

15. 研究成果の発表

以下、JPLSG 規約に準じる。

- 1) 共同治療研究の成果及び保存検体を利用した基礎的研究（以下、併せて共同研究と呼ぶ）の成果の発表の場は、原則として、国際的欧文雑誌、国際学会ないしは全国レベルの学会とする。発表者は JPLSG の報告であることを明記しなければならない。
- 2) 本研究の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設の症例で得られた研究成果に関しては、個々の施設の責任において発表して差しつかえない。但し、本研究の終了を待って結論を導くべき事柄、例えば治療成績などについては言及してはならない。
- 3) 共同研究の成果の学会発表、論文執筆に関しては、治療研究委員会の推薦を受けて運営委員会が発表者、執筆者を指名する。原則として筆頭を執筆者とし、以下研究代表者、研究メンバー、統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）、治療研究委員会代表者の順とする。
- 4) 論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件のいずれか一つ以上を満たす者とする。
 - 1) 計画立案に中心的役割を果たした。
 - 2) 集計解析に直接関わった。
 - 3) 論文執筆に深く関わった。
 - 4) 総括責任者（研究責任者、治療研究委員会の委員長など）。
 - 5) 一定以上の症例数を登録した施設会員の研究責任者。
この場合、基準となる症例数は研究ごとに運営委員会で定める。ただし、登録および追跡調査への協力を完全に行っている施設に限るものとする。
 - 6) 共著者、共同演者は代表、運営委員長を除き原則として各施設1名とする。著者の上司を加えることは行わない。
- 5) JPLSG の研究成果公表のための論文費用は、JPLSG が負担する。
- 6) 研究代表者の了解を得て、総説的講演あるいは論文内容の一部として共同研究の成果を利用することができる。この場合は JPLSG のデータであることを明記する。ただし、利用可能な共同研究の成果は学会または論文に発表されたものに限定するものとする。
- 7) 共同研究の成果発表担当者は、その発表や執筆内容を JPLSG 運営委員会で報告する。
- 8) 担当者が発表、執筆した共同研究の成果は、全会員の共有の財産とする。その利用に際しては、研究代表者の了解を得るものとする。この場合、発表担当者は各施設会員の求めに応じて、既に公表された成績等に関して問い合わせに応じる義務がある。

16. 参考文献

日本小児血液学会雑誌の「引用文献」記載方法に準じて記載すること。

1. 文献の引用は、本文の引用箇所の右肩に出現順に通し番号^{1), 3, 5), 7-10)}等をつけ本文の末尾に一括して記載する。
2. 文献の書き方は次の形式に従う。

(雑誌) 著者名：論文題名. 雑誌名 巻：頁-頁, 発行年
雑誌名の省略は Index Medicus に準ずるが、省略のピリオドは省く。

(著書) 著者名：書名, 版数, 発行書店, 発行地年, 頁-頁

単行本の中の編を引用する場合は

著者名：論文題名、書名、編者名（最初の一名のみ）版数 発行書店 発行地 年、頁-頁

- a) 学会抄録の場合は論文題名の前に*を付す。
- b) 4名以上の著者のときは、始めの3名のみ、あとは“他”、“et al”とする。3名までの著者のときはそのまま記載する。
- c) 欧文の論文題名は、始めの文字と固有名詞の語頭のみ大文字とする。

例)

- (1) *Patte C, Auperin A, Michon J et al The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood (2001) 97(11): 3370*
- (2) *Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a reports of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90 Blood (1999) 94(10): 3294*

17. 付表

以下のような書類を付表としてつける。

例) 説明文書・同意書

ヘルシンキ宣言

PSスコア表

使用薬剤添付文書

登録票、各種書類一式(プロトコルドラフト完成後、データセンターにて作成)

フローシート(プロトコルドラフト完成後、データセンターにて作成)

登録の流れ図(プロトコルドラフト完成後、データセンターにて作成)

チェックリスト(プロトコルドラフト完成後、データセンターにて作成) など

18. 説明・同意文書

説明・同意文書には以下の項目について記載する。原則として「13.3.1. 説明」と項目が一致しているように注意する。また、本人用と代諾者用を作成する。どちらも専門用語をなるべく使用せず、必要に応じて補足説明をつける。本人用は患者の年齢を考慮し、記載表現を工夫する。

