

送信元: 真部 淳 <manabe-luke@umin.ac.jp>

日付: 2019年1月18日 金曜日 12:14

宛先: MINNA <tccsg-minna@pmb.biglobe.ne.jp>

件名: [tccsg-minna:03948] TCCSG 若手勉強会のこと

みなさま

昨日の勉強会はよかったですね。板垣さんが用意した芳名帳は50名分だったので、50人以上何人いたかわからないほどの盛況でした。

その中で「なぜ、BFMはドイツ1国であれほどよい研究を続けて来れたのか」という質問があり、加藤先生から振ってもらったのですが、数々のことが思い浮かび、しかも時間がなかったのでお答えできませんでした。本当に好きな領域になると、えてしてこのような対応になるのかもしれませんが。その後、ちょっと考えたことを述べます。

1970年代の状況としては St. Jude と BFM グループで大きな成果がありました。前者はまず、小児 ALL で長期生存の可能性が出てきたことを矢継ぎ早に Cancer 誌に報告し、特に頭蓋照射の有用性は決定打でした (Hustu HO, Aur RJ, Verzosa MS, Simone JV, Pinkel D: Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. Cancer 1973;32:585-597)。この比較試験をもって、とりあえず小児 ALL では頭蓋照射が必須であることが決定されました。世界中で追試の比較試験が禁止されたほどです。一方、ドイツの Riehm は極めて強力な治療を行い、多くの ALL 患者が長期に寛解することを示しました。ただ、加藤先生が話したように、こちらはドイツの雑誌にしか載らなかったもので、神秘的な感じが漂い、カリスマ性も与えられたのでした。

考えてみてください。70年代にはインターネットもなく、雑誌は船便で輸送され、ASH も SIOP も今のように大きな会議ではありませんでした。どうしていたか? 日本やヨーロッパの若手は留学して最先端の情報を体得したのです。実際、僕が1989年にローマ・カトリック大学に留学した時には ALL の治療は BFM76/79 のコピーでした。

Riehm たちは戦後のドイツの低姿勢外交もあり、威張らず親切にヨーロッパ内でシンパを増やしてきた (I-BFM の始まり、1987年) というわけです。お答えになっていますでしょうか。

日本は JPLSG の結成 (2003年くらい) 以来、I-BFM の重要なメンバーです。奇しくも来週 21-22 日にミラノで I-BFM の ALL 委員会と B&D 委員会の合同会議があります。僕は、JCCG の次期 ALL 治療の目的、NUDT15 ストーリーのその後 (予後も含めて)、日本が主導する Ponte di Legno グループによる ZNF384/MEF2D 研究の状況を話すことになっています。面白そうですね。日本からは今回は大木先生、平林先生、今村先生 (京都府立医大) が参加します。日本もついに重要な一角を占めるようになりました。

長くなりました。僕は医者になって何年か、昨日は恥ずかしくて言えませんでした。何と 33 年です。そろそろ働きかたを変えようと思っています。少なくとも若い人たちの障壁にならないように。。。

聖路加 真部淳

[tccsg-minna:03951] Re: [tccsg-minna:03948] TCCSG 若手勉強会のこと

富澤 大輔 <tomizawa-d@ncchd.go.jp>

MINNA <tccsg-minna@pmb.biglobe.ne.jp>;

加藤先生、荒川先生、みなさま

会場が溢れんばかりの大勢の若い先生方が集まった、とても素晴らしい勉強会でした。講演された加藤先生、企画された荒川先生、ありがとうございました。

昨日とある会にて、BFM創世期の話を真部先生としていたときに、ちゃんとメールでコメントしなさい、と怒られましたので（笑）投稿します。

添付のファイルが加藤先生の講義にもあった、「West-Berlin pilot study (1970-76)」の元論文です。Klinische Padiatrie というドイツの小児科学会雑誌に 1977 年に発表されています。Abstract 以外は全部ドイツ語ですので、荒川先生しか読めないと思いますが、掲載されている図表などをみると何となく雰囲気は感じることができます（手書きの K-M 曲線がいいですね）。2013 年のキールか、2014 年にプラハで開催された I-BFM の際に、配られた同誌の ALL の歴史を振り返る特集号の中にこの論文の全文が掲載されていました。

