

って、すべての情報を患者あるいは代諾者に説明して同意を得ながら本事業を推進することを決定した。

D. 考察

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立を行うにあたっての病理学的診断の標準化を推進する基盤がほぼ出来上がった。来年度に予定されている新たな治療計画の実施に間に合うよう運用準備を行う予定である。

E. 結論

1. 病理学的診断の標準化を推進するための病理中央事務局と病理判定委員会の設置を決定した。
2. 小児悪性リンパ腫の代表的病型について診断基準を作成した。
3. 病理中央診断を実施する際の基準案を作成した。
4. 患者検体を取り扱う際の倫理面への配慮について基準案を作成した。

F. 健康危惧情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sekino T, Kiyokawa N, Taguchi T, Ohmi K, Nakajima H, Suzuki T, Furukawa S, Nakao H, Takeda T and Fujimoto J. Inhibition of Shiga Toxin Cytotoxicity in Human Renal Tubular Epithelial Cells by Nitrobenzylthioinosine. *J-Infect-Dis*, 185:785-96, 2002.
2. Matsuoka K, Kiyokawa N, Taguchi T, Matsui J, Suzuki T, Mimori K, Nakajima H, Takenouchi H, Tang W, Katagiri-U Y and Fujimoto J. Rum1, an inhibitor of cyclin-dependant kinase in fission yeast, is negatively regulated by mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation at Ser and Thr residues. *Eur-J-Biochem*, 269:3511-21, 2002.
3. Saito M, Kiyokawa N, Taguchi T, Suzuki K, Sekino T, Mimori K, Suzuki T, Nakajima H, Katagiri-U Y, Fujimura J, Fujita H, Ishimoto K,

Yamashiro Y and Fujimoto J. Granulocyte Colony-stimulating Factor Directly Affects Human Monocytes and Modulates Cytokine Secretion. *Exp-Hematol*, 30: 1115-23, 2002.

4. Katagiri-U Y, Ohmi K, Tang W, Takenouchi H, Taguchi T, Kiyokawa N and Fujimoto J. Raft.1, a monoclonal antibody raised against the raft microdomain, recognizes G-protein b1 and 2, which assemble near nucleus after Shiga toxin binding to human renal cell line. *Lab-Inv*, 82: 1735-45, 2002.
5. Nakao H, Kataoka C, Kiyokawa N, Fujimoto J, Yamasaki S, Takeda T. Monoclonal antibody to shiga toxin 1, which blocks receptor binding and neutralizes cytotoxicity. *Microbiol-Immunol*, 46:777-80, 2002.
6. Taguchi T, Kiyokawa N, Mimori K, Suzuki T, Sekino T, Nakajima H, Saito M, Katagiri-U Y, Matsuo N, Matsuo Y, Karasuyama H and Fujimoto J. Pre-BCR-mediated signal inhibits CD24-induced apoptosis in human pre-B cells. *J-Immunol*, 170:252-260, 2003.
7. Honma D, Uenishi H, Hirakawa H, Watanabe S, Tang W, Kiyokawa N, Fujimoto J, Yasue H and Sakimura K. Cloning and characterization of porcine g chain gene. *J-Interf-Cytok-RES*, in press.
8. Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, Miyauchi J and Fujimoto J. Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: Retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development. *Br-J-Haematol*, in press.
9. Ohtomo Y, Kawamura R, Kaneko K, Yamashiro Y, Kiyokawa N, Taguchi T, Mimori K and Fujimoto J. Nephrotic syndrome associated with human parvovirus B19 infection. *Pediatr Nephrol*. in press.
10. Mimori K, Kiyokawa N, Taguchi T, Suzuki T, Sekino T, Nakajima H, Saito M, Katagiri-U Y,

Isoyama K, Yamada K, Matsuo Y and Fujimoto J. Co-stimulatory signals distinctively affect CD20- and B-cell-antigen-receptor-mediated apoptosis in Burkitt's lymphoma/leukemia cells. *Leukemia*, in press.

11. Mori T, Sugita K, Kimura K, Fuke T, Miura T, Kiyokawa N and Fujimoto J. Isolated central nervous system relapse in a case of childhood systemic anaplastic large cell lymphoma without initial involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*, in press.

2. 学会発表

1. 三森謙一, 清河信敬, 田口智子, 中島英規, 唐巍然, 藤本純一郎: **Langerhance cell histiocytosis** および **Langerhance cell** における **claudin** の発現. 第 91 回日本病理学会総会, 横浜, 3 月 26-28 日, 2002.

2. 田口智子, 清河信敬, 斎藤正博, 中島英規, 片桐洋子, 藤本純一郎: **G-CSF** は単球における **LPS** 受容体を介した刺激伝達を修飾しそのサイトカイン分泌を調節する. 第 75 回日本細菌学会総会, 横浜, 4 月 4-6 日, 2002.

3. 田口智子, 清河信敬, 藤本純一郎: **B** 前駆細胞抗原受容体を介した **AKT** の活性化. 第 64 回日本血液学会総会, 横浜, 年 9 月 12-15 日, 2002.

4. 鈴木恭子, 清河信敬, 田口智子, 松井淳, 塩沢祐介, 竹野内寿美, 唐巍然, 片桐洋子, 藤村純也, 鈴木東洋, 藤田宏夫, 山城雄一郎, 中島敏治, 斎藤博久, 斎藤正博, 藤本純一郎: **G-CSF** によって単球に誘導される分子発現に関する検討. 第 44 回日本小児血液学会, 東京, 10 月 18-19, 2002.

5. 田口智子, 清河信敬, 松井淳, 唐巍然, 竹野内寿美, 三森謙一, 江端智彦, 板垣光子, 片桐洋子, 中島敏治, 斎藤博久, 藤本純一郎: **B** 細胞分化における **MAPK** フォスファクターゼの成熟度依存的な発現. 第 44 回日本小児血液学会, 東京, 10 月 18-19, 2002.

6. 三森謙一, 清河信敬, 田口智子, 竹野内寿美, 松井淳, 唐巍然, 板垣光子, 片桐洋子, 宮内潤, 藤本純一郎: **LCH** 細胞およびヒト正常 **Langerhance** 細胞における **claudin**, **occludin** の発現. 第 44 回日本小児血液学会, 東京, 10 月 18-19, 2002.

7. 森鉄也, 清河信敬, 藤本純一郎: 単一施設で診断した小児 **ALCL** 例に対し選択された治療と転帰の後方視的解析. 第 44 回日本小児血液学会, 東京, 10 月 18-19, 2002.

8. 田口智子, 清河信敬, 片桐洋子, 藤本純一郎: **pre-B** 細胞における **AKT** 刺激伝達系の活性化とその細胞死制御への関与に関する検討. 第 32 回日本免疫学会総会, 東京, 年 12 月 4-6 日, 2002.

