

記録集

第 67 回

日本小児血液・ がん学会学術集会

福岡国際会議場

2025年11月19日(水) → 21日(金)

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

大原薬品工業株式会社



福岡国際会議場
FUKUOKA
INTERNATIONAL
CONGRESS CENTER

福岡国際会議場
FUKUOKA INTERNATIONAL CONGRESS CENTER

P
↑

30
km/h

BS-3

再発/難治性神経芽腫に対するCD3陰性NK様細胞(GAIA-102)の安全性および有効性:併用コホートの中間報告

石本 健太^{1,2}, 川久保 尚徳¹, 原田 結², 米満 吉和², 田尻 達郎¹ 他.

1九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 2九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学

4

OS7-8

小児・若年成人急性リンパ性白血病における寛解導入療法後の血清γグロブリン値の変化

石垣 隆介 他. 札幌北楡病院 小児思春期科(現在:山形市立病院済生館 小児科)

5

OS8-3

ペグアスパルガーゼ投与後に重症膵炎と可逆性後頭葉白質脳症を合併した小児急性リンパ性白血病の一例

根本 広樹 他. 筑波大学附属病院 小児内科

6

OS12-1

L-アスパラギナーゼによる急性膵炎後に生じた膵仮性嚢胞に対し超音波内視鏡下嚢胞ドレナージを施行した一例

野中 滉久 他. 群馬大学大学院 医学系研究科 小児科学分野

7

OS12-2

アスパラギナーゼに対する薬物アレルギーと薬物耐性に関わる免疫応答

原(野上) 愛 他. 就実大学 薬学部 薬効解析学分野

8

OS36-1

小児がん患者における大量メトトレキサート療法に関連する急性有害事象:単施設研究

川上 優吾 他. 新潟県立がんセンター 新潟病院 小児思春期・血液腫瘍科

9

OS36-4

BCP-ALL治療中にwalled-off necrosisを伴う再燃性Asparaginase関連壊死性膵炎を発症した14歳男子例

中林 ふづき 他. 日本大学医学部 小児科学系小児科学分野

10

P23-1

抗GD-2免疫療法中に赤血球輸血を頻回に必要とした高リスク神経芽腫の一例

金光 喜一郎 他. 岡山医療センター 小児科

11

再発/難治神経芽腫に対するCD3陰性NK様細胞 (GAIA-102) の安全性および有効性：併用コホートの中間報告

石本 健太^{1,2}, 川久保 尚徳¹, 原田 結², 米満 吉和², 田尻 達郎¹ 他. 1九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 2九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学

結論

再発/難治神経芽腫患者を対象とした探索的試験 (NCT05608148) の併用コホートにおいて、GAIA-102とジヌツキシマブ (抗GD2抗体薬)、テセロイキン (IL-2製剤) を含む本レジメンでは用量制限毒性 (DLT) は認められず、抗腫瘍効果を示唆する所見が得られた。GAIA-102は再発/難治神経芽腫に対して、今後さらに臨床的検証を進める価値があると考えられる。

背景

GAIA-102は、複数の健常人ドナー由来 (他家) の末梢血単核球を原料として製造される高活性NK様細胞製剤である。本製剤は、遺伝子改変を施さないにもかかわらず、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) に類似した遺伝子発現プロファイルを示す。さらに、投与前の活性化培養を要さず、ベッドサイドで解凍後に速やかに点滴投与が可能である (off-the-shelf製剤)。前臨床研究では、小児固形がんを含む様々な固形がん細胞株に対して直接的な抗腫瘍作用が示されており、マウス大腸癌腹膜播種モデルでは、GAIA-102の投与により腫瘍に対する獲得免疫の誘導が確認されている。

方法

再発難治神経芽腫/その他の小児固形悪性腫瘍患者を対象として、国内第I相試験が2022年10月に開始され、GAIA-102の有効性および安全性が評価された (表1)。本報告では、再発難治神経芽腫患者を対象に、GAIA-102、ジヌツキシマブおよびテセロイキンを併用投与したコホートBの中間解析結果を示す (データカットオフ: 2025年10月31日)。投与スケジュールは図に示す。1サイクルは8週間で、このうちGAIA-102は、テセロイキンの投与タイミングに合わせて計2週にわたり投与した。投与頻度は、レベル1で週1回、レベル2で週2回、レベル3で週3回とした。

結果

レベル1/2には各3例、レベル3には6例の計12例が登録され、このうち9例 (レベル1/2の全症例、レベル3の3例) が有効性評価を完了した。患者背景は、年齢中央値 (範囲) 7歳 (2~15)、性別は男性4例・女性5例であり、前治療における化学療法レジメン数の中央値 (範囲) は7 (3~15) と、多治療歴の集団であった。また、抗GD2抗体治療歴を有する患者は5例であった (表2)。

安全性については、DLTは認められず、治療完遂率は100%であった。最良総合効果はCR 1例、PR 4例、SD 2例、PD (mixed response) 2例であり、客観的奏効率は55.6%、病勢コントロール率は77.8%であった (表3)。特記すべき所見として、GAIA-102投与後に全症例で一過性の末梢血好酸球増多 ($\geq 1,500$ cells/ μ L) が認められ、10,000 cells/ μ Lを超える症例もみられた。いずれも好酸球数は速やかにベースライン値まで低下し、臓器障害は認められなかった。

考察

GAIA-102は、Primary NK細胞やCAR-Tと比較して、CSF2遺伝子発現が有意に高く、腫瘍細胞に反応してGM-CSFを強く分泌することが実験的に確認されている。GM-CSFは骨髄系前駆細胞に作用し、好酸球を含む顆粒球系細胞の分化・増殖に関与するサイトカインである。本コホートで観察された一過性末梢血好酸球増多は、GAIA-102による抗腫瘍活性を反映する薬力学的指標となり得る可能性が示唆された。以上より、GAIA-102は、神経芽腫に対する新たな治療選択肢として期待され、とくに抗GD2抗体およびIL-2との併用において、その臨床的有用性が示唆される。

表1 第I相試験の各コホートの概要

コホート	併用薬	適応	投与スケジュール	試験の進行状況
A	なし (単剤療法)	バスケット試験 ^{*1}	4週×3サイクル →4ヵ月	完了
B	ジヌツキシマブ +テセロイキン (+フィルグラスチム)	神経芽腫	8週×3サイクル →6ヵ月	計画された 投与サイクルを完了 10/12例 (進行中2/12例)
C	ニボルマブ ^{*2}	神経芽腫、 ユーイング肉腫、 肝芽腫、横紋筋肉腫	コホートA と同じ	完了
D	ニボルマブ ^{*2} +テセロイキン ^{*3}	神経芽腫、 ユーイング肉腫、 肝芽腫、横紋筋肉腫	コホートA と同じ	2025年11月 に開始

*1: 対象疾患は、神経芽腫もしくはその他の小児固形悪性腫瘍 (脳腫瘍及び脳転移のある症例は除く)

*2: 本邦では神経芽腫、ユーイング肉腫、肝芽腫、横紋筋肉腫の適応なし

*3: 本邦ではユーイング肉腫、肝芽腫、横紋筋肉腫の適応なし。神経芽腫にはジヌツキシマブ (遺伝子組換え) 及びフィルグラスチム (遺伝子組換え) との併用において適応あり

