

### 寛解導入療法

THP-adriamycin	25mg/m <sup>2</sup>	1hr div : day 1, 2
Vp-16	150mg/m <sup>2</sup>	2hr div : day 3, 4, 5
CA	100mg/m <sup>2</sup>	1hr div : day 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

### 強化療法

寛解導入療法と同じ regimen を 4 回繰り返す。

図 3. AML99 —Down protocol—

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

小児成熟B細胞型リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究  
分担研究者 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授

研究要旨

国内の主要な小児癌研究グループのリンパ腫担当者から構成されるリンパ腫委員会を立ち上げ、国内外の小児成熟B細胞型リンパ腫の治療方法とその成績を検討した。海外ではドイツのBFM90研究とフランスのLMB89研究の成績が最も優れていた。これらは共に患者を体内腫瘍量に基づいて3-4群に分け、中等量エンドキサン分割投与と大量メソトレキセート投与を中心に5-7日間の強力な化学療法を2-6コース繰り返す短期集中治療方式を使用していた。また国内の研究グループでも同様の短期集中治療法で良好な成績が得られていた。これらの結果から本研究では患者を病期と残存腫瘍量に基づいて4つの治療グループに分け、短期集中治療を2-6コース繰り返す治療プロトコールを作成した。この治療計画は高い治癒率が期待できる限局例に対しては、治療期間を短縮し治療薬剤による毒性を減少させ、進行例に対しては強力な化学療法により治癒率を向上させると共に、治療関連死を防ぐことを目的として作成された。

A. 研究目的

小児期に発生する悪性リンパ腫の過半数を占める成熟B細胞性リンパ腫(大細胞型リンパ腫, DLCL とバークットリンパ腫/白血病, BL/B-ALL)の治療成績は近年著明に向上し、欧米の小児がん研究グループからは長期無病生存率が80-90%という成績が報告されている。一方、わが国では小規模な患者集団を対象にした臨床治療研究が研究グループ毎に実施されている状況である。このような背景を基に、本研究はわが国における小児の成熟B細胞型リンパ腫を対象とした大規模臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づいた標準的治療法を確立する目的で実施された。

B. 研究方法

本年度は国内の主要な小児がん研究グループ(CCLSG, 小児癌白血病研究グループ; TCCSG, 東京小児がん研究グループ; JACLS, 小児白血病研究会; KYCCSG, 九州山口小児癌研究グループ)のリンパ腫担当の小児科医と病理医20名から構成されるリンパ腫委員会を立ち上げ、①国内外の治療成績、②主要目標とエンドポイント、③対象患者と登録、④治療計画と化学療法、⑤有害事象評価、⑥倫理的事項、⑦病理診断指針、⑧統計学的評価に関する協議を行ない、治療プロトコールを作成した。

C. 研究結果

①国内外の治療成績:海外ではドイツとオーストリア

のBFM90研究とフランスのLMB89研究の成績が最も優れていた。これらは共に患者を体内腫瘍量に基づいて3-4群に分け、中等量エンドキサン分割投与と大量メソトレキセート投与を中心に5-7日間の短期集中治療を2-6コース繰り返す治療方法である。BFM90での治療成績(6年無イベント生存率, EFS)は全体で89%、治療グループ別ではR1(完全摘出例)100%、R2(非摘出例, LDH500U以下、腹部以外)96%、R3(腹部, LDH500U以上、骨髄または中枢神経浸潤(CNS)陽性または多発性骨病変)78%、病期別ではI期97%、II期98%、III期88%、IV期73%、B-ALL74%と良好な成績が得られた。治療関連死は3.4%で、毒性と治療関連死は治療強度と並行していた。LMB89研究では患者を3群(A, B, C)に分け、化学療法を実施した。全体の5年EFSは92%で、治療グループ別ではA群(I期の完全摘出+II期の腹部原発)98%、B群(I期の非摘出+II期の腹部以外+III期+IV期のCNS陰性かつBM<70%)92%、C群(IV期CNS陽性または骨髄>70%、B-ALL)84%と良好な成績を示した。全体の治療関連死は1.2%、C群でも3.2%と著明に減少した。

国内ではCCLSGのNHL960研究、TCCSGのB96研究、JACLSのNHL98研究の結果が検討された。NHL960では限局例(I+II期)の5年EFSは100%、進行例(III+IV期)ではDLCLのEFSは100%、BLのEFS94%と良好な成績であったが、CNS浸潤例とB-ALL症例は登録が少なく成績は不明であった。B96研究はLMB研究に準じた4群の治療強度の設定を行い、全症例のEFSは85%であり、

A, B, C, D 各群の EFS はそれぞれ、100%, 94%, 78%, 87%で、特に D 群(IV 期 CNS 陽性または骨髄>70%、B-ALL)の治療成績が優れていた。NIH98 研究の中間解析結果では限局例においては、2 年 EFS が 100%と良好であったが、III 期、IV 期の進行例および B-ALL では、それぞれ 71%、80%、71%であった。

②主要目標はプロトコルの有効性と安全性の確認、プライマリーエンドポイントは 2 年 EFS、セカンダリーエンドポイントは有害事象発現割合とする。

③国内 4 グループの過去の治療実績から本研究に登録される成熟 B 細胞性リンパ腫の年間平均登録数は 60-70 例 (3 年で 200 例)と推定され、この数字は国内で発症する同疾患の大多数(90%以上)を含むと予想される。

