

総 説

# 小児急性リンパ性白血病の完治を目指して —山梨大学小児科の治療成績から振り返る進歩と今後の課題—

犬 飼 岳 史

山梨大学医学部小児科

**要 旨**：山梨大学小児科で1985年から2010年までの間に治療した96例の小児急性リンパ性白血病症例における治療成績の推移をもとに、治療方法の進歩を振り返った。1990年までに発症した9例における生存率は $33.3 \pm 15.7\%$ であったものが、1991年から2000年に発症した45症例の生存率は $80.0 \pm 6.0\%$ で、2001年から2010年に発症した42症例の生存率は $87.0 \pm 5.5\%$ と大きく改善した。その要因として、輸血や抗菌剤をはじめとする支持療法の進歩を背景に、多施設共同研究による化学療法の成績自体が向上したことに加えて、造血幹細胞移植療法の導入によって特に再発した症例の生存率が改善したことが挙げられる。また、中枢神経系への放射線の予防照射が撤廃されて晩期障害を減らすための努力も行われている。今後は、特に初期治療における微小残存病変の消退の評価に基づく治療の層別化によって、予後良好症例においては治療負荷のさらなる軽減を図る一方で、予後不良症例では分子標的療法剤の導入や同種造血幹細胞移植療法のさらなる安全性の確保を図ることによって、より安全で有効な治療方法が確立されることが期待される。

**キーワード** 小児、急性リンパ性白血病、化学療法、同種造血幹細胞移植、支持療法

## 1. はじめに

私が学生だった昭和の終わり頃は、白血病と言えば不治の病の代表であり、漫画やテレビドラマではヒロインが白血病で儂い命を落とすというのが定番のストーリーだった。それから30年余りを経て、最近では白血病になったことを公表し活躍している芸能人やスポーツ選手も現れるようになり、白血病は治癒可能な疾患であるという認識が広まってきている。高校生を対象とした公開授業で確認すると、「白血病は治ることも可能な病気だが、治る割合は半分以下」というのが平均的なイメージのようである。

小児の白血病において最も多いのは急性リン

パ性白血病であり、当科に入院する白血病症例のおおよそ四分の三を占めている<sup>1)</sup>。この急性リンパ性白血病における治療成績の向上は目覚ましく、1970年代までは文字通り不治の病であったものが、1980年代になると治癒症例が急増してきた。そして、小児急性リンパ性白血病の治療・研究のフロントランナーであるアメリカのSt Jude小児病院が、世界に先がけて生存率90%の達成をホームページ上で高らかに宣言した(図1)のは2006年のことだった。

山梨大学小児科では1985年に最初の急性リンパ性白血病症例が入院し、2011年には累積症例数が100に達した。私は、大学と一般病院における各2年間の小児科研修の後に1992年に大学に戻って以来、途中3年間のSt Jude小児病院への留学をはさんで小児急性リンパ性白血病の治療にたずさわってきた。そこで本稿で



図1. 小児急性リンパ性白血病の生存率が90%に達したことを伝える2006年のSt Jude小児病院のホーム・ページ

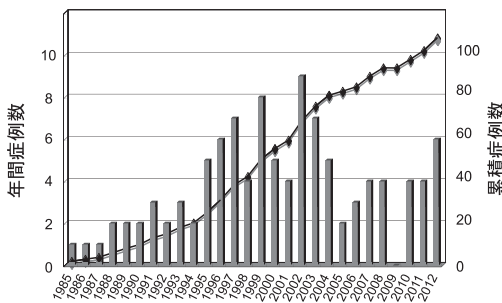


図2. 山梨大学小児科における小児急性リンパ性白血病症例数の推移  
棒グラフは年間の症例数を、折れ線グラフは累積症例数を示す。

は、当科におけるこれまでの治療成績の集計結果をもとに、小児急性リンパ性白血病の治療の進歩について概説したい。

## II. 山梨大学小児科における治療成績

1985年から2012年8月までに当科で診断時から治療した急性リンパ性白血病の症例数は、入院時の年齢が0歳から15歳（中央値4歳）までの106例である（図2）。1990年に中澤眞平前教授（当時助教授）が赴任するまでは小児血液の専門家が不在であったために症例数は少なく、多くの症例が県外の施設に紹介されていたと推定される。1992年には杉田完爾現教授（当時助手）も赴任されて診療体制が整うと症例数が次第に増加し、1995年以降は山梨県

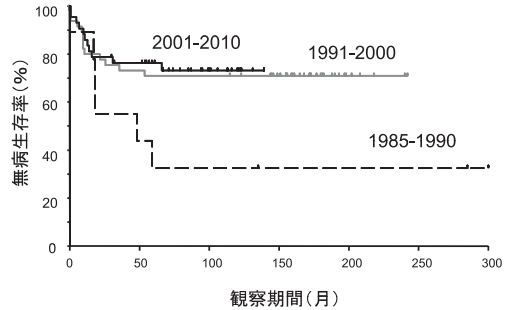


図3. 各年代における小児急性リンパ性白血病症例の無病生存率

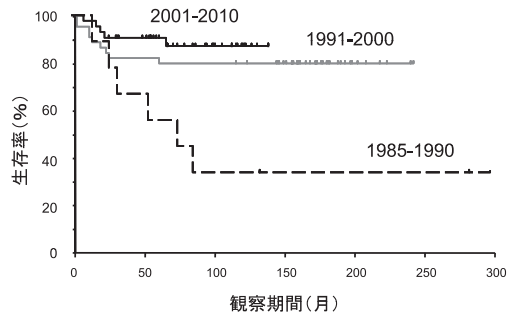


図4. 各年代における小児急性リンパ性白血病症例の生存率

内の症例はほぼ全てが当科で加療されるようになった。その後、2005年ごろからは症例数が若干の減少傾向にあるが、これには近年の少子化傾向が影響しているものと推定される。