図 コホートB (神経芽腫) の投与スケジュール

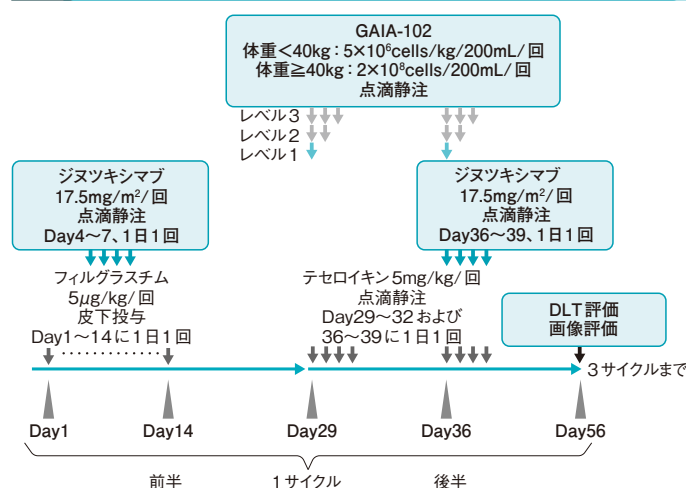


表2 コホートBの患者背景

データカットオフ: 2025年10月31日

レベル	年齢 (歳)	性別	前治療						転移部位	Curie スコア (登録時)
			化学療法 (レジメン数)	末梢血幹細胞移植	抗GD2抗体薬	手術	放射線療法	陽子線療法		
1	15	男性	10	○	○	○	○	○	骨	1
	8	女性	11	○	○	○	○	○	骨、縦隔	10
	7	男性	5	○	○	○	○	○	骨、骨髄	7
2	6	女性	7	○	○	○	○	○	骨、軟部組織	3
	10	男性	15	○	○	○	○	○	骨、リンパ節、縦隔	7
	9	女性	9	○	○	○	○	○	骨、リンパ節	2
3	2	女性	6	○	○	○	○	○	原発巣、骨	24
	7	男性	3	○	○	○	○	○	骨	3
	7	女性	4	○	○	○	○	○	骨、骨髄、肝臓	18
中央値	7	男性4 女性5	7 (3~15)	9/9 例	5/9 例	6/9 例	9/9 例	4/9 例	7 (1-24)	

表3 コホートBの安全性および有効性

データカットオフ: 2025年10月31日

レベル	年齢 (歳)	完了サイクル数	抗GD2抗体薬治療歴	最良総合効果 (revised INRC)	生存期間 (日)
1	15	3/3	○	CR	945+
	8	3/3	○	PD (mixed response)	死亡 (480)
	7	3/3	○	PR	624+
2	6	3/3	○	SD	560+
	10	3/3	○	SD	483+
	9	3/3	○	PD (mixed response)	死亡 (472)
3	2	3/3	○	PR	413+
	7	3/3	○	PR	347+
	7	3/3	○	PR	280+

安全性: DLTは認められなかった。治療完遂率: 100% (3サイクル=6ヵ月)

有効性: 客観的奏効率: 55.6% (病勢コントロール率: 77.8%)

*全12例の最終判定: responder rate (CR+PR+MR) = 75%、9/12

小児・若年成人急性リンパ性白血病における寛解導入療法後の血清γグロブリン値の変化

石垣 隆介 他, 札幌北榆病院 小児思春期科 (現在: 山形市立病院済生館 小児科)

結論

小児/思春期・若年成人 (AYA) 世代の急性リンパ性白血病 (ALL) 患者に対するBFM型寛解導入療法により血清γグロブリン値は有意に低下した。寛解導入療法終了時の血清γグロブリン値は、第一寛解判定後から維持療法開始までの感染症発症に関する独立したリスク因子であった。

目的

本研究では、小児/AYA世代のALL患者を対象にBFM型寛解導入療法が血清γグロブリン値に及ぼす影響、ならびに血清γグロブリン値の変化と初回寛解後の治療期間における感染症発症との関連についてレトロスペクティブに検討した。

方法

2013年1月～2023年3月に札幌北榆病院 小児思春期科で新規診断され、BFM型寛解導入療法を開始し、維持療法まで施行した小児/AYA世代のALL患者62例を対象とした。寛解導入療法終了までに免疫グロブリン療法を受けた患者は除外した。主要評価項目は寛解導入療法前後における血清γグロブリン値の変化とし、血清γグロブリン値は総蛋白および蛋白分画比から算出した。副次評価項目は第一寛解判定後から維持療法開始までにおける臨床的に意義のある感染症イベント数、抗菌薬総投与日数、菌血症および侵襲性真菌感染症の発症、無イベント生存期間 (EFS) とした。

結果

患者背景は表1に示すとおりであった。血清γグロブリン中央値は、初診時の924.1mg/dLから寛解導入療法終了時には559.6mg/dLに低下し ($p < 0.001$, Wilcoxon符号付順位検定)、寛解導入療法終了時、初診時からのγグロブリン減少率中央値は40.4%であった。γグロブリン減少率 $> 40\%$ 群 (31例) と $\leq 40\%$ 群 (31例) の第一寛解判定後から維持療法開始までの感染症イベント数 (図)、抗菌薬総投与日数 (図)、菌血症発症率、侵襲性真菌感染症発症率において、両群間に有意差は認められなかった (Mann-Whitney U検定)。一方、寛解導入療法終了時のγグロブリン値 $< 550\text{mg/dL}$ 群 (29例) の感染症イベント数、抗菌薬総投与日数は、いずれも $\geq 550\text{mg/dL}$ 群 (33例) と比べて高値であり、両群間に有意差が認められたが (図)、菌血症発症率、侵襲性真菌感染症発症率では有意差は認められなかった (Mann-Whitney U検定)。年齢を加えて調整した多変量解析の結果、γグロブリン値 $< 550\text{mg/dL}$ は、感染症イベント数の増加に関連する独立したリスク因子であったが (表2)、抗菌薬総投与日数に関連する独立したリスク因子ではなかった (表3)。また、γグロブリン減少率 $> 40\%$ 群と $\leq 40\%$ 群のEFS、寛解導入療法終了時のγグロブリン値 $< 550\text{mg/dL}$ 群と $\geq 550\text{mg/dL}$ 群のEFSにおいて、それぞれ両群間に有意差は認められなかった。

まとめ

BFM型寛解導入療法により、血清γグロブリン値は初診時と比較して有意に低下した。γグロブリン減少率に関連する因子は特定されず、γグロブリン減少率は第一寛解判定後から維持療法開始までの感染症イベント数などと有意な関連を認めなかった。一方で、寛解導入療法終了時のγグロブリン値は感染症イベント数に関する独立したリスク因子であった。

限界

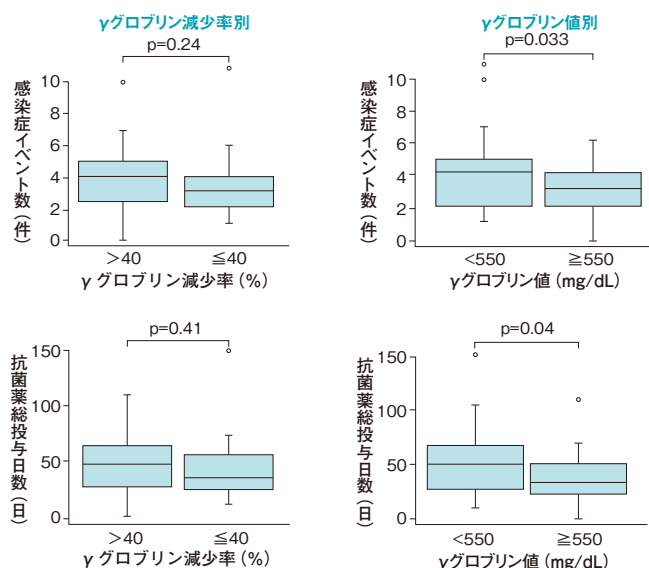
本研究は単施設でのレトロスペクティブ研究で、対象例数が限定的である。血清γグロブリン値はIgG、IgA、IgMなどの合算値であり、カットオフ値とした550mg/dLは本研究でのコホート中央値に基づくものであり、妥当性の検証が必要である。

表1 患者背景 (全体62例)

性別	
男性	32 (51.6%)
女性	30 (48.4%)
初診時年齢、歳	6.4 [3.5~12.8]
細胞系統	
前駆B細胞	58 (93.5%)
T細胞	4 (6.5%)
NCI/Rome分類	
標準リスク	37 (59.7%)
高リスク	25 (40.3%)
初診時白血球数、/ μL	8,210 [3,750~27,020]
ブレドニゾン良好反応例	61 (98.4%)
初診時 CNS	
CNS-1	60 (96.8%)
CNS-2	2 (3.2%)
CNS-3	0 (0.0%)
寛解確認日 (化学療法 day)	39 [37~41]
寛解確認時好中球数、/ μL	1,030 [530~1,920]
寛解確認時リンパ球数、/ μL	1,520 [970~2,230]

