

論文の内容の要旨

論文題目「小児期および思春期に発症した B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の寛解導入療法中の非アルコール性脂肪性肝疾患の解析」

学位申請者 佐野 弘純

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患, B 前駆細胞性急性リンパ性白血病, 寛解導入療法, 発症頻度, 臨床転帰

本文

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の治療成績は改善し、長期生存率は 80%を超えるようになった。今後さらに予後を改善するためには、白血病の再発リスクの高い症例に対する治療の強化とともに、有害事象に対する支持療法の最適化が重要である。ALL に対する寛解導入療法で使用される薬剤としては、一般的にプレドニゾロン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼが含まれるが、これらは非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を誘発する可能性がある。しかし、これまで ALL の寛解導入療法中に発症する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) について前向きに検討した報告はない。今回我々は、小児期および思春期に発症した B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (B-precursor ALL: BCP-ALL) のおける寛解導入療法中の NAFLD の発症頻度、危険因子、および臨床転帰について前向きに検討した。

本研究では、2011 年 1 月から 2020 年 12 月までに札幌北楡病院小児思春期科に入院した 1 歳以上の新規診断 BCP-ALL 症例 74 例を対象とした。対象患者の年齢の中央値は 6.6 歳 (1.3~17.5 歳) であった。寛解導入療法開始前と寛解導入療法開始 15 日目および 29 日目に上腹部の単純 CT を撮影し、肝臓と脾臓の CT 比が 0.9 未満の患者を NAFLD と定義した。年齢、性別、初回診断時の白血球数、再発リスク分類 (NCI-Roma 分類) ごとにおける症例分布、遺伝子/染色体異常、治療に用いられたプロトコルの種別、初回治療に対する反応性 (8 日目の末梢血中の芽球数、15 日目の骨髄中の芽球の割合および寛解導入療法終了後の完全寛解[complete remission: CR]率)、対象患者の肥満度 (body mass index: BMI)、臨床検査データについてカルテから抽出した。患者を 2 群 (NAFLD 合併あり群と NAFLD 合併なし群) に分け、上記の項目について 2 群間で比較した。また、NAFLD 合併の有無と寛解導入療法中に起こりうる他の有害事象との相関についても検討した。さらに、NAFLD を呈した患者の長期的な臨床転帰を明らかにするために、全生存率と無イベント生存率を NAFLD の有無別に比較した。

検討の結果、NAFLD の合併頻度は 73%であった。NAFLD の背景因子について検討したところ、年齢、性別、発症時の白血球数、NCI-Roma 分類、使用した治療プロトコル、

初期治療に対する反応性、臨床検査所見（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ比、総コレステロール値、トリグリセリド値、フェリチン値）については、NAFLD 合併のある患者とない患者で差はなかった。寛解導入療法中に起こりうる有害事象のうち、高トリグリセリド血症は NAFLD 合併を有する患者で NAFLD 合併を有しない患者より多かった（37.0 vs. 10.0%, $P = 0.025$ ）。NAFLD 合併の有無により 5 年全生存率および無イベント生存率（event-free survival: EFS）に有意差は認められなかった。しかし、対象を 10 歳以上の症例に限定すると、5 年 EFS は NAFLD を合併した患者の方が NAFLD を有さない患者よりも有意に高かった（それぞれ 88.5%対 42.9%、 $P = 0.037$ ）。同様に、5 年累積再発率（cumulative incidence of relapse: CIR）は、NAFLD を合併した患者では NAFLD を有さない患者よりも有意に低かった（それぞれ 6.3%対 57.1%、 $P = 0.013$ ）。一方、治療関連死亡率(treatment-related mortality: TRM)に関しては、2 群間で有意差は認められなかった（5 年 TRM, 5.6 対 0%、 $P = 0.533$ ）。NAFLD 合併の予後への影響を解析するために多変量解析を行った。NAFLD 合併の有無は、過去に報告された BCP-ALL の独立した予後因子（白血球数、プレドニゾロンに対する反応性、細胞遺伝学とともに、多変量モデルに投入された。その結果、寛解導入療法中に NAFLD を合併することは、患者が白血病の再発なしに生存することと関連する唯一の因子であった（オッズ比 10.776, 95%CI: 1.349-86.133, $P = 0.025$ ）。

小児 BCP-ALL に対する寛解導入療法中の NAFLD は比較的良好にみられる合併症であった。NAFLD の頻度は L/S CT 比のカットオフ値をどこに設定するかによって異なってくるが、寛解導入療法中に使用されるプレドニゾロン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼはいずれも肝臓の脂肪化を引き起こす可能性のある薬剤ということもあり、寛解導入療法中の NAFLD は比較的高い頻度の高い合併症であることが考えられた。本研究における最も印象的な結果としては、寛解導入療法中の NAFLD 合併の有無が BCP-ALL の長期臨床転帰に関連していた、ということである。全 74 症例を対象として解析した結果、NAFLD を有する患者の OS および EFS は、NAFLD を有さない患者よりも良好な傾向が認められたが、その差は有意ではなかった。一方、対象を 10 歳以上の患者に限定すると、NAFLD を合併した患者の EFS は NAFLD を有さない患者よりも有意に高いことが分かった。10 歳以上の患者において、NAFLD を合併した患者では NAFLD のない患者と比較して CIR が優位に低かったが、TRM について差は認められなかった。NAFLD 合併の有無による背景因子の比較では、両群間に有意差は認められなかった。したがって、本研究では NAFLD 発症のリスク因子を明らかにすることはできなかった。寛解導入療法開始 15 日目と 29 日目の L/S CT 比の相関を検討したところ、寛解導入療法開始 15 日目と 29 日目の L/S CT 比には比較的高い相関が認められた。したがって、15 日目の CT 結果は、その後の NAFLD 発症をある程度予測できる可能性があると考えられた。

今後は症例数を増やし、また CT 以外にも MRI などの modality を導入して、BCP-ALL 治療中に発症する NAFLD についてさらなる研究が必要であると考えられた。