観察期間の短い2011年以降に発症した10例を除き、1990年までに発症した9例（観察期間中央値23年9ヶ月）、1991年から2000年までに発症した45例（同14年4ヶ月）、2001年から2010年までに発症した42例（同7年）について、2012年8月15日の時点での治療成績をKaplan-Meier法で集計した。がんの治療成績の目安とされる発症から5年の時点での無病生存率（再発せずに生存している割合）（図3）は、それぞれ $33.3 \pm 15.7\%$ 、 $71.1 \pm 6.8\%$ 、 $76.1 \pm 6.6\%$ であり、最終的な生存率（図4）はそれぞれ $33.3 \pm 15.7\%$ 、 $80.0 \pm 6.0\%$ 、 $87.0 \pm 5.5\%$ であった。したがって、2000年以降の

生存率は前述の St Jude 小児病院に遜色のない数字になっている。

急性リンパ性白血病の治療の基本は、抗がん剤による化学療法である。小児の急性リンパ性白血病に対する化学療法は、各施設が独自の判断と経験に基づいて行なうのではなくて、より短期間に優れた治療法が確立されるように多施設共同研究で行われてきた。今でこそ成人癌でも多施設共同研究が行われるようになってきているが、これは小児の急性リンパ性白血病がその先駆けとして大きな成果を収めたことで、がん治療全体へ波及していったものである。当科は、東京小児がん研究グループに属して治療を進めてきた。こうした化学療法は、それまでの成果をふまえて数年毎に改訂されている。以下、各年代の治療について振り返る。

#### A. 1990 年まで

1990 年までに発症した症例は、東京小児がん研究グループの 11 次案 (L84-11 研究) を中心として、1989 年からは 12 次案 (L89-12 研究) に従って治療が行われてきた。この治療プロトコルには、診断時の年齢や白血球数などのリスク・ファクターに基づいた治療の層別化や、多剤併用による化学療法、2 種類の治療法の無作為割り付けによる比較試験、そして大量療法と髄腔内注入による中枢神経再発予防など、現在の化学療法の基本となる戦略が全て組み入れられており、日本国内で最初に大きな治療成果を示したプロトコルであった<sup>2)</sup>。しかし、当時は急性リンパ性白血病の予後因子として最も重要である染色体転座の解析を確実にを行う検査体制が整っておらず、診断時のリスク・ファクターの評価がまだ十分ではなかった。そして、当科の治療成績が生存率で 33% と不良だった要因の 1 つとして、結果的に化学療法による予後が極めて不良なフィラデルフィア染色体陽性の症例が 9 例中 2 例を占めていたことが挙げられる。

一方、急性リンパ性白血病の再発に対しては骨髓移植治療が適応となるものの、当時は骨髓

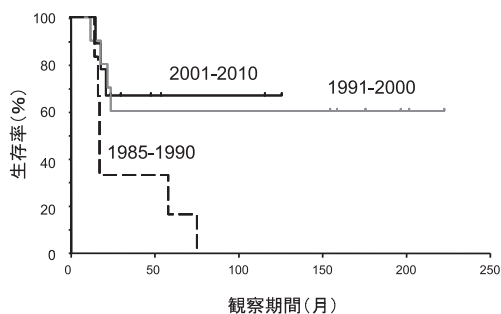


図5. 各年代における再発した小児急性リンパ性白血病症例の生存率

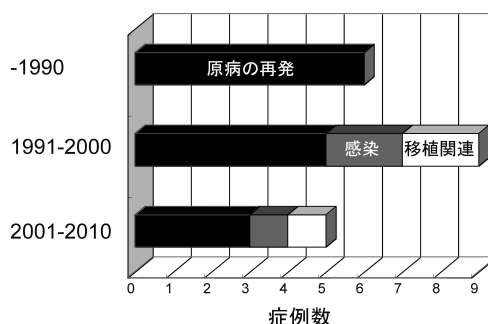


図6. 各年代における小児急性リンパ性白血病症例の死因

バンク (骨髓移植推進財団) が発足前 (1991 に発足し 1993 年 1 月に初例の移植が実施された) であり、家族内に HLA 一致ドナーが得られない症例では化学療法を工夫しながら延命を試みる (図 5, 6) という、担当医としても非常に辛い時代だった。こうした再発症例の多くは真菌感染を合併し、その治療にも難渋した<sup>3,4)</sup>。白血病に対する化学療法では、骨髓抑制が引き起こされるために赤血球や血小板の輸血が欠かせないが、当時は成分献血による血小板製剤の供給がようやく始まったばかりで、血小板製剤は 200 ml の輸血から分離したものがほとんどであったため、多数のドナーからの輸血を余儀なくされた。また、日赤の肝炎ウイルスのスクリーニング検査の方法も十分ではなかった。その結果として、原病は治癒したにもかかわらず輸血後肝炎を発症した症例もあった。