連続変数は中央値 [IQR] で表記

図 γグロブリン減少率またはγグロブリン値と維持療法開始までの感染症イベントとの関連



Mann-Whitney U検定

表2 第一寛解判定後から維持療法開始までの感染症イベント数に関する多変量解析

	発生率比	95%CI	p値
寛解導入終了時のγグロブリン値、mg/dL			0.019
<550	1		
≥ 550	0.69	0.50-0.94	
診断時年齢、歳			0.825
<7	1		
≥ 7	1.04	0.75-1.42	

真の二項回帰モデル

表3 第一寛解判定後から維持療法開始までの抗菌薬総投与日数に関する多変量解析

	発生率比	95%CI	p値
寛解導入終了時のγグロブリン値、mg/dL			0.051
<550	1		
≥ 550	0.71	0.51-0.99	
診断時年齢、歳			0.946
<7	1		
≥ 7	1.01	0.73-1.40	

真の二項回帰モデル

ペグアスパルガーゼ投与後に重症肺炎と可逆性後頭葉白質脳症を合併した小児急性リンパ性白血病の一例

根本 広樹 他, 筑波大学附属病院 小児内科

結論

ペグアスパルガーゼ (Peg-Asp) 投与後に急性肺炎を発生し、続いて可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を発症した小児 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) の 1 例を経験した。急性肺炎後に中枢神経系合併症が発生した場合、PRES を鑑別する必要がある。PRES は可逆性であるが、てんかんなどの後遺症を残すことがあるため注意が必要である。

背景

急性肺炎は L アスパラギナーゼ (L-Asp) 投与中にみられる特徴的な副作用の一つである。また、PRES は化学療法や高度の炎症状態が誘因となって発症することがある。

症例および治療経過

症例は 12 歳の男児である。CNS-1 の SIL::TAL1 陽性 T-ALL と診断し、高リスク群として先行治療、寛解導入療法、早期強化療法に続き、Peg-Asp およびネララビンを含む強化療法を施行する方針とした。強化療法 4 コース目の day10 に激しい腹痛と反跳痛を認め、腹部エコーおよび造影 CT で脾頭部を中心とした脾腫大と左腎下極以遠に至る炎症所見を認めたことから重症急性肺炎 (CTCAE Grade 3) と診断し、Peg-Asp の投与を中止し、抗菌薬投与などを行った。Day14 に視力低下 (同名半盲) が出現し、頭部の単純 CT で両側頭頂葉から後頭葉に低吸収域、単純 MRI で FLAIR 高信号を認めたため PRES が疑われた。視力障害は day15 に光覚弁まで低下したが、day16 に識字可能となり、day19 に回復した。Day19 の頭部造影 MRI では両側後頭葉における FLAIR 高信号など PRES の典型所見を認め、また臨床症状が可逆的 (視力障害の回復) であったことから PRES と診断した (図)。急性肺炎は Peg-Asp 中止と保存的治療により改善した。PRES は化学療法および急性肺炎による高度炎症が誘因となり発症したと考えられた。PRES 発症の 6 ヶ月後に無熱性痙攣が発現した。脳波では PRES で傷害された部位に一致して異常波が検出され、PRES の後遺症としてのてんかんが疑われた。

考察

治療中の小児 ALL 患者における急性肺炎の発症率は 2~10%、PRES は 3.8% と報告されている (海外データ)^{1,2}。小児において急性肺炎発症後の PRES が 5 例報告されており、そのうち 3 例は血液悪性腫瘍の治療中であった (海外データ)³⁻⁶。肺炎から PRES 発症までの期間は数日~1 週間が多く、症状は概ね一過性で軽快するが、異なる症例もあった (表)。PRES の発症機序として、脳血管内皮細胞障害による血液脳関門破綻に伴う血管原性浮腫や、高血圧による脳血流自動調節能破綻に伴う浮腫増強などが挙げられる⁷。また、アスパラギナーゼ製剤やステロイドの凝固障害による微小血栓の影響も示唆されている⁸。さらに、急性肺炎では TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが増加して血管内皮を傷害する可能性が報告されており (海外データ)⁸、これが PRES 発症に寄与する可能性も考えられる。本症例では、担がん状態に加えて化学療法やステロイド、Peg-Asp による凝固障害を背景に、急性肺炎による強い炎症状態が PRES の発症に関連したと推察された。小児では、PRES 発症後に MRI 残存所見を 35%、遠隔期のてんかん発症を 23.5% に認めたとする報告がある (海外データ)⁹。また、血液疾患治療中に PRES を発症した小児では遠隔期のてんかん発症が 19% に認められたとの報告もある (海外データ)¹⁰。PRES は一般的に可逆性とされるが、一部ではてんかんなどの後遺症を残すことがあり、MRI で病変が残存している場合には神経所見の出現に特に注意が必要と考えられた。

1. Wolthers BO, et al. Lancet Oncol. 2017; 18: 1238-1248.

2. Anastasopoulou S, et al. Haematologica. 2022; 107: 2318-2328.

3. Scheuermann A, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2022; 44: e709-e712.

4. Tony S, et al. Oman Med J. 2025. DOI 10.5001/omj.2029.12.

5. Yamada A, et al. Clin Nephrol. 2012; 78: 406-411.

6. Sigurtà A, et al. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e3758.

7. Zelaya JE, et al. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Oct 11. PMID: 32119379

8. Montravers P, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1527-1533.

9. Canpolat M, et al. Turk Arch Pediatr. 2021; 56: 569-575.

10. Danhofer P, et al. Seizure. 2019; 72: 1-10.

図 強化療法 4 コース目の経過

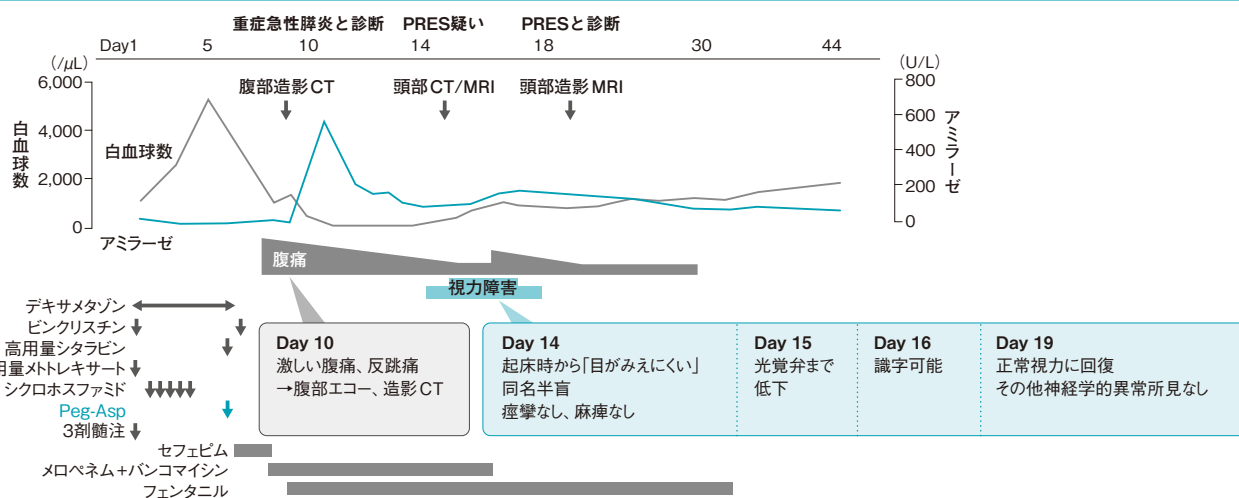


表 急性肺炎後に PRES を発症した小児例 (海外データを含む既報 5 例)