この特集号の中で、Riehm の共同研究者であった Helmut Gadner らが寄稿しているのですが、非常に興味深いです。曰く、

- ・ Riehm は NY の Memorial Sloan-Kettering に留学してがん細胞の耐性獲得機序の研究し、1969 年にドイツに帰国する際に神経芽腫細胞を培養液に入れて持ち帰ったがみな死んでしまって研究が頓挫したことで、白血病治療研究に取り組み始めた。

- ・ Riehm は「白血病は治る病気」という信念があり、「個々の白血病細胞の持つ耐性を克服できるだけの強度の治療が必要」ということから Goldie-Coldman 仮説に基づいて当時の 3-drug induction への Dauno の追加と早期強化療法 (IB) の導入を考えた（なお、Norton-Simon 仮説は再寛解導入療法 (protocol II) の理論的根拠です）。

- ・ 60%の治癒率という当時としては破格に良い成績を出してケルンの学会で発表したものの、ドイツ国内の研究者ですら半信半疑であった。結果、英米系のジャーナルには見向きもされなかった（成績が良すぎるとかえって信用してもらえない…）。1980 年になってようやく American Journal of Pediatric Hematology Oncology（現在の Journal of Pediatric Hematology Oncology）に掲載され、広く陽の目を見ることになった。

- ・ ただし、毒性もその分強かったため「集約化」の重要性を説きまわって、西ベルリンの患者さんをすべて Rhiem のいる西ベルリン自由大学に集めた。

- ・ その後、Frankfurt と Munster の大病院の賛同を得て、再寛解導入療法も含む BFM76/79 を開始するに至った（Henze. Klinische Padiatrie 1981;193:145-154）。

というような、エピソードが書かれています。

また、CCG（現在は COG）の Paul Gaynon の寄稿文によれば、

- ・ 1980 年になって、ようやくドイツの ALL 治療成績がとっても良いらしい、ということが伝わってき

た。

- ・Gaynon も Jim Nachman も当時は BFM の「M」はミュンヘンだと思っていた。
- ・Gaynon と Nachman の上司の Edward Baum から BFM76/79 プロトコールのコピーをもらい（当然ドイツ語）、がんばって英語に訳した（Gaynon が高校時代のドイツ語教師のおかげだ、と感謝しています）。
- ・彼らは CCG193P 研究（1981-83）で HR 例（WBC 5 万以上または”lymphoma syndrome”あり）を対象に BFM76/79 の追試をして、良好な成績が再現されることを確認した（Am J Ped Hematol Oncol 1988;10:42-50）。ちなみに lymphoma syndrome とは縦隔腫瘍などがある例のことで多くは T-ALL を指すと思います。

というようなことが書かれています。

その後、CCG では、HR 群に対して RCT を行い（WBC 5 万以上かつ lymphoma syndrome なし：CCG106、lymphoma syndrome: CCG123）、BFM 治療の優越性を示し（Gaynon P. JCO1993;11:2234-42、Steinherz PG. Cancer 1998;82:600-612）、SR 群に対しては加藤先生講義でも言及がありましたが、CCG105 研究で早期強化（induction での Dauno 追加+IB）のあり・なし、再寛解導入療法のあり・なしの 2x2RCT を行い、10 歳未満では「再寛解導入療法のみあり」が最良、10 歳以上では full BFM（早期強化も再寛解導入もあり）が最良との結果を示し（Tubergen. JCO 1993;11:527-37）、HR の治療反応不良例には BFM90 の「失敗」（HR に対して Ib、II を省いて block 型治療を導入したことで 86 研究の HR よりも成績が下がった）を横目に、VCR、MTX、ASP など ALL key drug を強化した augmented BFM 治療を導入した（Nachman J. N Engl J Med 1998;338:1663-71）、という風に BFM 治療を独自に発展させていったわけです。

いずれにしても、BFM は ALL の標準化学療法骨格を確立させたグループであり、結局 COG、他のヨーロッパ、日本の ALL 治療も細かい違いはあれど BFM 治療骨格に準拠しているわけですので、それが BFM の BFM たる所以なのだと思います。

-----  
富澤 大輔 （とみざわ だいすけ）

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
小児がんセンター 血液腫瘍科 診療部長  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL: 03-3416-0181 (代表)  
FAX: 03-5494-7909  
E-mail: tomizawa-d@ncchd.go.jp  
-----