9. 鈴木恭子, 清河信敬, 田口智子, 松井淳, 塩沢祐介, 唐巍然, 片桐洋子, 藤田宏夫, 山城雄一郎, 中島敏治, 斎藤博久, 斎藤正博, 藤本純一郎: **G-CSF** の単球のサイトカイン分泌に対する選択的調節機構に関する検討. 第 32 回日本免疫学会総会, 東京, 年 12 月 4-6 日, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業）
小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究分担研究報告書
乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究
分担研究者：石井榮一 佐賀医科大学医学部助教授

研究要旨

予後不良の乳児急性リンパ性白血病の標準的治療法を確立するため、従来の治療研究（MLL96, MLL98 study）の結果を基に新しいプロトコール MLL03 study を作成した。これは MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対して短期化学療法と主に臍帯血を用いた造血幹細胞移植を行い、その無イベント生存率を 60% 以上に改善する治療法である。また乳児 ALL における予後因子を明らかにする必要がある、そのためには治療内容を厳密にフォローアップし質の高いデータ集積を行う予定である。これにより、乳児 ALL に対して近い将来より副作用の少ない治療法の導入が可能となると考えられる。

A. 研究目的

1 歳未満で発症する乳児急性リンパ性白血病の日本における標準的治療法を確立する。

B. 研究方法

従来行われていた治療研究 MLL96, MLL98 の成績を解析し、治療上の問題点を明らかにする。さらに全国統一の良質な治療研究ができるように新マニュアル MLL03 を作成する。またマニュアルに沿った治療が遂行されるように厳密なフォローアップシステムを構築する。

（倫理面への配慮）

治療研究にあたっては各施設の倫理委員会の承認を得る。また全ての患者さんには治療説明文を読んでもらう。また治療および遺伝子解析、検体保存に関する同意を得る。患者さんはイニシャルと ID で登録し、個人情報保護を確保する。

C. 研究結果

MLL96 治療研究では、1) 乳児 ALL のうち、MLL 再構成陰性の症例の予後は化学療法のみで良好、2) MLL 再構成陽性の症例の無イベント生存率は 34% でやや改善した、3) 予後因子のうち発症年齢 6 カ月未満と中枢神経浸潤陽性例の予後が悪い、4) 移植前の再発が多く、移植の早期実施が必要、5) しかし各症例で移植方法が異なっており移植の有効性の評価は困難、という結果であった（図 1）。

さらに治療法を強化し、幹細胞移植の早期実施をおこなった MLL98 治療研究の解析結果では、1) MLL 再構成陽性乳児 ALL の無イベント生存率はさらに約 50% に改善した、2) それでも 25% の症例が移植前の早期に再発した、3) 第一寛解期に移植を行った患者の 64% が寛解を維持しており幹細胞移植の有用性が示唆され

た、4) 予後因子の解析では、年齢6カ月未満、白血球10万以上、CNS陽性例の予後が悪い、などが判明した(図1)。これを基に、前処置と移植ドナー、GVHD予防を統一した幹細胞移植の早期実施を行う治療研究MLL03を作成した(図2)。またデータセンターの整備や定期的なフォローアップを行う体制を確立した。

D. 考察

MLL98から得られた結果を基に、さらに治療成績を向上させる目的で新治療研究MLL03が作成された。これにより3年後にはMLL再構成陽性乳児ALLの予後因子が明らかとなるものと考えられる。また次期治療研究では化学療法単独による治療層別化をおこなう予定である。

E. 結論

MLL03治療研究はMLL再構成陽性乳児ALLの治療成績の向上が期待され、将来副作用の少ない治療法を確立できるものと思われる。

F. 健康危険情報

使用される全ての薬剤はその薬効や副作用などが明らかになっている。また幹細胞移植に伴う副作用や合併症もすでに報告されているもののみである。

C. 研究発表

1. 論文発表

1. 石井榮一、磯山恵一. 乳児白血病. 白血病—よりよい理解に基づく診療のために. 小児科診療 65: 281-286, 2002.

2. 石井榮一、川崎肇. 乳児急性骨髄性白血病に対する強力化学療法. 血液腫瘍科 45: 227-231, 2002.

3. Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, Kinukawa N, Ohkawa H, Kawasaki H, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Okamura T, Nishimura S, Hayashi Y, Mori T, Imaizumi M, Mizutani S, Tsukimoto I, Kamada N, Ishii E. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status: Results of the Japan Infant Leukemia Study (MLL96). Br J Haematol 118: 999-1010, 2002.

4. Ishii E, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Yoshida N, Oda M, Zaito M, Fujita I, Miyazaki S, Hamasaki Y, Mizutani S. In vitro cleavage of the MLL gene by topoisomerase II inhibitor (etoposide) in normal cord and peripheral blood mononuclear cells. Int J Hematol 76: 74-79, 2002.

5. Imamura T, Morimoto A, Takanashi M, Hibi S, Sugimoto T, Ishii E, Imashuku S. Frequent co-expression of HoxA9 and Meis1 genes in infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangement. Br J Haematol 119: 119-121, 2002.

6. Oguchi K, Takagi M, Tsuchida R, Taya Y, Ito E, Isoyama K, Ishii E, Zannini L, Delia D, Mizutani S. Germline mutation of the ATM gene in infantile acute leukemia. Blood 2003 (in press).

2. 学会発表

1. 石井榮一. 白血病フォーラム. 乳児白血病. 日本つばさ協会講演会. 5月、東京、2002
2. 石井榮一. 乳児白血病の病態と治療成績. 第34回新潟血液同好会総会. 7月、新潟、2002
3. 石井榮一. 乳児白血病. 2002年 JACLS セミナー. 7月、兵庫、2002
石井榮一. シンポジウム. 共同研究の在り方と学会の役割: 乳児白血病共同研究. 第44回日本小児血液学会、10月、東京、2002.
4. 石井榮一. 乳児白血病の病態解析と治療法の確立. 第19回北海道小児血液研究会、11月、札幌
5. 松崎彰信、住江愛子、服部浩佳、絹川直子、石井榮一、原寿郎. 乳児白血病におけるアポトーシス関連遺伝子の発現と予後との関連. 第105回日本小児科学会、4月、名古屋、2002
6. Suminoe A, Matsuzaki A, Koga Y, Ishii E, Hara T. Expression of matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of MMP (TIMP) genes in blasts of infant ALL with extramedullary infiltration. The 29th World Congress of the International Society of Hematology, August 24-28, Seoul, Korea
7. 住江愛子、松崎彰信、古賀友紀、石井榮一、原寿郎. 乳児白血病の髄外浸潤における matrix metalloproteinase (MMP) の意義. 第64回日本血液科学会、9月、横浜、2002
8. Yagi T, Ichikawa H, Morimoto A, Hibi S, Sako M, Imashuku S, Ishii E, Mizutani S, Ohki M. Gene expression profile predicting prognosis in pediatric AML at diagnosis. American Society of Hematology, December, 2002
9. Taketani T, Taki T, Ishii E, Hanada R, Tsuchida M, Sugita K, Sugita K, Hayashi Y. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with MLL gene rearrangement. American Society of Hematology, December, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1 . MLL96, MLL98 治療研究における
乳児 ALL の治療成績（無イベント生存率）

