

型 B リンパ腫 (Mediastinal large B-cell lymphoma)、リンパ芽球型リンパ腫 (Lymphoblastic lymphoma, LBL、T 細胞性および B 細胞性を含むためそれぞれ、T-LBL、B-LBL と略す) および未分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma, ALCL) である。

## 2) 中央診断手順

病理中央診断の手順は以下のごとくとした。すなわち、複数存在する小児血液腫瘍研究グループの各々に病理中央診断医を配置し、当該病理医の診断 (中間報告) でプロトコール適合性を決定する方針とした。また、年に複数回の病理判定委員会を開催し、8 名の血液病理医によるコンセンサス診断を下し最終診断 (最終報告) とした。ALCL については ALK が陰性となる場合に限り、上記 3 名のコンセンサス診断を決定しそれに基づいてプロトコール適合性を決定する方針とした。

なお、研究グループでの中央診断責任者であった中川温子の国立成育医療センターへの異動に伴い、病理中央診断施設は、国立成育医療センター (藤本および中川) と久留米大学 (大島) の 2 箇所となった。

## 3) MYC 遺伝子の FISH 解析

BL と DLBCL の鑑別が困難な症例に対し、MYC 遺伝子断片をプローブとする蛍光色素 In Situ Hybridization (FISH) をパラフィン切片で実施した。

## 3) 余剰検体保存

余剰検体保存については、国立成育医療センター研究所を保存施設と決め運用を開始した。

### (倫理面への配慮)

「日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) における中央診断および検体保存システムの確立」(申請者: 藤本純一郎) を国立成育医療センター倫理委員会に提出し承認を受けた。

## C. 研究結果

### 1) 症例数ならびに最終診断結果

平成 17 年 4 月から平成 18 年 2 月までに中央診断依頼があった症例数は 97 例であった。うち 96 例について病理判定委員会で検討し、1 例の判定不能例、1 例の要再検討例を除き最終診断を確定した。平成 17 年 4 月から同年 9 月までに国立成育医療センターに診断依頼のあった症例 38 例については、8 名の病理判定委員間での持ち回り審査とした。持ち回り審査 38 例のうち 15 例が中間報告で成熟 B 細胞性リンパ腫 (BL または DLBCL) と診断されていたが、そのうち 4 例が持ち回り審査で診断の不一致が見られた (表 2)。平成 18 年 3 月に実施した病理判定委員会での全体討議の結果、FISH で MYC 転座が得られた 2 例については BL とし、内 1 例は細胞サイズの大小不同が著しいため Atypical BL とした。なお、Atypical BL は BL の範疇に入るためプロトコール適格である。他の 2 例については、全体討議で結論した。なお、1 例で MYC-FISH のシグナル自体が全く検出されなかった。

表 2 診断の不一致が見られた 4 例

中間報告	持ち回り診断	最終診断	コメント
DLBCL	BL: 3 名 DLBCL: 5 名	DLBCL	多核細胞あり、核小体明瞭、形質細胞用形態あり
BL	BL: 4 名 DLBCL: 4 名	BL	MYC+ (FISH)
BL	BL: 5 名 BLorDLBCL: 3 名	Atypical BL	MYC+ (FISH) 細胞大小強し
BL	BL: 5 DLBCL: 3	BL	FISH を行うも標本不良で MYC の判定不可、全体討議で判定

平成 18 年 3 月に実施した病理判定委員会では、平成 17 年 10 月から平成 18 年 2 月までの症例 58 例についても中央診断を実施した。その結果、標本の質が不良で判定困難な例が 1 例、確定診断を下すには追加検討を要する例が 1 例、の 2

例を除き 56 例について最終診断を確定した。中間報告と異なる最終診断となった事例は、CD7+ stem cell lymphoma から NonT/NonB-LBL に、ALCL から CD30 positive lymphoproliferative disorder に、BL から Atypical BL に、成熟 B 細胞性リンパ腫から DLBCL へ、変更した 4 例であった。

最終的に診断を確定した 94 例（判定不能 1 例、要再検討 1 例を除いた例数）の病型分類については、悪性リンパ腫治療研究委員会での審査が終了後公開する予定である。

## 2) 余剰検体保存状況

本研究で実施している臨床試験では、凍結組織のみならず病理切片を含め、診断が確定した後の検体をすべて余剰検体と定めている。従って、病理切片については検索した全例で余剰検体として保管を継続している。トランスレーショナルリサーチ推進に重要な凍結組織の保存状況は未だ十分ではなく総数で 10 例強である。

## D. 考察

小児リンパ腫に対する病理中央診断体制が確立した。わが国の小児リンパ腫症例の 90%以上が本研究が実施する臨床試験に登録される可能性が高いことを考慮すると、わが国の小児リンパ腫の大多数がコンセンサス診断を受けるということになるため、この意味でも病理中央診断体制確立の意義は大変大きい。実際、平成 17 年 4 月から 11 ヶ月間でほぼ 100 例に近い症例の診断依頼があった。臨床試験の施設での倫理申請率が十分に高くないという現状を考慮すると、相当数を収集していることになる。

標準化された診断法による診断は臨床試験での適格性を担保する重要な要素であるが、本研究で確立した病理中央診断体制がこの意味においても十分に機能していると考えられる。病理判定医の異動により、東京（国立成育医療センター）と久留米（久留米大学）の 2 箇所が中央診断施設となったが、特に東京には全体の

80-90%の症例が集積されるようになった。ここには 2 名の病理判定医が常勤しているため、中間報告作製まで迅速な対応が可能となった。

成熟 B 細胞性腫瘍の中で、BL と DLBCL は時に鑑別が非常に困難な場合がある。そのような場合のより合理的な鑑別方法の開発は重要である。本年度、BL に特徴的に生じると言われている MYC 遺伝子転座を標本上で検出できる MYC-FISH を数例に導入した。MYC 転座があると MYC 遺伝子が分断されるため、広い領域をカバーする MYC プローブを使用することによりハイブリダイズシグナル数が腫瘍細胞では正常細胞よりも増加することを利用したものである。その結果、2 例で MYC 転座シグナルが認められたため BL とコンセンサス診断を行った。なお、1 例では MYC シグナルが全く得られなかった。これは標本が不良のためと思われた。

今年度、中央診断作業を本格的に実施した結果、いくつかの問題点も明らかになった。多くは、データセンターとの連携と情報共有、施設との連携と情報共有に係るものであるが、個々の問題点を解決させてゆくことで作業が順調化している。ただし、凍結組織の収集は施設へのより積極的な働きかけが重要であると考えられる。来年度は、未固定組織提出率の向上を目指す。