④本研究では対象症例の年齢層を 18 歳以下とする。この理由は 15 歳未満の小児に発生するリンパ腫の病型は 15-20 歳の年齢層でも発生頻度が高いことと、既に諸外国では 18 歳以下を対象にした治療研究で良好な成績が報告されていることの 2 点である。治療計画は、患者を病期と残存腫瘍量に基づいて 4 つの治療グループ(G1, G2, G3, G4)に分け、グループ毎に 1 つの治療方法を使用する。この治療計画は高い治癒率が期待できる限局例に対しては、治療期間を短縮し治療薬剤による毒性を減少させること、進行例に対しては強力な化学療法により治癒率を向上させると共に、治療関連死を防ぐことを目的として作成する。本研究では比較対照試験を実施しないので、その治療成績は本研究に参加する各研究グループの過去の成績との比較により評価検討を行う。

⑤治療研究に伴う重篤な有害事象または予想されない有害事象は急送報告または通常報告に区別して、速やかに研究責任者およびデータセンターに報告するものとする。

⑥患者の年齢に適したインフォームドコンセントお

よびアセント文書を複数作成する。

⑦正確な病理診断のために病理中央診断委員会を設置し全例に中央病理診断を実施する。

⑧本研究のプライマリーエンドポイントである 2 年 EFS の各群の期待値を G1 と G2 が 95%、G3 が 90%、G4 が 85%と設定した。本研究での予想登録症例数は期待有効率の 95%信頼区間が±7.5%-10%で検出するのに必要な症例数を満たしていた。

#### D. 考察

リンパ腫委員会において、各グループでの過去の治療成績の相互検討を頻回に実施した結果、国内の大多数の小児がん治療施設が参加可能な治療プロトコールを作成することができた。本プロトコール研究の実施により、わが国における小児 B 細胞性リンパ腫の標準的治療法が確立されるものと期待される。

#### E. 結論、

本年度は小児 B 細胞性リンパ腫の治療プロトコールの主要部分が完成した。今後は質の高いデータを得るために、データセンターや施設監査システムの確立が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究  
分担研究者 豊田恭徳 神奈川県立こども医療センター 腫瘍科 科長

研究要旨 本邦における3つの小児がん研究グループ（CCSLG、TCCSG、JACLS）におけるこれまでの治療結果をふまえ、本邦における小児リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療法の確立を目指した。

3グループ中 TCCSG および JACLS では病期Ⅲの予後が病期Ⅳに比較して著しく不良であったが、TCCSG では寛解導入不能例が多いのに対し、JACLS では寛解後の再発が多く見られた。この結果より特に病期Ⅲのリンパ芽球型リンパ腫においては、予後改善のためには、初期より維持療法期間を通してより強力な治療法が必要と考えられた。一方非進行例の予後は良好であり、より有害事象を発症する危険の少ない治療方式の作成が必要と考えられた。

A.研究目的

わが国における小児リンパ芽球性リンパ腫の治療成績を明らかにし、今後の標準的な治療の確立を目指す。

B.研究方法

わが国においては Childre'sn Cancer and Leukemia Study Group（CCLSG）、Tokyo Children's Cancer Study Group（TCCSG）、Japan Association of Children's Leukemia Study Group（JACLS）3つの大きな小児がん研究グループが組織されている。この3グループにおいて1996年において近年施行されたリンパ芽球型リンパ腫治療プロトコルの結果を踏まえ、標準的プロトコルを作成した。

C.研究結果

以下に各グループにおける研究結果を示す。

1.CCLSG 結果

小児癌白血病研究グループ（CCLSG）では、1982年から NHL8201 プロトコルによる治療研究を開始し、1985年には NHL8201 を強化した NHL855 研究を実施した。この2つのプロトコルでは病期による治療期間の相違を除いて全症例に LAS2L2 に準じた同一の治療方法を行い、NHL855 研究のリンパ芽球型リンパ腫（LBL）進行例（Ⅲ+Ⅳ期）の長期予後は22%（10年 EFS）と不良であった。1989年から開始した NHL890 研究では、進行例の LBL 群に対して寛解導入後に LASP と Ara-C による強化療法を加えたプロトコルを実施した。この結果、進行例（Ⅲ+Ⅳ期）の予後

は 58% (7年 EFS) と改善し、これは主として縦隔原発症例の治療成績の向上によるものであった。またこの研究では主として leukemia lymphoma syndrome (LLS) 例を対象として末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用大量化学療法が実施されたが、治療成績は化学療法単独群よりも、むしろ不良であった。この原因として、輸注細胞中の微小残存腫瘍細胞 (MRD) の混入と、早期の化学療法中断の 2 つが考えられた。

NHL890 研究終了後に開始された NHL960 プロトコールでは LBL 進行例に対して①HD-MTX 治療を寛解導入療法から外し強化療法相に組み入れ、LASP を寛解導入療法に加える。これは、NHL890 で LB 群に対する LASP の有効性が証明された事と、T-ALL が半数近くを占める CCLSG の high-risk ALL 治療研究で HD-MTX は初期治療の key-drug ではないことが明らかにされたためである。②強化療法後に再寛解導入治療相を新たに加えるの 2 点が変更された 4)。この治療研究の 5 年 EFS は限局例 (I+II 期) 100%、進行例 (III+IV 期) 81%、縦隔原発例 87% と著明に改善した。進行例の表面マーカー別では T-LBL が 94% に対して precursorB-LB が 66% と不良であった。このように 960 研究の治療成績は非常に良好であったが、進行例の再発 3 例中 2 例が中枢神経に再発しており、今後の治療プロトコールでの中枢神経再発予防治療強化の必要性が示唆された