## B. 1991年から2000年

東京小児がん研究グループのプロトコールは、引き続き12次案(L89-12研究)から、13次案(L92-13研究)と14次案(L95-14研究)を経て、15次案(L99-15研究)で行われた。14次案の治療プロトコールでは、診断時のリスク評価から治療内容にわたって現在の治療方法とほぼ変わらない内容となった<sup>2)</sup>。その結果、当科における5年無病生存率は70%を超えるようになった(図3)。予後不良のフィラデルフィア染色体陽性症例の抽出においては、当科で共同開発されたモノクローナル抗体によるスクリーニングが極めて有用であることが判明し<sup>5)</sup>、臨床応用されるに至った。また、14次案では寛解導入療法に先だってステロイド剤の単独投与が行われ、その反応性が重要な予後因子であることが判明し、以後の治療では層別化に反映されるようになった。

ここで、小児の急性リンパ性白血病における中枢神経系および睾丸再発の予防の重要性について言及しておきたい。急性リンパ性白血病は、骨髄をはじめとする造血器組織が病態の主体であるが、白血病細胞は血流によって全身の諸臓器に運ばれ浸潤している。一方、通常化学療法では中枢神経系には血液脳関門が存在するために抗がん剤が到達しにくく、睾丸にも同様の機構がある。このため、通常化学療法だと中枢神経系や睾丸に浸潤していた白血病細胞の一部が残存してしまい、再発の温床となってしまう。そこで、中枢神経系に対しては放射線の予防照射が行われるようになっていた。しかし、成長期の小児に対する中枢神経系への放射線照射は成長発達へ影響を及ぼし、いわゆる晩期障害の原因となるだけでなく、二次がんである脳腫瘍の強い発症リスクとなる<sup>6)</sup>ことも明らかになってきた。これに対して、抗がん剤の大量療法や髄腔内注入の有効性が確認され、特に大量療法は中枢神経系のみならず睾丸に対しても再発予防効果が期待できるため、多施設共同研究の成果をもとに発症時のリスクにおいて予後が良好な群から放射線照射が撤廃されるように

表1. 中枢神経系への予防照射症例数の推移

	対象症例*	予防照射例
-1990	8	8 (100%)
1991-2000	29	8 (28%)
2001-2010	31	1 (3%)

\*早期死亡や早期再発、移植対象を除いた症例数

なった。これによって、1990年までは全例が予防照射を受けていたものが、この間は約三分の一の症例にまで限定されるようになった(表1)。

この間の大きな進歩としては、骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植がひろく行えるようになったことが挙げられる<sup>7,8)</sup>。骨髄のみならず、出生後の胎盤に残存する臍帯血や、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与下での末梢血にも、造血幹細胞が豊富に含まれていることが明らかになって、移植治療に利用されるようになった。当科では、1994年に最初の造血幹細胞移植療法として自家末梢血幹細胞移植が行われ<sup>9)</sup>、1996年には国内で7症例目となる血縁者間臍帯血移植に成功<sup>10)</sup>するなど症例経験を積み重ねて、1999年には骨髄バンクの認定診療科となった。また、同年には日本臍帯血バンクネットワークが設立されて、全ての移植ソースからの移植が可能になった。この年代では、当科が認定施設になる以前に転院して骨髄バンクからの移植を受けた2症例も含め、化学療法単独では予後が不良なために移植療法の適応とされた8例と、再発後の9例の合計17例に造血幹細胞移植療法が行われた(図7)。したがって、最終的には全体の4割近い症例が移植治療を受けたことになった。その結果、再発後の長期生存者は1980年代の発症例では皆無であったものが、この年代には生存率で60 ± 15.5%と大きく改善され(図5)、全体としての最終的な生存率は80.0 ± 6.0%となった(図4)。この間の症例の死因(図6)は、原病の再発に

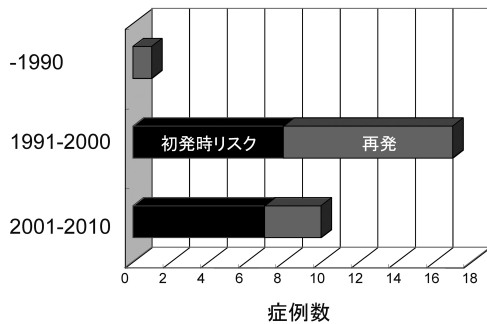


図7. 各年代における移植症例の適応理由

起因するものが5例で、化学療法中の感染症が2例（深在性真菌症と敗血症）と移植合併症が2例（急性移植片対宿主病とアデノウイルス感染症）であった。

この10年間には、副作用対策としての支持療法も大きく進歩していった。留置型中心静脈カテーテルによって、子ども達は点滴用静脈ラインを確保するための点滴針穿刺の苦痛から開放されて、担当医の負担も軽減された。抗生剤ではカルバペネム系が開発され、当科でも発熱性好中球減少症に対してアミノグリコシド系抗生剤との併用において高い有効性が確認された<sup>11)</sup>。また、アスペルギルスによる深在性真菌症においては、副作用の多いアムフォテリシンBだけが頼りだった抗真菌剤も、1994年にはイトラコナゾールが発売された。さらに1991年には遺伝子組み換え技術によるG-CSF製剤が発売されて、化学療法による顆粒球減少の期間を短縮できるようになり、感染のリスクが軽減されるようになった。しかし、当初は急性リンパ性白血病への影響は少ないと思われていたG-CSFの投与によって白血病細胞が増加する症例を経験し、白血病細胞株を用いた*in vitro*解析でG-CSF感受性を検証した<sup>12)</sup>。それ以来、造血因子の急性リンパ性白血病細胞への影響の解析は、教室の研究テーマの1つとなった<sup>13-15)</sup>。一方、化学療法剤による嘔吐に苦しむ子ども達をみるのは、いくら病気を治すためだとはいえ医療者としても非常に辛いものであっ