## E. 結論

1. 小児リンパ腫に対する病理中央診断体制を確立した。
2. 平成 17 年度は 96 例について最終的な病理判定を行った。
3. FISH による MYC 遺伝子転座の証明がコンセンサス診断形成に有用な場合があった。
4. 余剰検体の保存を開始したが、凍結組織の提出数が未だ十分ではない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tang W-R, Shioya N, Eguchi T, Ebata T, Matsui J, Takenouchi H, Honma D, Yasue H, Takagaki Y, Enosawa S, Itagaki M, Taguchi T, Kiyokawa N, Amemiya H, Fujimoto J. Characterization of new monoclonal antibodies against porcine lymphocytes: molecular characterization of clone 7G3, an antibody reactive with the constant region of the T-cell receptor d-chains. *Veterinary Immunol Immunopathol* 103:113-127, 2005.
- 2) Nakajima H, Cocquerel L, Kiyokawa N, Fujimoto J, Levy S. Kinetics of HCV envelope proteins' interaction with CD81 large extracellular loop. *Biochem Biophys Res Commun.* 328(4):1091-1100, 2005.
- 3) Matsui J, Kiyokawa N, Takenouchi H, Taguchi T, Suzuki K, Shiozawa Y, Saito M, Tang W-R, Katagiri YU, Okita H, Fujimoto J. Dietary bioflavonoids induce apoptosis in human leukemia cells. *Leukemia Research* 29(5):573-81, 2005.
- 4) Katagiri YU, Kiyokawa N, Nakamura K, Takenouchi H, Taguchi T, Okita H, Umezawa A, Fujimoto J. Laminin binding protein, 34/67 laminin receptor, carries stage-specific embryonic antigen-4 epitope defined by monoclonal antibody Raft.2. *Biochem Biophys Res Commun.* 332(4):1004-11, 2005.
- 5) Yamamoto R, Isobe T, Eguchi T, Tang WR, Kiyokawa N, Amemiya H, Fujimoto J, Sato E, Takagaki Y, Yasue H. Porcine TCR CD3zeta-chain and eta-chain. *Mol Immunol.* 42(12):1485-93, 2005.
- 6) Shiozawa Y, Kiyokawa N, Saito M, Fujimoto J, Hata JI, Yamashiro Y. Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 164(10):616-20. Epub

Jul 13, 2005.

- 7) Shiozawa Y, Kiyokawa N, Fujimura J, Suzuki K, Yarita Y, Fujimoto J, Saito M, Yamashiro Y. Primary Malignant Lymphoma of the Central Nervous System in an Immunocompetent Child: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 27:561-564, 2005.
- 8) Miwa S, Misumi Y, Yoshimura S, Nakamura N, Fusano T, Sakisaka S, Ogata S, Fujimoto J, Kiyokawa N, Ikehara Y. Depletion of vesicle-tethering factor p115 causes mini-stacked Golgi fragments with delayed protein transport. *B.B.R.C.*, 338(2):1268-74, 2005.
- 9) Ishii R, Morimoto A, Ikushima S, Sugimoto T, Asami K, Bessho F, Kudo K, Tsunematu Y, Fujimoto J, Imashuku S. High serum values of soluble CD154, IL-2 receptor, RANKL and osteoprotegerin in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Dec 15; [Epub ahead of print]
- 10) Kiuchi S, Yamada T, Kiyokawa N, Saito T, Fujimoto J, H Yasue. Genomic structure of swine taste receptor family 1 member 3, TAS1R3, and its expression in tissues. *Cytogenetic and Genome Research*, in press.

### 2. 学会発表

- 1) 菊地陽, 森鉄也, 藤本純一郎, 熊谷昌明, 角南勝介, 沖本由理, 石井栄三郎, 井田孔明, 黒木文子, 嶋田明, 高山順, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ(TCCSG) NHL B9604 プロトコールによる B 細胞型リンパ性腫瘍の治療成績. 第 47 回日本小児血液学会, 11 月 25-27 日, 宇都宮, 2005.
- 2) 角南勝介, 森鉄也, 藤本純一郎, 菊地陽, 熊谷昌明, 石井栄三郎, 黒木文子, 嶋田明, 沖本由理, 高山順, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ(TCCSG)リンパ芽球型リンパ腫治療プロトコール NHL T-9604 の成績. 日本小児血液学

会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

3) 田口智子, 竹野内寿美, 塩沢裕介, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. ヒト骨髓造血幹細胞の増殖に対する oncostatinM の作用. 日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

4) 塩沢裕介, 清河信敬, 竹野内寿美, 田口智子, 斎藤洋平, 齋藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. CD34 陽性骨髓細胞と骨芽細胞との共培養系におけるサイトカインの作用. 第 47 回日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

5) 森鉄也, 石井栄三郎, 井田孔明, 沖本由理, 菊地陽, 熊谷昌明, 黒木文子, 嶋田明, 角南勝介, 林泰秀, 藤本純一郎, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ非ホジキンリンパ腫登録 TCCSG NHL0105 における染色体・遺伝子解析結果. 第 47 回日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

6) 清河信敬, 塩沢裕介, 梶原道子, 福島敬, 河崎裕英, 犬飼岳史, 真部淳, 石川久美子, 川村真智子, 牧本敦, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明, 花田良, 土田昌宏. TCCSG ALL L04-16 におけるマーカー中央診断と細胞保存の現況. 第 47 回日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

7) 竹野内寿美, 清河信敬, 塩沢裕介, 田口智子, 大喜多肇, 藤本純一郎. Jagged 1 の造血幹細胞と骨髄間質細胞との共培養系における作用. 第 47 回日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

8) 森鉄也, 藤本純一郎, 中川温子, 清河信敬, 石井栄三郎, 井田孔明, 沖本由理, 菊地陽, 熊谷昌明, 黒木文子, 嶋田明, 角南勝介, 高山順, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ非ホジキンリンパ腫登録 TCCSG NHL9604, NHL0105 の中央診断. 第 47 回日本小児血液学会, 11月25-27日, 宇都宮, 2005.

9) 竹野内寿美, 清河信敬, 塩沢裕介, 北村紀子, 田口智子, 大喜多肇, 藤本純一郎. In vitro での造血細胞の分化・増殖における接着分子の効果に関する検討. 第 67 回日本血液学

会, 9月17-19日, 横浜, 2005.

10) 塩沢裕介, 清河信敬, 竹野内寿美, 北村紀子, 田口智子, 斎藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. ヒト正常骨芽細胞の造血支持能に関する解析. 第 67 回日本血液学会, 9月17-19日, 横浜, 2005.

11) 赤羽弘資, 犬飼岳史, 根本篤, 本名浩子, 合井久美子, 杉田完爾, 中澤眞平, 清河信敬, 藤本純一郎, 後藤裕明, 遠藤幹也, 稲葉俊哉. t(17;19)由来 E2A-HLF 融合遺伝子による CD33 発現の誘導. 第 67 回日本血液学会, 9月17-19日, 横浜, 2005.

