

- lymphoblastic leukemia. 第2回アジア小児研究学会 2006.12.8-10 横浜
- 15) Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Tonozuka Y, Hishiya A, Taki T, Hayashi Y, Jutanyra T, Nosaka T: NAP kinase activation is essential for the development of acute leukemia by MLL fusion protein and FLT3 tyrosine kinase mutation. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 16) Mizushima Y, Adachi S, Taki T, Shimada A, Hayashi Y, Tsukimoto I, Yui M, Kamitsuji Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Nakahara T: The significance of BAALC expression and CEBPa mutations as new prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 17) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y: The prognosis of karyotypic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia depends on the alterations of *KIT*, *MLL* and *FLT3* genes: A report from Japanese childhood AML cooperative study group. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 18) Park MJ, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Hanada R, Hayashi Y: Clinical significance of alterations of the *NOTCH1*, *FLT3*, and *p53* genes in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 19) Ishii M, Tsutsumi S, Taki T, Nishimura K, Ge XJ, Tsuchida M, Ohki M, Bessho F, Sugita K, Ishii E, Ichikawa H, Aburatani H, Hayashi Y: Gene expression profiling of pediatric *MLL*-rearranged leukemia: Relation between acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, and leukemic cell lines. 第48回アメリカ血液学会(ASH) 2006.12.8-11 オーランド(米国)
- 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

小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

**研究要旨** 小児悪性リンパ腫の臨床研究推進の基盤となる病理中央診断を今年度も引き続き実施した。昨年度から成熟B細胞型リンパ腫、リンパ芽球型リンパ腫（T細胞性およびB細胞性）ならびに未分化大細胞型リンパ腫の臨床試験が開始されたため、小児の主要なリンパ腫病型のすべてを扱うことになった。平成18年4月から平成19年3月までの12ヶ月間にデータセンターに134例のリンパ腫疑い例が登録され、そのうちの123例（92%）で中央診断を実施した。この123例のうち、66例については病理判定委員による持ち回り審査が終了している。昨年度と同様、病理判定委員の間での意見の不一致はバーキットリンパ腫とびまん性大細胞型Bリンパ腫の鑑別で最もよく見られた。上記以外にも不一致となる理由として標本の質の低さによる場合が多いため、今後は標本作成の標準化等による精度向上の確保も考慮する必要があると考えられた。なお、診断後の余剰検体保存も同時に実施しているが、特に重要な凍結組織・細胞の保存総数が徐々に増加しつつある。

研究協力者（病理判定委員）

大島孝一 久留米大学医学部  
 田丸淳一 埼玉医科大学総合医療センター  
 中川温子 国立成育医療センター  
 中村栄男 名古屋大学医学部  
 中峯寛和 奈良県立医科大学  
 北條 洋 福島県立医科大学医学部  
 吉野 正 岡山大学大学院医歯学総合研究科

プ内での中央病理医会議での検討結果をふまえた基準を採用した（表1）。

表1 鑑別診断のための免疫染色項目

病型	必須マーカー	追加マーカー
Mature B BL DLBCL	CD20 CD79a CD3 TdT MIB1	CD10 BCL2 BCL6 Mum1 (IRF4) EBER1 (ISH)
LBL T-LBL B-LBL	CD20 CD79a CD3 CD43 TdT MPO	CD56
ALCL	CD30 ALK1 and/or ALKc CD2,3,5 CD43 EMA Perforin and/or Granzyme B	CD15 CD79a, CD20 CD45RO CD56 LMP-1 BCL-2 EBER1(ISH)

A. 研究目的

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、病理学的診断の標準化を目指す。また、検体保存による臨床研究ならびに基礎研究の推進のための体制確立を目指す。

B. 研究方法

1) 病理診断基準

小児悪性リンパ腫の各病型についての診断基準はWHO分類に準拠することを基本とした。ただし、ALCLについてはヨーロッパの研究グルー

なお、免疫染色項目は昨年度までの決定に従った。臨床試験の対象となる病型は、バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma, BL)、びまん性

大細胞型 B リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、縦隔びまん性大細胞型 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。ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma, HL) を含む他の病型の診断基準は WHO 分類等に従った。

## 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 (久留米大学・大島、国立成育医療センター・中川および国立成育医療センター研究所・藤本の合計 3 名) を配置し、当該病理医の診断 (中間報告) でプロトコ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て最終診断 (最終報告) とする方針とした。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ル適合性を決定する方針とした。

なお、本年度は 8 名の病理医による全体会議を開催せず、8 名全員の持ち回り審査を 1 回実施した。

## 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) 症例数および診断結果

平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月までに 134 例がリンパ腫疑いで登録された。そのうち、中