たが、1995年にはセロトニン拮抗薬が投与可能になって随分と緩和された。輸血においては、成分献血による血小板製剤の供給が安定し、肝炎ウイルススクリーニング検査もNAT法によって精度を増した。さらに、輸血製剤に混入する供血者のリンパ球に起因した移植片対宿主病の発症がクローズアップされ、予防として白血球除去フィルターを用いるとともに、担当医が製剤を放射線治療部まで運び照射してもらっていたのが、輸血部で照射できるようになったのも、この時期であった。また、1997年4月に、当時病院長であられた加藤精彦初代教授のご尽力で院内学級が開校された。急性リンパ性白血病では概ね1年間の入院生活を強いられるため、それ以前に入院した子ども達にとって学業の遅れは退院し復学した後の大きな問題であったが、院内学級の開校によって安心して療養生活を送ることが出来るようになった。

### C. 2001年から2010年

東京小児がん研究グループのプロトコールは、引き続き15次案(L99-15研究)から16次案(L04-16研究およびL07-1602研究)で行われ、5年無病生存率は $76.1 \pm 6.6\%$ であった(図3)。ただし、現時点での観察期間が5年に満たない症例が10例あるため、最終的な数字が若干は低下する可能性がある。この間の治療において特筆されるべき点は、中枢神経再発予防のための放射線照射が順次撤廃され、この間に適応となった症例は1例のみであったことである(表1)。このように、晩期障害の原因となりうる中枢神経系への放射線照射を受けた症例の割合が著しく減少している点は、5年無病生存率という指標には反映されないが、大きな進歩であると言える。一方、造血幹細胞移植が行われた10例のうち、再発以外の適応で行われたのは7例で、再発後に行われたのは3例であった(図7)。再発症例における生存率は $66.7 \pm 15.7\%$ であり(図5)、全体としての生存率は $87.0 \pm 5.5\%$ であった(図4)。

この年代には、閉鎖式の中静脈ラインの導

入によってカテーテル感染のリスクが低下し、輸血においては白血球除去製剤の供給によって放射線照射が不要となった。さらに新たな抗真菌剤が続々と発売され、真菌感染のコントロールに悩まされることも激減した。また、骨髄バンクおよび臍帯血バンクの整備が進み、同種造血幹細胞移植療法の適応となる症例の全例において、適切な時期に移植療法が行えるようになった。その結果、この間の死因(図6)は、原病の再発に起因する死亡が3例<sup>16)</sup>で、化学療法中の感染症に起因する死亡が1例(敗血症)<sup>17)</sup>、移植合併症に起因する死亡が1例(慢性呼吸障害)となった。実際には、この間もさまざまな合併症の発症<sup>18-21)</sup>はあったものの、前述のような支持療法の進歩に加えて病態の評価<sup>22-24)</sup>や合併症の予防<sup>25)</sup>に工夫を凝らすことで、治療に関連する死亡例が減少したことも治療成績の向上に貢献してきた。

一方、2003年にはじまったサッカーJリーグのヴァンフォーレ甲府の選手による病棟訪問<sup>26,27)</sup>を契機として、子ども達の療育環境の整備のために感染対策に留意しつつ外部からのサポートを積極的に受け入れるようになり、音楽家<sup>28)</sup>や人形劇<sup>29)</sup>、スポーツ選手<sup>30)</sup>などの訪問や、写真家の作品展示やプラネタリウム<sup>31,32)</sup>など幅広いイベントが行われるようになった。2004年7月からは中央市立(当時玉穂町立)生涯学習館のサポートによって病棟内に子ども図書館が設立され<sup>33)</sup>、現在も毎月100冊ずつの児童書の貸し出しを受けている。さらに2008年4月からは、中央市にある木楽舎つみ木研究所によって毎月6000個のつみ木を使った「つみ木広場」が定期開催され<sup>34,35)</sup>(図8)、2012年8月の時点で42回が実施されている。こうした活動は子ども達がリラックスして入院生活を送ることにつながり、医療者と良好な関係を築く雰囲気作りにも貢献している。

### III. 課題と今後の展望

以上のように、この四半世紀で小児の急性性



図8. 病棟で行われている「つみ木広場」の様子

リンパ性白血病の治療成績は著明に改善した。その要因としては、多施設共同研究によって化学療法が大きく進歩したことに加え造血幹細胞移植療法の導入が挙げられ、その背景として支持療法の進歩がある。その一方で、依然として治療が得られない症例があることと、化学療法や造血幹細胞移植療法による晩期障害は、これからの大きな課題である。具体的には、予後良好な群においては治療成績を低下させずに治療強度を減弱させる一方で、予後の不良群を確実に抽出する因子を明らかにして、それらに有効で安全な治療方法を開発していくことが求められる。以下、予後因子と治療方法についてそれぞれの課題を整理する。