12) 塩沢裕介, 清河信敬, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 林泰秀, 藤本純一郎. 4 カラーデジタルフローサイトメーターを用いた小児白血病マーカー中央診断の試み. 第 15 回日本サイトメトリー学会, 7月1-2日, 名古屋, 2005.

13) 山川陽子, 塩沢裕介, 鈴木恭子, 鎗田由紀子, 齋藤正博, 山城雄一郎, 菱井誠人, 新井一, 清河信敬, 藤本純一郎. 頭痛・嘔気・嘔吐を主訴に発見された中枢神経原発悪性リンパ腫の 1 症例. 第 108 回日本小児科学会, 4月22-24日, 東京, 2005.

14) 近藤裕道, 湯浅加苗, 安江博, 藤本純一郎, 坂元亨宇, 山田健人. in situ での抗原・核酸同時検出法とその自動化. 第 94 回日本病理学会, 4月14-16日, 横浜, 2005.

15) 片桐洋子, 清河信敬, 唐巍然, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 藤本純一郎. 抗 sialylGb5 単クローン抗体 raft. 2 によって検出される EC 細胞上の SSEA-4 抗原. 第 94 回日本病理学会, 4月14-16日, 横浜, 2005.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許所得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

小児造血器腫瘍患者の長期フォローアップシステムの確立に関する研究

分担研究者 石田也寸志 愛媛大学医学部小児科 助教授

**研究要旨** 2005年4月日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の下に長期フォローアップ（FU）委員会を設けた。初年度の本年度は、JPLSG 登録施設に対しアンケート調査を行い、全国的な長期FUの現状を把握し、その結果に基づいた小児がん経験者の長期FUのあり方を提言することとした。その結果をふまえ、治療終了時の診断・治療総括フォーマットの作成、晩期障害に関する情報提供（パンフレットの作成）、長期FU外来の提唱、長期FUの特異的な問題に関する専門家のネットワーク強化を中期的な目標として、個人情報保護を配慮した情報基地としての長期FUセンターまたはFU専門施設の設立を長期的な目標とする。

A. 研究目的

2005年4月に日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の元に長期フォローアップ（FU）委員会を組織し、JPLSG治療研究に登録された患児の晩期障害について長期FUを目標とした研究計画とそれを可能にするシステム作りの検討を始めた。

長期FUを規定するものとしては、①患者・家族側の要因、②医療側の要因、③外的な要因（保険制度、医療費負担制度など）があり、それぞれの観点から長期FUを可能とするシステムの開発が必要になる。

B. 研究方法

1. JPLSG参加施設の長期FUに関するアンケート調査を行い、長期FUに関する施設の現状調査と今後の方向性を探る。
2. 小児がんの晩期障害に関する情報提供として患児・家族と医療者両者に対してどういう形が可能か検討する。
3. 小児がん経験者の晩期障害に関するEvidence-basedの臨床プラクティスガイドライン（医療者向け）の作成を試みる。
4. 診断・治療などのサマリー（治療総括）の作成

のフォーマットを作成する。

5. 小児がん経験者・家族が長期FUの際に使用可能な健康手帳の開発を行う。

6. 長期FU外来に必要な条件を提示し、国内での普及をはかる。特異的な晩期障害の問題に関する専門家のネットワークの構築をめざす。

C. 研究結果

初年度の本年度は、まず全国的な長期FUの現状を把握し、その結果に基づいた小児がん経験者の長期FUのあり方を提言することを目標とし、JPLSG登録施設に対し、施設アンケートを行った。

<長期FUの現状アンケート調査結果>

**I. 参加施設の概要:**参加211施設中145施設（68.7%）から回答を得た。600床以上の病院が60%（大学病院51%、こども病院8%など）を占め、小児科医師も10人以上の施設が63%を占めたが、小児血液専門医師は2名以内が68%であった。この専門医の数で多数症例の長期FU外来を維持するのは困難であろう。

**II. 参加施設の診療内容:**約3分の2の施設が固形腫瘍の治療も行っており、約半数の施設で脳

腫瘍の治療を担当している。

Ⅲ. 参加施設におけるコメディカルスタッフとの連携(保有している施設の割合):入院においては保育士(37%)、チャイルドライフ(5%)、臨床心理士(53%)の利用率が高い。一方外来においてはケースワーカー(68%)の利用率が高い。

Ⅳ. 晩期障害の経験の現状:長期FUを受けている患者が多いほど、小児血液専門医が多いほど経験する晩期障害の種類も多いことが明らかとなった。晩期合併症を小児血液専門医が診療する割合は各系統において27%~80%に及び、いずれも2位以上に位置していた。

◎内分泌疾患(83%経験有)	記載数
1. 低身長/GH 分泌不全	46
2. 性腺機能異常	31
3. 甲状腺機能異常	30
4. 下垂体機能低下	16
その他:糖尿病、肥満、尿崩症	
◎皮膚・美容上の問題(64%)	記載数
1. 脱毛	32
2. GVHD 皮膚炎	11
3. 皮膚瘢痕・ケロイド形成	8
4. 色素班・沈着	7
◎神経・精神疾患(64%)	記載数
1. 不登校	22
2. 心身症	9
3. 精神発達遅延	8
4. 気分障害(うつ病等)	7
その他:引きこもり、統合失調症、てんかん	
◎循環器疾患(58%)	記載数
1. 薬剤性心筋障害	39
2. うつ血性心不全	13
3. 不整脈	8
その他:高血圧、心外膜炎	
◎視覚(聴覚と併せて57%)	記載数
1. 白内障	14
2. 視力障害	8
3. 緑内障	5
その他:眼球摘出、網膜炎、ドライアイ	

◎聴覚	記載数
1. 薬剤性難聴	23
2. 聴力低下	14
3. 中耳炎	1
◎二次がん(55%)	記載数
1. 白血病/MDS	36
2. 脳腫瘍	19
3. 骨肉腫	12
4. 口腔がん	10
その他:軟部腫瘍、肝癌、甲状腺癌、リンパ腫	
◎泌尿器疾患(54%)	記載数
1. 慢性腎不全	26
2. 尿細管障害	11
3. 膀胱機能障害	7
4. 慢性腎炎	6
その他:膀胱出血、蛋白尿、水腎症	
◎筋骨格疾患(51%)	記載数
1. 側弯症	13
2. 大腿骨頭壊死	8
2. 骨肉腫術後(患肢切断)	8
2. 骨格形成異常/骨欠損	8
その他:骨粗鬆症、筋拘縮、GVHD 筋炎	
◎呼吸器疾患(47%)	記載数
1. 閉塞性気管支炎(BO)	32
2. 肺 GVHD	6
2. 肺線維症	6
2. 呼吸不全	6
◎消化器疾患(38%)	記載数
1. B/C 型肝炎/肝硬変	13
2. 消化管狭窄	5
3. 難治性下痢	3
3. 腸閉塞	3
◎口腔・発声(34%)	記載数
1. 歯牙形成不全	6
1. 口腔内 GVHD	6
3. 顎関節症	3
その他:発声困難、舌萎縮、歯列異常	