説明・同意文書は、施設の実情に応じて、表現などを変更してもよい。

〇〇〇臨床試験参加にあたって（代諾者用）

はじめに

1. あなたのお子さまの病気について
病気のしくみ、治療、予後についての簡単な説明
2. 臨床試験の必要性
臨床試験と一般診療の違い及び必要性について
3. この臨床試験のデザイン（プロトコルごとに記載する。）

目的

根拠含む

方法

多施設共同研究であること
参加予定者数および予定登録期間
中央診断を行うこと
治療薬名・投与スケジュール
治療効果
副作用

4. 他の治療法について
5. 本臨床試験参加にともない予想される利益・不利益

例) 本臨床研究は現時点で得られるすべての情報を総合して最も優れた治療成績が得られるように治療計画が作成されています。そのため従来の方法より優れた治療効果が得られる可能性があります。一方、予測される治療成績はあくまで見込みであり、従来の治療法を下回ることも考えられます。また、予想外の副作用や晩期障害が起こる可能性があります。

6. 費用負担と補償について

7. 患者さんの権利について

7.1. プライバシーの保護

例) あなたの個人情報には秘密が保持されます。臨床試験の結果や研究的検査の結果の発表にあたっては個人の氏名や個人が識別できる情報は一切公表されることはありませんので人権は確実に保護されます。

7.2. 疑問について質問する自由があること

例) この臨床試験について、また治療上のさまざまな質問については、いつでも各施設の担当医または JPLSG 事務局に質問することができます。

7.3. この臨床試験への参加をいつでも取り止めることができること

例) ○○○治療研究に参加されるかどうかは、全く自由です。たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益を受けることは決してありません。その場合には、従来の治療法（抗がん剤の別の組み合わせ法による化学療法など）を行うこととなりますので、担当の先生によくお尋ね下さい。

また、いったん治療研究の参加に同意された後や、すでに治療を開始した後であっても、いつでもご同意を撤回することができますし、それによってあなたが治療面で何ら不利益を被ることはありません。かりに、あなたがご同意を撤回された場合でも、あなたのご希望や病状に基づいて、その後のことについてご相談いたします。このほか、この治療研究について何か疑問などがございましたら、治療のどの段階であっても、どうぞご遠慮なくお申し出ください。

8. 医療記録の閲覧、公表について

例) この治療研究に参加された場合、観察期間の終了まで、あなたのお子様の医学的情報はデータセンターに定期的に報告されます。また、あなたのお子様の診療記録が関係者に閲覧され、正しくデータが記載されているかどうか調査されたり、この臨床研究に関連する範囲内に限って、あなたのお子様の医学的情報が医学雑誌や学会に発表されたりすることがあります。ただし、どなたであるかが特定されるような個人情報についての秘密やプライバシーは保護され、公の審議機関への提出命令などの特別な場合を除いて公表されることはありません。

9. データの二次利用

10. 参加にあたって

例) この臨床試験では患者さんの同意を文書で得ることが求められています。以上の内容を十分理解し、納得された上で同意書にご署名をお願いします。もし、不明な点や不安なことがありましたら遠慮せず担当の医師にお申し出ください。たとえ参加しないことを決定された場合でも、引き続き医師が最適な治療を行います。あなたが不利益を受けることは一切ありません。

11. 相談、問い合わせ時の連絡先

○○○臨床試験参加にあたって (本人用)

本人用については、家族と担当医の相談の上で、本人の発達に応じて代諾者用より文章表現を変えたものを作成する。

同意書書式例)

〇〇〇臨床試験参加に関する同意書

病院

病 院 長 殿

私（たち）は、〇〇〇プロトコール治療に関して、下記の事項について十分な説明を受け、自由意思（代諾者としての自由意思）で治療方針に同意しました。

- あなた（もしくはあなたのお子様）の病気
- この臨床試験の必要性
- この臨床試験の参加予定者数および参加予定期間
- 治療薬、方法、スケジュール
- 予期される効果と副作用
- 他の治療法
- 本臨床試験参加にともない予想される利益・不利益
- 費用負担と補償
- プライバシーの保護
- 疑問について質問する自由があること
- この臨床試験への参加をいつでも取り止めることができること
- 医療記録の閲覧、公表
- データの二次利用
- あなた（もしくはあなたのお子様）に守っていただきたいこと

