

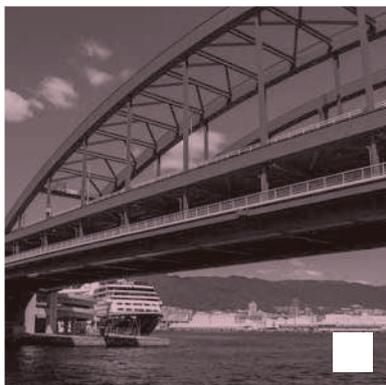
第87回

日本血液学会 学術集会

The 87th Annual Meeting
of the Japanese Society
of Hematology

2025年10月10日▶12日

神戸国際会議場・神戸国際展示場・
神戸ポートピアホテル



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。



EL2-2-1

いま改めて知る大量MTX

宮崎 文平 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 P.4

O2-3D-1

**JPLSG/JALSG ALL-T11 研究における
アスパラギナーゼ中止例の予後解析**

石田 悠志 他. 岡山大学病院 小児科 / 小児血液・腫瘍科 P.6

O2-3D-2

**新規PEG-Asparaginaseの副作用と薬剤活性：
JSCT ALL/MRD2023 中間報告**

島 隆宏 他. 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科 / 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 P.7

O3-13C-2

**CNS再発高リスクの初発DLBCLに対する
大量MTX 予防投与：単施設前向き臨床試験（中間解析）**

宮崎 幸大 他. 愛媛大学 血液・免疫・感染症内科学（第一内科） P.8

P2-33-2

**L-ASPによる薬剤性急性肝不全、肝性昏睡に対して
On-line HDFが著効した急性リンパ性白血病の一例**

深野 あや乃 他. 和泉市立総合医療センター 血液・腎臓内科 P.9

P2-33-6

グルカルピダーゼで治療されたメトトレキサート関連腎障害の3症例

木島 悠貴 他. 北里大学医学部 血液内科学 P.10

いま改めて知る大量MTX

宮崎 文平 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

結論

大量メトトレキサート(HD-MTX)療法は、急性リンパ性白血病(ALL)などで頻用されるが、急性腎障害などが発現する可能性があり、大量輸液、尿のアルカリ化、ロイコポリン(LV)救療療法などの支持療法が重要である。さらに細胞外MTXを直接加水分解するグルカルピダーゼが日本でも使用できるようになり、特に重篤な排泄遅延や腎障害発現時における合併症の予防または軽減が期待される。

HD-MTX療法の歴史

MTXの歴史は1948年まで遡る。Farberらが葉酸拮抗薬(aminopterin*)でALL患者の芽球が一時的に減少したと報告し、化学療法が幕を開けた¹。1950年代初頭になるとLVが合成され、aminopterin*とLVを同時に併用するとaminopterin*の毒性だけではなく有効性も低下したこと、aminopterin*投与12時間以上後にLVを投与すると有効性を損なわず毒性が軽減されたことが明らかとなり²、LV救療の概念が確立した。その後、成人肺がん³や骨肉腫⁴での報告などを経て、1970年代以降はLV救療療法の導入により固形腫瘍の治療ではMTXが大量化していった。

1980年代になると、ALLを対象とした中枢神経系(CNS)再発予防のための頭蓋照射(CRT)撤廃を目指したHD-MTXの無作為化比較試験が行われ、BFM81試験では低リスク群でMTX500mg/m²によるCRT撤廃の可能性が⁵、BFM86試験ではMTX5g/m²による患者全体の治療成績向上が示された⁶。2010年のAIEOP-BFM2000試験の結果から、低リスクでは2g/m²、高リスクでは5g/m²が標準化され、HD-MTX療法の導入により頭蓋照射が制限されるようになった⁷。現在は、デキサメタゾン、アスパラギナーゼ製剤などCNSへの移行性が良好な薬剤を増量し頭蓋照射はCNS-3に限定したJCCG ALL-B12試験およびJCCG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U試験において良好な成績が報告され^{8,9}、現在進行中のJCCG ALL-B19およびT19試験においてCNS-3症例も含めた頭蓋照射の撤廃を試みており、その結果が待たれる。

なお、MTXはリンパ腫や他の固形腫瘍では短時間投与だが、ALLでは24時間持続などの長時間投与が用いられる。その背景には、MTXクリアランスは濃度に応じて加速度的に増加するため長時間投与でAUCが大きいことや、ALLは他疾患よりMTXのポリグルタミン(PG)化閾値が低いこと、そして不均一な細胞周期に合わせて長時間維持しておく必要があるためである¹⁰。年齢別の至適投与量は他疾患でも議論が多く、慎重な検討が必要である(図1)。

大量MTX療法の支持療法～グルカルピダーゼ

MTXは、ジヒドロ葉酸(DHF)をテトラヒドロ葉酸(THF)に還元する酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)を阻害することにより核酸合成を阻害し抗腫瘍効果を発揮する。ただし、MTXそのものではDHFRへの結合作用は弱く、細胞内でPG化されてその作用が増すが、そのためには細胞外が一定濃度のMTXに曝露される必要がある。一方、LVは細胞内に取り込まれると、DHFR阻害により枯渇したTHFをバイパスすることで核酸合成を再開させるが、一部は非PG化MTXと拮抗的にDHFRに結合する。そして、正常細胞では腫瘍細胞よりもPG化されづらいため、非PG化MTXによるDHFR拮抗作用が腫瘍細胞よりも強い。そのためLVにより救療されやすい状況にある。この腫瘍細胞と正常細胞の性質の差によるLV救療の受けづらさを利用し、HD-MTX療法とLV救療療法が行われている。

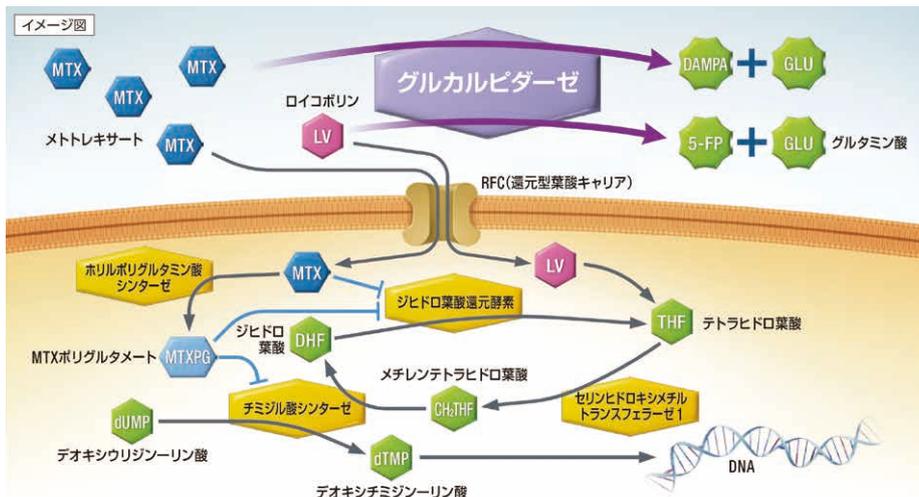
グルカルピダーゼは細胞外のMTXを直接加水分解する(図2:作用機序)¹¹。重要な点は、グルカルピダーゼは高分子であり細胞内には取り込まれず、PG化MTXは加水分解されないため、MTXの抗腫瘍効果への影響は極めて少ないことである(図2:主な特徴)。グルカルピダーゼは、国内第II相試験(CPG2-II試験)において血中MTXを迅速に分解し、20分以内に濃度を安全域まで低下させた¹²。MTX排泄遅延により急性腎障害が発現した