## 2.TCCSG 結果

T-9604 プロトコールでは、T-lymphoblastic lymphoma (LBL) は T-ALL と基本的に同一な生物学的性質を有し治療に対する反応性も近似しているとの考えから東京小児癌白血病グループの ALL extremely high risk プロトコール ALL L 95-14 neo Hex を一部改変した強力な化学療法を採用した。

寛解導入療法は VPL に DNR、CY を併用、地固めは縦隔腫瘍に対応するため AraC3g/m<sup>2</sup> を 8 回施行その後大量 MTX を 3 回行うというものだった。このプロトコールは 1996 年 6 月から 2001 年 1 月にかけて施行され、T-LBL35 例 proB-LBL 3 例 preB-LBL1 例合計 39 例が登録された。内訳は男児 28 例女児 11 例、初発時年齢は 2 歳 10 か月 Δ 15 歳 2 か月 (中央値 9 歳 7 か月) 原発部位は縦隔 28 例 頸部 4 例 鼻腔 2 例 腹腔 2 例 皮膚 2 例 骨 1 例であった。病期は病期 II 3 例 病期 III 27 例 病期 IV 9 例であった。寛解導入不能例は 4 例で再発は 4 例 (骨髄 1、中枢 1、骨髄/中枢 1、縦隔 1) 死亡は 5 例 (原病死 3 例 肺炎 1 例 二次癌 1 例) であった。全症例の無病生存率は観察期間 1-66 か月 (中央値 19 か月) の時点で 69,4% ± 3,06% であった。病期別では病期 III の無病生存率は 46,5 ± 5,38% 病期 IV は 100% であった。寛解導入不能症例は全例病期 III で縦隔最大径が 10cm 以上で上大静脈症候群か気道圧迫症状のある症例に限られた。病期 IV の無病生存率 100% であることと対照

的な結果となった。病期Ⅲの成績がBFMグループと比べ悪かったのは寛解導入不能症例が多かったことによるが、単に症例数が少ないための症例の偏りか人種差によるものかは今後の多数症例の検討に待ちたい。また病期Ⅲと病期Ⅳでは成績の著しい差があることから両者の治療反応性が異なる可能性が示唆された。

### 3. JACLS 結果

JACLS では 1991 年 1 月から 1997 年 9 月までの期間に、参加施設にて診断・治療された NHL 症例の後方視的解析を行った。その結果、5 年 EFS は T 細胞型 (57 例) が 57.5%、B precursor 型 (11 例) が 57.8% にとどまり、また lymphoblastic lymphoma (44 例) としてみても 5 年 EFS 56.9% と満足できる成績とは言えないことが判明した。特に T 細胞型病期Ⅲでは 2/3 以上の例が再発しており、治療成績の向上が急務と考えられた。この成績をふまえて、1998 年 5 月より開始された NHL-98 治療研究では、病理中央診断を導入して対象症例の診断基準の統一を図るとともに、T 細胞型進行例では dexamethasone や HD-CPM を含む強力な寛解導入療法、および HD-MTX、HD-CPM、Ara-C 持続投与を含むパルス方式の強化療法からなる初期相と、多剤併用によるパルスや MTX 150mg/m<sup>2</sup> 静注を含む維持療法を行い、全治療期間を通じて L-asparaginase を多用する T98-H プロトコルを施行した。中間解析結果では、T 細胞型 lymphoblastic

lymphoma 病期Ⅳ (10 例) では EFS 90% と良好であるが、病期Ⅲ (20 例) は EFS 60% と不良でやはり再発が多くみられ、後方視的解析結果を上回る成績は得られていない。同じく縦隔病変があっても病期Ⅲの方が病期Ⅳより成績が劣る背景には何らかの生物学的特性があるものと考えられ、今後は治療成績の向上のみならず、この点の解明も必要であると思われる。また、L-asparaginase による急性膵炎も 9.1% にみられ、安全性の面でも課題を残す結果となっている。なお、本研究では T 細胞型 NHL の限局例 (病期Ⅰ、Ⅱ) は登録症例数が少なく、成績の評価はできていない。

B precursor 型 lymphoblastic lymphoma に対しては、同じ phenotype をもつ ALL に準じた IR98 (mixed lineage 例ではさらに強化した ER98) プロトコルを施行したが、中間解析の時点での event は、13 例中で再発が 2 例、合併症が 1 例であった。

### D. 考察

以上の結果より 2 つのグループにおいてⅢ期の T 細胞性リンパ芽球型リンパ腫の予後が不良であることが明らかになった。予後不良の要因として TCCSG においては寛解導入不能例が多く、JACLS では寛解後の再発が多く対称的である。ただし予後不良の原因の違いがプロトコルの違いによるものか、症例の偏りによるものかは、対象症例が 20 - 30

例と少ないため確定することは困難である。

III 期症例に比較して IV 期症例の予後は良好である。この相違がいかなる生物学的特徴におよぶかは今後の大きな研究課題である。

#### E. 結論

これまで述べた結果からリンパ芽球型リンパ腫の標準的な治療法を作成した。対象を病期 I、II の非進行例、病期 III、IV の進行例に層別化しプロトコールを作成した。概要を別紙に示す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimizu H, et al.: Improved treatment of NHL in children: a report from CCLSG of Japan.