上記について説明を十分理解してうえで、□欄にチェックのある項目すべてに関して合意し、本研究による治療を受けることに同意いたします。

同意日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名 _____

代諾者氏名(自署) _____ (続柄) 印

住所 _____

説明日： 西暦 20 年 月 日

説明医師氏名(自署) _____ 印

付表：ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意をもとめられるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついてる人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。

12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承諾を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について報告する義務がある研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を得た場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合は、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合のみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。

23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときは、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることが出来ない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びつく医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考慮されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、ブラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と評明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、

これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

Performance Status Criteria					
Lansky のPS は10 の倍数で用いる					
ECOG (Zubrod)		Lansky*		乳児白血病委員会	
score	定義	score	定義	score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。	100	全く問題なく活動できる。正常。	0	四肢の運動は全く制限されない。哺乳や摂食は通常通り。啼泣は力強い。機嫌がよい、あやすとよく笑う。
		90	肉体的に激しい活動はすこし制限される。		
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業	80	活動できるがすぐに疲れる。	1	四肢の運動は制限されないが、活気がやや低下。 哺乳・摂食量が通常の70%程度まで低下。 啼泣はやや弱い。やや笑顔に乏しい
		70	より大きな活動制限があり、活動できる時間も短い。		
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。	60	起きて歩けるが、最小限の活動しかできない。簡単な活動にも時間がかかる。	2	四肢の運動性が低下。 哺乳・摂食量は通常の50%以下。不機嫌、あまり笑わない。
		50	服を着ることはできるが日中の多くをベッドのそばで過ごす。活動的な動きはできない。簡単な活動にはすべて参加することはできる。		
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。	40	ほとんどベッドで過ごす。簡単な活動には参加できる。	3	四肢をほとんど動かさない。 哺乳・摂食は可能だが、量は通常の25%に満たない。 泣き声はか細い。あやしてもほとんど笑わない
		30	寝たきり。簡単な動きにも介助を要する。		
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。	20	しばしば眠っている。ごく受け身の活動のみに制限される。	4	全く動けない。 経口摂取不能。 啼泣せず、あやしても反応せず。
		10	動けない。ベッドから出ることはできない。		

附註：上記の status は月齢に応じた発達段階を勘案すること。例えば新生児～1か月の時期の症例には「笑顔」についての記述は適応されない。

「小児造血器腫瘍の診断の手引き」

小児造血器腫瘍の診断の手引き

目次

I. 診断基準	87
診断に用いる基準・定義	
1. 初診時の診断基準	
2. 臓器浸潤の評価基準	
II. 治療効果判定基準	93
1. 白血病	
2. 悪性リンパ腫	
III. 病理組織診断	96
はじめに	
1. 病理診断	
2. 生検の方針および検体の取扱い	
3. リンパ節あるいは腫瘍の切り出し方法	
4. 病型概説およびマーカー所見	
4.1 総論	
4.2 リンパ芽球型リンパ腫(Lymphoblastic lymphoma, LBL)	
4.3 成熟B細胞性腫瘍(Mature B-cell neoplasms)	
4.4 未分化大細胞型リンパ腫(Anaplastic large cell lymphoma, ALCL)	
5. 今後の検討課題	
IV. 免疫学的診断の実際	102
はじめに	
1. 検査材料(末梢血、骨髄血、CSF、リンパ節等)の採取方法、および送付方法	
2. 解析パネルの紹介と解説	
2.1 primary panel	
2.2 secondary panel	
2.3 追加パネル	
3. FCMデータの解析方法	
4. 分析結果の報告とその解釈	

V. 細胞遺伝子学および分子生物学的診断の実際	118
1. 検査法について	
2. 分子・細胞遺伝子学的診断基準	
3. 再発の診断	
4. 精度管理	
(付記)フローサイトメリーによる血液細胞のDNA aneuploidy検索	
VI. 微小残存病変の評価法とその実際	127
1. 疾患別にみた MRD 定量とその臨床的意義について	
1.1 急性リンパ性白血病	
1.2 急性骨髄性白血病	
1.3 乳児白血病	
1.4 悪性リンパ腫、その他	
2. MRD 定量の実際	
2-1 PCR を用いた分子生物学的定量法	
2-2 multi-color FCM をもちいた細胞免疫学的定量法	