V. ドロップアウトする患者への対応:回答した施

設の1割が「ドロップアウトの患者なし」とのことだった。また、6割近い施設がドロップアウト5名未満であり、小児がん経験者に対し確実な継続診療を行っていることが明らかになった。一方で多くの患者を抱えている施設がより多いドロップアウトを経験していることも判明した。

VI. キャリーオーバーの患者への対応:約6割の施設において小児科医が中心となって成人期以降のキャリーオーバーの患者診療を続けている実態が明らかとなった。一方成人で発症した二次がんへの対応は約6割が転科しており、晩期障害の種類によっては他科に付託する傾向が認められる。

VII. 医療者間、患者家族に対する医療情報取り扱いの現状:半数以上の施設が治療総括を渡したことがないという事実である。これらの背景には、①総括の大半が「退院サマリー」(つまり入院中の総括)であり、情報が限定的で専門用語が多く家族にそのまま渡すには、困難が予測されること;②病名等機密性の高い内容が書いていることがあり、情報の開示状況によっては見せることが出来ない;③患者家族に理解できるような書式を別に立ち上げることにエネルギーをまわせない、などの要因が関係していると考えられる。

VIII. 長期FU診療における参加施設のポリシーの現状:フォロー終了の目安となる期間の平均値は治療終了後8年(範囲5-10年)。フォロー終了の目安となる年齢は20才(範囲:18-22才)であった。

IX. 今後期待される長期FUのあり方と小児特定疾患制度改定への認識:FUのあり方については、個々の問題に対する相談所があれば十分(50%)、長期FUを専門とする施設が必要(42%)、現状でよい(14%)、であった。

小児特定疾患制度改定については、今までどおり無条件で20才まで公費負担(34%)、晩期障害がある患者は20才まで公費負担(33%)、治療が必要な晩期障害がある患者は20才まで

公費負担(24%)、国や地方自治体の財政事情を考えればやむを得ない(16%)であった。

#### D. 考察

今年度の主な成果は、小児血液腫瘍の長期FUの重要性と全国的なシステム確立の必要性が再確認され、広くJPLSG参加施設会員の共通認識となったことである。

病名開示(告知)に関しては、多くの施設が積極的な姿勢であることがまず注目すべき点であった。病名開示年齢は10才~15才までが最も多いが、10才未満でも約4割の施設が行っており、年齢が低くても本人の理解に合わせて病名を伝えようとする積極性がうかがえる。患者家族の小児科での診療継続への意向が大きいことや、他科において小児がん晩期障害の理解がまだ十分に広がっていないことが考えられ、合併症の重症度や臓器特異性、紹介のしやすさなどの要因に左右されるが、一般的に小児血液専門医は広い範囲の晩期合併症に対処しているものと考えられる。

FU専門施設の必要性に関しては、希望する意見が4割を占めたが、予算や人員確保など現実的な問題を懸念する意見もあった。

長期FU委員会としては、まず現実的に必要性の高い治療終了時の診断・治療総括フォーマットの作成、晩期障害に関する情報提供(パンフレットの作成)、長期FU外来の提唱、長期FUの特異的な問題に関する専門家のネットワーク強化が中期的な目標になると考えられた。

#### E. 結論

JPLSGの下に長期FU委員会を組織し、JPLSG治療研究に登録された患児の晩期障害について長期FUを目標とした研究計画とシステム作りを始めた。今後、治療終了時の診断・治療総括フォーマットの作成、晩期障害に関する情報提供(パンフレットの作成)、長期FU外来の提唱、長期FUの特異的な問題に関する専門家のネットワーク強化を中期的な目標としつつ、個人情報保護を配

慮した情報基地としての長期 FU センターまたは FU 専門施設の設立を長期的な目標として来年度以降活動をしていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 石田也寸志:小児血液疾患の合併症とその対策・白血病晩期障害、神経障害・小児内科・2005・37(1234-1240)

2) 石田也寸志:小児血液疾患の生活指導、キャリアオーバー・今日の小児治療指針2005・2005・印刷中、

3) 石田也寸志:小児がん経験者の長期的な問題点 - CCSS (Childhood Cancer Survivor Study)が明らかにしてきたもの - 第1編:生命予後・二次がん、晩期障害、病気の理解・病院受診率の推移. 日本小児科学会雑誌(投稿中)

4) 石田也寸志:小児がん経験者の長期的な問題点-CCSS(Childhood Cancer Survivor Study)が明らかにしてきたもの- 第2編:内分泌学的後遺症・BMI、呼吸器障害、妊娠出産、QOL、健康意識. 日本小児科学会雑誌(投稿中)

##### 2. 学会発表

1) 石田也寸志他 JPLSG 長期 FU 委員会の取り組み 2005.11.26 宇都宮 第 21 回日本小児がん学会 合同ワークショップ

2) 石田也寸志:どのような長期フォローアップ体制が必要か? 2006.1.14 東京 厚生労働省科学研究推進事業費・がん臨床研究事業による公開シンポジウム

3) 大園秀一他:JPLSG 長期 FU 委員会施設アンケート報告-小児がん長期フォローへの提言 2005.4.22 金沢 第 109 回日本小児科学会学術総会 一般演題

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案

該当なし

##### 3. その他

該当なし

小児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 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

**研究要旨** 本邦における小児 ALL の新たな共同治療研究の課題を検討した結果、B-precursor 急性リンパ性白血病(ALL)とは異なる生物学的・臨床的特徴を有することや T 細胞性 ALL(T-ALL) に特異性の高い治療薬 Nelarabine が登場したことから、T-ALL の共同治療研究が提案された。また、90 年代に行なわれた本邦の各小児白血病研究グループの T-ALL の治療成績の合同解析では、高用量の L-asparaginase を使用した JACLS のプロトコールの好結果が明らかにされており、これを土台としてプロトコール作成を行う予定である。

研究協力者

渡辺 新 中通総合病院小児科 診療部長

年長児からは文書で同意を得るものとする。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における小児急性リンパ性白血病(ALL)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を確立することである。

B. 研究方法

本邦で小児 ALL に関する臨床研究を行なってきた 4 グループ (CCLSG, TCCSG, KYCCSG, JACLS) のこれまでの ALL に対する方針および治療成績の検討を行い、本邦における小児 ALL の共同治療研究の課題を明らかにし、それに対して臨床試験を計画し実施する。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に先立って IRB あるいは倫理委員会によるプロトコールの承認を得る。また、試験に参加される患者および代諾者に対しては、年齢に応じた説明文書を用いて十分な説明を行い、代諾者および