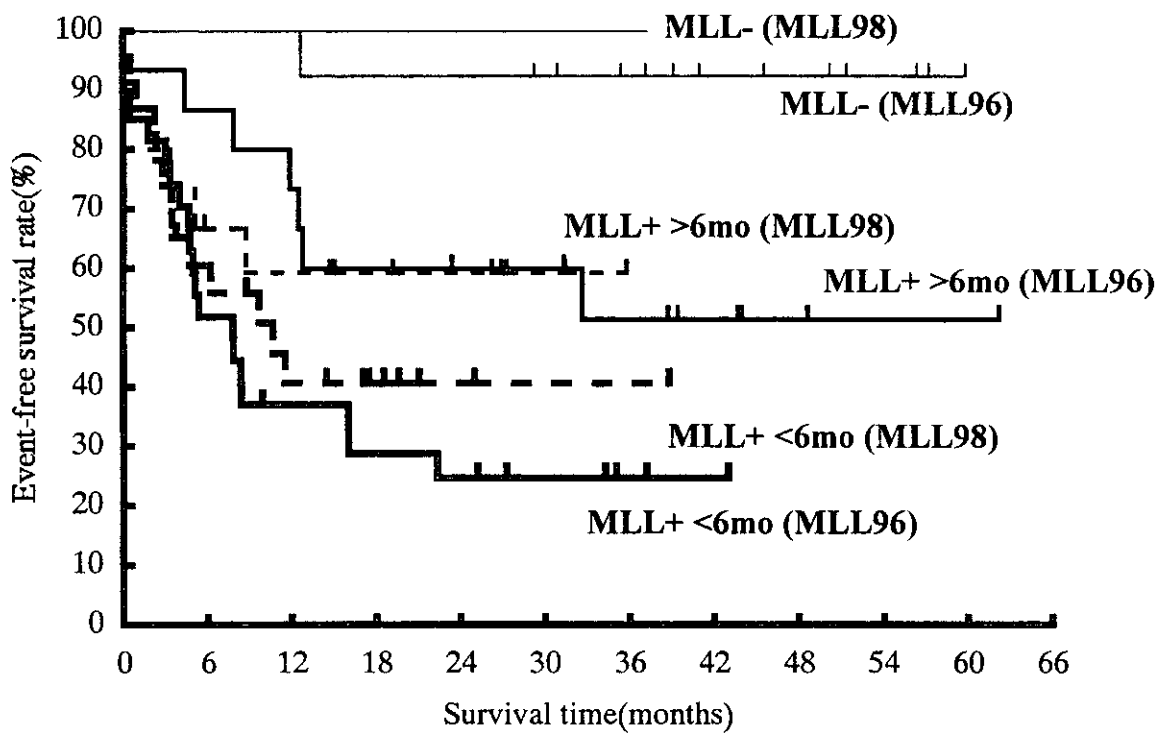
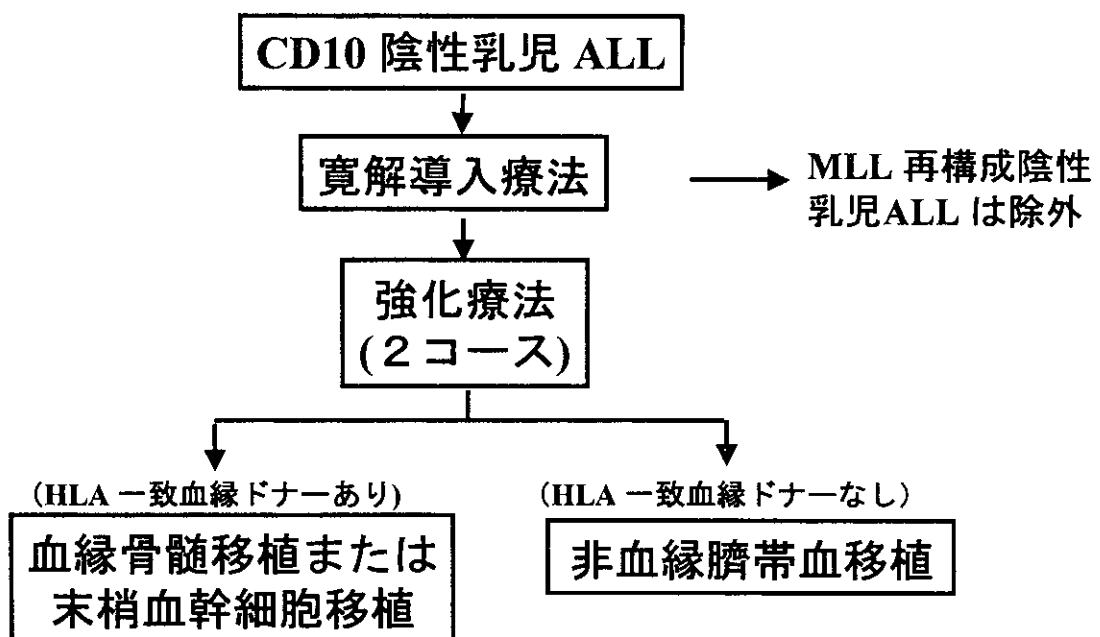


図 2. MLL03 治療研究の概要



小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院副院長

研究協力者 真部 淳 東京大学医科学研究所助手

研究要旨 Ph⁺ ALL は小児 ALL の約 4% で本邦 16 歳未満での年間発生数は 30-40 例とされる最も予後不良の疾患であり、造血幹細胞移植（SCT）の絶対適応と考えられる。患の寛解導入率と最終予後を改善すると同時に、最近開発された、タイロシンカイネ bcr-abl 融合遺伝子産物を特異的に阻害する薬剤である imatinib mesylate の本疾患に対する効性と安全性を評価することを目的に、全国的な多施設共同研究プロトコールを作成し参加予定施設は、TCCSG, JACLS, CCLSG の 3 つのグループに所属する施設である。Primary endpoint は第 1 寛解の小児 Ph⁺ ALL に対する imatinib mesylate の効果を定量的微小残存検出法により評価すること。Secondary endpoint は第 1 寛解での移植可能症例の割合の向上を評価すること。Tertiary endpoint は Ph⁺ ALL 症例の予後（disease-free survival, event-free survival, overall survival）の改善である。非血縁骨髄または臍帯血移植が主体となる SCT の時期処置、GVHD 予防を統一し、予定登録例数 56 例を目標に実施する。

A. 研究目的

小児（1 歳以上 18 歳以下）の初発無治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）に対する JPLSG のプロトコール（JPLSG Ph⁺ ALL 2003）の有効性と安全性を検討する。多施設共同臨床第 II 相試験 Primary endpoint：第 1 寛解の小児 Ph⁺ ALL に対する imatinib mesylate の効果を定量的微小残存病変検出法により評価する。

