

最終講義抄録



症例から学ぶ—臨床研究, そして社会貢献へ

小池 健一  
信州大学医学部小児医学教室

## 小池健一 教授 略歴

### [履 歴]

昭和50年 3月 信州大学医学部医学科卒業  
昭和50年 6月 信州大学医学部小児科医員  
昭和51年 4月 長野赤十字病院小児科  
昭和53年10月 厚生連北信総合病院小児科  
昭和56年 4月 信州大学医学部小児科助手  
昭和58年 4月 厚生連篠ノ井総合病院小児科医長  
昭和59年 5月 アメリカ合衆国南カロライナ医科大学  
平成 3年 1月 信州大学医学部小児科講師  
平成 5年12月 信州大学医学部小児科助教授  
平成16年 2月 信州大学医学部小児医学講座教授

平成17年 7月～平成20年 3月 信州大学医学部附属病院長補佐  
平成20年 4月～平成23年 3月 信州大学医学部附属病院長  
平成21年10月～平成23年 3月 信州大学理事，経営協議会委員  
平成23年 4月～平成27年 9月 信州大学副学長  
平成23年 4月～平成27年 9月 信州大学高等教育研究センター長  
平成24年 4月～平成27年 9月 信州大学学生相談センター長

### [資格]

日本小児科学会 専門医  
日本血液学会 血液専門医・指導医

### [所属学会]

日本小児科学会（評議員，理事）  
日本血液学会（評議員）  
日本小児血液・がん学会（評議員，監事）  
日本産婦人科・新生児血液学会（評議員，理事）  
日本造血細胞移植学会（評議員）  
International member of the American Society of Hematology

### [社会における活動]

NPO 法人 e-MADO 病気のこどもの総合ケアネット理事長  
日本チェルノブイリ連帯基金理事

# 症例から学ぶ—臨床研究，そして社会貢献へ

小池 健一

信州大学医学部小児医学教室

## I 小児急性白血病に対する 造血幹細胞移植の臨床研究

2002年11月，当科の血液グループのチーフであった私は，12歳の男子に対する造血幹細胞移植をどうするか考えあぐねていた。この例はすでに4回の骨髄・中枢神経系の白血病再発を繰り返し，しかも白血病細胞が残存している状況下での移植であったためである。さらに，HLA 1座不一致の非血縁者間骨髄移植であること，今までの抗白血病薬の反復投与によって臓器予備能が低下していることなど，ハイリスク条件が多数揃っていたため，従来の移植方法では成功率が20%以下と予測された。

この時に頭をよぎったのは1996年8月に12 Gyの全身放射線照射を含む前処置後にHLA完全一致の兄から同種移植を行った19歳の女性患者であった。この例も2度の白血病再発をきたしていたため，移植の絶対適応であった。移植を成功させるために移植前に合併していた深在性真菌感染症の増悪を最小限にとどめるため，加えて骨髄移植よりも強い移植片対白血病効果を期待できる兄からの末梢血幹細胞移植を選択した。移植片は生着したが，肺水腫，腎不全や肺感染症のために移植後15日目で死亡した。この死因として，長期間の抗真菌薬投与による腎機能障害に加えて，12 Gyの全身放射線照射を選択したことがさらに腎障害を悪化させた可能性が考えられた。このため，12歳の男子に対しては，放射線科と相談し，全身の放射線照射量を12 Gyから8 Gyに低くした移植方法を考案した。その結果，移植後2週でドナーの造血幹細胞は生着し，1年4カ月間，血液学的完全寛解を維持した。

この移植後経過はわれわれにとって驚くべき結果であった。この例がきっかけとなり，8 Gyの全身放射線照射を含む前処置を用いた同種造血幹細胞移植を現在まで標準的な方法として採用している。心，肺，肝，口腔内，膀胱，中枢神経系の急性毒性はまったく認められず，一部の例で軽度の消化管毒性が見られたのみであった。治療関連死もわずか5%であった。これら

の結果は，12 Gyの全身放射線照射を含む前処置を用いた造血幹細胞移植の結果と比べると著しく良好であった。また，長期予後においても，5年生存率は80%，無病生存率も71%と優れた成績が得られた。生着不全の割合が低く，特に生着不全が大きな課題となる臍帯血移植でもわずか10%であったこと，移植後再発に対しても再移植が可能であったことが特徴であった。