#### A. 予後因子

予後因子の課題としては、発症時のリスク因子に加えて、治療に対する初期反応を適切に評価することが挙げられる。予後因子として重要な位置付けにある転座を中心とした白血病細胞の染色体異常については、染色体解析に加えて代表的な転座に由来する融合遺伝子産物のPCR法による解析が臨床的に用いられて一定の成果を収めている。さらに近年では、マイクロアレイ法やアレイCGH法による網羅的な遺伝子および染色体解析に加えて、ゲノム解析手法の発達によって欧米での臨床研究では全エクソン解析や全ゲノム解析までが利用され、膨

大量の知見が蓄積されつつある。こうしたゲノム解析の手法が一般臨床の場において予後因子の評価に応用されるのには様々な問題があるが、これらの網羅的解析で抽出された特定の遺伝子群に限って評価を行うことは比較的容易であり<sup>36)</sup>、今後は新たな予後因子が同定されるものと期待される。一方、これら白血病細胞の特性に基づく予後因子に加えて、薬物代謝などの患者側要因に関する情報を集めて治療に反映させる工夫も、化学療法の安全性を高めることで最大限の治療効果を得るためには重要な視点となってくる。

一方、初期治療に対する反応性の評価としては、東京小児がん研究グループでも行われてきたステロイド単剤投与による末梢血中の白血病細胞の反応性評価は簡便で優れた指標である。しかし、ステロイド剤は小児急性リンパ性白血病の key drug であるものの、あくまで単剤での評価であるため多剤併用の化学療法の効果指標としては不十分であると言わざるを得ない。そこで、多剤併用の化学療法による白血病細胞の消退をより感度高く検出できるフローサイトメトリーや real time PCR を用いた微小残存病変の追跡が臨床応用されつつある。real time PCR 法による評価は、一部に技術的な理由で追跡不可能な症例があることが問題となっており、その点ではフローサイトメトリーによる評価方法の確立が期待されている。こうした微小残存病変の評価は、多施設共同研究においては中央診断で実施されることになるが、特にフローサイトメトリーによる評価の場合は輸送に伴うサンプルの劣化が結果に影響をもたらす可能性もある。したがって、サンプル輸送の必要のない St Jude 小児病院などの単独施設から報告されているような成果が多施設共同研究においても得られるのかどうかは、今後の十分な検討が必要である。

## B. 治療方法

一定の治療成績が得られるようになった現在は、その成績を維持しつつ新しい治療方法

も模索するという難しい段階へと進んできている。東京小児がん研究グループの13次案では、治療初期の化学療法がある程度強化されたことを受けて、従来1年から2年間行われてきた外来通院での維持療法を6ヶ月間に短縮したところ、標準危険群における5年無病生存率が12次案で約75%だったところが65%へと低下してしまい<sup>2)</sup>、結果的に維持療法は少なくとも1年間が必要であることを明確に示す形となった。しかし、考え方によっては標準危険群の65%の症例では維持療法は6ヶ月でも十分なのであって、1から2年間の維持療法が必要なのは10%の症例のみであるとも言える。すなわち、10%の症例のために65%の症例が不必要な長期の維持療法を受けていることになる。その一方で、臨床の現場では再発は絶対にあつて欲しくないという願いで個々の症例の治療にあたっている。治療の軽減化という新たな命題への取り組みは晩期障害を回避するために必須であるが、治療成績自体が低下することのないよう慎重に進めていく必要がある。

近年は様々な分子標的療法剤が開発され有効性が確認されるようになってきた。特に、フィラデルフィア染色体に由来する BCR-ABL のチロシンキナーゼ活性を特異的に抑制する分子標的療法剤であるイマチニブが、従来の化学療法では極めて予後が不良であったフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療成績を大きく向上させたことは、こうした新薬に対する期待感を高めている。しかし、予後不良な小児急性リンパ性白血病の症例数自体は多くはなく、その白血病細胞の特性にも多様性があることを考えると、こうした稀少疾患とも言える一部の白血病に対する分子標的療法剤を製薬企業が開発の対象とすることはしない。したがって、他の癌腫に対して開発された分子標的療法剤を白血病へ転用する可能性についても検討していくことが現実的であろう。