	年齢 (歳)	性別	診断	肺炎リスクのある薬剤	L-Asp 投与~肺炎	肺炎~PRES	PRES 症状	神経学的予後	報告 / 年
	12	男性	T-ALL	L-Asp	4 日	4 日	視力障害	てんかん	本症例
1	9	女性	B-ALL	L-Asp	1 ヶ月	1 週間	痙攣	軽快	文献 3/2022
2	10	男性	T-ALL	L-Asp	2 週間	5 日	せん妄、意識障害	軽快	文献 4/2025
3	13	男性	MPAL (mixed phenotype acute leukemia)	L-Asp	2 週間	1 週間	視力障害、痙攣	軽快	文献 3/2022
4	13	女性	ネフローゼ症候群	なし	該当なし	ほぼ同時	頭痛、視力障害、痙攣	PRES 再発	文献 5/2012
5	15	男性	鈍的腹部外傷	なし	該当なし	1 ヶ月	意識障害	軽快	文献 6/2016

L-アスパラギナーゼによる急性膵炎後に生じた膵仮性嚢胞に対し超音波内視鏡下嚢胞ドレナージを施行した一例

野中 滉久 他, 群馬大学大学院 医学系研究科 小児科学分野

結論

L-アスパラギナーゼ (L-Asp) 投与後に急性膵炎が発症し、膵仮性嚢胞が形成された小児の高二倍体前駆B細胞急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) 患者に対するLAMS (Lumen Apposing Metal Stent) を用いた内視鏡治療は、低侵襲であり、術後に膵炎の再発および膵仮性嚢胞の再増大は認められなかった。

背景

膵仮性嚢胞に対するLAMSは低侵襲な治療法であり、手術困難な膵仮性嚢胞のドレナージ法として注目されているが、小児における使用実績は少ない。

症例および治療経過

症例は4歳の女児である。特記すべき既往歴、膵疾患の家族歴はなかった。高二倍体BCP-ALLと診断され、BFM型多剤併用化学療法を施行していた。寛解導入療法IA2期のday 26に腹痛と膵酵素値の上昇を認め、CT画像では膵頭から尾部にかけて造影不良、膵周辺に液体貯留を認め、L-Asp関連急性膵炎を発症した。その後、原疾患は寛解したが、膵仮性嚢胞が形成された。膵炎再増悪のリスクが高いため細胞傷害性抗がん剤は使用できず、プリナツモマブを計3コース投与したが、膵炎発症後5ヵ月間で嚢胞径が11cmまで増大したため内視鏡治療を行うこととした(図1)。

全身麻酔と人工呼吸管理は用いず、ミダゾラム・ケタミン・ペンタゾシンによる鎮静鎮痛下でLAMSを用いた超音波内視鏡下経胃的嚢胞ドレナージを行った。術後経過は良好で、腹痛は消失し、膵酵素値は低下した。術後14日目に前回留置したLAMSおよび、ダブルビッグテールステントの抜去と新たな同ステントの再留置を行い、20日目に退院した。その後、膵炎の再発はなく、ドレナージ9ヵ月後には膵仮性嚢胞はほぼ消退していた。ドレナージ後からL-Aspを除いた化学療法を継続中である。

考察

本邦における膵仮性嚢胞の治療選択アルゴリズム(図2)¹に従い、本症例は膵仮性嚢胞の診断6週後に嚢胞径が6cmを超え、腹痛も認められたことから治療適応と判断した。また、消化管壁と接している嚢胞壁が安定化していることからLAMSを選択し、嚢胞感染や嚢胞内出血がなかったことから内瘻とした。

小児におけるLAMS使用先行例では、年齢は6~17歳、原因は化学療法や家族性など、嚢胞径は7~12cm、治癒までの期間は19~100日であった(海外データ含む)(表)²。本症例は先行例と比べても若年であり、4歳であってもLAMSが有用な場合があることが示された。

1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓. 2009; 24: 571-593.

2. Tu IWH, et al. Children (Basel). 2025; 12: 965.

図1 患者背景および治療経過

症例: 4歳、女児

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 膵疾患の家族歴なし

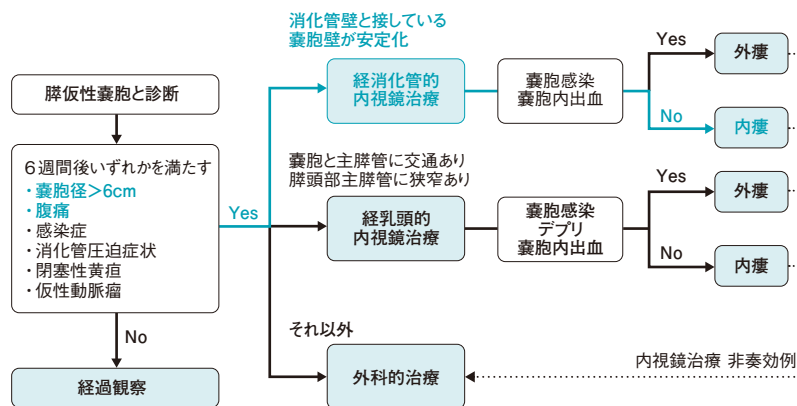
診断: 高二倍体BCP-ALL

治療: BFM型骨格の多剤併用化学療法

経過: 寛解導入療法IA2期のday 26にL-Asp関連急性膵炎を発症した。

原疾患は寛解を確認したが、膵仮性嚢胞を形成した。膵炎再増悪のリスクが高いため細胞傷害性抗がん剤は使用できず、プリナツモマブを計3コース投与したが、膵炎発症後5ヵ月間で嚢胞径が11cmまで増大したため内視鏡治療を行うこととした。

図2 膵仮性嚢胞の治療選択



厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会. 膵臓. 2009; 24: 571-593.

表 小児でのLAMS使用先行例(海外データ含む)

年齢(歳)	原因	ドレナージ適応	膵嚢胞の大きさ, cm	治癒までの期間, 日	フォローアップ, 月
4	化学療法 (L-Asp)	径増大, 腹痛	11	20	16 (継続中)
12	化学療法 (詳細不明)	圧迫症状	不明	100	不明
17	化学療法 (詳細不明)	圧迫症状	不明	34	不明
11	化学療法 (詳細不明)	圧迫症状	不明	82	不明
15	化学療法 (B-ALL)	感染	12	28	15
7	家族性	圧迫症状	7	30	4
6	転移性神経芽腫	圧迫症状	7.6	30	4
17	胆石	腹痛	11	21	不明
15	術後膵液漏	圧迫症状	10	19	44

アスパラギナーゼに対する薬物アレルギーと薬物耐性に関わる免疫応答

原(野上) 愛 他, 就実大学 薬学部 薬効解析学分野

結論

アスパラギナーゼ (Asp) とシクロホスファミド (CY) の併用は、CYの用量依存によりIgEおよびIgG産生が進進しアレルギー反応やsilent inactivation (SI) が誘導されたことが示された (マウス)。併用薬に着目することでアレルギー反応やSIのリスク管理につながる可能性があり、サイトカインの変動に基づく液性免疫の亢進やSIの予見が期待される。

背景

小児急性リンパ性白血病の標準治療薬であるL-Aspにより、アレルギー反応やSIを生じる場合がある。L-Aspは免疫系への影響が報告されているCYなどと併用されるが、L-Aspに起因するアレルギーやSIに対するCY併用の影響は明らかにされていなかった。

方法

BALB/c雄性マウスを用い、L-Aspの全身感作(100 IU/body, day0およびday14に腹腔内投与)および右耳介の局所感作(10 IU/bodyをday17、20、23、26に皮内投与)を行い、L-Aspアレルギーのモデルマウスを作製した。L-Asp全身感作の2日前(day-2)にCYを腹腔内投与、day26に皮膚アレルギー反応(耳介厚)を評価するとともに、血清中総IgE濃度、IgG濃度およびAsp活性を測定した。なお、抗IgE抗体の腹腔内投与はday25とした(図1)。また、L-Asp感作およびCY併用によるサイトカインの変動の特徴を明らかにするため、day26に脾臓細胞を採取して48時間培養した後、培養上清中のサイトカイン濃度を測定した(図1)。

