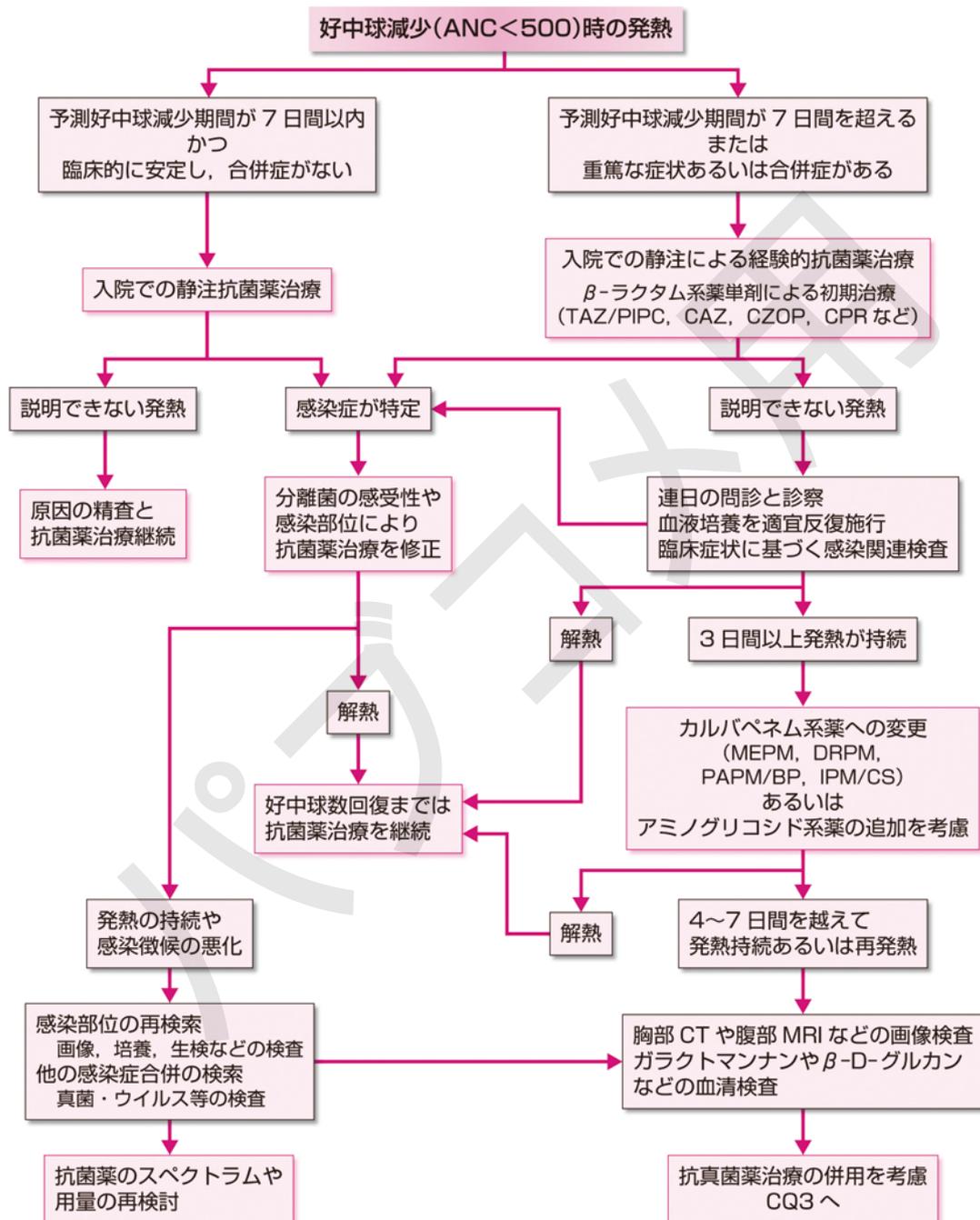
診療アルゴリズムIX

標準的感染予防



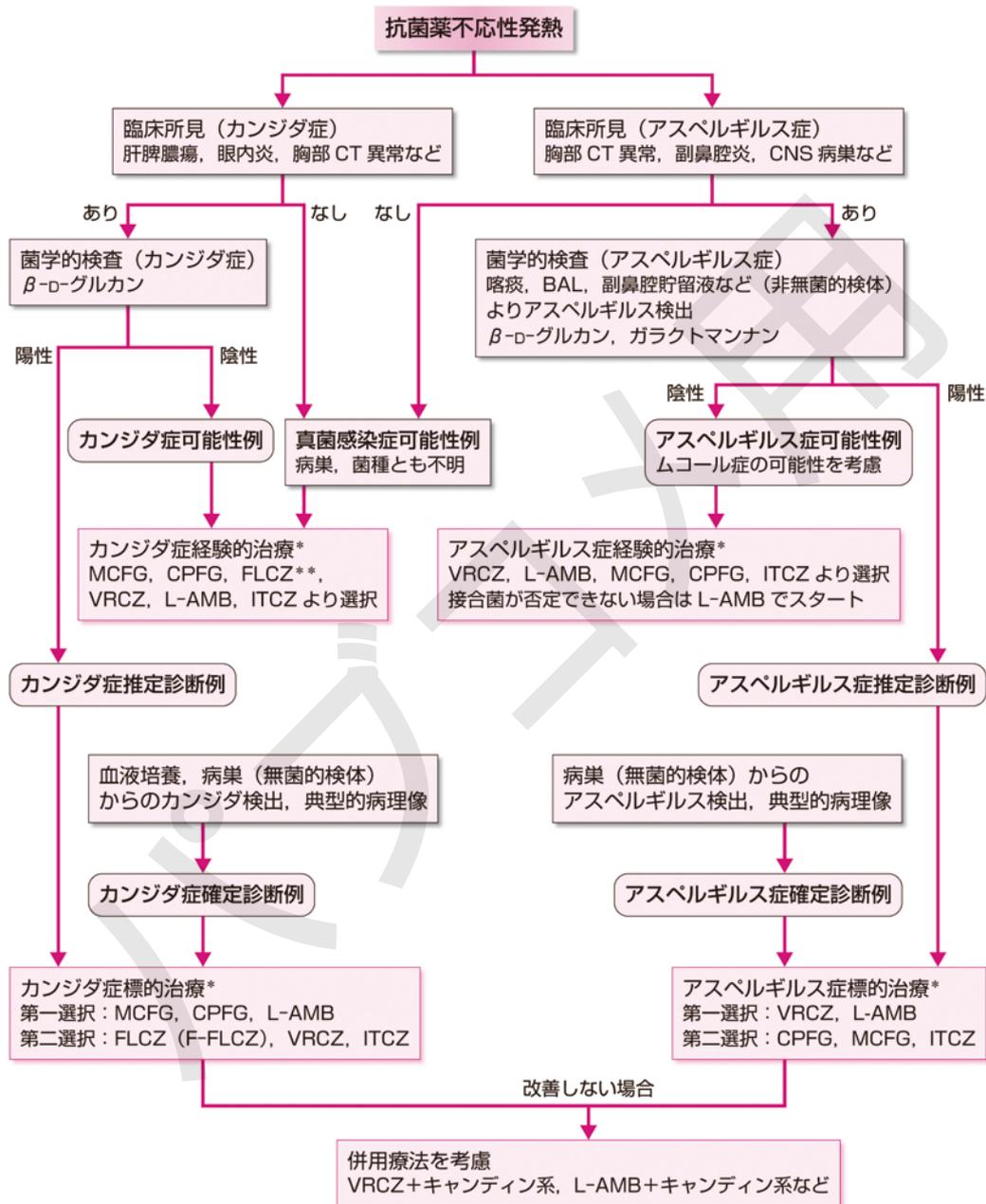
診療アルゴリズム X

発熱性好中球減少症 FN



診療アルゴリズム XI

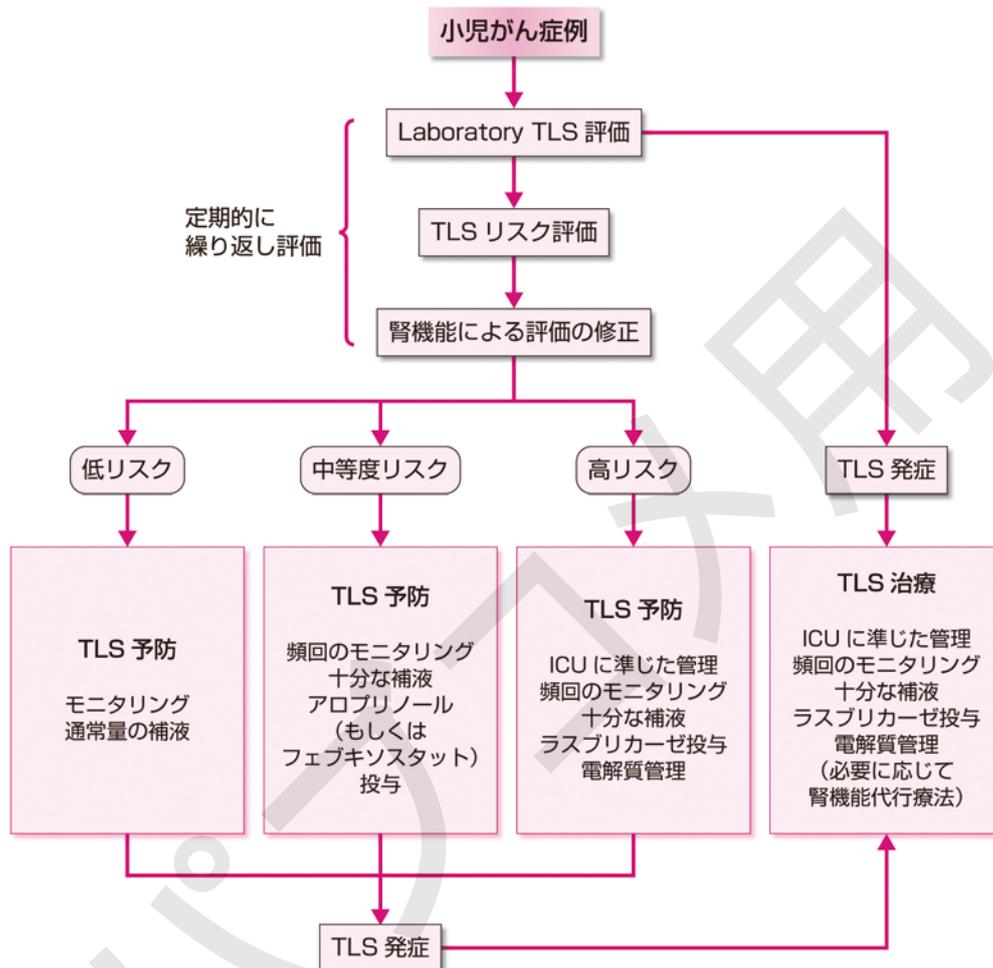
真菌感染症



*: いずれの場合も抗真菌薬使用中であれば、作用機序の異なる薬剤への変更を原則とする。
 **: FLCZ の選択はアスペルギルス症の可能性が極めて低い場合に限られる。

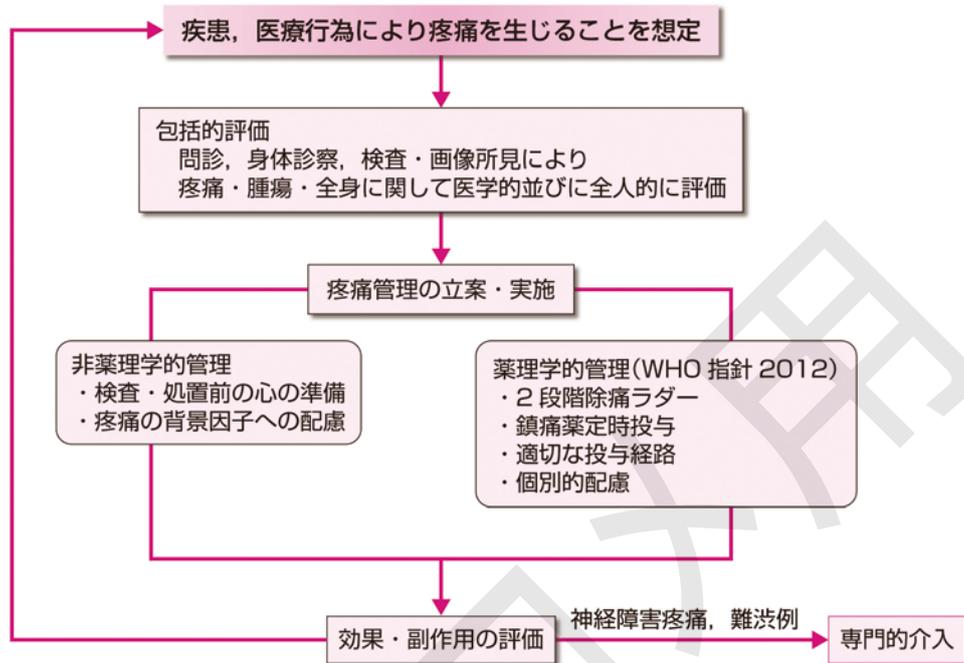
診療アルゴリズム XII

腫瘍崩壊症候群 TLS



診療アルゴリズム XIII

疼痛管理



急性リンパ性白血病 ALL

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児 ALL の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ 2 小児 ALL の標準的寛解導入治療は何か
- ▶ CQ 3 小児 ALL の寛解後の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 小児 ALL の標準的維持療法は何か
- ▶ CQ 5 小児 ALL の標準的 CNS 予防および治療は何か
- ▶ CQ 6 小児 Ph 染色体陽性 ALL の治療は何か
- ▶ CQ 7 乳児 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 8 思春期・若年成人 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 9 再発小児 ALL の治療は何か
- ▶ CQ 10 小児 ALL 治療における造血幹細胞移植の役割は何か
- ▶ CQ 11 小児 ALL 治療における MRD 測定の役割は何か

II 略語一覧

ALL	(Acute Lymphoblastic Leukemia, 急性リンパ性白血病)
CNS	(Central Nervous System, 中枢神経系)
MRD	(Minimal Residual Disease, 微小残存病変)
FCM	(Flow Cytometry, フローサイトメトリー)
PCR	(Polymerase Chain Reaction, ポリメラーゼ連鎖反応)
MLL	(Mixed Lineage Leukemia)
TKI	(Tyrosine Kinase Inhibitor, チロシンキナーゼ阻害薬)
SCT	(Stem Cell Transplantation, 造血幹細胞移植)
PSL	(Prednisolone, プレドニゾロン)
MTX	(Methotrexate, メトトレキサート)
PPR	(Prednisone Poor Responder)
NCI	(National Cancer Institute, 米国国立がん研究所)
PDQ	(Physician Data Query)
BFM	(Berlin-Frankfurt-Münster)
EFS	(Event-Free Survival, 無イベント生存)
MRC	(Medical Research Council)
CRT	(Cranial Radiotherapy, 頭蓋放射線療法)
TIT	(Triple Intrathecal Therapy, 三者髄注)
COG	(Children's Oncology Group, 米國小児がんグループ)

- DEX (Dexamethasone, デキサメタゾン)
- DFS (Disease Free Survival, 無病生存率)
- AML (Acute Myeloid Leukemia, 急性骨髄性白血病)
- CCG (Children's Cancer Group, 小児レジメン)
- CALGB (Cancer and Leukemia Group B, 成人レジメン)
- JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group, 日本成人白血病治療共同研究グループ)
- JACLS (Japan Association of Childhood Leukemia Study Group, 小児白血病研究会)
- JPLSG (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, 日本小児白血病リンパ腫研究グループ)
- POG (Pediatric Oncology Group, 米国小児がんグループ)
- ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation, 米国骨髄移植学会)

(ガイドライン掲載順)

Ⅲ はじめに

急性リンパ性白血病（ALL）は小児期に発生する造血器悪性疾患の中で、もっとも高頻度にみられる疾患である。2～5歳に発症することが多く、小児人口10万人あたり年間3～4人の発症が見込まれる。日本では年間約500人の新規診断患者が発生する。

近年、小児ALLに対する治療成績は向上し、長期生存率は80%を超えるようになった。小児ALLに対する治療成績の向上には、病態理解の進歩とそれに基づく治療法の開発、予後因子に基づく治療層別化、および支持療法の進歩によるところが大きい。小児ALLにおける予後の改善に伴い、より再発リスクの低い患者に対しては、治療による晩期障害をいかに軽減するかが近年の重要な課題のひとつとなっている。

小児ALLに対する標準的治療は初期治療（寛解導入療法）、再寛解導入療法を含む強化療法、維持療法により構成される。寛解導入療法により、患者の体内に存在する白血病細胞は約1/100以下に減少すると考えられ、引き続いて行われる再寛解導入療法を含む強化療法、維持化学療法によって白血病細胞の根絶を目指す。ALLでは髄液（cerebrospinal fluid：CSF）中に白血病細胞を認めることが多く、CNS再発予防が治療戦略の重要な構成要素である。

本項では、小児ALLの治療層別化に必要な検査と、標準的な治療法について述べるとともに、特殊な病型としてPh染色体陽性ALL、乳児ALL、思春期・若年成人世代（AYA世代）ALL、再発ALLに対する治療法について述べる。さらに小児ALLに対する造血細胞移植の役割と、治療反応性を評価するための、微小残存病変（MRD）に関する解説を行う。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 小児 ALL の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

小児 ALL の治療成績は飛躍的に向上し、80~90%の患者で治癒が得られるようになった。全体の成績を向上させつつ、短期・長期の合併症を軽減するためには、予後因子に基づく層別化治療が重要である。層別化に必要な分類と検査について述べる。

【推奨】

治療開始前には年齢、白血球数、CNS および精巣浸潤の有無を把握し、免疫学的分類、染色体・遺伝子異常などの検査を行うことを強く推奨する。治療開始後の検査としては、初期治療反応性と寛解の有無を評価することを強く推奨する。初期治療反応性は、治療開始後 8 日目の末梢血芽球数や 15 日目の骨髄芽球割合等で判定する。寛解後はフローサイトメトリー (FCM) や PCR を用いた MRD 検査を行うことを推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療はリスクに応じた層別化治療が行われる。層別化のために必要な検査として、治療開始前に確認しておくべきものと開始後に確認すべき検査がある¹⁾。

表面抗原による免疫学的分類で成熟 B 細胞性の形質を有した ALL は、成熟 B 細胞性リンパ腫の治療を行う (リンパ腫の項参照)。T 細胞性 ALL は、B 前駆細胞性と同一のプロトコールで治療する場合と別個のプロトコールで治療する場合とがある。いずれの場合も B 前駆細胞性 ALL の標準リスクよりも強化された治療を行う¹⁾。

染色体・遺伝子検査でフィラデルフィア染色体 (Ph 染色体)、または *BCR-ABL* 融合遺伝子を有する Ph 染色体陽性 ALL (Ph+ALL) は、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が有効であり、その他の ALL とは別個のプロトコールで TKI 併用化学療法を行う²⁾ (CQ6 参照)。

1 歳未満の乳児 ALL は、*MLL* 遺伝子の再構成を高率に伴うなど生物学的に特徴的な集団であること、薬剤投与量の設定や合併症対策に特別な配慮が必要であることから、世界的にも年長児とは別のプロトコールで治療されることが一般的である³⁾⁴⁾。*MLL* 遺伝子の再構成が陰性の場合には標準的な化学療法、陽性の場合には強化された化学療法を行う。*MLL* 遺伝子の再構成陽性例に対する同種造血幹細胞移植 (SCT) 適応についてはコンセンサスがなないが、低月齢 (6 カ月または 3 カ月未満) での発症例や初期反応性不良群、MRD 陽性群などでは SCT が考慮される (CQ7 参照)。

1 歳以上では、年齢、白血球数によって初期の層別化が行われ、その後、免疫学的分類、

染色体・遺伝子異常の種類や初期治療反応性、MRD等を組み合わせて、標準リスク、中間リスク、高リスクなどの3～4群に層別化して治療を行う。年齢、白血球数ともいくつかの基準が存在するが、年齢10歳未満かつ白血球数50,000/ μ l未満の群を標準リスク、いわゆるNCI/Rome criteriaを採用することが多い⁵⁾。CNS浸潤陽性の場合、CNS再発のリスクが高いため髄注の強化や頭蓋照射などのCNS治療を強化する⁶⁾(CQ5参照)。高リスクとして全身治療の強化を行う場合もある。精巣浸潤陽性例を治療強化の対象とするかどうかはプロトコルにより異なるが、少なくとも寛解導入療法終了後には浸潤が残存する場合は、精巣照射等の局所治療が必要である。染色体・遺伝子異常では、染色体本数44本以下のhypodiploid(低2倍体)⁷⁾、(4;11)転座または*MLL-AF4*融合遺伝子陽性例⁸⁾、(17;19)転座または*E2A-HLF*転座陽性例⁹⁾は高リスクに分類され、同種SCTが考慮される。

初期治療反応性として、1週間のプレドニゾン(PSL)全身投与および1回のメトトレキサート(MTX)髄注後のPSL反応性が重要であり、治療開始8日目の末梢血芽球数1,000/ μ l以上の場合にはPSL poor responder(PPR)として、高リスクに層別化される¹⁰⁾。治療開始後15日目の骨髄芽球割合が25%以上の場合もリスクを1段階上げるなど、治療強化されることが多い¹¹⁾。寛解導入療法後の骨髄芽球割合が5%以上の場合には非寛解と判断され、同種SCTの適応となる¹²⁾。

寛解導入後、鏡検では1%以下の芽球割合の検出は困難であるが、FCMやPCR法を用いてMRDレベルを評価することができる。MRDを定量的に測定することで治療に対する反応性を評価し、反応性不良群に対する治療強化を行うことが推奨される¹³⁾¹⁴⁾(CQ11参照)。ただし、現時点においては本邦においてMRD検査の保険適用はなく、MRDは臨床試験への参加もしくは先進医療の枠組みでなければ評価できない。

【検索式】

本CQは関連キーワードが多岐に及び、システマティックな文献検索方法は適用できないため、これ以外の方法で検索した文献、米国国立がん研究所(NCI)のPDQ、小児がんの世界的な教科書としてPDQにも引用されているPizzoの教科書、Principles and Practice of Pediatric Oncology第6版等を参考にした結果、最終的に14件を採用した。なお、2011年度版ガイドラインCQ9で引用された11件の文献のうち5件を今回のガイドラインで採用した。

【文献】

- 1) Margolin J, Rabin K, Steuber CP, et al.: Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 518-65.
- 2) Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol 13: 936-945, 2012.
- 3) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year

- with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370: 240-250, 2007.
- 4) Koh K, Tomizawa D, A Moriya Saito, et al.: Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* advance online publication, 24 June 2014; doi:10.1038/leu.2014.172.
 - 5) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin oncol* 14: 18-24, 1996.
 - 6) Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *lancet Oncol* 9: 257-68, 2008.
 - 7) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110, 1112-1115, 2007.
 - 8) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al.: Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangement of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 359: 1909-1915, 2002.
 - 9) Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17:19. *Leukemia* 21, 288-296, 2007.
 - 10) Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM95. *Blood* 111: 4477-4489, 2008.
 - 11) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al.: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111: 2548-55, 2008.
 - 12) Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366: 1371-1381, 2012.
 - 13) van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352: 1731-38, 1998.
 - 14) Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al.: Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia . *Lancet* 351: 550-54, 1998.

CQ2 小児 ALL の標準的寛解導入治療は何か

【背景】

小児 ALL の寛解導入療法は 1970 年代に確立した。プレドニゾロンまたデキサメタゾン、ビンクリスチン, L-アスパラギナーゼの 3 剤を用いることで高い寛解導入率が得られる^{1,2)}。さらに, CNS 白血病の予防治療 (以下, CNS 予防治療) としてメトトレキサート (MTX) の髄腔内投与 (髄注) が必須である³⁾。

【推奨】

小児 ALL の寛解導入療法には, プレドニゾロンまたはデキサメタゾン, ビンクリスチン, L-アスパラギナーゼの 3 剤またはアントラサイクリンを加えた 4 剤を用い, 寛解導入治療と MTX の髄腔内投与 (髄注) を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

寛解導入治療は 4~5 週間かけて行う。ランダム化比較試験では示されていないが, 高リスク群ではアントラサイクリンを追加した 4 剤の寛解導入治療により治療成績の向上しており, 追加することを積極的に考慮してよい⁴⁻⁶⁾。さまざまな種類のアントラサイクリンが使用されており, その種類や投与方法による心筋障害の情報は限られている。今後は, アントラサイクリンの心筋障害を予防する薬剤が開発される見込みである⁷⁾。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ9 で引用された文献のうち 6 件を今回のガイドラインで引用した。加えて, PubMed で 2010 年 1 月~2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い, 重要と思われる文献を 1 件引用し, 計 7 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. X children 3,095 件
3. 2. X anthracycline 125 件

【文献】

- 1) Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 339: 605-15, 1998
- 2) Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, Hammond D. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Cancer Res. 37:535-40, 1977
- 3) Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol. 21:1798-809, 2003

- 4) Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, Hammond GD. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol.* 11:527-37, 1993
- 5) van der Does-van den Berg A, van Wering ER, Suci S, Solbu G, van 't Veer MB, Rammeloo JA, de Koning J, van Zanen GE. Effectiveness of rubidomycin in induction therapy with vincristine, prednisone, and L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphocytic leukemia: results of a Dutch phase III study (ALL V). A report on behalf of the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 11:125-33, 1989
- 6) Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia.* 14:2234-9, 2000
- 8) Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 11: 950–961, 2010

CQ3 小児 ALL の寛解後の標準的治療は何か

【背景】

小児 ALL は、寛解導入治療により寛解を獲得した後にそのまま治療を終了した場合、高い確率で骨髄や CNS に再発する。寛解を維持し、ひいては長期寛解ないしは治癒を得るためには、CNS 予防治療および再寛解導入治療を含む寛解後強化療法を行うことがきわめて重要である。

【推奨】

小児 ALL の寛解後には、CNS 予防治療および再寛解導入治療を含む寛解後強化療法が必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

寛解導入療法の終了直後から、寛解後強化療法が開始される。まず最初に行われる早期強化療法と呼称される治療では、寛解導入療法に使用していない（交叉耐性の可能性が少ない）薬剤が選択されることが多く、一例として、ドイツを中心とした BFM 型治療の Protocol Ib ではシクロホスファミド、シタラビン、メルカプトプリンの組み合わせが用いられている¹⁾。その他には、高用量 L-アスパラギナーゼの連続投与（20～30 週間）や VD パルス療法（ビンクリスチン+デキサメサゾン）の繰り返しが用いられることがある^{2,3)}。

CNS 予防治療として歴史的には頭蓋放射線照射と髄注が行われてきた。しかし、頭蓋放射線照射の晩期合併症を考慮して、近年では予防照射の対象は可能な限り狭められている⁴⁾（CQ5 参照）。CNS 予防治療の一手段として導入された大量 MTX 療法は、最近ではむしろ CNS 以外の再発予防にも有効であることが認められており⁴⁾、高リスク群において有意な無イベント生存率（EFS）の向上が示されている⁵⁾。

再寛解導入治療は 1980 年代以降、小児 ALL の治療成績を向上させた最も大きな要因の一つである。BFM グループの報告によると、標準リスク群で再寛解導入治療を受けなかった 110 例の EFS が 58%であったのに対して、受けた 175 例の EFS は 87%であった⁶⁾。この結果から、再寛解導入治療は標準リスク群においても必要であることが示された。再寛解導入療法のさらなる強化（使用薬剤の追加、もしくは回数の増加）の有益性については各国の様々なプロトコールでランダム化試験が実施されているが^{1,7,8,9)}、それまでに行われる治療の強度や患者のリスク群が異なるため、結果の解釈には注意が必要である。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ3 に採用された文献 2 件を再度検討し、重要と思われる 1 件を今回のガイドラインで引用した。これに加えて、PubMed で 2010 年 1 月～2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件、およびそれ以外の

方法で得られた 2 件を追加し、最終的に 9 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. X children 3,095 件
3. 2. X [Filters “Clinical Trial”] 382 件
4. 2. X [Filters “meta-analysis”] 48 件
5. 2. X [Filters “systematic review”] 96 件

【文献】

- 1) Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, Gonzalez A, Izraeli S, Janic D, Jazbec J, Konja J, Kaiserova E, Kowalczyk J, Kovacs G, Li CK, Magyarosy E, Popa A, Stark B, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Riehm H, Masera G, Schrappe M. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014, 32(3):174-84.
- 2) Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Kelly KM, Kutok JL, Laverdière C, Lipshultz SE, Michon B, Schorin M, Relling MV, Cohen HJ, Neuberg DS, Sallan SE, Silverman LB. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol.* 2013, 31(9):1202-10.
- 3) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009, 360(26):2730-41.
- 4) Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013, 60(2):185-95. doi: 10.1002/pbc.24228. Erratum in: *Pediatr Blood Cancer.* 2013, 60(10):1729.
- 5) Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood.* 2011, 118(4):874-83.
- 6) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994, 84 (9): 3122-3133
- 7) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, Freyer DR, Mattano LA Jr, Hastings CA, Rubin CM, Bertolone K, Franklin JL, Heerema NA, Mitchell TL, Pyesmany AF, La MK, Edens C, Gaynon PS. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008, 111:2548-2555
- 8) Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, Richards S. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia

defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013, 14(3):199-209.

- 9) Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, Moorman AV, Wade R. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15(8):809-18.



CQ4 小児 ALL の標準的維持療法は何か

【背景】

維持療法はおもに強化療法や再寛解導入療法に引き続き行われ、小児 ALL 治療の重要な骨格を担っている。その目的は、白血病細胞の残存を原因とする再発を防ぐことであり、骨髄抑制の比較的弱い治療が長期間行われる。

【推奨】

連日のメルカプトプリン内服と週 1 回の MTX 投与の併用療法は、維持療法の骨格として近年日本および欧米の多くの多施設共同研究で用いられていることから、小児 ALL における標準的維持療法と考えられる。この維持療法を含め、全治療期間は最低 2 年が必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

維持療法におけるステロイドとビンクリスチンによるパルス療法については、メタアナリシスの結果から初期治療相の治療強度が低い場合は有用であるが強い場合の有用性は明らかではなく、全体として生存率の向上に寄与しないとの結果が得られている¹⁾。また BFM 骨格治療の中間リスク群での有用性についても、ランダム化比較試験の結果に一定の見解が得られていない^{2,3)}。従ってパルス療法の有用性はいまだ明確ではない。

維持療法の期間については、ランダム化比較試験の結果、ALL-BFM 81 と 83 試験にて治療期間 2 年より 18 カ月で成績が劣ることが示され⁴⁾、英国 MRC の研究では男児において 3 年間の維持療法を受けた群は 18 カ月の群に比べ有意に予後が良好であった⁵⁾。また東京小児がん研究グループ L92-13 研究では全治療期間を 1 年としたところ、5.5 年の無イベント生存率が全体で 59.5%と、全治療期間 2 年であった L89-12 研究より低下した⁶⁾。これらの結果を踏まえると、治療期間は 18 カ月以下では不十分で 2 年以上が必要と判断される。維持療法期間に関するメタアナリシスの結果では、全治療期間 3 年と比較して 5 年では生存率の向上が明らかではなく、また維持療法期間が長くなった場合 3 年目の骨髄再発、精巣再発が減少するが、第一寛解期での死亡と相殺されて生存率の向上には寄与しないと報告されている⁷⁾。

【検索式】

2011 年度版ガイドラインに記載されている文献 6 件を再検討して特に重要な 4 件を残した。これに加えて、PubMed で 2010 年 1 月～2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 2 件、およびそれ以外の方法で得られた 1 件を追加し、最終的に 7 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件

2. 1. X children 3,095 件
3. 2. X “maintenance OR continuation” 198 件

【文献】

- 1) Eden TO, Pieters R, Richards S: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG): Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia -an individual patient data meta-analysis involving 5659 children. *Br J Haematol* 149 : 722-733, 2010.
- 2) Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al: Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 369:123-131,2007.
- 3) De Moerloose B, Suci S, Bertrand Y, et al: Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. *Blood* 116:36-44, 2010.
- 4) Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24:265-284, 2010.
- 5) The Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Childhood: Duration of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 10:511-520, 1982.
- 6) Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al: Six Months of Maintenance Chemotherapy After Intensified Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *J Clin Oncol* 18:1508-16,2000.
- 7) Childhood ALL Collaborative Group: Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *Lancet* 347:1783-1788, 1996.

CQ5 小児 ALL の標準的 CNS 予防および治療は何か

【背景】

ALL に対する頭蓋放射線療法 (CRT) は CNS 白血病の治療および予防に貢献してきたが、近年、小児：特に乳幼児に対する頭蓋放射線療法は、二次がん発症、認知の問題や成長発達における合併症の問題より^{1,2)}、世界的にも軽減・撤廃される方向である。そのため、代替療法が検討されてきている。

【推奨 1】

通常リスク群の小児 ALL における標準的 CNS 予防法は、MTX を含む髄注療法と MTX 静注療法との併用である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

小児 ALL における CNS 予防治療のシステマティック・レビュー³⁾やメタアナライシス⁴⁾で、MTX を含む長期予防髄注投与が頭蓋放射線療法に替わり得ることが示された。また、ドイツを中心とした BFM グループにおいて MTX 大量静注療法 (HD-MTX: 論文では 5 g/m^2) を取り入れた ALL-BFM86 研究以降、CNS 再発の有意な減少を認めていること⁵⁾などからも CNS 再発予防に有用であることが示され、多くの治療研究で両者 (MTX 髄注と HD-MTX) が実施されている¹⁾。髄注に使用する薬剤に関しては、MTX 単独で実施する方法と、MTX にシタラビンと HDC とを加える三者髄注 (TIT) の方法があるが、後者は静注 MTX と併用することで、前者と同等の治療成績が得られるという報告がある³⁾。また、歴史的に大量以外の MTX 静注療法 (Capizzi 療法) を実施しているグループもあり⁶⁾、COG では HD-MTX と Capizzi 療法との比較試験を実施した。

全身投与される副腎皮質ステロイド薬も、CNS 予防の観点で重要である。DEX を PSL に替えて全身投与することで CNS 予防効果が向上したとの報告がされており⁷⁾、今後、標準治療となり得るのか、年齢や病期に応じた晩期合併症等を検討し、適切に評価する必要がある。

以上より、通常リスク群 ALL に対しては、MTX を含む長期予防髄注と静注 MTX との併用が現時点での標準的 CNS 予防療法と考えることは妥当である。しかし、BFM2000 治療研究においては 2 歳以上の通常リスク群に対する予防的 CRT (12Gy) を実施して CNS 治療を担保しており⁸⁾、全身治療の内容に応じて治療プロトコールを考慮することが求められる^{9,10)}。

【推奨 2】

高リスク群、特に初診時 CNS 浸潤が認められた小児 ALL における標準的治療法は、髄注、MTX 静注に加えて、CRT を考慮する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

高リスク ALL, 特に CNS-3 の ALL 患児に対しては, 標準治療法として CRT を実施^{1,8)}, 照射線量としては 18Gy が一般的である。一方で, 高リスク児に対しても CRT を撤廃する試みも始まっており^{9,10)}, 照射量の減量, または CRT 撤廃が可能か, 評価していく必要がある。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ5 で引用された 7 件の文献のうち 4 件を今回のガイドラインで引用した。これに加えて, PubMed で 2010 年 1 月～2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い, 105 件の文献のうち重要と思われる 2 件と, それ以前の文献で重要な 3 件, さらに米国国立がん研究所 (NCI) における 2014 年 12 月改訂版 PDQ を引用し, 計 10 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. X “children OR child OR pediatrics) 3,547 件
3. 2. X “MTX OR CNS prophylaxis” 105 件

【文献】

- 1) Late effects of treatment for Childhood Cancer (PDQ®), and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute, Health Professional Version, Updated: December 22, 2014
- 2) Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 9: 257-268, 2008.
- 3) Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG): Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60: 185-195, 2013.
- 4) Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al; Childhood ALL Collaborative Group: CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 21: 1798-1809, 2003.
- 5) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al: Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 80: 2471-2478, 1992.
- 6) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 338, 1663-1671, 1998.
- 7) Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al; Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party: Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 129: 734-745, 2005.
- 8) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115:

3206-3214.

- 9) Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360: 2730-2741, 2009.
- 10) Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al: Dutch Childhood Oncology Group: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10: 957-966, 2009.