Secondary endpoint：第 1 寛解での移植可能症例の割合。

Tertiary endpoint：Ph⁺ ALL 症例の予後（disease-free survival, event-free survival, overall survival）。

B. 研究方法

1. 寛解導入療法

本試験は寛解導入率を上昇させることを目指

しており、初期から効果的な化学療法を行うことが重要である。寛解導入化学療法は、世界的にも最も寛解導入率が高い（94%）、TCCSG の L95-14 の治療を採用する（ASH 2000, #2000）。この治療はすでに L95-14 において 250 例以上に行われ、合併症等大きな問題はないと判断されているものである。

2. 強化療法

さらに寛解に入った症例が第 1 寛解のまま移植を受けられることを目指すが、そのためには寛解導入後の強力な化学療法が必須である。今回は、寛解導入と同様に TCCSG の L95-14 の治療を採用する。この治療を用いられた患児においては再発は寛解導入開始後 30 週間までは起こらなかった（ASH 2000, #2000）。

3. imatinib mesylate 治療相

以上の化学療法を終了した第 1 寛解の患児

は、次の imatinib mesylate 治療相に移る。寛解導入開始から約 22 週間である。imatinib mesylate 340mg/m² 経口/day を 2-5 週間用いる。この使用法は大きな安全性の問題なく患児が imatinib mesylate 治療によって利益を得ることを期待して決定されたものである。imatinib mesylate 治療開始時と開始後 14 日の骨髄における bcr-abl transcript を測定して同薬剤の効果を評価する。

4. 同種造血幹細胞移植

imatinib mesylate 治療を終了した後は、他の化学療法を行わずに同種造血幹細胞移植 (SCT) を行う。本プロトコール研究ではすべての Ph⁺ ALL 患者に対し第 1 寛解での SCT を目指す。ドナーの優先順位は 1. 家族内ドナー、2. 骨髄バンクドナー、3. 非血縁者臍帯血である。自家移植は採用しない。移植レジメンは、TBI 12Gy (6 分割 3 日)、Cyclophosphamide 60mg/kg (2 日間) VP-16 60mg/kg (1 日間) とし、GVHD 予防法は標準的なものを定める。

5. 移植後治療

初回寛解導入療法にて寛解に入らなかった患者及び、第 1 寛解後に再発した患者は試験中止とし、以後の治療法は規定しないが、生存解析のためのフォローアップは行う。

6. 試験デザイン

6-1 endpoints の設定根拠

本試験の primary endpoint は第 1 寛解の小児 Ph⁺ ALL に対する imatinib mesylate の効果を定量的微小残存病変検出法により評価することである。Ph⁺ ALL の一部症例は化学療法のみで治癒することが可能であるとする報告もあるが、第 1 寛解における移植症例での予後の優位性が示唆されており、全ての Ph⁺ ALL 症例において移植療法が絶対適応と考えられる。本試験では第 1 寛解患児は移植を受ける

直前に 2-5 週間 imatinib mesylate を投与されるが、この治療により移植時の微小残存病変が駆逐されれば、移植後の Ph⁺ ALL の予後が改善する可能性がある。また 2-5 週間と短期間の使用であるため、imatinib mesylate に対して ALL 細胞が耐性を獲得する危険性は低いと考えられる。

6-2 解析項目の設定根拠

第 1 寛解での移植をうける患者の割合、disease-free survival、event-free survival および overall survival に加え、初診時白血球数、性別、寛解導入初期の PSL に対する反応性および、微小残存病変の経時的変化を解析し、Ph⁺ ALL におけるそれらの意義を明らかにする。これらの情報は次のプロトコール研究において役立つと考えられる。

6-3 患者集積見込み

目標症例数は 56 例と設定 (後述) し、症例登録期間は 2003 年 4 月から目標症例数に達するまでの期間である。TCCSG, JACLS, CCLSG の 3 つのグループが参加するため。我が国における全小児 ALL の 3/4 がカバーされるものと推定される。3 グループの小児 ALL 登録数は 1 年に 425 例。Ph⁺ ALL は全 ALL 症例の 4% と仮定すると、1 年に 17 名の Ph⁺ ALL が登録される。56 例の登録には約 3.3 年間かかると推定される。なお、追跡期間は初診時から 4 年間であり、研究期間は症例登録期間に追跡期間を加えた期間とする。

6-4 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、「寛解導入開始後約 22 週間経過した、第 1 寛解の患児において、imatinib mesylate 治療を行い、その前後における骨髄中の微小残存病変の有意な減少を示す」ことである。必要症例数は Simon の 2 段階 Minimax 法により算出した。imatinib

mesylate による効果（2週間後の微小残存病変の減少）がこれ以下では不可であるという割合を20%、期待する効果割合を40%とした。 α エラーを0.05、 β エラーを0.20と設定すると、解析に必要な有効症例数は33人となった。第1段階で対象症例18人中効果の認められた人数が4人を上回れば第2段階へと進み、さらに15症例の対象が追加される。予想される第1寛解導入率は90%で、寛解中症例の3分の2が治療開始後22週の時点でimatinibのPhase IIに進められると思われるので、患者登録は56症例に達するまで継続される。予想される対象患者数は年間17例なので、このプロトコル研究への患者登録期間は3.3年となるものと思われる。

C. 研究結果（期待される成果）

本試験を進め、Ph+ ALL患者に対し統一された強力なプロトコルを行い、imatinib mesylateの効果が明らかになり、Ph+ ALLの性質がより詳細が解析・検討されることで、新たな治療プロトコルの設定のevidenceとなる結果が蓄積される。このことは将来のPh+ ALL患者の予後の改善に繋がるものと考えられる。

D. 考察

小児 ALLの予後は過去30年間に着実に改善し、現在では80%以上の長期生存率を得ている（Leukemia 2000;14:2193-2320）。この間に ALLにおけるさまざまな予後不良因子が明らかになってきたが、その中で現在も特に予後不良因子とされるPh+ ALLが本研究の対象疾患である。

1. 諸外国からの報告

Aricoらは、2000年に欧米の多数のグルー

プ研究のメタ解析を行った（N Engl J Med 2000;342:998-1006）。1986-1996年に発症した326例の小児Ph+ ALLにおいて、寛解導入率は82%、5年Event-free survival (EFS)は28%、生存率(OS)は40%であり、発症年齢10歳未満かつ白血球数5万未満は比較的予後が良好（5年EFSは49%）であった。また、HLA一致同胞からの移植の有用性が示された。

次に、主にドイツとイタリアからの症例が登録されたBFMグループのレポートによると（Blood 1998;92:2730-2741）、1986-1995年発症の小児61例において、寛解導入率は74%、4年EFSは38%、OSは49%であった。また、1週間のPSL先行投与後の反応性により、day 8の末梢血の芽球数1000/ μ L未満のGood PSL responderのEFSは55%（骨髄移植例18例、化学療法例19例）と良好であった。この研究では特に移植適応の基準は示されていない。