Int J Hematol., 61:85-96, 1995

2) 内海治郎他: 小児期非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療成績: 病期と組織型による層別治療法(NHL-890)の成績。小児がん 33:202-207, 1996

3) 鶴沢正仁他: 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療研究—小児癌白血病研究グループ(CCLSG) NHL855/890 治療研究の長期治療成績と2次癌の発生率—。臨床血液 39:281-289, 1998

4) 鶴沢正仁他: 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療研究—小児癌白血病研究グループ(CCLSG)の新プロトコール

NHL960 の治療成績。臨床血液 39 : 1092-1098、1998

##### 2. 学会発表

5) 片野直之他: 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療研究、CCLSG-NHL960 の治療成績。

臨床血液 42 : 930, 2001

2) 豊田恭徳他: 東京小児がん研究グループ(TCCSG)非ホジキンリンパ腫治療プロトコール NHL9604 の成績。日本小児血液学会雑誌、15:311、2001

3) 角南勝介: T-Lymphoblastic Lymphomaの緩解導入成績 TCCSG NHL T-9604 と L95-14 neo Hex T-ALL との比較。日本小児血液学会雑誌、51:310。2001。

#### H. 知的財産権の出願登録状況

##### 1. 特許出願

なし

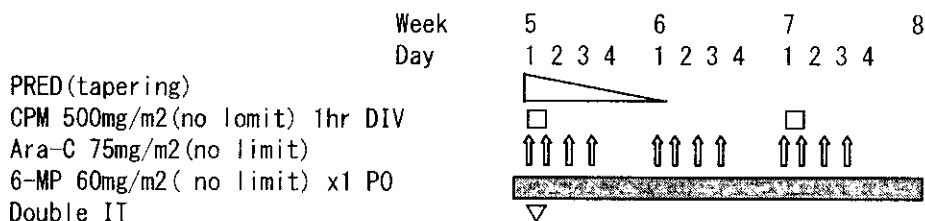
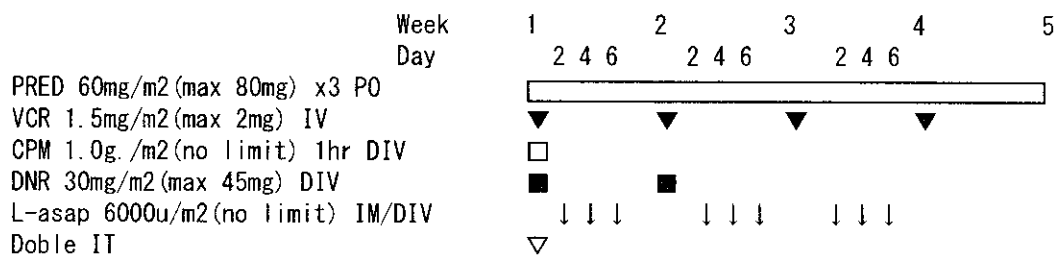
##### 2. 実用至難登録

なし

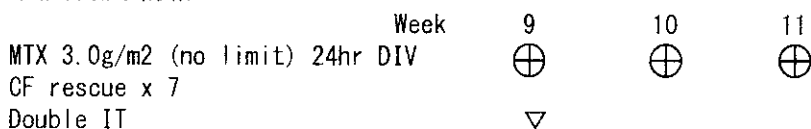
##### 3. その他

なし

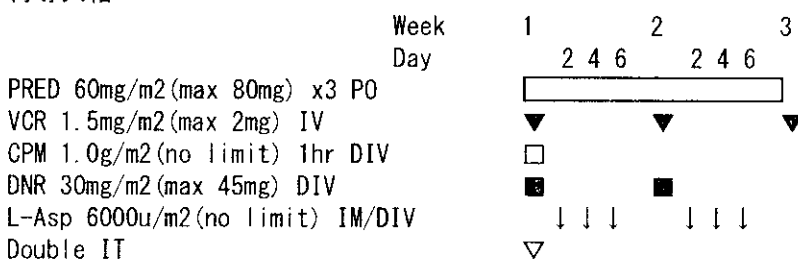
Protocol 図 (非進行例)



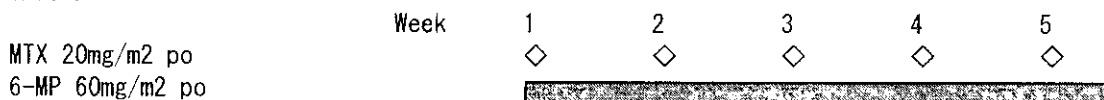
中枢神経予防相



再導入相



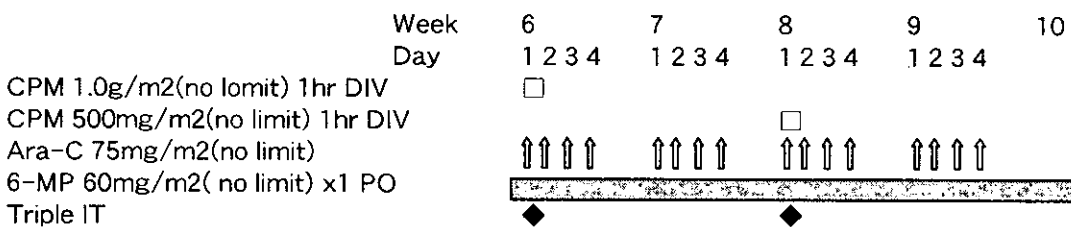
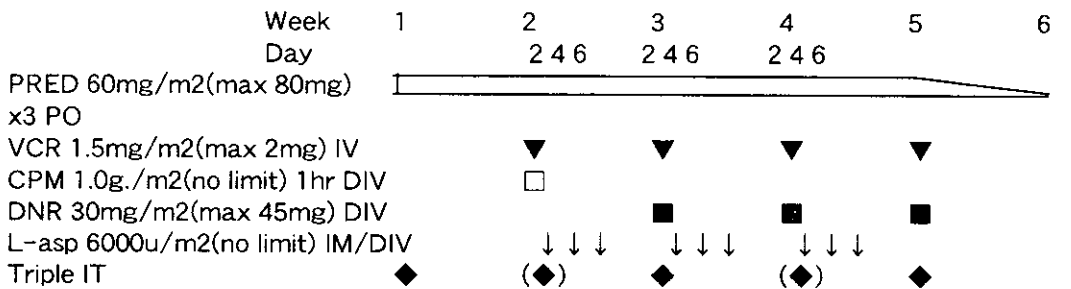
維持療法