CQ6 小児 Ph 染色体陽性 ALL の治療は何か

【背景】

Ph 染色体陽性 ALL は、t(9;22)(q34;q11)転座を有する ALL であり、小児 ALL 全体の 3-5% を占める。転座により 22 番染色体上の *BCR* 遺伝子と 9 番染色体上の *ABL* 遺伝子の融合が起こった結果、強いチロシンキナーゼ活性を持つ BCR-ABL 融合蛋白が生じる。チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるメシル酸イマチニブ (イマチニブ) が導入される前の臨床試験では、造血幹細胞移植 (HSCT) は化学療法単独より有意に良好な成績であり、第 1 寛解期での HSCT が Ph 染色体陽性 ALL の標準治療と考えられていた¹⁾。2001 年にイマチニブが CML の治療薬として承認され、その後 Ph 染色体陽性 ALL に対しても化学療法との併用での有効性が示されたため、2007 年に Ph 染色体陽性 ALL に保険適応が拡大された。

【推奨】

イマチニブ併用の化学療法を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

イマチニブ導入後の小児 Ph 染色体陽性 ALL に対する臨床試験では、COG の AALL0031 研究において、小児 ALL の従来の高リスクプロトコールに併用したイマチニブの安全性が示され、有効性について下記の結果が明らかにされた²⁾。イマチニブ併用化学療法によって、過去の臨床試験と比較して有意に良好な無病生存率 (DFS) が得られた。同じ化学療法の骨格において、イマチニブの投与期間が長いほど良好な DFS が得られた。イマチニブを長期持続投与した HSCT なし群の 5 年 DFS (71%) は HSCT あり群と有意差がなく、小児 Ph 染色体陽性 ALL に対する第 1 寛解期での HSCT の優位性はなくなった。EsPhALL 研究では³⁾、初期治療反応性により Good Risk 群と Poor Risk 群に層別化され、Good Risk 群においてイマチニブ投与の無作為比較試験が行われた。Poor Risk 群には全例にイマチニブが投与された。Good risk 群ではイマチニブ投与群の DFS は非投与群より良好な傾向が見られた。有意差はなかったが、イマチニブの投与期間が短かったこと、イマチニブ非投与群の 27% が違反してイマチニブを投与されたことが原因と考えられた。全体の 4 年 DFS (62%) は過去の臨床試験と比較して有意に良好な成績であった。以上の知見は、イマチニブが小児 Ph 染色体陽性 ALL の鍵となる薬剤であり、維持療法終了まで可能な限り中断な

く投与することが治療成績の向上につながることを示す。一方、HSCTの適応、第2世代TKIであるダサチニブの使用法、骨格となる化学療法 of 適切な強度、中枢神経再発予防のための頭蓋照射の必要性、MRD測定 of 役割、HSCT後のTKI投与の必要性、については明確なエビデンスがないため、小児Ph染色体陽性ALLに対する治療は臨床試験に参加して実施することが望ましい。

【検索式】

PubMedで2010年1月～2014年3月までの文献に関して以下のとおり検索を行った。

1. philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia 300件
2. 1. X treatment 259件
3. 2. X “child OR childhood OR pediatric” 66件

そのうち、重要と思われる文献を採用した。

【文献】

- 1) Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4755-4761
<http://jco.ascopubs.org/content/28/31/4755.long>
- 2) Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*. 2014; 28: 1467-71
<http://www.nature.com/leu/journal/v28/n7/full/leu201430a.html>
- 3) Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 936-45
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431502>

CQ7 乳児 ALL の標準的治療は何か

【背景】

乳児 ALL では約 80%で染色体 11q23 領域の転座に伴う MLL 遺伝子再構成を認め、その多くが CD10 陰性の Pro-B ALL である¹⁾。小児 ALL における最も予後不良な病型の一つであり、寛解導入後早期（4～5 か月）の再発が多く、本邦では強力な多剤併用化学療法後の第一寛解期に同種 SCT が行われてきた²⁾。しかし、欧米を中心に乳児 ALL に対する同種 SCT の役割については否定的な報告が相次いでおり、晩期合併症のリスクも相まって、同種 SCT の適応は限定される方向にある³⁾。

一方、MLL 遺伝子再構成陰性群は乳児 ALL の約 20%を占め、ほとんどが CD10 陽性の B-precursor ALL である。小児 ALL に準じた多剤併用化学療法により、長期 EFS 74%～95%の治療成績が得られている^{1,4)}。

【推奨 1】

MLL 遺伝子再構成陽性群では、強力な多剤併用化学療法を行い、高リスク群では第 1 寛解期における同種 SCT の併用を推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

MLL 遺伝子再構成陽性群の乳児 ALL に対して、本邦の MLL96/98 研究では第 1 寛解期で同種 SCT を実施する戦略を検証したが、SCT に至る前に再発する例が多く、5 年 EFS 38% の治療成績であった²⁾。移植前の早期再発を防ぐ目的で、JPLSG MLL03 試験では寛解導入後早期に同種 SCT を実施する戦略について検証したが、4 年 EFS は 43%にとどまった⁵⁾。日本造血細胞移植学会の TRUMP データベースを利用した解析では、前処置における全身放射線照射の有無やドナーソースによる治療成績の差は認めていない⁶⁾。一方で、MLL96/98 研究の移植後生存例において成長障害を半数以上に認めるなど、晩期合併症の問題が明らかになりつつある²⁾。欧州を中心とした Interfant-99 研究では、ALL 型化学療法にシタラビンを中心とした AML 型化学療法を組み合わせた治療を行い、MLL 遺伝子再構成陽性群の 4 年 EFS は 36%であった¹⁾。しかし、同種 SCT の有用性が示されたのは診断時 6 か月未満の患者のうちプレドニゾン（PSL）反応性不良または診断時白血球数が 30 万/ μ L 以上の場合のみで、逆にこれらの予後不良因子を有しない場合には同種 SCT の有用性は示されなかった³⁾。

【推奨 2】

MLL 遺伝子再構成陰性群では、小児 ALL に準じた多剤併用化学療法（寛解導入治療、強化療法、再寛解導入治療、維持療法）を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

MLL 遺伝子再構成陰性群の乳児 ALL に対しては、本邦の MLL96/98 研究では、寛解導入治療 (PSL とデキサメタゾン, ビンクリスチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, L-アスパラギナーゼ, シタラビン, エトポシド), 強化療法 (大量 MTX 療法, PSL, シクロホスファミド, L-アスパラギナーゼ, ビンクリスチン, ダウノルビシン, シタラビン, メルカプトプリン), 再寛解導入治療 (寛解導入治療と同じ), 維持療法 (メルカプトプリン, MTX, エトポシド, シタラビン, PSL, ビンクリスチン), および 21 回の髄注からなり, 5 年 EFS が 95%であった⁴⁾。

【検索式】

2011年度版ガイドラインCQ7で引用された文献のうち4件を今回のガイドラインで引用した。加えてPubMedにて下記検索式で検索された2010年1月～2014年3月までの58件の文献のうち, 重要と思われる2件を引用した。

1. acute lymphoblastic leukemia OR acute lymphoid leukemia 7,092 件
2. 1. x “infant OR infants” 1,225件
3. 2. x MLL 156件
4. 2. x “chemotherapy OR hematopoietic stem cell transplantation” 51件

【文献】

- 1) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al : A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370: 240-250, 2007
- 2) Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al : Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21: 2258-2263, 2007
- 3) Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 116: 2644-2650, 2010
- 4) Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, et al : Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 107: 4663-4665, 2006
- 5) Koh K, Tomizawa D, Saito AM, et al: Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute
- 6) lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014 [Epub ahead of print]
- 7) Kato M, Hasegawa D, Koh K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol* 2014 [Epub ahead of print]

CQ8 思春期・若年成人 ALL の標準的治療は何か

【背景】

これまで思春期・若年成人 ALL (adolescents and young adults with ALL : AYA 世代 ALL) の治療成績は、一般的に小児より劣ることが知られているが、その原因は、小児期に比べて予後良好因子である hyperdiploid (高二倍体) や TEL-AML1 陽性が少なく、予後不良であった T-ALL や Ph 染色体陽性の割合が増加することなど多数の要因が挙げられてきた^{1,2)}。

【推奨】

思春期・若年成人 ALL は、小児型プロトコールが強く推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

近年、多くの後方視的研究で治療方法の選択が重要な予後因子となることが指摘され³⁾、Ph 染色体陰性の AYA 世代 ALL は、小児 ALL の高リスク群の治療戦略に準じて治療することが推奨されてきた。Stock らは 16~20 歳の未治療 ALL 患者での小児レジメン (Children's Cancer Group : CCG) の成績と成人レジメン (Cancer and Leukemia Group B : CALGB) の成績を後方視的に比較し、7年 EFS はそれぞれ 63%, 34%と小児レジメンの治療成績が有意に良好であると報告した⁴⁾。

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) ALL202-U 研究では、15~24 歳までの Ph 染色体陰性 ALL を対象に小児白血病研究会 (Japan Association of Childhood Leukemia Study Group : JACLS) と同じ治療を行い⁵⁾、小児レジメンの安全性が AYA 世代においても許容されるものであり、治療成績の改善に繋がることを報告した。

さらに新しい動きとして、小児 ALL 治療プロトコールで一貫して取り入れられてきた、MRD を指標とした治療反応性に基づく層別化の重要性が指摘されてきた⁶⁾。Vora らは 16~24 歳の AYA 世代 ALL 含む中間危険群に対し、MRD による層別化に基づく治療強化の有用性と安全性の検討を、小児型の強力な治療プロトコール (UKALL 2003) における無作為振り分け試験として行い、治療強化の有用性を報告した⁷⁾。

本邦では4つの小児 ALL 治療研究グループ全てが合同する形で日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG) が結成され、JALSG との共同研究として 0~24 歳の T-ALL を対象とした ALL-T11 研究が 2011 年 12 月より開始された。この T11 研究では全ての登録例で MRD による層別化が行われている。

【検索式】

2011年度版ガイドラインで引用された6件の文献のうち4件を今回のガイドラインで引用した。加えて、PubMedにて2010年1月～2014年3月までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる3件を引用し、計7件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600件
2. 1 x “adolescents and young adults OR teenagers and young adults” 42件

【文献】

- 1) Horibe K, Tsukamoto I, Ohno R : Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. *Leukemia* 15 : 1256-1261, 2001.
- 2) Nachman J. Clinical characteristics, biologic fetures and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematolo* 130 : 166-173, 2005.
- 3) Boissel N, Auclere MF, Lhéritier V, et al : Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21 : 774-780, 2003
- 4) Stock W, Sanford B, Bloomfield CD, et al : What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children’s Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B Studies. *Blood* 112 : 1646-1654, 2008
- 5) Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al : Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J.* 2014 Oct 17;4:e252. doi: 10. 1038/bcj.2014.72.
- 6) Vora A, Goulden N, Wade R, et al : Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:199-209,2013
- 7) Vora A, Goulden N, Michell C et al : Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (UKALL 2003):a randomised controled trial. *Lancet Oncol* 15:809-18,2014

CQ9 再発小児 ALL の治療は何か

【背景】

小児 ALL において第一再発後の予後は、再発時期（初発時の診断もしくは治療終了から再発までの期間）、部位（骨髄単独、髄外単独、もしくは骨髄髄外複合）、および免疫学的分類（T-ALL もしくは B-precursor ALL）によって異なるため、これらの因子を組み合わせることで予後を予測し、治療の層別化を行う^{1,2)}。

【推奨 1】

小児の第一再発 ALL では、再発時期、再発部位、および白血病細胞の免疫学的分類に基づいて層別化した治療を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

部位では骨髄単独の予後がもっとも不良であり、髄外単独再発がもっとも予後良好である。免疫学的分類では再発 T-ALL の予後が不良である^{2,3)}。再発時期は短いほど予後が不良であり、各国の臨床研究グループが時期に関する独自の分類を用いている。ドイツを中心とした BFM グループでは、極早期（初発時診断から 18 カ月未満、かつ治療終了から 6 カ月未満）、早期（初発時診断から 18 カ月以上、かつ治療終了から 6 カ月未満）、後期（初発時治療を終了してから 6 カ月以上経過）に分類しており⁴⁾、日本ではこの BFM グループの分類を採用し、以下の表 1 に示すように第一再発 ALL のリスク分類を行うことが多い。

表 1 再発 ALL のリスク分類

再発時期	免疫表現型：non-T			免疫表現型：T		
	髄外単独再発	骨髄髄外複合再発	骨髄単独再発	髄外単独再発	骨髄髄外複合再発	骨髄単独再発
極早期 初発時治療開始後<18 カ月かつ 初発時治療終了後<6 カ月	IR	HR	HR	IR	HR	HR
早期 初発時治療開始後≥18 カ月かつ 初発時治療終了後<6 カ月	IR	IR	HR	IR	HR	HR
後期 初発時治療終了後≥6 カ月	SR	IR	IR	SR	HR	HR

SR：標準リスク，IR：中間リスク，HR：高リスク

【推奨 2】

B-precursor ALL の後期骨髄単独再発，早期および後期骨髄髄外複合再発（表 1 の IR 群）では，プレドニゾンもしくはデキサメタゾン，ビンクリスチン，L-アスパラギナーゼの 3 剤にアントラサイクリンや大量 MTX で強化した寛解導入療法を行う。第二寛解到達後は，多剤による強化地固め療法，CNS 予防治療，維持療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

第一再発 ALL 中間リスク群（表 1 の IR 群）ではデキサメタゾンもしくはプレドニゾンと，ビンクリスチン，L-アスパラギナーゼの 3 剤に，アントラサイクリンや MTX などを加えた，初発 ALL 治療に対する寛解導入療法に準じた治療を行い，90%以上の第二寛解到達率が期待される⁵⁻⁷。BFM グループはメソトレキセートとシタラビンの全身投与および髄注を加えた短期間のブロック型治療による寛解導入療法を採用している^{1,5,6}。イギリスを中心としたグループは寛解導入療法に加えるアントラサイクリンについて，イダルビシンとミトキサントロンの比較によるランダム化試験を行い，ミトキサントロンを用いた群が，無病生存率が高かったと報告している⁸。

寛解導入療法後の MRD レベルは予後に相関し，BFM グループは IR 群において，寛解導入療法後の MRD を指標に造血細胞移植の適応を決定し，MRD が十分に低下した群では造血細胞移植を行わず，化学療法の継続により 70%の無病生存率が得られたと報告している⁹（MRD 測定は現時点で保険適応がない。結果の解釈等については CQ11 参照）。寛解導入療法への反応が良好であり化学療法を継続する場合は，初発 ALL と同様に多剤を用いた強化療法を行い，髄注や放射線照射を含めた CNS 予防治療，さらに維持療法を行う。

【推奨 3】

治療反応不良群では同種 SCT を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

第一再発 ALL の高リスク群（表 1 の HR 群）では寛解到達後は同種 SCT を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

IR 群における寛解導入療法後の MRD 陽性群，もしくは第一再発 ALL 高リスク群（表 1 の HR 群）では第二寛解到達後の同種 SCT により予後が改善される可能性がある^{9,10}。

【推奨 4】

CNS 単独再発では全身化学療法と髄注により治療を行い，十分な全身治療後に頭蓋もしくは頭蓋脊髄放射線照射を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

髄外単独再発例においても、MRD レベルでは高い確率で ALL 細胞が骨髄中に検出され、骨髄再発例と同様に十分な全身化学療法を行うことが必要である¹¹⁾。CNS 単独再発では全身化学療法に加え、髄注による CNS 治療を行い、通常は維持療法の開始前に CNS 放射線照射を行う。頭蓋単独照射と頭蓋脊髄照射の優劣を比較した試験は存在しないが、米国 POG では第一寛解期間が 18 カ月以上の CNS 単独再発例に対し、全身化学療法、髄注と 18 Gy の頭蓋単独照射を行い、70%以上の無病生存率が得られたと報告している¹²⁾。

CNS など髄外単独再発では早期再発例も含め、同種 SCT の有用性は示されていない¹³⁾。

【推奨 5】

精巣単独再発では局所治療に加え、全身化学療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

精巣単独再発は後期再発が比較的多い。BFM グループは、後期の精巣単独再発例では局所治療と十分な全身治療を行うことで 90%以上の無病生存率が得られたと報告している¹⁾。同報告では早期再発例の無病生存率は約 30%であった。局所治療については除睾術と放射線照射の優劣はわかっていない。放射線照射を行う際は、腫大した精巣に対しては 24 Gy の照射を行い、腫大していない対側の精巣に対しては 18 Gy（生検を行い、白血病細胞の浸潤を認めなかった場合は 15 Gy）の照射を行う。

晩期精巣単独再発に対し、放射線照射を行わずに治療をする試みも行われているが、少数例の文献報告のみで¹⁴⁾その有用性は確立していない。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ9 で引用された 15 件の文献のうち 7 件を今回のガイドラインで引用した。加えて PubMed にて 2010 年 1 月～2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件を引用した。上記以外で 1 件を加え、計 14 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1 x children 3,095 件
3. 2 x “relapse OR relapsed” 663 件

【文献】

- 1) Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol. 2010 May 10;28(14):2339-47.

- 2) Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, Trigg ME. *Cancer*. 1998, 82: 1387-95
- 3) Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study.L. *J Clin Oncol*. 2008, 26: 3971-8.
- 4) Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer*. 2013, 49: 1346-55.
- 5) Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991, 78: 1166-72.
- 6) Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005, 23: 7942-50.
- 7) Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, et al. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1993, 81: 602-9
- 8) Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010, 376: 2009-17.
- 9) Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol*. 2013, 31: 2736-42.
- 10) Boulad F, Steinherz P, Reyes B, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: a single-institution study. *J Clin Oncol*. 1999, 17: 197-207.
- 11) Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. *Blood*. 2007, 110: 4022-9.
- 12) Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 2006, 24: 3142-9
- 13) Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia*. 2008, 22: 281-6.
- 14) van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, et al. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer*. 1997, 79: 2257-62.

CQ10 小児 ALL 治療における造血幹細胞移植の役割は何か

【背景】

小児 ALL 治療における同種 SCT の適応は、ALL そのものの生物学的な特徴、治療に対する反応性、化学療法単独での治療成績に依存している。SCT の役割について、第一寛解期の SCT について解説する。近年の化学療法の進歩から、SCT による晩期合併症を考慮すると、移植適応は慎重になるべきであり、晩期合併症を減らす努力も必要である。

【推奨 1】

hypodiploid (低二倍体)、寛解導入療法後も高い MRD が持続する ALL の場合、第一寛解期での同種 SCT を考慮する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

初診時白血病細胞の染色体分析における hypodiploid (低二倍体)、とりわけ染色体数が 43 本以下の場合には 8 年 EFS が 30% であり、第一寛解期の同種 SCT の適応となる^{1,2)}。寛解導入療法後も高い MRD が持続する ALL に関しては、ASBMT から移植適応が推奨されているが、今後の臨床試験で明らかになると考えられる³⁾。

Ph+ALL に対する SCT に関しては CQ6 を、また、MLL 陽性乳児白血病に対する SCT に関しては、CQ7 を参照のこと。第二寛解期での SCT については CQ9 を参照していただきたい。

【推奨 2】

初期治療で非寛解の ALL 症例に対しては、寛解到達後に同種 SCT を行うことを考慮する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

初回化学療法開始後 1 カ月を経ても寛解に至らない症例は、化学療法の成績が良くないため、第一寛解期での同種 SCT の適応になる。Balduzzi らは、寛解導入不能症例に対して血縁者間同種 SCT 例では 5 年 EFS が 56% と化学療法による 27% と比較して有意に高いとしている⁴⁾。また、Satwani らは、寛解導入不能症例に対する第一寛解期での移植成績としては 5 年 EFS が 71% であったとしている⁵⁾。

Schrappé らは、寛解導入不良 1,041 例 (対象症例 44,017 例の 2.4%) を解析した⁶⁾。移植の有無で 10 年生存率 (10 年 EFS) に有意差はなかった。T 細胞性 ALL 241 例では、化学療法では 10 年 EFS は 26±4% であるのに対し、HLA 一致同胞からの移植は 40±9%、その他の移植は 45±8% と、有意差はなかった (p=0.06) もの、SCT 群の生存率が良好な

傾向にあった。しかし、後方視的解析ではあるが、6歳未満の MLL 陰性 B 前駆細胞型 ALL では、化学療法が HLA 一致血縁者間 SCT を含む SCT の成績を上回ると報告された。

【検索式】

PubMed にて 2000 年 1 月～2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. acute lymphoblastic leukemia 16831 件
2. 1 x children 8611 件
3. 2 x allogeneic transplantation 547 件

この中から本テーマに関連する 6 文献を引用した。

【文献】

- 1) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al : Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 : 1112–1115, 2007.
- 2) Mehta PA, Davies SM : Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant* 41 : 133–139, 2008.
- 3) Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al : Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Apr;18(4):505-22.
- 4) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al : Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission : comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 366 : 635–642, 2005.
- 5) Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al : Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia : A Children's Oncology Group study report. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 : 218–227, 2007.
- 6) Schrappe M1, Hunger SP, Pui CH, et al : Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1371-81.

CQ11 小児 ALL 治療における MRD 測定の役割は何か

【背景】

小児 ALL における MRD は治療反応性の指標として、従来の形態的な白血病細胞の評価に取って代わる予後因子である。その測定には、BCR-ABL を代表とするキメラ遺伝子あるいは Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした PCR と、細胞表面マーカーの異常な発現を検出する FCM が用いられ、それぞれ感度・利便性・経済性等の側面で長所・短所を有するが、汎用性の面から Ig/TCR 遺伝子再構成を用いた PCR-MRD と、FCM-MRD が広く利用されている¹⁻¹³⁾。

【推奨】

小児 ALL の MRD レベルは再発との関連がきわめて高い予後因子であり、治療層別化に有用な検査である。ただし、MRD レベルを治療方針の決定に使用する場合は、対象とする病型、行っている治療プロトコール、測定方法、測定ポイントおよびカットオフレベルを十分に考慮する必要がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

小児 ALL における MRD の強力な予後予測における特性は、初発例^{2,3)}、再発例^{4,5)}、造血幹細胞移植症例^{6,7)}の各分野で示されているが、その測定ポイントとカットオフレベルは一定ではなく、PCR-MRD においては主に初発例の day33 と day78 における 10^{-3} が^{8,9)}、再発例では再寛解導入治療後の 10^{-4} が治療強化における層別化に利用されている⁴⁾。さらに、より治療の強化を目的として day29 における 10^{-4} で層別化を行った治療研究の報告もみられ¹⁰⁾、治療プロトコールによってもそのカットオフレベルは異なる。一方、FCM-MRD では day15¹¹⁾や day8 (末梢血)¹²⁾といった、より治療早期の測定ポイントでの測定の有用性が報告され、その他にも T-ALL⁹⁾、乳児白血病¹³⁾、Ph+ALL⁸⁾といった、様々な ALL のサブタイプにおいても、MRD の予後因子としての重要性が明らかにされている。いずれの手法も、未だ研究室レベルで行われる方法であり、熟練した技術と標準化された測定・評価方法が必要となるため、臨床研究においては中央検査として扱われるべきである。また PCR-MRD は保険適応はないが先進医療として認可されており、中央診断施設との契約に基づいて施行されるが、10~20%の割合で有効なプライマー設計ができず測定不能となる症例が存在することには注意が必要である。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ11 で引用された文献のうち 3 件を今回のガイドラインで引用した。加えて PubMed にて 2010 年 1 月~2014 年 3 月までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件を引用した。さらに文献 3, 5, 6, 13 は特に重要と思わ

れ、今回のガイドラインで引用した。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1 x children 3,055 件
3. 2 x MRD 133 件

【文献】

- 1) Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, et al : Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 24 : 521–535, 2010.
- 2) van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, et al : Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352:1731–1738,1998.
- 3) Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al : Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 351:550–554,1998.
- 4) Eckert C, Henze G, Seeger K, et al : Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group. *J Clin Oncol* 31:2736-2742, 2013.
- 5) Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, et al :Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 18: 499–504, 2004.
- 6) Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al :ALL-REZ BFM Study Group. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 27:377–384, 2009.
- 7) Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al :Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but dose not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 120: 468-472, 2012.
- 8) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al : Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115:3206–3214. 2010.
- 9) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFMALL 2000 study. *Blood* 118:2077–2084, 2011.
- 10) Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al : Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):809-18.
- 11) Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 27:5168–5174, 2009.
- 12) Bowman WP, Larsen EL, Devidas M, et al. Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia: Results of Children’s Oncology Group trial P9906. *Pediatr Blood Cancer* 57:569–577, 2011.

- 13) Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al; Interfant-99 Study Group. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 23:1073–1079, 2009.



急性骨髄性白血病 AML

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 小児 AML の標準的寛解導入療法は何か
- ▶ CQ3 小児 AML の寛解後の標準的治療は何か
- ▶ CQ4 小児 AML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か
- ▶ CQ5 再発小児 AML の治療は何か
- ▶ CQ6 小児 APL の標準的治療は何か
- ▶ CQ7 Down 症候群の AML の治療は何か

II 略語一覧

AML	(Acute Myeloid Leukemia, 急性骨髄性白血病)
APL	(Acute Promyelocytic Leukemia, 急性前骨髄球性白血病)
ML-DS	(Myeloid Leukemia Associated with Down Syndrome, Down 症候群に合併した AML)
FAB	(French-American-British)
WHO	(World Health Organization, 世界保健機関)
SCT	(Stem Cell Transplantation, 造血幹細胞移植)
ATRA	(All-trans Retinoic Acid, トレチノインまたはオールトランスレチノイン酸)
ATO	(Arsenic Trioxide, 三酸化ヒ素)
ALL	(Acute Lymphoblastic Leukemia, 急性リンパ性白血病)
FISH	(Fluorescence in situ Hybridization)
MLL	(Mixed Lineage Leukemia)
MDS	(Myelodysplastic Syndrome, 骨髄異形成症候群)
CBF-AML	(Core-binding factor AML)
JPLSG	(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, 日本小児白血病リンパ腫研究グループ)
G-CSF	(Granulocyte-Colony Stimulating Factor, 顆粒球コロニー刺激因子)
DNX	(Liposomal Daunorubicin, リポソーマル・ダウノルビシン)
CO	(Clinical option, 移植を考慮してよい)
DIC	(Disseminated intravascular Coagulation, 播種性血管内凝固[症候群])
EFS	(Event-Free Survival, 無イベント生存)
MRD	(Minimal residual disease, 微小残存病変)

(ガイドライン掲載順)

Ⅲ はじめに

小児の急性骨髄性白血病（AML）は、本邦では年間約 180 人の発症頻度である。臨床的には、年間の発症数が約 10 例の急性前骨髄球性白血病（APL）、約 25 例の Down 症候群に合併した AML（ML-DS）、これらを除いた *de novo* AML の 3 病型に大別され、それぞれ異なった治療が行われる。従来、形態診断に基づく FAB 分類が用いられていたが、最近では染色体や遺伝子異常を加味した WHO 分類が用いられる。*de novo* AML は化学療法の強化、層別化治療、支持療法の進歩により治癒率は約 70% に達する。予後不良である高リスク群は第 1 寛解期における同種 SCT の適応があり、再発 AML も再寛解導入療法により第 2 寛解期に導入できた場合には同種 SCT の適応となる。APL は、オールトランスレチノイン酸（ATRA）と化学療法の併用により 90% 近い治癒率が得られるが、近年は三酸化ヒ素（ATO）により化学療法の軽減が期待されている。ML-DS は、非 Down 症児に比べて、シタラビンの感受性が高いと同時に治療関連毒性が強いため、*de novo* AML よりも減弱した治療が行われ、APL と同様に良好な成績が得られている。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

AML は heterogeneous な疾患群である。AML の多様性は芽球形態の違いとしても表われ、従来、形態学的特徴による FAB 分類が汎用されてきた。しかし、予後と密接に相関する染色体核型、遺伝子異常が次々と明らかになり、それらの染色体核型、遺伝子異常に関する知見を組み入れた WHO 分類が治療方針を決定する上でより有用な病型分類として広まっている。

【推奨 1】

白血病細胞の形態、細胞表面マーカーの結果から FAB 分類にもとづいた診断を行い、染色体や遺伝子診断の結果が判明した時点で WHO 分類にもとづいた病型分類を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

形態診断では、May-Giemsa染色ないしはWright-Giemsa染色、さらにペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色などの特殊染色による骨髓塗抹標本の観察からFAB分類にもとづいた診断を行う。ペルオキシダーゼ染色陽性またはアウエル小体を認める場合はAML自体の診断は比較的容易であるが、ペルオキシダーゼ染色陰性の場合には急性リンパ性白血病(ALL)などとの鑑別が難しいこともあり、この場合は、細胞表面マーカーの結果を参考にして診断する。また、APLは他のAMLと治療方針が異なるため、細胞質内の豊富なアズール顆粒、アウエル小体、ファゴット形成、腎臓型の核形態や核分葉に注意して観察する。血液凝固異常などの臨床検査所見、HLA-DR陰性、CD34陰性、CD15陰性などの細胞表面マーカー発現パターンが他のAMLと異なっていることも参考になる。RARAPML-RARAのキメラ遺伝子検査も結果が早く得られるため有用である。

染色体・遺伝子異常の結果が判明した時点で、WHO分類にもとづいた病型分類を行う。 $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, $inv(16)(p13.1q22)$ or $t(16;16)(p13.1;q22)/CEFB-MYH11$ が予後良好核型, Monosomy 7, 5q-, $t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG$, $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL$, $FLT3-ITD$ が小児AMLの予後不良の核型ないしは遺伝子異常であるが、治療層別化に関わるものについては診断を慎重に行う必要がある。染色体とキメラ遺伝子の結果が合致しない場合はFluorescence in situ hybridization: FISH法による検査が勧められる。染色体検査の残検体はカルノア固定を行い保存する。その他、*MLL*再構成も比較的高頻度に見られるため、*MLL* の FISH 検査をルーチンに行うことが勧められる。

【推奨 2】

骨髄穿刺で骨髄血が吸引困難ないしは骨髄低形成像を示す場合、また芽球比率が低く骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes : MDS)との鑑別が問題になる場合は、骨髄生検による病理組織診断を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

急性巨核芽球性白血病では、骨髄線維症の合併から骨髄穿刺では骨髄血が吸引困難で骨髄芽球比率が低めに評価されることがあり、そのような場合は骨髄生検が必要となる。また、小児では芽球比率の低いAMLとMDSの鑑別は難しく、骨髄芽球が20%未満では骨髄穿刺の再検査ないしは骨髄生検による病理組織診断を行うことが推奨される¹³⁾。なお、Down症候群患者に伴うAML, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12)の染色体異常を伴うAMLでは骨髄芽球比率が20%未満でもAMLとして治療する¹⁴⁾。

【検索式】

2011年版ガイドラインCQ1で引用された文献のうち5件を今回のガイドラインで引用した。加えてPubMedにて下記検索式で検索された2010年1月1日～2014年12月31日までの文献のうち重要と思われる8件を引用した。上記以外で、文献9) は特に重要と思われる、今回のガイドラインで引用した。

フィールド : PubMed

検索期間 : 2010年1月1日～2014年12月31日

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,248件
2. 1 x cytogenetics OR gene 4,553件
3. children OR childhood OR pediatric 806件

【文献】

- 1) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92: 2322-2333,1998.
- 2) Wheatley K, Bunnett AK, Goldstone AH, et al: A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 107:69-79, 1999.
- 3) Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al: Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 104:630-639,1999.
- 4) Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al: Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia:

- United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 28 (16): 2674-81, 2010.
- 5) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al: Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 27:4007-4013, 2009.
 - 6) Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al.: Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 114 (12): 2489-96, 2009.
 - 7) Staffas A, Kanduri M, Hovland R, et al.: Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 118 (22): 5905-13, 2011.
 - 8) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120: 3187-3205, 2012
 - 9) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.2008

CQ2 小児 AML の標準的寛解導入療法は何か

【背景】

AML の標準的寛解導入療法は、1970 年代に成人 AML において確立した“3 + 7”，すなわち、3 日間のダウノルビシン 45 mg/m² と 7 日間のシタラビン（100～200 mg/m² 持続静注または 2 分割静注）を組み合わせた治療法であり、小児 AML においてもこれにならっている。その後、チオグアニンやエトポシドなどの第 3 の薬剤併用の意義、イダルビシンやミトキサントロンなど異なるアントラサイクリンとの比較、大量シタラビン療法の意義などが、小児および成人 AML を対象とした様々な臨床試験において検証されたが、いずれもその意義を証明するに至っていない。成人 AML においては、高用量のダウノルビシン（90 mg/m² を 3 日間）の併用が、標準量（45 mg/m² を 3 日間）と比較して寛解導入率および生存期間の中央値の改善に寄与することが報告されている。また近年、“3 + 7”に抗 CD33 抗体と抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシンを結合させたゲムツツマブオゾガマイシンを併用することの意義についても検討されているが、その意義についてはいまだ確立していない。

【推奨】

de novo AML の寛解導入療法としてシタラビン持続静注とアントラサイクリンの併用を基本とした化学療法を用いる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

小児 AML における標準的初回寛解導入療法は、3 日間のアントラサイクリン（ダウノルビシン 45～60 mg/m²，またはイダルビシンやミトキサントロン 10～12 mg/m²）と 7（～10）日間のシタラビン（100～200 mg/m² 持続静注または 2 分割静注）を組み合わせた治療法が基本である。この二剤に、エトポシドが併用されることが多く、寛解導入率は 80～90% に達している^{1,4)}。ゲムツツマブオゾガマイシンの併用については、小児 AML でのエビデンスは限られている^{5,6)}。成人 AML で有用性が証明された高用量のアントラサイクリンの使用については、小児では晩期の心毒性が問題となるために行われていない^{1,7)}。本邦では、ANLL91 研究、AML99 研究、AML-05 研究におけるエトポシド 150 mg/m² を 5 日間先行投与した後にシタラビン 200 mg/m²（12 時間持続投与）を 7 日間、ミトキサントロン 5 mg/m² を 5 日間併用する治療が標準的寛解導入療法として使用されている⁸⁾。このように、AML ではシタラビンとアントラサイクリンを併用した寛解導入療法を行うべきだが、1～6%の感染合併症などによる寛解導入中死亡が報告されている^{2,3,4,8)}。特に、乳児症例については寛解導入療法における有害事象発生のリスクが高いことから、適切な減量措置を講じる必要がある⁹⁾。

【検索式】

2011年度版ガイドラインCQ2で引用された文献のうち1件を今回のガイドラインで引用した。加えてPubmedにて下記検索式で検索された2010年1月1日～2014年12月31日までの225件の文献のうち、重要と思われる6件を引用した。上記以外で、文献1)と7)は特に重要と思われ、今回のガイドラインで引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230件
2. 1 x chemotherapy 5,022件
3. 2 x induction 1,456件
4. 3 x children OR childhood OR pediatric 225件

【文献】

- 1) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120: 3187-3205, 2012
- 2) Gibson BE, Webb DK, Howman DJ, et al: Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol* 155: 366-376, 2011
- 3) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al: Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 122: 37-43, 2013
- 4) Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al: Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 11: 543-552, 2010
- 5) Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 29: 369-377, 2011
- 6) Gams AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with De Novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 32: 3021-32, 2014
- 7) Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 361: 1249-1259, 2009
- 8) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al: Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 27: 4007-4013, 2009
- 9) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, et al: Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 98: 578-588, 2013

CQ3 小児 AML の寛解後の標準的治療は何か

【背景】

AML の治療において、寛解導入療法後の残存白血病に対する寛解後治療は、寛解を維持し、最終的に治癒に至らしむために必要不可欠である。AML の寛解後治療は、寛解導入療法と同様にシタラビンとアントラサイクリンを中心とした多剤併用化学療法からなる強化療法が行われる。再発リスクの高い群に対しては第 1 寛解期に同種 SCT が行われる。

【推奨】

寛解導入療法後化学療法として大量シタラビン療法を含む複数回の多剤併用強化療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

AML の強化療法は、寛解導入療法と同様にシタラビンとアントラサイクリンを中心とした多剤併用化学療法からなり、寛解導入療法と併せて計 2～5 コース行われ、再発リスクの高い群に対しては第 1 寛解期に同種 SCT が行われる¹⁾。4 コース以上の強化療法が有益であるとの明らかなデータはない²⁾。1990 年代以降、大量シタラビン療法を含む強化療法を行うことが標準治療と位置付けられており、特に t(8;21)や inv(16)陽性の core binding factor(CBF)-AML において生存率向上に寄与することが、若年成人および小児においても証明されている³⁻⁸⁾。本邦の AML-05, AML99, CCLSG9805 研究をはじめとして、無イベント生存率 (EFS) は 50～60%、全生存率は 60～70%に達している⁸⁻¹⁰⁾。AML の治療において維持療法は不要であり、フランスの LAME89/91 研究では強化療法後の維持療法の有無によるランダム化比較試験を行った結果、無病生存率で両者間に有意差を認めず、全生存率において維持療法なし群が有意に成績良好であった^{11,12)}。このように、AML では寛解導入療法後化学療法として大量シタラビンを含む複数回の多剤併用化学療法を行うべきだが、2～6%の感染合併症などによる寛解中死亡が報告されている^{2,7)}。

【検索式】

2011年度版ガイドラインCQ3で引用された文献のうち6件を今回のガイドラインで引用した。加えてPubmedにて下記検索式で検索された2010年1月1日から2014年12月31日までの844件の文献のうち、重要と思われる4件を引用した。上記以外で、文献1)と5)は特に重要と思われる、今回のガイドラインで引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230件
2. 1 x chemotherapy 5,022件
3. 2 x children OR childhood OR pediatric 844件

【文献】

- 1) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120: 3187-3205, 2012
- 2) Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: Medical Research Council AML 12 trial. *Br J Haematol* 155 : 366-376, 2011
- 3) Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al : Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 58 : 4173-4179, 1998.
- 4) Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al : Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 17 : 3767-3775, 1999.
- 5) Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 22 : 1087-1094, 2004.
- 6) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone: different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16). *Blood* 118 : 5409-5415, 2011.
- 7) Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al: Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 11: 543-552, 2010.
- 8) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: The AML trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 27 : 4007-4013, 2009.
- 9) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, et al. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 27 : 2413-2416, 2013.
- 10) 多賀 崇, 堀越泰雄, 片野直之, 他 : CCLSG AML9805寛解導入不能例の予後およびサルベージ療法の有用性についての検討. *日小血会誌* 17 : 346-351, 2003.
- 11) Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al : Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia : dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit—multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 19 : 2082-2089, 2005.
- 12) Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al : Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia : results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant*. *J Clin Oncol* 20 : 2774-2782, 2002.