英国の1985年から1997年発症例についての研究では26例の小児Ph+ ALLにおいて、化学療法で治療された12人のうち1例のみが第1寛解で生存、移植を受けた14例（HLA一致同胞3例、非血縁ドナー11例）のうち8名が寛解生存であり、移植療法の優位性が示唆された（Blood 2000;96:2412-2418）。一方同じ英国のBristolからPh+ ALLに対する非血縁ドナーからのT細胞除去による移植成績も報告されている。9名の患者が第1寛解で移植を受けたが、そのうち寛解生存しているのは4名のみであった（J Clin Oncol 1998;16:931-936）。

アメリカでは、St. Jude小児研究病院から、1989-1994年発症の23例について報告されている（Leukemia 1997;11:1493-1496）。初診時白血球数2.5万/mL以下の10例の4年EFSは化学療法のみで73%と良好であった。

Children's Cancer Group による高危険群に対する強力な化学療法の効果を調べた研究では 1991 年から 1995 年に 7 人の Ph⁺ ALL 患児が登録されたが、2 名のみが寛解生存であり、この 2 名はいずれも骨髄移植を受けていた (N Engl J Med 1998;338:1663-1671)。Dana-Farber の 1991 年から 1995 年の研究では、6 名の Ph⁺ ALL 全例に対して第 1 寛解での同種移植が行われ、3 例が第 1 寛解で生存しているが、症例数が少ないため意味のある結論は得られていない (Blood 2001;97:1211-1218)。

以上をまとめると、Ph⁺ ALL 小児において、HLA 一致同胞が得られる場合には第 1 寛解での同種 SCT は適応があると考えられる。一方同胞ドナーが得られない場合には現在まで統一レジメンによる研究が少ないため、的確な治療法は提案されていない。

2. わが国の状況

日本からは TCCSG が 1989-1995 年発症の 32 例について報告している (Med Pediatr Oncol 2001;37:426-431)。寛解導入率は 94% と良好であるが、第 1 寛解に同種 SCT を受けた 8 例中 6 例は 3-8 年寛解を持続しているが、他の症例はすべて死亡した。この研究では化学療法は統一されているが、移植の選択は各施設の判断によって行われた。

JACLS のグループ結成前の 1991-1995 年発症例の後方視的解析では、移植をセンサーにして解析すると全 22 例の 3 年 EFS は 0% であった。このうち 19 例が移植を受け、5 例が長期無病生存だった。5 例はすべて第 1 寛解に移植を受けていたが、移植片は 3 例は同種、2 例は自家であった (Int J Hematol 2000;72:61-68)。

次に TCCSG と JACLS の合同解析が行われた (臨床血液学会総会、2001 年、演題番号 440、

臨床血液 2001;42:1037)。1995-2000 年発症の 41 例。いずれも全例で第 1 寛解に移植を目指した前方視的研究であり、フォローアップ期間はまだ短い以下に結果を示す。寛解導入率は 85% (TCCSG は 94%、JACLS は 79%) であった。移植をセンサーにして解析した時に、白血球数 3.0 万 /mL 未満の症例は、白血球数 3.0 万/mL 以上の症例に比較して有意に EFS が低かった ($p=0.002$)。また、同じく移植をセンサーにして解析すると、男児の EFS は女児に比較して良好であった。この二つの因子は多変量解析により独立した因子であった。以上より、初診時白血球数と性別は、移植前の化学療法に対する反応性を予測する因子と考えられた。次に、第 1 寛解に移植を受けた 23 例 (全 41 例の 56%) の 3 年 EFS は 63% で、それ以外の 17 例の 3 年 EFS (0%) と比較して有意に良好であった ($p<0.001$)。移植レジメンは様々であったが、全身放射線照射 (TBI) に Ara-C と Cyclophosphamide を加えたものの成績がよい傾向を認めた。移植ソースは、HLA 一致同胞 9 例、HLA 不一致血縁 3 例、非血縁骨髄 20 例、非血縁臍帯血 4 例、自家 2 例であるが、いずれがよいかは不明であった。第 1 寛解に SCT を行えなかった 18 例の内訳は、寛解導入不能 6 例、移植前再発 10 例、脱落 1 例、時期尚早 (フォローアップ期間 140 日) 1 例だった。全 41 例の 3 年 EFS は 36%、3 年 OS は 49% であった。生存 23 例の内訳は、第 1 寛解 17 例、その他が 6 例であった。全症例の EFS と OS は世界の他のグループと同等かそれらを上回る成績ではあるが、いまだに満足の得られるものとは考えられない。

最後に日本小児血液学会の造血細胞移植委員会が小児の Ph⁺ ALL に対する移植療法の後方視的解析結果を 1999 年に報告している (小

児血液学会雑誌 1999;13:170-177)。同種移植 71 例はすべて骨髄移植であり、1983 年から 1997 年に行われた。移植後の 5 年 EFS は 26% であり、そのうち第 1 寛解で SCT を受けた 36 例の 5 年 EFS は 36% だった。前処置では TBI に Ara-C と Cyclophosphamide を加えたものの成績がよい傾向を認めたが有意ではなかった。慢性 GVHD のあった症例は予後が有意によかった。しかしながらドナーはさまざまであり、また移植レジメンも 7 種類と多く、明確な結論は得られなかった。

3. imatinib mesylate について

本試験で用いられる薬剤は、imatinib mesylate を除いて、いずれも保険適応承認が得られているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。imatinib mesylate は Novartis 社から無償で提供される。日常診療に比して患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない(以上、マニュアルより抜粋)。

imatinib mesylate は最近開発された、慢性骨髄性白血病 (CML) で特徴的にみられるタイロシンキナーゼである bcr-abl 融合遺伝子産物を特異的に阻害する薬剤である。臨床第 1 相および第 2 相試験によると imatinib mesylate は CML の成人患者において血液学的にも細胞遺伝学的にも慢性期への誘導が可能であることが示された (Druker, 2001A)。また Ph⁺ ALL の再発成人患者において第 1 相試験が行われたが、一時的ではあるものの、一部の患者が寛解に誘導された (Druker, 2001B)。この薬剤は上記のタイロシンキナーゼ阻害剤としてデザインされた小分子化合物であり (分子量 590)、従来の抗がん剤に比較するとその副作用はきわめて軽微である。最近報告されたヨーロッパとアメリカの共同

研究 (第 2 相試験) によると、治療抵抗性あるいは再発した Ph⁺ ALL 成人患者 48 人において imatinib mesylate は 50% 以上の症例において治療開始後 4 週間以内に血液学的な反応 (完全寛解と部分寛解) を誘導した。しかしながら 4 週間を過ぎると急速に再発が起こった (Ottman, 2002)。imatinib mesylate の効果は早い患者では 1 週間以内に末梢血における芽球の減少としてみられた。この報告の著者らは、Ph⁺ ALL における imatinib mesylate の役割の一つは化学療法と SCT との間を橋渡しであろうと述べている。