一方、化学療法で再発した症例の多くで同種造血幹細胞移植療法によって治癒が得られている。今後も支持療法も含めた移植療法の安全性

を高める工夫を積み重ねていくことが、さらなる移植成績の向上のために重要である。白血病に対する同種造血幹細胞移植療法の有効性は、主にドナー由来の細胞傷害性 T リンパ球や NK 細胞が残存する白血病細胞を免疫学的に攻撃する移植片対白血病効果によることが明らかになってきている。したがって、こうした免疫学的な効果に主眼をおいて、近年では超大量化学療法としての位置付けだった移植前処置を軽減させる試みも行われつつある。また、ドナーの選択において従来の HLA-A, B, DR 抗原の一致度のみならず、HLA-C 抗原および NK 阻止レセプター (KIR : killer inhibitory receptor) リガンドの不適合性も加味されるようになりつつある。こうした臨床的な工夫を重ねる中で、同種造血幹細胞移植療法で治癒が得られる症例と得られない症例の背景となっている要因を明らかにしていくことは極めて重要である。そうした中で、われわれは細胞傷害性 T リンパ球や NK 細胞が白血病細胞に細胞死を誘導する中心的な機構の 1 つである TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) と、白血病細胞の TRAIL 受容体発現の関心に注目して、小児急性リンパ性白血病の TRAIL 感受性について解析を進めてきている<sup>37)</sup>。その結果、従来の化学療法での予後が不良であるものの同種造血幹細胞移植療法で比較的良好な成果が得られてきたフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病では、高頻度で TRAIL 受容体が発現されて TRAIL に感受性を示す<sup>38)</sup> のに対して、同種造血幹細胞移植療法の治療成績が比較的劣る t(11q23) 転座型の急性リンパ性白血病では、TRAIL 受容体の発現が弱く TRAIL 耐性を示す<sup>39)</sup> ことを明らかにした。興味深いことに、急性リンパ性白血病における TRAIL 受容体発現には、染色体転座に由来する融合遺伝子産物自体も関与している<sup>40,41)</sup> ことを見出している。こうした結果から、白血病細胞の患者検体における TRAIL 受容体発現と同種造血幹細胞移植療法の成績との関係を明らかにするべく、日本小児白血病研究グループの全国治療研

究において前向き試験が現在進行中であり、その結果が注目される場所である。

#### IV. おわりに

以上、小児の急性リンパ性白血病における当科の治療成績と治療法の変遷について振り返ってきた。この総説を執筆している 8 月は、病気を克服して日常生活に復帰して久しい患者さん達が夏休みを利用して次々と専門外来を受診する時期であり、その成長した姿を見ることができるのは大きな喜びである。また、こうした患者さん達の笑顔に、残念ながら亡くなられた患者さんとそのご両親のことを思い出す時期でもある。これまでの飛躍的とも言える治療成績の向上は大変に喜ばしいことであるが、より安全で効果的な治療によって全ての症例で完治が得られる時代が 1 日も早く来るように願って本稿を終わりとしたい。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたって、症例をご紹介いただきました諸施設の先生方に御礼を申し上げますとともに、当科の急性リンパ性白血病の診療に携わってきた全てのスタッフに感謝いたします。また、本稿の執筆において貴重なコメントを頂きました杉田完爾教授と合井久美子講師に深謝いたします。

最後に 2012 年 7 月 27 日に他界されました中澤眞平前教授のご冥福を心からお祈りいたします。中澤先生は、急性リンパ性白血病の診断と治療方針の決定に必須である白血病細胞の細胞表面抗原を、フローサイトメトリーによる外注検査が一般的となる 1995 年までの長い間、マイクロ・ロゼット法を応用<sup>42-46)</sup> して東京小児がん研究グループ内外で発症した白血病症例の 2,500 件近い検体について精力的に解析されてきました。東京小児がん研究グループの 12 次案までの多くの症例の細胞表面抗原を解析され、これらの臨床研究が国際的に評価される科





図9. 中澤眞平先生を囲む会の記念写真  
2009年11月の小児血液がん学会の際に、中澤先生が慶応大学在任中に通われた渋谷のドイツ料理店ラインガウで行われた当科血液グループのメンバーとの食事で撮影。

学的な基礎を担われました。また、100種類近い多様な白血病細胞株を樹立され、これらの細胞株は当科<sup>12-15,38-41)</sup>のみならず国内外の白血病の基礎的研究において貴重な検体として今も利用されています。1995年4月から8年間は、東京小児がん研究グループの会長としてリーダーシップを発揮され、20施設を超える大学病院と6施設の小児病院を含む約40施設から年間100例を超える急性リンパ性白血病症例が登録される巨大な組織を束ねてこられました。さらに1998年1月から4年間は日本小児血液学会の理事長として、わが国の小児血液学の臨床・研究のレベルアップに努められました。また、1990年に当科に赴任されてからは、血液・腫瘍部門の診療・研究体制を文字通りゼロから構築されただけでなく(図9)、1992年の教授就任後は小児科学教室全体の発展とともに小児救急体制<sup>47)</sup>を含む山梨県内の小児医療体制の整備にご尽力されました。こうした中澤先生のご功績に深く敬意を表しますとともに、先生から賜りましたご指導にこの場をお借りして感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) 犬飼岳史, 手塚 徹, 小林浩司, 杉田完爾, 雨宮 伸, ほか: 山梨県下における小児悪性新生物の発症状況に関する疫学調査. 山梨医大誌, **14**: 83-89, 1999.
- 2) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, *et al.*; Tokyo Children's Cancer Study Group: Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*, **24**: 383-396, 2010.
- 3) 犬飼岳史, 杉田完爾, 白石恭子, 小鹿 学, 合井久美子, ほか: 急性リンパ性白血病に合併した肺アスペルギルス症の2例と文献的検討. 日小血会誌, **8**: 135-141, 1994.
- 4) 小鹿 学, 杉田完爾, 犬飼岳史, 合井久美子, 手塚 徹, ほか: 副鼻腔Mucor症(鼻脳型)を発症した再発急性リンパ性白血病の1男児例. 日小血会誌, **8**: 220-224, 1994.
- 5) Sugita K, Mori T, Yokota S, O-Koyama T, Inukai T, *et al.*: The KOR-SA3544 antigen predominantly expressed on the surface of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells is nonspecific cross-reacting antigen-50/90(CD66c) and invariably expressed in cytoplasm of human leukemia cells. *Leukemia*, **13**: 779-765, 1999.
- 6) Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, *et al.*: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, **349**: 640-649, 2003.
- 7) 合井久美子, 赤羽弘資, 廣瀬衣子, 高橋和也, 根本 篤, ほか: 山梨大学小児科における造血幹細胞移植成績. 特に急性白血病について. 山梨医学, **32**: 106-109, 2004.
- 8) 合井久美子, 赤羽弘資, 大城浩子, 犬飼岳史, 杉田完爾: 山梨大学小児科における造血幹細胞移植成績. 特に急性リンパ性白血病について. 山梨医学, **39**: 129-132, 2011.
- 9) 飯島 純, 杉田完爾, 小鹿 学, 犬飼岳史, 白石恭子, ほか: 末梢血幹細胞移植術を施行した再発急性白血病の1女児例. 山梨医大誌, **9**: 119-124, 1994.
- 10) 合井久美子, 杉田完爾, 宮本直彦, 柄木田直子, 中村 誠, ほか: サイトメガロウイルスの初感染直後に臍帯血幹細胞移植を施行した乳児急性リンパ性白血病. 臨床血液, **38**: 1229-1233, 1997.
- 11) 杉田完爾, 犬飼岳史, 飯島 純, 小鹿 学, 白石恭子, ほか: 小児血液・悪性腫瘍疾患に伴う重症感染症に対するImipenem/Cilastatin sodiumとAmikacin sulfateの併用療法—第1選択薬としての臨床的検討—. 小児科臨床, **48**: 2395-2399,