CQ4 小児 AML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か

【背景】

現在行われている主な小児 AML 治療研究における同種 SCT の適応は CBF-AML（低リスク群）では不要，診断時の遺伝子・染色体異常，初期治療反応性の有無により再発リスクの高いと判断される群（高リスク群）では血縁一致同胞ドナーがある場合のみ同種 SCT の適応としている。本邦で初めて層別化治療を行った AML99 研究においては，HR 群は全例，非血縁者間 SCT も含めた同種 SCT の適応，中間リスク群では HLA 一致同胞ドナーを有する症例のみ同種 SCT の適応とし，ドナーのいない場合は自家移植と化学療法の無作為割り付けを行った。一方，低リスク群は化学療法のみで治療を行い，いかなる SCT も適応外とした。JPLSG 研究である AML-05 では FLT3-ITD 陽性も高リスク群として同種 SCT の適応とし，中間リスク群は SCT 対象外とした。AML の第 1 寛解期における SCT の位置づけは，非 CBF-AML については SCT の有効性に関する明確なエビデンスはないが，ただし，無効であるとのエビデンスにも乏しい。

【推奨】

第一寛解期の高リスク群に対しては同種 SCT の適応がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

第一寛解期に同種 SCT の適応があるのは，表 1 に示した染色体・遺伝子異常を認める例および初期治療反応不良例などの高リスク群である。高リスク群の 5 年全生存率は 47～57%であり，中間リスク群，低リスク群の 72～87%と比較して明らかに不良であることから^{1,2)}，同種 SCT の適応である。成人においては化学療法と比較し，同種 SCT の優位性を示す明確なデータが存在する^{3,4)}。各国の小児 AML 治療研究において 13～30%の症例を高リスク群に分類し，第 1 寛解期での SCT 適応としている⁵⁾。

移植ドナーについては，HLA 適合同胞骨髄が第一選択となるが，HLA 適合非血縁骨髄も HLA 適合同胞とほぼ同等の成績が得られている⁶⁾。欧州 Eurocord（95 例）ならびに本邦（141 例）の小児 AML に対する非血縁臍帯血移植の報告では，良好な成績が得られており，HLA 適合同胞が得られない場合に非血縁臍帯血移植も選択肢の一つとなる^{7,8)}。低リスク群は化学療法単独で長期生存が望めるため，第一寛解期における SCT の適応はない^{1,2,9)}。

なお，本ガイドラインの記述は日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン急性骨髄性白血病」（2009）¹⁰⁾に準じている。

表 1 急性骨髄性白血病のリスク分類と治療選択

リスク群	予後因子	治療
高リスク	1 コースの化学療法で完全寛解に入らず, 2 コース後に完全寛解に入った例。Monosomy 7, 5q-, t(16; 21) (p11; q22), Ph1, FLT3-ITD を有する例	同種 SCT
中間リスク	高リスク, 低リスクを除いた例	強化した化学療法
低リスク	1 コースの化学療法で完全寛解に入った t(8; 21), inv(16), t(16; 16) を有する例	化学療法

【検索式】

2011年度版ガイドラインで引用された文献7件は今回のガイドラインでそのまま引用し, うち2件の造血細胞移植学会の引用文献は最新のものに更新した。加えてPubMedにて下記検索式で検索された2010年1月1日～2014年12月31日までの188件の文献のうち, 重要と思われる1件を引用した。上記以外で, 文献5)と8)は特に重要と思われ, 今回のガイドラインで引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,230件
2. 1 x stem cell transplantation 1,946件
3. 2 x children OR childhood OR pediatric 188件

【文献】

- 1) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20; 27(24): 4007-13. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7948. Epub 2009 Jul 20.
- 2) Gibson BES, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, Graaf SSN De and Harrison CJ, for the United Kingdom Childhood Leukaemia Working Party, and the Dutch Childhood Oncology Group. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* (2005) 19, 2130–2138
- 3) Yamada M, Matsuo K, Emi N, et al : Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission : a metaanalysis. *Cancer* 103 : 1652-1658, 2005.
- 4) Basara N, Schulze A, Wedding U, et al : Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 23 : 635-640, 2009. (III)
- 5) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D; AML Committee of the International BFM Study Group. *Blood*. 2012 Oct 18; 120(16):3187-205. doi:

- 10.1182/blood-2012-03-362608. Epub 2012 Aug 9. Review.
- 6) 日本造血細胞移植学会：平成 25 年度 全国調査報告書. 2014 年 3 月.
 - 7) Michel G, Rocha V, Chevret S, et al : Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia : a Eurocord Group analysis. *Blood* 102 : 4290-4297, 2003.
 - 8) Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. Isoyama K, Oda M, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kigasawa H, Kobayashi R, Mimaya J, Inoue M, Kikuchi A, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):69-77. doi: 10.1038/bmt.2009.93. Epub 2009 May 11.
 - 9) Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, Dworzak M, Creutzig U, Klingebiel T. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica.* 2012 Jan;97(1):21-9. doi: 10.3324/haematol.2011.051714. Epub 2011 Sep 20.
 - 10) 日本造血細胞移植学会：造血幹細胞移植ガイドライン (JSHCT monograph Vol.19, 2009). <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf>

CQ5 再発小児 AML の治療は何か

【背景】

小児 AML の 30~40%が再発し、骨髄単独再発が 80%前後である。再発後の 5 年生存率は同種造血幹細胞移植 (SCT) 施行例を含めても 40%未満と報告されており、再発後に同種 SCT を行わなかった場合は 0%との報告もある^{1,4)}。特に初回寛解より 1 年以内に再発した“早期”再発は、1 年以降に再発した“後期”再発に比べて、第二寛解率が低く予後不良例が多い^{3,4)}。

【推奨】

再寛解導入療法により第二寛解 (CR2) に導入できた場合に、同種 SCT を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

再発および難治性 AML の予後改善を目的として、様々な薬剤やレジメンを用いた試験が行われているが、再寛解導入療法として確立した治療はまだない。現状として、再発小児 AML に対して、シタラビンとアントラサイクリン等を組み合わせた化学療法が行われている。諸外国においては、フルダラビン、シタラビン、G-CSF の 3 者併用療法 (FLAG) およびこれにアントラサイクリンを加えた治療法の再寛解導入率は 58~78%と報告されており^{1,3)}、標準的治療となっている。その中で、アントラサイクリンとしてリポゾーマル・ダウノルビシン (DNX) を用いた FLAG+DNX は、再発小児 AML に対する世界初のランダム化試験において CR2 率 69%と非併用群 (59%) よりも成績が良かった³⁾ (フルダラビンと G-CSF は我が国においては AML の適応外医薬品であり、DNX は未承認薬である)。再発例ではフロントラインの化学療法によりアントラサイクリン総投与量が 300mg/m²を超えていることが多いため、アントラサイクリン併用の再寛解導入療法においては心毒性に対する十分な配慮が必要である。

再寛解導入療法により CR2 が得られた場合、同種 SCT を行うことで 58~66%の 5 年生存率が得られており^{3,7)}、ドナーソース別の 5 年生存率 (16 歳未満) は、我が国では、血縁骨髄 64%、非血縁骨髄 62%、非血縁臍帯血 63%と差がない^{4,5,7)}。

しかし、実際の AML 再発後 CR2 率は 60~70%であり^{1,4)}、我が国の非寛解期の同種 SCT の 5 年生存率は 20%前後であることから^{5,7)}、日本造血細胞移植学会のガイドラインでは寛解が得られなくても「CO (clinical option) = 移植を考慮してよい」とされている⁸⁾。

【検索式】

2011年度版ガイドラインCQ5で引用された文献のうち3件 (5, 6, 8) を今回のガイドラインで引用した。このうち、造血細胞移植学会の報告書⁵⁾とガイドライン⁸⁾は再新版に更新した。加えてPubMedにて下記検索式で検索された2010年1月1日~2014年12月31日までの

502件の文献のうち、重要と思われる4件（1, 2, 4, 7）を引用した。上記以外で、文献3）は特に重要と思われ、今回のガイドラインで引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 11,814 件
2. 1 x relapse 1,912 件
3. 2 x children OR childhood OR pediatric 502 件

【文献】

- 1) Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*.24:1422-1428, 2010
- 2) Gorman MF, Ji L, Ko RH, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, et al. Outcome for children treated for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatric Blood Cancer*. 55(3):421-9, 2010
- 3) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BES, Tamminga RYJ, Aleinikova O, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of randomized trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 31(5):599-607, 2013
- 4) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, et al. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol*. 100: 171-179, 2014
- 5) 日本造血細胞移植学会 平成 25 年度全国調査報告書 2014 年 3 月
- 6) Bunin NJ, Daies SM, Aplenc R, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 26: 4236-4332, 2008.
- 7) Isoyama K, Oda M, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kigasawa H, et al. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 45:69-77, 2010
- 8) 日本造血細胞移植学会：造血幹細胞移植ガイドライン（JSHCT monograph Vol.19, 2009）.
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf>

CQ6 小児 APL の標準的治療は何か

【背景】

APL は、t(15;17)とその転座から生じる PML-RARA 融合遺伝子を特徴とする AML の独立した一病型である。分化誘導剤であるトレチノイン(オールトランスレチノイン酸, ATRA)が有効であることから、他の AML とは異なった骨格による治療が行われる。APL は発症に伴ってしばしば致死的な播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) を合併するため、形態学的に APL の診断がなされた時点で oncologic emergency として扱い、速やかに (染色体や遺伝子診断の結果を待つことなく) 寛解導入療法を開始する^{1,2)}。

【推奨】

ATRA, アントラサイクリン, シタラビンを含む複数回の多剤併用強化療法を用いる。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

APL の key drug は ATRA とアントラサイクリンであり、この 2 剤とシタラビンによる寛解導入療法で小児 APL の場合は 95%前後に完全寛解が得られる。導入中の主要な合併症は DIC と APL 分化症候群 (ATRA 症候群) で、これらは時に致死経過をたどることがあるため、白血病治療と平行してこれらの合併症の予防、治療が必須である^{1,2)}。完全寛解到達後は、ATRA とアントラサイクリンを中心とする複数回の強化療法と ATRA による維持療法を行う。これらの治療により、小児 APL では約 75%の EFS 率、約 85%の全生存率が得られる²⁻⁴⁾。本邦で行われた多施設共同研究 AML99-M3 では、完全寛解率 96.6%、7 年 EFS 率 91.4%、7 年全生存率 93.1%、7 年累積再発率 3.6%、などの成績が得られている⁵⁾。

PML-RARA 融合遺伝子をターゲットとした微小残存病変 (Minimal Residual Disease : MRD) の検出は、APL の診療上非常に有用である。MRD の持続的検出や再出現は血液学的再発予測のよい指標であり、この時点での早期治療介入により予後の改善が見込める⁶⁾。そのため、強化療法終了後に MRD 残存を認めた場合には、三酸化ヒ素 (ATO) やゲムツヅマブオゾガマイシンを中心とした救済治療や SCT を考慮する¹⁾。

近年、成人初発 APL に対する第 3 相試験において、従来の ATRA とアントラサイクリンによる治療を行った群と比較して、すべての治療相を分化誘導剤 (ATRA および ATO) のみで行った群の方が、治療成績が優れている可能性のあること報告された⁷⁾。現在世界的に ATO の安全性有効性を検証する治療研究が行われており、今後は ATO が初発 APL の標準的治療に組み込まれていく可能性がある。

【検索式】

2011年度版ガイドラインCQ6で引用された文献のうち3件 (1, 5, 6) を今回のガイドラ

インで引用した。加えてPubMedにて下記検索式で検索された2010年1月1日～2014年12月31日までの98件の文献のうち、重要と思われる3件（2, 3, 4）を引用した。上記以外で、文献7)は特に重要と思われ、今回のガイドラインで引用した。

1. acute promyelocytic leukemia 1,729件
2. 1 x chemotherapy 867件
3. 2 x children 98件

【文献】

- 1) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113: 1875-1891, 2009
- 2) Abal O, Ribeiro RC: How I treat children and adolescents with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 164: 24-38, 2014
- 3) Creuzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. Report from the AML-BFM Study Group. *Brit J Haematol* 149: 399-409, 2010
- 4) Bally C, Fadlallah J, Leverger G, et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J Clin Oncol* 30: 1641-1646, 2012
- 5) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al. Prospective study of a therapeutic regimen with all-transretinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Brit J Haematol* 152: 89-98, 2011
- 6) Esteve J, Escoda L, Martin G: Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 21: 446-452, 2007
- 7) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369: 111-21, 2013

CQ7 Down 症候群の AML の治療は何か

【背景】

Down 症候群児は白血病の合併頻度が高いことが知られているが、Down 症候群に発症した AML (ML-DS) は、ほとんどが 4 歳以下と発症年齢が低く、急性巨核芽球性白血病が多いなどの特徴を持ち、現在は独立した疾患として扱われている。ML-DS は非 Down 症候群児の AML に比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性が良いことが知られるようになり、治療も独立したものが行われるようになっている。

【推奨】

アントラサイクリンとシタラビンを中心とし、非 Down 症候群児の AML より減弱した治療を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

ドイツを中心とするヨーロッパの BFM 研究や米国などでは当初、非 Down 症候群児の AML に準じた治療を行っていたが、ML-DS は非 Down 症候群児の AML に比べ治療反応性が良好である一方、骨髄抑制をはじめとする治療関連毒性が強いことが問題となった。それを踏まえて、近年では非 Down 症候群児に比較し治療強度を低くした治療研究がおこなわれ、3 年 EFS 率が 75~90% と治療成績の向上が得られている^{1,3)}。

わが国では、1987~1997 年までの AT-DS 研究、2000~2004 年までの AML99 Down プロトコール研究と ML-DS に特化した治療研究が行われ、3 年 EFS 率が 80~85% と欧米に比べて遜色ない良好な成績をあげている^{4,5)}。

このように、ML-DS にはアントラサイクリンとシタラビンを中心とし非 Down 症候群児の AML より減弱した治療がもっとも標準的な治療法であるが、症例数は少ないもののビンクリスチンとシタラビン少量療法を中心とした治療で 5 年 EFS 率 67% という報告もあることから⁶⁾、多数例において治療強度をさらに低くできる可能性がある。その一方で、再発例の予後が不良であることから⁷⁾、現時点でまだ明らかになっていない治療早期に判明する予後因子の解明が待たれている。

【検索式】

2011 年度版ガイドライン CQ7 で引用された文献のうち 4 件を今回のガイドラインで引用した。加えて Pubmed にて下記検索式で検索された 2010 年 1 月 1 日~2014 年 12 月 31 日までの 181 件の文献のうち、重要と思われる 2 件を引用した。上記以外で、文献 6 は特に重要と思われ、今回のガイドラインで引用した。

1. acute myeloid leukemia OR acute myelogenous leukemia OR acute myeloblastic leukemia 12,248件

2. 1 X Down syndrome 639 件
3. 2 X Chemotherapy 181 件

【文献】

- 1) Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, et al, AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 19(8):1355-60, 2005(III)
- 2) Abildgaard L, Ellebaek E, Gustafsson G, et al, Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia: data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and review of the literature. *Ann Haematol* 85(5): 275-280, 2006(IV)
- 3) Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM, et al, Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 118(19):4806-14, 2012(III)
- 4) Kojima S, Sako M, Kato K, et al, An effective chemotherapy regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with Down's syndrome. *Leukemia* 14: 786-91, 2000(III)
- 5) Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al, Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperate Study Group. *J Clin Oncol* 25(34): 5442-5447, 2007(III)
- 6) Al-Ahmari A, Shah N, Sung L, et al, Long-term results of an ultra low-dose cytarabine-based regimen for the treatment of acute megakaryoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol*, 646-48, 2006(IV)
- 7) Taga T, Saito AM, Kudo K, et al, Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120: 1810-1815, 2012(IV)

慢性骨髄性白血病 CML

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児 CML の標準的治療は何か
- ▶ CQ 2 小児 CML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か

II 略語一覧

CML	(Chronic Myelocytic Leukemia, 慢性骨髄性白血病)
CP	(Chronic Phase, 慢性期)
AP	(Accelerated Phase, 移行期)
BP	(Blast Phase, 急性転化期)
TKI	(Tyrosine Kinase Inhibitor, チロシンキナーゼ阻害薬)
SCT	(Stem Cell Transplantation, 造血幹細胞移植)
QOL	(Quality of Life, 生活の質)
WHO	(World Health Organization, 世界保健機関)
CHR	(Complete Hematological Response, 血液学的完全寛解)
CCyR	(Complete Cytogenetic Response, 細胞遺伝学的完全寛解)
PCyR	(Partial Cytogenetic Response, 細胞遺伝学的部分寛解)
MMR	(Major Molecular Response, 分子生物学的寛解)
FISH	(Fluorescence in situ Hybridization)
RIST	(Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation)
GVHD	(Graft-Versus-Host Disease, 移植片対宿主病)

(ガイドライン掲載順)

III はじめに

骨髄増殖性腫瘍に分類される慢性骨髄性白血病（CML）は、多能性造血幹細胞レベルの細胞に 9 番染色体と 22 番染色体の転座が起こり、それに伴って恒常的に活性化したチロシンキナーゼである *BCR-ABL1* キメラ遺伝子産物が生じたことにより発症すると考えられている。白血病幹細胞は成熟血球への分化能と増殖能を有し、白血球増多・血小板増多・脾腫をもたらす。CML の病期は、慢性期（chronic phase; CP）、移行期（accelerated phase; AP）または急性転化期（blast phase; BP）に分類される（表 1）。CML の診療ガイドラインでは European LeukemiaNet の病期分類が用いられることが多く、本稿の診断・治療効果判定も同分類に基づいている^{1,2)}。

CML は小児白血病の中では稀な疾患であり、その中の 2~3% を占めている。日本小児白血病リンパ腫研究グループ CML 委員会が 2011 年に行った全国調査からは年間新規症例は 17~18 例と推測され、その約 9 割が診断時 CP 症例である。小児 CP-CML と成人 CP-CML を比べると、小児では診断時の白血球数が多いなどの臨床像の違いはあるものの、その発症機序が *BCR-ABL1* 融合遺伝子に起因することから、白血病細胞に対する基本的な治療戦略に違いはないと考えられる。しかし、同時に小児の生物学的な特性も考慮したうえでの治療法の選択が望まれる。

【文献】

- 1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809-1820
- 2) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872-884

IV クリニカルクエスチョン

CQ 1 小児 CML の標準的治療は何か

【背景】

CMLは適切な治療が行われなければCPからAPを経て最終的にはBPへと進行し、急性白血病の病態から死の転帰をとる。そのため、診断時の病期(表1)^{1,2)}により治療の目標や標準治療が異なってくる。

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が開発される以前は、インターフェロンによる治療が行われ、同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)が治癒を期待できる唯一の治療法であった。しかしHLA適合ドナーの検索、移植関連の致命的合併症、さらに移植後の晩期障害の問題などから満足いく成績は得られていなかった。最初のTKIであるイマチニブとインターフェロン α +低用量シタラビンとの比較試験が行われ、イマチニブの優れた有効性と良好なQOLが報告された³⁾。その後、高用量のイマチニブ、第2世代TKIであるダサチニブ、ニロチニブの報告^{4,5)}など、新しい知見が年々蓄積され、初発時CP-CMLへのファーストライン治療はTKIと考えられている²⁾。3剤のいずれから開始するかは、忍容性、安全性、年齢や合併疾患も考慮した患者の特徴に基づいて選択することになる²⁾。

また、長期に分子遺伝学的完全寛解を維持できている患者を対象としたイマチニブ中止試験の成績も報告されてきている⁶⁾。今後、新規治療薬の開発、TKI中止も視野に入れた治療戦略など、CMLの標準的治療は急速に変化していくものと予想される。しかし、これまで標準治療の根拠となる治療成績は成人を対象とした臨床試験から得られたものであった。患者数の少ない小児では、成人領域での知見を取り入れると共に、小児期特有の課題を考慮しての標準治療が求められている。

【推奨 1】

慢性期例にはより深い分子遺伝学的寛解を目標としてTKI内服を行うことを強く推奨する。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

成人のCP-CMLに対する標準治療はTKIである²⁾。現在本邦で使用できる薬剤はイマチニブ、第2世代TKIのダサチニブ、ニロチニブである。ダサチニブおよびニロチニブにおいて、初発CP-CMLの成人患者を対象にイマチニブとのランダム化比較試験の結果が報告され、いずれもイマチニブより細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果が高いことが示されている^{4,5,7,8)}。

小児CP-CMLでもイマチニブ初期治療により成人と同様に良好な成績が報告されている⁹⁾。一方、小児での第2世代TKIに関する報告は限られており、初発例に対するダサチニ

ブとニロチニブの効果および副作用を前方視的に検討したものはまだ報告されていない。CML の病態には成人と小児に差はないと考えられるため、成人と同様に TKI による治療が第一選択である^{10,11)}。小児に対するイマチニブの投与量は成人標準の 400 mg/日に相当する 260 mg/m²/日^{9,12)}、ダサチニブは成人標準の 100 mg/日に相当する 60 mg/m²/日¹³⁾が報告されている。小児におけるニロチニブ投与量の報告はまだないため、成人標準量を参考にして用量を決めることになる。

TKI 開始後定期的に血液学的効果、細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果を評価する(表 2)。効果判定に関しては成人の推奨案に基づき、所定の時期に到達目標を達成できたか否かで治療方針を決定する(表 3)。ファーストライン治療薬に不耐容の場合には他の TKI に変更する。治療効果が不良の場合には、*ABL1* 変異の有無を調べ、変異を認める場合には *in vitro* の TKI 感受性を参考に効果の期待できる薬剤に変更する。イマチニブから開始した場合には第 2 世代 TKI (表 4) へ、第 2 世代 TKI から開始した場合には他の第 2 世代 TKI への変更が推奨され、allo-HSCT についても検討する。

イマチニブの良好な治療成績とともに、短期的には好中球減少や筋骨格系の有害事象が報告されている⁹⁾。さらに小児に特有な問題として成長障害や骨代謝等におよぼす影響が報告された^{10,11)}。イマチニブ内服を継続した場合の成長障害の不可逆性や性腺への影響についてもまだ明らかではない。

【推奨 2】

初発時移行期例は TKI から治療を開始し、反応不良であれば allo-HSCT を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

成人における報告からは、初発時 AP 例は CP 高リスク例と同様に TKI に良好な反応を示す例があるため、ファーストラインとして TKI 治療を開始することが推奨される^{14,15)}。イマチニブでは 340 mg/m²/日、ダサチニブでは 80 mg/m²/日が成人量イマチニブ 600 mg/日、ダサチニブ 140 mg/日に相当する。ニロチニブでは成人量 1 回 400 mg 1 日 2 回投与量を参考にする。その後の TKI への治療反応性により allo-HSCT を考慮する。

表 1 CML の病期分類^{1,2)}

	European LeukemiaNet ^{注1)}	WHO
慢性期 (CP)	以下の移行期, 急性転化期以外のもの	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. 末梢血もしくは骨髄中の芽球 15~29% または末梢血もしくは骨髄中の芽球と前骨髄球が計>30% (芽球<30%) 2. 末梢血中の好塩基球≥20% 3. 治療に関連しない血小板減少 ($10 \times 10^4/\mu\text{L}$) 4. 治療中の Ph 陽性細胞でのクローナルな染色体異常, メジャールート ^{注2)}	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血もしくは骨髄中の芽球 10~19% 2. 末梢血中の好塩基球≥20% 3. 治療に関連しない血小板減少 ($<10 \times 10^4/\mu\text{L}$) 4. 治療に反応しない血小板増加 ($>100 \times 10^4/\mu\text{L}$) 5. 治療に反応しない脾腫の増大と白血球数の増加 6. 治療中の Ph 陽性細胞でのクローナルな染色体異常
急性転化期 (BP)	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血、骨髄のいずれかで芽球≥30% 2. 脾臓以外の髄外での芽球の増殖	以下の項目のいずれかに該当するもの 1. 末梢血または骨髄で芽球≥20% 2. 脾臓以外の髄外での芽球の増殖 3. 骨髄生検検体での芽球の大きな集簇

注 1) 表 3 および表 4 の効果判定基準と治療方針では European LeukemiaNet の病期分類を用いている。

注 2) trisomy 8, trisomy Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), isochromosome 17(i(17)(q10)), trisomy 19, ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)の「major route」染色体異常

表 2 治療効果の定義^{1,2)}

血液学的効果 (HR)	細胞遺伝学的効果 (CyR) ^{注1)}	分子遺伝学的効果 (MR) ^{注2)}
血液学的完全寛解 (CHR) : 以下の全項目を 2 週間以上持続すること ・白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満 ・血小板数 $450,000/\mu\text{L}$ 未満 ・白血球分画の正常化 ー幼若顆粒球の消失かつ ー好塩基球 5%未満 ・脾腫 (触診) の消失	Complete (CCyR) Ph ⁺ 0%	MR4.5 0.0032%未満
	Partial (PCyR) Ph ⁺ 1~35%	MR4.0 0.01%未満
	Minor Ph ⁺ 36~65%	Major (MMR) 0.1%以下
	Minimal Ph ⁺ 66~95%	
	No Ph ⁺ >95%	

注 1) 骨髄 G 分染法にて, 20 個以上の細胞の分裂像を分析する。骨髄細胞の分裂像が得られない場合や G 分染法で評価できない場合には, CCyR の確認に限って, FISH 法で末梢血 200 細胞以上調べることで代替してもよい。

注 2) BCR-ABL1/ABL1 mRNA 比 (国際標準法) で判定する。

表 3 TKI 治療効果判定基準および治療方針²⁾

判定時期	Optimal	Warning	Failure
治療開始時		高リスク ^{注1)} or Ph+細胞のクローン性染色体異常 ^{注2)}	
開始後 3 カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ 36~95%	CHR 未達成 and/or Ph+ > 95%
開始後 6 カ月	BCR-ABL1 < 1% and/or Ph+ 0%	BCR-ABL1 1~10% and/or Ph+ 1~35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ > 35%
開始後 12 カ月	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	BCR-ABL1 > 0.1%~1%	BCR-ABL1 > 1% and/or Ph+ > 0%
その後、時期を問わず	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	Ph+細胞のクローン性染色体異常(-7 または 7q-)	CHR の消失 ^{注3)} CCyR の消失 ^{注4)} MMR の消失確定 ^{注5)} BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異 Ph+細胞のクローン性染色体異常
治療方針	変更不要	より頻回にモニタリングを継続し反応不良の場合には治療変更を要する	<u>慢性期かつ T315I 変異がない場合</u> ・ニロチニブまたはダサチニブから治療開始した場合には、それぞれダサチニブまたはニロチニブへ変更 ・allo-HSCT を考慮 <u>移行期・急性転化期へ病期進行または T315I 変異がある場合</u> ・allo-HSCT

注 1) Sokal, Hasford あるいは EUTOS スコアによる評価 (小児での評価は未確認)

注 2) trisomy 8, trisomy Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), isochromosome 17(i(17)(q10)), trisomy 19, ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)の「major route」染色体異常

注 3) 移行期/急性転化期への進行を伴わない場合には再検査による確認要 (文献 1 を参照)。

注 4) CHR の消失または移行期/急性転化期への進行を伴わない場合には再検査による確認要 (文献 1 を参照)。

注 5) CHR または CCyR の消失を伴わない場合には再検査による確認要 (文献 1 を参照)。2 回連続消失し、1 回は ≥ 1% である。

表 4 イマチニブ反応不良後のセカンドライン治療効果判定基準および治療方針²⁾

判定時期	Optimal	Warning	Failure
変更時		CHR 未達成 or イマチニブ治療中の CHR 消失 or no CyR or 高リスク	
変更後 3 カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph+ < 65%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ 65~95%	CHR 未達成 or no CyR (Ph+ > 95%) or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異のあらたな出現
変更後 6 カ月	BCR-ABL1 ≤ 10% and/or Ph+ < 35%	Ph+ 35~65%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ > 65% and/or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異のあらたな出現
変更後 12 カ月	BCR-ABL1 < 1% and/or Ph+ 0%	BCR-ABL1 1~10% and/or Ph+ 1~35%	BCR-ABL1 > 10% and/or Ph+ > 35% and/or BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異のあらたな出現
その後、時期を問わず	BCR-ABL1 ≤ 0.1%	Ph+細胞のクローン性染色体異常 (-7 または 7q-) or BCR-ABL1 > 0.1%	<ul style="list-style-type: none"> ・ CHR の消失 ・ CCyR または PCyR の消失 ・ BCR-ABL1 キメラ遺伝子変異のあらたな出現 ・ MMR の消失確定 ・ Ph+細胞のクローン性染色体異常
治療方針	治療変更不要	慎重なモニタリングを継続し反応不良の場合には治療変更を要する	<u>慢性期かつ T315I 変異がない場合</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 未使用の第二世代 TKI へ変更 ・ allo-HSCT <u>移行期・急性転化期へ病期進行または T315I 変異がある場合</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ allo-HSCT

【検索式】

PubMed で過去 4 年間（2011 年～2014 年 3 月まで）の文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. Chronic myelogenous (myeloid) leukemia 4,167 件
2. 1. X therapy 2,236 件
3. 2. X child or childhood or pediatric 199 件

上記に加えて、成人でのガイドライン引用文献なども参考にした結果、2011 版のガイドラインに記載されている文献 13 件から 9 件を削除し、あらたに 11 件の文献を採用した。

【文献】

- 1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809-1820
- 2) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872-884
- 3) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-2417
- 4) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260-2270
- 5) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259 doi: 10.1056/NEJMoa0912614
- 6) Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:1029-1035
- 7) Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014; 123: 494-500. Epub 2013 Dec 5.
- 8) Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014; 123: 1353-1360. Epub 2013 Dec 11.
- 9) Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol*.; 2011; 29:2827-2832
- 10) Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, et.al. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012; 7: 116-124 doi: 10.1007/s11899-012-0113-6
- 11) Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. et al. How I treat childhood CML. *Blood* 2012; 119: 1821-1830. Epub 2011 Dec 30.
- 12) Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104: 2655-2660
- 13) Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative

- Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2460-2468
- 14) Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012; 26: 2254-2259. Epub 2012 Mar 30. doi:10.1038/leu.2012.92
 - 15) Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14: 155-162. Epub 2013 Dec 9.