Imatinib mesylate の Ph⁺ ALL における効果が CML に比較して劣っている理由としては、CML に比較して Ph⁺ ALL の白血病細胞では DNA の変異が起こりやすく、さらに DNA の修復が障害されているため、STI571 に対する抵抗性が獲得されやすく、その機序として ABL の ATP 結合ポケット内あるいは BCR-ABL の活性化ループ内のアミノ酸変異により STI571 が働かなくなることが示されている (Gorre ME, et al. Science 2001;293:876-880, von Bubnoff N, et al. Lancet 2002;359:487-491)。

現在までに小児の Ph⁺ ALL に対する imatinib mesylate の効果を検討した phase I 試験の結果は確定していない (小児での安全量が確定していない)。したがって第 1 寛解の Ph⁺ ALL 小児において imatinib mesylate を用いることは、慎重でなければならず、たとえば寛解導入後の残存病変が小さい時期あるいは SCT の前が適当と考えられる。

E. 結論 (計画段階)

この研究は我が国で初めての小児 Ph⁺ ALL を対象とした全国規模の多施設共同研究である。また小児科領域で行われる医師主導の新 GCP に準拠した imatinib mesylate の適応拡大

治験である。また前処置や GVHD 予防を統一した前方視的臨床試験である。その成果は、今後の全国規模の多施設共同臨床試験や小児を対象とした新薬の治験の推進に生かされることが期待できる

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

F. 健康危険情報（計画段階） なし

G. 研究発表（本研究以前の Ph⁺ALL に関する発表）

1. 論文発表

Manabe A, Toyoda Y, Ikuta K, et al. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) in children: A Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L95-14. *Blood* 2000;96:464a.

真部淳、吉田真、生田孝一郎、ほか。小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ALL) の治療：TCCSG と JACLS の合同解析。臨床血液 2001;42:1037.

Mori T, Manabe A, Tsuchida M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies L89-12 and L92-13. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:426-431.

岡村純、松山孝治、矢崎信、ほか。Ph⁺陽性小児急性リンパ性白血病に対する幹細胞移植：全国登録 89 症例の解析結果。日小血会誌 1999;13:170-177.

表1 小児 Ph⁺ ALL の治療成績

研究機関	例数	寛解率	EFS	OS	コメント
世界の症例	326 例	82%	28%	40%	同胞移植は予後良好
ドイツ・イタリア	61 例	74%	38%	49%	PSL 反応性良好は予後良好
TCCSG-JACLS (2001)	41 例	85%	36%	49%	
					第1寛解で移植された23例のEFSは63%
TCCSG (1989-1995)	32 例	94%			第1寛解に移植された8例中6例が生存
JACLS (1991-1995)	22 例				第1寛解に移植(2例は自家)を受けた5例が生存
英国	26 例				化療12例中生存1例;移植14例中8例生存
Bristol	9 例				全例第1寛解で非血縁ドナーから移植され4例生存
St. Jude 病院	23 例				初診時白血球2.5万/mL以下の10例のEFSは73%
CCG	7 例				同種移植を受けた2例のみが生存
Dana-Farber 研究所	6 例				全例が移植を受け3例が生存

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究
分担研究者 月本 一郎 東邦大学医学部小児科学第一講座 教授

研究要旨 小児AMLの治療プロトコールAML99は2000年から開始され、3年間で317症例が登録された。このうち250例につき中間解析を行った。AML99(狭義)191例の寛解率は94%、2年生存率は85±7%、2年EFSは57±9%であった。リスク群別の2年生存率とEFSはそれぞれ、LR群(85例)では91±9%と69±13%、IR群(71例)86±11%と57±16%、HR群(22例)77±24%と39±23%であった。この結果より再発例でもSCTにより救済可能であることが明らかになった。M3(22症例)の寛解率は96%、2年生存率とEFSは96±9%であり、寛解に入れば全例が無病生存を維持できる。Down症候群合併例(37例)の寛解率は97%、2年生存率は77±22%、EFSは78±16%であり、強化療法の軽減により以前のプロトコールより生存率の低下がみられている。

今回の新治療プロトコールの作成にあたっては、JPLSGのマニュアルに沿った科学性と倫理性の高いもの、データセンターを活用しての精度管理を行う予定である。

A. 研究目的

わが国ではじめて行われた、小児の急性骨髄性白血病(AML)に対する共通プロトコールANLL91は、寛解導入率89.8%、4年無病生存率(EFS)55%と優れた成績がえられている。ANLL91で明らかになった治療上の問題点をもとに、以下のことを明らかにする目的でAML99プロトコールを作成した。

- 1) 寛解導入不能例と再発例の治癒率を向上させる。
- 2) 予後因子による層別化を導入した前方視的治療を行う。
- 3) 無作為割り付けにより、自家骨髄移植の有用性を評価する。
- 4) 移植前処置とGVHD予防法を統一化する。
- 5) M3症例にATRAを使用して治療する。
- 6) Down症候群合併例では、使用薬剤の減量とTHP-adriamycinを用いた治療を行う。
- 7) MRDの臨床的意義を検討する。

B. 研究方法

治療研究の対象は、0歳から18歳までのAML初発症例とする。二次性白血病も含むが、結果の解析は別途に行う。

1. AML99

1) 予後因子の層別化

low risk (LR) : EFS 70%以上が期待されるもの ; t(8;21)かつWBC 5万未満、inv(16)、high risk 因子をもたない2歳未満の症例

high risk (HR) : EFS 40%未満 ; monosomy 7, 5q-, Ph⁺, t(16;21) 寛解導入不能例

intermediate risk (IR) : EFS 40~69% ; low risk, high risk 以外のもの

2) 化学療法の骨格(図1)

寛解導入療法は、診断時年齢2歳未満または白血球数10万未満の症例は、「寛解導入療法A」を用いる。診断時年齢2歳以上かつ白血球数10万以上の症例は、より強化した「寛解導入療法B」を用いる。寛解導入療法後M2 marrowの症例は強化第1コースを行い、M3 marrowの症例は「寛解導

入療法C]を行う。

強化療法の基本骨格はANLL91プロトコールに準ずるが、同じコースを続ける方式はとらず、idarubicin (IDA)を導入し治療期間を短縮する。各リスク共通の4コースの強化療法終了後、low riskでは第5Lコースまで、intermediate riskでは第5Hコースを、high riskでは第5H、6コースを行う。

3) 予後因子別治療法

low risk群：骨髄移植の適応外、化学療法のみで治療。

intermediate risk群：HLA完全一致血縁がいる場合は、強化療法を2コース終了後にallo BMTを行う。いない場合、強化第2コース前に化学療法群とauto BMT群に無作為割り付けを行う。化学療法群は強化療法を合計5コース行う。auto BMT群は合計4コースの強化療法終了後に自家骨髄を採取し、引き続き移植を施行する。

high risk群：HLA完全一致血縁または一座不一致血縁のいる場合は、原則として強化療法2コース終了後allo BMTを行う。いない場合は早急に骨髄バンクに登録し、非血縁者移植を行うことを原則とする。