I. 診断基準

診断に用いる基準・定義

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が施行するプロトコールは、試験の対象集団の規定や有効性の判定等について、原則として以下の基準や定義に従って記載されている。ただし、正当な理由により、プロトコール固有の異なる基準や定義が用いられていることもある。特に症例の適格性判定、層別化、効果の評価等に用いる事項については、プロトコールごとに定義されているので、参照すること。

1. 初診時の診断基準

1.1 急性白血病の診断基準

以下のとおり、骨髄所見で定義する。

骨髄穿刺が不可能な場合は、生検による診断を必須とする。

末梢血に芽球が認められる場合、免疫学的診断や細胞遺伝学的診断は、末梢血の代用を可とするが、急性白血病の診断そのものは骨髄の評価が必須である。

1) 急性リンパ性白血病(ALL)の定義

骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の25%以上(\geq)を占める。

* 悪性リンパ腫の骨髄浸潤はリンパ芽球の比率が25%未満($<$)。

根拠はMurphy分類¹⁾による。

リンパ芽球は、特殊染色でエステラーゼ陰性かつペルオキシダーゼ(またはズダンブラック)陰性である。陰性の基準は3%未満とする。

FAB分類に従って、L1-L3に分類する。

免疫診断基準については、免疫診断標準化ワーキンググループが定める規定に従う。(未定)

ALLの分類に合致せず、骨髄性抗原(CD13,CD33)陽性の場合、M0及びM7の検索が必要である。

2) 急性骨髄性白血病(AML)の定義

原則としてFAB分類の定義²⁻⁴⁾に従い、M0～M7に分類する。

MDSとの鑑別、芽球比率の少ない場合の取り扱い等は日本小児血液学会小児MDS委員会の「診断の手引き」⁵⁾に従う。ただし、骨髄中の芽球比率に関しては新WHO分類⁶⁾に従い骨髄における全有核細胞数中20%以上の場合をAMLとし、20%未満の場合をMDSとする。

(1) M6は、骨髄全有核細胞数中赤芽球が50%以上かつ非赤芽球数中骨髄芽球20%以上をM6aとし、骨髄全有核細胞数中未分化赤芽球80%以上をM6bとする。

(2) 末梢血に芽球が20%以上あればAMLとしてよい。

(3) t(8;21)(q22;q22)、t(15;17)(q22;q12)、inv(16)(p13q22)、11q23異常の核型異常を認めた場合は芽球数が20%未満でもAMLとする。

(4) 骨髄線維症を合併している場合、臓器腫大を伴う場合、ダウン症候群を伴う場合において megakaryoblast が証明され、かつ芽球が5%以上であれば、芽球が20%未満の場合でもAML M7とする。

(5) 緑色腫(granulocytic sarcoma/chloroma/myeloblastoma) については、骨髄における芽球の比率が20%未満の場合は、AMLとしない。

(6) multi-lineage dysplasia、前治療あるいはMDSの時期がある場合も、定義に合致すればAMLと診断する。

1.2 悪性リンパ腫の定義

リンパ系細胞由来の悪性腫瘍で骨髄を除くリンパ組織・非リンパ組織に原発するもの。

慣習的にHodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫に大別される。診断は原則的には病理診断による。病理所見の記載は、新WHO分類⁷⁾に従ってなされるが、これについては「病理組織診断」を参照。

ただし、悪性リンパ腫の診断は、胸水、腹水、リコールなどの細胞診と、表面マーカーの検索を組み合わせることも可能である⁸⁾。特に縦隔のリンパ芽球型リンパ腫では、Hodgkinリンパ腫に比して胸水を伴う例が多く、胸水穿刺が診断に有用である⁹⁾。

2. 臓器浸潤の評価基準

初診時病変の広がりの評価に必要であるが、むしろ寛解の評価に必須である(2.1.1.節参照)ことに留意し、「浸潤あり」とする境界をできるだけ客観的に定義するべきである。実際の記載内容については、プロトコールの目的に応じて定義せざるを得ないことが多く、以下はひとつの参考すぎない。