図1 HD-MTX療法の歴史

- LVの開発でHD-MTX療法が可能に
- 固形腫瘍から大量化していった。
- 1980年代に頭蓋照射を撤廃するためにALLでHD-MTX療法が開発
- 層別化と合わせて投与量が最適化されていった。
- ALLはPG化閾値が低く、その分、不均一な細胞周期に対応するために長時間投与することが重要
- 年齢別の至適投与量はまだ定まっていない(成人では減量は必要)

図2 グルカルピダーゼについて

作用機序



Ramsey LB, et al. Oncologist. 2018; 23: 52-61.より作成

主な特徴

- 葉酸代謝経路をバイパスするLVと異なり、MTXを直接加水分解する。
- 高分子であるため、細胞内に移行しない。
- PG化したMTXは加水分解しない。
- MTXの抗腫瘍効果への影響は少ない。

組織への移行

- 高分子であるため組織にも移行しない。
- 尿細管に析出したMTXは分解できない。
- 完成した腎障害はすぐには軽快しない。

LV投与時の留意点

- グルカルピダーゼはLVと、その活性型である5-mTHFも分解する。
- グルカルピダーゼ投与15分後の5-mTHF濃度はベースラインの1.4%まで低下
- ▶ グルカルピダーゼ投与の前後2時間はLV投与を避ける(LVがMTXと競合してしまう可能性)。
- ▶ 特に投与前2時間にLVを投与しないように注意する。

成人患者を対象とした海外多施設コホート研究では、主要評価項目である退院時の腎機能回復（血清Crがベースラインの1.5倍未満かつ腎代替療法に依存しない退院までの生存）において、グルカルピダーゼ投与群で腎機能回復が良好であった[グルカルピダーゼ投与群に対する調整オッズ比(OR)：2.70(95%CI：1.69-4.31)、多変量ロジスティック回帰モデル]¹³。副次評価項目である腎機能回復までの期間は、グルカルピダーゼ投与群で早かった[非投与群に対する調整ハザード比(HR)：1.88、95%CI：1.18-3.33、多変量Coxモデル]（**図3**）¹³。

グルカルピダーゼ投与では注意点が3つある。1つ目（**図2**：組織への移行）は、組織にも移行しないため尿細管に一度析出したMTXは分解されない点である。国内第II相試験（CPG2-PⅡ試験、OP-07-001試験）では血清クレアチニンがベースライン値に回復するのに1~2週間要したことから¹²、腎障害が完成する前のグルカルピダーゼ投与が非常に重要となる。2つ目（**図2**：LV投与時の留意点）は、グルカルピダーゼはLVも分解する点である。LVの活性型（5-メチルTHF）の血中濃度はグルカルピダーゼ投与後15分で98%以上減少したことから¹⁴、LVはグルカルピダーゼ投与の前後それぞれ2時間以上の間隔を空けて投与することとされている¹⁵。3つ目は、MTXはグルカルピダーゼによりDAMPAとグルタミン酸に分解されるが、イムノアッセイ法による血中MTX濃度の測定ではDAMPAもMTXとして測定されてしまうため、48時間以内では真の血中MTX濃度を過大評価する可能性がある点である。必ず48時間後に再測定することが大切である。

HD-MTX療法の支持療法~LV救援療法

グルカルピダーゼの登場でHD-MTX療法の支持療法はより強固になったが、グルカルピダーゼは細胞内に移行できないため、既に細胞内に取り込まれたMTXによる血液毒性や口内炎などの粘膜障害は軽減することが難しく、今なおLV救援療法も重要である。ただし、LVはMTXと拮抗的に作用するため、MTX濃度に応じたLV増量は理にかなっていないが、MTXが一定濃度を超えると救援されず（*in vitro*）¹⁶、さらに小児の急性リンパ性白血病において、LV投与量が多い場合に再発率が高いという報告もあり¹⁷、LV増量には限界があることにも注意が必要である。

まとめ

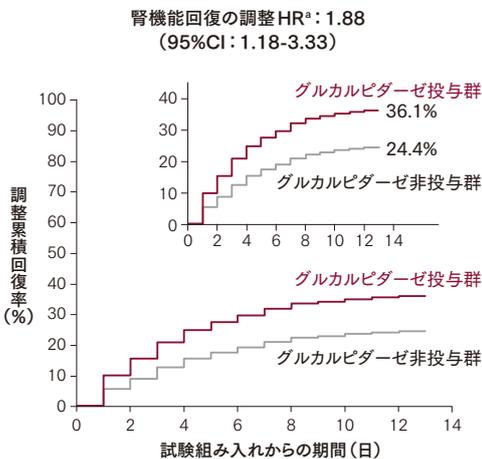
HD-MTX療法は造血器腫瘍治療のキードラッグであるが、高濃度のMTX曝露による致死的な合併症を避けるためには、大量輸液、尿のアルカリ化、LV救援療法、グルカルピダーゼといった支持療法が重要である。適切な管理ができるように、それぞれの支持療法のエビデンスに精通する必要がある（**図4**）

*：本邦未承認

1. Farber S, et al. N Engl J Med. 1948; 238: 787-793.
2. Goldin A, et al. Cancer Res. 1954; 14: 43-48.
3. Djerassi I, et al. Cancer. 1972; 30: 22-30.
4. Jaffe N, et al. N Engl J Med. 1974; 291: 994-997.
5. Schrappe M, et al. Klin Padiatr. 1987; 199: 133-150.
6. Reiter A, et al. Blood. 1994; 84: 3122-3133.
7. Conter V, et al. Blood. 2010; 115: 3206-3214.
8. Kato M, et al. J Clin Oncol. 2025; 43: 567-577.
9. Sato A, et al. Lancet Haematol. 2023; 10: e419-e432.
10. Borsi JD, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1988; 22: 33-35.
11. Ramsey LB, et al. Oncologist. 2018; 23: 52-61. 本研究はグルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社（BTG International Ltd.）の資金により実施された。著者には、BTG社から研究資金を受領した者が含まれる。
12. Ogawa A, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2024; 94: 89-101. 本研究は大原薬品工業株式会社の資金により実施された。著者には、同社から研究資金等を受領した者、同社の社員が含まれる。
13. Gupta S, et al. Blood. 2025; 145: 1858-1869. 本研究はグルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社（BTG International Ltd.）の資金により実施された。著者には、BTG社から研究援助を受けた者が含まれる。
14. Widemann BC, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 3979-3986. 著者には、グルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社（BTG International Ltd.）のコンサルタント等であった者が含まれる。
15. メグルダーゼ® 静注用1000 電子添文 [2024年11月改訂（第3版）]
16. Pinedo HM, et al. Cancer Res. 1976; 36: 4418-4424.
17. Skårby TV, et al. Leukemia. 2006; 20: 1955-1962.

