記録集

第66回

日本小児血液・がん学会学術集会

2024年12月13日(金)▸15日(日)

京都府京都市左京区岩倉大鷺町 国立京都国際会館

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

大原薬品工業株式会社

Oral/Abstract No. AAL2 P4
JACLS ALL-02プロトコールによる治療を受けた小児急性リンパ性白血病患者においてアスパラギナーゼ中止が予後に及ぼす影響
石田 悠志, 他. 岡山大学病院 小児科/小児血液・腫瘍科

Oral/Abstract No. OS2-6 P5
神経芽腫に対するジヌツキシマブ治療のクリニカルパス運用の試み
齋藤 敦郎, 他. 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター 血液・腫瘍内科

Oral/Abstract No. OS3-1 P6
KIRリガンド不一致同種臍帯血移植後に中枢神経単独再発をきたした高リスク4期神経芽腫の3例
山下 大紀, 他. 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

Oral/Abstract No. OS3-2 P7
高リスク神経芽腫に対して臍帯血移植後にジヌツキシマブを投与した3例
師川 紘一, 他. 長野県立こども病院 血液腫瘍科

Oral/Abstract No. OS12-7 P8
単一施設で過去16年間に経験した前駆B細胞性リンパ芽球性リンパ腫12症例の検討
長友 公美絵, 他. 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科/筑波大学附属病院 小児科* *:現所属

Oral/Abstract No. OS25-2 P9
当院におけるグルカルピダーゼの使用経験について
萱谷 理秀, 他. 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児血液・腫瘍内科

Oral/Abstract No. OS32-2 P10
急性リンパ性白血病診断時のeGFR低値と長期予後について
柳 将人, 他. 札幌北楡病院 小児思春期科

Poster/Abstract No. P20-2 P11
大量メトトレキサート療法後のMTX排泄遅延に対するグルカルピダーゼの使用経験
橋本 紗和, 他. 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科

JACLS ALL-02プロトコールによる治療を受けた小児急性リンパ性白血病患者においてアスパラギナーゼ中止が予後に及ぼす影響

石田 悠志, 他. 岡山大学病院 小児科/小児血液・腫瘍科

結論 JACLS ALL-02プロトコールによる治療を受けた小児急性リンパ性白血病（ALL）患者において、L-アスパラギナーゼ（Asp）中止は88/1,192例（7.4%）で認められた。また、超高リスクの前駆B細胞性ALL（BCP-ALL）（ER群）およびT細胞性ALL（T群）では、Asp中止が無イベント生存（EFS）率の低下に関連することが示された。

〈背景〉Aspは ALL 治療に不可欠な薬剤であるが、さまざまな合併症を引き起こし、中止せざるを得ないケースが多数ある。Asp中止は再発リスクを高めることが海外から複数報告されているが、相反する結果の報告も複数存在しており、Asp中止が予後に及ぼす影響についてはさらなる検討が必要である。

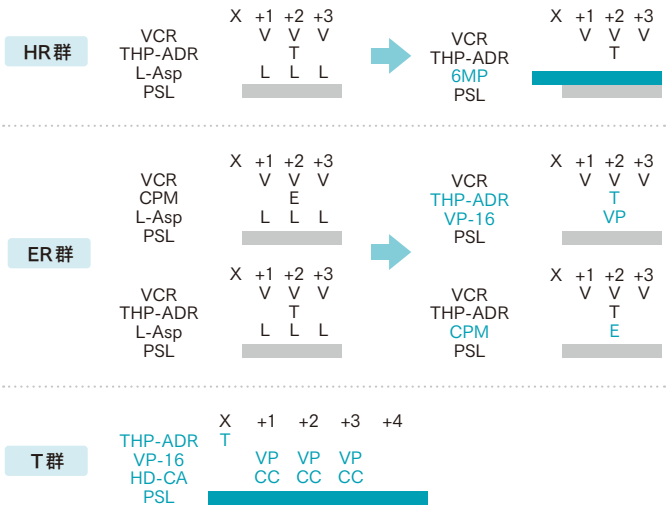
〈方法〉2002年4月1日～2008年3月31日にALLと診断され、国内102施設でJACLS ALL-02プロトコールによる治療を受けた1～18歳の患者1,192例（全体集団）を対象に、L-Aspの中止割合や中止理由などを検討した[1]。さらに、全体集団のうちL-Asp投与終了時点で無イベントであった1,137例（ランドマークコホート）を対象に、L-Asp中止が予後に及ぼす影響についてリスク分類別［診断時の年齢、白血球数、寛解導入療法への反応性、病型などに基づき、標準リスクのBCP-ALL（SR群）、高リスクのBCP-ALL（HR群）、ER群、T群、寛解未到達（F）群に分類］の検討を行った[1]。本プロトコールにおいては、何らかの理由でL-Aspを中止した場合、HR群、ER群、T群では治療強度を補填する薬剤を追加し（図1）、SR群およびF群では補填を行わなかった[1]。

〈結果〉全体集団（1,192例）でL-Aspを中止した患者は88例（7.4%）であり、中止理由は膵炎50例（4.2%）、アレルギー25例（2.1%）、血栓症5例（0.4%）、その他8例（0.7%）であった。
ランドマークコホート（1,137例：SR群387例、HR群489例、ER群117 例、T群71例、F群73例）におけるEFS率を評価した結果、SR群およびHR群ではL-Asp中止の有無にかかわらず同様であった。一方、ER群の5年EFS率はL-Asp中止例83.9%、非中止例88.9%（p＝0.044、log-rank検定）、T群の5年EFS率はL-Asp中止例0%、非中止例72.7%（p＜0.001、log-rank検定）であり、両群ともL-Asp中止例は非中止例と比較して5年EFS率が有意に低かった（図2）。またEFSのL-Asp中止例の非中止例に対するハザード比（95%CI）は、SR群1.23（0.29-5.10）、HR群1.00（0.36-2.78）、ER群3.02（0.97-9.40）、T群6.37（2.44-16.65）であった（図3）。

〈考察〉SR群およびHR群ではL-Asp中止によるEFS率への影響はみられなかったが、ER群およびT群ではL-Asp中止がEFS率の低下に関連することが示された。

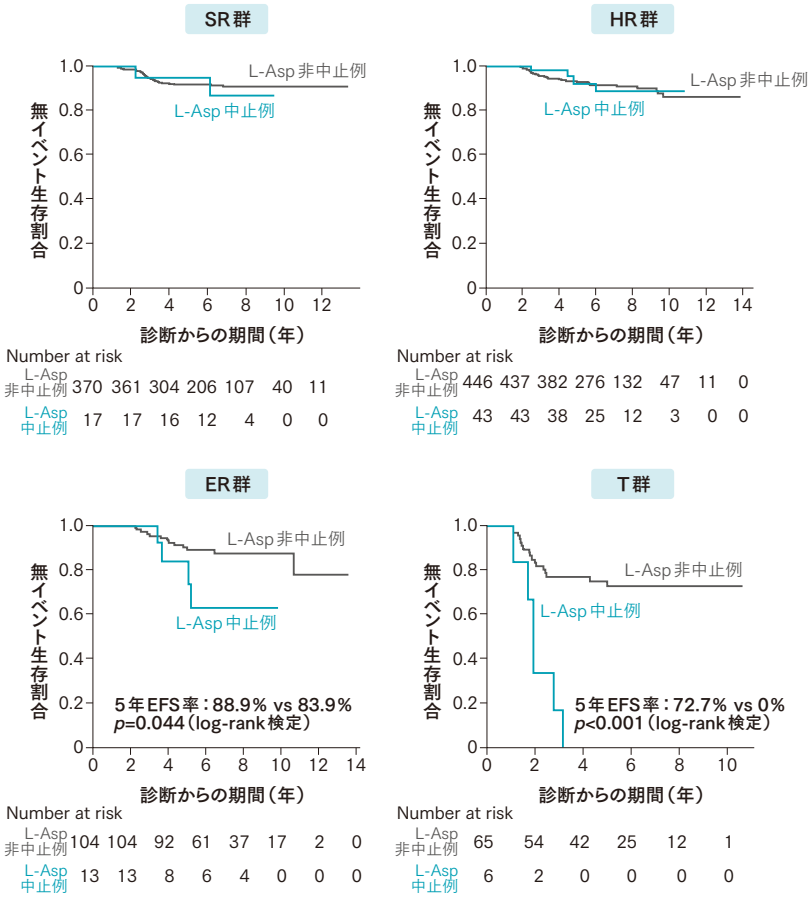
1. Ishida H, et al. Br J Haematol. 2023; 201: 1200-1208.