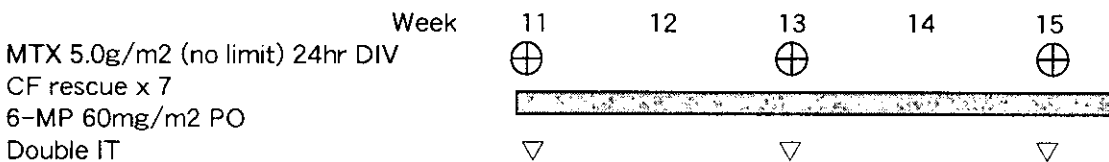


Protocol 図 (進行例)

寛解導入—早期強化

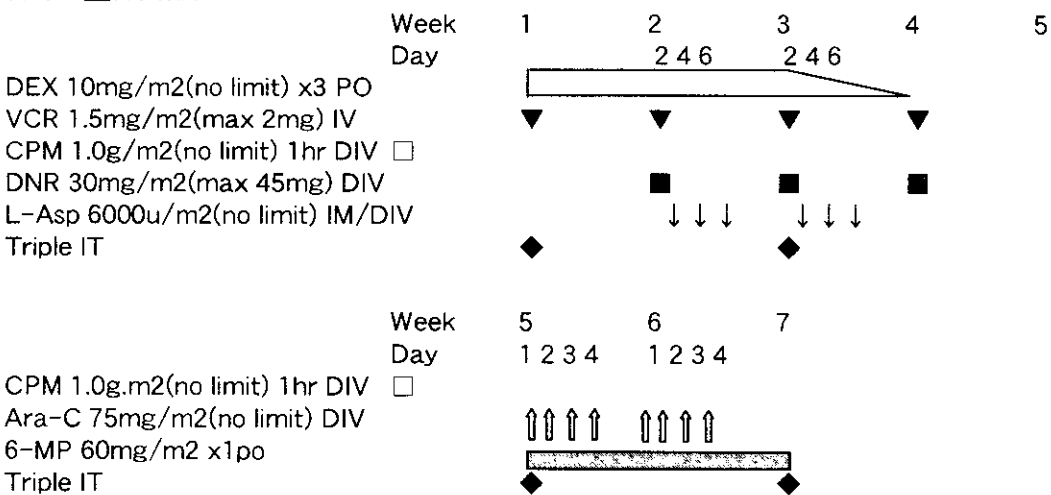


中枢神経予防相

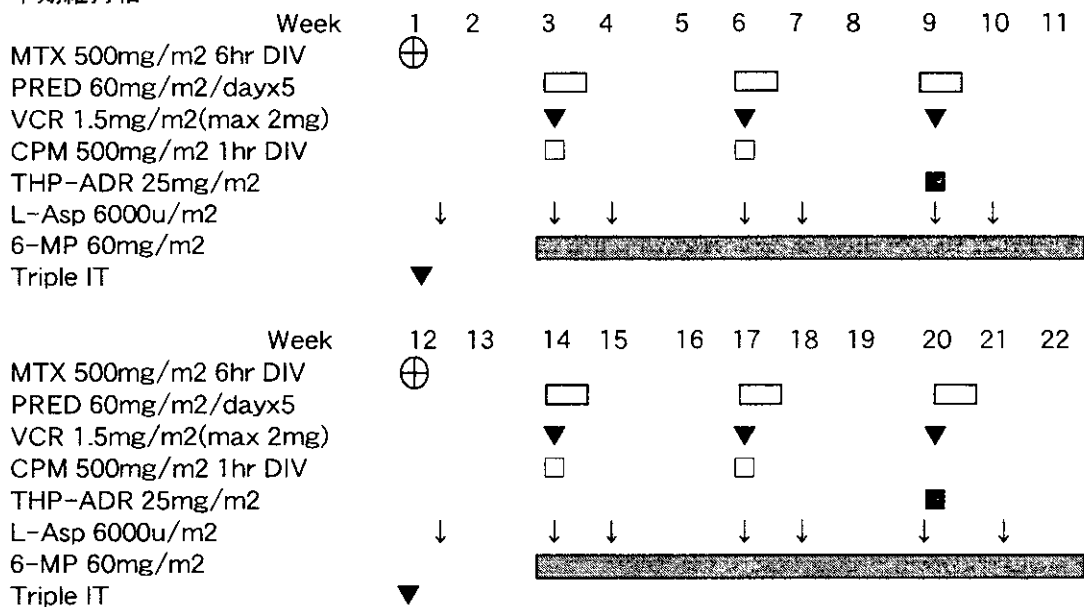


6-MP は終末から開始し、HD-MTX が週の初めになるようにする。

再導入—再強化相

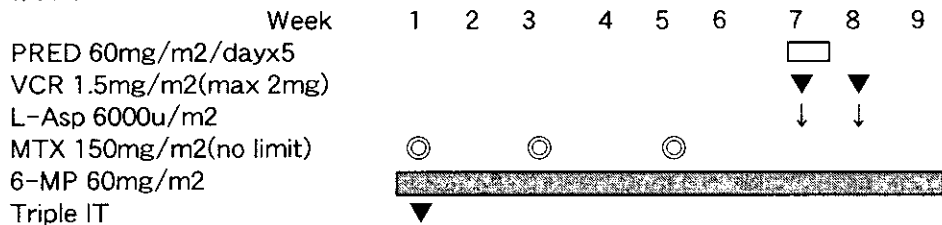


早期維持相



- \* 中等量 MTX は CF rescue 無しに行う
- \* Week1、12 の L-Asp は MTX の翌日に投与する
- \* 維持療法中の L-Asp 投与に際しては anaphylaxy 反応予防のため、hydrocortisone を前投与する。
- \* Week 22 終了後は休まず次の維持療法に移行する