結果

L-Asp感作群(L-Asp投与)では対照と比較して、血清総IgE濃度の上昇および耳介厚の増加が認められた(図2)。L-Asp+CY150 mg/kg (CY150)併用群では、L-Asp感作群と比較し血清総IgE濃度の上昇と耳介厚の増加(図2)が認められ、アレルギー反応の増悪が示された。しかし、抗IgE抗体併用下(CY150併用群+抗IgE抗体)では、CY150群と比較して耳介厚が減少した(図2)。一方、L-Asp+CY300 mg/kg (CY300)併用群では、血清総IgE濃度はCY150群と同様に高値であったが、血清IgG濃度も増加し、L-Asp感作群と比較して耳介厚が減少した(図2)、アレルギー反応の減弱が認められた。

血清中Asp活性は、CY150併用群ではL-Asp感作群と同様であったが、CY300併用群では検出限界以下まで低下していた(図3左)。抗IgE抗体併用群もL-Asp感作群と同様であった(図3右)。

また、L-Asp感作群と比較し両方のCY併用群でIL-12、IL-4、IL-5およびIL-10は高値で有意差が認められ、IL-4およびIL-5はCY300併用群がCY150併用群と比較し高値であり、有意差が認められた。一方、TNF- α およびIL-2は、L-Asp感作群および両方のCY併用群ともにアジュバント群(対照)と比較し低値であり、有意差が認められた。

これらを基にヘルパーT細胞の2つの分化系統であるTh1とTh2の免疫応答バランス(Th1/Th2比)を評価した結果、L-Asp感作群でTh1/Th2比の低下が認められTh2優位となり、CY併用群ではさらに用量依存的にTh2優位へ傾いたことが示された(図4)。

考察

L-Aspは、Th2優位の免疫反応によりIgE産生を伴うアレルギー反応を生じたことが示された。L-AspへのCY併用は、CY150mg/kg併用ではTh2優位の反応がさらに増強しアレルギー反応が増悪したが、抗IgE抗体によって抑制可能であった。CY300mg/kg併用では、Asp活性の低下すなわちSIの誘導が示された。また、アレルギー反応の減弱がみられたが、その要因として産生されたIgGがL-Aspの中和抗体として作用した可能性が考えられ、サイトカインの変動からIgGのクラススイッチが誘導されたと考えられた。

図1 L-Asp感作マウスの脾臓におけるサイトカイン産生の検討

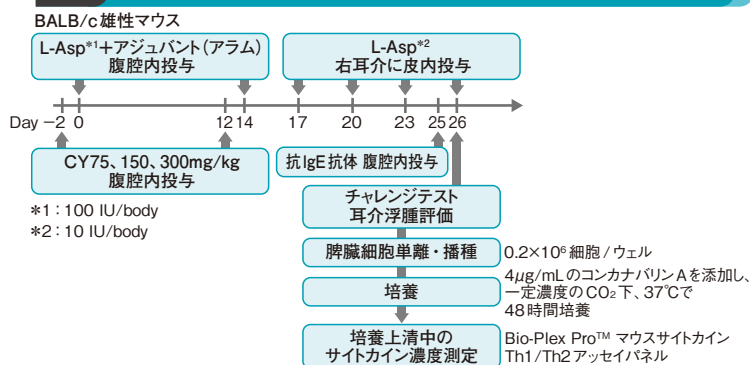


図2 L-Aspアレルギーに対するCYの作用

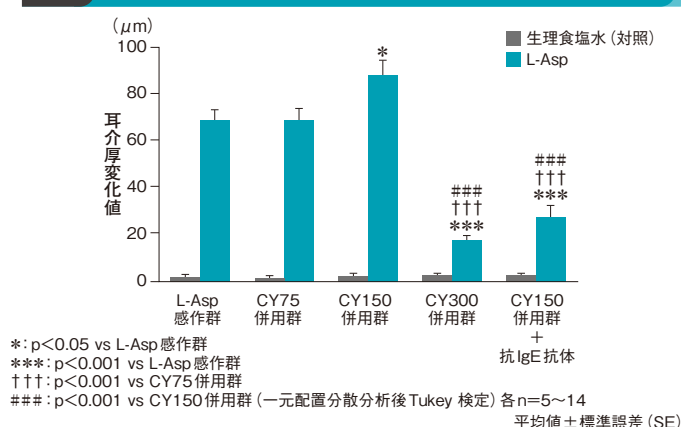


図3 血清Asp活性に対する作用

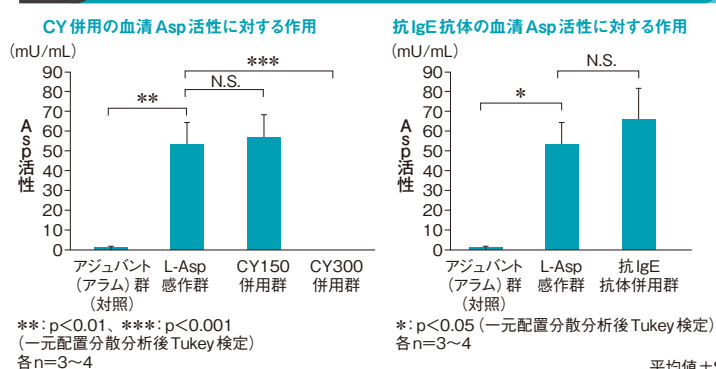
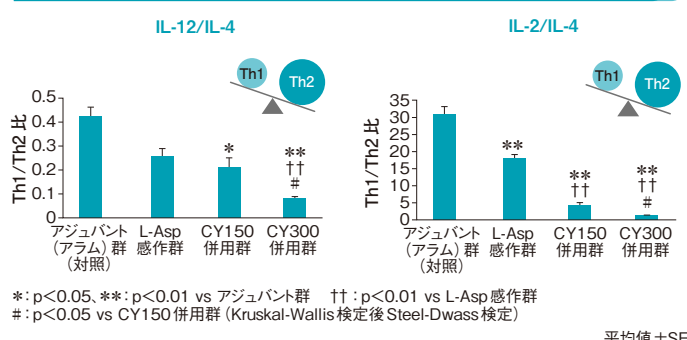


図4 L-Asp感作マウスの脾臓におけるサイトカイン産生: Th1/Th2バランス



小児がん患者における大量メトトレキサート療法に関連する急性有害事象：単施設研究

川上 優吾 他, 新潟県立がんセンター 新潟病院 小児思春期・血液腫瘍科

結論

大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を施行した小児がん患者 93 例における急性腎障害の発現は 1 例、1 コース (0.2%) であり、MTX 排泄遅延をきたした症例であった。また、口腔粘膜障害 (Grade 2 以上) の発現は 1 コース目でもっとも多く、経時的に減少した。一方、血液学的毒性 (Grade 4) の発現は各コース間で有意差が認められなかった。

背景

HD-MTX 療法では腎障害、神経毒性、粘膜障害、血液学的毒性などの発現が認められているが、発現時期や発現頻度などは報告や人種間によってばらつきがあったことが報告されている (海外データ)¹。

方法

2013 年 1 月 1 日～2025 年 5 月 31 日に当院で HD-MTX 療法 (1g/m²/回以上) を施行した小児がん患者 93 例 (累計コース数 419) を対象とした。診療録から患者背景や HD-MTX 投与量・投与回数、急性有害事象の発現頻度などをレトロスペクティブに収集した。急性有害事象は HD-MTX 投与開始から 3 週間または次治療薬投与までに発現した事象、MTX 排泄遅延はロイコボリン/レボホリナート救援が投与開始時の計画から追加された場合と定義した。血液学的毒性は併用化学療法なしの患者、または MTX とシタラビン髄注や 6-メルカプトプリン併用投与ありの患者に限定して評価した。