図3 高用量MTXによる急性腎障害が発現した成人患者におけるグルカルピダーゼの有効性（海外多施設コホート研究）

腎機能回復までの期間（副次評価項目）



多変量Coxモデル

a：調整因子：年齢、性別、BMI、合併症（高血圧、糖尿病）ベースライン時のeGFR、癌種、MTX投与量、MTX投与時間、中枢神経系に対する予防 vs. 治療、血漿MTX濃度（24時間値）、尿pH、治療割り当て日までに投与された輸液とLV総量、SCr変化 [治療日とday 0（ベースライン時）との比較]

副次評価項目

アウトカム	イベント数/例数 (%)	調整HR (95%CI) ^a	グルカルピダーゼ投与群で長い	グルカルピダーゼ投与群で短い
腎機能回復までの期間 ^a	390/1645(23.7)	1.88(1.18-3.33)	■	■
死亡までの期間 ^a	232/1645(14.1)	0.76(0.49-1.18)	■	■
アウトカム	イベント数/例数 (%)	調整OR (95%CI) ^a	グルカルピダーゼ投与群で少ない	グルカルピダーゼ投与群で多い
MTX投与7日目の好中球減少症				
Grade ≥ 2 (ANC < 1500/mm ³)	266/1502(17.7)	0.50(0.28-0.91)	■	■
Grade ≥ 3 (ANC < 1000/mm ³)	169/1573(10.7)	0.56(0.29-1.06)	■	■
MTX投与7日目の高トランスアミナーゼ血症				
Grade ≥ 1 (ALT ≥ ULN) ^b	389/1167(33.3)	0.72(0.47-1.10)	■	■
Grade ≥ 2 (ALT ≥ 3xULN) ^c	113/1167(9.7)	0.31(0.13-0.77)	■	■
MTX投与7日目の粘膜炎				
Any Grade	177/1644(10.8)	1.34(0.80-2.26)	■	■
MTX再投与				
MTX投与30日以内	466/1645(28.3)	0.41(0.24-0.72)	■	■
MTX投与90日目における腎機能障害の持続または死亡	388/1349(32.0)	0.74(0.49-1.11)	■	■

調整OR/HR^a (95%CI)

多変量ロジスティック回帰、多変量Coxモデル

ORおよびHRの調整因子：腎機能回復までの期間と同じ

a：腎機能回復までの期間、死亡までの期間はHR、その他の結果はORで表示

b：高トランスアミナーゼ血症（Grade ≥ 1）には、ベースライン時に異常値の場合、ベースライン時と比べてALTが1.5倍以上増加も含む

c：高トランスアミナーゼ血症（Grade ≥ 2）には、ベースライン時に異常値の場合、ベースライン時と比べてALTが3倍以上増加も含む

Gupta S, et al. Blood. 2025; 145: 1858-1869.

試験概要：米国のがんセンター 28施設の患者データを利用し、HD-MTXによる急性腎障害が認められた成人患者708例を対象としたSequential target trial emulation frameworkを用いた模倣RCTにおいて、グルカルピダーゼ投与群209例と非投与群499例の転帰を比較した。主要評価項目は退院時の腎機能回復、副次評価項目は腎機能回復までの期間などであった。

安全性：グルカルピダーゼ関連有害事象は、悪心12例（5.7%）、下痢1例（0.5%）、知覚異常1例（0.5%）であった。

limitation：残差交絡の可能性を排除できず、米国の大規模施設でのMTX-AKI患者のみを対象とし一般化できない可能性がある。

図4 造血器腫瘍に対するHD-MTX療法と支持療法

- HD-MTX療法は造血器腫瘍のキードラッグである。
- 致死的な合併症を避けるために、大量輸液、尿のアルカリ化、LV救援療法などの特徴的な支持療法が重要である。
- 新たにグルカルピダーゼが使用できるようになった。
- 適切な管理ができるように、それぞれの支持療法のエビデンスに精通する必要がある。

JPLSG/JALSG ALL-T11 研究におけるアスパラギナーゼ中止例の予後解析

石田 悠志 他. 岡山大学病院 小児科/小児血液・腫瘍科

結論

T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対する、強度の高い現在型の化学療法プロトコルであるALL-T11において、L-アスパラギナーゼ(L-Asp)の中止は無イベント生存期間(EFS)に影響を及ぼさないことが示された。

背景

アスパラギナーゼ製剤にはさまざまな合併症があり、治療途中での中止例が一定数存在する。アスパラギナーゼ製剤の中止により再発が増加したとの報告がある一方で、アスパラギナーゼ製剤の投与量を比較したランダム化比較試験では低投与量群の予後が劣らなかったとの報告もあり、治療中止が予後に与える影響については議論が残る¹⁻⁴。日本の小児白血病研究会(JACLS) ALL-02研究では、T-ALLにおいて中止がEFS低下と関連していた⁵。

方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)/成人白血病治療共同研究機構(JALSG) ALL-T11 臨床試験のデータを用い、T-ALL 治療途中でのL-Asp中止が予後に与える影響について事後解析を行った。JPLSG/JALSG ALL-T11では、2011年~2017年に新規診断された0~24歳のT-ALL患者364例を登録し、AIEOP-BFM-ALL2000レジメンをベースに、微小残存病変(MRD)に基づき標準リスク(SR)群、高リスク(HR)群、超高リスク(VHR)群に分けて治療が行われた。L-Aspを中止した場合、SR/HR群では予定総投与量の約半量未満しか投与できなかった患者には維持療法でビンクリスチン(VCR)+デキサメタゾン(DEX)パルス療法が追加された。

結果

最大解析対象集団(FAS) 349例のうち、44例(12.6%)では何らかの有害事象によりL-Asp中止に至った。L-Asp中止例と非中止例の患者背景を比較すると、中止例で女児が多い傾向にあった(表)。中止理由のうち最多は肺炎24例(6.9%)、次いで臨床的過敏症14例(4.0%)であったが、中止理由に明確な性別の偏りはなかった。また、海外の報告^{2,3}と比較して臨床的過敏症の発現率が低く、急性肺炎の発現率が高かった。各群における特定の時点(SR/HR群では維持療法開始時、VHR群では移植日)をランドマークとして268症例を対象としたランドマーク解析を行った結果、全体および各リスク別サブグループともにL-Asp中止例と非中止例でEFSに有意差は認められなかった(図1)。さらに、L-Asp中止を時間依存共変量としたCox回帰モデルを用いてサブグループ解析を行ったところ、初診時年齢等の特定のサブグループにおいても有意な関連は認められず(図2)、その他の予後因子で調整後も同様の結果であった。

考察

過去のJACLS ALL-02の報告ではT-ALLにおいてL-Asp中止がEFS低下と関連していたが、JPLSG/JALSG ALL-T11 コホートではランドマーク解析、時間依存性変数を用いたCox解析において、L-Asp中止とEFSに有意な関連を認めなかった。SR/HR群におけるL-Asp中止例に対するVCR-DEXパルス療法の追加やネララビン導入による全体の治療強度増加などによって、L-Asp中止による治療強度低下が補われた可能性があると考えられた。ただし、このような中止例解析ではデザイン上、統計学的に差がないことの臨床的意義の判断は難しい点には留意すべきである。

- 1. Rizzari C, et al. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25 Suppl 1: S1-9.
- 2. Gupta S, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1897-1905.
- 3. Gottschalk Højfeldt S, et al. *Blood.* 2021; 137: 2373-2382.
- 4. Brigitha LJ, et al. *Eur J Cancer.* 2021; 157: 238-249.
- 5. Ishida H, et al. *Br J Haematol.* 2023; 201: 1200-1208.