図1 L-Asp中止に伴う治療の変更



6MP：6-メルカプトプリン、CPM：シクロホスファミド、HD-CA：大量シタラビン、PSL：プレドニゾロン、THP-ADR：ピラルビシン、VCR：ビンクリスチン、VP-16：エトポシド

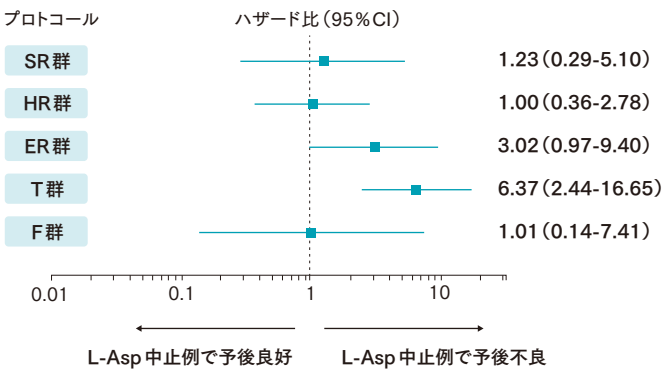
図2 EFS（ランドマークコホート）



Number at risk

SR群 L-Asp非中止例	370	361	304	206	107	40	11	
SR群 L-Asp中止例	17	17	16	12	4	0	0	
HR群 L-Asp非中止例	446	437	382	276	132	47	11	0
HR群 L-Asp中止例	43	43	38	25	12	3	0	0
ER群 L-Asp非中止例	104	104	92	61	37	17	2	0
ER群 L-Asp中止例	13	13	8	6	4	0	0	0
T群 L-Asp非中止例	65	54	42	25	12	1		
T群 L-Asp中止例	6	2	0	0	0	0		

図3 EFS率のフォレストプロット（ランドマークコホート）



神経芽腫に対するジヌツキシマブ治療のクリニカルパス運用の試み

齋藤 敦郎, 他. 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター 血液・腫瘍内科

結論

大量化学療法後の神経芽腫に対するジヌツキシマブ治療のクリニカルパスの作成・運用を試みた結果、対象患者の年齢・体重が想定通りであることを確認した。また、複雑なオーダー、指示、評価項目の共通化にもつながった。
今後、ジヌツキシマブ治療のクリニカルパス運用により、効率性や患者ケアの質の向上が期待される。

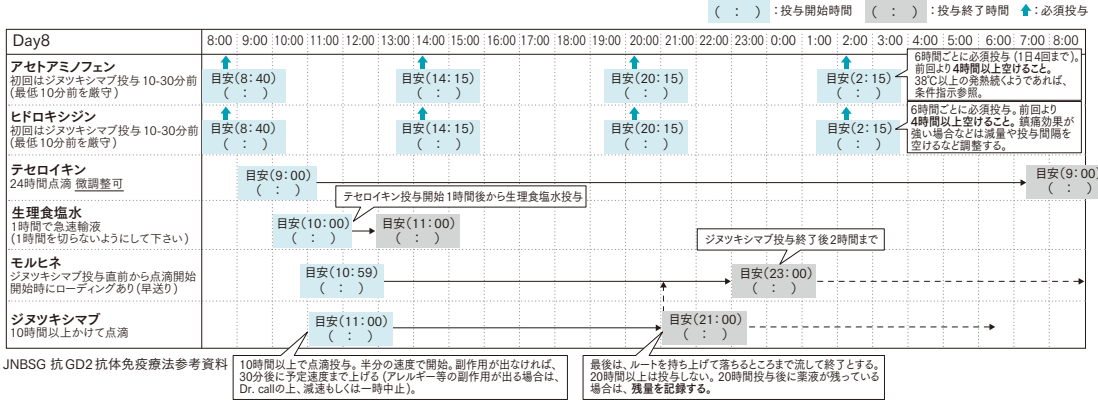
〈背景〉小児がんにおけるクリニカルパスの作成・運用は、患者個々の年齢・体重が多様で、がんの種類は多く各がんの患者数も少ないため困難とされているが、医療の質を向上させるために重要である。
ジヌツキシマブは、2021年より大量化学療法後の神経芽腫に対し使用可能となったが、フィルグラスチム[顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤]やテセロイキン(IL-2製剤)と併用する必要があるため治療が複雑であり(図1)、有害事象マネジメントも求められる。さらに、ジヌツキシマブ治療は、適応患者が比較的多く、その年齢・体重は一定範囲内であること、複数サイクル繰り返す治療法であることから、クリニカルパスとの親和性が高いと考えた。

〈方法〉大量化学療法後の神経芽腫に対するジヌツキシマブ治療について、G-CSF製剤またはIL-2製剤と併用する場合の2種類のクリニカルパス作成・運用を試みた。クリニカルパス作成・運用の前段階として、電子カルテシステム(HOPE/EGMAIN-GX)のマップ(診療カレンダー)を用いた予備的運用を行った。予備的運用では2～5歳で体重10～20kgの患者を対象とし、注射オーダー(輸液、モルヒネ)、検査オーダー(血液検査)、指示オーダー(各種指示)、レジメン(ジヌツキシマブ+G-CSF製剤/IL-2製剤)を設定した。

〈結果〉予備的運用は約2年行った。2024年6月までにジヌツキシマブ治療の適応となった患者は10例であり、年齢中央値(範囲)は4.8歳(2-8歳)、体重中央値(範囲)は13.9kg(11.3-19.5kg)であった。
予備的運用結果を踏まえ、注射・検査・指示オーダーに看護指示(各種指示)、評価項目(アウトカム、Basic Outcome Master®*ベース;図2)、患者用パス(図3)を加えてクリニカルパスを作成した。クリニカルパスの作成に際しては、看護師・薬剤師との検討を通し、治療の導線の整理や有害事象の発症・対処法に関する情報共有を行った。
本クリニカルパスは、クリニカルパス委員会の承認を経て、10例目のジヌツキシマブ6回目の投与より運用開始となった。
*:日本クリニカルパス学会による患者状態アウトカム用語集

〈考察〉ジヌツキシマブ治療の適応となった患者の年齢・体重は、想定通りであった。クリニカルパスの作成を通し、複雑なオーダー、指示、評価項目の共通化につながった。今後、クリニカルパス運用により、看護師・薬剤師との連携をさらに効率化することで、患者ケアの質の向上が期待される。

図1 ジヌツキシマブ+テセロイキン(8～11日目)の投与スケジュール



JNBSG 抗GD2抗体免疫療法参考資料

10時間以上で点滴投与。半分の速度で開始。副作用が出なければ、30分後に予定速度まで上げる(アレルギー等の副作用が出る場合は、Dr. callの上、減速もしくは一時中止)。

最後は、ルートを持ち上げて落ちるところまで流して終了とする。20時間以上は投与しない。20時間投与後に薬液が残っている場合は、**残量を記録する。**

図2 評価項目(アウトカム)

日本クリニカルパス学会の
Basic Outcome Master®ベースに作成

・ジヌツキシマブ投与中

アウトカム	評価基準
アレルギー	SpO2、血圧、発熱、意識レベル、呼吸困難、紅潮
視力障害	視力低下
末梢神経障害	疼痛
腎機能障害	浮腫
尿閉	自尿

SpO2:動脈血酸素飽和度

図3 患者用パス

入院診計画書「ジヌツキシマブ IL-2治療」を受ける患者さんへ

診療科:@PATIENTFORMALSECTIONNAME 病棟:@PATIENTWARD 病室:
入院時の病名または診断(症状)「 」
患者ID:@PATIENTID 患者氏名:@PATIENTNAME 様
主治医:@DOCTORNAME 主治医以外の担当者名
担当看護師:@NSNAME