CQ2 小児 CML 治療における造血幹細胞移植の役割は何か

【背景】

イマチニブの導入までは, allo-HSCT が CML の治癒を目指す唯一の治療であった。CML の allo-HSCT 後再発例に対するドナーリンパ球輸注の有効性は, 同種免疫が allo-HSCT の重要な役割であることを示し, 骨髄非破壊的移植(reduced-intensity stem cell transplantation ;RIST)の根拠となっている¹⁾。小児 CML のイマチニブと allo-HSCT とのランダム化比較試験は存在しない¹⁾。小児 CML の治療は, 最近の allo-HSCT の前処置の進歩と第 2 世代 TKI の導入による成人 CML の臨床データを参考に実施されている¹⁾。CML は TKI で深い寛解が得られても幹細胞は残存すると考えられている²⁾。小児 CML の約 95%は CP で診断される¹⁾。CML の CP は通常, 生命の危険はなく QOL を損なうような症状も出現しない。したがって, いずれかの TKI による CP の維持が治療目標となる。平成 25 年度日本造血細胞移植学会の全国調査からは, イマチニブ導入後成人での移植症例が減少したのと同様に, 小児でも 1991~2000 年にかけて 157 例 (15.7 例/年) の移植例が報告されていたが, 2010~2013 年では 11 例 (2.8 例/年) まで減少している。

【推奨】

急性転化期の症例および移行期の一部の症例と病期進行する可能性の高い一部の慢性期症例に対する標準的治療として allo-HSCT を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

allo-HSCT の適応は①BP の症例②AP と CP で TKI 治療に反応不良か不耐容症例に限られる^{1,3)}。European LeukemiaNet による成人 CML 治療では, CP-CML は, いずれかの第二世代 TKI に抵抗性か不耐容を確認するまで allo-HSCT は推奨されない³⁾。初発時 BP と TKI 治療中に AP, BP への病期進行例は allo-HSCT の適応である。Tyrosine kinase 領域変異解析で T315I 変異を認めた場合も TKI に効果が期待できないため allo-HSCT を実施する。移植時病期は生存率に影響するため, 慢性期に導入し allo-HSCT を実施する⁴⁾。BP では未使用の TKI に加えて急性白血病の化学療法を選択し^{1,3,5)}, 第 2 CP が得られたら早期に allo-HSCT を実施できるよう準備する^{2,5)}。以下の場合には allo-HSCT による生着不全や急性移植片対宿主病 (GVHD) による移植関連死, 慢性 GVHD による QOL の低下, 移植後再発が 20%に及ぶことなどのリスクを十分に説明し^{1-3,6)}, 同意を得た上で allo-HSCT を選択するのは妥当である。①指示通りに服薬できずに反応不良となる例, ②QOL を損なうコントロールのできない有害事象がすべての TKI 内服中に発生する例③患者が移植治療を強く望む例。CP-CML の allo-HSCT は, RIST が選択肢の一つである³⁾。一方, 病期進行 CML は残存腫瘍量が多い可能性があり, 骨髄破壊的移植を選択する^{1,5)}。

【検索式】

PubMed で過去 4 年間（2011 年～2014 年 3 月まで）の文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. chronic myelogenous (myeloid) leukemia 4,167 件
2. 1. X hematopoietic stem cell transplantation 541 件
3. 2. X child or childhood or Pediatric 107 件

上記に加えて、成人でのガイドライン引用文献なども参考にした結果、2011 版のガイドラインに記載されている文献 13 件を削除し、あらたに 6 件の文献を採用した。

【文献】

- 1) Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119:1821-1830
- 2) Suttorp M and Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:368-376
- 3) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872-884
- 4) Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:810-816
- 5) Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120:737-747
- 6) Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011;117:755-763

骨髓異形成症候群 MDS

I クニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 芽球増加を伴わない小児 MDS の治療は何か
- ▶ CQ 2 小児の RAEB および RAEBT の治療は何か
- ▶ CQ 3 JMML の治療は何か
- ▶ CQ 4 Down 症候群の小児にみられる MDS の治療は何か

II 略語一覧

MDS	(Myelodysplastic Syndrome, 骨髓異形成症候群)
WHO	(World Health Organization, 世界保健機関)
RCC	(Refractory Cytopenia of Childhood, 小児不応性血球減少)
RAEB	(RA with Excess of Blasts)
RAEBT	(RAEB in Transformation)
AML	(Acute Myeloid Leukemia, 急性骨髓性白血病)
MPD	(Myeloproliferative Disease, 慢性骨髓増多症)
JMML	(Juvenile Myelomonocytic Leukemia, 若年性骨髓単球性白血病)
CMML	(Chronic Myelomonocytic Leukemia, 慢性骨髓単球性白血病)
CML	(Chronic Myelocytic Leukemia, 慢性骨髓性白血病)
TAM	(Transient Abnormal Myelopoiesis, 一過性骨髓異常増殖症)
GM-CSF	(Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor, 顆粒球単球コロニー刺激因子)
AMKL	(Acute Megakaryoblastic Leukemia, 急性巨核芽球性白血病)
SCT	(Stem Cell Transplantation, 造血幹細胞移植)

(ガイドライン掲載順)

III はじめに

1) 骨髄異形成症候群 (MDS) (表 1)

MDS は小児白血病の約 5~10%を占め、日本における発症数は年間 50~100 例前後と推測される¹⁾。性差はみられず、乳児期から思春期まで全年齢群で発症するが、芽球の多寡で診断時年齢に大きな違いは認めておらず、中央値は 6~10 歳である。

小児の芽球増加を伴わない MDS は、①貧血単独ではなく多系統の血球減少を来たすことが多い、②骨髄がしばしば低形成を呈する、③異形成が多系統におよぶことの臨床的意義が明らかではない、などの特徴を有し¹⁾、WHO 分類第 4 版にて小児不応性血球減少 (RCC) という暫定病名が提唱された²⁾。RCC の多くは正常核型であるが、核型異常としては-7 の頻度が高い。-7 は有意に病期進行を来しやすく、一方、+8 や正常核型は比較的安定した経過をとる³⁾。

一方、芽球増加を伴う MDS について、WHO 分類では、末梢血中芽球 2%以上 20%未満あるいは骨髄中芽球 5%以上 20%未満の芽球の増加がみられるものを Refractory Anemia with Excess of Blasts (RAEB) と分類し、さらに骨髄中芽球が 5%以上 10%未満のものを RAEB-1、10%以上 20%未満のものを RAEB-2 と区分している。末梢血あるいは骨髄中芽球が 20%以上 30%未満のものは FAB 分類では RAEB in Transformation (RAEBT) と分類されていたが、WHO 分類においては急性骨髄性白血病 (AML) として扱われている。

表 1 小児 MDS/MPD の分類 (文献 1 より改変)

I	骨髄異形成症候群 (MDS) / 骨髄増殖性疾患 (MPD) 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) BCR-ABL 陰性慢性骨髄性白血病 (Ph- CML)
II	Down 症候群関連骨髄増殖症 一過性骨髄増殖性疾患 (TAM) Down 症候群関連骨髄性白血病
III	骨髄異形成症候群 (MDS) Refractory cytopenia of childhood (RCC) (末梢血芽球 < 2%, 骨髄芽球 < 5%) Refractory anemia with excess blasts (RAEB) (末梢血芽球 2~19%, 骨髄芽球 5~19%) RAEB in transformation (RAEBT) (末梢血 / 骨髄芽球 20~29%)

注：病態に関わる以下の事項について記載する。

化学療法あるいは放射線療法の後に起きたか？

再生不良性貧血の後に起きたか？

遺伝性骨髄不全症候群に続発して起きたか？

2) 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) (表 2)

JMML は乳幼児に好発する多能性造血幹細胞のクローン性異常で, MDS と慢性骨髄増多症 (MPD) の双方の特徴を併せ持つ。小児全白血病の約 3% を占めるとされ, 日本では年間約 20 例が発症すると推測される。診断時年齢の中央値は 1.8 歳で, 男児の発症頻度は女児の 2 倍以上である。

JMML と類似の病態を示すウイルス性疾患や Noonan 症候群等の先天性疾患に合併した症例では自然寛解することもあるので注意深く鑑別する必要がある。近年, JMML の病態解明が進み, 分子機序が明らかになった。JMML 患者の 30~40% において *PTPN11* 遺伝子の体細胞変異が, 20~30% において *RAS* 遺伝子の体細胞変異が, 10~15% において *NF1* 遺伝子の生殖細胞変異が, そして 10~15% において *CBL* 遺伝子の生殖細胞変異がみられ, これらを合わせると全体の 90% あまりで遺伝子変異が同定される。これらの遺伝子型と予後との相関も示されて来た。

表 2 JMML 改訂診断基準 (2015 年版; Locatelli F, Niemeyer CM: How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*, 125:1083-1090, 2015 より改変)

臨床的・血液学的所見 (4 項目すべて必須)	分子生物学的所見 (1 項目あればよい)	分子生物学的異常を欠く場合, 以下のうち 2 項目以上を満たすことが求められる
末梢血単球数 > 1,000/μL	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> のいずれかの体細胞変異	モノソミー 7 などなんらかの染色体異常
末梢血・骨髄芽球割合 < 20%	神経線維腫症 I 型の臨床診断, または <i>NF1</i> の生殖細胞性変異	年齢で補正した HbF の増加
脾腫	<i>CBL</i> の生殖細胞性変異とヘテロ接合性消失	末梢血での骨髄球系前駆細胞の出現
Ph 染色体および <i>BCR-ABL</i> 再構成を認めない		コロニーアッセイでの自発的増殖または GM-CSF 高感受性

3) Down 症候群の小児にみられる MDS と一過性骨髄異常増殖症 (TAM)

Down 症候群の小児は、非 Down 児と比較して 5 歳までの期間に白血病に罹患する確率が 50 倍高い。Down 症候群に合併する AML は通常急性巨核芽球性白血病 (AMKL) であり、新生児期以降に Down 症候群に合併する急性白血病のうち 50% を占める。Down 症候群に合併する MDS と AML との間に生物学的な差異は認められず、両者を区別して診断することは患者の予後および治療介入の判断に影響を及ぼさない。このため、2008 年の WHO 分類では両者を“myeloid leukemia of DS “として、一括して扱っている¹⁴⁾。

TAM は新生児期に一過性に白血病様芽球が末梢血中に増加する疾患である。ほぼすべての症例で Down 症候群の合併および GATA1 遺伝子の変異が同定されており¹⁵⁻¹⁸⁾、TAM 発症に関係していると考えられている。旧来、無治療経過観察のみで芽球は自然に消失し、予後良好であると考えられていたが、近年臓器障害のために早期死亡する症例が一部存在することが報告されている¹⁹⁾。早期産、腹水、白血球数高値 (100,000 / μ L 以上)、出血傾向、自然寛解に至らない場合などが早期死亡に関連する独立した予後因子として知られている¹⁹⁾。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 芽球増加を伴わない小児 MDS の治療は何か

【推奨】

芽球増加を伴わない小児 MDS (WHO 分類における RCC) の経過は多様であり、血球減少の程度や核型異常の有無に応じて方針を決定する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

好中球減少による発熱または輸血依存がある症例は治療の適応があり、造血幹細胞移植 (HSCT) のみが治癒を得られる治療法である。特に予後不良核型 (-7 または複雑核型異常) を有する例に対しては、病期が進行する前に HSCT を行なうことが推奨され³⁾、HLA 適合同胞ドナーが得られない場合は非血縁ドナーの検索を行う。前処置関連毒性の軽減を目指して骨髄非破壊的移植も試みられており、正常核型で低形成骨髄を呈する RCC においては骨髄破壊的移植と同等の治療成績が得られているが、ウイルス再活性化と生着不全が問題である⁴⁾。

HLA 適合同胞ドナーが得られない場合、予後不良核型を有していなければ抗胸腺細胞免疫グロブリンとシクロスポリンを用いた免疫抑制療法が試みられる。40%ほどで血液所見の改善が期待できるが、無反応や再発などによって最終的に HSCT を行う例も少なくない^{5,6)}。

RCC の経過は多様であり、長期にわたり安定した状態を維持する症例も散見されることから、好中球減少による発熱や輸血依存がなく、予後不良核型を有さない場合、治療介入なしで慎重に経過観察することも許容される。

CQ2 小児の RAEB および RAEBT の治療は何か

【推奨】

寛解導入療法として AML 治療を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

寛解後治療として同種造血幹細胞移植が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

RAEB と診断した場合は、まず 2 週間の経過観察を行い、病型の移行の有無を確かめる。従来、RAEB および RAEBT に AML 型の化学療法を行うことは、骨髄抑制が遷延するため、危険性が高いと考えられてきたが、発病早期に AML 型の化学療法を行えば安全に寛解導入される症例が比較的多いことが成人および小児において示されている^{7,8)}。寛解に入らなかった症例に対しては早期の同種 SCT が適応になる。寛解に入った症例に対しても同種 SCT が行われることが多い^{8,9)}。日本において RAEB および RAEBT に対して AML 型の化学療法を行ったところ 80% の寛解導入率が得られた。その後同種 SCT を行うことで 50% の無病生存率が得られている⁸⁾。化学療法のみで寛解が維持されている報告もあるが⁷⁾、同種 SCT を行わなかった場合の生存率は 30% 以下である⁹⁾。同種 SCT の前処置レジメンは、AML に対する SCT で用いられるレジメンと同一のものが用いられる。ヨーロッパからの報告では、RAEB および RAEBT に対する同種 SCT の無病生存率は両者ともに約 60% であったが、SCT 施行前に化学療法を行うことの有効性は示されなかった¹⁰⁾。なお、t(8;21)、t(15;17)、inv(16)など、AML に特有の染色体異常を有する症例は MDS ではなく AML として扱うべきである。

CQ3 JMML の治療は何か

【推奨】

根治療法として同種造血幹細胞移植を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

従来 JMML では全症例に対して同種造血幹細胞移植が適応と考えられていたが、現在では *PTPN11* の体細胞変異例と *NF1* の生殖細胞変異例のある例では診断後速やかに同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されるが、その他の遺伝子型において速やかに移植療法が必要かどうかはわかっていない。JMML に対する AML 治療の有効性は証明されていない。白血球数が増加してコントロールが困難な症例に対してはメルカプトプリン単剤、あるいはシタラビンとの併用が行われる。JMML における摘脾の意義は不明である。移植レジメンについて、全身放射線照射 (TBI) の有用性は明らかではなく^{11,12)}、ヨーロッパではブスルファン、シクロフォスファミド、メルファランの 3 剤¹²⁾、本邦ではブスルファン、フルダラビン、メルファランの 3 剤¹³⁾による前処置が推奨されている。

CQ4 Down 症候群の小児にみられる MDS の治療は何か

Down 症候群の小児にみられる MDS の治療については、AML の項（7. Down 症候群の AML の治療は何か）を参照。

CQ5 Down 症候群にみられる TAM の管理は何か

【推奨】

重症例は少量シタラビン療法の適応がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

ドイツの TAM 146 例の前方視的観察研究では、少量シタラビン療法が行われた患者（n=28）は、治療を受けなかった患者（n=118）と比較して有意に重症度 [ICU 入室率（46 % vs. 20 %, p=0.001）、凝固異常の合併（21 % vs. 4 %, p=0.001）、肝線維症の合併（10 % vs. 3 %, p=0.001）] が高かったにも関わらず、生存率に差を認めなかった（5 年全生存率, 78 % ± 8 % vs. 85 % ± 3 %, p=0.44）。しかし、予後不良因子（白血球数高値, 早産児, 腹水, 出血傾向, 自然寛解なし）のいずれかを有する患者（n=44）において累積早期死亡率を比較すると、有意に治療群で低く [24 % ± 9 % (n=26) vs. 72 % ± 11 % (n=18), p=0.001], 重症例に対する少量シタラビン療法の有効性が示された¹⁹⁾。

【検索式】

PubMed で MDS AND children (1,290 件), JMML (296 件), Down syndrome AND MDS (140 件) で検索し、重要と思われる文献を採用した。

【文献】（CQ1～5）

- 1) Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 17:277-282,2003.
- 2) Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow SH, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edn. Lyon: IARC Press, 104-107,2008.
- 3) Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 102:1997-2003,2003.
- 4) Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 40:329-333,2007.
- 5) Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica* 92:397-400,2007.

- 6) Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, et al. Treatment of children with refractory anemia: the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr Blood Cancer* 53:1011-1015,2009.
- 7) Webb DK, Passmore SJ, Hann IM, et al : Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990–1999. *Br J Haematol* 117 : 33–39,2002.
- 8) Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, et al : Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Br J Haematol* 158 : 657–661,2012.
- 9) Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al : Myelodysplastic syndrome in childhood : a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 15 : 1713–1720,2001.
- 10) Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al : Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 25 : 455–462,2011.
- 11) Manabe A, Okamura J, Yumura–Yagi K, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia* 16 : 645–649,2002.
- 12) Locatelli F, Nollke P, Zecca M, et al : Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) : results of the EWOG–MDS/EBMT trial. *Blood* 105 : 410–419,2005.
- 13) Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, et al: Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: A retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol* 101:184-190,2015.
- 14) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC 2008.
- 15) Mundschau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood* 101:4298-4300,2003.
- 16) Rainis L, Bercovich D, Strehl S, et al. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 102:981-086,2003.
- 17) Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood* 101:4301-4304,2003.
- 18) Xu G, Nagano M, Kanazaki R, et al. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* 102:2960-2968,2003.
- 19) Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 111:2991-2998,2008.

リンパ腫

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児リンパ腫の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か
- ▶ CQ 2 小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 3 小児のリンパ芽球性リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 小児の未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 5 小児ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か
- ▶ CQ 6 思春期・若年成人のリンパ腫の治療は何か
- ▶ CQ 7 小児リンパ腫治療における FDG-PET/CT 検査の意義は何か
- ▶ CQ 8 再発・難治性非ホジキンリンパ腫の治療は何か

II 略語一覧

JACLS	(Japan Association of Childhood Leukemia Study Group, 小児白血病研究会)
TCCSG	(Tokyo Children's Cancer Study Group, 東京小児白血病がん研究グループ)
CCLSG	(Children's Cancer & Leukemia Study Group, 小児癌・白血病研究グループ)
KYCCSG	(Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group, 九州・山口小児がん研究グループ)
WHO	(World Health Organization, 世界保健機関)
NHL	(Non-Hodgkin Lymphoma, 非ホジキンリンパ腫)
BL	(Burkitt Lymphoma, バーキットリンパ腫)
DLBCL	(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫)
LBL	(Lymphoblastic Lymphoma, リンパ芽球性リンパ腫)
ALCL	(Anaplastic Large Cell Lymphoma, 未分化大細胞型リンパ腫)
HL	(Hodgkin Lymphoma, ホジキンリンパ腫)
ALL	(Acute Lymphoblastic Leukemia, 急性リンパ性白血病)
MTX	(Methotrexate, メトトレキサート)
FL	(Follicular Lymphoma, 濾胞性リンパ腫)
PMLBL	(Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫)
LDH	(Lactate Dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素)
CNS	(Central Nervous System, 中枢神経系)
FAB	(French-American-British)

BFM	(Berlin-Frankfurt-Münster)
EFS	(Event-Free Survival, 無イベント生存)
PDQ	(Physician Data Query)
SFOP	(French Society of Pediatric Oncology)
UKCCSG	(United Kingdom Children's Cancer Study Group)
AIEOP	(Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica)
POG	(Pediatric Oncology Group)
IF	(Involved Field, 病変部)
GELA	(Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte, 成人リンパ腫に対するフランスの臨床研究グループ)
LMB	(小児グループ)
MInT	(MabThera International Trial)
FDG-PET	([¹⁸ F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography)
CCG	(Children's Cancer Group)
EBMTR	(European Bone Marrow Transplantation Registry)
IBMTR	(International Bone Marrow Transplant Registry)
COG	(Children's Oncology Group, 米國小児がんグループ)

(ガイドライン掲載順)

Ⅲ はじめに

正常リンパ組織の構成細胞に由来した悪性腫瘍が悪性リンパ腫であり、多くはリンパ節原発であるが、ときに縦隔や消化管・皮膚などのリンパ節以外の組織から発生することがある。病理組織学的にホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫にわかれ、本邦小児では後者が圧倒的に多い。

小児悪性腫瘍において、本邦では白血病が最も多くを占めるが、悪性リンパ腫は脳腫瘍、神経芽腫について多い。日本小児白血病研究会 (JACLS)、東京小児白血病がん研究グループ (TCCSG)、小児癌・白血病研究グループ (CCLSG)、九州・山口小児がん研究グループ (KYCCSG) の日本を網羅する 4 グループの集計では 1991～2008 年までの 18 年間で 1,711 例の非ホジキンリンパ腫が登録されている。さらに日本小児血液・がん学会の疾患登録においても年間 100～140 例の非ホジキンリンパ腫が登録されている。その発症年齢は白血病と異なり乳幼児期が少なく年長児に多い傾向がある。非ホジキンリンパ腫の中ではバークキットリンパ腫、びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫の 4 病型で 90% を占める。その他に濾胞性リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫などがみられる。一方のホジキンリンパ腫は本邦での年間発症は十数例と少なく前述と同様の 4 グループのまとめでは 1985～2000 年の 16 年間で 157 例であった。

非ホジキンリンパ腫・ホジキンリンパ腫とも多剤併用化学療法が有効である。放射線治療は気管圧迫などで緊急避難的に使用する以外は適応になることは少ない。海外・本邦からも臨床研究の報告がみられ、限局性の病期の症例では病型にかかわらず 90% 以上の治癒率が期待できる。一方、進行病期の症例においては病型により異なるが成熟 B 細胞リンパ腫で 80～90%、リンパ芽球性リンパ腫で 70～80%、未分化大細胞リンパ腫でも 70～80% の治癒率が期待される。しかしながら、難治の症例もときにみられ、これらの症例の抽出、治療の改善が期待される。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 小児リンパ腫の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か

【背景】

小児リンパ腫は各病型とも進行病期であっても 80%以上の 5 年生存が得られるほど治療は進歩している。しかしながら、病型による治療プロトコールは異なり正しい診断、病期の把握が治癒を目指すためには重要である。

【推奨 1】

できる限り安全で侵襲の少ない方法で検体を採取し、正確な病理組織診断を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

現在、小児リンパ腫の 80%以上に少なくとも 5 年以上の生存が期待される。治療の選択は主として病理組織診断と病期に基づいて行われる¹⁾。

病理組織診断のための検体採取にはできる限り侵襲の小さい方法を選択する。骨髄浸潤や胸・腹水に腫瘍細胞を認める例では、これらの検体を用いた細胞診で診断が可能である。このような診断が不可能な場合、生検による診断を行う。巨大縦隔腫瘍を伴う例では、常に全身麻酔時の呼吸停止や心停止に備えるとともに²⁾、ステロイド薬などによる治療を先行し、侵襲的な検査を延期することも検討すべきである。

最近の臨床試験における小児リンパ腫の病理組織診断分類には 2001 年に公表された WHO 分類が広く使用されている³⁾。非ホジキンリンパ腫 (NHL) において、バーキットリンパ腫とびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は成熟 B 細胞リンパ腫に、リンパ芽球性リンパ腫は前駆 B/T 細胞性腫瘍に、未分化大細胞リンパ腫は成熟 T/NK 細胞性腫瘍に分類される。ホジキンリンパ腫は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫に大別される。WHO 分類は 2008 年に改訂され、DLBCL と BL の中間の特徴を有する分類不能な B 細胞性リンパ腫 (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) などの新たな概念が提唱された⁴⁾。

【推奨 2】

小児の NHL においては Murphy 分類、HL においては修正 Ann Arbor 分類による病期の評価を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

病期分類としては NHL では St. Jude Children's Research Hospital 病期 (Murphy 分類)⁵⁾ が使われ、ホジキンリンパ腫では改訂 Ann Arbor 分類⁶⁾ が広く使われている。さらに初発時の LDH の値により治療を変えるとする動きも最近見られる。

表 1 小児 NHL の病期分類⁵⁾

stage I	1) 単一の節外性病変または単一のリンパ節領域内に局在した病変 (但し縦隔と腹部病変は除く)
stage II	1) 単一の節外性病変で領域リンパ節の浸潤を伴うもの 2) 横隔膜の同一側にある (2a) 2 箇所以上のリンパ節領域の病変 (2b) 2 箇所の単一の節外性病変 (所属リンパ節浸潤の有無は問わない) 3) 肉眼的に全摘された消化管原発病変 (通常回盲部) (隣接する腸間膜リンパ節への浸潤の有無は問わない)
stage III	1) 横隔膜の両側にある 2 箇所の単一の節外性病変 2) 横隔膜の両側にある 2 箇所以上のリンパ節領域の病変 3) 胸部内 (縦隔, 胸膜, 胸腺) の病変 4) 腹部原発の広範囲におよぶ病変で, 全摘不能であったもの 5) 傍脊髄または硬膜外の病変 (他の病変部位の有無は問わない)
stage IV	1) 発症時に中枢神経系または骨髄 (腫瘍細胞が 25% 未満) に浸潤があるもの (原発巣は上記のいずれでもよい)

※1 3 箇所以上の節外性病変が存在する場合は, 部位にかかわらず stage III に分類する。

※2 腹部原発腫瘍を摘出しても, 残存リンパ節に病理学的に腫瘍が証明された場合は stage III とする。

表 2 ホジキンリンパ腫の病期分類⁶⁾

I 期	病変が 1 か所のみのリンパ節領域 (I 期), または 1 個のリンパ節外臓器の限局性病変 (IE 期) のみの場合 (脾臓・胸線・ワルダイエル輪)
II 期	病変は横隔膜を境界にして一方の側に限局していて, なおかつ, 病変が 2 か所以上のリンパ節領域に存在する場合 (II 期), または病変リンパ節とそれに関連したひとつのリンパ節外臓器 (または部位) への限局性の浸潤がある場合 (横隔膜の同側の他のリンパ節外領域の有無は問わない) (II E 期)
III 期	病変が横隔膜を境界にして両側のリンパ節領域に進展している場合 (III 期)。病変リンパ節領域に関連するリンパ節外臓器 (または部位) への限局性浸潤を伴っている場合は III E 期とする。脾臓浸潤がある場合は III S と記載し, 両者を認める場合は III E+S と記載する。
IV 期	病変がリンパ節外臓器へびまん性 (多発性) に浸潤している場合 (領域リンパ節の浸潤の有無は問わない)。または, リンパ節病変と, それに関連しない遠隔のリンパ節外臓器に病変がある場合。

リンパ節以外の病変の扱いについては, 病変がリンパ節外臓器のみに限局している場合やリンパ節病変に近接したリンパ節臓器に限局性に浸潤している場合には, それはリンパ節病変と同様に扱い, 『E』という記号を付記する。肝臓などリンパ節外臓器にびまん性に浸潤進展した状態は IV 期として扱う。リンパ節外の臓器浸潤が病理学的に証明された場合には, 浸潤部位の記号に続けて (+) と記載する。浸潤部位は下記の表記に従う。

N=nodes, H=liver, M=bone marrow, S=spleen, P=pleura, O=bone, D=skin

【検索式】

本項目は関連キーワードが多岐の及び、システマティックな文献検索方法は適用できない。このため、これ以外の方法で検索した文献、専門学会・研究会や班会議等の研究報告書なども参考にした結果、最終的に6件を採用した。

【文献】

- 1) Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 285-296, 2007
- 2) Azizkhan RG, Dudgeon DL, Buck JR, et al. Life-threatening airway obstruction as a complication to the management of mediastinal masses in children. J Pediatr Surg 20: 816-822, 1985
- 3) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. WHO classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, IARC Press 2001
- 4) Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 523-531, 2009
- 5) Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol. 7: 332-339, 1980
- 6) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 7:1630-6,1989

CQ2 小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的治療は何か

【背景】

成熟 B 細胞性リンパ腫(B-NHL)とは表面免疫グロブリン陽性の非ホジキンリンパ腫で、Burkitt lymphoma (BL) や Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) がそれにあたる。病理組織学的には 2 つの病型は異なる疾患であるが、同一の治療によりともに良好な成績が得られているため単一病型として扱う。1980 年代前半は、ALL 型治療が行われ、寛解に入るも再発率が高く予後不良であったが、1980 年代後半になると大量メトトレキサート (MTX) 療法やシクロホスファミドを含む短期集中ブロック型治療が行われるようになり、飛躍的に成績が向上した¹⁾。これは、B-NHL の腫瘍細胞が薬剤感受性は高いものの細胞回転が速いため、ALL 型治療では腫瘍細胞に増殖する時間を与えてしまうからである。また中枢神経浸潤のある症例に対し、従来から頭蓋放射線照射が行われてきたが、有効性が示されていないことから、最近では髄注回数の増加と大量 MTX 療法により、頭蓋放射線照射を省略することが増えている^{2,3)}。

【推奨 1】

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫は白血病と同様に全身性のリンパ系腫瘍のため、初発例に対する外科的手術と放射線治療とはいずれも有効性が期待できず、化学療法のみで治療する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

本ガイドラインでは、WHO 分類の成熟 B 細胞性腫瘍に含まれる BL や DLBCL をまとめて成熟 B 細胞性リンパ腫と称する。Follicular lymphoma (FL) や Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) なども成熟 B 細胞性リンパ腫であるが、ここでは対象に含めていない。小児 NHL の限局例を対象にした多くの治療研究は、この仮説を強く支持している^{1,4)}。また、巨大な腹部腫瘍を伴う進行例でも、最近の強力な化学療法のみで非常に良好な予後が期待でき、むしろ外科的手術や放射線治療実施による化学療法開始の遅れは治療の失敗につながる危険性が高い^{2,3,5-10)}。

【推奨 2】

BL と DLBCL は、同一の短期集中型治療法で治療する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫の代表的な組織病型である BL と DLBCL に対しては、同一の短期集中型治療法で治療する。現在までに、両者の組織病型による有意な予後の違い

は報告されていない^{2,3,5-10}。なお、DLBCLの生物学的特性は成人と小児とで異なっていることが報告されている¹¹。

【推奨 3】

初発患者には再発リスクに基づいた層別化治療を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

初発患者には病期 (Murphy 分類)、体内腫瘍量 (血清 LDH 値や完全切除の有無) および浸潤部位 (骨髄と CNS) に基づき 3-4 群の治療グループに分類し、層別化治療を実施する^{2,3,5-10}。

限局例で腫瘍の完全切除例にはビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキソルビシンに中等量シクロホスファミドを加えた治療を 2 コース繰り返して終了するのが標準的である^{2,3,5,8}。体内残存腫瘍が認められる場合には、メトトレキサート (MTX) の追加や治療期間の延長 (3~4 コース) が図られる。標準的治療期間は 2~3 カ月である。中枢神経 (CNS) 浸潤予防のための MTX 髄注もこれまでは実施されてきたが、米英仏 3 か国共同の FAB96 研究の完全切除例では、CNS 再発が少ないことを理由に省略しても治療成績の低下がないことが示された⁸。

進行例で腹部腫瘍が多くを占める III 期にはビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキソルビシン、シクロホスファミドに大量 MTX を加えた治療を 4~6 コース実施する^{2,3,5-7,10}。これに中等量シタラビンが追加されることも多い。治療開始前には体内腫瘍量を減少させ腫瘍崩壊症候群を予防する目的で前治療 (pre-phase) を実施する。通常 5~7 日間のプレドニゾロン投与に、ビンクリスチンやシクロホスファミドを加える。髄注は MTX とシタラビンの 2 剤を使用する。

IV 期の CNS 浸潤例と B-ALL (FAB 分類の L3 に相当) に対しては、大量 MTX を増量するとともに、最低 2 コースは大量シタラビンとエトポシドの治療を実施する。標準的治療期間は 4~6 カ月である。進行例は腫瘍細胞回転が速く、大部分の腫瘍細胞が増殖相にあるため、プロトコールに定められた治療期間を守ることが大切である。治療コース間隔の無駄な延長は治療中の抵抗性クローンの出現につながるため、治療コース終了後に骨髄の回復が認められたら直ちに次の治療を開始する必要がある⁵。

なお、リツキシマブの併用は成人領域では標準的治療として確立されているが、小児においては第 2 相試験の結果が示されている¹²。

【推奨 4】

CNS 浸潤例に対しても頭蓋放射線照射は行わない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

これまでの研究では、初発時に CNS 浸潤が認められる症例に対する頭蓋放射線照射の有効性が示されていないため、最近では CNS 浸潤例に対しても頭蓋放射線照射を省略し、頻回の髄注と大量 MTX で代用することが多い^{4,7,10)}。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. non Hodgkin lymphoma × B-cell × childhood 3,102 件
2. 1. × Reiter 37 件
3. 2. × Patte 30 件
4. 第 2 版のガイドラインに記載されている参考文献 8 件
そのうち、重要と思われる文献 12 件を採用した。

【文献】

- 1) Jenkin RD, Anderson JR, Chilcote RR, et al. The treatment of localized non-Hodgkin's lymphoma in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2: 88-97, 1984.
- 2) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol.* 13: 359-72, 1995.
- 3) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 94: 3294-306, 1999.
- 4) Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med.* 322: 1169-74, 1990.
- 5) Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia *Blood.* 97: 3370-9, 2001.
- 6) Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood.* 109: 2736-43, 2007.
- 7) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood.* 109: 2773-80, 2007.
- 8) Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol.* 141: 840-7, 2008.
- 9) Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of

treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 30: 387-93, 2012.

- 10) Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer.* 61: 1215-21, 2014.
- 11) Miles RR, Raphael M, McCarthy K, et al. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: Report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr Blood Cancer.* 51: 369-74, 2008.
- 12) Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol.* 28: 3115-21, 2010.

CQ3 小児のリンパ芽球性リンパ腫の標準的治療は何か

【推奨】

小児 LBL の治療は ALL 型の治療を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

小児の LBL の治療は急性リンパ性白血病 (ALL) 類似の治療を用いて良好な成績が得られることが知られている^{1,6)}。治療の骨格はプレドニゾン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ (L-Asp.) の 3 剤にアルキル化剤およびアントラサイクリンを加えた寛解導入治療に続いて、強化療法、CNS 予防治療を行った後に維持療法へと移行する方式を骨子とする。維持療法は 6-メルカプトプリンと MTX の経口投与のみを行う少量持続型^{1,5)}を採用する場合が多い。

これまで LBL に対して行われた治療の中で最も成績が良かったのはドイツとオーストリアの BFM グループによる NHL-BFM90 研究である。寛解導入治療にアントラサイクリンを使用し、CNS 予防治療に $5\text{g}/\text{m}^2$ の MTX 大量投与を行い、その後に再寛解導入治療を組み入れた ALL 型の治療を行い、進行例 (病期Ⅲと病期Ⅳ) 105 例の 5 年 EFS は 90% で、CNS 再発は 1 例であった⁵⁾が、CNS 陰性例に予防照射を行っており、晩期の二次がんが懸念される。NHL-BFM95 研究では予防照射を省略し、L-アスパラギナーゼは *E. Coli* L-アスパラギナーゼに変更し、寛解導入療法では $10,000\text{U}/\text{m}^2 \times 8$ 回から $5,000\text{U}/\text{m}^2 \times 8$ 回に減量した。156 例の 5 年 EFS は 82% で CNS 再発は 3 例であったがいずれも NHL-BFM90 と比較して統計学的に有意差はなかった⁷⁾。EURO-LB02 研究では標準アームに NHL-BFM90 を採用して予防照射を省略し、T-LBL では寛解導入療法における PSL と Dex. の無作為割付試験を行ったが治療関連毒性のため中止となった。全 319 例の 5 年 EFS は 81% で、CNS 再発は 9 例であった⁸⁾。他にも NHL-BFM90/95 骨格に改変を加えた試験が行われたが^{9,10)}、現在までこの試験を上回る結果は得られておらず、治療成績の改善には予後不良因子による治療の層別化が必要と考えられている。

頻度は低いが前駆 B 細胞性の LBL、限局例 (病期 I と病期 II) の LBL においても、ALL 型治療が標準的である^{11,12)}。

PDQ で推奨されている標準治療は NHL-BFM95 である (http://www.cancer.gov/cancer_opics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page7)。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. Lymphoma [Title/Abstract] 113,459 件
2. 1. × lymphoblastic 4,835 件
3. 2. × childhood 592 件

4. 3 × treatment 375 件

そのうち、重要と思われる文献 6 件を採用した (5 件(1,2,5,6,11)は第 2 版でも採用, 1 件(9)は新規)。これ以外の方法で検索した文献, 専門学会・研究会や班会議の研究報告書なども参考にした結果, 第 2 版で採用された 3 件(3,4,7)を残し, 新たに 3 件(8,10,12)を追加した。

【文献】

- 1) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence : results of treatment stratified for biologic subtype and stage – A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 13: 359-372, 1995
- 2) Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al: Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 11: 1024, 1993
- 3) 勇村啓子, 原 純一, 倉橋浩樹, 他 : 小児 T 系 leukemia / lymphoma の phenotype と予後 日本小児血液学会誌 7: 41-46, 1993.
- 4) Eden OB, Hann I, Cotterill S et al: Treatment of advanced stage T cell lymphoblastic lymphoma: results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKSSCG) protocol 8503. *Br J Haematol* 82: 310-316, 1992
- 5) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95: 416-421 2000
- 6) Patte C, Kalifa C, Flamant F, et al: Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Ped Oncol* 20: 105-113 1992.
- 7) Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M et al: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 491-499 2006.
- 8) Reiter A, Burkhardt B, Bertrand Y, et al: Results of the European intergroup trial EURO-LB02 on lymphoblastic lymphoma (LBL) in children/adolescents *Br J Haematol* 159: suppl 38 2012.
- 9) Uytteboeck A, Suciu S, Bertrand Y, et al: Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukemia, without radiotherapy: Long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur. J Cancer* 44: 840-846 2008
- 10) Amanda M, Termuhln A, Abromowitch M, et al: Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of COG A5971 trail: a report from the Children's Oncology Group. *Br. J Haematol* 162: 792-801 2013
- 11) Neth O, Seidemann K, Reiter A, et al: Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trial NHL-BFM86 and 90. *Med Ped. Oncol* 35: 20-27 2000
- 12) Amanda M, Termuhln A, Abromowitch M, et al: Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971: a report from the Children's Oncology Group. *Ped. Blood Cancer* 59: 1229-1233 2012

CQ4 小児の未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療は何か

【背景】

小児の全身型 ALCL に対する臨床試験の無病生存率は 60～75%と報告されている。ドイツの BFM¹⁾、フランスの SFOP²⁾、英国の UKCCSG³⁾は、いずれも B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する短期パルス型化学療法、イタリアの AIEOP は急性リンパ性白血病に対する 24 か月に及ぶ化学療法⁴⁾、米国の POG はドキソルビシン、プレドニゾロン、ビンクリスチンを骨格とした短期パルス型化学療法⁵⁾を行った。いずれの方法が最善であるか不明確である。

【推奨】

FRE-IGR-ALCL99

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

これまでに報告された最大規模の臨床試験は FRE-IGR-ALCL99 であり、NHL-BFM90 の化学療法、すなわち、シクロフォスファミド、メトトレキサート、プレドニゾロン/デキサメサゾン、ドキソルビシンを中心に、シタラビン、エトポシドを組み合わせた 3～6 コースの化学療法により、2 年無イベント生存率 74.0%、2 年生存率 92.5%の成績が報告されている^{6,7)}。

【検索式】

PubMed で 2015 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. ALCL 1,895 件
2. 1. × clinical trial 90 件
3. 2. × child 28 件

そのうち、重要と思われる文献 7 件を採用した。

【文献】

- 1) Seidemann K, et al.: Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 97: 3699-706, 2001
- 2) Brugières L, et al.: CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 92: 3591-8, 1998
- 3) Williams DM, et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 117:812-820, 2002

- 4) Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, et al.: Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer* 104: 2133-40, 2005
- 5) Laver JH, et al.: Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 23: 541-7, 2005
- 6) Brugières L, et al.: Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 27: 897-903, 2009
- 7) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al.: Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 28 : 3987-93, 2010

CQ5 小児ホジキンリンパ腫の標準的治療は何か

【背景】

小児ホジキンリンパ腫は、本疾患の進展様式の特異性から、浸潤したリンパ節領域を網羅する系統立てた放射線照射（マントル型照射および逆 Y 字型照射）が標準的治療とされていた。1970～1980年代には、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン(MOPP)、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン(ABVD)療法という多剤併用化学療法の有効性が示され、放射線照射との併用で高い治癒率が達成された。しかし、抗腫瘍薬（特にアルキル化薬、アントラサイクリン系薬剤）および放射線照射量依存性の性腺障害、二次がん、心・肺障害などの重篤な晩期合併症、非腫瘍死が報告され¹⁻³⁾、1990年代より今日に至るまでは、生存率を高く維持しつつ晩期合併症を減らす治療戦略（化学療法の軽減および初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域（Involved Field）を照射野とする低線量放射線照射）が標準的となっている。

【推奨 1】

早期例（病期 I，II A かつ巨大腫瘍を有しない症例）に対しては、多剤併用化学療法 2～4 コースと低線量 Involved Field（IF）照射の併用療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

現在、用いられる代表的なレジメンとして、

- ① VAMP療法（ビンクリスチン，ドキソルビシン，メトトレキサート，プレドニゾン）4コース±IF照射25.5Gy⁴⁾
- ② OEPA（ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾン，ドキソルビシン：男）／OPPA（ビンクリスチン，プロカルバジン，プレドニゾン，ドキソルビシン：女）2コース±IF照射19.8Gy⁵⁾
- ③ DBVE療法（ドキソルビシン，ブレオマイシン，ビンクリスチン，エトポシド）2コース+IF照射25.5Gy⁶⁾

が挙げられる。

これらの報告された無イベント生存率（EFS）は87～92%である。①②は化学療法2コース後に完全寛解となった症例に対するIF放射線照射の省略が試みられたが、照射群とほぼ同等の成績が報告されており、照射対象を減らせる可能性が示唆される。

【推奨 2】

進行例（病期ⅡB～Ⅳ，あるいは巨大腫瘍を有する症例）に対しては，多剤併用化学療法 4～8 コースと Involved Field (IF) 低線量照射の併用療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

現在，用いられる代表的なレジメンとして，

- ① OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPP×2～4 コース＋局所照射 19.8Gy⁵⁾
OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPDAC（男）／COPP（女）×2～4 コース＋局所照射 19.8Gy⁵⁾
- ② COPP／ABV×6 コース±IF 照射 21Gy⁷⁾
- ③ 高用量の BEACOPP 4 コース＋反応良好群には COPP／ABV 4 コース（女）あるいは ABVD 2 コース＋IF 照射（男）を追加，反応不良群には BEACOPP 4 コース＋IF 照射を追加⁸⁾

などの報告があり，概ね 80%以上の無イベント生存率が報告されている。これらの治療は，MOPP／ABVD といった過去の標準的治療に比べて，より高い治癒率および晩期障害の軽減が期待できる点で優っている。ただし，化学療法に対する反応が不良であった場合には追加照射が行われ，また，化学療法で完全寛解に導入された症例に対しては照射の省略も考慮される。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して，以下のとおり検索を行った。

1. Hodgkin 66,506 件
2. 1x Lymphoma 63,456 件
3. 2x child 8,982 件
4. 3x treatment 5,155 件

そのうち，重要と思われる文献 8 件を採用した。

【文献】

- 1) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 117(6):1806-16, 2011.
- 2) O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 28(7):1232-9, 2010.