表 患者背景およびL-Asp中止理由(FAS)

	n	全体 (n=349)	非中止例 (n=305)	中止例 (n=44)	p値
診断時年齢	中央値 [範囲]	9.00 [0.00-24.00]	9.00 [1.00-24.00]	9.00 [0.00-22.00]	0.474
診断時年齢分布	0~15歳未満 15歳以上	287 (82.2) 62 (17.8)	253 (83.0) 52 (17.0)	34 (77.3) 10 (22.7)	0.398
診断時年齢分布2	0~5歳未満 5~10歳未満 10歳以上	56 (16.0) 127 (36.4) 166 (47.6)	52 (17.0) 108 (35.4) 145 (47.5)	4 (9.1) 19 (43.2) 21 (47.7)	0.338
初発時白血球数	<100,000/ μ L \geq 100,000/ μ L	214 (61.3) 135 (38.7)	184 (60.3) 121 (39.7)	30 (68.2) 14 (31.8)	0.408
初発時CNS病変	CNS-1/2 CNS-3	319 (91.9) 28 (8.1)	277 (91.4) 26 (8.6)	42 (95.5) 2 (4.5)	0.554
性別	男 女	238 (68.2) 111 (31.8)	214 (70.2) 91 (29.8)	24 (54.5) 20 (45.5)	0.055
Day 15 骨髄	M1 M2 M3	141 (41.7) 75 (22.2) 122 (36.1)	130 (43.9) 65 (22.0) 101 (34.1)	11 (26.2) 10 (23.8) 21 (50.0)	0.060
PSL 初期反応性	PGR PPR	207 (60.0) 138 (40.0)	186 (61.8) 115 (38.2)	21 (47.7) 23 (52.3)	0.099
治療リスク群	SR HR VHR リスクなし	168 (48.1) 103 (29.5) 39 (11.2) 39 (11.2)	150 (49.2) 85 (27.9) 33 (10.8) 37 (12.1)	18 (40.9) 18 (40.9) 6 (13.6) 2 (4.5)	0.173
造血細胞移植	なし あり	314 (90.0) 35 (10.0)	275 (90.2) 30 (9.8)	39 (88.6) 5 (11.4)	0.788
中止理由, n(%)	FAS (n=349)				
臨床的過敏症	14 (4.0)				
肺炎	24 (6.9)				
血栓症	1 (0.3)				
その他	4 (1.1)				
不明	1 (0.3)				
中止例合計	44 (12.6)				

図1 全体およびリスク別のEFS(ランドマーク解析、PPS)

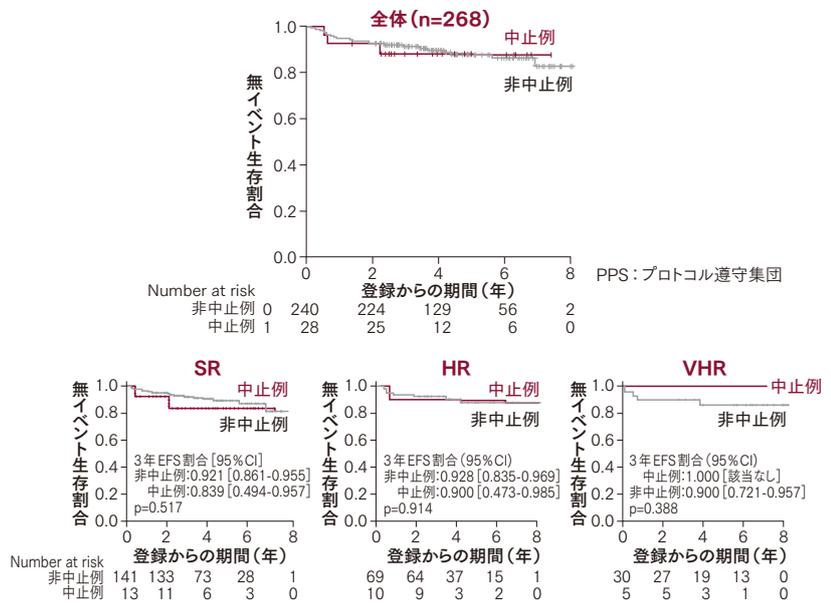
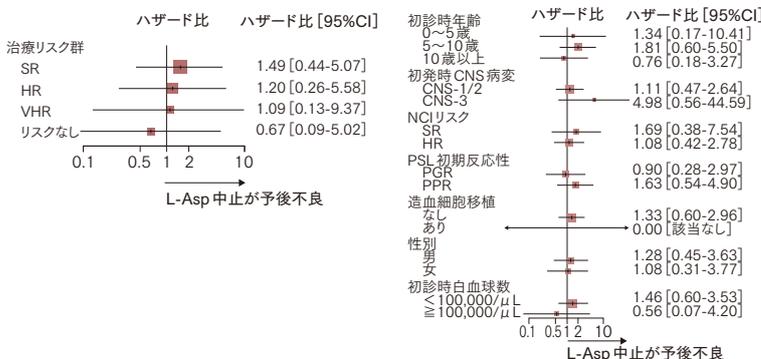


図2 EFSへの影響：時間依存性変数を用いたCox解析(FAS)



因子	非中止	中止	ハザード比	p値
L-Asp	Ref.	1.60 (0.71-3.62)	1.60 (0.71-3.62)	0.256
年齢分布	0~5歳未満	5~10歳未満	0.91 (0.45-1.83)	0.784
	10歳以上	Ref.	0.64 (0.32-1.28)	0.207
初発時CNS病変	CNS-1/2	CNS-3	2.00 (1.36-2.95)	<0.001
治療リスク群	SR	HR	0.56 (0.25-1.25)	0.159
	VHR	リスクなし	0.98 (0.39-2.47)	0.963
	リスクなし	Ref.	9.95 (5.18-19.13)	<0.001

多変量解析に組み込む因子は[Højfeldt G, et al. *Blood.* 2021; 137: 2373-2382.]に揃えた

新規 PEG-Asparaginase の副作用と薬剤活性： JSCT ALL/MRD2023 中間報告

島 隆宏 他. 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科 / 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

結論

日本細胞移植研究会 (JSCT) の特定臨床研究「ALL/MRD2023」の付随研究として、初発フィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性急性リンパ性白血病 (ALL) 患者におけるペグアスパルガーゼ (PEG-Asp) 投与後のアスパラギナーゼ (Asp) 活性を評価した。中間解析の結果、高い有効活性率と良好な安全性が認められたが、不活化、過敏反応、低活性を呈する症例も少数存在したことが示された。

(背景)

L-アスパラギナーゼ (L-Asp) は ALL 治療の重要な薬剤であるが、アレルギー、肝機能障害、肺炎などの有害事象により治療継続が困難となることも少なくない。近年、L-Asp に PEG を結合し、安定性を向上させ免疫原性が低減された PEG-Asp が使用可能となった。