4) 幹細胞移植における移植前処置とGVHD予防法

Intermediate risk 群における HLA 一致血縁者間移植、HLA 一致血縁者がいない場合の自家骨髄移植、high risk 群における HLA 一致血縁者間移植では、busulfan (Bu)+melphalan (L-PAM) を用いる。L-PAM は day -3 に終了し、cyclosporine (CyA) は day 0 より開始して腎障害の軽減をはかる。

非血縁者を含む alternative donor からの同種骨髄移植の前処置としては、total body irradiation (TBI)+cyclophosphamide (CY) を用いる。

GVHD 予防は HLA 一致血縁者間移植においては、10 歳未満では methotrexate (MTX) 単独とし、10 歳以上は MTX と CyA の併用とする。非血縁者間移植においては MTX+Tacrolimus (FK506) とする。

2. AML99-M3 プロトコール(図 2)

1) AML99-M3 は共通プロトコール ANLL91 を基本骨格にした TCCSG/M3/96 プロトコールを踏襲したものである。

2) 原則として造血幹細胞移植は行わない。

3) プロトコールの説明および注意点

a) 5 日間の ATRA の先行投与を原則とする。ATRA 症候群の予防のため、初診時の白血球が $5,000/\mu\text{L}$ 以上の症例は、ATRA と化学療法を同時に開始する。また ATRA 投与中に白血球数が $5,000/\mu\text{L}$ を越えた場合は速やかに化学療法を開始する。ATRA 開始 5 日目までに白血球数が $5,000/\mu\text{L}$ を越えなかった症例は、6 日目より化学療法を開始する。

b) APL では、診断と同時に DIC の治療を開始する必要がある。

c) ATRA 症候群は予防処置をしない場合には 25-50% の患者に発症し、しばしば致命的となるが、早期診断・早期治療により救命することが可能である。

d) 維持療法は ATRA 単独投与とする。

3. AML99-Down プロトコール(図 3)

Down 症に合併した急性骨髄性白血病は治療への反応は良好であるが、治療に関連する合併症死が多い。本プロトコールでは使用薬剤の強度を軽減し、心毒性の少ない THP-adriamycin を組み入れた治療法を立案した。

a) 心奇形を合併している頻度が高いので、水分バランスに細心の注意を払う。

b) 骨髄繊維症を合併している頻度が高い。寛解導入療法後も dry tap が続き骨髄所見の評価ができなくても、末梢血液所見が回復すれば、続けて強化療法を開始する。

c) 強化療法の開始は好中球数 $> 500/\mu\text{L}$ 、血小板の輸血が不要となった時点とする。

d) THP-ADM の総投与量は $250\text{mg}/\text{m}^2$ とする。

e) 中枢神経系白血病予防治療は行わない。

f) 寛解導入療法後、M2 marrow であれば、再度寛解導入療法を行う。M3 marrow であれば、共通プロトコール AML99 の寛解導入療法 A を用

いる。その際の薬剤投与量は2/3に減量する。
(倫理面への配慮)

治療開始時にはプロトコールへの参加、予後因子別治療の選択、無作為割付について、文書によりインフォームド・コンセントをえている。また、白血病細胞の保存および利用についても同意を得ている。

C. 研究結果

2000.1~02.12までの3年間に317例の症例が登録された。このうち6ヶ月以上経過が観察できた250例について中間解析を行った。

1) 寛解導入率

AML99(狭義)191例中179例(93.7%)、M3 22例中21例(95.5%)、Down 37例中36例(97.3%)が寛解導入された。

2) 生存率(OS)および無病生存率(EFS)

a) AML 99(狭義)

全191症例の2年OSは85±7%、EFSは57±9%であった。リスク別の2年OSとEFSは、LR群85例では91±9%と69±13%、IR群71例では86±11%と57±16%、HR群22例では77±24%と39±23%であった。これらの結果は、再発しても造血幹細胞移植で救済されるというものであった。

b) AML-M3

22症例の2年OSは96±9%、2年EFSは96±9%であった。寛解導入された症例は全例が再発なく生存している。

c) AML-Down

37症例の2年OSは77±22%、EFSは78±16%であった。

D. 考察

小児のAMLは、わが国ではじめて行われたAML共通治療プロトコールANLL91により、約60%のものが治癒するようになってきた。これらの問題点を解決するために作られたAML99プロトコールには、全国の70~80%の施設が参加している。2000年1月から3年間に317例の登録がある。これらの結果から、(1) 予後因子の層別化

により、low risk 群では不必要な造血幹細胞移植が行われずQOLが高まる、(2) 移植前処置とGVHDが統一化されるため、化学療法と骨髄移植の成績の比較に信頼性がある、(3) 自家骨髄移植の意義、(4) MRDの検索による適正な治療期間、(5) M3症例およびDown合併例に対するなどに対する最適な治療法の開発など、が明らかになるであろう。また、新たな予後予測因子としてFLT3遺伝子の変異、nm23遺伝子の意義なども明らかになる。これらの結果をもとに、次代の治療プロトコールは、QOLを念頭においたものが作られて行くであろう。

E. 結論

小児AMLの治療プロトコールAML99は2000年から開始され、250例につき中間解析を行った。AML99(狭義)191例の寛解率は94%、2年生存率は85±7%、2年EFSは57±9%であった。リスク群別の2年生存率とEFSはそれぞれ、LR群(85例)では91±9%と69±13%、IR群(71例)86±11%と57±16%、HR群(22例)77±24%と39±23%であった。この結果より再発例でもSCTにより救済可能であることが明らかになった。M3(22症例)の寛解率は96%、2年生存率とEFSは96±9%であり、寛解に入れば全例が無病生存を維持できる。Down症候群合併例(37例)の寛解率は97%、2年生存率は77±22%、EFSは78±16%であり、強化療法の軽減により以前のプロトコールより生存率の低下がみられている。

今後の新しい治療プロトコールの作成にあたっては、JPLSGのマニュアルに沿った科学性と倫理性の高いもの、データセンターを活用しての精度管理を行う予定である。

F. 健康危険情報

本プロトコールによる治療中の有害事象は全て中央事務局へ報告され、問題となる事例は直ちに各施設へ連絡した。有害事象の大部分は敗血症が39例、その他の感染症17例、その他肝障害、エトボシドによる血圧低下、ATRA症候群などが36例にみられた。これらの有害事象は予