- 1995.
- 12) Inukai T, Sugita K, Iijima K, Goi K, Tezuka T, *et al.*: Leukemic cells with 11q23 translocations express G-CSF receptor and their proliferation is stimulated with G-CSF. *Leukemia*, **12**: 382–389, 1998.
  - 13) Inukai T, Sugita K, Mitsui K, Iijima K, Goi K, *et al.*: Participation of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the growth regulation of leukemia cells from Philadelphia chromosome-positive acute leukemia and blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, **14**: 1386–1395, 2000.
  - 14) Iijima K, Sugita K, Inukai T, Goi K, Tezuka T, *et al.*: Expression of thrombopoietin receptor and its functional role in human B-precursor leukemia cells with 11q23 translocation or Philadelphia chromosome. *Leukemia*, **14**: 1598–1605, 2000.
  - 15) Furuichi Y, Goi K, Inukai T, Sato H, Nemoto A, *et al.*: *Fms*-like tyrosine kinase 3 ligand stimulation induces *MLL*-rearranged leukemia cells into quiescence resistant to antileukemic agents. *Cancer Res*, **67**: 9852–9861, 2007.
  - 16) 本名浩子, 合井久美子, 広瀬衣子, 黒田 格, 高橋和也, ほか: 9;11転座を有するCD10陽性急性リンパ性白血病 自験例と文献的検討. *日小血会誌*, **24**: 97–100, 2010.
  - 17) 犬飼岳史, 根本 篤, 赤羽弘資, 広瀬衣子, 高橋和也, ほか: 強化療法中に成人型呼吸窮迫症候群を発症した急性リンパ性白血病の1例. *日小血会誌*, **21**: 32–36, 2007.
  - 18) 犬飼岳史, 杉田完爾, 宇野佳奈子, 丹 哲士, 岡田A美智代, ほか: 急性リンパ性白血病に対する化学療法中にAllergic Bronchopulmonary Aspergillosis様の病像を呈した小児例. *日小血会誌*, **17**: 497–501, 2003.
  - 19) 犬飼岳史, 合井久美子, 根本 篤, 高橋和也, 赤羽弘資, ほか: 帯状疱疹に起因する水痘院内感染とアシクロピルの予防効果. *日小血会誌*, **18**: 548–553, 2004.
  - 20) 赤羽弘資, 犬飼岳史, 根本 篤, 宇野佳奈子, 広瀬衣子, ほか: 寛解導入療法中に空腸—空腸の小腸重積を発症した急性リンパ性白血病の男児例. *日小血会誌*, **21**: 130–134, 2007.
  - 21) 高橋和也, 合井久美子, 本名浩子, 広瀬衣子, 赤羽弘資, ほか: 非血縁臍帯血移植後にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるアナフィラキシー症状を示した急性リンパ性白血病の1男児. *日小血会誌*, **25**: 135–139, 2011.
  - 22) 佐藤広樹, 合井久美子, 高橋和也, 根本 篤, 宇野佳奈子, ほか: 第2寛解期にHLA血清型2座不一致の非血縁臍帯血移植を施行し症例特異的プローブを用いてminimal residual diseaseを追跡した急性リンパ性白血病. *臨床血液*, **42**: 633–638, 2001.
  - 23) Inukai T, Akahane K, Nemoto A, Kuroda I, Noguchi S, *et al.*: Revision of the cytological diagnosis of CNS relapse into aseptic meningitis in a patient with *TEL-AML1*+ acute lymphoblastic leukaemia by FISH analysis of mononuclear cells in cerebrospinal fluid. *Histopathology*, **50**: 947–949, 2007.
  - 24) Inukai T, Uno K, Taniguchi K, Goi K, Tezuka T, *et al.*: Monitoring neutrophil engraftment in allogeneic stem cell transplantation by flow cytometric analysis of neutrophil-specific antigens NA1 and NA2. *Br J Haematol*, **139**: 280–283, 2007.
  - 25) 犬飼岳史, 杉田完爾, 合井久美子, 赤羽弘資, 広瀬衣子, ほか: 小児造血幹細胞移植後のhepatic veno-occlusive diseaseに対するheparinとprostaglandin E1の併用を基本とした予防法の有用性. *臨床血液*, **45**: 297–303, 2004.
  - 26) 犬飼岳史: ヴァンフォーレ甲府との交流会. はなみずき (病院だより), **29**: 3, 2003.
  - 27) 犬飼岳史: ヴァンフォーレ甲府との第4回交流会. はなみずき, **41**: 7, 2006.
  - 28) 犬飼岳史: 小児科病棟チェンバロの夕べ. はなみずき, **45**: 5, 2008.
  - 29) 犬飼岳史: 3階西病棟「人形劇の会」. はなみずき, **46**: 8, 2008.
  - 30) 犬飼岳史: アテネオリンピック代表選手 辻知恵さんが来てくれました. はなみずき, **47**: 8, 2008.
  - 31) 犬飼岳史: 小児科病棟はみんなのミュージアム. はなみずき, **54**: 11, 2011.
  - 32) 犬飼岳史, 杉田節子, 向山晴美, 長田真紀, 大島智恵, ほか: 大学病院小児科病棟におけるミュージアム活動の試み. *アートミーツケア*, **3**: 90–97, 2011.
  - 33) 高野幸枝: 山梨大学医学部小児科に「ミニ子ども図書館」を設置! *山梨県公共図書館協会報*, **23**: 7, 2005.
  - 34) 犬飼岳史: 小児科病棟の行事から. はなみずき, **51**: 6, 2010.
  - 35) 荻野雅之, 犬飼岳史, 荻野慶昌, 荻野絹代, 篠原千太郎, ほか: 大学病院小児科病棟におけるつみ木広場の定期開催. *アートミーツケア*, **3**: 115–121, 2011.
  - 36) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, *et al.*: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol*, **156**: 358–365, 2012.
  - 37) 犬飼岳史: 小児難治性白血病の細胞傷害因子TRAILに対する感受性の意義. *日小血会誌*, **23**: 332–344, 2009.
  - 38) Uno K, Inukai T, Kayagaki K, Goi K, Sato H, *et al.*: TNF-related apoptosis-inducing ligand