しかし，8 Gyの全身放射線照射を含む前処置を用いた同種造血幹細胞移植にも大きな問題点がある。移植後の晩期障害の1つである糖尿病・耐糖能異常の発症が高率で，移植後のQOLを踏まえた治療方法の開発が急務となっている。この解決方法の1つは，教室の中沢洋三講師が中心となって精力的に研究しているキメラ抗原受容体（CAR）を用いた遺伝子改変T細胞療法であり，新たな生体内の免疫機能を活用したがん治療法として期待したい。

## II 若年性骨髄単球性白血病（JMML）の 研究から見てきた小児白血病の発症機構

JMMLは乳幼児期に好発する稀な骨髄増殖性疾患で，予後不良なことから唯一の根治療法として造血幹細胞移植が推奨されている。1992年10月に発症した生後3カ月のJMML女児例は，診断後16カ月で血小板数が減少し，add(7) (q22)が出現したため兄からの骨髄移植に踏み切った。しかし，診断時にはなかったこの染色体異常がなぜ現れたのかは不明であった。この原因を探ることができたのは，2001年5月に当科に入院した2種類の染色体異常（23細胞中13細胞は47 XY，+8で，2細胞は45X，-Y，残りの8細胞は46XY）を持つ2歳男児のJMML例であった。病勢を抑えるために，抗がん作用としては弱い6-メルカプトプリン（6MP）の経口投与を開始したところ，+8細胞と-Y細胞の比率が逆転し+8細胞は1%に減少し，-Y細胞は80%以上に増加した。そこで，当科と共同研究施設で診療したJMML 11例を集めて検討したところ，上記の2例を含む5例において6MP治療開始後1～14カ月で新たな染色体異常が出現して

いた。液体窒素内に冷凍保存しておいた細胞を用いて FISH 解析を行った結果、これらの染色体異常は治療開始前から既に数%の頻度で存在していた6MP 抵抗性の JMML クローンが、6MP 治療により選択的に増殖した結果であることが明らかとなった。これらの多くの例は *PTPN11* 変異を持っていた。この研究成果が端緒となり、中央検査部の松田和之副技師長との共同研究が本格的に始まった。

当科と共同研究施設で保存していた80例の JMML 患者の臨床検体を用いて遺伝子解析を行い、臨床経過との関連を検討した。RAS 変異を持つ11例中3例は、驚いたことに無治療にもかかわらず、発症後10年以上経った現在も血液学的改善が得られている。3例はいずれも *NRAS* あるいは *KRAS* 34G>A 変異であった。これらの知見は、すべての JMML 症例は診断がつき次第、移植する必要性はないことを示唆していた。その後の研究で、JMML に認められる遺伝子変異の種類により予後が異なることが判明した。

1981年12月に発症した生後8カ月の JMML 女児例は6MP のみで速やかに血液学的改善が得られた。思春期になると膜性増殖性糸球体腎炎や橋本病など様々な疾病を合併したが、*PTPN11* 変異も *NRAS* 変異も *KRAS* 変異も持たず血液学的寛解が20年以上続くこの例が本当に JMML なのか疑問であった。2010年(29歳時)、JMML の新たな原因遺伝子と報告された *CBL* 遺伝子について解析した。その結果、血液細胞だけではなく、爪にもヘテロの *CBL* 遺伝子変異(1250C>G) が認められ、この例は *CBL* 胚細胞変異を持つ JMML であることが判明した。そして、健常人である父親も同じ遺伝子変異を持っていた。最近、2人の男児が生まれたが、両児とも同一の遺伝子異常を認めた。2人は幸いなことに正常な血液学的所見を示している。これらのことは、*CBL* 変異を持ちながら“健康な”ヒトが存在することに加えて、JMML の発症における遺伝的背景を示唆している。

小児の白血病は明らかな遺伝性は認められないものの、白血病患児の兄弟の白血病発生頻度は2-4倍高いことから、遺伝的背景(体質)や環境因子(喫煙・飲酒の胎内曝露歴、放射線またはベンゼンなどの化学物質の曝露歴)などが白血病発症に関与していると推測されてきた。2015年に20歳以下の悪性腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、脳腫瘍等)の患者1,120人の全ゲノム解析の結果、94人(8.4%)の患者に癌関連遺伝子(*TP53*, *APC* や *BRCA2* 遺伝子)の胚細胞変異が検