2.1 骨髄浸潤

悪性リンパ腫における骨髄浸潤の定義

以下の項目が一つ以上認められる場合を陽性とする。

- 1) 骨髄塗抹染色標本で腫瘍細胞が認められる。
- 2) 骨髄中の細胞から腫瘍細胞特異的な染色体異常の証明あるいは免疫グロブリン遺伝子、T細胞受容体遺伝子再構成によるクロナリティの確実な証明が得られた場合。

なお、腫瘍細胞比率が25%以上の場合は、1.1の「ALLの定義」に従い、ALLと診断される。

2.2 中枢神経系(CNS)浸潤

1) CNS status の分類¹⁰⁾

CNS-1; 髄液中に芽球なし

CNS-2; WBC < 5 / μ l かつ芽球あり

CNS-3; WBC \geq 5 / μ l かつ芽球あり

芽球の有無はすべてcytospinを行って判定する。

CNS-1はCNS浸潤陰性、CNS-3は陽性であるが、CNS-2をCNS浸潤陽性とするかどうかは、原疾患、治療法により異ならざるを得ないと思われるため、各プロトコールで規定される。

WBC < 5 / μ lでもCNS leukemia/lymphomaの症状・徴候(顔面神経麻痺、視床下部症状など)がある、あるいはCT/MRIでCNS病変を認めた場合もCNS浸潤陽性とする。

2) traumatic tap の取り扱い

髄液中RBC \geq 11 / μ lをtraumatic tapと定義する(St. Judeの基準¹¹⁾)。

traumatic tapで芽球ありの場合は、CSF WBC / CSF RBC > Blood WBC / Blood RBCの場合に芽球ありと判定する(CCG-の基準¹²⁾)。その取り扱いについてはプロトコールで規定される。細胞数に応じてCNS-2またはCNS-3とする。

2.3 肝浸潤

肝腫大の程度は、仰臥位において右鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で表現する。有意とする肝腫大の程度、およびそれを肝浸潤とみなすか否かはプロトコールごとに規定される。肝内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば肝浸潤とする。

参考事項

* Rome workshop¹³⁾、BFM family cooperative group¹⁴⁾では、「大きさをcm単位で記載する」となっている。

* 「季肋下5cm以上」をリスク因子とする文献もみられる¹⁵⁾。

* CCGのlymphoma syndromeで検討されたmassive hepatomegalyは「臍下まで」とされている¹⁶⁾。

*ALCL 99では「季肋下5 cmを超える肝腫大が触知または画像で確認される」か、「画像で肝に結節性病変がある」場合を肝浸潤陽性としている。

⇒有意の肝腫大の程度は年齢・体格等によって異なり、また肝腫大がもつ意義は疾患によって異なると考えられるため、肝腫大の程度を客観的に記載し、その意義はプロトコールごとに規定される。他疾患が除外されたのであれば、結節性病変は肝浸潤と考えてよいものと思われる。

2.4 脾浸潤

脾腫の程度は仰臥位において左鎖骨中心線上で季肋下に触知される長さをcm単位で表現する。左肋骨弓(鎖骨中心線との交点)と臍との間の距離も同じくcm単位で記載しておく。有意とする脾腫の程度、およびそれを脾浸潤とみなすか否かはプロトコールごとに規定される。

脾内に結節性病変がみられる場合には、他の原因が除外されれば脾浸潤とする。

参考事項

*Rome workshop¹³⁾、BFM family cooperative group¹⁴⁾では、「大きさを cm 単位で記載する」となっている。

*「季肋下 5 cm 以上」をリスク因子とする文献もみられる¹⁵⁾。

*CCG は仰臥位で脾の下端が臍下部に触知される場合を「bulky disease」としている^{16,17)}。

*ALCL 99では「季肋下 5 cm を超える脾腫が触知または画像で確認される」か、「画像で脾に結節性病変がある」場合を脾浸潤陽性としている。

⇒肝浸潤と同様であるが、左肋骨弓と臍間の距離の併記により、体格に対する相対的な脾腫の程度を把握できると考えられる。

2.5 腎浸潤

片側あるいは両側腎の腫大や瀰漫性のエコー所見の異常、あるいは結節性病変がみられるもの。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、寛解導入後には正常化を確認する。