C. 研究結果

1. 本邦における小児 ALL 治療研究

各グループの歴史的背景がそれぞれ異なっていること、現在進行中のプロトコールの終了時期が一致しないこと、などから B-precursor ALL を含む全ての ALL の統一プロトコールの作成は現時点では困難であるという結論に達した。しかし、T 細胞性 ALL (T-ALL) については、B-precursor ALL とは異なる生物学的・臨床的特徴を有することと T-ALL に有効性の高い新規治療薬 Nelarabine が登場することから、B-precursor ALL とは別に 4 グループ合同で治療研究を行なうことが提案され、その妥当性について検討を行った。

2. 本邦における T-ALL 治療成績

1990 年代に行なわれた本邦の各小児白血病研究グループの T-ALL の治療成績を検討した。各グループの ALL における T-ALL の頻度は、TCCSG:58/597(9.7%)、CCLSG:33/463(7.1%)、KYCCSG:42/438(9.6%)、JACLS:78/596(13.1%) とグループ間で違い

が見られた。このうち狭義の T-ALL 199 例について検討した。年齢 1.4~15.5 歳 (平均 8.5、中央値 8 歳) 男:女=148:63、CNS 陽性例 8 例 (3.8%)、Ph<sup>+</sup>3 例、リスク別では NCI-HR:147、NCI-SR:64、白血球数:600~1,050,000/ $\mu$ l (平均 137,000/ $\mu$ l)、CD10 陽性 69:陰性 142、1CR での同種移植は TCCSG:24、CCLSG:11、KYCCSG:0、JACLS:10 であった。成績は、寛解導入中死亡全体で 2 例、寛解導入率は TCCSG:53/58 (91%)、CCLSG:29/33 (87.8%)、KYCCSG:40/42 (95%)、JACLS:72/78 (92.3%) とグループ間で有意差はなかった。寛解導入不能 17 例中 13 例が Salvage 療法で寛解し、9 例が SCT を行い、うち 5 例が CCR で生存中であった。一方、Salvage 療法で非寛解の 4 例は全員死亡であった。グループ別の前生存率 (OS, %) / 無イベント生存率 (EFS, %) は TCCSG: OS 72.02 / EFS 73.16、CCLSG: OS 72.73 / EFS 60.61、KYCCSG: OS 68.61 / EFS 65.60、JACLS: OS 80.10 / EFS 76.88 であり、再発は 1 年以内に多く見られたが、CCLSG/KYCCSG で 1 年経過以降にもたらせると再発する傾向が認められた。NCI-HR は、OS 71.05 / EFS 70.59 と OS/EFS に殆ど差が見られなかったのに対し、NCI-SR では、OS 82.17 / EFS 72.35 と EFS は NCI-HR とほぼ同じであるのに OS には差が見られ、NCI-SR は再発後 SCT で救済される傾向が認められた。初発時 CNS3 であった 8 名の EFS に CNS1/2 との差は見られず、OS は有意差がなく、むしろやや良い傾向であった。頭蓋照射の有無で OS/EFS に違いは殆ど認められなかった。各グループのレジメンの Anthracycline/L-aspl の総投与量を比較すると、Anthracycline は CCLSG (HR:484

mg/ $m^2$ ) と KYCCSG (90:550mg/ $m^2$ ) と多い傾向があり、L-aspl は TCCSG:222,000 u/ $m^2$ 、CCLSG:約 190,000 u/ $m^2$ 、KYCCSG:140,000/150,000 u/ $m^2$ 、JACLS:600,000 u/ $m^2$  と JACLS の使用量が約 3~4 倍多く、DFCI 91-01 の 750,000 u/ $m^2$  に近いものであった。

#### D. 考察

国内 4 グループ間の成績比較では、JACLS が優れており、L-aspl の大量投与の好結果が明らかにされ、これを共通プロトコールの土台とすることの妥当性が示唆された。

また、Nelarabine については、T-ALL に特異的に作用するプリン代謝拮抗剤であり、米国 FDA 公開データより Children's Oncology Group (COG) では T-ALL を対象として 2006 年から開始される新プロトコールに Nelarabine (ARRANON<sup>®</sup>) の前方視的振り分け試験の導入が決定されている。本邦における T-ALL も諸外国の報告と同様に再発後の予後が極めて不良である事を考慮した時、新規発症 T-ALL の治療に Nelarabine の導入に関する検討が、本邦における T-ALL の標準的治療の確立に不可欠であると考えられた。

これにより、T-ALL を対象とした共通プロトコール作成の合意を形成し易くなったが、Nelarabine は重篤な神経毒性を発現しうる薬剤であることや、これまでのデータは単剤投与に関するものであり他の薬剤と併用した場合の効果と安全性については不明であることから、今後の情報収集による慎重な判断が必要である。

また、T-ALL では TCR 再構成を利用した MRD 検索が B-pre-ALL よりも容易であると予想されていたが、CCLSG の検討では予想

を超える解析不能例が出現しており、末梢血中のcCD3/TdTの2-color FACS解析の有用性を検討し導入すべきと考えられる。

#### E. 結論

今回の検討を踏まえて、高用量のL-asparaginaseが特徴であるJACLSレジメンを骨格とした、Nelarabineの有用性の検証を含むプロトコール(案)の作成に向けて、具体的取り組みを行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T, Gadner H, Gaynon P, Horibe K, Hunger SP, Janka-Schaub G, Masera G, Nachman J, Pieters R, Schrappe M, Schmiegelow K, Valsecchi MG, Pui CH. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29--30, 2005. *Leukemia*. 19:1145-52, 2005.
2. Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kumagai MA, Horibe K, Tsurusawa M. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. 132:594-7, 2006.
3. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations,

and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood*. 107:1806-9, 2006.

##### 2. 学会発表

1. 堀部 敬三 わが国の小児急性リンパ性白血病治療研究の現状 第43回日本癌治療学会総会ワークショップ「小児急性リンパ性白血病の標準的治療-現状と課題-」2005年10月、名古屋
2. 堀部敬三、吉田 真、工藤 亨、堀浩樹、駒田美弘、原 純一、小田 慈、西村真一郎、谷澤昭彦、宇佐美郁哉、八木啓子、小児白血病研究会(JACLS、代表:中畑龍俊) ALL小委員会 小児急性リンパ性白血病における染色体・遺伝子異常の頻度と予後への影響に関する検討。第47回日本小児血液学会総会 2005年11月、宇都宮