(方法)

ALL/MRD2023 の治療の概要は図 1 のとおりであり、初発 Ph 陰性 ALL 患者に対し寛解後の測定可能残存病変 (MRD) の有無を指標としてリスク別に寛解導入療法 (A-1)、地固め療法 (B-1、C-1、A-2、B-2、C-2)、維持療法を行った。L-Asp、PEG-Asp (およびクリサンタスパーゼ) の使用は各施設の判断とし、PEG-Asp の投与量は年齢に応じて設定された。Asp 活性は、PEG-Asp 投与後 day 7 および day 14 に酵素活性測定法により測定し、day 7 の Asp 活性値が 0.05 IU/mL 未満を不活化と定義し、0.05 IU/mL 以上の場合は day 14 の Asp 活性値に基づき 0.05~0.29 IU/mL を至適活性、0.04 IU/mL 以下を低活性、0.30 IU/mL 以上を高活性とした。

(結果)

ALL/MRD2023 に登録された 208 例のうち、45 例 111 検体の解析を行った。患者背景は表 1 のとおりである。安全性について、day 7 と day 14 における Grade3 以上の肝障害、アミラーゼ増加、血中フィブリノゲン減少の発現状況を表 2 に示す。肝障害やアミラーゼ増加の発現率は低かったが、血中フィブリノゲン減少の発現率は寛解導入療法 (A-1) および地固め療法 (C-1) では約 30% であった。Asp 活性は、各コースとも day 7 に 94% の患者で有効活性 (0.05 IU/mL 以上) が確認された。Day 14 においても 94% で有効活性が維持されていたが、25% が高活性、6.3% が低活性であり (図 2)、PEG-Asp の減量あるいは増量を検討する必要性が示唆された。2 例に重篤な過敏反応が認められ、そのうち 1 例は Asp 活性が維持されていたが、他の 1 例は検出限界以下であった。また、同一患者内で Asp 活性がレジメン間で変動し、次レジメンで有効活性が消失した症例が 3 例、消失後さらに次のレジメンでは再び有効活性が得られた症例が 1 例確認された。

(考察)

PEG-Asp 投与後は十分な Asp 活性が認められ、L-Asp からの移行が有効であることを支持する結果であった。安全性は既報¹⁾より良好であったが、選択バイアスの可能性が高くデータの解釈には注意が必要である。PEG-Asp 投与後の高活性/低活性例の存在が明らかとなり、年齢別・体格別投与設計の最適化が今後の課題である。重篤な過敏反応については、有効活性例は輸注反応、不活化例は臨床的アレルギー/免疫学的不活化の可能性が、レジメン間での Asp 活性の変動については併用薬剤による肝代謝負荷や PEG-Asp 投与時期の差による影響が推察された。今後、実臨床において、Asp 活性モニタリングの標準化と治療強度調整への組み込み、アレルギー発現例の抗体解析と薬物動態解析、統一プロトコールでの前向き調査が必要と考えられた。

1. Nagafuji K, et al. Blood Neoplasia. 2024; 1: 100033.

図 1 JSCT ALL/MRD2023 Ph 陰性 ALL プロトコール



表 1 患者背景

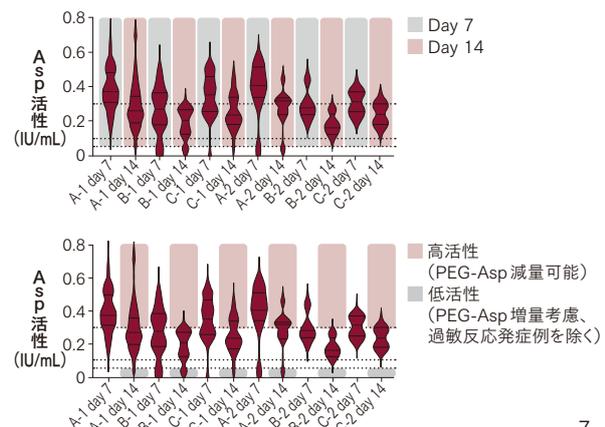
参加症例/Ph 陰性 ALL 全症例	45/208 (21.6%)
解析検体数	111 (A1: 39, B1: 33, C1: 23, A2: 10, B2: 4, C2: 2)
Ph 陰性 B-ALL (MRD 測定可)	29
T-ALL (MRD 測定可)	14
T-ALL (MRD 測定不可)	2
キメラ遺伝子	検出なし=39, KMT2A::AFF1 (MLL-AF4)=6
男性/女性	26/19
年齢 (歳)	17-64, 平均 40.0, 中央値 40
BMI	15.6-31.2, 平均 22.4, 中央値 22.6
CNS 病変 (なし/あり)	43/2
播種性血管内凝固 (なし/あり)	38/7
白血球数 (/μL)	650-415,410, 平均 50,440, 中央値 14,400
ヘモグロビン (g/dL)	3.2-16.6, 平均 9.1, 中央値 9.5
血小板数 (/μL)	0-35.4万, 平均 11.2万, 中央値 9.1万

表 2 有害事象 (血液検査)

PEG-Asp 投与量	寛解導入療法			地固め療法									
	A-1; n=39			B-1; n=33		C-1; n=23		A-2; n=10		B-2; n=4		C-2; n=2	
1,500 IU/mL	16	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	
1,000 IU/mL	23	16	11	8	2	1	0	0	0	0	0	0	
750 IU/mL	0	17	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Day 7	有害事象	G3	G4	G5	G3	G4	G5	G3	G4	G5	G3	G4	G5
	AST/ALT 増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 14	AST/ALT 増加	6 (15.4%)	2 (5.1%)	0	1 (3.0%)	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0
	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0
	アミラーゼ増加	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0
	血中フィブリノゲン減少	12 (30.8%)	0	0	1 (3.0%)	0	0	6 (26.1%)	0	0	1 (10%)	0	0

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

図 2 Day 7 および day 14 の Asp 活性値



CNS再発高リスクの初発DLBCLに対する 大量MTX予防投与：単施設前向き臨床試験（中間解析）

宮崎 幸大 他、愛媛大学 血液・免疫・感染症内科学（第一内科）

結論

中枢神経系（CNS）再発高リスクの初発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に対し、一次治療奏効後の大量メトトレキサート（HD-MTX）療法によるCNS再発予防は有効である可能性がある。

背景

DLBCLのCNS再発は、再発後の全生存期間（OS）中央値が3.4ヶ月、2年OSが15%と予後不良である¹。CNS再発予防として髄腔内投与（IT）が実施されているが、近年はHD-MTXも実施されている。いずれの予防法も前向き臨床試験が少なく^{2,4}、その有効性は確立していない。本邦では2023年12月より日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）を主導とした、CNS再発高リスク未治療DLBCLに対するCNS再発予防を組み入れた第Ⅲ相臨床試験（JCOG2201）が行われている。