- (TRAIL) frequently induces apoptosis in Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Blood*, **101**: 3658–3667, 2003.
- 39) Inukai T, Zhang X, Goto M, Hirose K, Uno K, *et al.*: Resistance of infant leukemia with *MLL* rearrangement to TNF-related apoptosis-inducing ligand: a possible mechanism for poor sensitivity to antitumor immunity. *Leukemia*, **20**: 2119–2129, 2006.
- 40) Zhang X, Inukai T, Hirose K, Akahane K, Kuroda I, *et al.*: Oncogenic fusion E2A-HLF sensitizes t(17;19)-positive acute lymphoblastic leukemia to TRAIL-mediated apoptosis by upregulating the expression of death receptors. *Leukemia*, **26**: 2483–2493, 2012.
- 41) Kuroda I, Inukai T, Zhang X, Kikuchi J, Furukawa Y, *et al.*: BCR-ABL regulates death receptor expression for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Oncogene*. 2012 Jun 4. doi: 10.1038/onc.2012.186.
- 42) 杉田完爾, 中澤眞平, 森泰二郎, 西野和良, 安倍 隆, ほか: 小児Biphenotypic Leukemia 19例の検討. *臨床血液*, **30**: 958–966, 1989.
- 43) Nakazawa S, Saito M, Okazaki T, Takane K, Sugita K, *et al.*: Immunological classification of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Acta Paediatr Jpn*, **33**: 507–521, 1991.
- 44) 齊藤みどり, 杉田完爾, 安倍 隆, 木下明俊, 鈴木敏雄, ほか: CD7陽性Biphenotypic Leukemiaの臨床的, 細胞学的検討. *臨床血液*, **33**: 273–280, 1992.
- 45) 岡崎敏子, 斎藤みどり, 鈴木敏雄, 杉田完爾, 中澤眞平: 間接免疫ロゼット法による髄液白血球の膜抗原解析 ALL, NHLの中樞神経浸潤と感染症との鑑別. *日小血会誌*, **6**: 548–553, 1992.
- 46) Inukai T, Saito M, Mori T, Nishino K, Abe T, *et al.*: Analysis of cytoplasmic and surface antigens in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemias: clinical relevance of cytoplasmic TCR beta chain expression. *Br J Haematol*, **87**: 273–281, 1994.
- 47) 原まどか, 東田耕輔, 青山香喜, 池田久剛, 久富幹則, ほか: 山梨県における小児救急体制「山梨システム」の解析. *日本小児科学会雑誌*, **114**: 1744–1750, 2010.