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案  
該当なし
3. その他  
該当なし

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 真部淳 聖路加国際病院 小児科 副医長

**研究要旨** 本研究の目的は小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph<sup>+</sup> ALL）の標準的な治療法を開発することである。国内の代表的な3つの研究グループ（国内全症例の8割をカバーする）の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画した。ALLの疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内にPh<sup>+</sup> ALLの診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持率を有する東京小児がん研究グループ（TCCSG）の治療法を採用する。また、全例に対して非血縁骨髄および臍帯血をも含めた同種造血幹細胞移植を統一した前処置により行う。また移植前にすべての症例において未だにPh<sup>+</sup> ALLに対して承認の得られていない薬剤である *imatinib mesylate* を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。委員会において以上の研究計画が立案・承認された。その後計画の妥当性（科学的側面および倫理的側面）が小児血液学会の審査委員会により審議されていたが、04年10月に承認が得られた。各施設の審査委員会での審議の後に症例登録が開始された。06年3月の時点で17例が登録されている。現在のところ有害事象のために治療の継続が不可能になった症例はない。

#### A. 研究目的

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph<sup>+</sup> ALL）に対する標準的な治療法を開発する。

#### B. 研究方法

我が国における3つの研究グループ（国内全症例の8割をカバーする）の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床研究を行う。また、未だにPh<sup>+</sup> ALLに対して承認の得られていない薬剤である *imatinib mesylate* を製薬会社から無償で提供してもらい、プロトコルに組み込む。なお、本疾患はいまだに化学療法による無イベント生存率が10%程度ときわめて低

いため、全例において同種移植が行われることに倫理的な問題はない。成人および小児の慢性骨髄性白血病における使用経験によると、新薬である *imatinib mesylate* の使用による重篤な有害事象は考えにくい、データセンターによる組織的な監視を行い、患者の健康被害を最小限に止める方針である。また臨床研究の途中で研究を中止することができるような措置を取る予定である（効果安全性評価委員会の設置）。

#### C. 研究結果

ALLの疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内にPh<sup>+</sup> ALLの診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持

率を有する東京小児がん研究グループ (TCCSG) の治療法を採用する。また、全例に対してドナーとして非血縁骨髄および臍帯血を含めた同種造血幹細胞移植を、統一した前処置により行う。以上に加えて、すべての症例において移植直前に *imatinib mesylate* を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。当該委員会において研究計画が立案・承認された。その後計画の妥当性（科学的側面および倫理的側面）が小児血液学会の審査委員会により審議されていたが、04年10月に承認が得られた。各施設の審査委員会での審議の後に症例登録が開始された。06年3月の時点で17例が登録されている。現在のところ有害事象のために治療の継続が不可能になった症例はない。

#### D. 考察

国内における小児 ALL に対する臨床試験は今までもっぱら各研究グループにより個別に行われていたが、本臨床試験の立案は従来のグループを越えた、いわゆるインターグループ研究である。科学的根拠を有する結果が得られることが期待されるとともに、今後、国内のグループの統合の端緒となると考えられる。また堀部班のデータセンターを活用することにより、信頼性の高い臨床データが得られることが期待される。

#### E. 結論

症例数が少なく、予後の不良な疾患においては、従来のグループの枠を越えた臨床研究が必要であり、またそれは可能である。

#### F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、堀部班のデータセンターを有効に活用する予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hasegawa D, Manabe A, Kubota T, Kawasaki H, Hirose I, Ohtsuka Y, Ebihara Y, Tsuruta T, Tsuji K, Goto Y-i, Isomura M, Kojima S, Hoshika A, Nakahata T. Methylation status of the *p15* and *p16* genes in pediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol* 128:805-812, 2005
2. Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, Akiyama Y, Kigasawa H, Inada H, Noguchi Y, Sawai N, Kobayashi R, Nagatoshi Y, Kawakami K, Nakahata T: Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood. A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Res* 29:625-632, 2005
3. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, Kamijo T, Isoyama K, Kajiwara M, Sotomatsu M, Sugita K-i, Sugita K-j, Maeada M, Yabe H, Konoshita T, Kaneko T, Hayashi Y, Ikuta K, Hanada R, Tsuchida M. No Advantage of Dexamethasone over Prednisolone for the Outcome of Standard and Intermediate Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 Protocol. *J Clin Oncol* 23:6489-6498, 2005

4. Ohtsuka, Y, Manabe A, Kawasaki H, Hasegawa D, Zaike Y, Watanabe S, Tanizawa T, Nakahata T, Tsuji K. RAS-blocking bisphosphonate zoledronic acid inhibits the abnormal proliferation and differentiation of juvenile myelomonocytic leukemia cells. Blood 106:3134-3141, 2005
  5. Kato I, Aoyama C, Kamiya T, Morimoto T, Manabe A, Matsufuji H, Suzuki K, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Kiyokawa N, Fujimoto J, Hosoya R. The development of diffuse large B cell lymphoma during the maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, in press
2. 学会発表
1. Manabe A. Pathophysiology and the management of pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. Asian Hematology Association August 18, 2005 (Jeju island, Korea)
  2. 眞部淳 低危険群急性リンパ性白血病の標準治療確立への提言。日本癌治療学会 ワークショップ October 25, 2005 (名古屋)
  3. Manabe A, Ohara A, Ikuta K, Hanada R, Yabe H, Kinoshita A, Koike, K Okimoto Y, Noguchi Y, Kajiwara M, Uchiyama H, Kumagai M, Sugita, K-j, Isoyama K, Hayashi Y, Saito M, Kikuchi A, Saito T, Tsuchida M. The Effect of early high dose Ara-C in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL): Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15. American Society of Hematology Annual meeting December 10, 2005 (Atlanta, USA)
  4. Ogawa C, Ohara A, Manabe A, Hanada R, Takahashi H, Koh Y, Kajiwara M, Maeda M, Sugita K-i, Kikuchi A, Isoyama K, Noguchi Y, Saito M, Ota S, Fukushima T, Yabe H, Toyoda Y, Saito T, Tsuchida M. Treatment outcome of discontinued L-asparaginase in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L99-15. American Society of Hematology Annual meeting December 10, 2005 (Atlanta, USA)
- 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  
特記すべき事項はない。

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 佐賀大学医学部 小児科 助教授

研究要旨 2004年より MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対して、強力な化学療法と早期の造血幹細胞移植を併用した MLL03 治療研究を開始した。2005年度末で JPLSG 登録が 42 例で、そのうち 25 例が MLL03 に登録された。25 例中早期再発が 3 例、寛解導入不能が 1 例で、1 例が移植後の合併症で死亡した。現時点では MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL の治療成績の向上が認められている。また 2006 年度より米国の COG クループと次期プロトコール作成を開始した。基本的には年齢と MLL 遺伝子再構成で層別化し、移植を用いない治療研究を行う予定である。

A. 研究目的

1 歳未満で発症する乳児白血病のうち、予後不良の乳児急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績を改善するための標準的治療法を確立する。