腎腫大を具体的に定義する場合には、下記の正常小児腎のエコーによる計測値+2SD 以上の大きさを呈するものとする。

年齢	長径(cm)	短径(cm)	年齢	長径(cm)	短径(cm)
<1ヶ月	4.7±0.4	2.2±0.2	6~7歳	8.1±0.5	3.4±0.3
2~11ヶ月	5.6±0.8	2.7±0.6	8~9歳	8.5±0.5	3.7±0.4
1歳	6.5±0.3	3.1±0.3	10~11歳	9.2±0.6	4.0±0.4
2歳	6.9±0.5	3.1±0.3	12~13歳	9.7±0.5	4.2±0.4
3歳	7.2±0.7	3.2±0.2	14~15歳	10.2±0.7	4.3±0.3
4歳	7.6±0.6	3.2±0.4	16~23歳	10.4±0.6	4.4±0.3
5歳	7.7±0.5	3.3±0.2		mean±SD	

参考事項

*白血病およびリンパ腫の腎浸潤には、瀰漫性浸潤が多いが、単独または多発性の結節を呈する場合もある¹⁸⁾。

*腎腫大の定義は明確でない。年齢別正常平均の 2SD 以上とする記載がある¹⁹⁾が、この大きさに達さなくてもエコーで輝度の変化や皮髄境界の不明瞭化などによって疑われる場合もある。

*小児のエコーによる腎計測値は文献^{20,21)}から作成した。

*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)は表在性でない腫瘍の計測にはエコーを用いるべきでないとしている²²⁾。

⇒腎の腫大あるいは腎内部エコーの異常があり、化学療法によって正常化したことが確認されれば、実際的には腎浸潤と考えるとよいものと思われる。

2.6 骨浸潤

単純X線で骨に病変がみられるもの。原疾患の診断が確定していれば生検は不要である。骨痛のみでは骨浸潤とみなさない。原則として骨浸潤は寛解の判定には用いない。

参考事項

- *EURO-LB-02 では「NHL の診断が既に組織学的に確定されている場合には、X線で骨病変が存在すれば骨浸潤と診断する」となっている。
- *単純X線では、骨端下部の横断透亮線 submetaphyseal lucent bands、散在性の骨融解像、骨膜反応、まれに骨硬化像などがみられる¹⁸⁾。圧迫骨折を呈することもある。
- *^{99m}Tc 骨シンチではX線より早期に hot lesion (ときに cold) がみられるが、診断基準に明確に含めている記載はないようである。ただし BFM は「(B-NHL/ALL の)診断が確定していれば、画像陽性であれば骨病変」としている²³⁾。
- *骨痛は、血管浸潤による虚血に起因する骨髄壊死など、他の要因でも生じ得る。

⇒単純X線で骨浸潤に合致する像が確認されれば骨浸潤と考えるのが実際的と思われる。骨シンチの取り扱いについてはプロトコールごとに規定される。骨の画像所見は治療による変化で修飾されるため、治療効果の判定もプロトコールごとに規定される。

2.7 精巣浸潤

片側あるいは両側の硬く無痛性の精巣腫大がみられるもの。精巣腫大は Prader の精巣容積計にて年齢相当より大きい場合とし、エコーにて他の疾患を除外する。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、他の疾患が疑われる場合や寛解導入療法後に正常化しない場合には生検を行う。

参考事項

- *エコーでは比較的均質な hypoechoic pattern としてみられる¹⁸⁾。
- *診断には、以前は生検による組織学的検索が必要とされた^{13,14)}が、最近では原則的には不要とする記載が多い (CCG、St. Jude²⁴⁾、BFM²³⁾、SFOP²⁵⁾、EURO-LB02)。
- *生検は、CCG は「精巣水腫や白血病浸潤以外の腫瘍が疑われる場合」、BFM は「臨床所見が不明確な場合」に必要としている。
- *INTERFANT 99 では「寛解導入療法後に正常化しなければ生検を行う」となっている。

⇒精巣容積計で年齢相当より大きく、エコーで浸潤に一致した所見が得られ、化学療法によって正常化したことが確認されれば精巣浸潤と考えるとよいものと思われる。

2.8 リンパ節浸潤

最大径を mm 単位で記載する。有意とする大きさはプロトコールごとに規定する。原疾患の診断が確定していれば生検は不要であるが、他の疾患が疑われる場合や、寛解導入療法後に正常化しない場合には生検を考慮する。