- 3) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 334:745-51,1996.
- 4) Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA.* 307(24):2609-16, 2012.
- 5) Mauz-Körholz C et al: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28:3680-3686, 2010.
- 6) Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 59(7):1259-65, 2012.
- 7) Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 30(26):3174-80, 2012.
- 8) Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 117(9):2596-603, 2011.

CQ6 思春期・若年成人のリンパ腫の治療は何か

【背景】

15～20歳未満の思春期・若年成人に発生するリンパ腫は、成人グループに較べて小児グループの治療成績がよいとする報告がある¹⁻⁴⁾。一方、20～30歳未満の若年成人のリンパ腫は頻度が稀なこともあり、まとまった治療成績の報告はない。しかしながら多くの成人グループの試験では、30歳未満の若年成人は小児型治療法で特別な有害事象の増加はなく十分に治療可能である⁵⁻¹²⁾と報告している。この年代に発生するリンパ腫に対して選択すべき治療法は病理組織型により大きく異なるので、以下に代表的な組織型に対する治療法を解説する。

【推奨1】

思春期・若年成人のLBLの治療は小児のALL型治療法を用いる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

【解説】

思春期・若年成人のLBLの治療は、成人の高悪性度リンパ腫の治療法よりも、小児のALL型治療法の成績が優れている^{3-8,13)}。1984～2001年に登録治療された15～20歳のNHL 341例を対象にしたフランスの後方視的研究でも、成人グループ（GELA）で治療されたLBLの3年EFS 38%に対して、小児グループ（LMB）で治療されたLBLのEFSは78%と有意に（ $p=0.03$ ）に優れていたことが報告されている¹⁴⁾。

【推奨2】

思春期・若年成人のBLの治療は小児の短期集中型治療法を用いる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

【解説】

思春期・若年成人のBLの治療は、成人のCHOP型の治療法よりも、小児のBLを対象に開発された中等量シクロホスファミドの分割投与+大量MTXによる短期集中型治療法の成績が優れている。思春期・若年成人のBLに対する小児グループ（フランスのLMBとドイツを中心としたBFMグループ）の治療成績^{3,9,15,16)}と、成人グループが独自に開発したCODOXM/IVAC療法などによる治療成績^{10,11)}が報告されているが、両者の間には大きな差異は認めず、ともに70～80%の長期生存が期待できる。リツキシマブ（マウスーヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体）の併用効果については一部良好な結果^{12,17-21)}も報告されているが（、小児型治療の成績を凌駕するには至らず）、PDQではリツキシマブは再発侵行性成人NHLにおいてのみ推奨されている。

【推奨 3】

思春期・若年成人の DLBCL の治療は晩期毒性の危険性を考慮すると小児の短期集中治療法を用いるのが望ましい。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2A

【解説】

小児の DLBCL は、BL と同一の短期集中型治療法を用いて長期 EFS が 90%を超える良好な成績が得られており²²⁾、思春期の長期 EFS も 85%近くである^{1,4)}。一方、成人領域においてもリツキシマブを併用した R-CHOP 療法により著明な予後の改善が得られており、若年者を含んだ成人 (18~60 歳) の最も優れた報告は MabThera International Trial (MInT) で 3 年 EFS が 79%と報告されている²³⁾。このように両者の予後の差は小さくなっているが、治療薬剤の種類と投与量を比較すると大きな差が存在する。すなわち、成人型治療法は小児型治療法に較べて晩期毒性が懸念されるシクロホスファミドとアントラサイクリンの累積投与量が 1.5~3 倍と多く、晩期毒性が少ない代謝拮抗薬である大量 MTX が使用されていない²⁴⁾。したがって、思春期の患者および不妊症や心筋障害を危惧する若年成人の治療には小児型治療法が初回治療として推奨される。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. Lymphoma [Title/Abstract] 113,455 件
2. 1.×treatment 59,412 件
3. 2.×adolescent or young 10,451 件
4. 3.×non-Hodgkin 2,953 件

そのうち、重要と思われる文献 5 件を採用した(1,2,10 は第 2 版でも採用, 3,4 は新規)。

5. 3.×lymphoblastic 1,122 件

そのうち、重要と思われる文献 4 件を採用した(5-8 第 2 版でも採用)。

6. 3.×Burkitt 640 件

そのうち、重要と思われる文献 7 件を採用した(9,12 は第 2 版でも採用, 15,16,18,19,21 は新規)。

7. 3.×diffuse large B-cell 1,375 件

そのうち、重要と思われる文献 2 件を採用した (23 は第 2 版でも採用, 22 は新規)。

これ以外の方法で検索した文献、専門学会・研究会や班会議の研究報告書なども参考にした結果、第 2 版で採用された 3 件 (11,17,24) を残し、新たに 3 件 (13,14,20) を追加した。

【文献】

- 1) Patte C, Ribarg V, Brugieres L : Non Hodgkin's Lymphoma in adolescents. Bull Cancer 94 :

- 339-348, 2007 [French].
- 2) Sandlund JT : Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? *Hematology* 297-303, 2007.
 - 3) Burkhardt B, Oschlies I, Reiter A, et al : Non-Hodgkin's Lymphoma in adolescents : experience in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocol. *Leukemia* 25 : 153-160, 2011
 - 4) Jaglowski SM, Linden E, Flynn JM, et al : Lymphoma in Adolescents and Young Adults. *Seminars in Oncology* 36(5) 381-418, 2009
 - 5) Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al : Outcome of adult patients with T-Lymphoblastic lymphoma according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 : 4379-4385, 2002.
 - 6) Thomas D A, O'Brien S, Cortes J, et al : Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 104 : 1624-1630, 2004.
 - 7) Jabbour E, Koscielny S, Sebban C, et al : High survival rate with the LMT-89 regimens in lymphoblastic lymphoma (LL), but not in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leukemia* 20 : 814-819, 2006
 - 8) Hunault T, Truchan-Graczyk M, Caillot D, et al : Outcome of adult T-Lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment : GOELAMS trial. *Haematologica* 92 : 1623-1630, 2007
 - 9) Divine M, Casassus P, Koscielny S, et al : Burkitt lymphoma in adults : a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 16 : 1928-1935, 2005
 - 10) Magrath I, Adde M, Shad A, et al : Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 14 : 925-934, 1996
 - 11) Mead GM, Sydes MR, Walewski J : An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma : results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 13 : 1264-1274, 2002
 - 12) Di Nicola M, Carlo-Stella C, Mariotti J, et al : High response rate and manageable toxicity with an intensive, short-term chemotherapy programme for Burkitt's lymphoma in adults. *Br J Haematol* 126 : 815-820, 2004
 - 13) Cortelazzo S, Ponzoni M, Hoelzer D, et al : Lymphoblastic lymphoma. *Clin Rev Oncol Hematol* 79 : 330-343, 2011
 - 14) Patte C, Auperin A, Brugieres L, et al : The 15-20 year old patients with NHL treated in France: Data of childhood and adult databases. *Pediat Blood Cancer* 46 848, 2006
 - 15) Cario M.S, Sposto R, Patte C, et al : Advanced Stage, Increased Lactate Dehydrogenase, and Primary Site, but Not Adolescent Age (≥ 15 Years), Are Associated With an Increased Risk of Treatment Failure in Children and Adolescents With Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the FAB LMB 96 Study. *J Clin Oncol* 30 (4) : 387-393, 2012
 - 16) Tauro S, Cochrane L, Holte H, et al : Dose-intensified treatment of Burkitt lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, (with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) in young adults (<50 years): A comparison of two adapted BFM protocols. *Am J Hematol* 85 : 261-263, 2010
 - 17) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al : Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt's and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106 : 1569-1580, 2006.

- 18) Evens AM, Carson KR, Gordon LI, et al : A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol* 24 : 3076-3081, 2013
- 19) Dunleavy K, Pittaluga S, Wilson WH, et al: Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med.* 369(20): 1915-1925, 2013
- 20) Samochatova EV, Maschan AA, Romyantsev AG, et al: Therapy of Advanced-stage Mature B-cell Lymphoma and Leukemia in Children and Adolescents With Rituximab and Reduced Intensity Induction Chemotherapy (B-NHL 2004M Protocol): The Results of a Multicenter Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 36(5): 395-401, 2014
- 21) Rizzieri DA, Johnson JL, Larson RA, et al: Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10002. *Br J Haematol* 165 : 102-111, 2014
- 22) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al: Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 109: 2773-2780, 2007
- 23) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al : CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma : a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7 : 379-391, 2006
- 24) Reiter A, Klapper W : Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* 142 : 329-347, 2008

CQ7 小児リンパ腫治療における FDG-PET/CT 検査の意義は何か

【背景】

リンパ腫における FDG 集積強度 (SUVmax) は、病理組織型で大きく異なり、かつ非特異的である^{1,2)}。その評価については、成人領域と同様、小児もホジキンリンパ腫 (HL) と非ホジキンリンパ腫 (NHL) を区別して考える必要がある。

【推奨 1】

小児 HL に対する FDG-PET 検査は、一般に確立された方法である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

小児 HL に対する FDG-PET 検査は、一般に確立された方法と考えられている³⁾。HL は、組織型により SUVmax が変わるものの、一般に集積が強く、病期判定、治療効果判定および予後推定に有用とされる。HL は、症例数の多い欧州を中心に、病期により治療層別化がなされ、PET の有用性は高く積極的に活用されている。

【推奨 2】

小児 NHL に対する FDG-PET 検査は、未だ確立されておらず、有用性は限定的である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

小児 NHL に対する FDG-PET 検査は、未だ確立された方法とはいえない⁴⁾。同検査は、進行例の多い小児において、現行の診断基準に基づく従来の画像検査 (造影 CT, MR) と比較した場合、治療上の利点が必ずしも見いだせない⁵⁾。NHL は、組織型により SUVmax が異なり、悪性度に関わらず、病期判定には推奨されない⁶⁾。ただし、強い集積を認めた場合、治療効果判定に FDG-PET が有用となることもある。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. malignat lymphoma 93,429 件
2. 1. × child 13,625 件
3. 2. × PET-CT 102 件

そのうち、重要と思われる文献 6 件を採用した。

【文献】

- 1) Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with

- Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;259-65, 510-1
- 2) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 ;25: 571-8.
 - 3) Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, Kobe C, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Hundsdoerfer P. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009 ;27:4385-4391.
 - 4) Kluge R, Kurch L, Montravers F, Mauz-Körholz C. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2013;43:406-417
 - 5) Nakatani K, Nakamoto Y, Watanabe K, Saga T, Higashi T, Togashi K. Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2012 ;37:656-662
 - 6) Riad R, Omar W, Kotb M, Hafez M, Sidhom I, Zamzam M, Zaky I, Abdel-Dayem H. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 319-329

CQ8 再発・難治性非ホジキンリンパ腫の治療は何か

【背景】

ひとくちに非ホジキンリンパ腫としても、再発・初期治療不応例の救済治療反応性は、その組織型によって異なる。B-NHL, LBLの再発・難治例長期生存率は10~20%と報告され^{1,2)}、一方でALCLは60%程度の生存率である³⁻⁵⁾。再寛解導入として、若年者(14歳以上)を含む再発・難治NHL 163例(びまん性大細胞性、末梢性T細胞性他)のICE(Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)治療ではCR/PR率は66%と報告された⁶⁾。96人が大量化学療法(化療)/造血細胞移植に進み、生存率が33%であった。同じICE治療を行った米国POG(Pediatric Oncology Group)の報告では、2歳から20歳の21人の再発NHLで、CR 43%, PR 28%であった⁷⁾。米国CCG(Children's Cancer Group)5912研究(21歳未満)は、68人の再発・難治性NHLにDECAL(Dexamethasone, Etoposide, Cisplatin, Cytarabine, L-asparaginase)治療を行い、41.6%の再寛解導入率(CR+PR)で、主治医任意で大量化療/造血細胞移植を行い5年EFSは23±5(SE)%と報告している(観察期間中央値44カ月)⁸⁾。NHL BFM 86,90,95を再寛解導入に用いた難治性・再発NHL 22例のオーストリアからの報告では、その後移植治療を受けた例を含め、B-NHL/B-ALL 9例中1例、LBLは4例中1例、ALCLは9例中6例で生存している⁹⁾。いずれの病型もその疾患稀少性から、最適な化療法や移植に関する前方視的無作為比較試験はない。

【推奨】

再寛解導入治療に標準的といえる化学療法プロトコールは無い、更なる化学療法(化療)に反応がある場合、大量化療/造血細胞移植が有効であると考えられる。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル): 2B

【解説】

化学療法のみと大量化療/造血細胞移植の比較では、治療関連毒性から移植治療の有用性に疑問を示す報告⁹⁾の一方で、大量化療/造血細胞移植の有用性を示唆する報告も多い^{10,11)}。自家移植と同種移植の比較についてはEBMTR(European Bone Marrow Transplantation Registry)から再発率は同種移植で低いものの、治療関連毒性の為、生存率は自家移植の方がいいと報告された¹²⁾。IBMTR(International Bone Marrow Transplantation Registry)は難治性NHL 283人の非血縁移植の長期予後解析で、移植早期の致死率は高いものの、長期の無再発生存が得られると報告している¹³⁾。Giulino-Rothらは、難治性NHL 36人の解析で、自家と同種で差が無いと報告した¹⁴⁾。Gross TGらは182人の検討で、5年EFSがDLBCL, Burkittでは差がないが、ALCLで差がある傾向(同種46%, 自家35%)を、LBLでは有意差があった(同種40%, 自家4%)と報告している¹⁵⁾。また、本邦でもFukano RらがALCLで、有意差はないが同種群で進行/再発率が低い傾向にある(同種28%, 自家49%)事を報告している¹⁶⁾。Cairoらは、小児若年成人難治

性非ホジキンリンパ腫 14 例で、大量化療自家移植で治療後、骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植を続けて行ない、10 年無病生存率が 70%と報告している¹⁷⁾。こうした移植関連報告の多くは救済治療に対する反応性の良いものの生存率が良いと指摘しており、救済治療抵抗性の例については新薬等新しい治療戦略の臨床試験対象とするべきである。

以下に各病型別の知見を述べる。

1) 成熟 B 細胞性リンパ腫 B-NHL (Burkitt リンパ腫, びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫) UKCCSG (United Kingdom Childhood Cancer Study Group) の難治性・再発 B-ALL/B-NHL 26 例の報告では CHOP, 高用量 Cytrabine+etoposide による再寛解導入で 8 人が寛解したが、無再発生存は 3 例のみであった¹⁸⁾。ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) 治療に Rituximab を加えた, COG による 6 人の再発 DLBCL と 14 人の Burkitt と B-ALL の報告では, CR/PR 率は 60%であった¹⁹⁾。第 2 再発で CHOP 治療に Rituximab を加え長期寛解を得た治療の報告も為されている²⁰⁾。

本邦の治療抵抗性・再発例 33 例の解析では再寛解導入は初発時の B-NHL 導入治療 (B-NHL02), ALL ハイリスク治療 (JACLS ALL97HR, TCCSG L97HEX) で導入が行われていた²¹⁾。再導入化療に反応した 18 例で大量化療/移植を受けた 5 例中 4 例は生存, 化療のみの 12 例では 3 例のみの生存で移植治療の有効性が示唆されている。一方で再導入化療に抵抗性の 15 例は同種移植された 7 例を含め全て死亡している。同種移植の有用性が必ずしも示されない報告の一方, 若年者を含む成人の難治再発 NHL44 例 (うち B 細胞系 39 例) でも 5 年無イベント生存率が 43%と同種移植の有用性を示す報告もある²²⁾。

2) リンパ芽球性リンパ腫 (LBL)

本邦における再発・難治性 LBL 患者 48 人の後方視的解析では, 診断から 12 カ月以内の再発は有意な予後不良因子で, また大量化療/造血幹細胞移植が化療のみに対して有意に予後が良い結果であった²³⁾。自家移植か, 同種移植かという点では, 成人を含む IBMTR と A (Auto) BMTR の難治性 LBL における同種移植 (76 例) と自家移植 (128 例) との後方視的比較で, 移植後 1~5 年については有意に同種移植で再発が少ない (5 年 34% vs 56%) が, 移植早期の毒性のため, その生存率には有意差がないことが報告された²⁴⁾。一方で BFMG (Berlin-Frankfurt-Muenster Group) の再発難治性 LBL 34 例の後方視的解析²⁵⁾ では再寛解導入に ALL-BFM REZ や, ALL-BFM95 の HR 治療を行い, 同種移植した 5 例のみが長期生存した。

難治例に Clofarabine, Neralabine 等の新薬の導入も行われている。COG の Neralabine 第 II 相試験では, T 細胞性非ホジキンリンパ腫に 650 mg/m² 投与が可能だった 7 例の 43% に (CR+PR) がみられている²⁵⁾。しかしながら 27 例と多くの症例を含む 400 mg/m² 投与群では奏功率 (CR+PR) は 14%に過ぎなかった。また Clofarabine は成人再発・難治非ホジキンリンパ腫 33 例で CR+PR 15 例であった²⁶⁾。

3) 未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)

再発・難治性 ALCL では, 化療のみと大量化療/造血幹細胞移植治療の前向き無作為比較試験は存在しないが, 多くの報告では再寛解導入化療後, 大量化療/造血幹細胞移植が行わ

れている。BFM グループは、74 人の再発/難治例で、化療/自家移植を前提とした治療を行い、39 人の自家移植で 5yEFS が 59%と報告した⁵⁾。この報告では同種移植を受けた 16 人で、11 人が CCR だった。自家移植後は再々発をくり返す例もある一方で、BFM グループは 20 人の難治性・再発 ALCL で同種移植後に 3 年無イベント生存率 75%と報告²⁷⁾、本邦では 26 人の再発例で、同種移植を受けた 6 人全ての無再発生存が報告され⁴⁾、同種移植の有効性が示唆されている。

近年注目されている治療法に Vinblastin (VBL) の週 1 回単独投与がある。造血幹細胞移植治療後再発の 15 人を含む 36 人の難治性 ALCL において、VBL (6mg/m²/週) 投与のみで、5 年生存 65%、無イベント生存率 30%であった²⁸⁾。抗 CD25 抗体単独治療では自家移植後の第 3 再発後に CR が得られ、その後 VBL 投与で寛解持続の 8 歳女児例が報告されている²⁹⁾。Brentuximab Vedotin (SGN35) は抗 CD30 抗体に微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E が結合したもので、14~76 歳の再発・難治 58 例の第 II 相臨床試験で、33 例の CR、17 例の PR と報告された³⁰⁾。NPM-ALK 融合蛋白活性阻害剤の Crizotinib は小児対象の第 1 相臨床試験で、9 例中 8 例に反応がみられた (7 例 CR、1 例 PR)³¹⁾。

【検索式】

PubMed で 2015 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Majr] AND "Therapeutics"[Mesh] 18,650 件
2. 1.AND refractory AND recurrence 611 件
そのうち、重要と思われる文献 31 件を採用した。

【文献】

- 1) Cairo M, Sposto R, Perkins S: Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group experience. *Br J Haematol* 120:660-670, 2003
- 2) Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al: Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 27:3363-3369, 2009
- 3) Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, et al: Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 44:70-76, 2005
- 4) Mori T, Takimoto T, Katano N, et al: Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 132:594-597, 2006
- 5) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 29:3065-3071, 2011
- 6) Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 17:3776-3785, 1999
- 7) Kung FH, Harris MB, Krischer JP: Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging

- therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 32:225-226, 1999
- 8) Kobrinsky NL, Sposto R, Shah NR, et al: Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG5912. *J Clin Oncol* 19:2390-2396, 2001
 - 9) Peggs KS, S. M, C. LD: The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 128:153-168, 2004
 - 10) Won SC, Han JW, Kwon SY, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Korean society of pediatric hematology-oncology. *Ann Hematol* 85:787-794, 2006
 - 11) Sandlund JT, Pui CH, Mahmoud H, et al: Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol* 22:468-471, 2011
 - 12) Peniket AJ, MC RdE, Taghipour G, et al: An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but with a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transpl* 31:667-678, 2003
 - 13) Besien Kv, Carreras J, Bierman PJ, et al: Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: Long-term outcomes. *Biol Blood Marrow Tr* 15:554-563, 2009
 - 14) Giulino-Roth L, Ricafort R, Kernan NA, et al: Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 60:2018-24, 2013
 - 15) Gross TG, Hale GA, He W, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:223-230, 2010
 - 16) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, et al: Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *BJH* 168:557-563, 2015
 - 17) Satwani P, Jin Z, Martin PL, et al: Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 29:448-455, 2015
 - 18) Atra A, Gerrard M, Hobson R, et al: Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol* 112:965-968, 2001
 - 19) Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/ refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52:177-181, 2009
 - 20) Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al: Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:223-226, 2005
 - 21) Fujita N, Mori T, Mitsui T, et al: The role of hematopoietic stem cell transplantation with

- relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: A retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediat Blood Cancer* 51:188-192, 2008
- 22) 22Doocey RT, Toze CL, Connors JM, et al: Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 131:223-230, 2005
 - 23) Mitsui T, Mori T, Fujita N, et al: Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediat Blood Cancer* 52:591-595, 2009
 - 24) Levine JE, Harris RE, Loberiza Jr FR, et al: A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 101:2476-2482, 2003
 - 25) Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al: Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:3376-3382, 2005
 - 26) Nabhan C, Davis N, Bitran JD, et al: Efficacy and safety of clofarabine in relapsed and/or refractory non-hodgkin lymphoma, including rituximab-refractory patients. *Cancer* 117:1490-1497, 2011
 - 27) Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents – a Berlin–Frankfurt–Münster group report. *Br J Haematol* 133:176-182, 2006
 - 28) Brugières L, Pacquement H, Deley M-CL, et al: Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: A report from the French society of pediatric oncology. *J Clin Oncol* 27:5056-5061, 2009
 - 29) Vitor C, Teresa O, Lucilia N: Successful treatment with daclizumab of refractory anaplastic lymphoma. *Pediat Blood Cancer* 53:1130-1131, 2009
 - 30) Pro B, Advani R, Brice P, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30:2190-2196, 2012
 - 31) Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al: Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumors or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 14:472-480, 2013

ランゲルハンス細胞組織球症 LCH

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児ランゲルハンス細胞組織球症の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か
- ▶ CQ 2 単独臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か
- ▶ CQ 3 多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か

II 略語一覧

LCH (Langerhans Cell Histiocytosis, ランゲルハンス細胞組織球症)
WHO (World Health Organization, 世界保健機関)
CNS (Central Nervous System, 中枢神経系)

(ガイドライン掲載順)

Ⅲ はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は未熟樹状細胞の形質を持つLCH細胞が、皮膚や骨、リンパ節、肝臓、脾臓、肺、造血器、頭蓋内など様々な臓器で異常に増殖し組織破壊をきたす疾患である。炎症と腫瘍の性格を併せ持ち、「炎症性骨髄性腫瘍」という概念が提唱されている。歴史的には、酸球性肉芽腫、Hand-Schuller-Christian病、Letterer-Siwe病の3疾患が統合されLCHと呼ばれ、現在の分類では、それぞれ、単一臓器型、リスク臓器陰性多臓器型、リスク臓器陽性多臓器型に相当する。3歳以下の乳幼児に多いが、成人も含め全年齢に発症する。日本では年間数十例の新規小児例があると推計される。症状は、発熱、皮疹、中耳炎、骨痛、軟部組織腫脹、呼吸不全、黄疸、貧血、出血傾向、運動障害など多彩である。単一臓器型で単独病変の場合には自然治癒することもあるが、多臓器型では抗がん剤による治療が必須である。リスク臓器陽性多臓器型で初期治療に反応しない急速進行例では、半数が死亡するが、そのほかの病型では死亡することはまれである。しかし、一旦、症状が改善しても再燃することがしばしばあり、慢性に経過することが多い。多臓器型の約半数に尿崩症などの内分泌障害、骨欠損などの整形外科的障害、気胸などの呼吸障害、閉塞性黄疸などの肝障害、小脳失調などの中枢神経障害など様々な不可逆的病変を残す。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 小児ランゲルハンス細胞組織球症の治療方針の決定に必要な検査と分類は何か

【背景】

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に特異的な生物学的マーカーはなく、診断は組織所見によりなされる。単一臓器型（single-system）と多臓器型（multi-system）に分類される。単一臓器型は単独病変と多病変型に、多臓器型はリスク臓器陰性型と陽性型に分けられる。病型により治療と予後が異なるため、治療開始前に病型を決定することが重要である^{1,2)}。

【推奨 1】

診断は生検組織による病理学的検索により行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

生検組織による病理学的検索が必須である。組織生検では、最も非侵襲的に組織が得られる病変部位を選択する。皮疹の生検が最も容易であるが、そのほか骨、軟部腫瘍、リンパ節などが生検の対象となる。開放生検により十分な組織を得ることが望ましいが、生検が困難な部位の場合には、針生検でもやむを得ない。組織診断は WHO 分類 2008 年版³⁾に準拠する。HE 染色によりランゲルハンス型組織球の集簇を認め、免疫染色によりその組織球が CD1a あるいは CD207（Langerin）が陽性であれば、LCH と確定診断できる。

【推奨 2】

病型分類のために詳細な病歴の聴取、身体診察、血液および尿検査、画像検査を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

LCH の病変として骨や皮膚病変が多いが、その他にリンパ節、造血器、肝、脾、肺、軟部組織、胸腺、下垂体、粘膜、中枢神経系、甲状腺、腸管、唾液腺など、全身臓器に病変が出現する。それに伴い、初発症状も腫瘤触知や骨痛、皮疹、発熱、耳漏、リンパ節腫張、肝脾腫、呼吸苦、粘膜潰瘍、下痢など様々である。また、不可逆的病変として、下垂体浸潤に伴う尿崩症や成長ホルモン分泌不全、中耳への浸潤に伴う難聴、中枢神経変性に伴う小脳失調や認知障害などもある⁴⁾。よって、詳細な病歴聴取、身体診察、血液および尿検査、全身の画像検査が不可欠である。

【推奨 3】

病型は、単独臓器型か多臓器型か、前者は単一病変か多病変か、後者はリスク臓器浸潤陰性か陽性かに分類する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

1 臓器にのみ病変がある場合に単独臓器型、2 臓器以上に病変がある場合に多臓器型と定義される。単独臓器型は、病変が1カ所のみ単独臓器単一病変型と、病変が多発している単独臓器多病変型の2病型に、多臓器型は、「リスク臓器浸潤」陰性型と陽性型の2病型に分けられる。LCHの予後は幅広い。単独臓器単一病変型は自然治癒することもある、一方、リスク臓器浸潤陽性多臓器型の生命予後は不良である。また、単独臓器単一病変型では不可逆的病変を合併することはまれであるが、単独臓器多病変型、多臓器型と、病型が進むにつれ不可逆的病変の合併頻度は高くなる⁴⁾。よって、病型により異なった治療方針が選択されるため病型を決定することは重要である。

【推奨 4】

肝および脾、造血器はリスク臓器である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

リスク臓器とは、浸潤がある場合生存率が低下する臓器を指す。肝または脾、造血器のいずれかに浸潤がある場合をリスク臓器浸潤陽性とする。肺はリスク臓器とされてきたが、肺以外にリスク臓器浸潤がない場合生には命予後は必ずしも悪くない⁵⁾ことから、現在、本邦及び海外で行われている臨床試験においては、リスク臓器から除外されている。

【推奨 5】

天蓋部を除く頭蓋顔面骨の病変は CNS リスク病変である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う場合に、尿崩症および中枢神経変性 LCH の合併率が高いことが示された⁶⁾。よって、天蓋部を除く頭蓋顔面骨の病変は CNS リスク病変と呼ばれ、治療方針の決定要素とされる。

【検索式】

本項目は関連キーワードが多岐に及び、システマティックな文献検索方法は適用できないため、Histiocyte Society や Euro Histo Network のガイドライン、班会議の研究報告書なども参考にした結果、最終的に 6 件を採択した。



CQ2 単独臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か

【背景】

単独臓器型の病変の多くは骨で、次いで皮膚である。単一骨病変や皮膚単独型に対する前方視的介入試験はなく、観察研究^{7,8)}や専門家からの提案¹⁾にとどまる。単一骨病変や皮膚病変では、自然軽快が期待できるため、一般に“wait and see”が基本的な方針である。多発骨型では前方視的介入試験^{8,9)}がある。多臓器型では再燃率低下と不可逆的障害の回避を目的に全身化学療法が行われる。

【推奨 1】

単一骨病変では“wait and see”が基本方針であるが、脊髄や視神経の圧迫がある場合、強い痛みが持続する場合、CNS リスク病変である場合などでは、全身化学療法が考慮される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

単一骨病変の場合、診断のための生検や部分的な掻爬により治癒に向かい、それ以上の治療を必要としないことが多い^{7,8)}。本邦の小児を対象とした後方視的観察研究⁷⁾では、海外の観察研究⁸⁾に比べ、より多くの例に化学療法が行われ (33% vs 8%)、再燃率は低かった (7% vs 18%)。特に、尿崩症の発症率が高いと言われる CNS リスク病変の例では 70% 以上の例に化学療法が適応され、再燃率は 5% で尿崩症の発症はみられなかった。一方、CNS リスク型以外の単一骨型では、73% が無治療または局所療法のみで経過観察され、そのうち 90% 以上が再燃なく経過していた。骨病変から周囲へ進展した軟部腫瘍により脊髄や視神経の圧迫がある場合、重度の変形や機能障害が予測される場合、強い痛みが持続する場合、CNS リスク病変である場合には、多発型に準じた 6~12 カ月の全身化学療法が考慮される¹⁾。5cm 以上の病変の完全切除は、治癒までの時間を遅らせるだけでなく骨欠損や変形など長期的な問題を生ずるリスクがあるため、低線量の放射線照射療法は、骨の成長や臓器障害、二次がんの問題があるため、推奨されない¹⁾。

【推奨 2】

骨病変に対し、メチルプレドニゾロンの局所注射を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

有痛性の四肢の骨病変に対してメチルプレドニゾロンの局所注射が有効であったとの報告¹⁰⁾があり、選択肢となりうる。

【推奨 3】

皮膚単独病変では“wait and see”が基本方針であるが、乳児では多臓器型に移行することがあり慎重な経過観察を要する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

皮膚単独病変型は、本邦の小児を対象とした後方視的観察研究⁷⁾では、68%が無治療または局所療法で経過観察され、そのうち8%が再燃し、無治療経過観察の10%が多臓器型に移行した。皮膚単独病変の場合、“wait and see”が基本方針であるが、乳児例では多臓器型へと進行することがあるため慎重な経過観察が必要である¹¹⁾。

【推奨 4】

多発骨病変に対し、ビンクアルカロイドとステロイド剤を基本とした6-12か月間の全身化学療法を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

多発骨型は、生命予後は良好であるが、30%以上が再燃し、再燃例では高率に整形学的障害や尿崩症、難聴などの不可逆的障害を伴う。海外の介入試験 DAL-HX⁸⁾では、多臓器型と同じエトポシドにビンブラスチン/プレドニゾロンを併用した強力な寛解導入レジメンを用いた12ヶ月間の治療が行われた。再燃率18%、死亡率0%、尿崩症発症率3%（観察期間中央値8.7年）であった。手術単独またはステロイド単剤の治療による historical control の再燃率は50~80%であったことより、この群に対する多剤併用化学療法の有効性が示された。本邦の介入試験 JLSG-96⁹⁾では、ビンクリスチン/シタラビン/プレドニゾロンによる寛解導入レジメンを用いた30週間の治療が行われた。再燃率は24%、死亡率は0%、尿崩症発症率0%（観察期間7.8年）であった。これらのことより、再燃率の低下および不可逆的障害を防ぐことを目的としてビンクアルカロイドとステロイド剤による6-12か月間の全身化学療法が推奨される。

【検索式】

PubMed で2014年3月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. (“Langerhans cell histiocytosis” AND “single system”) OR “eosinophilic granuloma” 3,361件
2. 1. X “child” 969件
3. 2. X “treatment” 461件

これらに加え、Histiocyte Society や Euro Histiocytosis Network のガイドライン、班会議の研究報告書なども参考にした結果、重要と思われる6件を採択した。

CQ3 多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の標準的治療は何か

【背景】

リスク臓器浸潤を伴う群の生命予後は不良である¹⁾。また、40～50%が再燃し、再燃例では、尿崩症をはじめとするさまざまな不可逆的障害を伴う率が2倍以上高い¹²⁾。これらのことから、リスク臓器浸潤を伴う例の生存率の向上、および、再燃および晩期合併症の発症率低下が治療の目標となる。

海外での前方視的介入試験として、1983年からのDAL-HX83/90¹³⁾、1991年からのLCH-I¹⁴⁾、1996年からのLCH-II¹⁵⁾、2001年からのLCH-III¹⁶⁾がある。本邦での前方視的介入試験として、1996年からのJLSG-96⁹⁾がある。これらの研究から、リスク臓器浸潤がなければ2歳未満の乳幼児であっても予後は良好であること、治療開始6週での治療反応（初期治療反応）が重要な予後因子であることが示された。

【推奨 1】

エトポシドは first line 治療として使用せず、ビンクアルカロイドとステロイドを基本とした12カ月間の全身化学療法を強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

LCH-Iで、ビンブラスチンまたはエトポシドの無作為割り付けが行われた。再燃率・死亡率ともに差はなかった（3年時点でそれぞれ、61% vs 55%、24% vs 17%）¹⁴⁾。LCH-IIで、リスク臓器浸潤陽性または2歳未満の例に対し、ビンブラスチンまたはビンブラスチン/エトポシドの無作為割り付けが行われた。再燃率・死亡率ともに差はなかった（3年時点でそれぞれ、46% vs 46%、26% vs 21%）¹⁵⁾。これらのことより、エトポシドは二次性白血病のリスクがあることも合わせ、first line 治療でのエトポシドの使用は推奨されない。海外、本邦で行われた介入試験はいずれも、ビンクアルカロイドとプレドニゾロンを基本骨格としている。LCH-IIIでは、リスク臓器浸潤陰性例で、治療期間は6カ月と12カ月の無作為割り付けが行われた。治療期間12カ月群は、6カ月群に比べ再燃率は有意に低く（37% vs 54%）、6カ月間の治療であったLCH-IとLCH-IIと比べても再燃率は低かった（それぞれ52%、48%）¹⁶⁾。リスク臓器浸潤陽性例でも、治療期間12カ月のLCH-IIIでは、6カ月のLCH-IとLCH-IIに比べ、再燃率は有意に低かった（26% vs 45%、40%）¹⁶⁾。以上から、ビンクアルカロイドとステロイドを基本とした12カ月間の全身化学療法が推奨される。

【推奨 2】

リスク臓器浸潤陽性で、初期治療反応が不良な例は、治療を強化する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

LCH-III では、リスク臓器浸潤陽性例の死亡率が LCH-I や LCH-II に比べ低下した (17% vs 36%, 30%)。その要因として、ビンブラスチン/プレドニゾロンによる寛解導入療法に対し初期治療反応が不良な例は、2 回目の寛解導入療法を行い治療強化したことによる可能性が考えられた¹⁶⁾。JLSG-96 では、初期治療反応が不良な例は、ドキソルビシン/シクロホスファミド/ビンクリスチン/プレドニゾロンによる強化な治療に変更した¹¹⁾。その結果、リスク臓器浸潤陽性例の死亡率 7%と海外の介入試験と比較し低かった。これらのことより、リスク臓器浸潤陽性で初期治療反応が不良な例に対する治療の強化は、死亡率の低下が期待でき、推奨される。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. “Langerhans cell histiocytosis” AND “multisystem” 5286 件
2. 1. X “multisystem” 258 件
3. 2. X “treatment” 177 件

これらに加え、Histiocyte Society や Euro Histo Network のガイドライン、班会議の研究報告書、専門学会の抄録集なども参考にした結果、重要と思われる 8 件を採択した。

【文献】 (CQ1~3)

- 1) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-84.
- 2) Histiocyte Society, Langerhans cell histiocytosis: Evaluation and treatment guidelines, 2009. Available at: <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>
- 3) WHO classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition. ed. by Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. IARC, 2008.
- 4) Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 438-444.
- 5) Ronceray L, Pötschger U, Janka G, et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012; 161: 129-33.e1-3.
- 6) Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010; 156: 873-881.
- 7) Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 98-102.
- 8) Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37: 108-114.