測していたものであり、支持療法による対応が可能なものであった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 月本一郎：小児白血病の治療戦略. 臨床血液 43:223-226, 2002
- 2) 内野由美子、小原 明、月本一郎、他：縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の 14 歳女児例. 小児がん 39 : 65-69、2002
- 3) Ohga S, Ohara A, Tsukimoto I ,et al: Treatment responses of childhood aplastic anaemia with chromosomal aberrations at diagnosis. Br J Haematol. 118: 313-319. 2002
- 4) Kojima S, Ohara A, Tsukimoto I, et al : Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. Blood 100: 786-790, 2002
- 5) Isoyama K, Tsukimoto I, Ishii E, et al : Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). Br J Haematol 118:999-1010, 2002
- 6) Ohara A, Tsukimoto I, et al: Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. Br J Haematol : 116:151-154, 2002
- 7) 月本一郎 (分担) : 急性骨髄性白血病、小児科学 第2版(白木和夫、前川喜平編)、p1135 -1141、医学書院、東京、2002

2. 学会発表

- 1) 落合秀匡、小原 明、月本一郎、他：過去5年間に東京小児がん研究グループ参加施設で行われた顆粒球輸血の検討。第50回日本輸血学会総会、2002. 5、東京
- 2) 木下明俊、花田良二、田渕 健、高橋浩之、大島政明、廣田保蔵、土田昌宏、月本一郎、他：

小児 t(8;21)急性骨髄性白血病の検討。第64回日本血液学会総会・第44回日本臨床血液学会総会、2002. 9. 横浜

3) 徳山美香、小原 明、月本一郎、他：中枢性甲状腺機能低下症を合併した先天性白血病の男児例。第44回日本小児血液学会総会、2002. 10. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

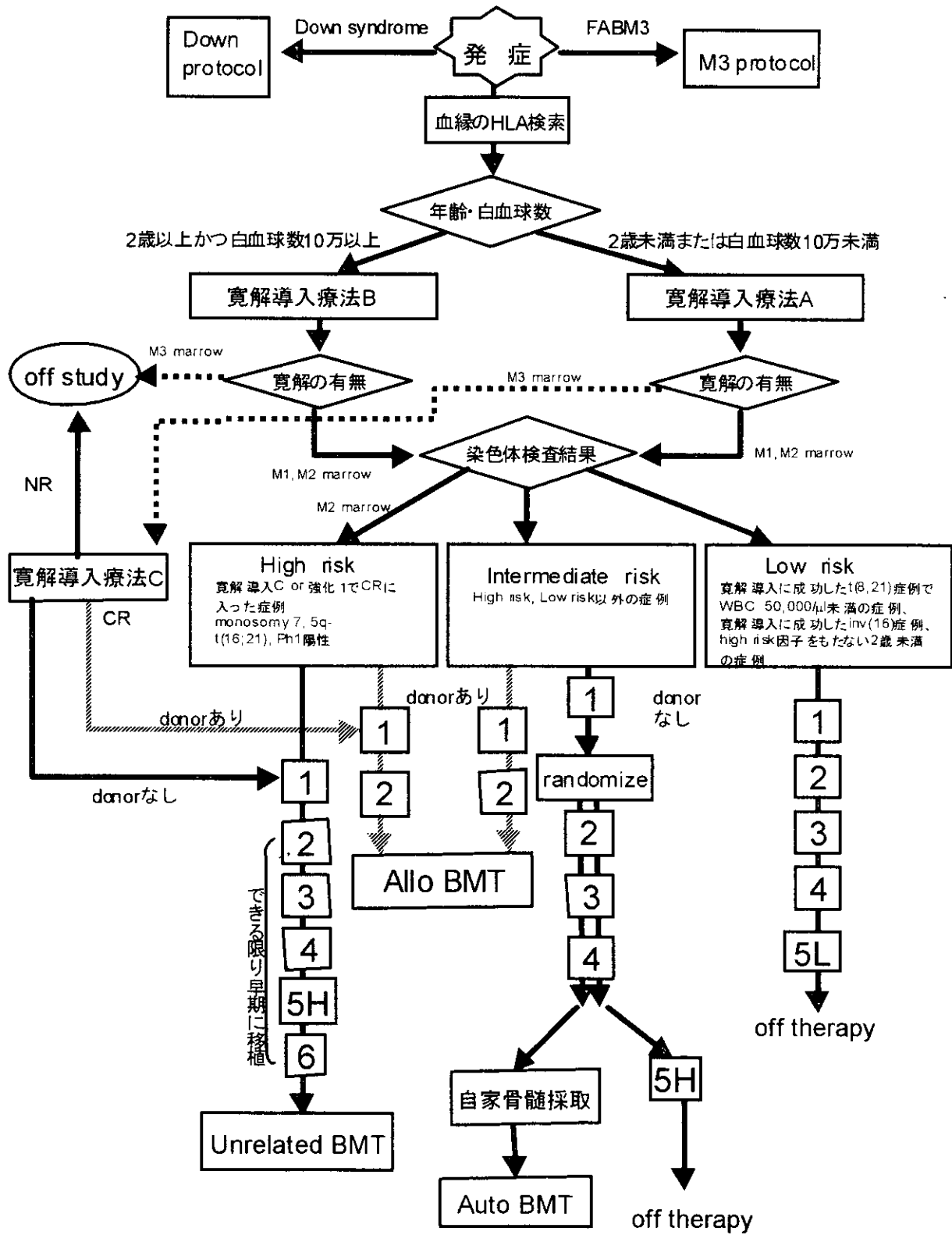


図1. AML99プロトコールの概略

■ 寛解導入療法

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 (完全寛解まで)
ATRA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CA						●	●	●	●	●	●	●
DNR						●	●	●				
ATRA						45mg/m ² /day(分2)						
CA	cytarabine	200mg/m ² /day			12 hr div							
DNR	daunorubicin	45mg/m ² /day			1 hr div							

■ 強化療法 第1・2コース

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ATRA				●	●	●	●	●	●	●
HD-CA	●	●	●	●	●					
MIT	●									
it triple	▲									
ATRA						45mg/m ² /day(分2)				
HD-CA	cytarabine	3g/m ² /dose × 2/day			3 hr div					
MIT	mitoxantrone	10mg/m ² /day			1 hr div					

■ 強化療法 第3・4コース

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA						●	●	●	●	●	●	●
CA	●	●	●	●	●							
THP-ADR	●											
it triple	▲											
ATRA						45mg/m ² /day(分2)						
CA	cytarabine	200mg/m ² /day			24 hr div							
THP-ADR	pirarubicin	45mg/m ² /day			1 hr div							

■ 強化療法 第5・6コース

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA						●	●	●	●	●	●	●
HD-CA	●	●	●	●	●							
ACR	●	●	●									
it triple	▲											
ATRA						45mg/m ² /day(分2)						
CA	cytarabine	3g/m ² /day			3 hr div							
ACR	aclarubicin	30mg/m ² /day			1 hr div							

■ 維持療法

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ATRA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ATRA	45mg/m ² /day(分2)90日ごとに15日間投与(4コース/1年で終了)														

▲	it triple	3ヵ月未満	3ヵ月-1歳未満	1-2歳未満	2-3歳未満	3歳以上
MTX	methotrexate	3	6	7.5	10	12.5
CA	cytarabine	6	12	15	20	25
HDC	hydrocortisone	10	10	15	20	25 (mg)

図2.AML99 M3 protocol