結果

患者背景は表 1 に示すとおりであった。MTX 投与量 (投与時間) は 5g/m² (24 時間) が 152 コース (36.3%)、2g/m² (24 時間) が 110 コース (26.3%)、12g/m² (5 時間) が 88 コース (21.0%) などであった。MTX 排泄遅延は 93 コース (22.2%) で認められた。

腎障害は 1 例、1 コース (0.2%) で発現し (表 2)、MTX 排泄遅延をきたしていた。神経毒性は 3 例、4 コース (1.0%) で発現し、発現頻度は各コース間で有意差が認められなかった (Fisher の正確性検定) (表 3)。Grade 2 以上の口腔粘膜障害 (疼痛を自覚する症例) は 65 コース (15.5%) で発現し、発現数はコースを追うごとに減少した (p<0.01, Fisher の正確性検定) (図)。ロジスティック回帰分析による多変量解析の結果、Grade 2 以上の口腔粘膜障害のリスク因子として 10 歳以上、ALL またはリンパ腫、アントラサイクリン系薬剤併用、シタラビン併用、MTX 投与量 5g/m² (24 時間投与) が同定された (表 4)。Grade 4 の好中球数減少は 60 コース (22.8%)、血小板数減少は 10 コース (3.8%)、発熱性好中球減少症は 8 コース (3.0%) で発現し、各事象とも発現頻度は各コース間で有意差が認められなかった (Fisher の正確性検定) (表 5)。

考察

急性腎障害の発現は 1 コース (0.2%) であり、海外の既報 (約 10%) に比べ低かった^{1,2}。神経毒性の発現は 4 コース (1.0%) であり、海外の既報と同様であった³⁻⁵。神経毒性のリスク因子は、海外の既報では 10 歳以上と報告されており⁵、本研究でも 10 歳以上が同定された。2 コース目以降の口腔粘膜障害の減少は、輸液量の増加やロイコボリン救援が関与している可能性が考えられた⁶。海外の既報と異なり⁷、MTX 排泄遅延は口腔粘膜障害のリスク因子ではなかった。

1. Miller TP, et al. Blood. 2022; 140(supplement 1): 2185-2186.

4. Atra A, et al. Eur J Cancer. 2004; 40: 1346-1350.

6. den Hoed MA, et al. Pharmacogenomics J. 2015; 15: 248-254.

2. Gustafsson CE, et al. Blood. 2022; 140(supplement 1): 6033-6034.

5. Mateos MK, et al. Haematologica. 2022; 107: 635-643.

7. Hu Z, et al. Cancer Med. 2024; 13: e70351.

3. Dhariwal N, et al. Leuk Lymphoma. 2023; 64: 1971-1980.

表 1 患者背景

	患者 (n=93)	HD-MTX のコース数 (419)
年齢、中央値	7	8
性別、n (%)		
女性	33 (35.5%)	152 (36.3%)
男性	60 (64.5%)	267 (63.7%)
疾患、n (%)		
ALL	70 (75.3%)	274 (65.4%)
リンパ腫	13 (14.0%)	57 (13.6%)
骨肉腫	10 (10.8%)	88 (21.0%)

表 2 腎障害

	1 コース目 (93)	2 コース目 (91)	3 コース目 (78)	4 コース目 (77)	5 コース目以降 (80)	p 値
全コース (419)						
急性腎障害 1 (0.2%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.00

前駆 B 細胞 ALL の 7 歳女児で発現、Fisher の正確性検定

表 3 神経毒性

	全コース (419)	1 コース目 (93)	2 コース目 (91)	3 コース目 (78)	4 コース目 (77)	5 コース目以降 (80)	p 値
全体	4 (1.0%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	0	0.73
痙攣	1 (0.2%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	
言語障害	1 (0.2%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	
言語障害 / 半身麻痺	2 (0.5%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.3%)	0	

神経毒性は 3 例 (ALL 2 例: 14 歳、16 歳、リンパ腫 1 例: 10 歳)、表中の数値: コース数、Fisher の正確性検定

図 Grade 2 以上の口腔粘膜障害

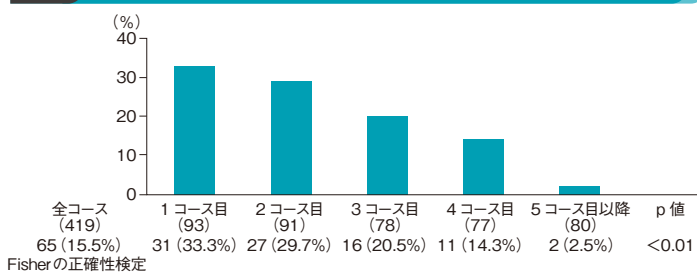


表 4 Grade 2 以上の口腔粘膜障害のリスク因子 (単変量・多変量解析)

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	p 値	OR	95%CI	p 値
女性	0.74	0.42-1.31	0.301			
10 歳以上	2.07	1.21-3.53	0.008	2.09	1.07-4.11	0.031
ALL またはリンパ腫 (vs 骨肉腫)	10.0	2.40-41.9	0.002	9.85	1.97-49.3	0.005
アントラサイクリン系薬剤併用	5.76	3.20-10.4	<0.001	10.8	4.05-28.6	<0.001
シタラビン併用	3.53	1.79-6.94	<0.001	4.34	1.56-12.1	0.005
MTX 排泄遅延	1.29	0.70-2.36	0.418			
肥満	8.47	1.39-51.7	0.021	8.75	0.97-79.1	0.053
レボホリナート (vs ロイコボリン)	0.72	0.34-1.54	0.400			
MTX 5g/m ² (24 時間投与)	4.00	2.29-6.98	<0.001	4.28	2.08-8.78	<0.001
肝機能障害	2.63	1.30-5.36	0.007	1.65	0.71-3.84	0.245
好中球数減少 (<500/μL)	4.74	2.62-8.59	<0.001	1.20	0.50-2.87	0.684

ロジスティック回帰分析、OR: オッズ比

表 5 血液学的毒性

	全コース (263)	1 コース目 (63)	2 コース目 (51)	3 コース目 (60)	4 コース目 (58)	5 コース目以降 (31)	p 値
Grade 4 の有害事象							
好中球数減少 (<500/μL)	60 (22.8%)	9 (14.3%)	13 (25.5%)	18 (30.0%)	16 (27.6%)	4 (12.9%)	0.103
血小板数減少 (<25,000/μL)	10 (3.8%)	3 (4.8%)	2 (3.9%)	3 (5.0%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	0.900
発熱性好中球減少症	8 (3.0%)	5 (7.9%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0.082

血球減少に関わると思われる薬剤 (アントラサイクリン系薬剤、アルキル化剤、シタラビン) 併用例は除外 Fisher の正確性検定

BCP-ALL 治療中に walled-off necrosis を伴う再燃性 Asparaginase 関連壊死性膵炎を発症した 14 歳男子例

中林 ふづき 他, 日本大学医学部 小児科学系小児科学分野

結論

アスパラギナーゼ関連膵炎 (AAP) を発症し、保存的加療と段階的な化学療法により分子学的寛解を維持し得たが、その後の化学療法に伴い膵炎再燃と被包化壊死 (WON) への進展を認めた症例において、内視鏡的ドレナージ・ステント留置とオクトレオチドおよびビタミン A 投与により白血病の再発や膵炎の再燃なく治療を継続できた。膵炎の再燃リスクを念頭にいた個別化治療が重要である。

背景

AAP は、L-アスパラギナーゼ (L-Asp) 投与例の 5~18% に生じる代表的な副作用で、重症化し壊死性膵炎や walled-off necrosis (WON) などを来した場合、以後の L-Asp 投与は中止される。しかし、中止後の化学療法中に骨髄抑制による炎症再燃により膵炎が再燃する可能性が高く、治療継続の大きな障壁となる。今回、前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) 治療中に AAP を発症し、L-Asp 中止後でも再燃し重症化した症例を経験したので報告する。