- 9) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006; 107: 613-619.
- 10) Mavrogenis AF, Abati CN, Bosco G, et al. Intralesional methylprednisolone for painful solitary eosinophilic granuloma of the appendicular skeleton in children. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32: 416-422.
- 11) Lau L, Krafchik B, Trebo MM, et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 66–71.
- 12) Minkov M, Steiner M, Potschger U, et al. Reactivation in multi-system Langerhans cell histiocytosis: Data of the International LCH registry. *J Pediatr* 2008; 153:700-705.
- 13) Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of Multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. *Klin Pediatr* 2000; 212: 139-144.
- 14) Gardner H, Grois N, Arico M et al: A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J pediatr* 2001;138: 728-734.
- 15) Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111: 2556-2562.
- 16) Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013; 121: 5006-5014.
- 17) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensified and prolonged therapy improved the outcome in multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: E80. (abstract)

支持療法

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 標準的な感染予防は何か
- ▶ CQ 2 発熱性好中球減少症の標準的治療は何か
- ▶ CQ 3-1 深在性真菌症の診断法は何か
- ▶ CQ 3-2 深在性真菌症の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 ウイルス感染症の標準的治療は何か
- ▶ CQ 5 赤血球輸血の適応と輸血量の目安は何か
- ▶ CQ 6 血小板輸血の適応と輸血量の目安は何か
- ▶ CQ 7 L-アスパラギナーゼ投与時の凝固線溶系異常にどのように対応するか
- ▶ CQ 8 腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か
- ▶ CQ 9 小児がん治療における苦痛緩和対策は何か
- ▶ CQ10-1 小児がん患児が経験する疼痛をどのように評価するか
- ▶ CQ10-2 検査・処置による疼痛をどのように管理すればよいか
- ▶ CQ10-3 小児がん（疾患）による疼痛の管理はどのように行えばよいか

II 略語一覧

- G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, 顆粒球コロニー刺激因子)
- ANC (Absolute Neutrophil Count, 好中球絶対数)
- SCT (Stem Cell Transplantation, 造血幹細胞移植)
- ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia, 急性リンパ性白血病)
- AML (Acute Myeloid Leukemia, 急性骨髄性白血病)
- FN (Febrile Neutropenia, 発熱性好中球減少症)
- PS (Performance Status)
- IDSA (Infectious Diseases Society of America, 米国感染症学会)
- ESMO (European Society for Medical Oncology, 欧州臨床腫瘍学会)
- CRP (C-Reactive Protein, C反応性蛋白)
- PCT (Procalcitonin, プロカルシトニン)
- CT (Computed Tomography, コンピューター断層撮影法)
- MRI (magnetic resonance imaging, 核磁気共鳴画像法)
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- GM (Galactomannan, ガラクトマンナン抗原)
- PCR (Polymerase Chain Reaction, ポリメラーゼ連鎖反応)
- HSV (Herpes Simplex Virus, 単純ヘルペスウイルス)

VZV	(Varicella-Zoster Virus, 水痘・帯状疱疹ウイルス)
VZIG	(Varicella-Zoster Immune Globulin, 水痘・帯状疱疹免疫グロブリン)
CDC	(Centers for Disease Control and Prevention, アメリカ疾病管理予防センター)
ICT	(Infection Control Team)
CMV	(Cytomegalovirus, サイトメガロウイルス)
GVHD	(Graft-Versus-Host Disease, 移植片対宿主病)
AABB	(American Association of Blood Banks, 米国血液銀行協会)
BCSH	(British Committee for Standards in Haematology)
TACO	(Transfusion-Associated Circulatory Overload, 輸血関連循環過負荷)
WHO	(World Health Organization, 世界保健機関)
ASCO	(American Society of Clinical Oncology, 米国臨床腫瘍学会)
CCI	(Corrected Count Increments)
AT	(Antithrombin, アンチトロンビン)
FFP	(Fresh Frozen Plasma, 新鮮凍結血漿)
TLS	(Tumor Lysis Syndrome, 腫瘍崩壊症候群)
LRD	(Low Risk Disease, 低リスク疾患)
HRD	(High Risk Disease, 高リスク疾患)
BL	(Burkitt Lymphoma, バーキットリンパ腫)
CML	(Chronic Myeloid Leukemia, 慢性骨髄性白血病)
DLBCL	(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫)
ALCL	(Anaplastic Large Cell Lymphoma, 未分化大細胞型リンパ腫)
EOL	(End-of-Life)
NSAIDs	(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, 非ステロイド性抗炎症薬)
SNRI	(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors, セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

(ガイドライン掲載順)

Ⅲ はじめに

今日の小児がん治療成績の向上に、支持療法の進歩が大きく貢献していることは論を待たない。

支持療法には、疾患あるいは罹患部位、治療の種類（手術療法、放射線療法、化学療法、造血幹細胞移植など）によりそれぞれ特異的あるいは別途考慮していかなければならないものと、比較的どのがん治療においても共通に考えていけるものがある。本ガイドラインにおいては、前版より支持療法の章が作成されており、主に後者（共通に考えていけるもの）に関する記載が行われている。

本改訂においては、感染症に関する項目（CQ1～4）、輸血あるいは血液製剤に関する項目（CQ5～7）、腫瘍崩壊症候群への対処（CQ8）について、前版の内容をブラッシュアップするとともに、新たに緩和医療・疼痛コントロール（CQ9, 10）に関する項目を加えることで、治療中における生活の質（QOL）の向上にも寄与できることを目指した。

IV クリニカルクエスチョン

CQ1 標準的な感染予防は何か

【背景】

がん薬物療法中は好中球数の多寡にかかわらず免疫抑制状態にあるため、感染の頻度と重篤化に応じたリスク別感染予防が必要である。リスク因子は好中球数、粘膜および皮膚の創傷、留置カテーテルの有無、治療強度、原疾患の進行度、移植の有無などの他に、個人的要因（服薬コンプライアンス）、衛生習慣、環境も考慮しなければならない。細菌感染の多くは消化管内の病原菌に由来するため、過去には消化管から吸収されない非吸収性抗菌薬（アミノグリコシド、ポリミキシン、バンコマイシンなど）の組み合わせが使用された。しかしながら、比較試験では一貫してスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST合剤）や高リスク群に対するキノロン薬などの経口抗菌薬の有用性が報告されている。

真菌感染症は診断、治療とも困難で、予防投与が適切であるが、アスペルギルス感染は施設環境により発症頻度が異なることが多いため施設に応じた対応が必要である。

また、顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF）を好中球減少時*の患者にルーチンに使用することは推奨されないが、高リスクの患者に対する予防投与は適切である。

この項では感染予防の薬物療法についてすでに公表されているガイドライン等に即して述べる。

*好中球減少の定義

末梢血好中球絶対数（ANC）が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合、または ANC が $1,000/\mu\text{L}$ 未満で今後 48 時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満になることが予測される場合を好中球減少と定義する。重度好中球減少は、このうち ANC が $100/\mu\text{L}$ 以下の場合か、または好中球減少期間が 7 日間を超えるような場合であり、より感染リスクが高いと考えられる。

【推奨 1】

がん薬物療法中は全期間を通じてニューモシスチス感染の予防を主目的として ST 合剤の投与を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

ST 合剤はがん薬物療法中の好中球減少患者および好中球数が正常の患者に対しても、ニューモシスチス感染の予防に対して高い有効性を示す¹⁾。好中球減少の有無に関わらずリスクが高い疾患・病態は、白血病、リンパ腫、組織球症、造血幹細胞移植後である¹⁾。がん薬物療法後の好中球減少期間が 2 週間以上の場合には、ST 合剤の予防投与群ではプラセボ対照群に比較して、感染症発症頻度が有意に減少する。ST 合剤は週 3 日以上、全治療期間を通じて継続することが望ましい^{1,2)}。一方、ST 合剤の副作用はスルファメトキサゾールによる骨髄抑制（症例による）、耐性菌の出現、口腔カンジダ症の出現である。また、ST 合剤

の抗菌スペクトラムは緑膿菌をカバーしていない。ST 合剤による副作用出現時にはペンタミジンエアロゾル（1回/月）吸入で代用できる³⁾。治療の場合は ST 合剤の治療量を内服または静脈内投与、あるいはペンタミジンの治療量を静脈内投与または吸入する。

【推奨 2】

小児においても高リスク群に対して経口キノロン薬の予防投与を行うことを提案する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

成人を中心に経口キノロン薬の予防投与行われているが^{4,5)}、小児においても ALL および AML の寛解導入療法時および造血幹細胞移植時など血流感染および感染死のリスクが高い場合には、経口キノロン薬（シプロフロキサシン）を予防投与することにより、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の血流感染の頻度と感染死亡の頻度を減少させる⁶⁾。しかし、本邦では予防投与の保険適応はなく、幼小児における長期的な副作用については不明である。

【推奨 3】

重度好中球減少時には ST 合剤に加えて抗真菌薬の予防投与を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

近年、真菌感染症の頻度は増加しており、フルコナゾール（FLCZ）、イトラコナゾール（ITCZ）、ミカファンギン（MCFG）、ボリコナゾール（VRCZ；予防の適応なし）、カスポファンギン（CPFPG；予防の適応なし）の予防投与が勧められている。好中球減少を伴う成人がん患者におけるランダム化比較試験では、FLCZ の予防投与は表在性および深在性真菌感染症の頻度と死亡率を減少させる⁷⁻⁹⁾。しかし、FLCZ は *C.krusei*, *C.glabrata*, および糸状菌に対して抗菌作用を示さないなのでその効果は限られている。

また、ITCZ 内用液の予防投与はカンジダの全身感染症と感染による死亡率を減少させ¹⁰⁾、MCFG は造血幹細胞移植時の深在性真菌症の予防に有効である¹¹⁾。同種造血幹細胞移植などの高リスク群に対する侵襲性カンジダ症の予防には VRCZ, MCFG, CPFPG が優れているが、コストの問題がある。また、侵襲性アスペルギルス症の予防には ITCZ, VRCZ が優れている。移植時の予防投与期間は免疫抑制剤の中止までとする意見もあるが検証はされておらず、合併症の有無など症例により異なる。

【推奨 4】

G-CSF の予防投与（好中球減少を来す前からの投与）は予測される発熱性好中球減少症の頻度が 20%以上のがん薬物療法に対して行うことを提案する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

G-CSF の予防投与は発熱性好中球減少症 (FN) の発症頻度が 20%以上に認められる強力ながん薬物療法においては適応があるとされている。FN の頻度が低い場合であっても個々の要因により感染症発症のリスクが高い場合 (PS の低下, FN の既往, 放射線療法との併用, 開放性創傷や活動性感染症の存在など) には G-CSF を予防的に使用することは推奨される。無熱性好中球減少症に対するルーチンの使用は推奨されない。

また, 前回のがん薬物療法後に G-CSF を使用していない状況で, 好中球減少に伴う合併症を発症した患者など, がん薬物療法の減量や期間の延長が好ましくない患者に限り予防投与が考慮される。G-CSF はがん薬物療法終了後 24~72 時間以内に開始し, 好中球数が 2,000~3,000/ μ L 以上に回復するまで継続する。

小児におけるメタアナリシスでは G-CSF の予防投与は FN および感染症の発症頻度, アムホテリシン B の使用率を有意に低下させ, 入院期間を短縮したが, 感染症に起因する死亡率の改善は認められなかった¹²⁾。

G-CSF に関する有害事象にはいくつかの報告がある。特に小児 ALL 患者では治療関連性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症リスクが増加することが報告されており, 放射線照射, トポイソメラーゼ II 阻害薬, アルキル化薬との併用に対して注意を喚起している¹³⁾。また, G-CSF は小児および若年成人標準リスク AML の一部のサブグループにおいて再発リスクを高める¹⁴⁾。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して, 以下のとおり検索を行った。

推奨 1

1. “pneumocystis pneumonia” 10,164 件
2. 1. × “immunocompromised host” 583 件
3. 2. × “prophylaxis” 111 件

そのうち, 重要と思われる文献を 3 件採用した。

推奨 2, 推奨 3 および推奨 4

1. “prophylaxis of infection” 176,576 件
2. 1. × “neutropenia” 226 件
3. 2. × “pediatric cancer” 106 件

そのうち, 重要と思われる文献 9 件を採用した。

加えて, G-CSF に関する有害事象に関しては重要文献をハンドサーチで検索した。さらに以下の二次資料を参考にした。

【参考にした二次資料】

- ① Pizzo PA, Infectious complications in Pediatric Cancer Patients. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1269,

2006.

- ② Chen SF, Chapter 276, Principles of Antiparasitic Therapy. In: Nelson Textbook of Pediatrics 18thed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1448, 2007.
- ③ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 52: e56-93, 2011.
- ④ Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 25: 551–573, 1997.
- ⑤ Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 24:3187-3205, 2006.
- ⑥ 日本造血細胞移植学会, 日本輸血学会 : 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン改訂4版, 2010.
- ⑦ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation Lancet Oncology, 15: e327 - e340, 2014

【文献】

- 1) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 316:1627–1632, 1987.
- 2) Green H, Paul M, Vial L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis Pneumonia* in Immunocompromised Non-HIV-Infection Patients: Systemic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Mayo Clin Proc 82: 1052-1059, 2007.
- 3) Principi N, Marchisio P, Onarato J, et al. Long term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. J AIDS 12: 158-163, 1996.
- 4) Kern W, Kurrle E. Ofloxacin versus trimethoprim - sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Infection 19: 73–80, 1991.
- 5) Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta - analysis. J Clin Oncol 16: 1179–1187, 1998.
- 6) Yeh TC, Liu HC, Hou JY, et al. Severe infection in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxan, voriconazole, or micafungin prophylaxis. Cancer 120: 1255-1262, 2014.
- 7) Rotstein C, Bow EG, Laverdiere M, et al. Randomized placebo - controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. Clin Infect Dis 28:331–340, 1999.
- 8) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield A, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 326: 845–851,

- 1992.
- 9) Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 181: 309–16, 2000.
 - 10) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 25: 5471-5489, 2007.
 - 11) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39: 1407-1416, 2004.
 - 12) Sung L, Nathan PC, Lange B, et al: Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 22:3350-3356, 2004.
 - 13) Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al: Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 101:3862-3867, 2003.
 - 14) Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemia that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a high incidence of relapse. *J Clin Oncol* 28:2591-2597, 2010.

CQ2 発熱性好中球減少症の標準的治療は何か

【背景】

白血病をはじめとした悪性疾患に対する化学療法あるいは造血幹細胞移植における好中球減少時に発症する感染症は、しばしば急速に重症化し、死に至る危険性も高い。しかし、感染部位や原因微生物を同定できることは少なく、従来は敗血症疑いや不明熱として扱われてきた。一方、発熱後直ちに広域抗菌薬を投与すると症状が改善し、死亡率が低下することが経験的に知られている。そのことから、このような好中球減少時の発熱性疾患を「発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (FN)」とする概念が提唱された。FN の診療における重要な点は、oncologic emergency であるとの認識のもと、直ちに患児の状態の把握と発熱の原因検索を行うとともに、経験的な感染症治療を開始することである。本項では、FN の初期対応および細菌感染症を想定した抗菌薬治療について述べる。深在性真菌症やウイルス感染症に関しては、CQ3 および CQ4 を参照されたい。

◆発熱性好中球減少症とは

本ガイドラインでは、末梢血好中球絶対数 (ANC) が $500/\mu\text{L}$ 未満または今後 48 時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少することが予想される状態で、かつ腋窩温測定値で 38.0°C 以上に発熱した状態と定義する。

発熱の定義：米国感染症学会 (IDSA) の FN ガイドライン 2010 では、「1 回の口腔温測定値が 38.3°C (101°F) 以上、あるいは 38.0°C (100.4°F) 以上の体温が 1 時間持続する状態」を発熱と定義している。直腸温の測定は好中球減少時には避けるべきであり、腋窩温は深部体温を正確に反映しない可能性があるため推奨されないとしている。また、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の FN ガイドラインでは、「1 回の口腔温測定値が 38.5°C 以上、あるいは 38.0°C 以上の体温が 2 時間持続する状態」を発熱と定義している。しかし、腋窩温の測定が主流を占める本邦の実地臨床にそぐわないため、本ガイドラインでは腋窩温を用いた。一方、本邦の成人領域では、日本臨床腫瘍学会の FN ガイドラインにおいて「1 回の腋窩温測定で 37.5°C 以上」を発熱と定義している。乳幼児を含む小児では成人と比べ生理的に体温がやや高いため、1 回の腋窩温測定で 37.5°C では病的な体温ではないことがあり得る。腋窩温は口腔温に比べ $0.3\sim 0.5^{\circ}\text{C}$ 低いことを考慮して、本邦小児を対象とした本ガイドラインでは、欧米の口腔温測定値での定義より $0.3\sim 0.5^{\circ}\text{C}$ 低い「 38.0°C 以上」をもって腋窩温による発熱を定義した。

好中球減少の定義：CQ1 を参照

患者背景によるリスク群分類：重度の好中球減少 (ANC が $100/\mu\text{L}$ 未満) が 7 日間を超えると予測される場合は、FN の経過中に重篤な合併症を発症するリスクが高い。また、下記に示すような全身状態に重大な変化を伴う場合も高リスク群として取り扱うべきである。低血圧、呼吸障害、神経学的変化、重度な口腔粘膜障害、重度な下痢、強い腹痛などが併存あるいは新たに現れてきた場合が挙げられるが、これらに限定はされない。一方、好中球減少期間が 7 日間以内と予測され、重い併存病態がない場合を低リスク群として取り扱う。

なお、本ガイドラインにおける FN の定義は、小児血液疾患患児が発熱した場合に経験的治療 (empiric therapy) を開始すべきかを選別するための一般的基準である。したがって、絶対的に厳守すべき規則ではない。定義を満たしていなくても、個々の患児の状態や背景を考慮して経験的抗菌薬治療を行うことは許容される。

【推奨 1】

発熱性好中球減少症を発症した場合には、まず初期評価を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1C

【解説】

FN の初期評価項目として、下記の項目を推奨する。

- ・ 身体所見
- ・ 血小板数を含む全血球計算および白血球分画
- ・ 凝固・線溶検査
- ・ 腎機能検査、肝機能検査、電解質を含む血液生化学検査
- ・ 抗菌薬開始前の血液培養検査 (できるかぎり異なる部位から 2 セット採取) : 中心静脈カテーテルが留置されている場合には、カテーテルの各内腔と末梢静脈穿刺からそれぞれ検体を同時に採取する
- ・ 感染が疑われる症状・徴候を示す身体部位からの培養検査 (尿、便、喀痰、髄液など)
- ・ 呼吸器症状や徴候を伴い感染が疑われる場合には胸部単純 X 線撮影 : 好中球減少患者では、X 線撮影で浸潤影を呈さないことがあることに注意を要する。必要に応じて CT 検査を追加すべきである。

炎症マーカーである CRP やプロカルシトニン (PCT) は細菌や真菌感染症の代替的指標として有用である¹⁾。しかし、感染症例でも発熱初期には CRP や PCT が陽性とならないことがあるし²⁾、PCT は菌種によって差がみられ、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌の菌血症などでは上昇しないこともある¹⁾ので注意すべきである。CRP あるいは PCT が陰性でも抗菌薬治療が不要の根拠とはしない。

【推奨 2】

発熱性好中球減少症の経験的治療では、広域抗菌スペクトラムを有する β -ラクタム系薬単剤による経静脈的投与から開始することを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

小児 FN の経験的治療としては、原則として入院にて経静脈的に抗菌薬の投与を行う。可能性のある感染症を抗菌薬で広くカバーすることが重要であるが、広範囲の細菌をすべて

カバーすることはできない。むしろ、FNの経験的抗菌薬治療の目標としては、最も可能性が高く、重篤な合併症や生命を脅かす感染症を引き起こしやすい病原体をカバーすることである。FN患者の血液培養分離菌としては、従来は緑膿菌を代表とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群およびエンテロバクター属や大腸菌などの腸内細菌科のグラム陰性桿菌の頻度が高かった。1980年代以降になると、グラム陽性球菌の頻度がより高くなってきている^{3,4)}。グラム陽性球菌では、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、ビリダンス群レンサ球菌、腸球菌が分離菌の上位を占める⁴⁾。しかし、死亡率の高さは緑膿菌などのグラム陰性桿菌による菌血症の方がはるかに高い⁵⁾ため、現在でもFNでは緑膿菌に対する抗菌活性が高い抗菌薬を選択することが初期の経験的抗菌薬治療において重要であることに変わりはない。

従来、FNの経験的治療としてβ-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬との併用⁶⁾が広く行われてきた。近年の広域抗菌スペクトラムを有するβ-ラクタム系薬は単剤でも併用療法と同等の効果を有し^{6,7)}、併用ではアミノグリコシド系薬による腎毒性が問題となることから、β-ラクタム系薬単剤が推奨される。また、経験的治療として抗MRSA薬を初期から併用する根拠は乏しく⁸⁾、推奨されない。初期治療に用いられる抗菌薬はタゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC)^{9,10)}、セフトジジム (CAZ)、セフォゾプラン (CZOP)^{10,11)}、セフピロム (CPR) などである。なお、セフェピム (CFPM) は成人ではエビデンスがあり推奨されているが、わが国では小児への使用は未承認である。重症な臨床症状を伴う場合には、カルバペネム系薬のメロペネム (MEPM)¹²⁾、ドリペネム (DRPM)、パニペネム・ベタミプロン (PAPM/BP)、イミペネム・シラスタチン (IPM/CS) を考慮してもよい。また、各種抗菌薬の感受性には施設間格差があるので、当該施設での臨床分離菌の感受性 (アンチバイオグラム *antibiogram* ; 抗菌薬感性率一覧表) も参考にするとよい。

感染巣を伴う場合は、感染部位に好発する微生物を考慮して抗菌薬を選択する。たとえば、カテーテル関連感染症や皮膚・軟部組織感染症などで多剤耐性グラム陽性球菌感染が強く疑われる状況であれば、バンコマイシン (VCM) またはテイコプラニン (TEIC) の併用を考慮する。

経験的抗菌薬治療を開始後 2~4 日間経過 :

臨床的あるいは微生物学的に感染症が特定された場合は、その感染部位と分離された細菌の感受性に応じた適切な抗菌薬を用いて治療を行うべきである。治療期間は、特定された感染症に応じて決定するが、好中球減少から回復 (ANC が $500/\mu\text{L}$ 以上) するまでは適切な抗菌薬を継続することが好ましい。

明確な原因が特定されずに、経験的抗菌薬治療にもかかわらず 3 日以上発熱が持続している場合には、新たな血液培養および臨床症状に基づく検査を含め、感染症の原因探索を行う。好中球数が回復するまでは抗菌薬治療を継続する。高リスク患児においては、薬剤耐性菌や嫌気性菌をカバーできるように抗菌活性の範囲を拡大すべきである。すなわち、初期に用いた抗菌薬からカルバペネム系薬へ変更あるいはアミノグリコシド系薬の併用¹³⁾

などを考慮する。

【推奨 3】

経験的抗菌薬治療を開始後 4 日間以上発熱が持続する高リスク例では、感染部位と病原体の特定に努めるとともに経験的抗真菌薬治療を開始することを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

連日、問診や診察を行い、血液培養を適宜反復施行し、感染が疑われる部位の培養を行う。広域抗菌薬を 4~7 日間投与しても発熱が持続あるいは再発熱し、好中球数に回復傾向がみられない場合には、深在性真菌感染症の可能性も考慮すべきである¹⁴⁾。アスペルギルス症の鑑別として肺や副鼻腔の単純 CT¹⁵⁾を行う。好中球減少時には、胸部単純 X 線撮影では浸潤影を呈さないことがあることに注意すべきである。また、カンジダ属などによる肝脾膿瘍の鑑別として腹部の MRI か造影 CT あるいは超音波検査¹⁶⁾を考慮する。さらに、(1→3)-β-D-グルカンやガラクトマンナン抗原などの真菌感染症の血清マーカー検査も施行する。高リスク群であれば、経験的抗真菌薬治療も開始することを推奨する。一方、好中球減少期間が 7 日間以内と予測される低リスク患児では、経験的抗真菌薬治療を推奨しない。なお、抗真菌薬治療の詳細は CQ3 を参照。

病原体が確定している場合には、それに合わせて治療を変更する。ただし、感染徴候の悪化がみられる場合には、再度原因検索を行い、抗菌薬のスペクトラムおよび用量の再検討、経験的な抗真菌薬の追加などを考慮する。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献について、以下の検索を行い、そのうち重要と思われる文献を採用した。

推奨 1 に関しては “febrile neutropenia” AND “marker” : 252 件,

推奨 2 に関しては #1 “febrile neutropenia” AND (“empiric” OR “empirical”) : 789 件

#1 AND (“child” OR “childhood” OR “pediatric”) : 197 件

【参考にした二次資料】

- ① Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al*: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-e93
- ② de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, *et al*: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v252-v256
- ③ 日本臨床腫瘍学会 発熱性好中球減少症診療ガイドライン部会編: 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2012.

- ④ 福島啓太郎, 小林良二, 森雅亮, 他: 小児領域. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 (真菌症フォーラム 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編). 協和企画, 東京, 2014, 182-197

【文献】

- 1) Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al: Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 628-633
- 2) Ortega M, Rovira M, Filella X, et al: Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004; 126: 372-376
- 3) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al: Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-1110
- 4) Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, et al: Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 2011; 93: 66-73
- 5) Schimpff SC: Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5C):13-20
- 6) Marcus R, Paul M, Elphick H, et al: Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 491-503
- 7) Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 6: 2013. CD003038.
- 8) Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al: Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431-439
- 9) Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E: Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 177-186
- 10) Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, et al: Piperacillin/tazobactam versus ceftazopran for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1159-1162
- 11) Sato T, Kobayashi R, Yasuda K, et al: A prospective, randomized study comparing ceftazopran with piperacillin-tazobactam plus ceftazidime as empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 774-777
- 12) Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, et al: Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 245-253
- 13) Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1773-1785
- 14) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111

- 15) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al: Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121: e1286-1294
- 16) Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al: Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100



CQ3-1 深在性真菌症の診断法は何か

【背景】

がん薬物療法中など好中球減少状態では、通常細菌感染症が先行するので、発熱性好中球減少症（FN）の際には抗菌薬が先行して使用されるのが一般的である。したがって、多くの場合抗菌薬不応性発熱という状況をもって、深在性真菌症の診断がスタートすることになる。

深在性真菌症の原因の多くは、内在性真菌であるカンジダ属と外来性真菌であるアスペルギルス属とで占められており、この2大原因真菌を想定して、診断を進めていくことになる。菌種の特定まで行うことは難しい場合も多いが、カンジダ症ではフルコナゾール耐性率の高いnon-albicans *Candida*の比率が高まっていること、アスペルギルス症でも *A. terreus*では *A. fumigatus*のほとんどに有効なアムホテリシン耐性率が高いこと、画像所見などからはアスペルギルス症との鑑別が困難なムコール症にはポリコナゾールが無効であることなどを踏まえ、細菌感染症などと同様、真菌の分離・同定・感受性確認を目指すべきであることは言うまでもない¹⁻³⁾。

なお、近年ニューモシスチスも真菌に分類されることになったが、診断・治療とも全く異なるものであり、本稿の対象とはしない。治療の概略はCQ1の記載参照。

【推奨1】

リスクファクターを有する抗菌薬不応性発熱の際には、真菌感染症の可能性を考慮し、診断を進めることを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

主なリスクファクターを表1に示す。

小児においても成人と同様に European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 診断基準にしたがって診断を進めていくことになる。リスクファクターを一つ以上有する患者において、広域抗菌薬を使用しても発熱が4～7日以上持続あるいは再燃し、他に発熱の原因が特定できない場合を真菌感染症可能性例 (possible) と称する。カンジダ症あるいはアスペルギルス症を疑わせる画像所見・臨床所見があればそれぞれの、なければ原因真菌不明の可能性例となる。さらに後述の菌学的所見が加わればそれぞれの推定診断例 (probable)、病変部位の典型的な病理像あるいは無菌的部位からの真菌の検出があり、コンタミネーションが否定されれば確定診断例 (proven) ということになる (表2)。

実際には抗菌薬不応性発熱の際には血液培養の再提出とともに、発熱以外の身体所見のチェックを行う。疑うべき真菌属・種を想定した菌学的検査、無症状部位も含めた画像検査を進めながら、局所症状（中枢神経系症状、疼痛・腫脹、呼吸器症状など）および画像

診断の陽性所見があれば、当該部位の培養・生検などを考慮する。カンジダ症の可能性がある場合は、眼症状の有無にかかわらず眼科による診察が行なわれるべきである。

EORTC診断基準において possible を probable に上げるのに採用されている菌学的検査は、 β -Dグルカン (β -DG) とアスペルギルス症における非無菌的検体からの検出およびガラクトマンナン抗原 (GM) のみである。内在性真菌であるカンジダの非無菌的検体からの検出はコロナイゼーションとの区別が困難であり、診断的意義は低い。一方明らかな侵襲性アスペルギルス症においてもアスペルギルスが血液培養で証明されることはまれであり、陽性の場合にはむしろコンタミネーションと考えるべきであるとする報告もある⁴⁾。PCR 法などを用いた遺伝子検査は感度の点で β -DG や GM に劣り、検出された真菌の同定に用いられているというのが現状である。

局所の生検など侵襲をともなう検査は、患児に負担を強いるものであり、血小板減少など出血のリスクが高い時期であることも想定され、不利益を生ずる可能性がある。その侵襲の強さ、得られる結果の有用性、患児の全身状態などを検討したうえで行うかどうか判断する必要がある。 β -DG や GM は検査の侵襲性は低いが、 β -DG では血液製剤、透析膜やガーゼの使用、 β -DG を含む薬品・食品の摂取など、GM ではビフィドバクテリウムの腸管内定着などで偽陽性を示す可能性があり、注意を要する^{5,6)}。またこれらの物質は真菌細胞の構成要素であるため、その発育が抑えられる状況（抗真菌薬使用中など）では、本来陽性となるべき真菌の存在下でも偽陰性を示す可能性があることを念頭に置く必要がある。

表1 深在性真菌症の主なリスクファクター

真菌感染症共通	
<ul style="list-style-type: none"> ・遷延性好中球減少 (<500/μL が 10 日以上) ・同種造血幹細胞移植 ・ステロイド (プレドニゾロン換算 0.3mg/kg 以上) 3 週間以上使用 ・過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬の使用 	
カンジダ症	アスペルギルス症
<ul style="list-style-type: none"> ・中心静脈カテーテル留置 ・消化管粘膜障害 ・カンジダのコロナイゼーション 	<ul style="list-style-type: none"> ・侵襲性アスペルギルス症の既往 ・ヘパフィルターのない状況下での好中球減少 ・同一施設内での検出事例集積・建設工事

表2 深在性真菌症の診断確度をあげる所見（臨床所見・菌学的所見など）

真菌感染症共通（コンタミネーションが否定されれば確定診断） <ul style="list-style-type: none"> ・病変部位の典型的病理所見（および培養陽性） ・血液，髄液，関節液など無菌的検体からの検出 	
カンジダ症の臨床所見 <ul style="list-style-type: none"> ・肝脾膿瘍 ・肺播種性病変 ・眼内炎 	アスペルギルス症の臨床所見 <ul style="list-style-type: none"> ・肺結節性病変±halo sign/air crescent sign ・副鼻腔炎 ・脳病変（膿瘍・梗塞など）
カンジダ症の菌学的所見 <ul style="list-style-type: none"> ・β-D グルカン 	アスペルギルス症の菌学的所見 <ul style="list-style-type: none"> ・β-D グルカン ・ガラクトマンナン ・非無菌的検体からのアスペルギルス検出

CQ3-2 深在性真菌症の標準的治療は何か

【背景】

EORTC診断基準における proven, probable, possible のいずれに該当するのかを判断し、治療薬の選択を行う。

なお、我が国で小児深在性真菌症に対して使用される主な抗真菌薬として、キャンディン系であるミカファンギン (MCFG) , カスポファンギン (CPFG) , ポリエンマクロライド系のアムホテリシンB-リポソーム製剤 (L-AMB) , トリアゾール系のポリコナゾール (VRCZ) , イトラコナゾール (ITCZ) , フルコナゾール (FLCZ) およびそのプロドラッグであるホス・フルコナゾール (本稿においてはFLCZの略号に本剤も含める) があげられる。用法・用量については二次資料③を参照いただきたい。

【推奨1】

真菌感染症可能性例 (possible) に対しては経験的治療を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

抗菌薬不応性発熱で好中球減少が数日以内に回復する状況でない場合は、真菌感染症の可能性例と判断される。この場合の治療は、原因真菌未確定、状況によっては真菌感染症かどうか不明なまま開始、あるいは予防投薬からの薬剤変更が行われるため、経験的治療と呼ばれる⁷⁾。宿主因子、臨床症状、先行抗真菌薬使用状況を参考に、菌学的検査、画像診断に陽性所見があればそれも考慮して治療薬を選択する。

カンジダ症の可能性が高いと考えられる場合は MCFG, CPFG, FLCZ, VRCZ, L-AMB, ITCZ より選択する。アスペルギルス症の可能性が高い場合は L-AMB, VRCZ, MCFG, CPFG, ITCZ が使用される。アスペルギルス症様の画像所見陽性でβ-DG, GM とともに陰性の場合など、ムーコル症の可能性が否定できない場合にはL-AMB でスタートすべきであろう。抗菌薬不応性発熱のみの場合は、カンジダ症可能性例に準ずるが、FLCZの選択はアスペルギルス症の可能性が考えにくく、かつトリアゾール系の投薬が行われていない場合に限られる。