日時 経過	／ 入院	／ ～ ／ 入院後2～5日目 テセロイキン投与	／ ～ ／ 入院後6～8日目	／ ～ ／ 入院後9～12日目 テセロイキン・ジヌツキシマブ投与	／ ～ ／ 入院後13日～14日目	／ 入院後15日目 退院
目標	治療について理解できる 転倒転落を予防できる	副作用のコントロールが出来ている 治療について理解できる 転倒転落を予防できる	副作用のコントロールが出来ている 転倒転落を予防できる	副作用のコントロールが出来ている 治療について理解できる 転倒転落を予防できる	副作用のコントロールが出来ている 転倒転落を予防できる	予定通り退院することができる 日常生活の注意点について理解できる 転倒転落を予防できる
治療 検査 薬剤 処置	＊医師が診察をします ＊入院生活について説明します ＊手首か足首にネームバンドをつけます ＊採血があります	＊医師が診察をします ＊体重測定をします ＊モニターをつけます ＊テセロイキンを24時間持続投与します ＊全身状態の観察をします(体温・呼吸・脈拍・血圧など) ＊必要に応じて酸素を使用します ＊3、5日目に採血があります	＊医師が診察をします ＊8日目に採血があります ＊体重測定をします ＊8日目にジヌツキシマブ投与のために手から点滴を開始します	＊医師が診察をします ＊体重測定をします ＊モニターをつけます ＊痛み止めを開始します ＊テセロイキン・ジヌツキシマブを投与します ＊全身状態の観察をします(体温・呼吸・脈拍・血圧など) ＊必要に応じて酸素を使用します ＊10、12日目採血があります	＊医師が診察をします ＊体重測定をします	＊医師が診察をします ＊採血があります
食事	*食事をすることができます					
安静	＊安静の必要はありません	＊テセロイキン投与中はベッドの上で過ごしてください ＊投与中でもトイレに行くことができます	＊安静の必要はありません	＊テセロイキン・ジヌツキシマブ投与中はベッドの上で過ごしてください ＊投与中でもトイレに行くことができます	＊安静の必要はありません	1. 退院手続きについて ①退院当日は午前9時30分～10時の間に病棟にお越しください。その後、会計に行っていただきます ②会計の準備が整いましたら、看護師が声をかけます ③病棟で退院連絡票を看護師に渡してください ④医師から、退院後の過ごし方について説明をします 2. 日常生活について ＊感染に注意してお過ごし下さい ＊不明な点は医師に入院中あるいは外来で相談して下さい 4. 38℃以上の熱がでている時は血液内科医に連絡して下さい
排泄	＊排尿排便があれば知らせてください ＊尿量測定を行います					
清潔	＊入浴することができます	＊テセロイキン投与中は清拭を行います	＊入浴することができます	＊テセロイキン・ジヌツキシマブ投与中は清拭を行います	＊入浴することができます	
患者さんおよびご家族への説明他	＊入院後オリエンテーションがあります。不明なことがあれば看護師にお知らせください。 ＊別紙「入院されるお子様の転倒転落に関するお願い」をお読みいただき転倒転落に注意してお過ごしください。	＊痛み ＊呼吸症状:息苦しさ・喘鳴(ぜーぜーした呼吸)・咳など ＊皮膚症状:蕁麻疹・かゆみなど ＊腹部症状:下痢・嘔気・嘔吐など ＊眼が見えにくいなどの眼症状など ＊むくみ 面会中、上記症状や、いつもと様子が違う時は、お知らせください		＊痛み ＊呼吸症状:息苦しさ・喘鳴(ぜーぜーした呼吸)・咳など ＊皮膚症状:蕁麻疹・かゆみなど ＊腹部症状:下痢・嘔気・嘔吐など ＊眼が見えにくいなどの眼症状など ＊むくみ 面会中、上記症状や、いつもと様子が違う時は、お知らせください	＊痛み ＊呼吸症状:息苦しさ・喘鳴(ぜーぜーした呼吸)・咳など ＊皮膚症状:蕁麻疹・かゆみなど ＊腹部症状:下痢・嘔気・嘔吐など ＊眼が見えにくいなどの眼症状など ＊むくみ 面会中、上記症状や、いつもと様子が違う時は、お知らせください	

特別な栄養管理の必要性	□有 ☑無

上記の説明を受け理解しましたので同意します。

年 月 日

本人または家族指名:

注1 入院生活については、現時点で予測されるものです 注2 患者さんの状態に合わせて検査や治療は変更の可能性があります

提供:兵庫県立こども病院

KIRリガンド不一致同種臍帯血移植後に中枢神経単独再発をきたした高リスク４期神経芽腫の３例

山下 大紀, 他. 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

結論 **全摘出術＋全脳全脊髄照射（CSI）約20Gy は、中枢神経（CNS）単独再発をきたした神経芽腫の予後改善に寄与する有望な治療戦略の一つとなり得ることが示唆された。**

〈背景〉CNS再発神経芽腫は予後不良な疾患である[1,2]。KIRリガンド不一致同種臍帯血移植（CBT）後にCNS単独再発をきたした高リスク４期神経芽腫の３例について、実臨床での治療経験を報告する。

〈方法〉2008年3月～2018年12月にKIRリガンド不一致CBTを施行した高リスク神経芽腫患者37例のうち、CNS単独再発をきたした３例についてレトロスペクティブに評価した。

〈結果〉神経芽腫の初発時における患者背景は**表１**のとおりであり、初発時の治療は３例とも多剤併用化学療法＋大量化学療法・自家末梢血幹細胞移植＋KIRリガンド不一致CBT（**表２**）であった。CBTから再発までの期間は、症例１で9ヵ月、症例２で7ヵ月、症例３で１年0ヵ月であり、再発部位はそれぞれ左前頭葉、右頭頂葉、左側頭葉-後頭葉であった。
CNS単独再発後、全例で再発病変の全摘出術＋放射線治療［CSI（18～21Gy）＋局所放射線照射（Boost）（10～12.6Gy）］＋化学療法を施行した（**図**）。再発治療後、症例1は７年間寛解を維持している。症例２は、骨髄および多発骨への転移を認めたため２回目のKIRリガンド不一致CBTを施行したが、再発から35ヵ月後に原病による死亡に至った（**図**）。症例３は、骨髄の微小残存病変（MRD）陽転化を認めたため２回目のKIRリガンド不一致CBTを施行し（**図**）、その後は６年間寛解を維持している。

〈考察〉海外において、CNS単独再発をきたした神経芽腫患者3例（症例A：生後22ヵ月・Stage 3、症例B：36ヵ月・Stage 4、症例C：生後33ヵ月・Stage 4）に全摘出術＋放射線治療［CSI（18～21.6Gy）±Boost（30.6Gy）］＋化学療法を施行した結果、症例Aは再発から4.4年以上、症例Bは再発から9.6年無病生存しており、症例Cは部分寛解（PR）の状態で再発から3年以上経過しているとの報告がある[3]。今回経験した症例１～3で施行したCSI線量が18～21Gyであったことを踏まえると、CNS単独再発をきたした神経芽腫の治療として、CSI約20Gyが有効である可能性が考えられる。

1. Kramer K, et al. J Neurooncol. 2010; 97: 409-418.　2. Berlanga P, et al. Eur J Cancer. 2021; 144: 1-8.　3. Desai AV, et al. Pediatr Blood Cancer. 2023; 70: e30227.