参考事項

- *Rome workshop¹³⁾、BFM family cooperative group¹⁴⁾では、「大きさを cm 単位で記載する」となっている。
- *NHL に関する International Working Group Recommendations²⁶⁾の記載からは、最大横径1~1.5 cm 以下のリンパ節は正常とみなしているように解釈される(成人)。

- * CCG は、単独では径 > 3 cm、隣接するものが融合した場合には径 > 5 cm のものを「bulky disease」としている¹⁷⁾。Lymphoma syndrome のリンパ節腫大も径 > 3 cm とされている¹⁶⁾。
- * JPLSG-B-NHL、LBL プロトコールにおける測定可能病変の定義は「触診にて触知可能な最大径 10mm 以上の表在リンパ節」である。

2. 9 縦隔浸潤

画像診断(単純X線、CT、MRI 等)で縦隔に浸潤像がみられるもの。診断に必要な検査はプロトコールごとに規定される。原疾患の診断が確定している場合には、生検は不要である。

参考事項

- * ALCL 99 や EURO-LB-02 では「縦隔浸潤は胸部X線あるいは CT で確認する」となっている。
- * 「前縦隔の腫瘍が胸部X線 PA 像で Th5 レベルにおいて胸郭幅の 1/3 を超える場合、縦隔腫瘍が存在する」とする記載がみられる^{13,14,27)}。
- * CCG は Th5 のレベルで横径が胸腔内径の 33% を超える縦隔腫瘍を「bulky disease」としている¹⁷⁾ (lymphoma syndrome の large mediastinal mass は胸腔横径の > 1/3¹⁶⁾)。
- * Hodgkin リンパ腫では最大横径が Th5/6 間での胸郭横内径の 1/3 以上を占める縦隔腫瘍は「巨大腫瘍」とみなされる¹⁸⁾。

⇒単純X線のみで縦隔浸潤の有無を判定するのは危険であるが、白血病では CT、MRI はルーチンでは行われない。胸部X線で疑われれば CT あるいは MRI で確認するのが実際的と思われる。

2. 10 皮膚浸潤

臨床的に明らかな皮膚病変。生検を要するかはプロトコールごとに規定される。他の疾患が疑われる場合や寛解導入療法後に消失しない場合には生検を考慮する。リンパ節病変や軟部組織腫瘍から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚原発病変とはみなさない。

- * BFM family cooperative group¹⁴⁾は「CNS 以外の髄外浸潤はすべて組織学的な確認を要する」とし、ALCL 99 でも生検で確診された場合のみ皮膚病変と診断している。
- * ALCL 99 では「リンパ節病変や軟部組織腫瘍から連続的に皮膚に浸潤している場合には、皮膚浸潤とみなさない」としている。

⇒本来は生検によって確診すべきものであるが、その必要性は疾患によって異なるため、プロトコールごとに規定される。

【文献】

- 1) Murphy SB: Classification, staging, and end results of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Disimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7:332-339, 1980
- 2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 103:626-629, 1985
- 3) Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). *Ann Intern Med* 103:460-462, 1985
- 4) Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al: Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 78:325-329, 1991
- 5) 中畑龍俊, 小島勢二, 土田昌宏, 他: 小児骨髄異形成症候群(MDS)診断の手引き. *日小血会誌* 13:381-393, 1999
- 6) Vardiman JW, Harris NL, Brunning: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100: 2292-2302, 2002
- 7) WHO Classification Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues. IARC press, 2001