すでに使用されている抗真菌薬を変更する場合には系統 (すなわち作用機序) の異なる薬剤を選択すべきである。合併している好中球減少に対してG-CSF の使用も考慮される。なお、VRCZの薬物代謝には年齢や遺伝子多型による個人差がみられるため、血中濃度のモニタリングが重要である^{8,9)}。

経験的治療を行う場合の不利益として、各抗真菌薬の副作用の他、無効菌種や無効部位における感染症 (いわゆるブレイクスルー感染症) 誘発の可能性があげられる¹⁰⁻¹²⁾。また耐性細菌、ウイルス感染、腫瘍熱など、真菌感染症以外の原因にも考慮が必要であり、経験的治療において実際に抗真菌薬の恩恵を受ける割合は10%未満であるとする報告もある¹³⁾。

抗真菌薬不応性発熱をもって抗真菌薬治療を開始する経験的治療に対し、菌学的検査や画像所見に重点をおいて抗真菌薬治療開始を決定する先制攻撃的治療という考え方があり、そのほうが過剰（不要）な抗真菌薬投与を削減できる可能性がある¹⁴。しかし、特に小児においてその評価は定まっておらず、今後の検討が待たれる。

【推奨2】

真菌感染症推定診断例（probable）あるいは確定診断例（proven）に対しては標的治療を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

侵襲性カンジダ症には第一選択として MCFG, CPGF, L-AMB が推奨される¹⁵。最近使用されていない場合には FLCZ, VRCZ, ITCZ などのトリアゾール系の使用も考慮される。最近では non-albicans Candida の比率が高まっており、特に *C.krusei*, *C.glabrata* は FLCZ, ITCZ に抵抗性を示す場合が多いこと、*C.parapsilosis* ではキャンディン系に対する MIC が高い傾向があることを念頭におく必要がある^{1,16}。

侵襲性アスペルギルス症に対しては VRCZ, L-AMB が第一選択として推奨され、代替薬として CPGF, MCFG, ITCZ が挙げられている¹⁷⁻¹⁹。病変が限局しており、全身状態などが可能な状況であれば手術による摘出も考慮される¹⁹。

抗真菌薬併用療法の有用性を示すエビデンスの高い報告はまだ存在しない。単剤治療で改善しない場合には、真菌感染症以外の可能性を踏まえつつ、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法（VRCZ+キャンディン系, L-AMB+キャンディン系など）が考慮される^{20,21}。

標的治療を行う場合の不利益として、診断確度を上げるための諸検査に侵襲を伴う可能性があることその他、経験的治療と同様、各抗真菌薬の副作用、無効菌種や無効部位における感染症（いわゆるブレイクスルー感染症）誘発の可能性があげられる¹⁰⁻¹²。

【検索式】

PubMed で 2014年3月までの文献に関して、以下のとおり検索を行った。

1. invasive AND (fungal OR mycosis) 20,770件
2. 1. X (child OR pediatric) 4,256件
3. 2. X neutropenia 311件

そのうち、重要と思われる文献を21件採用した。さらに以下の二次資料を参考にした。

【参考にした二次資料】

- ① De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of

Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46: 1813, 2008

- ② 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013（日本医真菌学会編）. 2013
- ③ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編）.協和企画, 2014
- ④ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al: Clinical practice guidelines for management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 48: 503-535, 2009
- ⑤ Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46: 327-360, 2008
- ⑥ Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 45: 2462-2472, 2009
- ⑦ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52: e56-93, 2011
- ⑧ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Cancer Oncol* 15: e327-340, 2014

【文献】

- 1) Arendrup MC: Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect Suppl* 6: 42-48, 2014
- 2) Al-Saigh R, Siopi M, Siafakas N, et al: Single-dose pharmacodynamics of amphotericin B against *Aspergillus* species in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamics model. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 3713-3718, 2013
- 3) Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, et al: The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 52: 1144-1155, 2011
- 4) Simoneau E, Kelly M, Labbe AC, et al: What is the clinical significance of positive blood cultures with *Aspergillus* sp in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 year experience. *Bone Marrow Transplant* 35: 303-306, 2005
- 5) Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al: β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 54: 633-643, 2012

- 6) Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Klont RR, et al: Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive Platelia Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol* 43: 3925-3931, 2005
- 7) EORTC: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 86: 668-672, 1989
- 8) Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al: Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single-dose administration. *Antimicrob Agents Chemoter* 48: 2166-2172, 2004
- 9) Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemoter* 50: 1570-1572, 2006
- 10) Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 40: 451-456, 2007
- 11) Demitrovicova A, Liskova A, Valach M, et al: Fungal neuroinfections and fungemia: unexpected increase of mortality from invasive fungal infections in 2005-2011 in comparison to 1989-1998: analysis of 210 cases. *Neuro Endocrinol Lett* 34(suppl): 32-35, 2013
- 12) Chan TS, Gill H, Hwang YY, et al: Breakthrough invasive fungal diseases during echinocandin treatment in high-risk hospitalized hematologic patients. *Ann Hematol* 93:493-498, 2014
- 13) Leather HL, Wingard JR: New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stemcell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 20: 267-287, 2006
- 14) Rieger CT, Ostermann H: Empiric vs preemptive antifungal treatment: appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses*.51: S31-S34, 2008
- 15) Horn DL, Neofytos D, Fishman JA, et al: Epidemiology and outcome of Candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48: 1695-1703, 2009
- 16) Eschenauer GA, Nguyen MH, Shoham S, et al: Real-world experience with echinocandin MICs against *Candida* species in a multicenter study of hospitals that routinely perform susceptibility testing of bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemoter* 58: 1897-1906, 2014
- 17) Erjavec Z, Kluin-Nelemans H, Verweij PE: Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 15: 625-633, 2009
- 18) Singh N: Evidence-based approach to challenging issues in the management of invasive Aspergillosis. *Med Mycol* 47: S338-S342, 2009
- 19) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al: Pediatric invasive Aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatr* 121: 1286-1294, 2009
- 20) Hatipoglu N, Hatipoglu H: Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11: 523-535, 2013
- 21) Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al: Multicentre surveillances study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study. *Mycoses* 57: 342-350, 2014(Epub 2013 Dec)

CQ4 ウイルス感染症の標準的治療は何か

【背景】

小児悪性腫瘍患者は、基礎疾患および集中的な化学療法によって二次性免疫不全の状態であり、ウイルス感染に対する細胞性免疫能、液性免疫能の反応の低下をきたしている。化学療法中のウイルス感染症は、多くがこのような二次性免疫不全を背景にした潜在するウイルスの再活性化であるが、一部では医療関係者や面会者からのウイルスの伝播による院内感染もみられる。通常、健康人であれば、軽症あるいは無症状で経過するウイルス感染が、非定形な経過をとる場合や重症化することも少なくなく、それが適切な診断・治療の遅れにつながることもある。

化学療法中に問題となるウイルス感染として単純ヘルペス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、さらに気道ウイルス感染症があげられる。

【推奨 1】

単純ヘルペスウイルス感染症の粘膜病変や臓器病変には、アシクロビルの静注療法を強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

悪性腫瘍治療中の単純ヘルペスウイルス感染症（HSV）は、一部には初感染のケースもあるが、多くは化学療法中の二次性免疫不全状態に伴う再活性化で発症する。造血幹細胞移植患者では重症の歯肉口内炎、さらに肺炎、肝炎、脳炎などの合併症をきたすことが知られているが、急性白血病の寛解導入などの際にも HSV の再活性化はしばしば経験される¹⁾。大部分は口腔内の粘膜病変であるが、まれに HSV による重篤な臓器病変をきたした報告もある²⁾。

治療としてのアシクロビルの静注（5mg/kg または 250mg/m² を 8 時間ごとに 1 日 3 回、7 日から 10 日間投与）の有効性は確立しており³⁾、さらに肺炎、髄膜脳炎などの臓器病変を合併している時はアシクロビルの倍量投与（10mg/kg または 500mg/m² を 8 時間毎 14 日から 21 日間投与）が推奨される。重篤な臓器病変がなく、口腔粘膜病変が軽度の場合には、成人ではアシクロビル（200mg～400mg を 1 日 5 回 10 日間）またはバラシクロビル（500mg を 1 日 2 回 10 日間）の経口投与も考慮される。

【推奨 2】

白血病などの化学療法中の患者に水痘様発疹が出現した時には、直ちにアシクロビルの静注を開始することを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

化学療法中の水痘未罹患の患者が VZV ウイルスに暴露された時は、アシクロビルの予防投与を強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

患者が水痘を発症した時には、空気感染予防のために陰圧室で管理することを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

水痘に未罹患の患者が、化学療法中に水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）に暴露された時は、高率に重症化し、致命的になることが報告されている⁴⁾。また、免疫不全状態では非定形な経過（水痘疹の出現が少数または無い状態で、強い腹痛や背部痛で発症）をとる場合があることも報告され、診断・治療開始の遅れにつながっている。ALL の治療中に水痘を発症した症例を検討した報告では、寛解導入中以外でも、全身のステロイドの投与中または投与後 3 週以内では重症化率が高かったことが述べられている⁴⁾。

一方、血清学的に VZV 抗体陽性の患者も、化学療法で細胞性免疫が低下した時には、VZV ウイルスの再活性化、すなわち帯状疱疹をしばしば合併する。この場合も、強い免疫抑制状態下では、水泡が帯状疱疹の病変部だけでなく、全身に広がる播種性帯状疱疹を発症することがある⁵⁾。

VZV の初感染（水痘）、帯状疱疹いずれの場合でも、初期治療としてアシクロビル（10mg/kg または 500mg/m² の 8 時間毎 1 日 3 回投与）が推奨され、投与期間は 7 日以上で且つすべての発疹が痂皮化した後 2 日まで行う^{6,7)}。限局した帯状疱疹症例に対する経口のアシクロビルまたはバラシクロビルの投与については、成人では検討されているが、小児での報告は少ない。

水痘の暴露後の予防法としては、欧米では varicella-zoster immune globulin (VZIG) が推奨され、その有効性は確立しているが、本邦では入手は不可能であり、使用できない。

保険診療では認められていないが、VZV に暴露した後 7 日目からアシクロビル 40～80mg/kg/日の投与を 7 日間以上行うことは、発症率の低下、重症化予防に有効であると言われている^{8,9)}。

水痘は、結核、麻疹と同様に空気感染で伝播する感染症であり、化学療法中の患者が水痘や播種性帯状疱疹を発症した時には慎重な対応が求められる。通常の個室管理では、ドアからあるいは同じ中央配管の空調を伝って感染が伝播する可能性がある。さらに、好中球減少患者や造血幹細胞移植後の患者は、アスペルギルスなどの感染予防のために HEPA フィルターを装着して室内を陽圧に維持するが、患者自身が水痘などを発症した時には、

この病室環境では、水痘で汚染された空気がさらに病棟内に広がる恐れがある。このため、化学療法中の患者で水痘、播種性帯状疱疹が発生した時には、各施設の感染対策チーム (ICT) と緊密な連絡を取り、感染の拡大を阻止する必要がある。

CDC ガイドラインでは、空気感染の予防としては、室内を陰圧にした空気感染隔離病室で管理することが推奨されている。このガイドラインでは、患者が免疫不全状態で、室内に HEPA フィルターを設置する必要がある場合には、患者個室に前室を設置し、空気の供給口を設けて前室を廊下側にも病室側にも陽圧にするか、逆に前室に排気口を設けて前室を廊下側にも病室側にも陰圧にして病室の空気が廊下に漏れないようにすることが推奨されている。

このような病室の設置が困難な場合には、ICT と連絡の上、免疫不全者など感染の高リスク患者から離れて空調の異なる区域の個室に HEPA フィルターを設置するなどの対応をして、患者の治療にあたる。

【推奨 3】

サイトメガロウイルス抗原の定期的なモニタリングは造血幹細胞移植の際には推奨されるが、小児の悪性腫瘍患者の化学療法においては合併症の発症頻度は低く、推奨されない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 推奨なし C

化学療法中にサイトメガロウイルス感染症を発症した時の第 1 選択剤として、ガンシクロビルの静注を強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

同種造血幹細胞移植の患者では、造血回復後に定期的にサイトメガロウイルス (CMV) 抗原陽性多形核白血球の検出 (CMV 抗原血症法) を行って再活性化をモニタリングする。陽性化すれば臨床症状を確認し、症状を認めれば CMV 感染症と診断して早急にガンシクロビルの投与を開始する治療的投与が、また、臨床所見を認めなくても CMV 抗原が一定基準以上になればガンシクロビルを投与する preemptive therapy (早期治療) が行われる。小児の造血器腫瘍の化学療法でも T-リンパ球の抑制によって CMV の再活性化が起こり¹⁰⁾、腸炎や網膜炎、間質性肺炎を合併することはあるが、合併症発症の頻度は低く、定期的なウイルス抗原のモニタリングは推奨されない。

CMV 感染症を発症した時には、ガンシクロビルの静注の導入 (5mg/kg を 12 時間毎に点滴静注) が推奨される^{11,12)}。導入量の投与期間について検討した報告は少ないが、通常 3 ~ 4 週間投与され、その後 4 週間の維持療法 (5mg/kg を 1 日 1 回) を行うことが多い。間質性肺炎では、抗ウイルス薬治療に免疫グロブリンを併用することがしばしば行われるが、免疫グロブリンの有効性について明確なエビデンスは少ない。

【推奨 4】

化学療法中の患者がインフルエンザ様症状を発症した時には、早期の（48 時間以内の）ノイラミニダーゼ阻害薬の投与を強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

化学療法中の患者がインフルエンザウイルスに暴露された時には、オセルタミビルまたはザナミビルの 10 日間の予防投与を提案する。また、10 歳以上であれば、ラニナミビル 2 日間の予防吸入も可能である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

季節性インフルエンザワクチンを化学療法中の患者に接種することを強く推奨するとともに、同時にその家族、患者に接触する医療従事者にも接種することを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

化学療法中の悪性腫瘍患者や造血幹細胞移植患者は、インフルエンザに罹患すると下気道感染の合併率が高く、人工呼吸管理を要することも多い¹³⁾。重症化のリスクファクターとしては、末梢血リンパ球減少（ $300/\mu\text{l}$ 未満）、化学療法中または終了後早期の患者、ステロイドの長期使用、インフルエンザ罹患後すぐに抗ウイルス薬が投与されていないことなどがあげられる。多くの悪性腫瘍患者は上記のリスクを保有しているため、化学療法中の患者がインフルエンザ様症状を発症した場合には、確定例、疑い例に関わらず、ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビルまたはザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルのいずれか）の投与を開始する。また、ウイルスに暴露した直後でインフルエンザを未だ発症していない時にも、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルについては予防投与が可能である。

悪性腫瘍患者に対する季節性の不活化インフルエンザワクチンの有効性については、健常人には劣るものの血清学的な有効性が示されている¹⁴⁾。望ましい接種時期としては、直近の化学療法終了から 1 週間以上経過し、次の治療開始から 2 週間以上前の時期、末梢血好中球およびリンパ球数が $500/\mu\text{l}$ 以上の時である。さらに、悪性腫瘍患者では、ワクチンの有効性が健常人よりも劣るため、患者だけでなく、その家族、医療従事者もインフルエンザワクチンを接種すべきである。

【推奨 5】

生後 24 カ月齢以下で RS 流行シーズンを迎える場合には、パリビズマブによる重症化予防を提案する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

抗がん剤投与中の悪性腫瘍患者、造血幹細胞移植患者が Respiratory Syncytial virus (以下 RS ウイルス) に罹患すると、下気道感染症のリスクが増加し、死亡率の上昇することが知られている。特に、死亡の risk factor としては、 $0.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下のリンパ球減少、造血幹細胞移植の生着前または同種造血幹細胞移植後 1 か月以内の罹患などである¹⁵⁾。RS ウイルスに対する治療としては、ヨーロッパのガイドラインではリバビリンの吸入が推奨されているが、日本ではこの治療は認められていないため、一般の医療機関では不可能である。一方、化学療法中の悪性腫瘍患者、造血幹細胞移植患者を含む免疫機能の低下した患者に対するパリーブズマブの予防投与は、重症化予防の点で効果が認められている¹⁶⁾。2 歳以下で、RS ウイルスの流行シーズンでのパリーブズマブの月 1 回の筋注は保険収載されており、考慮して良い予防方法である。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して、以下の通り検索を行い、そのうち重要と思われる文献を採用した。

推奨 1 については、herpes simplex virus AND (cancer OR leukemia OR marrow transplant) 7134 件、これに acyclovir を加えて 1318 件。推奨 2 については、varicella zoster AND (leukemia OR cancer OR immunocompromised) 1567 件、これに prophylaxis を加えて 366 件。推奨 3 については、cytomegalovirus AND (cancer OR hematological malignancy) 6104 件、これに ganciclovir を加えて 477 件。推奨 4 については、influenza AND (cancer OR hematological malignancy OR transplant) 3532 件、これに vaccination を加えて 798 件。推奨 5 については、respiratory syncytial virus AND (cancer OR hematological malignancy OR transplant) 555 件、これに palivizumab を加えて 37 件

【参考にした二次資料】

- ① Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al : Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 43:757-770, 2009
- ② Sehulster L, Chinn RY : Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep. 52(RR-10):1-42., 2003
- ③ Ljungman P, de la Camera R, Cordonnier C, et al : Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant 42:227-240, 2008
- ④ 日本造血細胞移植学会 : 造血細胞移植学会ガイドライン サイトメガロウイルス感染症

第 2 版, 2011, www.jshct.com/guideline/pdf/guideline_CMV_2.pdf

- ⑤ Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al : European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 15:219-232, 2013
- ⑥ Hirsch HH, Martino R, Ward KN et al: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 56:258-66, 2013

【文献】

- 1) Bustamante CI, Wade JC: Herpes simplex virus infection in immunocompromised cancer patients. *J Clin Oncol* 9:1903-1915, 1991
- 2) Ferrari A, Luppi M, Potenza L, Riva G, et al : Herpes simplex virus pneumonia during standard induction chemotherapy for acute leukemia: case report and review of literature. *Leukemia*. 19:2019-2021,2005.
- 3) Wade JC, Newton B, McLaren C, et al : Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 96:265-269. 1982
- 4) Hill G, Chauvent AR, Lovato J, et al : Recent steroid therapy increase severity of varicella infection in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 116:e525-529, 2005
- 5) Takayama N, Yamada H, Kaku H, et al : Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int* 42:275-279, 2000
- 6) Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL : Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 308:1448-1453, 1983
- 7) Meyer JD, Wade JC, Shepp DH, et al : Acyclovir treatment of varicella-zoster virus infection in the compromised host. *Transplantation* 37:571-574, 1984
- 8) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*. 92:219-22, 1993.
- 9) Shinjoh M, Takahashi T: Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect* 72:163-168, 2009
- 10) Han XY : Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 45:1126-1132, 2007
- 11) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et,al : Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 109: 783-788. 1988
- 12) Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, et al. : Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 112: 505-510, 1990
- 13) Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, et al : Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 96:1231-1235, 2011

- 14) de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al : Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Hematologica* 96:307-314, 2011
- 15) Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al: Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 46:402-412, 2008
- 16) Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, et al: Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1265-1271, 2010



CQ5 赤血球輸血の適応と輸血量の目安は何か

【背景】

赤血球輸血の目的は、末梢循環系へ十分な酸素を供給し、貧血による症状がでない程度にヘモグロビン（Hb）値を維持することである。この目的を達成するために輸血に踏み切るHb値（輸血トリガー値）や、維持すべきHb値は患者の状態、医療の内容により異なり必ずしも定まっていない。さらに小児期は年齢に応じた生理的変化を考慮し、安全かつ適正な輸血を行う必要がある。なお、日本では輸血用血液製剤の保存前白血球除去が行われているが、輸血後GVHD防止のための放射線照射は必ず行う。

【推奨1】

貧血の症状や心肺所見に十分注意をしながらHb 7 g/dLを輸血実施の目安にすることを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

2005年に改定された血液製剤の使用指針（2012年3月一部改訂）では、Hb 7g/dLが輸血を行うことの一つの目安としている。赤血球輸血に対して同指針では未熟児の早期貧血に対する輸血の指針は示しているが、小児一般に対する指針は示していない。日本の小児輸血療法研究会はこの指針を支持している¹⁾。また同指針は造血幹細胞移植後であっても輸血を行うHb値の目安としてやはりHb 7 g/dLを維持するようとしている。4カ月以上の小児に対する赤血球輸血の米国血液銀行協会AABB ガイドラインでは、貧血症状がありHb値7g/dL未満の時に輸血を実施するとしている。British Committee for Standards in Haematology（BCSH）の小児輸血ガイドラインでも、再生不良性貧血、悪性腫瘍、造血幹細胞移植症例について同様の基準を示している。

化学療法時の赤血球輸血量についてのランダム化比較試験は見あたらないが、ヨーロッパ各国における小児がん患者に対する貧血の治療を比較したデータでは、輸血トリガーのHb値はイギリスでは8 g/dl、スペインとフランスでは7 g/dL、ドイツでは6 g/dL、オランダ、イタリア、ベルギーでは施設により5.5～8 g/dLであった²⁾。外傷、急性上部消化管出血、心臓手術など様々な疾患を対象とした（悪性疾患は含まない）赤血球輸血トリガー値に対するランダム化比較試験のメタアナリシスでは、厳しい基準と緩徐な基準を比較しても短期における死亡率に差は見られなかったとの報告がある³⁾。

輸血を行う基準はHb値だけでなく、全身状態、症状の有無、貧血の進行度、疾患や病態、活動状況、合併症の有無などにより異なり、数値だけで一律に決めることは困難である。貧血による症状、心肺疾患などがある場合はトリガー値を上げる必要がある。悪性腫瘍治療の赤血球輸血必要性に、小児と成人で差異があるというエビデンスはないが、血液製剤の使用指針¹⁾と同じく貧血の症状や心肺所見に十分注意をしながらHb 7 g/dLを輸血実施の

目安にすることを推奨する。

【推奨2】

1回10 ml/kgの赤血球液を2～6時間かけて輸血することを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

慢性貧血で輸血後のHb 値を10g/dl 以上にする必要はない。輸血量は循環血液量と輸血ヘモグロビン量（2単位製剤のヘモグロビン量は約56 g）から計算する。10 ml/kg の赤血球濃厚液を2～6時間かけて輸血すると、Hb 3 g/dLの上昇が予想される。高度の貧血の場合は、循環血漿量の増加や心負担を考慮して、利尿剤の併用や1回輸血量を減量し、数日かけて補正をはかる。一度に大量の輸血をすることは危険である（輸血関連循環過剰負荷TACO）。赤血球液は開封後6時間以内に投与終了する。6時間以上かけて輸血する場合は、無菌的に輸血バックに分割を行い、1バッグは6時間以内に投与終了する。

【検索式】

PubMedで1980～2014年3月までの文献に関して、以下の通り検索を行い、そのうち重要と思われる文献を採用した。

1. red cell transfusion 13,069件
2. 1 x guideline 273件

関連する国内および欧米の診療ガイドラインを二次資料として用いた。

【参考にした二次資料】

- ① 血液製剤の使用指針（改定版，平成24年3月一部改正）
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf>
- ② Roseff SD.: Blood components. In Pediatric transfusion: a physician's handbook.American Association of Blood Banks, 2009.
- ③ British Committee for Standards in Haematology(BCSH):Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 124: 433-453, 2004.

【文献】

- 1) 堀越泰雄, 白幡 聡, 長田広司, ほか.:小児血液腫瘍性疾患に対する輸血療法. 日小血会誌 22:104-118, 2008.
- 2) Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey. Med Pediatr Oncol 39: 448-450, 2002.
- 3) Carson JL, Hill S, Hebert P, Henry D. Transfusion trigger: A systematic review of the literature. Transfus Med Rev 16: 187-199, 2002.

CQ6 血小板輸血の適応と輸血量の目安は何か

【背景】

血小板の輸血は、血小板成分を補充することにより止血をはかり、あるいは出血を防止することが目的である。血小板輸血に当たっては、血小板数は目安ではあるが、すべての症例に合致するものではなく、状況に応じた対応が必要である。なお、日本では輸血用血液製剤の保存前白血球除去が行われているが、輸血後GVHD防止のための放射線照射は必ず行う。

【推奨1】

急性白血病やその他の悪性腫瘍の骨髄浸潤による血小板減少、抗腫瘍薬による骨髄抑制に際しては、血小板数1~2万/ μl 以上を維持するように計画的に輸血をおこなうことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

急性白血病・悪性リンパ腫などの寛解導入療法においては、急速に血小板数が低下してくるので、定期的に血小板数を測定し、血小板数が1~2万/ μL 未満に低下してきた場合に、血小板数1~2万/ μL を維持するように計画的に輸血をおこなう。全身状態が安定していれば、血小板数5,000/ μL 以下になっても出血はしないとされている。急性白血病の寛解導入療法時や、白血病以外の悪性腫瘍の治療時には様々な合併症により血小板減少が急激に現れることがある。したがって現在は、治療中の血小板輸血は通常予防的投与が行われている。

1990年代の後半に主に成人を対象として行われたトリガー値を1万/ μL にするか2万/ μL にするかというランダム化比較試験(前方視的ランダム化比較試験)では、発熱や出血がなければ、WHO分類のgrade3以上の出血の頻度に差がないことや、1万/ μL の方が血小板輸血の回数が少なく、輸血単位数が少ないことが示された¹⁻³⁾。他にも発熱や出血がなければ、トリガー値は5,000/ μL でよいという報告もある⁴⁾。本邦では、1999年に発表された血液製剤の使用指針において急性白血病の寛解導入に関わる予防的血小板輸血の血小板輸血トリガー値は2万/ μL とされたが、2005年の改定では血小板は1~2万/ μL 以上に維持するようにとされている。急性白血病の寛解導入時の血小板輸血のトリガー値に関しては、最近本邦からは1994~1999年までの入院患者と2000~2006年までの入院患者の比較検討の結果より血小板1~2万/ μL を支持する報告も出されている⁵⁾。小児輸血療法研究会では、急性白血病、固形腫瘍、造血幹細胞移植時の血小板減少に対する血小板の輸血トリガーは全身状態良好な場合は1万/ μL を推奨している⁶⁾。しかし、小児、とくに5歳以下では、成人や年長児に比べ出血の頻度が高いことが報告されており⁷⁾、この点も考慮する必要がある。

髄液検査時の血小板減少状態は危険である。British Committee for Standards in

Haematology (BCSH) は血小板数5万/ μ L 以上, American society of Clinical Oncology (ASCO)は2万/ μ L以上を推奨している。小児の場合, 原則として5万/ μ L以上が望ましい。一方, 骨髄検査では局所の圧迫が大切で血小板数は少なくとも施行可能とされている。中心静脈カテーテルの挿入時には血小板数5万/ μ L以上とすることが望ましい⁸⁾。

【推奨2】

以下の計算式をもって, 血小板輸血を行うことを強く推奨する。

血小板輸血直後の予測血小板増加数 = 輸血血小板総数 / 循環血液量 (ml) $\times 10^3 \times 2/3$

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

【解説】

計算式の係数2/3 は, 脾機能, 感染症, 同種抗体などにより変化する。患者の状態により輸血量を加減する。輸血後の血小板増加が予想を大きく下回る際は, 輸血直後の血小板数を検査してCorrected count increments (CCI) を計算し, 同種抗血小板抗体の関与について評価する。

CCI ($/\mu$ L) = 輸血血小板増加数 ($/\mu$ L) \times 体表面積 (m^2) / 輸血血小板数 ($\times 10^{11}$)

合併症のない場合には, 血小板輸血約1時間後のCCIは, 少なくとも7,500/ μ L以上である。また, 24時間後のCCIは通常 $\geq 4,500 /\mu$ Lである。

通常, 10単位の血小板濃厚液は 2×10^{11} 個以上の血小板を含有する。小児の循環血液量は80 ml/kgとして計算する。1回投与量は, 原則として上記計算式によるが, おおよそ0.3単位/kg, あるいは体表面積 $1m^2$ あたり10単位と考えてよい。製剤の入手しやすさの関係もあり, 通常は5単位または10単位製剤が使用される。体重25 kg以下の小児に10単位製剤を輸血する場合には用量負荷, 低カルシウム血症に考慮し投与量, 投与スピードを適正化する。

【検索式】

PubMedで1980～2014年3月までの文献に関して, 以下の通り検索を行い, そのうち重要と思われる文献を採用した。

1. platelet transfusion 11,647件
2. 1 x guideline 227件

関連する国内および欧米の診療ガイドラインを二次資料として用いた。

【参考にした二次資料】

- ① 血液製剤の使用指針 (改定版, 平成24年3月一部改正)
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf>
- ② British Committee for standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force:
Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 122: 10-23, 2003.

- ③ Shiffer CA, Anderson KC, Bennet CL, et al.: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1519-1538, 2001

【文献】

- 1) Heckman KD, Weiner GL, Davis CS, et al.: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia: 10,000/ μ L versus 20,000/ μ L. *J Clin Oncol* 15: 1143-1149, 1997.
- 2) Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al.: Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 91: 3601-3606, 1998.
- 3) Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, et al.: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adult with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 337:1870-1875, 1997.
- 4) Gmür J, Burger J, Schanz U, et al.: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 338: 1223-1226, 1991.
- 5) 岡 智子, 松山智洋, 森 正樹, 他. 急性白血病寛解導入における血小板トリガー値の検討. *日本輸血細胞治療学会誌* 55: 589-5995, 2009.
- 6) 堀越泰雄, 白幡 聡, 長田広司, 他. 小児血液腫瘍性疾患に対する輸血療法. *日本小児血液学会誌* 22: 104-118, 2008.
- 7) Josephson CD, Granger S, Assmann SF et al: Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 120:748-760, 2012.
- 8) Bercovitz RS, Josephson CD: Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:499-505.

CQ7 L-アスパラギナーゼ投与時の凝固線溶系異常にどのように対応するか

【背景】

L-アスパラギナーゼ (L-ASP) はアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解する酵素である。L-ASP投与により細胞外のアスパラギンが枯渇すると、アスパラギン合成酵素を持たない腫瘍細胞では、細胞周期が停止しアポトーシスに至る。正常細胞はアスパラギン合成酵素を有するため障害を受けない。しかし、L-ASPは凝固線溶系のタンパク減少を引き起こし、血栓症や出血が副作用として認められる¹⁾。

L-ASPによって、フィブリノゲン・プラスミノゲン・アンチトロンビン (AT) ・プロテインC・プロテインS・凝固第V, VII, VIII, IX, X, XI因子などが減少することが知られている²⁾。その減少の程度はアスパラギン枯渇の程度に比例し³⁾、肝でのタンパク合成阻害がその原因である⁴⁾。L-ASPの投薬が終了したあと、フィブリノゲンや第VII因子などの凝固因子の回復が、ATなどの抗凝固因子よりも早く起こるために、血栓症の方が出血よりも多く発生するとされる⁵⁾。

小児ALLでの血栓症の発生頻度については、2006年にCarusoらが17の臨床研究の1752症例についてのメタアナリシスを報告した⁶⁾。血栓症の発生頻度は5.2% (中枢神経系が2.9%, その他が2.3%) であった。動脈血栓症の報告はなく、中枢神経系以外はほとんどが中心静脈カテーテル留置側の上肢の血栓であった。出血については、一部の研究でしか報告されていないものの、2%程度であった。画像診断で前方視的に血栓形成を検討した研究では36.7%で血栓形成が認められたが、症候性のものは5%であった^{7,8)}。L-ASP投与量の多いDFCIのプロトコールでは、11%に症候性の血栓を認めている⁹⁾。前述のメタアナリシスでは、寛解導入療法、少量のL-ASPの長期間投与、中心静脈カテーテルの留置、先天性血栓性素因が、血栓症のリスクファクターであった⁶⁾。中心静脈カテーテルは左側留置、経皮的挿入でリスクが高い^{8,9)}。先天性血栓性素因については他の報告でもリスクとされ¹⁰⁾、また併用するステロイドがデキサメサゾンよりもプレドニゾロンでリスクが高い¹¹⁾ことが報告されている。

【推奨】

L-アスパラギナーゼの長期反復投与時には、アンチトロンビン (AT) の補充を考慮する。 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

小児ALLでのATの補充については、その意義をランダム化比較試験で証明しようとしたPARKAA studyがある。この研究では、全症例で画像診断を行い、無症候性の血栓が多く見いだされている。血栓の発生率はAT投与群28%, 非投与群37%であり、安全性と効果が示唆されたが有意差はなかった¹²⁾。AT単独補充とATと低分子ヘパリンの併用を比較した研究では、併用群で有意に血栓症が減少したと報告されている¹³⁾。AT補充は測定値に関わら

ず行う、50～60%をトリガー値として行うなどの方法がある。血栓症予防としてのAT 補充の対象群として定まったものはないが、L-ASPが長期反復投与される寛解導入療法などでは、血栓症の頻度が高いので考慮する必要がある。L-ASP投与に伴う凝固線溶系異常の補正に新鮮凍結血漿（FFP）を用いる試みは以前から行われ、「血液製剤の使用指針」でもFFPの使用目的のひとつにあげられている。しかし、FFP投与後にフィブリノゲンやATを測定した研究では十分な増加効果がみられていない¹⁴⁾。同一のALL治療に際し、フィブリノゲンとATの測定値に基づきFFPまたはクリオプレシピテートの投与を行った群と行わない群の比較では、非投与群で中枢神経系の血栓症を1.5%で認めたのに対し、投与群では0%であったが有意差はなく、両群とも出血例はなかった¹⁵⁾。フィブリノゲン低下による出血の予防を目的としたFFP補充には意義がないと考えられる。がん患者の静脈血栓症の治療と予防に関する国際臨床実践ガイドラインでは、L-ASPを治療に用いる小児ALL患者では、施設の方針および患者の検査結果に基づき、血栓予防を考慮することを推奨している。

【検索】

PubMedで1980～2014年3月までの文献に関して、以下の通り検索を行い、そのうち重要と思われる文献を採用した。

1. asparaginase 2,925件
2. 1 x thrombosis 233件

関連する国内および欧米の診療ガイドラインを二次資料として用いた。

【参考にした二次資料】

- ① 血液製剤の使用指針（改定版，平成24年3月一部改正）
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/dl/tekisei-02.pdf>
- ② Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al.: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Tromb Haemost* 11:56-70, 2012.

【文献】

- 1) Athale UH, Chan AKC Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res* 111:199-212, 2003.
- 2) Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-asparaginase induced antithrombin III deficiency. *Blood* 83: 386-391, 1994 .
- 3) Nowak-Gottl U, Weber G, Ziemann D, et al. Influence of two different E.coli asparaginase preparations on fibrinolytic proteins in childhood ALL. *Hematologica* 81:127-131, 1996.
- 4) Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, et al. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 24: 559-565, 2000.

- 5) Zakarija A, Kwaan HC Adverse effects on hemostatic function of drugs used in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33:355-364, 2007.
- 6) Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 108:2216-2222, 2006.
- 7) Payne JH, Vora AJ Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 138:430-445, 2007 .
- 8) Mitchell LG and the PARKAA group A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. Results of the prophylactic antithrombin replacement in kids with acute lymphoblastic leukemia treated with asparaginase (PARKAA) study. *Cancer* 97:508-516, 2003.
- 9) Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, et al Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: Effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 129: 803-810, 2005.
- 10) Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, et al Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 93:1595-1599, 1999.
- 11) Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, et al Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): predonisone versus dexamethasone administration. *Blood* 101:2529-2533, 2003.
- 12) Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate on prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 90:235-244, 2003.
- 13) Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 50:298-303, 2008.
- 14) Nowak-Gottl U, Rath B, Binder M, et al Inefficacy of fresh frozen plasma in the treatment of L-asparaginase-induced coagulation factor deficiencies during ALL induction therapy. *Haematologica* 80:451-453, 1995.
- 15) Abott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 114:5146-5151, 2009.