表１　神経芽腫の初発時における患者背景

	症例１	症例２	症例３
年齢	２歳２か月	３歳８か月	３歳11か月
性別	男児	女児	男児
原発巣	左副腎	左後縦隔	後腹膜
遠隔転移	骨髄、多発骨	多発骨	骨髄、多発骨
MYCN	増幅なし	増幅なし	増幅なし
INSS	Stage 4	Stage 4	Stage 4
初発時治療	多剤併用化学療法 ７コース ＋ 大量化学療法 （BU＋MEL） 自家末梢血 幹細胞移植 ＋ KIRリガンド不一致 CBT	多剤併用化学療法 ６コース ＋ 大量化学療法 （IFO＋MEL） 自家末梢血 幹細胞移植 ＋ KIRリガンド不一致 CBT	多剤併用化学療法 14コース ＋ 大量化学療法 （BU＋MEL） 自家末梢血 幹細胞移植 ＋ KIRリガンド不一致 CBT

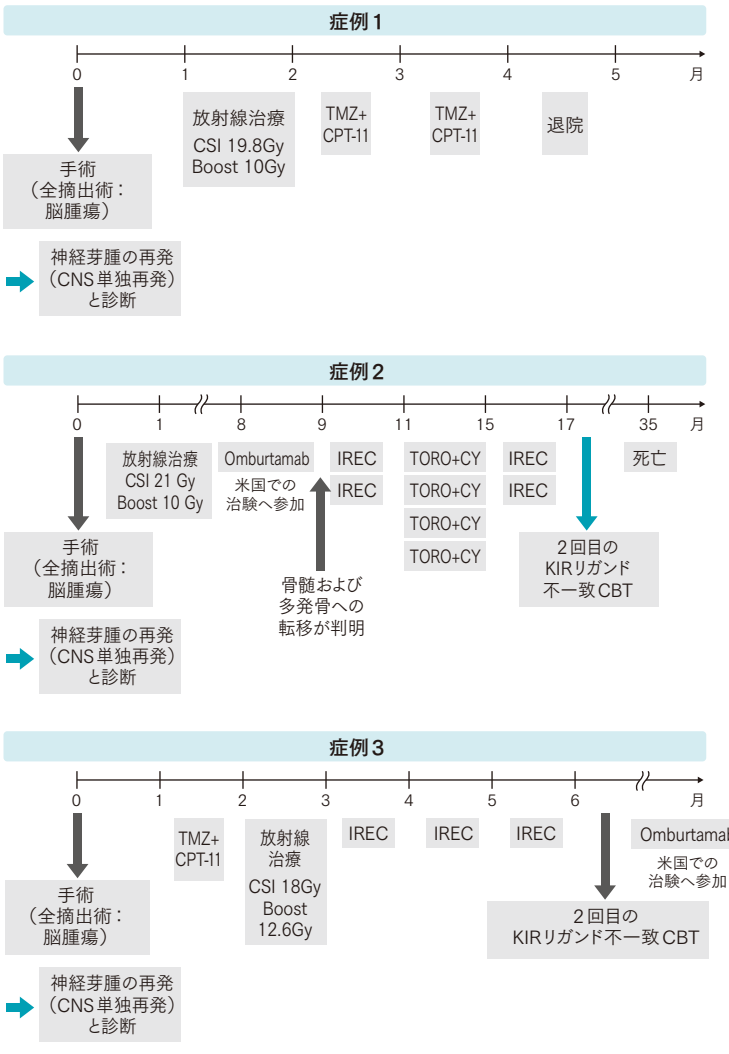
BU：ブスルファン、IFO：イホスファミド、INSS：国際神経芽腫病期分類、MEL：メルファラン

表２　KIR-リガンド不一致CBTの概要

	症例１	症例２	症例３
移植片	UR-CB	UR-CB	UR-CB
輸注細胞数	NCC: 0.74×10^8/kg, CD34+: 0.16×10^6/kg	NCC: 0.74×10^8/kg, CD34+: 0.23×10^6/kg	NCC: 0.59×10^8/kg, CD34+: 4.1×10^6/kg
HLA	4/6血清学的一致 5/8アレル一致	4/6血清学的一致 5/8アレル一致	5/6血清学的一致 6/8アレル一致
KIRリガンド不一致	HLA-C1C2→C1C1	HLA-C1C2→C1C1	HLA-C1C2→C1C1
前処置	FLU 125mg/m²＋ MEL 140mg/m² ＋TBI 2Gy	FLU＋MEL＋ ETP＋ATG	MEL 180mg/m² ＋TBI 12Gy
GVHD予防	タクロリムス＋ 短期MTX	タクロリムス＋ 短期MTX	タクロリムス＋ 短期MTX
GVHD	徴候なし	徴候なし	徴候なし

ATG：抗胸腺グロブリン、ETP：エトポシド、FLU：フルダラビン、GVHD：移植片対宿主病、MEL：メルファラン、MTX：メトトレキサート、NCC：有核細胞数、TBI：全身放射線照射、UR-CB：非血縁者臍帯血

図　CNS単独再発後の経過



CPT-11：イリノテカン、CSI：全脳全脊髄照射、CY：シクロホスファミド、IREC：イリノテカン＋エトポシド＋カルボプラチン TMZ：テモゾロミド、TOPO：トポテカン

高リスク神経芽腫に対して臍帯血移植後にジヌツキシマブを投与した３例

師川 紘一，他．長野県立こども病院 血液腫瘍科

結論

臍帯血移植（CBT）後の高リスク神経芽腫において、重大な有害事象［移植片対宿主病（GVHD）を含む］を認めることなく、ジヌツキシマブ治療を完遂できる可能性が示唆された。

〈背景〉高リスク神経芽腫の維持療法では、抗GD2抗体を用いた免疫療法が施行されるが、CBT後に抗GD2抗体を投与した報告は限られている。

〈方法〉以下の高リスク神経芽腫患者３例において、強度減弱前処置［フルダラビン（Flu）、メルファラン（L-PAM）、全身放射線照射（TBI）2Gy］によるKIR（killer-cell immunoglobulin-like receptor）リガンド不一致同種CBTを施行し、GVHD予防として短期メトトレキサート（MTX）およびタクロリムス（Tac）を投与した。その後、ジヌツキシマブ治療を開始した。

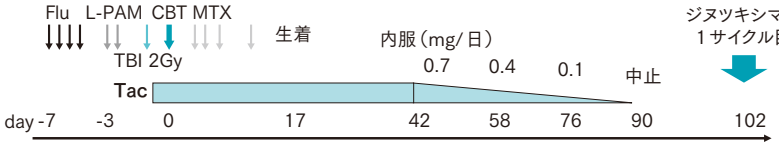
- 症例１：７歳男児、原発巣不明、Stage M（多発肝転移、骨髄転移）、*MYCN*増幅なし
- 症例２：６歳男児、後腹膜原発、Stage M（肝転移、全身骨転移、骨髄転移）、*MYCN*増幅なし
- 症例３：４歳男児、右後腹膜原発、Stage M（多発肝転移、全身骨転移、骨髄転移）、*MYCN*増幅なし

〈結果〉CBT前の治療は、症例１が化学療法24コースおよび自家末梢血幹細胞移植、症例2/3がJN-H-20 HRプロトコール[1]に準じた化学療法であった。CBT後、症例１はGVHD症状を認めず（図１）、90日目にTacを中止した。102日目にジヌツキシマブ治療を開始し、1～2サイクル目の経過は図２のとおりであった。症例２は最大Grade IIのGVHD（皮膚、下痢など）を認め、改善を確認後、CBT後111～134日目に陽子線治療を施行した。133日目にはTacを中止し、157日目にジヌツキシマブ治療を開始した。症例３は、最大Grade IIIのGVHD（皮膚、下痢など）を認めたためCBT後28～186日目にプレドニゾロンを併用し、改善を確認後、CBT後138～160日目に陽子線治療を施行した。213日目にジヌツキシマブ治療を開始したが１時間後に疼痛が増強し、ジヌツキシマブの投与速度を50％に減速した。Tacはジヌツキシマブ治療１サイクル目を施行中に中止した。3症例全例で抗GD2抗体療法６サイクルを完遂した。
ジヌツキシマブ治療終了後の治療効果判定は、症例１および３で完全奏効（CR）、症例２で部分奏効（PR；後腹膜腫瘤の集積残存）であり（表）、有害事象の発現状況は表のとおりであった。

〈考察〉ジヌツキシマブによる有害事象の発現率は、1サイクル目で最も高く、サイクルが進むにつれて低下することが報告されている[2]。当院の3症例でも同様の傾向が示され（表）、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤/IL-2製剤と併用する初回治療で最も注意を要すると考えられた。
また、ハプロ移植後のジヌキシマブβ投与（低用量IL-2皮下注併用）された43例の過去の報告[3]と本症例を比較して、GVHDを誘発するリスクは低く、安全に治療可能であることが示唆されたが、CBT後のジヌツキシマブ治療について国内の情報が少ないため、今後のデータ蓄積が望まれる。

1. jRCTs041210034. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210034（2025年１月閲覧）　2. Ladenstein R, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 1617-1629.
3. Flaadt T, et al. J Clin Oncol. 2023; 41: 3135-3148.