B. 研究方法

これまでの研究成果を基に、乳児 ALL のうち予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解4ヵ月以内の早期造血幹細胞移植を行う治療法を実施する。研究の主エンドポイントは診断後18ヶ月の無イベント生存率に設定する。化学療法は寛解導入療法と強化療法1、強化療法2、造血幹細胞移植は血縁骨髄移植または非血縁臍帯血移植に限定し移植前処置は Bu/VP/CPA、GVHD 予防は CSA/MTX または FK/MTX とした。全ての症例を同一のプロトコールで治療することにより、MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後因子が明らかになると考えられる。

(倫理面への配慮)これまで行われた治療研究の結果と今回の治療との違いについて十分に説明し、参加の同意を得る。不参加の場合

にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、人権にも配慮する。MLL を含めた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

新規症例は2004年2月より随時データセンターに登録され治療が開始されている。PLSG 登録は2006年度末で 42 例で、そのうち不適格症例(AML、MLL 再構成陰性、など)、治療拒否または治療不能例を除く 25 例が MLL03 研究に登録された。25 例中 16 例が移植を終了しており、3 例が再発、1 例が lineage switch による導入不能で死亡した。また 1 例が移植後に生着遅延とその後の原因不明の呼吸不全で死亡した。症例の登録やデータ報告を含めて本治療研究はすべての症例で問題なく遂行されており、治療成績の改善が認められている。

一方次期治療研究に向けての話し合いが米国の COG グループと定期的に行われており、現時点では晩期障害を軽減するために MLL 再構成陰性群、MLL 再構成陽性

低年齢群(90生日未満)、MLL再構成陽性高年齢群(90生日以上)の3群に層別化し、化学療法を中心とした治療研究を行う予定である。

#### D. 考察

MLL03治療研究は開始後2年が経過した。倫理委員会での承認施設も増加し、現在登録は月1-2例と目標症例数に近づきつつある。治療結果も予想通りで、乳児ALLにおける早期の造血幹細胞移植により寛解後の再発を減少させ無イベント生存率を改善させると考えられる。一方次期治療研究では移植を含まない治療を目的としており、今後はMLL03と平行して話し合いを続ける予定である。

#### E. 結論

乳児ALLのMLL03治療研究はMLL再構成陽性乳児ALLの予後を改善させると考えられる。また移植を含まない治療法の作成が重要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

これまで特に重篤な副作用は報告されていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Knight D, Sadakane Y, Isoyama K, Yabe H, Mizutani S, Greaves M (2005) A distinctive allele of NAD(P)H:quinine oxidoreductase is associated with paediatric acute lymphoblastic leukaemia with MLL fusion genes in Japan. *Haematologica* 90: 1511-1515

Ishii E, Oda M, Kinugawa N, Oda T, Takimoto T, Suzuki N, Kosaka Y, Ohara A, Ogawa A, Ishii M, Sakata N, Okamura T, Koike K, Kojima S, Horibe K, Mizutani S. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* (in press)

Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, Kato K, Ogawa A, Nakahata

T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E (2006) Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* (in press)

Yamamoto S, Nishi M, Taniguchi K, Imayoshi M, Ogata Y, Iwanaga M, Sakai N, Hamasaki Y, Ishii E (2005) Partial tandem duplication of *MLL* gene in acute myeloid leukemia with translocation (11;17)(q23;q12-21). *Am J Hematol* 80: 46-49

Kitazawa J, Tono C, Terui K, Kinukawa N, Oda M, Isoyama K, Ishii E, Ito E (2005) Successful outcome of mismatched hematopoietic stem cell transplantation from a related donor in an infant with acute lymphoblastic leukemia and a 9;11 translocation: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 81: 428-432

##### 2. 著書

磯山恵一、石井榮一. 乳児白血病. 小児血液疾患の診断と治療—最近の進歩—. 小児科診療 2005; 7: 1275-1283

石井榮一. 乳児白血病と Ara-C 大量療法. 造血器腫瘍と Ara-C 大量療法, 医薬ジャーナル社、印刷中

##### 3. 学会・シンポジウム

石井榮一、西眞範、尾形善康、浜崎雄平. 新生児期に発症した白血病: その臨床像と予後. 第44回日本小児科学会佐賀地方会・第166回日本小児科学会長崎地方会合同地方会、8月、佐賀

石井榮一、貞包雄次郎、在津正文、尾形善康、住江愛子、松崎彰信、水谷修紀. ワークショップ: 乳児急性リンパ性白血病における BLNK/SLP-65 発現抑制と Pax-5 遺伝子異常. 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会、9月、横浜

西眞範、山本修一、今吉美代子、村岡健司、磯村直子、前田真穂美、石井榮一. MLL 遺伝子の partial tandem duplication を認めた

t(11;17)(q23;q12-21) 急性骨髄性白血病の 1 例. 第 21 回日本小児がん学会、第 47 回日本小児血液学会、11 月、宇都宮

石井榮一、小田慈、小田孝徳、瀧本哲也、鈴木信寛、小阪嘉之、小原明、小川淳、坂田尚己、岡村隆行、小池健一、小島勢二、堀部敬三、水谷修紀. 新生児白血病の臨床像と予後. 第 21 回日本小児がん学会、第 47 回日本小児血液学会、11 月、宇都宮

石井榮一. 新生児の白血病と TAM. 第 41 回日本周産期・新生児学会シンポジウム、6 月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

再発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 鬼頭敏幸 滋賀県立小児保健医療センター 小児科医長

研究要旨 本研究の目的は、再発急性リンパ性白血病(ALL)に対する、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を含む標準的治療法を開発することである。昨年度選出された JPLSG 再発 ALL 委員会委員の下に、REZ ALL BFM 2002 protocol を下敷きに論議を進めた。日本における実情を探るために、JPLSG 参加施設に、再発 ALL に対する治療方針、REZ ALL BFM を取り入れることの是非についてアンケートを行った。大多数の施設において、統一プロトコルの必要性を感じ、化学療法レジメンとして BFM による Block 療法を取り入れることについては、半数以上の施設から肯定的な意見が出された。日本における治療成績の実情を探るため、2003 年 11 月に報告された過去約 10 年間の再発 ALL 症例の解析結果の up-date を行った。BFM-REZ による S 分類は日本における治療成績のリスクわけにも適していたことが判明し、S 分類によるリスクわけが採用されることとなった。造血幹細胞移植による成績を知るために、小児血液学会造血細胞移植委員会からの data (対象は 1997 年以降の ALL 1 rel, 2 CR での移植症例) に基づく解析を行った結果、sibling BMT と un-related BMT の移植成績の同等性が確認され、移植適応を決定するに当たっての参考となるデータが得られた。これらの結果をとりいれたプロトコルコンセプトを作成しプロトコルレビューワーキングに提出した。