症例および治療経過

症例は 14 歳男子で、4 ヶ月前から繰り返す発熱を認め、骨髄検査と細胞表面抗原解析の結果から BCP-ALL と診断された。NCI 分類で高リスク (年齢 10 歳以上)、ステロイド反応性良好、中枢神経浸潤陰性であったことから暫定中間リスク群として寛解導入療法を開始した。Day 15 の骨髄検査で M3 marrow (芽球割合 38%) のため高リスク群となったが、寛解導入療法終了後の骨髄検査では分子学的寛解を達成した。しかし、L-Asp を含む早期強化療法の day 14 (4 回目の L-Asp 筋注の翌日) に強い腹痛と嘔吐が出現し、膵酵素の著明な上昇と膵腫大など画像所見より AAP と診断した (図 1)。

早期強化療法の中断と保存的加療により、急性壊死性貯留への進展が一時的にみられたが、膵炎初発後の day 29 に改善した。一方で、早期強化療法の長期中断は白血病再燃リスクがあり、AAP が安定した day 21 から治療強度の弱い 6-メルカプトプリン (連日) + メトトレキサート (週 1 回) 内服を開始し、炎症反応の改善を待って day 32 から L-Asp を除いた早期強化療法を再開した。早期強化療法後は分子学的寛解を維持しており、その後の強化療法は膵炎再燃を危惧し非殺細胞性抗腫瘍薬であるプリナツモマブ療法を施行したが、神経系障害 (CTCAE Grade 3 の振戦) により中止せざるを得なかった。以後は L-Asp を除いた強化療法を行なったところ、膵酵素が再上昇し骨髄抑制期の day 81 に腹痛と CRP 上昇がみられたため膵炎の再燃と診断し、保存的加療を開始した (図 2)。Day 90 に WON への進展を認めたが、day 96 に胃大弯-膵周囲壊死巣に対する内視鏡的ドレナージとステント留置を施行し膵炎所見は劇的に改善した。

その後の白血病治療では、高強度の化学療法が必要で膵炎再燃リスクが非常に高いと想定されたことから、オクトレオチド点滴やビタミン A 内服による AAP 予防に関する報告 (海外データを含む)^{1,2} に基づき、骨髄抑制を生じる化学療法の際にはこれら 2 剤に加えてカモスタットメシル酸塩の内服を併用した。また、L-Asp 中止による治療強度低下への対策として、L-Asp を除いた再寛解導入療法を複数回施行する方針をとった。以降、強化療法 2 コースと再寛解導入療法 3 コースの強力な治療を施行したが、膵炎は再発せず、現在は維持療法中で白血病の再発もなく経過している。

考察

本症例は骨髄抑制中の感染性 WON のため高い致命率が想定されたが、迅速なインターベンション治療により救命し得た (図 3)。膵炎再燃の予防法としてオクトレオチドとビタミン A の有効性が報告されているが、オクトレオチドについては実臨床で明確な有効性は示されていなかった (図 4)。本症例は、1 例報告ではあるが、内視鏡的ドレナージ・ステント留置が奏功し、その後の白血病治療では両剤を併用することによって膵炎の再燃を防ぐことができたと考えられる。

1. Sakaguchi S, et al. Int J Hematol. 2017; 106: 266-268. 2. Tsai CY, et al. Sci Transl Med. 2023; 15: eabn2110.

図 1 AAP の診断と治療

体温 36.8℃、呼吸数 20/分、心拍数 103/分、血圧 130/68mmHg、SpO₂ 96% (室内空気下) 全身状態不良、腹部膨満、腸蠕動音減弱、圧痛あり、四肢：冷感あり、毛細血管再充満時間 < 2 秒

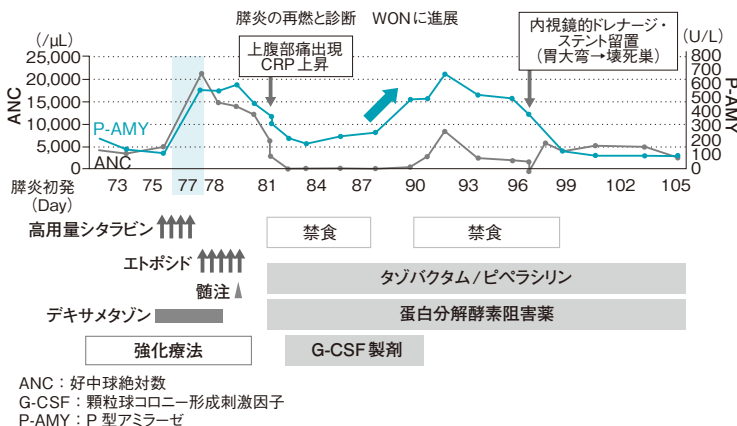
【血液検査】

白血球数	2,900/μL	アルブミン	3.7 g/dL	中性脂肪	364 mg/dL
好中球数	2,772/μL	AST	84 U/L	アミラーゼ	603 U/L
血色素量	9.8 g/dL	ALT	141 U/L	膵アミラーゼ	571 U/L
血小板	223×10 ³ /μL	LDH	178 IU/L	リパーゼ	328 U/L
網状赤血球割合	3%	クレアチニン	0.53 mg/dL	pH	7.373
PT-INR	1.00	ナトリウム	139 mEq/L	PaCO ₂	38.4 mmHg
フィブリノーゲン	106 mg/dL	カリウム	3.7 mEq/L	HCO ₃ ⁻	21.0 mmol/L
AT-III	81%	カルシウム	9.0 mg/dL	BE	-3.6 mmol/L
D-ダイマー	30 μg/mL	CRP	0.015 mg/dL	Lac	4.5 μg/mL

ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、AT-III: アンチトロンビン III、BE: 過剰塩基、HCO₃⁻: 重炭酸イオン、Lac: 乳酸、LDH: 乳酸脱水素酵素、PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧、PT-INR: プロトロンビン時間国際標準化比

AAP 治療 ・ 早期強化療法は中断
・ 禁飲食、大量輸液 (4,000mL/日)
・ 鎮痛管理 (ベンタンジン) ・ 蛋白分解酵素阻害薬 (ナファモスタットメシル酸塩)
・ 胃粘膜保護薬 (オメプラゾール)
・ 抗菌薬 (タゾバクタム/ピペラシリン→メロペネム)

図 2 膵炎再燃時の治療経過



ANC: 好中球絶対数
G-CSF: 顆粒球コロニー形成刺激因子
P-AMY: P 型アミラーゼ

図 3 急性膵炎と WON

■膵局所合併症：膵・膵周囲貯留 (collection)

膵炎発症 4 週以降に生じやすい

- ①液体貯留：膵仮性嚢胞 (PPC: pancreatic pseudocyst)
- ②壊死性貯留：被包化壊死 (WON)
→WON は PPC に比べ、治療成功率・合併症発生率・感染合併率がいずれも有意に高値

Werge M, et al. Pancreatology. 2016; 16: 698-707.

■感染性膵壊死 vs 非感染性膵壊死

感染性膵壊死の致命率は非感染性の約 2 倍

(28% vs 13%, OR 2.57, 95%CI: 2.00-3.31)

→早期のインターベンション治療 (ドレナージ、切除) が必要

急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編。

急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版, 金原出版, 2021.

伊佐地秀司 他. 膵臓. 2014; 29: 202-209.