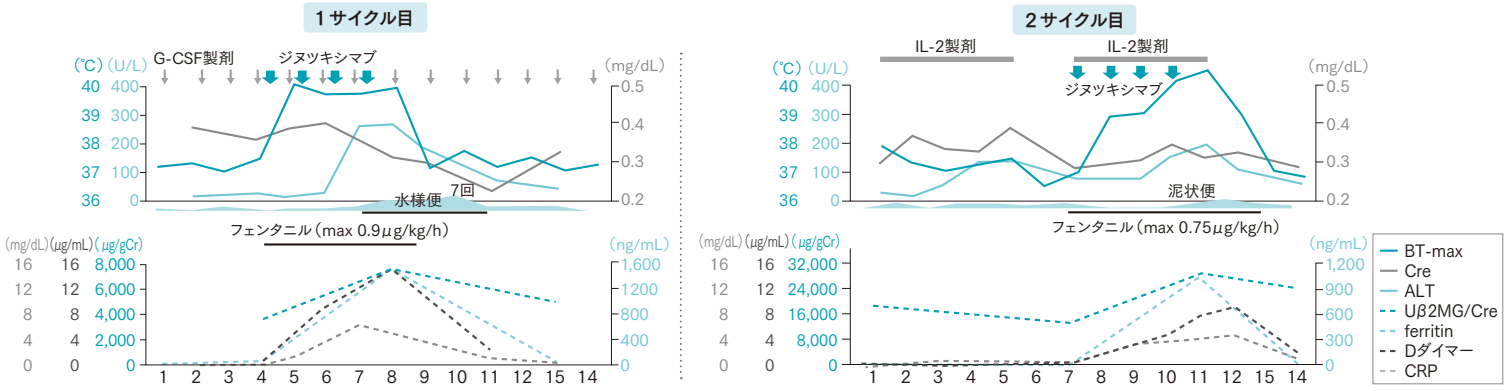
図１　症例１：CBT後の経過



臍帯血移植：HLA GVHD方向 7/8合致、拒絶方向7/8合致、KIRリガンド不一致
有核細胞数：5.46×10^7個/kg、CD34陽性細胞数：0.63×10^5個/kg

HLA：ヒト白血球抗原

図２　症例１：ジヌツキシマブ投与中の経過（１、２サイクル目）



ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、BT-MAX：最高体温、Cre：クレアチニン、CRP：C反応性蛋白、Uβ2MG：尿中β２マイクログロブリン、ferritin：フェリチン

表　３症例のまとめ

	症例１	症例２	症例３
ジヌツキシマブ治療終了後の状態	CR	PR（後腹膜腫瘤の集積残存）	CR
ジヌツキシマブ治療有害事象 発熱	1, 2サイクル：Grade 3 3サイクル以降：Grade 1	1, 2サイクル：Grade 3 3サイクル以降：Grade 1	全サイクル：Grade 3
疼痛	1, 2サイクル：FRS 5 3サイクル以降：FRS 0	1サイクル：FRS 5 3サイクル以降：FRS 0	1, 4サイクル開始時に痛み強く、ジヌツキシマブ減速して対応
下痢	1サイクル：Grade 3 2サイクル以降：Grade 1	1サイクル：Grade 3 2サイクル以降：Grade 1	1, 2, 4, 5サイクル：Grade 3 3, 6サイクル：Grade 1
肝障害	1, 2, 4, 6サイクル：Grade 3 3, 5サイクル：Grade 1	1, 2, 4, 6サイクル：Grade 3 3, 5サイクル：Grade 1	3サイクル：Grade 3 他サイクル：Grade 1
毛細血管漏出症候群	全サイクル：Grade 1	1, 5サイクル：Grade 2 他サイクル：Grade 1	全サイクル：Grade 2
GVHD	なし	なし	皮膚 Grade 1 1, 2サイクル開始時に一過性

単一施設で過去16年間に経験した前駆B細胞性リンパ芽球性リンパ腫12症例の検討

長友 公美絵, 他. 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科/筑波大学附属病院 小児科*　　*：現所属

結論 本研究において、前駆B細胞性リンパ芽球性リンパ腫（B-LBL）の初発症状は多彩であり、診断に苦慮するケースが多かった。また、B-LBLにおいてFDG（^{18}fluoro-2-deoxyglucose）-PET/CT検査は有用であり、治療前のstagingや治療効果判定に活用することで侵襲的な介入を回避できる可能性が示唆された。

〈背景〉B-LBLはLBLの20～30％を占める希少疾患であり[1]、臨床的特徴や経過に関する報告は少ない。また、LBLを含む小児非ホジキンリンパ腫におけるFDG-PET/CT検査の有用性について、十分なエビデンスは得られていない。

〈方法〉2008年4月～2024年3月に埼玉県立小児医療センターでB-LBLと病理診断された15歳未満の症例の診療情報をレトロスペクティブに収集し、評価した。

〈結果〉評価対象12例の患者背景は**表1**のとおりであり、発症時年齢中央値（範囲）は8.7歳（1.4-14.8）であった。全例が進行期（stage III：7例、stage IV：5例）であり（**表1**）、stage IVの5例はいずれも骨髄浸潤を認めたが中枢神経系浸潤はみられなかった。治療中の合併症としてメトトレキサート（MTX）白質脳症4例、骨壊死3例、晩期合併症1例（MTX白質脳症後の左手筋力低下残存）を認めた。12例中9例は治療を完遂して完全寛解（CR）を維持、3例は維持療法中であるが寛解を維持している。
初発症状は多彩であり（**表2**）、初発症状出現から診断までの期間中央値（範囲）は48.5日（21-117）であった。12例中9例が骨病変を有し、このうち7例は骨破壊を伴っていた（**表2**）。頭部～頸部の病変は12例中10例で認めた。
FDG-PET/CT検査は12例中10例で施行された。主な目的は治療中の効果判定であったが、近年に検査を実施した3例では治療前のstagingも目的としていた（**表3**）。FDG-PET/CT検査を施行した10例中6例でMRI画像上の残存病変を認めたがFDG-PET/CT検査の結果は陰性であり（**表3**）、追加切除や化学療法の強化は行われなかった。また、生検による追加検査を回避できた症例も存在した。

〈考察〉既報[2]のとおり、本研究においても頭部～頸部の病変を有する症例が12例中10例（83％）と多かった。しかし初発症状は多彩であり（**表2**）、診断に至るまでの期間が長かったことから、B-LBLは希少性が高く多彩な臨床症状を有するため診断に苦慮する疾患であることが示唆された。また、本研究では骨病変を有する9例中7例（78%、**表2**）で骨破壊を伴っており、B-LBLに特徴的な所見と考えられた。
FDG-PET/CT検査は、造影CT検査やMRI検査で検出困難な病変を検出しup stagingに寄与すること[3]、高感度に骨髄病変を検出できること[4]が報告されている。また小児バーキットリンパ腫の報告では、FDG-PET/CT検査の結果が陰性であれば、他のモダリティで残存病変が疑われる場合でも残存病変の切除や生検を回避できる可能性が示されている[5]。本研究でも同様の結果が得られ、全例でCR/寛解を維持している。以上より、B-LBLにおける治療前のstagingや治療効果判定にFDG-PET/CT検査が有用であることが示唆された。

1. Burkhardt B, et al. Br J Haematol. 2019; 185: 1158-1170.　2. Kroeze E, et al. Cancers (Basel). 2022; 14: 3895.　3. McCarten KM, et al. Pediatr Radiol. 2019; 49: 1545-1564.
4. Cheng G, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40: 1141-1145.　5. Bailly C, et al. Front Med (Lausanne). 2014; 1: 54.