維持療法



- \* 8週終了後は初めに戻り (week9=week1)、繰り返す。合計 5 サイクル施行して終了する。ただし随注は 1 回目のみ
- \* 維持療法中の L-Asp 投与に際しては anaphylaxy 反応予防のため、hydrocortisone を前投与する。
- \* 治療期間は約 2 年間

小児未分化大細胞型リンパ腫の標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 堀部敬三 国立名古屋病院臨床研究センター血液免疫研究部 部長

研究要旨 本邦の小児未分化大細胞型リンパ腫の実態を知る目的で、4つの治療研究グループの最近の治療研究参加症例を調査した。登録期間はさまざまであったが、合計56例の登録があり、本邦の未分化大細胞性リンパ腫の発症頻度は年間10～15例に過ぎないことが判明した。このうち66%がStage IIIであり、現行の病期に基づいた治療戦略は不適切と考えられた。このような頻度の少ない疾患に対して、病期以外の予後因子に基づいた治療を確立するため、ヨーロッパの研究グループとの共同研究ALCL99を開始した。これに先立って行ったパイロット研究では、ALCL99で用いられる化学療法の血液毒性以外の毒性は軽度であった。本邦の治療研究グループが共同して、海外との共同研究に参加していくことにより、本邦症例の特性が明らかになるのみならず、稀な疾患に対する標準的治療法の確立が期待できる。

A. 研究目的

小児の非ホジキンリンパ腫の約10%を占める未分化大細胞型リンパ腫 Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)は稀な疾患であり、これまで症例ごとにさまざまな治療方式が用いられていたため、本邦における臨床像や治療成績はほとんど不明であった。また近年、ALCLにはいくつかの病理学的亜型が存在すること、t(2;5)(p23;q35)をはじめとするALK遺伝子の異常をもつ例とまたない例があることが判明し、成人ではこれらと予後との関連が指摘されているが、小児においては未だ定見はない。今後本邦におけるALCLの生物学的特性を解明するとともに、適切な治療法を確立していくためには、海外の治療研究グループと共同研究を行い多数例の検討を行う必要があると考え、European Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL)の多施設共同治療研究ALCL99に、本邦の代表的な4つの小児がん治療研究グループ、小児癌白血病病研究グループ(CCLSG)、小児白血病研究会(JACLS)、東京小児がん研究グループ(TCCSG)、九州山口小児がん研究グループ

(KYCCSG)が共同で参加することになった。

B. 研究方法

本邦の4つの治療研究グループ(CCLSG、JACLS、TCCSG、KYCCSG)で最近実施された治療研究に登録されたALCL症例の中間解析結果を調査した。これによって、本邦の大部分の地域を含んだ実態が把握されることが考えられる。また、ALCL99治療研究で用いられる化学療法の安全性を評価する目的で、JACLSにおいてALCL99のレファレンスアームを用いたパイロット研究を実施した。治療毒性はSIOPによる修正NCI基準にしたがって評価した。

ALCL99治療研究は、EICNHL参加国の症例を後方視的に解析した結果得られた予後不良因子(縦隔、肝、脾、肺、皮膚浸潤あり)と病変の切除度(全摘か否か)に基づいて、病理中央診断によって確定診断された未治療のT、null細胞型ALCLを表1に示す5つの治療グループに分けたうえで、孤発性皮膚病変群は無治療で経過観察、低リスク群には初期治療Pに続いて4コース(コースA、B、A、B)、標準および高リスク群には初期治療Pに続いて6コ

ース（コース A、B、A、B、A、B）の化学療法を施行する。用いられる化学療法(図1～3)は、成績が良好であった BFM グループの治療法に準じたものである。

特に標準リスク群では methotrexate 1g/m<sup>2</sup> (24時間投与、髄注併用) と methotrexate 3g/m<sup>2</sup> (3時間投与、髄注なし) の2アームに無作為割付を行い、効果と安全性を比較する。さらに高リスク群ではこれに加えて vinblastine 併用の有無について無作為割付を行い、治療効果を比較する。中枢神経浸潤陽性群では、現行の B リンパ腫の治療を行うものとし、化学療法は特定しない。

ALCL 99 治療研究は 2002 年 6 月から登録を開始している。登録、無作為割付、case report form 収集は国立名古屋病院臨床研究センターに設置されたデータセンターで行っている。

### C. 研究結果

本邦の 4 つの治療研究グループの治療方式はさまざまであったが、多剤併用化学療法のみで放射線療法を行わないこと、St. Jude 分類に基づいた進行度によって治療強度を決定することは共通していた。

CCLSG では 1996 年 4 月から 2001 年 6 月の期間に 11 例の ALCL が登録された (Stage I・II 3 例、Stage III 7 例、Stage IV 1 例) NHL960 プロトコルで治療され、4 年 EFS は Stage I・II 100%、Stage III・IV 71.7% であった。JACLS・KYCCSG では 1998 年 5 月から 2002 年 1 月の期間に 20 例が登録された (Stage I 1 例、Stage II 4 例、Stage III 14 例、Stage IV 1 例)。このうち NHL98 プロトコルで治療された 12 例の 3 年 EFS は 40% であった (残りの症例は後述の ALCL 99 パイロットプロトコルで治療された)。TCCSG では 1996 年 4 月から 2001 年 1 月の期間に 25 例が登録された (Stage II 6 例、Stage III 16 例、Stage IV 3 例)。NHL9604 プロトコルで治療され、4 年 EFS は 75% であった。