CQ8 腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か

【背景】

腫瘍崩壊症候群 (TLS) とは、腫瘍細胞が急速かつ大量に崩壊することにより発症する代謝性異常である。急速に放出される核酸、細胞内蛋白質、リン酸、カリウムなどにより、高尿酸血症、低カルシウム血症を併発した高リン血症、高カリウム血症をきたし、その結果、腎不全、不整脈、けいれん、さらには突然死など致命的な状況を来す可能性のある oncologic emergency の一つである。TLS の症状は原疾患発症時、または治療開始 12~72 時間以内に発症し、適切かつ積極的な管理を必要とする¹⁾。小児がんの場合、腫瘍の細胞増殖能および化学療法に対する感受性が高く、TLS を発症する危険性が高いがん腫が多い。

TLS は現在、laboratory TLS, clinical TLS の二つに分けて定義されている。laboratory TLS は高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症の 3 項目のうち 2 つ以上で該当する場合を、また clinical TLS は laboratory TLS に加え、腎機能低下 (血清クレアチニン上昇)、不整脈または突然死、けいれんのうちいずれか 1 つ以上を認めた場合とされている (表 1)²⁾。

本稿は Cairo 等が 2010 年に発表した論文¹⁾と Coiffier 等が 2008 年に発表したガイドライン²⁾に基づいている。

表 1 TLS 診断規準 (2010, expert TLS consensus panel)

laboratory TLS:
以下の臨床検査値異常のうち 2 個以上が化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに認められる 高尿酸血症 正常上限を超える 高カリウム血症 正常上限を超える 高リン血症 正常上限を超える
clinical TLS:
laboratory TLS に加えて以下のいずれかの臨床症状を伴う 腎機能 血清クレアチニン > 1.5 × 正常上限 不整脈, 突然死 痙攣

【推奨 1】

疾患毎に疾患の進行度，腎機能障害の程度をもとに TLS 発症のリスクを評価し，定期的に laboratory TLS を含む TLS 発症の有無，TLS 発症リスクの再評価を行い，それに基づいた TLS 治療，および予防を講じることを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

2010 年，Cairo 等はがん腫ごとに TLS 発症リスクを定め，TLS 発症リスクに基づいた TLS 管理を報告している¹⁾。TLS は一度発症すると，致死率の高い合併症であるため，症例ごとの TLS 発症リスクに基づいた予防が重要であり，また発症時には速やかな治療介入が必要である。

がん腫ごとの TLS 発症リスクについて表 2 に記す¹⁾。低リスク疾患（LRD）とはこれまでの報告²⁻⁹⁾で TLS 発生危険率が 1%未満の疾患，中等度リスク疾患（IRD）は TLS 発生危険率が 1～5%，高リスク疾患は（HRD）は TLS 発生危険率が 5%以上と定義している。がん腫により TLS リスクを決定した後，LRD に分類された白血病，リンパ腫，すべての IRD に関しては腎機能によるリスクの再評価を行い，最終的なリスクを決定する（表 3）¹⁾。そのため，LRD，IRD に分類された場合には定期的にリスクの再評価を行う必要がある。また TLS 発症リスクの評価時には，同時に laboratory TLS の基準を満たしていないかについても評価する。

表 2

がん種		病期	変数	リスク
白血病	急性リンパ性白血病	WBC \geq 100,000/ μ L		HRD
		WBC<100,000/ μ L	LDH \geq 正常上限の2倍	HRD
			LDH<正常上限の2倍	IRD
	バーキット白血病			HRD
	急性骨髄性白血病	WBC \geq 100,000/ μ L		HRD
		WBC \geq 25,000/ μ L かつ<100,000/ μ L		IRD
		WBC<25,000/ μ L	LDH \geq 正常上限の2倍	IRD
			LDH<正常上限の2倍	LRD
	慢性骨髄性白血病（慢性期）			LRD
	リンパ腫	バーキットリンパ腫/白血病 リンパ芽球型	進行期	
限局型			LDH \geq 正常上限の2倍	HRD
			LDH<正常上限の2倍	IRD
成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL: diffuse large B cell lymphoma) 末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell Transformed mantle cell lymphoma blastoid variants)		stage III/IV	LDH \geq 正常上限の2倍	HRD
			LDH<正常上限の2倍	IRD
		stage I/II		LRD
		未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL: anaplastic large cell lymphoma)	stage III/IV	IRD
stage I/II			LRD	
ホジキン病 小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic) 濾胞性リンパ腫 (follicular) 濾胞辺縁帯リンパ腫 (marginal zone B cell) MALT リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue) マンテル細胞リンパ腫 (mantle cell(non-blastoid variants)) 皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T cell)			LRD	
固形腫瘍		神経芽腫 胚細胞性腫瘍		IRD
	上記以外		LRD	

表 3

	腎因子	変数	修正リスク
白血病/リンパ腫かつ LRD	腎機能障害 腎浸潤		IR
	腎機能正常		LR
すべての IRD	腎機能障害 腎浸潤		HR
	腎機能正常	尿酸, 血清リン, 血清カリウム \geq 正常上限	HR
		尿酸, 血清リン, 血清カリウム $<$ 正常上限	IR

【推奨 2】

TLS 発症時には、頻回のモニタリング、大量補液、ラスブリカーゼ製剤投与、電解質管理を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

TLS の治療、予防として尿のアルカリ化は不要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

TLS 発症時には頻回（4～6 時間毎）のモニタリング（体重、水分 in/out、心電図、電解質など生化学的検査）が必要である。そのため、ICU もしくはそれに準じた環境での管理が望ましい。またカリウム、リン酸、カルシウムを含まない大量補液（2500～3000 mL/m²/日、体重 \leq 10 kg の場合には 200 mL/kg/日）を行い、糸球体濾過量を増やし、尿量、尿中への尿酸、カリウム、リンなどの排泄増加を促す。目標尿量は 2 mL/kg/時以上をめざし、適宜ループ利尿薬も使用する。一方、尿のアルカリ化とそのために投与される重炭酸ナトリウムは推奨されなくなった。尿をアルカリ化することにより、リン酸カルシウム結石の生成が促進されるためである^{10,11}。重炭酸ナトリウム投与は、ラスブリカーゼ投与が禁忌の患者、代謝性アシドーシスが顕著な場合、高カリウム血症の治療としての場合のみに限られる。しかし、尿酸の pKa は 5.4 であり、尿酸の溶解量は尿 pH5.0 では 15 mg/dl、尿 pH 7.0 では 200 mg/dl となり、ラスブリカーゼ投与禁忌の患者においても尿 pH を 7.0 以上に保つ必要はない¹²。

ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼであり、尿酸をアラントイン、二酸化炭素、水酸化ペルオキシダーゼに代謝することにより、血中尿酸濃度を急速に低下させ、4 時間後には低下することが確認されている¹³。いくつかのランダム化比較試験が報告され、対象群であるアロプリノール群に比較し、血清中の尿酸低下効果は有意に早く、高率であるが、TLS 発症予防効果や、死亡率改善効果に関して、一定の結果は出ていない

14)。酵素製剤であり、過敏反応、抗体産生が報告されており、再投与は原則禁忌となっている。また水酸化ペルオキシダーゼを産生することから、G6PD 欠損症患者への使用も禁忌となっている。投与量と投与期間は 0.15～0.2 mg/kg/日、5 日間までが一般的であるが、医療経済的な側面から 0.05～0.2 mg/kg/日の単回投与に関する報告も増えてきている。近年報告されたメタアナリシスでは 5 日間連日投与と比較して単回投与の尿酸低下率は非劣勢を示し、さらに経費節減効果もある。またラスブリカーゼ単回投与はアロプリノール投与と比較して有意に尿酸を低下させる¹⁵⁾。

G6PD 欠損症患者などラスブリカーゼ投与禁忌患者に対しては、アロプリノール (10 mg/kg/日) もしくはフェブキソスタット (10 mg/日から開始し、最大 60 mg/日まで増量) 投与を行う。しかし、フェブキソスタットに関しては痛風に対する使用のみが保険収載されており、TLS 予防のための使用は現在臨床試験中であるが、腎機能保護、アロプリノール不耐容患者への使用が期待されている¹²⁾。

高カリウム血症、高リン血症に対する治療は各施設のプロトコールに則り行う。一般的な管理に関して表 4 に示す²⁾。

腎機能代行療法は持続する高カリウム血症、重症代謝性アシドーシス、利尿剤に反応しない容量負荷、心外膜炎や脳症など尿毒症症状出現時に行う。また「予防的」な腎機能代行療法導入基準として、重篤かつ進行性の高リン酸血症 (>6 mg/dL)、重篤な症候性低カルシウム血症があげられている。腎機能代行療法はためらうべきではないと考えられている¹⁶⁾。

化学療法はラスブリカーゼ投与後 4～24 時間経過し、尿酸値が下がった段階から開始し、緩やかな腫瘍量減量のために化学療法の強度軽減も考慮すべきである。

表 4

<p>高カリウム血症</p> <p>中等度 ($\geq 6.0\text{mmol/L}$) かつ無症候性の場合</p> <p>カリウム投与中止 (静注, 経口ともに)</p> <p>心電図モニタリング</p> <p>ポリスチレンスルホン酸ナトリウム</p> <p>高度 ($\geq 7.0\text{mmol/L}$) または症候性の場合</p> <p>上記+</p> <p>致死的不整脈に対し, グルコン酸カルシウム $100\sim 200\text{mg/kg}$ を緩徐に静注</p> <p>GI 療法 (レギュラーインスリン (0.1U/kg) + 25%ブドウ糖 (2mL/kg) 静注)</p> <p>重炭酸ナトリウム ($1\sim 2\text{mEq/kg}$ 静注)</p> <p>腎機能代行療法導入</p>
<p>高リン血症管理</p> <p>中等度 ($\geq 2.1\text{mmol/L}$)</p> <p>リン酸静注を中止</p> <p>リン酸結合剤 (水酸化アルミニウム, 炭酸カルシウム等) 投与</p> <p>高度</p> <p>腎機能代行療法導入</p>
<p>低カルシウム血症管理</p> <p>$\leq 1.75\text{mmol/L}$ かつ無症候性</p> <p>無治療</p> <p>$\leq 1.75\text{mmol/L}$ かつ症候性</p> <p>グルコン酸カルシウム $50\sim 100\text{mg/kg}$ を緩徐に静注 (不整脈に注意)</p>

【推奨 3】

TLS 高リスク症例に対しては TLS の治療に準じて, 頻回のモニタリング, 大量補液, ラスブリカーゼ製剤投与, 電解質管理を行うことを強く推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

TLS 高リスク症例では, 頻回のモニタリング (体重, 水分 in/out, 心電図, 電解質など生化学的検査) を行い TLS 発症の早期診断を行う必要がある。そのためには施設の状況に合わせて ICU もしくはそれに準じた環境での管理を行う。その期間は最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 4~6 時間ごとに行うことが推奨されている。治療開始後 2 日間に TLS が発症しない場合, TLS はほぼ回避できていると考えられている。また, TLS に対する治療の項目に記したように十分な補液で利尿を図り, またラスブリカーゼ投与を行う。

化学療法はラスブリカーゼ投与後 4~24 時間経過し, 尿酸値が下がった段階から開始し, 緩やかな腫瘍量減量のために化学療法の強度軽減も考慮すべきである。

【推奨 4】

TLS 中等度リスク症例に対してはモニタリング，大量補液，アロプリノール投与を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）： 1B

【解説】

TLS 中等度リスク症例に対しては水分 in/out，電解質など生化学的検査等モニタリングを最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 8～12 時間ごとに行い，TLS リスクの再評価を繰り返し行う必要がある。

また十分な補液で利尿を図り，また高尿酸血症に対してはアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する。これらによっても尿酸値が上昇する場合，高尿酸血症を診断時すでに認める場合にはラスブリカーゼ投与を推奨する。

【推奨 5】

TLS 低リスク症例に対してはモニタリング，通常量の補液を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）： 1B

【解説】

TLS 低リスク症例に対しては水分 in/out，電解質など生化学的検査等モニタリングを最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 1 日 1 回に行い，TLS リスクの再評価を繰り返し行う必要がある。

大量補液は必ずしも必要ではない。また高尿酸血症に対しても特に予防は必要ないが，尿酸値が上昇する場合にはアロプリノール，フェブキソスタット投与を推奨する。

【検索式】

PubMed で 2014 年 3 月までの文献に関して，以下のとおり検索を行い，そのうち重要と思われる文献を採用した。

1. tumo(u)r lysis syndrome 1,098 件
2. 1. X Filters: Ages: Child: birth-18 years 253 件

【参考にした二次資料】

- ① Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 149:578-86, 2010
- ② 日本臨床腫瘍学会編 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドランス. 金原出版株式会社, 2013

【文献】

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 149:578-86, 2010
- 2) Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 26:2767-78, 2008
- 3) Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al: Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 44:77-83, 2003
- 4) Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, et al: Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 82:160-5, 2003
- 5) Akoz AG, Yildirim N, Engin H, et al: An unusual case of spontaneous acute tumor lysis syndrome associated with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Acta Oncol* 46:1190-2, 2007
- 6) Konuma T, Ooi J, Takahashi S, et al: Fatal acute tumor lysis syndrome following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia with meningeal involvement. *Intern Med* 47:1987-8, 2008
- 7) Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al: Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 93:67-74, 2008
- 8) Chen RL, Chuang SS: Transient spontaneous remission after tumor lysis syndrome triggered by a severe pulmonary infection in an adolescent boy with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:76-9, 2009
- 9) Choi KA, Lee JE, Kim YG, et al: Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. *Ann Hematol* 88:639-45, 2009
- 10) Howard SC, Ribeiro RC, Pui C-H: Acute Complications., in Pui C-H (ed): *Childhood Leukemias*, Cambridge University Press, 2006
- 11) Howard SC, Jones DP, Pui CH: The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 364:1844-54, 2011
- 12) Wilson FP, Berns JS: Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 21:18-26, 2014
- 13) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al: A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 97:2998-3003, 2001
- 14) Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, et al: Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006945, 2010
- 15) Feng X, Dong K, Pham D, et al: Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 38:301-8, 2013
- 16) Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al: Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 93:1877-85, 2008

CQ9 小児がん治療における苦痛緩和対策は何か

【背景】

小児緩和ケアとは、「身体、精神、スピリット（霊性）への積極的かつ全人的なケアであり、家族へのケアの提供も含まれる。小児緩和ケアは、疾患が診断されたときに始まり、根治的な治療の有無に関わらず、継続的に提供される。医療従事者は子どもの身体的、心理的、社会的な苦痛を適切に評価し、緩和しなければならない。効果的な緩和ケアとは、家族も含めた幅広い多職種的な対応と地域における社会資源の有効な活用を必要とする。必ずしも人材や社会資源が十分でなくても満足いく緩和ケアを実践することは不可能なことではない。緩和ケアは、三次医療機関でも、地域の診療所でも、そして子どもの自宅でも提供しうるものである」（World Health Organization：WHO）と定義されている。

小児緩和ケアを提供するにあたり、成人とは異なる小児の特性、①生物学的特徴（小児は常に身体的発育、並びに認知・知能・思考・情緒など心理社会的発達途上にある）、②社会的背景の相違（小児の絶対数が少ない、小児の闘病、療養、死への心情的衝撃が大きい、小児が生物学的、経済的、社会的、法律的に家族に依存している）、③小児がんの疾患特性（希少である、約80%が長期生存可能である一方小児の主要な死因である、成人に比し進期でも抗がん剤感受性が比較的保たれていることが多い）など、を理解する必要がある。

【推奨】

小児がん患児が経験する苦痛を全人的に捉え軽減するための緩和ケアを、患児・家族の希望を考慮した場所で、必要に応じ抗がん治療や生命維持医療と並行しながら、全経過を通じて提供することを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

小児緩和ケアは、診断当初（診断のための検査・処置並びに腫瘍による疼痛管理、がんが診断されたことへの不安への対応、教育や医療費、同胞や家族の問題など）から患児の死後まで、全経過を通して、必要に応じ抗がん治療や生命維持医療と並行し、途切れることなく継続して提供すべき医療である。決して終末期のみではない。提供すべき内容として、以下が挙げられる¹⁻⁷⁾。

- (1) 症状管理：身体的、精神心理的、社会的、スピリチュアルな苦痛を相互に関連しあう全人的苦痛としてとらえ、薬理的・非薬理的管理により軽減する。
- (2) 家族支援：親への支援（患児の治療方針決定への支援、同胞の育児への支援、家庭の機能維持など）、同胞への支援（年齢や発達に応じた説明など）
- (3) 在宅医療/レスパイトケア（介護者休養のためのケア）：社会資源の活用、地域との連携。
- (4) エンドオブライフ(end-of-life: EOL)ケア/看取り：臨死期における特別な配慮

- (5) グリーフケア/遺族ケア：患児の死による悲嘆に対して生前から患児の死後に至るまでの対応
- (6) 患者・家族・スタッフ内の良好なコミュニケーション
- (7) 意思決定における倫理的・法律的配慮：「子どもにとっての最善」に基づき、患児の意思決定能力を評価し、患児の希望も考慮した上で、自律性への配慮として意思決定過程への参加への検討など
- (8) 多職種相互連携チーム(interdisciplinary team)による医療
- (9) 緩和ケアに関わるスタッフのケア

【検索式】

Pubmed で 1998 年 1 月 1 日～2014 年 4 月 30 日の文献に関して、以下の通り検索を行い、そのうち重要と思われる文献を採用した。

A：Pubmed 検索

("pediatric cancer" OR "children with cancer" OR "cancer children" OR "childhood cancer") AND ("suffering" OR "palliative care in children" OR "pediatric palliative care")を”Title/abstract”に含む("systematic reviews" OR "meta-analysis" OR "guidelines" OR "multicenter study" OR "randomized controlled trial" OR "clinical trial") 214 件

B：検索エンジンを用いた国内並びに海外の主たる学会のガイドラインの検索

("Pediatric palliative care guidelines" OR "小児緩和ケアガイドライン") 123 件

C：検索エンジンを用いた小児緩和医療の教科書の検索

"Textbook of pediatric palliative care"

【参考にした二次資料】

- ① The WHO definition of children's palliative care.
<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
- ② 財団法人がんの子供を守る会. この子のためにできること 緩和ケアのガイドライン (2010 年)
- ③ 日本緩和医療学会, がん疼痛の薬物療法に関するガイドライ 2014 年版, 金原出版, 東京, 2014
- ④ World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children (1998) (和訳: 片田範子監訳, がんをもつ子どもの痛みからの解放とパリアティブ・ケア, 日本看護協会出版会, 東京, 2000)
- ⑤ World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses (2012) (和訳: 武田文和監訳, 病態に起因した小児の持続性の痛みに対する薬による治療指針, 金原出版, 東京, 2013)
- ⑥ The National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical practice

guidelines for quality palliative care third edition. U.S.A.

- ⑦ National Hospice and Palliative Care Organization. Standards of practice for pediatric palliative care and hospice. U.S.A.
- ⑧ Wolfe J, Hinds PS, Sourkes BM, edi. Textbook of interdisciplinary pediatric palliative care. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2011
- ⑨ Goldman A, Hain R, Liben S, edi. Oxford Textbook of Palliative care for children second edition. Oxford University Press. New York, 2012
- ⑩ The Association for Paediatric Palliative Medicine. Basic symptom control in paediatric palliative care. The Rainbows Children's Hospice Guidelines 9th edi. 2013, U.K.

【文献】

- 1) The Steering Committee of the European Association for Palliative Care task force on palliative care for children and adolescents. The international meeting for palliative care in children, Trento: IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. European Journal of Palliative Care 14(3):2-7, 2007
- 2) American Academy of Pediatrics. Committee on bioethics and committee on hospital care. Palliative care for children. Pediatrics 106:351-357, 2000
- 3) American Academy of Pediatrics Section on hospice and palliative medicine and committee on hospital care. Pediatric palliative care and hospice care commitment, guidelines, and recommendations. Pediatrics 132:966-972, 2013
- 4) International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Guidelines for assistance to terminally ill children with cancer: a report of SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Medical and Pediatric Oncology 32:44-48, 1999
- 5) SIOP. Guidelines for assistance to siblings of children with cancer: report of the SIOP working committee on psychological issues in pediatric oncology. Medical and Pediatric Oncology 33:395-398, 1999
- 6) SIOP. Guidelines for the recognition, prevention, and remediation of burnout in health care professionals participating in the care of children with cancer: report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Medical and Pediatric Oncology 35:122-125, 2000
- 7) SIOP. Optimal care for the child with cancer: a summary statement from the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 52:904-907, 2009

CQ10-1 小児がん患児が経験する疼痛をどのように評価するか

【背景】

疼痛は感覚的、身体的、認知的、感情的、行動的、スピリチュアルな構成要素からなる多面的かつ主観的な事象である。小児がん患児が経験する疼痛の原因には、腫瘍自体、検査や処置・治療、その他（合併症や随伴疾患）、が挙げられる。従って患児は、診断当初から臨床経過全体を通じ繰り返し疼痛を経験し、進行期に疼痛を経験する患児の割合は 89% に上る⁸⁾。医療従事者は、疼痛を、問診、身体的診察、検査・画像所見を通し、*原因となる病態生理*を含め、*医学的・臨床的に評価*する必要がある。その際には、疼痛が存在する局所のみならず、*腫瘍そのもの、合併症、随伴する病態*を含め、疼痛を*全身的に評価*する。さらには、“*全人的苦痛*”の視点から、背景にある心理社会的要因なども考慮し、*包括的に評価*する必要がある。

なお、小児の疼痛を評価する際には、成人と異なる小児の特性を理解し、小児専門職種を含む多職種チームで評価する必要がある。例えば、小児は自ら訴えない、人見知りのため相手により反応が異なる、痛みがあると言えれば処置をされれば痛みが存在を否定する点に注意する。小児が自ら訴えない場合でも疼痛があることを想定し、年齢や発達に応じたツールを用いてその程度を評価する。

【推奨】

小児の疼痛を評価する際には、小児の特性を理解し、疼痛を*医学的、臨床的、全身的に評価*し、さらに疼痛の背景にある心理社会的要因も考慮し、*全人的、包括に評価*を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

疼痛を正しく評価することは、適切な疼痛管理のための立案・実施のために不可欠である。痛みに関する詳細を評価することにより、原因となる病態が判明し、適切な治療に繋がる。疼痛は病態により、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され、前者は体性痛と内臓痛、後者は末梢神経障害性疼痛と中枢神経障害性疼痛に分類される（表1）。神経障害性疼痛は難治性で、オピオイド鎮痛薬（以下オピオイド）が効きにくく、鎮痛補助薬を併用する必要がある。オピオイドの増量のみでは、疼痛は軽減せず、オピオイドによる副作用の増悪を招くので、注意が必要である。また、脊髄圧迫症候群は緊急対応を要するので、痛みの部位、性質、知覚障害の有無、放散痛の有無などから臨床的に診断することは重要である。

表1 病態による疼痛の分類

名称	侵害受容性疼痛			神経障害性疼痛	
機序	侵害受容器の活性化による痛み			末梢神経系や中枢神経系の組織障害や神経細胞の機能障害による痛み	
分類	体性痛		内臓痛	中枢性	末梢性
部位	身体表在部	身体深部	肝臓, 胸膜など	中枢神経	末梢神経
	皮膚・口腔など	骨, 関節, 筋肉など			
痛みの部位	局在	触診により局在する圧痛	局在性に乏しい	びまん性 (境界不明瞭)	
痛みの性質	鋭い	鈍い	あいまい, にぶい	針を刺すような	
	キリキリうずくような	うずく, ズキンズキン	時に嘔気, 発汗などを伴う	ビーンと走るような	
知覚障害	なし			あり	
放散	なし	あり得る (表層の皮膚)	同じ知覚神経の分布部位	障害を受けた神経分布領域に一致	
例	外科手術後切開部痛	骨転移	肝転移	腫瘍による脊髄障害	腫瘍による神経浸潤, VCR など抗がん剤治療, 幻肢痛
治療上の留意点	NSAIDs	体動時のレスキュー	オピオイドが効きやすい	難治性。鎮痛補助薬の併用	

NSAIDs : 非ステロイド抗炎症薬

CQ-10-2 検査・処置による疼痛はどのように管理すればよいか

【背景】

骨髄検査は「中等度ないし非常に強い痛みを伴う処置」とされ適切な疼痛管理が求められている。検査・処置は、診断、治療のために必要で繰り返し行われる。しかしながら小児は検査の必要性を理解できないことが多く、患児・家族にとり療養生活上、心理的にも大きな負担となる、不十分な疼痛管理は、短期的・長期的な影響も大きい。さらに薬理的疼痛管理として行われる鎮静・鎮痛には、常に気道閉塞、呼吸停止、心停止を含む重大な有害事象発生が発生し得る。鎮静・鎮痛の際には、危険性を認識し、事前に患者を評価し、対応を検討する必要がある。本邦にて2013年に「MRI検査時の鎮静に関する共同提言」が出された。MRI検査に特徴的な面がある一方、骨髄検査にも共通する部分が多く含まれること、海外では対象はMRIに限定されることなく「診断や治療処置に伴う鎮静」のためのガイドラインとして出されていること⁹⁻¹¹⁾より同共同提言に準じた管理が望まれる。尚、現時点では骨髄検査・髄注等小児がん診療に特化した提言や鎮静・鎮痛のために特定の薬剤の推奨には至っておらず、今後の検討を要する。詳細は同共同提言を参照されたい。

【推奨】

苦痛を伴う検査・処置に際しては、①プレパレーションなどの非薬理的疼痛管理、並びに②患児の鎮静前評価、医療側の鎮静前準備並びに鎮静中の管理、管理終了の目安など安全面にも配慮した薬理的疼痛管理（鎮静・鎮痛）を併用し、安全かつ十分な疼痛管理を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

患児の年齢や発達段階、理解力に応じ、事前に心の準備（preparation）を実施するなど非薬理的疼痛管理も必要である。チャイルドライフスペシャリストなど専門職種により提供されることが理想である。

薬理的疼痛管理として行う鎮静・鎮痛は、常に重大な有害事象発生が発生し得るという危険性を認識し、事前に患者を評価し、対応を検討する必要がある。即ち、鎮静開始時から、意識やバイタルサインが鎮静前の状態に回復するまで、患者の管理に専念できる医師または看護師を確保し、監視を怠らない。緊急時支援体制も確立する必要がある⁹⁻¹¹⁾。なお、Down症候群などの基礎疾患、合併症（全身並びに局所、特に気道、循環系）⁹⁻¹³⁾、縦隔腫瘍¹⁴⁾は重篤な有害事象の危険因子の一つである。

CQ-10-3 小児がん（疾患）による疼痛の管理はどのように行えばよいか

【背景】

2012年にWHOから、0～10歳（18歳まで適応可能）の小児を対象に、小児がんも含んだ持続性の痛みの薬理的治療に関するガイドラインが発表された。

【推奨】

原疾患に伴う薬理的疼痛管理に関しては、日本の実状に配慮した上で、*World Health Organization(WHO) guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness. 2012*（以下WHO指針2012）に基づく管理を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

1. WHO指針2012の基本方針

WHO指針2012は、「WHO指針1998に置き換えるもの」と明記され、「2段階除痛ラダー」が推奨されている。同指針発表後、諸外国並びに本邦でも推奨されている¹⁵⁾ことより、本ガイドラインにおいても同指針を推奨する。なお、日本の現状を考慮する必要があること、同指針内で課題並びに今後の研究の方向性も述べられており、研究の結果により見直しもあり得る点に注意する。基本方針は以下の通りである。

- 1) 2段階除痛ラダーに基づき鎮痛薬を処方する。即ち、第一段階として、軽度の疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬（アセトアミノフェン、イブプロフェン）を用いる。第二段階として、中等度から高度の疼痛に対し強オピオイドを少量から用いる。モルヒネが第一選択であり、即効性経口モルヒネ製剤の使用が強く推奨される。モルヒネの代替薬として他のオピオイドを選択する際には、各オピオイドの特徴を理解し、各患児の状況因子への適合性ととも、薬の安全性、供給体制、薬価に配慮して決める（表2）。
- 2) 時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を定時に投与する。間欠的疼痛や突出痛には臨時追加量を投与する。
- 3) 適切な投与経路（一般的には経口投与）を用いる。日本では小児がん患児の多くは中心静脈カテーテルを留置されており、静脈内投与も選択肢の一つと考える。
- 4) 患児毎に個別に十分な鎮痛が得られ、かつ副作用が許容できる**至適用量**を設定する。なお、本邦のWHO指針2012の用量より少量からの開始を推奨している記載¹⁶⁾もある。

表 2 2 段階除痛ラダー

段階	疼痛の程度	鎮痛薬の種類	薬品名	特徴	
第一段階	軽度の痛み	非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノエン	<ul style="list-style-type: none"> ・抗炎症作用に乏しい ・安全性が高く、副作用が少ない ・腎不全患者では投与間隔をあける ・肝機能障害例では注意を要する 	両薬剤は等しい位置づけ。天井効果(有効限界)あり
			NSAID s イブプロフェンのみが推奨	<ul style="list-style-type: none"> ・抗炎症作用あり ・胃腸障害、腎障害、血小板機能抑制作用 ・外科手術後術創痛、骨痛に用いられる 	
第二段階	中等度～高度の痛み	強オピオイド鎮痛薬	モルヒネ	<ul style="list-style-type: none"> ・小児における第一選択薬 ・剤形、投与経路が豊富 ・換算比が確立 ・腎機能障害時は使用を避ける(代謝産物蓄積) ・呼吸困難に有効 	天井効果(有効限界)なし。身体的依存が生じる。離脱症状を回避するため漸減する。
			フェンタニル	<ul style="list-style-type: none"> ・貼付剤あり(調節性に難あり) ・腎機能の影響を受けにくい ・便秘や腸蠕動低下を避ける時に使用 	
			オキシコドン	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能の影響を受けにくい ・低用量から開始しやすい 	

日本の現状

- ・モルヒネ 24 時間徐放製剤，オキシコドン注射用製剤，フェンタニル 24 時間貼付剤が日本で販売されているが，WHO 指針 2012 には記載はない。国内において小児への有効性，安全性の評価がなされていない。
- ・フェンタニル口腔粘膜吸収製剤が販売されているが，小児への有効性，安全性の評価がなされていない。
- ・WHO 指針 2012 でメサドンが挙げられており，国内において有資格者による処方が可能であるが，小児への有効性，安全性の評価がなされていない。

2. オピオイドを用いる際の注意点

- 1) オピオイドは，麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイド及びモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。天井効果(有効限界)がなく，投与量に上限が定められていない。身体的依存は生じるので，オピオイドを減量，中止する際には漸減する。成人がん患者の痛みに対してオピオイドを長期間使用しても精神依存は稀であり，小児も同様に考えられている¹⁷⁾。痛みの存在がオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており，がん疼痛の管理目的でオピオイドを適切に使用する限り呼吸抑制は稀である。実際に 3 カ月以上の小児では呼吸抑制のリスクは成人に比し高くないと報告されている¹⁸⁾。強オピオイドは疼痛管理に必

要不可欠な薬である。ただし、急速静注や腎機能障害により血中濃度が急速に上昇した場合などには過量投与となり、呼吸抑制、縮瞳を呈し昏睡に至る。拮抗薬としてナロキサンがある。

- 2) オピオイド導入時には、患児並びに家族の誤解や懸念を確認し、内容に応じ十分な説明を行い、誤解や懸念を払拭する。
- 3) オピオイドによる副作用を予期し、積極的に対応する。便秘は必発であり、大腸刺激性の緩下薬及び軟便薬を組み合わせ、予防的に投与すべきである。使用開始後 72 時間以内に起こり 1 週以内に耐性を獲得するものとして、鎮静・傾眠、搔痒、嘔気、嘔吐が挙げられる。オピオイド開始後副作用が発現した場合でも、合併する病態、併用する薬剤も考慮し、全身的、包括的に病態を評価する。増量を制限する副作用の出現、不十分な鎮痛効果の解決策としてオピオイド・スイッチング（オピオイドの切り替え）が挙げられる。オピオイド等価換算表に基づき計算するが、過量投与に注意する。医療安全の視点（薬用量の計算誤りやモルヒネ急速静注、患児による悪戯など）も必要である。

3. その他特記事項

ブプレノルフィンやペンタゾシンは非麻薬性オピオイドであり、 μ 受容体に対する部分的拮抗薬で麻薬拮抗性鎮痛薬に分類される。オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが、オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬である。小児の疼痛管理において国際的には推奨されていない。

4. 鎮痛補助薬とは

鎮痛補助薬とは、痛み以外が主な適応であるが特定の痛みに対しては鎮痛作用を発揮する薬剤である。鎮痛薬との併用で痛みの緩和を増強する。持続性疼痛、神経障害性疼痛、骨痛、筋の攣縮に有効である可能性がある。WHO 指針 2012 では、エビデンスに基づき特定の薬剤を推奨するに至っていない。しかしながら、疼痛管理の必要性の観点から、神経障害性疼痛管理に対して、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、ノルトリプチリン）、セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ ブロッカー（プレガバリン、ガバペンチン）が経験的に用いられている^{19,20}。保険適応がない薬剤が多い点にも配慮する。

5. 専門家（緩和ケアチーム）へのコンサルテーション

疼痛評価に難渋する場合、初めてオピオイドを処方する際、オピオイドの副作用の対応に難渋する場合、オピオイド増量時、オピオイドの種類や投与経路を変更するとき、基礎疾患（腎障害、肝機能障害など）合併時や全身状態不良時、神経障害性疼痛、鎮痛補助薬の使用を考慮する際、骨転移による骨痛、せん妄・呼吸抑制出現時などに対しては専門家にコンサルテーションする。専門的アプローチとして骨転移に対する放射線照射（放射線治療との連携）や難治性疼痛に対して疼痛の原因と部位によっては神経ブロック（麻酔科との連携）が適応となることがある。

【検索式】

A. CQ9 の検索結果に加え, Pubmed で以下の通り検索を行った。("pediatric cancer" OR "children with cancer" OR "cancer children" OR "childhood cancer") AND ("cancer pain management" OR "cancer pain relief" OR "cancer pain treatment") を検索し重要と思われる文献を採用した。

("pediatric cancer" OR "children with cancer" OR "cancer children" OR "childhood cancer") AND ("cancer

pain management" OR "cancer pain relief" OR "cancer pain treatment") を"Title/abstract"に含

む"systematic reviews" or "meta-analysis" or "guidelines" or "multicenter study" or "randomized

controlled trial" 105 件

B. 国際的な小児がんの教科書, 日本における鎮静の書籍を加えた。

【参考にした二次資料】

- ① 国際疼痛学会 International Association for the study of Pain.
(<http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>)
- ② 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会 MRI 検査時の鎮静に関する共同宣言 2013 年 5 月 (2015 年 1 月修正)
http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=33
- ③ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Safe sedation of children undergoing diagnostic therapeutic procedures. A national clinical guideline. 2004.
- ④ 堀本洋ほか編集 こどもの検査と処置の鎮静・鎮痛 中外医学社 東京 2013
- ⑤ The Association for Paediatric Palliative Medicine. Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care. The Rainbows Children's Hospice Guidelines. 9th edition, 2013
- ⑥ 日本小児血液・がん学会主催小児緩和ケア教育プログラム 小児がん医療に携わる医師に対する緩和ケア研修プログラム配布資料
- ⑦ Ullrich C, et al. Palliative care for the child with cancer. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed

【文献】

- 1) Mercadante S, et al. Pharmacological management of cancer pain in children. Crit Rev Oncol/Hematol Feb 13, 2014
- 2) Kraus B, et al. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006;367:766-780
- 3) American Academy of Pediatrics and American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. Pediatrics. 2006; 118: 2587-2602.

- 4) Paediatrics & Child Health Division, The Royal Australasian College of Physicians. Guidelines statement: Management of procedure-related pain in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42 (Suppl 1): S1-29.
- 5) Po' C, et al. The management of procedural pain at the Italian centers of pediatric hematology-oncology: state-of- the-art and future directions. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 2407-2414.
- 6) Kato Y, et al. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediatr Int* 2014;56:354-359
- 7) Garey CL, et al. Management of anterior mediastinal masses in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2011; 21: 310-313.
- 8) 多田羅竜平ほか. 緩和医療の拡大 小児. 専門家をめざす人のための緩和医療学, 日本緩和医療学会編, 南江堂, 東京, 2014
- 9) 多田羅竜平. II. 緩和医療として提供する内容 身体症状の管理-疼痛, 小児科診療. 2012;1125-1133
- 10) Hain DW, et al. Pharmacological approaches to pain. 1: "by the ladder"- the WHO approach to management of pain in palliative care. *Oxford textbook of palliative care for children*. 218-233
- 11) Gill Am, et al. Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1996;30:125-129
- 12) Friedrichsdorf SJ, et al. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013;7:131-138
- 13) Friedrichsdorf SJ, et al. Management of breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Research* 2014;7:117-123