表1 患者背景

	N=12
発症時年齢 中央値（範囲）、歳	8.7（1.4-14.8）
男/女	4/8
Murphy分類	
stage I	0
stage II	0
stage III	7
stage IV	5
治療	
NHL-BFM95	9
JPLSG-NHL-03	1
JPLSG-NHL-14	2
観察期間中央値、日	3,356
転帰	
CR	9
維持療法中	3

表2 初発症状

症例	診断時年齢（歳）	性別	初発症状	診断までの期間（日）	Stage	骨髄	CNS	LN	皮膚	骨	肝臓	脾臓	腎	膵臓	性線	その他
1	1.4	M	腹部膨満	42	IV	+					+	+				
2	2.4	F	眼瞼腫脹、口角下垂、嘔吐	21	IV	+		+			+		+		卵巣	傍胸椎
3	4.2	F	左下顎痛	96	IV	+		+		+			+		卵巣	
4	6.0	F	発熱、右股関節痛	22	IV	+		+		+						
5	10.6	M	腰背部痛	54	IV	+				+						
6	6.7	M	左精巣腫大	30	III					+		+		+	精巣	
7	7.8	F	発熱、両膝関節痛	61	III					+						
8	9.6	F	右頬部腫脹	18	III			+		+			+			
9	9.7	F	右眼球突出、複視、右頬部腫脹	73	III					+			+			硬膜
10	11.5	F	右頬部腫脹、口腔内腫瘍	43	III			+		+						
11	11.7	F	下腹部痛、発熱	117	III			+								
12	14.8	M	歯痛、歯肉腫脹	66	III			+		+			+	+		

■所見あり ■骨破壊あり　CNS：中枢神経系、LN：リンパ節

表3 FDG-PET/CT検査の実施状況・結果

症例	診断時年度	診断時年齢（歳）	Stage	主たる病変部位	治療前staging	治療中効果判定	治療終了後	他画像モダリティとの結果の乖離
3	2008	4.2	4	下顎骨、肋骨、LN				
8	2010	9.6	3	左上顎骨、腎		+		MRI残存あり、PET陰性 →生検 陰性
10	2010	11.5	3	上顎洞、肋骨、LN		+		MRI残存あり、PET陰性
9	2011	9.7	3	上顎洞、肋骨		+		MRI残存あり、PET陰性
6	2012	6.7	3	精巣、肋骨		+		エコー/MRI残存あり、PET陰性 →生検 陰性
1	2014	1.4	4	肝、脾、骨髄				
12	2017	14.8	3	下顎骨、腎、LN		+		MRI残存あり、PET陰性
7	2018	7.8	3	脛骨、頭頂骨、腸骨		+		MRI残存あり、PET陰性
2	2022	2.4	4	側頭骨、多発LN		+	+	
4	2022	6.0	4	大腿骨、椎体、骨髄	+*	+	（維持療法中）	*骨髄にFDG集積あり
5	2023	10.6	4	椎体など多発骨	+	+	（維持療法中）	
11	2023	11.7	3	多発LN	+	+	（維持療法中）	

*：院内にFDG-PET/CT設備がなく、外部医療機関へ撮影を委託
LN：リンパ節、MRI残存あり：拡散制限または造影効果を有する病変

当院におけるグルカルピダーゼの使用経験について

萱谷 理秀, 他. 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児血液・腫瘍内科

結論

当院でグルカルピダーゼを投与した16例をレトロスペクティブに評価した。グルカルピダーゼ投与後の大量メトトレキサート（HD-MTX）療法再施行は、患者に応じて要否を検討する必要はあるものの、大きな問題なく実施可能と考える。
グルカルピダーゼの投与基準については、海外の基準との違いがある点を踏まえて、今後のさらなる検討が必要である。

〈背景〉本邦において、グルカルピダーゼがメトトレキサート（MTX）・ロイコボリン救援療法後のMTX排泄遅延時の解毒剤として2024年1月に発売されてから約1年が経過した。しかし、グルカルピダーゼの投与基準やグルカルピダーゼ投与後のHD-MTX療法再施行に関する指針は定められていない。

〈方法〉当院で2015年1月～2024年11月にHD-MTX療法*後のMTX排泄遅延に対しグルカルピダーゼを投与した16例（治験・拡大治験での投与例を含む）の診療録をレトロスペクティブに評価した。MTX排泄遅延は、グルカルピダーゼ電子添文に記載の基準（表1）[1]に基づき判定した。

＊：急性リンパ性白血病（ALL）3g/m²を24時間投与 / 5g/m²を24時間投与
非ホジキンリンパ腫（NHL）3g/m²を3時間投与 / 3.5g/m²を3時間投与 / 8g/m²を4時間投与
骨肉腫（OS）12g/m²を4時間投与
髄芽種（MB）5g/m²を24時間投与

〈結果〉患者背景は表2のとおりであり、グルカルピダーゼ投与開始時のMTX投与開始後時間中央値は45時間、血中MTX濃度中央値［範囲］は5.20μmol/L［1.02-19.03］であった。グルカルピダーゼ投与開始時の血中MTX濃度が高いほど、グルカルピダーゼ投与後のMTX排泄（血中MTX濃度：0.2μmol/L以下）までの時間は長い傾向があり、特に10μmol/L以上の患者で時間を要した（図）。
MTX排泄後、16例中8例（9回）でHD-MTX療法を再施行し、そのうち5例（5回）で担当医師判断による減量を行った（表3）。また、HD-MTX療法を再施行した8例中7例がグルカルピダーゼ再投与を要するMTX排泄遅延を認めず、治療継続中である。

〈考 察〉海外のコンセンサスガイドライン[2]におけるグルカルピダーゼの投与基準は、本邦の基準（表1）[1]と異なり、血中MTX濃度がMTX投与開始から42時間後に10μmol/L以上、48時間後に5μmol/L以上の場合に投与することとされている。海外の基準に基づくと、今回評価した16例（18回）の多くがグルカルピダーゼ投与対象外となる。そのため、グルカルピダーゼの投与基準についてはさらなる検討が必要である。
グルカルピダーゼ投与後のHD-MTX療法再施行については、13例中11例でグルカルピダーゼ再投与を要するMTX排泄遅延を認めずに完遂したと報告がある[3]。当院でもHD-MTX療法を再施行した8例中7例が継続中との結果を踏まえると、グルカルピダーゼ投与後のHD-MTX療法再施行は、患者に応じて要否を検討する必要はあるものの、大きな問題なく実施可能と考える。

1. メグルダーゼ®静注用1000電子添文［2024年11月改訂（第3版）］ 2. Ramsey LB, et al. Oncologist. 2018; 23: 52-61.
3. Christensen AM, et al. Cancer. 2012; 118: 4321-4330.

表1 グルカルピダーゼ投与の目安となる血中MTX濃度

メトトレキサート投与開始後時間	急性腎障害の徴候なし	急性腎障害の徴候あり
24時間	50μmol/L以上	
42時間	5μmol/L以上	1μmol/L以上
48時間	2μmol/L以上	0.4μmol/L以上

メグルダーゼ®静注用1000電子添文［2024年11月改訂（第3版）］
5. 効能又は効果に関連する注意より抜粋

表2 患者背景

投与回数［投与症例数］	18回［16例］
年齢（中央値［範囲］）	9.2歳［1.5-79］
性別（男：女）	12回：6回
診断名	ALL：9回、NHL：4回、OS：4回、MB：1回
グルカルピダーゼ投与開始時のMTX投与開始後時間	
中央値	45時間
詳細	42時間：9回、48時間：6回、72時間：1回、96時間：1回、192時間：1回
グルカルピダーゼ投与時の血中MTX濃度	
中央値［範囲］	5.20μmol/L［1.02-19.03］