研究協力者（再発 ALL 委員氏名）

井口 晶裕 北海道大学医学部小児科助手  
菊田 敦 福島県立医科大学小児科講師  
康 勝好 東京大学医学部小児科助手  
松下 竹次 国立国際医療センター  
小児科医長  
金子 隆 都立清瀬小児病院  
血液腫瘍科医長  
小川 千登世 聖路加国際病院小児科  
加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院  
小児血液腫瘍科部長  
永利 義久 国立病院機構九州がん  
センター 小児科医長

再発した小児急性リンパ性白血病に対して治療毒性の軽減と高い長期生存率が期待できる標準的治療法を確立し、既存の小児がん研究グループ間の共同研究として全国規模の臨床試験を計画し遂行する。

A. 研究目的

B. 研究方法

1. JPLSG 参加施設に、再発 ALL に対する治療方針（化学療法、移植療法群の設定をすべきか等）、REZ ALL BFM を取り入れることの是非についてアンケート調査を行った。
2. 小児血液学会造血細胞移植委員会からの data (対象は 1997 年以降の ALL 1 rel, 2 CR での移植症例) に基づく解析を行った。
3. ドイツ BFM における再発 ALL に対する治療

プロトコルである REZ 2002 の作成、実施責任者である von Arend Stackelberg 医師を招いて、再発 ALL に対する治療プロトコル作成の観点から議論をした。

4. 2003 年 11 月に報告された過去 1989-2000 年までの過去 10 年間の再発 ALL 症例の解析結果の up-date を行った。各グループのデータセンター依頼し、データセンターからは、各施設に問い合わせ、再調査結果を JPLSG 再発 ALL 委員会に集約し再解析を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 再発 ALL に対するアンケート調査

大多数の施設において、統一プロトコルの必要性を感じ、再発即、移植適応と考えられていた傾向に対して 6 割の施設が化学療法群の設定を望んでいることが明らかになった。プロトコル作成にあたっての提案では、一部に BFM REZ の強度が弱いとの意見があったが、ALL-REZ BFM 95/96 の 2001 での中間解析結果は一応満足できる成績であり、全体で統一して行うのであれば ALL-REZ BFM が適当であろうとの結論となった。

#### 2. ALL 第二寛解期での移植症例の予後解析

2 CR SCT の EFS での比較では sib 70.7%, U-BM 70.5%, U-CB 62.5% となり、日本においては s-と u-BM 間に差がないことが示唆された。また、2 CR u-BMT の DNA 適合度の比較では一致の移植の EFS 83.3% は不一致に比し有意に良好であった。この結果をふまえ、今後の移植適応の議論において matched sibling と matched unrelated donor (特に DNA 適合 MUD) は同等と扱ってよいことが確認された。

#### 3. von Arend Stackelberg との議論

2005.10.7 10.8 の 2 日間にわたって論議され BFM として Full protocol を提供しそれを参考に日本において再発 ALL の治療プロトコル作成に役立ててもらうことに異論はないとのことの確認と、今後の国際的な協力関係の発展のための議論の継続が約束された。

#### 4. 再発 ALL 症例の解析結果の up-date

S1-S4 の症例数分布は BFM とほぼ同様であり、S1-S4 各グループの EFS も BFM と同様の傾向を示し、S1 グループが最も治療成績が良く、S3, S4 グループは最も成績が悪く、S2 グループはその中間の成績であり、S1, S2 および S3+S4 各グループ間の成績には有意差を認めた。これらの内容は、小川が後日、論文として報告する予定である。

### D. 考察

今年度の主な成果は、統一プロトコルの設定、化学療法群 (非造血細胞移植) の設定の必要性が確認されたこと、日本での実情を知りうるデータが揃ったこと、BFM 担当者との議論が始まったことである。

問題点として 1.5 年間の研究期間に、臨床試験の研究計画書作成が開始される予定とはなかった。もちろん、臨床試験 Phase I にあたる薬剤の使用を含んではないものである。行政の対応が変化し、新規薬剤の治験の開始が促進され、試験の開始後、これらの薬剤の治験が開始され、プロトコル遂行に支障が生じる可能性が出てきたことである。また、移植方法も、RIST (骨髄非破壊的前処置) による移植が認知されつつあり、プロトコルが薦める移植前処置と対立する可能性が出てきたことなどが挙げられる。

これらを視野にいたした研究計画書作成が望まれる。

### E. 結論

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 再発 ALL 委員会の下に、小児再発 ALL の大規模臨床試験に必要なプロトコルコンセプトが作成された。現在のところ、プロトコルレビューワーキングで議論、承認を得て、計画書の作成に進むところである。AML に対する臨床試験も計画されている。今後の成果が期待される。

### F. 健康危険情報

本研究での臨床試験ははまだ実施されていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Irino T, Kitoh T, Koami K, Kashima T, Mukai K, Takeuchi E, Hongo H, Nakahata T, M. Schuster S.M, Osaka M. Establishment of Real-time PCR Method for Quantitative Analysis of Asparagine Synthetase Expression: J Molecular Diagnostics 2004; 6:217-224.
2. Hyakuna N, Toguchi S, Takeshi Higa T, Okudaira T, Taira N, Masuda M, Kitoh T, Ohta T. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. Pediatric Blood & Cancer 2004; 42, 631-634.
3. Ando M, Sugimoto K, Kitoh T, Sasaki M, Mukai K, Kouichi, Ando J, Egashira M, Schuster, S.M, Oshimi K. Selective apoptosis of natural killer-cell tumours by l-asparaginase. British Journal of Haematology 2005; 130, 860-868.
4. 八田小百合、鬼頭敏幸、入野 保、梅村茂人、向井晃一、逢坂光彦、鈴木孝世 フローサイトメトリーによる白血病細胞内アスパラギン合成酵素蛋白量定量解析法の確立 Cytometry Research 2005; 15: 35-40.
5. 坂本恵利奈、山根孝久、中根孝彦、武岡康信、廣瀬朝生、萩原潔通、中前博久、太田健介、平山道彦、伊倉義弘、大澤政彦、澤田 達、鬼頭敏幸、日野雅之 L-Asparaginase が一時的に友好であった Nasal NK/T-Cell Lymphoma 癌と化学療法 2005 ; 32 : 1993-1996.

### 2. 学会発表

1. 渡辺輝浩、高地貴行、小川 淳、浅見恵子、鬼頭敏幸 寛解導入に L-asparaginase が有効であった化学療法不応性の biphenotypic leukemia の 1 例 2005. 9. 18 横浜 第 67

回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 ポスター

2. 田内久道、水江伸夫、今井 剛、鬼頭敏幸、窪田恵子、篠田邦大、畠山直樹、日高啓量、森口直彦、西村真一郎、中畑龍俊 ALL 患者の好中球減少期における感染予防ならびに治療の実態調査 2005. 11. 26 宇都宮 第 21 回日本小児がん学会・第 47 回日本小児血液学会 口演

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案  
該当なし
3. その他  
該当なし