方法

当院では、2021年8月よりHD-MTX療法によるCNS再発予防の有効性を検討する前向き臨床試験を開始した。治療の概要は図1の通りである。20歳以上80歳未満の初発DLBCLで、CNS再発高リスク[精巣・乳房・副腎、CNS-国際予後指標（CNS-IPI）の高リスク、CD5陽性等]の患者を対象としている。初発DLBCLに対して、R-CHOP、R-EPOCH、Pola-R-CHPの治療を行い、一次治療が奏効し、かつ頭部造影MRIでCNS病変がない患者を臨床試験に登録する。HD-MTXは3.5g/m²を2週間隔で2回投与する。ITの併用は可とした。治療終了後は、DLBCLの全身再発の有無を画像評価（主にCT）するとともに、頭部造影MRIを半年ごとに2年間経過観察を実施した。主要評価項目は2年CNS再発率、副次評価項目は2年OS、無増悪生存率、2年全身再発率である。全身再発後のCNS再発は「CNS再発」には含まない（全身再発との同時再発は「CNS再発」に含む）こととした。

結果

2021年8月から2025年8月までに16例が登録された。患者背景は表の通りであり、年齢中央値は64歳（42-74歳）、CNS-IPIスコア4以上が10例、3以下が6例であった。6例がITを併用していた。HD-MTXの投与時期は、一次治療終了後が11例、治療中が5例であった。中間解析時点において、CNS再発は認められず、2年OS率は93.3%、2年全身再発率は13.5%であった（図2）。全身再発は2例で、1例は治療終了後1ヵ月での早期再発であり3ヵ月で原病死、もう1例は治療終了後7ヵ月で再発し二次治療中にCNS再発を来した。R-MPVで二次寛解に到達し、その後大量化学療法併用の自家移植を実施し、その後長期生存している。

まとめ

一次治療が奏効したCNS再発高リスクのDLBCL16例に対してHD-MTXによる予防投与を行ったところ、現時点でCNS再発は認めていない。奏効後のHD-MTXによる予防的介入はCNS再発抑制に有効である可能性がある。

- 1. Frontzek F, et al. Leukemia. 2024; 38: 2225-2234.
- 2. Lee K, et al. Int J Hematol. 2019; 110: 86-94.
- 3. Eyre TA, et al. Haematologica. 2020; 105: 1914-1924.
- 4. Eyre TA, et al. Lancet Oncol. 2022; 23: e416-e426.

図1 治療シエマ

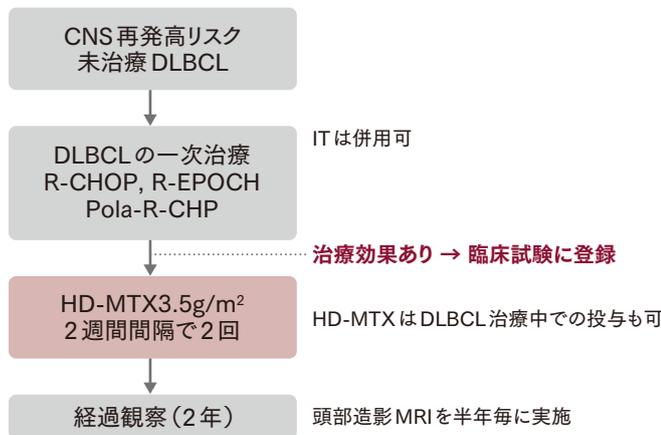
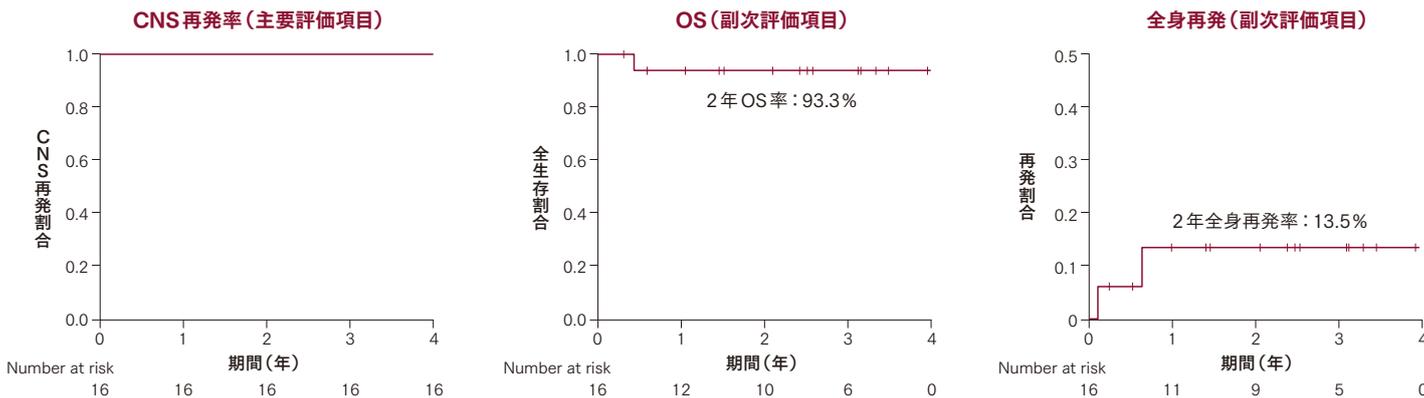


表 患者背景

男/女、n	7/9
年齢中央値、歳	64 (42~74)
NCCN-IPI、n	Low 3、L-I 1、H-I 4、High 8
CNS-IPI、n	スコア4以上 10 スコア3以下 6
生存期間中央値、日	884 (75-1,400)
治療、n	R-CHOP 5 R-EPOCH 10 Pola-R-CHP 1
IT併用、n	6
HD-MTX投与時期、n	一次治療後 11、DLBCL治療中 5

NCCN-IPI：Low（低リスク）＝スコア0または1、L-I（低中間リスク）＝スコア2または3、H-I（高中間リスク）＝スコア4または5、High（高リスク）＝スコア6以上

図3 HD-MTXの有効性



L-ASPによる薬剤性急性肝不全、肝性昏睡に対して On-line HDFが著効した急性リンパ性白血病の一例

深野 あや乃 他. 和泉市立総合医療センター 血液・腎臓内科

結論

B型肝炎ウイルス再活性化や薬剤性肝障害の発現頻度が高い造血器腫瘍の治療を行うにあたり、意識レベルⅢ群やNadirの状態ではOn-line 血液濾過透析 (HDF) が必要となる可能性があり、集中治療室 (ICU) 以外での治療も想定しておく必要がある。

背景

フィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性急性リンパ性白血病 (ALL) の治療においてL-アスパラギナーゼ (L-Asp) は重要な薬剤であるが、肺炎、凝固異常、肝障害、高アンモニア血症、高血糖などの副作用が知られており、急性肝不全による死亡例も報告されている^{1,2}。今回、L-Aspによる薬剤性急性肝不全、肝性昏睡に対してOn-line HDFが著効した症例を経験した。