図 グルカルピダーゼ投与後のMTX排泄までの時間（グルカルピダーゼ投与開始時のMTX投与後時間が42時間/48時間の場合）

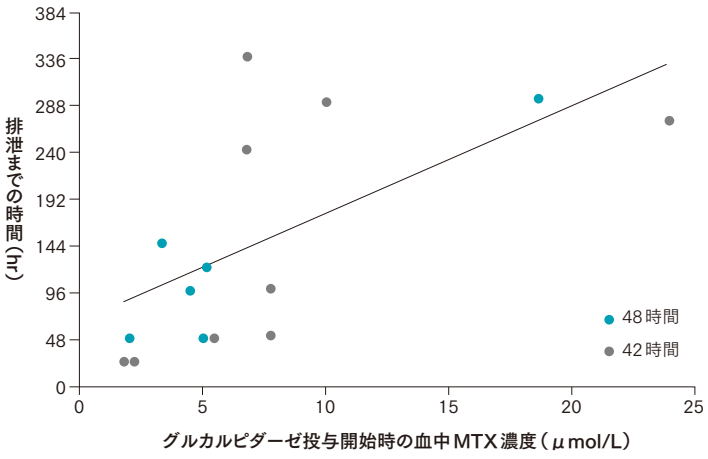


表3 HD-MTX療法の再施行

Case	原疾患	HD-MTX療法の総施行回数	HD-MTX療法の残施行回数	HD-MTX療法の再施行	再施行時にMTX減量
1-1	OS	10	5	○	×
1-2	OS	10	3	○	○
2	OS	10	9	○	○
3	OS	10	7	○	×
4	ALL	4	3	○	×
5	ALL	2	1	○	○
6	ALL	2	1	○	○
7	ALL	2	1	○	○
8	ALL	2	1	○	×
9	MB	5	2	×	×
10	HNL	4	2	×	×
11	NHL	4	3	×	×
12	NHL	3	1	×	×
13	ALL	2	0	×	×
14	ALL	2	1	×	×
15	NHL				
16	ALL				

■ 推奨量でHD-MTX療法施行
□ 減量してHD-MTX療法施行
15、16は他院症例で追跡不能

急性リンパ性白血病診断時のeGFR低値と長期予後について

柳 将人, 他. 札幌北楡病院 小児思春期科

結論

小児急性リンパ性白血病（ALL）において、診断時の推算糸球体濾過量（eGFR）＜90mL/min/1.73m²の患者のうち、既知の予後不良因子*1を有さない患者の一部で再発を認めた。それらの因子*1を含めた多変量解析においても、「診断時のeGFR＜90mL/min/1.73m²」のみが有意な予後不良因子として同定された（vs 診断時のeGFR≧90mL/min/1.73m²、p＝0.0015*2）。今回は少数例の解析のため原因の特定は困難であり、大規模コホートでのさらなる検証が求められる。

〈背景〉小児ALLは、予後予測因子に基づく治療の層別化により治療成績が向上している。当科では小児の幹細胞移植施行患者[1]や固形腫瘍患者[2]における長期生存例のeGFRを用いて、長期的にみた腎障害のリスク因子などを評価してきた。今回は、ALL診断時のeGFRと治療成績の関連について検討した。

〈方法〉2007年4月～2023年3月に札幌北楡病院 小児思春期科で治療を受けたALL患者134例の診療録をレトロスペクティブに評価した。主要評価項目は、eGFRの程度および全生存（OS）率であった。

〈結果〉患者背景は**表1**のとおりであり、初発時年齢中央値（範囲）は6.7歳（0.3-24.0）、疾患の内訳はB細胞性ALL 109例（BCP-ALL 107例、成熟B細胞性ALL 2例）、T細胞性ALL 19例、混合型 6例であった。診断時のeGFRが≧90 mL/min/1.73m²の患者（eGFR≧90群）は108例、＜90mL/min/1.73m²の患者（eGFR＜90群）は25例であり、全体集団のeGFR中央値（範囲）は111.21mL/min/1.73m²（14.8-170.5）であった（**表1**）。初回治療は**表2**のとおりであった。
全体集団における5年OS率［eGFR≧90群89.5% vs ＜90群54.9%（以降同順）、p＝0.0000020*3］および5年無イベント生存（EFS）率（84.6% vs 43.6%、p＝0.0000010*3）はeGFR≧90群で＜90群より有意に高く（**図1**）、BCP-ALL集団（eGFR≧90群93例、＜90群13例）の5年OS率（93.4% vs ＜90群69.2%、p＝0.00026*3）および5年EFS率（87.8% vs 53.8%、p＝0.00047*3）においても同様であった（**図2**）。BCP-ALL集団のOSについて多変量解析を行ったところ、「診断時のeGFR＜90 mL/min/1.73m²」のみが有意な予後不良因子として同定された（vs 診断時のeGFR≧90mL/min/1.73m²、p＝0.0015*2）。また、BCP-ALL集団における5年間のイベント累積発生率を評価した結果、治療関連死亡は両群で同程度であったが、再発はeGFR＜90群（40.2%）で≧90群（8.2%）より有意に高かった（p=0.00057*3）。
上記の結果を踏まえ、全体集団におけるeGFR＜90群の経過を確認したところ、25例中12例で再発を認め、このうち9例は治療中の再発であった。さらに、全体集団の再発例におけるeGFRの推移に着目してみると、eGFRは第一寛解期に診断時からの改善を認めたが、再発時に再び低下していた。

〈考察〉「診断時のeGFR＜90mL/min/1.73m²」が予後不良因子として同定された。しかし、eGFR＜90群において腎浸潤や腫瘍崩壊症候群、治療関連死亡などが多い傾向は認められなかった。再発例のeGFRの推移を踏まえると、腫瘍の増生とeGFRの低下が相関している可能性が考えられた。

1. Ukeba-Terashita Y, et al. Pediatr Blood Cancer. 2019; 66: e27478.　2. Sano H, et al. Pediatr Int. 2022; 64: e15373.

＊1：①10歳以上 ②HHD（high-hyperdiploid；超高二倍体）、*ETV6-RUNX1*融合遺伝子いずれも非陽性 ③白血球数（WBC）≧50,000/μL ④PPR（プレドニゾロン poor responder）
＊2：層別log-rank検定
＊3：log-rank検定

表1　患者背景

	例数（N=134）
性別（男/女）	72/62
初発時年齢（歳）、中央値（範囲）	6.7（0.3-24.0）
疾患	B細胞性ALL：109 {Ph＋ALL；7、MLL＋ALL；3、成熟B細胞性ALL；2 T細胞性ALL：19 混合型：6 {B＋M＋；1、T＋M；4、B＋T；3
診断時のeGFR（mL/min/1.73m²）、中央値（範囲）	111.21（14.8-170.5） {≧90：108 {＜90：25

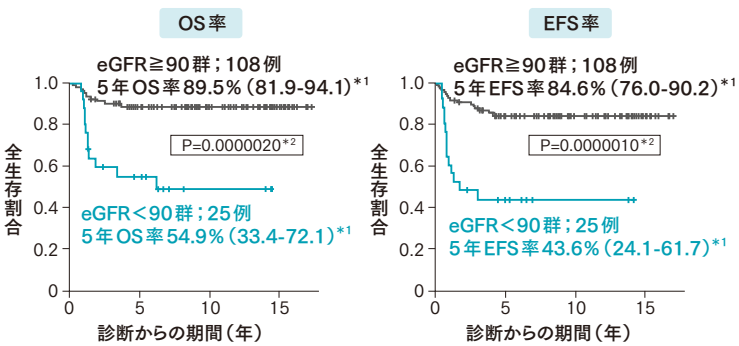
B：B細胞性、M：骨髄性、MLL：mixed lineage leukemia遺伝子、
Ph：フィラデルフィア染色体、T：T細胞性

表2　初回治療の詳細

疾患	例数（N=134）
BCP-ALL　107例	JACLS ALL-02：34例（SR 18、ER 6、HR 11） JPLSG ALL-B12：61例（SR 39、IR 19、HR 3） MILL-03：2例、MLL-10：2例、MLL-17：1例 JACLS Ph ALL-04：1例、Ph ALL-10：1例 JPLSG ALL-Ph13：2例、JPLSG ALL-Ph18：2例
成熟B細胞性ALL　2例	JPLSG B-NHL-14：2例
T細胞性ALL　19例	JACLS ALL-02：8例（ER 1、HR 4、T3）、ALL-97：1例 JPLSG ALL-T11：10例（SR5、HR 2、VHL 3）
混合型　6例	JACLS ALL-02：4例（ER3、HR1） JPLSG ALL-T11：2例（HR 2）
第一寛解期での同種移植	14例