出されたと報告された。これまで漠然としていた遺伝的背景(体質)の分子基盤の一端が明らかとなったのである。

### III 小児白血病の診療支援を通じた国際貢献

#### A チェルノブイリ原発事故後のベラルーシ共和国に対する小児白血病診療支援

1986年に起きたチェルノブイリ原発事故は、隣接するベラルーシ共和国に高度の放射能汚染をもたらした。放射能汚染地域は福島第1原発事故の約5倍で、最も深刻な被害を受けたのは同国の東南部に位置するゴメリ州であった。1991年から、当科は日本チェルノブイリ連帯基金(JCF; 鎌田 實理事長)と連携して、現地で極度に不足していた小児白血病の診療に必要な医療機器や医薬品をゴメリ州立病院に定期的に提供してきた。1997年には末梢血幹細胞移植技術を導入し、1998年には当院医療情報部の協力を得て、遠隔医療ネットワークシステムによる現地の移植支援を開始した。このような医療支援を長期間にわたって続けた原点は、初めて州立病院を訪れた時に会った終末期を迎えた白血病の5歳の少女であった。彼女はベッドの上でぐったりとして横たわっていたが、手足を見ると点滴ラインは1本もなかった。母親がこの少女の額にのせたタオルの上に手を添えて悲しそうにみつめていた光景は今でも忘れられない。

細胞分裂が活発な細胞ほど放射線や放射性物質による影響を受けやすいことから、小児の放射線感受性は成人より高い。このため、チェルノブイリ原発事故により汚染された地域では、放射性物質による内部被曝による奇形、精神運動発達遅滞、小児がん等について調査が行われてきた。この中で、驚異的な数の患者が発生したのは小児の甲状腺がんである。ウクライナ、ベラルーシ、ロシアで甲状腺がん罹患した小児の患者数は約7,000例に及び、乳頭癌が多いと報告されている。甲状腺がん患者の甲状腺被曝線量は平均490 mSvであった。原爆投下後に発生した白血病患者の数は被爆後3年してから増加し始めた。一方、チェルノブイリ原発事故後の小児白血病やがんの増加については、現段階では一定の見解は得られていない。

ベラルーシ共和国の2病院との遠隔医療ネットワークシステムは、その後、当科の無菌室内で造血幹細胞移植を受ける小児が院内学級の先生や友人などと映像と音声により交流できる e-MADO の構築へと発展した。

## B イラク共和国に対する小児白血病の遺伝子診断 支援

イラクでは、1991年の湾岸戦争と2003年のイラク戦争で投下された大量の劣化ウラン弾などによる白血病などの健康被害が報告されている。2007年から当科はJCFなどのNPO団体の医療支援活動に参加した。この活動で大きな支障となっていたのが白血病治療の途中放棄であった。これを減らすため、遺伝子解析により予後良好群を発症時に確実に診断し、現地の医師にその結果を速やかに報告するシステムを提案した。2009年にイラクからアルカザイル医師が当科に留学し、坂下一夫講師（現、長野県立こども病院血液腫瘍科部長）とタッグを組んだ遺伝子診断システムが本格的に稼働した。バグダッドなどイラクの5病院から264人の急性リンパ性白血病（ALL）と134人の急性骨髄性白血病（AML）の子どもの初診時検体を染み込ませた特殊な濾紙が日本へ空輸され、当科の研究室でDNAやRNAが抽出され、白血病関連遺伝子の解析が行われた。その結果、12%のALL患児や27%の

AML患児は予後良好であることが判明し、治る見込みが高い白血病であるため保護者に最後まで治療を受けさせるように現地の医師に説得してもらい、治療放棄率の低下に繋げることができた。さらに治療成績を上げるために、日本の支援による骨髄移植センターの開設構想に期待したい。

ベラルーシ共和国もイラク共和国も経済的・社会的に混沌としている状況下での医療支援であった。現地では不治の病とされる白血病の子どもを治すことは暗い社会の中で一筋の光明となりうると考え、これまで医療支援活動を続けてきた。これからもこの取り組みが継続・発展していくことを切に願っている。

## 謝 辞

これまで診療・研究を支えていただいた信州大学医学部と附属病院の関係各位の皆様、そして小児医学教室の教室員、小児科同窓会の会員にこの場を借りて深く感謝申し上げます。