- 8) Kurtzberg J, Graham ML: Non-Hodgkin's Lymphoma. Biologic Classification and Implication for therapy. *Pediatr Clin North Am* 38:443-456, 1991.
- 9) Chaignaud BE, Bonsack TA, Kozakewich HP: Pleural effusions in lymphoblastic lymphoma: A diagnostic alternative. *J Pediatr Surg* 33:1355-1357, 1998.
- 10) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14:18-24, 1996
- 11) Gajjar A, Harrison P, Sandlund J, et al: Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96:3381-3384, 2000
- 12) CCG-1961, CCG-1953: unpublished
- 13) Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al: Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 14:191-194, 1986
- 14) van der Does-van den Berg A, Bartram CR, Basso G, et al: Minimal requirements for the diagnosis, classification, and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the "BFM Family" Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol* 20:497-505, 1992
- 15) Matsuzaki A, Ishii E, Nagatoshi Y, et al: Long term outcome of treatment with protocols AL841, AL851, and ALHR88 in children with acute lymphoblastic leukemia: Results obtained by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 73:369-377, 2001
- 16) Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, et al: Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 68:751-758, 1991
- 17) Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al: Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features. *Cancer* 82:600-612, 1998
- 18) Parker BR: Leukemia and lymphoma in childhood. *Radiol Clin North Am* 35:1495-1516, 1997
- 19) D'Angelo PD, Mura R, Rizzari C, et al: Prognostic value of nephromegaly at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 94:84-89, 1995
- 20) 田島政晴: 腎の超音波計測に関する研究 第1報 乳児・学童期の腎計測 泌尿紀要 33:1735-1741, 1987
- 21) 厚生省「幼児検尿のシステム化とその意義に関する研究班」編: 乳幼児腎臓検診マニュアル: 17, 1992
- 22) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
- 23) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy : A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90. *Blood* 94:3294-3306, 1999
- 24) Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, et al: Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 78:2437-2442, 1996
- 25) Dalle J-H, Mechinaud F, Michon J, et al: Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma: The french society of pediatric oncology experience. *J Clin Oncol* 19:2397-2403, 2001
- 26) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
- 27) Kamps WA, Veerman AJP, van Wering ER, et al: Long-term follow-up of dutch childhood leukemia study group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia* 14:2240-2246, 2000
- 28) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 11:1630-1636, 1993

II. 治療効果判定基準

治療効果判定基準

効果判定基準は以下の定義を参考にして行う。

1. 白血病

1.1 完全寛解の定義

次の(1)～(4)を全て満たした状態を完全寛解と定義する。

- (1) 末梢血液所見で、次の4条件を全て満たしている：
 - ・G-CSFの影響なしに好中球数 500 / μ l以上
 - ・ヘモグロビン値 8g/dl以上
 - ・血小板数 75,000 / μ l以上
 - ・末梢血スミアに芽球を認めない
- (2) 白血病による臨床症状の消失(例:骨痛・発熱)
- (3) 白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失:肝脾腫の消失、リンパ節腫大の消失、髄液所見の正常化(髄液細胞診で芽球を認めないことを含む)など。
- (4) 正形成性または正形成性に近い骨髓細胞密度を有し、3系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は5%未満である。

1.2 M1, M2, M3 marrow の定義

骨髓中の芽球の割合により、以下のように定義する。

- M1 marrow : 芽球 <5%
- M2 marrow : 芽球 5% \leq , <25%
- M3 marrow : 芽球 \geq 25%

1.3 再発の定義

1) 骨髓再発

ALL

いったん完全寛解と診断された患児において、下記の(1),(2),(3)のいずれかの状態を生じた場合を骨髓再発と定義する。同時に髄外再発を認めない場合は、骨髓単独再発と定義する。

- (1) 1回の骨髓穿刺標本で50%以上のリンパ芽球を認める(末梢血所見は問わない)。
- (2) 1回の骨髓穿刺標本で5%以上かつ50%未満のリンパ芽球を認めた場合、1週間以上の間隔をあけて複数回の骨髓穿刺を行ない、2回目以降の骨髓穿刺標本でリンパ芽球の増加傾向を認め、かつ、最高25%以上のリンパ芽球を認める。
- (3) 骨髓中に25%以上のリンパ芽球を認め、同時に2%以上のリンパ芽球を末梢血中にも認める。
- (4) 骨髓中に25%以上のリンパ芽球を認め、同時にその他の検査法で白血病細胞と確定できる(プロトコールごとに検査方法とその診断基準を明記すること)。

AML

いったん完全寛解と診断された患児において、骨髓中に 20%以上の芽球を認めた場合を骨髓再発と定義する。同時に髄外再発を認めない場合は、骨髓単独再発と定義する。

2) 髄外再発

いったん完全寛解と診断された患児において、白血病細胞浸潤を髄外臓器に認めることを髄外再発と定