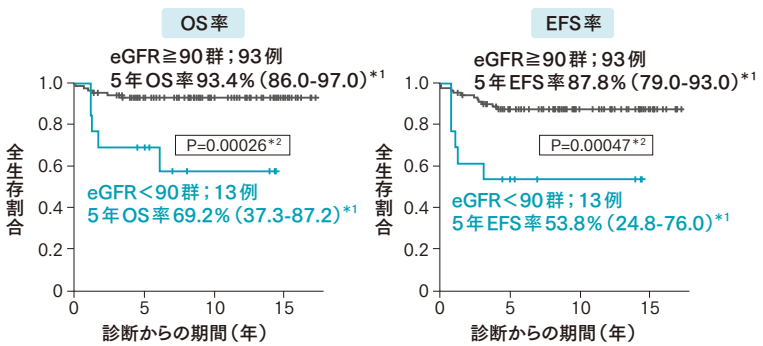
ER：超高リスク、HR：高リスク、IR：中間リスク、SR：標準リスク、T：T細胞性、VHR：超高リスク

図1　全体集団におけるOS率、EFS率



＊1：（ ）内の数値はいずれも95%CIを示す
＊2：log-rank検定

図2　BCP-ALL集団におけるOS率、EFS率



＊1：（ ）内の数値はいずれも95%CIを示す
＊2：log-rank検定

大量メトトレキサート療法後のMTX排泄遅延に対するグルカルピダーゼの使用経験

橋本 紗和，他．神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科

結論

グルカルピダーゼは大量メトトレキサート（HD-MTX）療法後のメトトレキサート（MTX）排泄遅延に有効であり、MTXに起因した急性腎障害の改善にもつながった。MTX排泄遅延後のHD-MTX療法再開については、投与量や時期に関する明確な基準がないため、予後や合併症リスクを考慮して検討する必要がある。本症例においては、初回MTX投与量の1/3に減量して再開し、治療を安全に完遂できた。

〈背景〉HD-MTX療法後のMTX排泄遅延は、骨髄抑制や肝障害などの重篤な副作用を引き起こす。グルカルピダーゼは、MTX・ロイコボリン救援療法によるMTX排泄遅延時にMTXを加水分解する酵素製剤であり、本邦では2024年1月より実臨床で使用可能となった。
実臨床における、JCCG LLB-NHL03プロトコール[1]に準じた治療中に発現したMTX排泄遅延に対するグルカルピダーゼの使用経験を報告する。

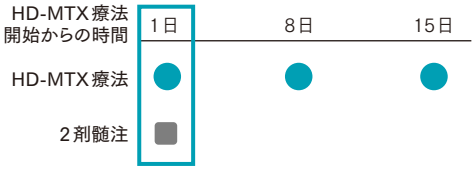
〈方法〉JCCG LLB-NHL03プロトコールは寛解導入相、早期強化相、中枢神経（CNS）予防相、再寛解導入相、維持療法相で構成され、HD-MTX療法はCNS予防相の治療として施行されている。本プロトコールに準じてHD-MTX療法を施行し、MTX排泄遅延および急性腎障害を認めたB細胞性リンパ芽球性リンパ腫（stage Ⅱ）の9歳男児に対し、グルカルピダーゼを投与した。（**図1**）。

〈結果〉本患者は、JCCG LLB-NHL03プロトコールに準じた治療を開始後、寛解導入相で完全寛解に至った。早期強化相後に腎機能が正常であることを確認した上でCNS予防相に移行したが、初回HD-MTX療法（MTX：3.0g/m²）の開始から48時間後にMTX排泄遅延（血中MTX濃度：14.1 μmol/L）および急性腎障害（血清クレアチニン：1.33mg/dL、eGFR：40mL/min/1.73m²）を認めた（**表**）。HD-MTX療法開始前にMTX排泄遅延の原因となる薬剤は内服しておらず、発熱や低アルブミン血症、胸腹水の貯留などもみられなかった。
支持療法の強化を行い、HD-MTX療法開始から54時間後にグルカルピダーゼを投与したところ72時間後（グルカルピダーゼ投与後24時間）には血中MTX濃度が3.5 μmol/L、10日後に0.2 μmol/Lまで低下し（**表**、**図2**）、支持療法を終了した。なお、急性腎障害は腹部エコーで腎実質輝度亢進を軽度に認めたが、腎盂拡張や腹水貯留、腎腫大を認めなかったことからMTX起因と判断した。急性腎障害もグルカルピダーゼ投与後に徐々に改善した。
安全面を考慮して再寛解導入相を先行し（**図2**）、腎機能の正常化を確認後、MTXを1.0g/m²に減量してHD-MTX療法を再開したが、MTX排泄遅延や急性腎障害は認めなかった。現在は、寛解状態で維持療法を継続中であり、腎性高血圧に対する降圧剤の投与も終了している。

〈考察〉海外では、グルカルピダーゼ投与後にHD-MTX療法を再開した11例全例が重篤なMTX毒性を認めることなく治療を完遂でき、再開時のMTXは8/11例で減量あり、3/11例で減量なしであったとの報告がある[2]。しかし、HD-MTX療法再開時のMTX投与量に明確な基準はなく、疾患予後や合併症のリスクを考慮して判断する必要がある。本症例は初回MTX投与量の1/3に減量して再開し、排泄遅延を発現することなく、治療を安全に完遂することが可能であった。

1. Sekimizu M, et al. Acta Med Okayama. 2018; 72: 427-430.　2. Vila R, et al. EJHaem. 2023; 4: 1052-1058.

図1 CNS予防相の投与スケジュール



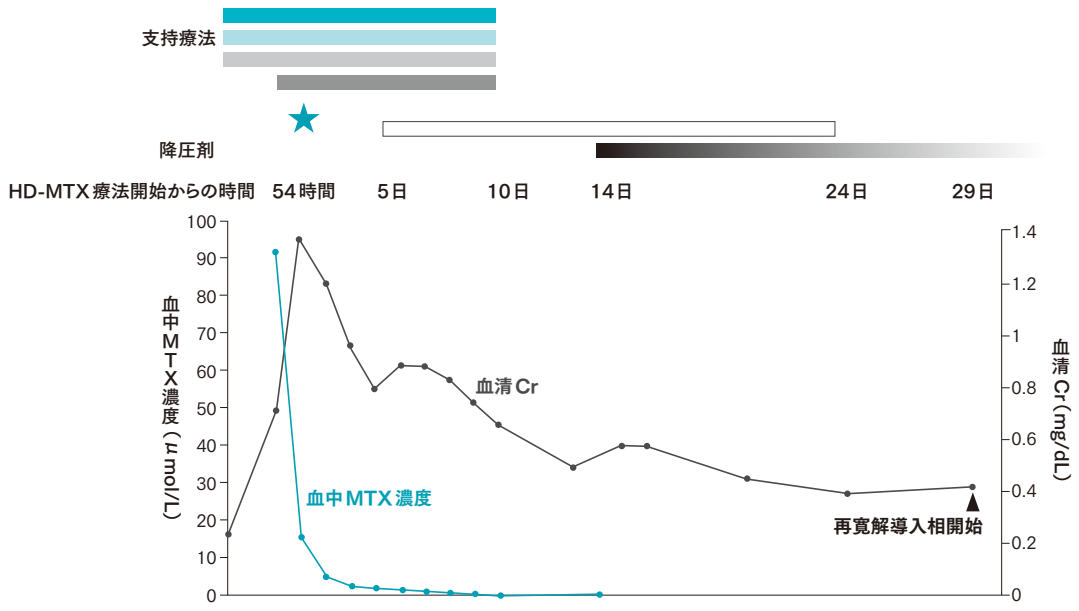
HD-MTX療法：3.0g/m² 24時間点滴静注
2剤髄注：MTX+ヒドロコルチゾン（HDC）髄中
（3歳以上：MTX12mg、HDC25mg）

表 初回HD-MTX療法開始後の臨床検査値の推移

グルカルピダーゼ★

HD-MTX療法開始からの時間	-1日	0日	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間	6日	10日	14日	24日	29日	単位
血清クレアチニン	0.2		0.68	**1.33**	1.16	0.93	0.77	0.86	0.65		0.41	0.44	（mg/dL）
eGFR	240			40	44			58	76		118		（mL/min/1.73m²）
血中MTX濃度			91.2	**14.1**	3.5	1.6	0.8	0.5	0.2	0.1			（μmol/L）
MTX危険基準値			＞100	＞1	≧0.1（0.2）								（μmol/L）

図2 グルカルピダーゼ投与後の経過



NaHCO3：炭酸水素ナトリウム

2025年3月