以上の 4 グループのうち、病理の中央診断が施行されていたのは JACLS・KYCCSG の 20 例のみであった。この 20 例の免疫学的表面形質は 14 例が T 細胞型、6 例が null 細胞型で、病理組織学的には、common type が 11 例、small cell variant と lymphohistiocytic variant が各々 2 例、これらが混在したもの 4 例、皮膚限局型 1 例であった。また、20 例中 18 例が ALK 陽性であった。

JACLS において 2001 年 5 月から 2002 年 4 月の 1 年間に行った ALCL 99 のパイロット研究では 8 例が登録された。表 2～4 に示すように、コース P ではほとんどの毒性は grade II 以下と軽度であり、コース A、コース B でも血液学的毒性は grade IV が多く重度であったが、それ以外の毒性はやはり grade II 以下が大部分であった。

ALCL 99 治療研究には、2003 年 2 月の時点で 7 例の登録が得られている。再発、死亡例はなく、治療中の症例も含めて全例が寛解を維持している。重度有害事象は大量 methotrexate 投与時に一過性の呼吸困難を呈した 1 例のみであった。

### D. 考察

4 つの治療研究グループの登録例から、本邦において ALCL は年間約 10～15 例の発症頻度と推定される。ただしこれらは必ずしも病理中央診断によって確定されたものではなく、より正確な頻度を知るためには今後さらに病理中央診断を推進していく必要がある。これらの症例のうち、66% が St. Jude 分類で Stage III であった。これは ALCL ではリンパ節病変は一般に非連続性で、節外性病変も多い半面、初診時に中枢神経病変や明瞭な骨髄浸潤がみられる例はまれであることによると思われる。それにもかかわらず、今回調査した 4 つの治療研究グループではいずれも St. Jude 分類による病期に応じた治療が施行されており、今後は臨床病期以外の予後因子を考慮した治療戦略が必要と考

えられる。中間解析結果で、各治療研究グループの治療成績にはばらつきがみられたが、症例数は全グループを合わせても 56 例に過ぎないため、これが治療内容の差によるものか、それ以外の要因が関与しているのかを解明することは難しい。

なし

これらの結果より、小児の ALCL はきわめて稀な疾患であり、その実態の解明は個々の治療研究グループはもちろん、本邦のみの共同研究でも困難と思われる。EICNHL との共同研究を行うことによって、今後は予後因子に基づく治療法が確立されていくとともに、海外と比較した本邦の ALCL 症例の特性が明らかになることが期待される。

#### E. 結論

小児の ALCL は本邦では年間 10～15 例の発症頻度と推定され、St. Jude 分類では Stage III の例が多い。

現在、本邦の 4 つの研究グループが参加して EICNHL との共同研究 ALCL 99 を開始している。このような海外の研究グループとの共同研究は、稀な疾患の標準的治療法の確立のために有用と思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

表1. ALCL 99 治療研究における治療グループ

孤発性皮膚病変	: 皮膚に原発し、かつ病変が皮膚に限局している例
低リスク群	: St.Jude 分類の Stage I で、病巣が全摘された例
標準リスク群	: 皮膚、縦隔、肝、脾、肺浸潤のいずれもない例
高リスク群	: 皮膚、縦隔、肝、脾、肺浸潤のいずれかひとつ以上がある例
中枢神経浸潤陽性群	: 初診時に中枢神経浸潤がある例

表2. ALCL 99 パイロット研究:コースP有害事象 (7コース)

Grade	0	1	2	3	4
Hemoglobin 低下	6		1		
白血球減少	7				
顆粒球減少	6	1			
血小板減少	6	1			
発熱	4	2	1		
感染症	7				
口内炎	7				
嘔吐	4	1	1	1	
下痢	7				
蛋白尿	6		1		
血尿	6	1			
Bilirubin 増加	5	1	1		
AST/ALT 上昇	4	1	1	2	
心毒性	7				
神経毒性	7				
アナフィラキシー	7				

表3. ALCL 99 パイロット研究:コースA有害事象 (15コース)

Grade	0	1	2	3	4
Hemoglobin 低下		1	7	3	4
白血球減少					15
顆粒球減少					15
血小板減少	1		4	4	6
発熱	6	3	5		1
感染症	10	2	2	1	
口内炎	10		5		
嘔吐	8	4		2	1
下痢	15				
蛋白尿	14	1			
血尿	15				
Bilirubin 増加	15				
AST/ALT 上昇	6	2	2	4	1
心毒性	15				
神経毒性	15				
アナフィラキシー	15				

表4. ALCL 99 パイロット研究:コースB有害事象 (15コース)

Grade	0	1	2	3	4
Hemoglobin 低下		2	6	4	3
白血球減少	1			3	11
顆粒球減少	1				14
血小板減少	6	3	2		4
発熱	13		1	1	
感染症	14	1			
口内炎	8	1	6		
嘔吐	7	5		2	1
下痢	15				
蛋白尿	14	1			
血尿	15				
Bilirubin 増加	15				
AST/ALT 上昇	7	5	1	1	1
心毒性	15				
神経毒性	15				
アナフィラキシー	15				