図 4 膵炎再燃予防法

■オクトレオチドによる膵炎予防

- ・ソマトスタチン受容体に結合し、膵腺房細胞からの消化酵素分泌を抑制することで、膵管内圧の上昇や自己消化性障害のリスクが軽減した (海外データ)¹。
- ・膵臓の虚血再灌流障害による炎症や酸化ストレスを抑制し、膵障害を軽減する作用が示唆された (ラット)^{2,3}。
- ・アスパラギン枯渇 (抗腫瘍) 作用には影響しなかった (ラット)⁴。
- 実臨床にて、明確な有効性は示されていない。

1. Rompen IF, et al. J Clin Med. 2023; 12: 1750.

2. Zhao M, et al. Eur J Pharmacol. 2025; 994: 177314.

3. Ozer Cakir O, et al. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 17551-17564.

4. Sakaguchi S, et al. Int J Hematol. 2017; 106: 266-268.

■ビタミン A による膵炎予防

- ・Nrf2, MAPK, AMPK, TLR3, 4 経路を制御し、酸化ストレスの抑制作用を示した¹。
- ・炎症性サイトカイン抑制、NF-κB 活性抑制、抗炎症作用をもたらした (マウス)²。
- ・AAP 発症/非発症群におけるメタボローム解析研究にて、膵炎発症群でビタミン A が有意に低値 (海外データ)³。また、患者約 1,000 例ずつ Asp 製剤投与前にビタミン A 投与あり/なしで比較すると、ビタミン A 投与群で AAP 発症率が有意に低値であった (1.4% vs 3.4%, p<0.005) (海外データ)⁴。

1. Burzyński J, et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2023; 396: 1361-1370.

2. Tsai CY, et al. Sci Transl Med. 2023; 15: eabn2110.

抗GD-2免疫療法中に赤血球輸血を頻回に必要なとした高リスク神経芽腫の一例

金光 喜一郎 他、岡山医療センター 小児科

結論

高リスク神経芽腫患者に対しジヌツキシマブ＋顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤＋IL-2製剤を投与したところ複数回の赤血球輸血を必要とする遷延性の貧血が認められた。ジヌツキシマブ投与中の骨髄抑制は細胞傷害性抗がん剤によるものと特徴が異なっており、今後、臨床データを蓄積して発現機序などを解明することが重要である。

背景

高リスク神経芽腫は完全寛解に至っても再発することが多く、根治が困難となる。抗GD2モノクローナル抗体であるジヌツキシマブは、大量化学療法を含む集学的治療施行後の高リスク神経芽腫に対してG-CSF製剤およびIL-2製剤との併用で用いられ、高リスク群神経芽腫患者35例を対象とした国内第IIb相試験（GD2-PⅡ試験）における2年無イベント生存率は80.8%（95%CI：51.4-93.4）と報告されている¹。一方で、実臨床におけるジヌツキシマブによる有害事象に関する知見の蓄積は十分ではない。

症例

症例は2歳11ヵ月の男児である。X年10月に持続する発熱と両下肢、陰部の疼痛が出現し、抗菌薬の内服により一時的に改善したが、11月に再度発熱を認めた。血液検査で炎症反応の上昇、造影CTで左副腎腫瘍を認め、神経芽腫の疑いで当院に紹介となった。入院後、左副腎腫瘍と周囲の腫大リンパ節を肉眼的に全摘し、病理診断で国際神経芽腫病期分類ステージ4（骨髄、リンパ節転移、多発骨転移）の神経芽腫と診断した。家族歴、既往歴、身体所見、検査所見は図1に示すとおりであった。

治療経過

治療経過を図2に示す。手術後に導入化学療法として05A1、05A3①、05A3②、ICE①、ICE②を施行し、完全寛解を得た。その後、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法、放射線療法を施行した。続いて、ジヌツキシマブ治療を開始し、皮疹により3サイクル目で休薬したが、計6サイクルを完遂した。有害事象として貧血と血小板数減少が認められ、特に貧血はヘモグロビン値が7g/dLを下回ったため、複数回の赤血球輸血を必要とした。6サイクル終了後1ヵ月の時点でヘモグロビン値は10g/dL、血小板数は10万/μLに回復し、その後は血球減少を認めなかった。

本症例におけるジヌツキシマブ投与中の骨髄抑制の特徴として貧血の遷延が挙げられ、次サイクル開始前に赤血球輸血を要する場合があった（図3）。ただし、サイクル数を重ねるにつれてヘモグロビン値は上昇傾向を示し、赤血球輸血の頻度は減少した（図3、4）。G-CSF製剤およびIL-2製剤が影響を及ぼした可能性も考えられるが、本剤投与中に白血球数や好中球数の減少は認められず、発熱性好中球減少症も発現しなかった（図3）。血小板数減少も認められたが、輸血は不要で、次サイクル開始前には回復傾向を示した（図3、4）。

考察およびまとめ

ジヌツキシマブの国内第IIb相試験ではGrade 3以上の骨髄抑制が87.5%に認められたが、その発現機序は未解明である。本症例ではジヌツキシマブ投与後に複数回の赤血球輸血を必要とする遷延性の貧血が発現した。本剤による骨髄抑制は細胞傷害性抗がん剤によるものとは異なる特徴（図3）を示し、白血球数減少は認められず、血小板数減少は軽度であった。また、骨髄抑制に対する自家造血幹細胞移植の影響も検討が必要と考えられる。今後、ジヌツキシマブ投与後の骨髄抑制に関する臨床データの集積と、発現機序の解明が重要である。

1. 大原薬品工業株式会社 社内資料：国内第IIb相試験（試験番号：GD2-PⅡ）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4）。

図1 症例（2歳11ヵ月、男児）

家族歴：悪性疾患の家族歴なし

既往歴：椎体骨癒合不全、言語発達遅滞

身体所見：体温36.4℃、血圧111/44mmHg、心拍数104/min、SpO₂98%（室内空気下）、頸部リンパ節腫脹なし、呼吸音清明、心雑音聴取せず、腹部は平坦で軟、左肋弓下に腫瘍を触れる、肝脾腫なし

検査所見

白血球数	7,200/μL	血小板数	632×10 ³ /μL	フェリチン	112ng/mL
ヘモグロビン	12.6g/dL	乳酸脱水素酵素	393U/L	可溶性IL-2受容体	887U/mL
ヘマトクリット	36.1%	尿酸	3.8mg/dL	神経特異エノラーゼ	53.3ng/mL
平均赤血球容積	72.3fL	総ビリルビン	0.3mg/dL	HVA（尿）	29.8μg/mg
平均赤血球ヘモグロビン量	25.3pg	CRP	3.85mg/dL	VMA（尿）	52.7μg/mg

HVA：ホモバニリン酸

VMA：バニルマンデル酸

図2 治療経過

- 1 外科手術（X年11月）
生検を兼ねて左副腎腫瘍と腫大リンパ節を肉眼的全摘
- 2 多剤併用化学療法（X年11月～X+1年3月）
05A1 →画像評価でPR判定
05A3①→骨髄穿刺/生検で腫瘍細胞消失
05A3②→画像評価でCR判定、尿HVA/VMA陰性化
ICE① →末梢血幹細胞採取（CD34+：15×10⁶/kg、2パックに分けて保存）
ICE② →CR維持
- 3 自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法（X+1年5月）
前処置：フルファン＋メルファラン
CD34+：10.7×10⁶/kg輸注→day11で好中球生着
- 4 放射線治療（X+1年7月～8月）
原発巣と周囲の造影効果のあるリンパ節への放射線照射（19.8Gy+boost 10.8Gy）
- 5 ジヌツキシマブ＋G-CSF製剤/IL-2製剤による維持療法（X+1年9月～X+2年2月）
合計6サイクル完遂
レチノイン酸の内服も開始したが、皮疹が発現したため、3サイクル目で休薬。維持療法中は貧血と血小板数減少が認められた。特に貧血はヘモグロビンが7g/dLを下回ったため、複数回の赤血球輸血を必要とした。6サイクル終了後1ヵ月の時点でヘモグロビン値は10g/dL、血小板数は10万/μLに回復し、その後は血球減少を認めなかった。

図3 本症例におけるジヌツキシマブ投与中の骨髄抑制の特徴

- ・ジヌツキシマブ投与後の貧血は遷延しており、次サイクル開始前に赤血球輸血を要することもあった。
- ・サイクル数の進行に伴いヘモグロビンは上昇傾向を示し、赤血球輸血の頻度は減少した。
- ・G-CSF製剤およびIL-2製剤併用の影響もあると思われるが、白血球数および好中球数の減少は認められず、発熱性好中球減少症の発現も認められなかった。
- ・血小板数減少も認められたが、輸血は不要であった。また、次サイクル開始前に血小板数は回復傾向であった。

図4 ジヌツキシマブ投与中のヘモグロビンおよび血小板の最低値