症例

症例は、17歳、男性。202X年1月より右下肢痛を自覚し、近医整形外科にて精査も原因不明で観察となっていた。症状が改善せず、202X年4月に当院総合診療内科へ紹介受診となり、急性白血病が疑われた。202X年5月、血液検査、骨髄検査の結果(表1)、Ph陰性B細胞性ALLの診断に至った。治療導入目的の入院前日、ALLによる溶骨性病変に起因する転倒に伴う大腿骨頸部骨折のため即日入院となり、大腿骨接合術手術後、当科へ転科となった。治療経過を図に示す。6月12日よりJPLSG ALL B-12プロトコールに基づき、PSL (プレドニゾロン) による先行治療層を施行後、PSL、ビンクリスチン、ダウノルビシン、L-Aspと髄腔内注射による寛解導入療法を行った。奏効を得られたが、L-Aspに起因する高アンモニア血症と肝障害が遷延し、強化支持療法を行っても改善しなかったため27日目にL-Aspを中止した。その後、33日目にJCSⅢ-300まで意識レベルが低下し、薬剤性急性肝不全と肝性昏睡、さらに血球貪食症候群の併発と診断された。血漿交換 (PE) および持続的HDF (CHDF) を開始したが高アンモニア血症が改善しなかったため、On-line HDFへ切り替えたところアンモニア値は急速に低下し意識レベルも改善した。

考察

On-line HDF (前希釈法) は、ヘモダイヤフィルター通過前に置換液を補液して血液を希釈するため、濾過量も増加し中分子物質から水溶性小分子まで効率よく除去可能である。一方、HDF (後希釈法) では血液がヘモダイヤフィルターを通過して濾過を受けた後に置換液を補液するため、血液は希釈されずにヘモダイヤフィルターを通過する。そのため、濾過量は血流量の25~30%が限界である。CHDFはICUでの管理はしやすいが、処理量は少なくアンモニアはほとんど除去されない(表2)。本症例は、小児プロトコールにより寛解し同種造血幹細胞移植を行わずに良好な経過が得られているが、重篤な合併症を生じた。L-Aspによる肝性昏睡は成人プロトコールでも同様の経過をたどる可能性があり、その他造血器腫瘍においても、薬剤性のみならず、ウイルス性 (B型肝炎ウイルス再活性化を含め) いずれが原因でも肝性昏睡は起こり得る。肝性昏睡の症例を一般の透析室で管理することは難しく、本症例も最初から積極的にOn-line HDFを施行できていればさらに良好な経過であったと考える。

1. 筒井 深雪, ほか. 臨床血液 2012; 53: 531-534.

2. Schmidt MP, et al. J Clin Med. 2021; 10 : 4419.

表1 初発時の血液検査所見および骨髄検査所見

全血球数検査		血液生化学検査		血清学的検査		骨髄検査	
赤血球数	323×10 ⁴ /μL	総蛋白	6.6g/dL	CRP	17.0mg/dL	細胞数	吸引不可→タッチスミア
血色素量	8.7g/dL	アルブミン	3.9g/dL	WT1 mRNA定量	5.2×10 ⁴ copies/μg RNA	Leukemic lymphoblast	81.0%
ヘマトクリット値	25.6%	尿素窒素	24.0IU/L			Megakaryocyte	0.0%
MCV	79.3fL	クレアチニン	1.30mg/dL			特徴	中型~大型 N/C比大 不明瞭な核小体を有する
MCH	26.9pg	総ビリルビン	0.74mg/dL			細胞表面マーカー	施行不可
MCHC	34.0%	AST (GOT)	29IU/L			G-Band	施行不可
白血球数	4100/μL	ALT (GPT)	18IU/L			キメラスクリーニング	検出せず
好中球桿状核球	4.5%	LDH	875IU/L				
好中球分葉核球	62.5%	ALP	630IU/L				
リンパ球	23.5%	γ-GTP	24IU/L				
単球	2.0%	尿酸	14.0mg/dL				
好酸球	2.0%	グルコース	105mg/L				
好塩基球	0.5%	ナトリウム	136mEq/L				
芽球	4.0%	カリウム	3.5mEq/L				
血小板数	23.0×10 ⁴ /μL	クロール (塩素)	96mEq/L				
		カルシウム	14.6mg/dL				

ALP: アルカリホスファターゼ
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CRP: C反応性タンパク
γ-GTP: ガンマ-グルタミルトランスアミナーゼ
LDH: 乳酸脱水素酵素
MCH: 平均赤血球血色素量
MCHC: 平均赤血球血色素濃度
MCV: 平均赤血球容積

図 治療経過

202X年
5/21 骨髄検査: 芽球 81.0%
5/23 大腿骨接合術施行
6/7 当科へ転科
6/12 JPLSG ALL B-12に準じて先行治療相
6/19 (day 1) 寛解導入療法開始
6/26 (day 5) 骨髄検査: 芽球 0%→CR
6/28 高アンモニア血症 (アンモニア値: 173 μg/dL) 発現
6/30 肝障害 (G1) 出現、対症療法継続も経時的に増悪し、改善得られず
7/8 (day 27) 治療中止
7/14 意識障害 (JCSⅢ-300)

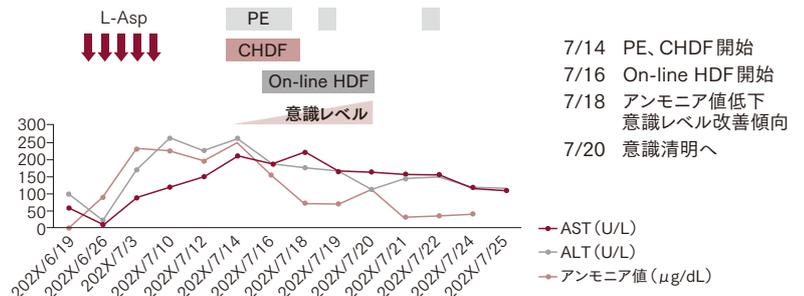


表2 HDFの特徴

療法	処理量	アンモニア除去効率	備考
On-line HDF	大量	高い	セントラル供給が必要、最も効果的
HDF	中等量	中等度	置換液によっては使用時に制限あり
CHDF	少量	低い	ICUで汎用されるが不十分

グルカルピダーゼで治療された メトトレキサート関連腎障害の3症例

木島 悠貴 他. 北里大学医学部 血液内科学

結論

大量メトトレキサート(HD-MTX)療法による急性腎障害を発現した場合、従来のロイコボリン(LV)救援療法および尿のアルカリ化や十分な水分補給等の支持療法では血中MTXの排出は困難であり、早期にグルカルピダーゼを投与することが良好な腎機能回復に寄与することが示された。

背景

HD-MTX療法は成人および小児のさまざまな悪性腫瘍の治療に不可欠であるが、適切な支持療法にもかかわらず1~10%の患者に急性腎障害が発現したことが報告されている¹。グルカルピダーゼは、MTXを加水分解して血中MTX濃度を低下させることから、MTX・LV救援療法によるMTX排泄遅延時の解毒に用いられており、HD-MTXによる腎毒性に対するグルカルピダーゼの早期介入が効果的であるとされている¹。

症例

HD-MTX投与後、LV救援療法および支持療法を行うもグルカルピダーゼの電子添文²に記載の基準(表)でMTX排泄遅延を認めた患者に、HD-MTX投与後72時間以内にグルカルピダーゼを投与し、急性腎障害の進行を防止できた3例を経験した。