図1. ALCL 99 化学療法レジメン:コースP

	day	1	2	3	4	5
Dexamethasone 5mg/m <sup>2</sup> /day		●	●	● ●	● ●	● ●
Cyclophosphamide 200mg/m <sup>2</sup>		●	●			
髄注		●				

図2. ALCL 99 化学療法レジメン:コースA

	day	1	2	3	4	5
Dexamethasone 5mg/m <sup>2</sup> /day		● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Methotrexate 1g/m <sup>2</sup> or 3g/m <sup>2</sup>		●				
Ifosfamide 800mg/m <sup>2</sup>		●	●	●	●	●
Cytarabine 150mg/m <sup>2</sup>					● ●	● ●
Etoposide 100mg/m <sup>2</sup>					●	●
髄注		●				

図3. ALCL 99 化学療法レジメン:コースB

	day	1	2	3	4	5
Dexamethasone 5mg/m <sup>2</sup> /day		● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Methotrexate 1g/m <sup>2</sup> or 3g/m <sup>2</sup>		●				
Cyclophosphamide 200mg/m <sup>2</sup>		●	●	●	●	●
Doxorubicin 25mg/m <sup>2</sup>					●	●
髄注		●				



### III. 会議記録

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班準備会  
(合同グループ会議)

日時：平成14年7月6日(土) 10:00~16:00

場所：国立名古屋病院講堂(外来棟5階)

プログラム

10:00~10:30

1. ごあいさつ(10分) 月本一郎
2. 研究計画の紹介(15分) 堀部敬三

10:30~12:10

座長：堀部敬三

3. 乳児急性リンパ性白血病プロトコール(40分) 石井榮一
4. Ph1陽性急性リンパ性白血病プロトコール(40分) 土田昌宏
5. 急性リンパ性白血病治療層別化の標準化(10分) 堀部敬三
6. 小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化について(10分) 駒田美弘

12:10~13:00

昼食

13:00~13:10

座長：堀部敬三

7. 急性骨髄性白血病プロトコール(10分) 月本一郎

13:10~14:00

座長：鶴澤正仁

8. 成熟B細胞型リンパ腫プロトコール(10分) 鶴澤正仁
9. リンパ芽球型リンパ腫プロトコール(10分) 豊田恭徳
10. 未分化大細胞型リンパ腫プロトコール(ALCL99)(15分) 堀部敬三
11. 小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化について(10分) 藤本純一郎

14:00~14:30

座長：堀部敬三

12. プロトコールマニュアルについて(10分) 堀部敬三
13. データ登録・管理について(10分) 松尾恵太郎
14. 監査について(10分) 松尾恵太郎

14:30~14:40

休憩

14:40~15:10

座長：土田昌宏

15. 報告：

「第4回国際小児 ALL ワークショップ」

東京大学医科学研究所

真部 淳

15:10~15:50

座長：駒田美弘

16. 講演：

「EBM と臨床試験」

国立成育医療センター治験管理室

中村秀文 先生

15:50~15:55

17. 今後の予定および事務連絡

堀部敬三

第4回国際小児 ALL ワークショップ “Ponte di Legno Meeting in Vienna” 報告  
 東京大学医科学研究所附属病院小児科 真部 淳

第4回 (モンテヴィデオ、ASH、イタリアのあと) May 2002

今までの成果 : N Engl J Med の Arico の Ph+ALL のレポート。

症例数が小さく国際的な共同研究が必要な小児ALLの問題を話し合う場。

1 Pui (St. Jude): 11q23

1983-1995 の 492 例、Lancet, in press

1 歳未満の EFS は悪かった。t(4;11) : WBC 意味無し、PSL 反応性意味あり  
 SCT の意義なし。SCT も Chemo も改善してきている。

MLL+例では FLT3 の overexpression あり。

2 Nachman (COG): Hypodiploid ALL

2% of ALL。45 本はまあまあの成績。45 本未満は悪そう。

1983-1998 年発症の症例を集めたい。日本からもデータを出す。

3 Ph1 ALL

- 日本のデータ (真部、全例 SCT を試みた) : time adjusted analysis をすべき。
- BFM では matched sib からの移植はよさそうだったが、UBMT は悪い。
- COG では MFD と MUD に差はなさそう。

STI について :

初発例での試みはない。再発例での効果は一過性。化療との併用経験なし

- ヨーロッパの次の study: matched sib 以外の移植は optional  
 poor risk: PPR, day 15BMBI $\geq$ 25%, PIF; Good risk: その他 (約 2/3 例)  
 STI を poor risk の全例、good risk では randomize する。  
 Induction には使わない。BFM の Ib, HR1, HR2, HR3 で化療約が終わった次の日から  
 使う (同時投与はしない)。移植後も使う。MRD モニター併用。
- COG の次の study: MFD いれば移植。  
 4w の寛解導入後、Block 1: IFO + VP16, IT with STI day1-21 (併用)  
 Block 2: HDMTX + Ara-C, No STI (HD-MTX との併用を避ける)  
 その後は STI を併用する。SCT 後も month 2-8 に STI を用いる  
 これは Toxicity study で一種の pilot、phase 1 or II or III わからず。FDA には届  
 けず、NCI とのみ話し合っ始めてほしい。St. Jude は参加せず。

4 Secondary changes in Ph+ ALL (Harbott, Germany)

249 例。153 例で二次性変化あり。13%は hyperdiploid だった。

7、9、22 番の変化多い。変化のあるなしで予後に差はない。が、  
 loss のあるものは loss のないものに比べて DFS 悪い (p=0.002)。  
 が、多変量では差なし (他の要因と関連)

STI study で additional change は意味あるかもしれない (予想)。