「症例1」はCD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の50歳男性で、HD-MTX投与後24時間時の血中MTX濃度が2.2 μ mol/L、48時間時の血清クレアチニン(Cr)が1.77mg/dLであり、48時間時にグルカルピダーゼを投与したところ、治療終了時の血清Crは1.08mg/dLに改善した(図1)。「症例2」は、フィラデルフィア染色体(Ph)陰性B細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)の45歳女性で、HD-MTX投与後24時間時の血中MTX濃度は10.2 μ mol/L、48時間時の血清Crは1.46mg/dLであり、48時間時にグルカルピダーゼを投与したところ治療終了時の血清Crは0.77mg/dLに改善した(図2)。

「症例3」は、T細胞性ALLの20歳男性で、HD-MTX投与後24時間時の血中MTX濃度は4.80 μ mol/L、48時間時の血清Crは1.60mg/dLであり、48時間時にグルカルピダーゼを投与したところ治療終了時の血清Crは0.73mg/dLに改善した(図3)。

考察

グルカルピダーゼは、MTXをDAMPA(4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic acid)とグルタミン酸に加水分解することで血中MTX濃度を低下させ、腎排泄に依存しないMTXの排泄経路を提供する³。海外の統合解析ではグルカルピダーゼ投与後15分で血清MTX濃度は95%以上減少したこと⁴、国内第II相試験(CPG2-II試験)ではMTX投与後22、40、46および70時間以降の血清MTX濃度に基づく投与基準に従ってグルカルピダーゼが投与され、投与後21日までに血清Crは全例ベースライン値まで低下したことが報告されている⁵。また、海外多施設コホート研究において、MTX投与後4日以内のグルカルピダーゼ投与群と非投与群の転帰を比較した結果、主要評価項目である退院時の腎機能回復(血清Crがベースラインの1.5倍未満かつ腎代替療法に依存しない退院までの生存)において、グルカルピダーゼ投与群で腎機能回復が良好であった[グルカルピダーゼ投与群の非投与群に対する調整オッズ比: 2.7(95%CI: 1.69-4.31)、多変量ロジスティック回帰モデル]⁶。当院においても、MTX投与後72時間以内にグルカルピダーゼを投与し、全例で血清Crがベースラインの1.5倍未満を達成することができた(平均28.6日)。グルカルピダーゼは早期に使用することが望まれる。

- Widemann BC, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 3979-3986. 著者には、グルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社(BTG International Ltd.)のコンサルタント等であった者が含まれる。
- メグルダーゼ® 静注用1000 電子添文[2024年11月改訂(第3版)]
- Widemann BC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 294: 894-901.
- Widemann BC, et al. Pharmacotherapy. 2014; 34: 427-439. 本論文はグルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社(BTG International Ltd.)の資金により執筆された。著者には、BTG社の社員が含まれる。
- Ogawa A, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2024; 94: 89-101. 本研究は大原薬品工業株式会社の資金により実施された。著者には、同社から研究資金等を受領した者、同社の社員が含まれる。
- Gupta S, et al. Blood. 2025; 145: 1858-1869. 本研究はグルカルピダーゼのライセンス契約先であるBTG社(BTG International Ltd.)の資金により実施された。著者には、BTG社から研究援助を受けた者が含まれる。

表 グルカルピダーゼ投与の目安となる血中MTX濃度(μ mol/L)

MTX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		≥ 50
42時間	≥ 5	≥ 1
48時間	≥ 2	≥ 0.4

図1 症例1(50歳男性)

診断: CD5陽性DLBCL
 現病歴:
 X-1年5月 鼻閉を自覚し、近医耳鼻科を受診したところ、左副鼻腔に腫瘍を認めため、当院紹介精査よりCD5陽性DLBCLの診断
 X-1年8月 Pola併用R-CHP開始
 X-1年1月 HD-MTX施行目的で入院
 既往歴: 気胸
 内服: エソメプラゾールマグネシウム水和物 20mg/日
 アルファカルシドール 1.0 μ g/日
 血液検査: BUN 13.7mg/dL、Cr 0.82mg/dL、eGFR 78mL/min

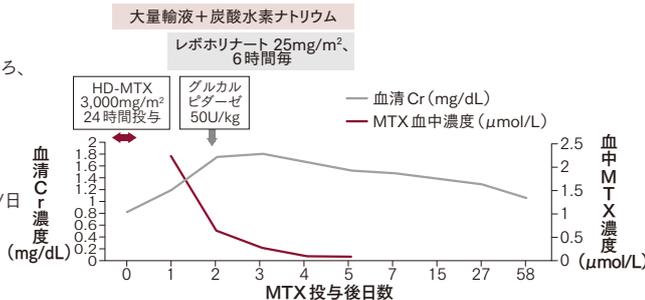


図2 症例2(45歳女性)

診断: Ph陰性B-ALL
 現病歴:
 X-1年4月 貧血と芽球増多のため当院紹介精査よりPh陰性B-ALLの診断
 JALSG 202-O 寛解導入療法
 X-1年7月 JALSG 202-O 地固め療法②(MTX phase)
 既往歴: なし
 内服: ランソプラゾール 15mg/日、レボフロキサシン水和物 500mg/日
 血液検査: BUN 8.9mg/dL、Cr 0.47mg/dL、eGFR 111mL/min

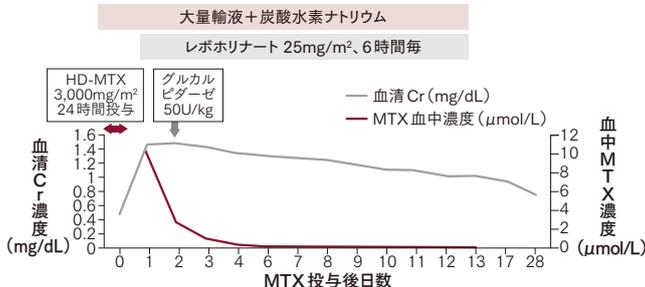
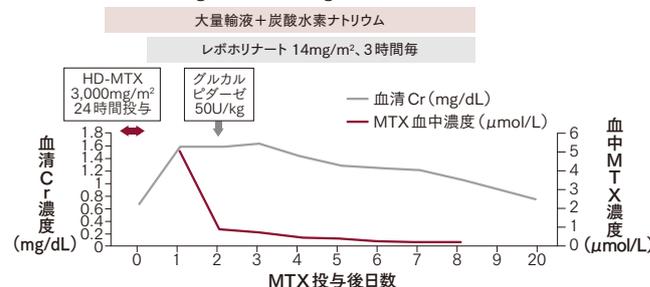


図3 症例3(20歳男性)

診断: T-ALL
 現病歴:
 X年6月 健診で白血球増多を指摘され、精査よりT-ALLの診断
 JALSG ALL202 under 寛解導入療法
 X年9月 JALSG ALL202 under 地固め療法2コース目入院(MTX phase)
 既往歴: 急性虫垂炎
 内服: ランソプラゾール 15mg/日、レボフロキサシン水和物 500mg/日、フルコナゾール 100mg/日
 血液検査: BUN 10.0mg/dL、Cr 0.60mg/dL、eGFR 144mL/min



Pola-R-CHP: ポラツズマブ ベドチン+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソリビシン+ブレドニゾン、BUN: 尿素窒素、eGFR: 推算糸球体濾過量