央診断依頼があった症例数は 123 例で、66 例について病理判定委員間で持ち回り審査を実施した。持ち回り審査の結果は以下のごとくであった。すなわち、T-LBL:9 例、B-LBL:4 例、BL:17 例、DLBCL:4 例、ALCL:13 例、HL:4 例、その他:15 例、であった。「その他:15 例」には、未分化な形態で LBL, Stem cell lymphoma, Granulocytic sarcoma などの鑑別が難しいもの 5 例、成熟 B リンパ腫か否かの鑑別が困難なもの 1 例、HL か他のリンパ腫かの鑑別が困難なもの 2 例、EB ウイルスが関連するあるいは NK 細胞マーカーが陽性で末梢型 T リンパ腫か否かの区別が困難なもの 3 例、良性か悪性かの判断が難しいもの 2 例、あきらかに良性のもの 2 例、が含まれていた。

バーキットリンパ腫 17 例のうちの 7 例では異なる診断を下した病理判定委員が 1 名以上いた。異なる診断としては、DLBCL が最も多く、次いで成熟 B リンパ腫 (分類不能)、LBL があった。異なる診断が出た 7 例のうち 5 例は消化管の標本であったが、消化管固定標本は一般に標本の質が低下しやすくリンパ腫の病理観察には適していないことが多い。今回の不一致も低い標本の質によるところが多いと考えられた。

なお、2004 年 5 月に登録が開始されて以来 2 年 10 ヶ月が経過したが、この間に 273 例の症例が登録された。そのうちの 90% 以上で中央診断に標本や検体が提出されていた。

### 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を以下に記す。全部で 54 例の凍結組織あるいは凍結細胞の保存を完了した。内訳は、ALCL:13 例、成熟 B リンパ腫:24 例、LBL:17 例である。

#### 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。平成18年度は134例の登録があった。本邦における小児悪性リンパ腫発症数は不明だが、150~200例とされていることから考えるとわが国の小児リンパ腫の70%弱~90%弱を把握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。

中央診断を実施して以来、BLとDLBCLの鑑別が困難な場合があることが判明している。その原因の多くが質の低い標本のためであることは明らかである。手術採取からホルマリン固定までの組織の取扱いが重要であることは明白だが、標準化が最も難しい部分でもある。昨年度は、MYC-FISHを取り入れた分子遺伝学的診断が鑑別に有用であることを報告した。今年度の症例へも試みるため、その成果は次回報告する。

一般論として、また、本研究での中央診断で問題となった点は、抗体による免疫染色の信頼性が常に確保されないことである。陽性となることが強く期待されながら陰性の結果となってしまう場合には確定診断に至らない。今回、「その他」と分類した15例中の特にLBLとの鑑別が問題となった5例がそのような例であった。組織の取扱い方法の標準化を考案することのみならず、他の画期的なマーカー検出方法の開発が望まれる。

#### 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18年度は123例を病理中央診断した。

3. 余剰検体の保存数は総数で50を超えた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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*. 47:194-9, 2006.
- 2) Taguchi T, Takenouchi H, Matsui J, Tang W, Itagaki M, Shiozawa Y, Suzuki K, Sakaguchi S, Katagiri YU, Takahashi T, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. Involvement of Insulin-like Growth Factor-I and Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Pro-B-cell Development. *Exp Hematol*. 34:508-18, 2006.
- 3) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, Fujimoto J, Bessho F, Horibe K, Tsunematsu Y, Imashuku S and Japan LCH Study Group. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results in the JLSG-96 protocol study. *Cancer* 107:613-9, 2006.
- 4) Kiuchi S, Yamada T, Kiyokawa N, Saito T, Fujimoto J, Yasue H. Genomic structure of swine taste receptor family 1 member 3, TAS1R3, and its expression in tissues. *Cytogenet Genome Res* 115:51-61, 2006.
- 5) Kato I, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Morimoto T, Matsufuji H, Suzuki K, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Kiyokawa N, Junichiro F, Hosoya R. Development of diffuse large B cell lymphoma during the maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48:230-2, 2007.

6) 塩沢裕介, 北村紀子, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 林泰秀, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 藤本純一郎, 清河信敬. 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. *Cytometry Research* 16(2):11-7, 2006.

7) 恒松由記子, 堀川玲子, 有瀧健太郎, 熊谷昌明, 森鉄也, 掛江直子, 藤本純一郎. 小児から成人へのキャリアオーバー. 小児がん患者の成人期移行と長期フォローアップの諸問題. *小児科*. 47(10): 1485-98, 2006.

8) 片桐洋子, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. 細胞膜マイクロドメイン(ラフト)を免疫原とした抗体作成法. *THE LUNG-perspectives*. 14(2):220-3, 2006.

## 2. 学会発表

1) 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 秦順一, 清河信敬. ヒト間葉系幹細胞培養系を用いた Ewing 肉腫ファミリー腫瘍発症モデルの確立. 第 96 回日本病理学会総会, 3 月 13-15 日, 大阪, 2007.

2) 片桐洋子, 佐藤伴, 宮川世志幸, 堀内保正, 石垣宏仁, 小笠原一誠, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. ラフトマイクロドメイン免疫の抗腫瘍効果. 第 96 回日本病理学会総会, 3 月 13-15 日, 大阪, 2007.

3) 清河信敬, 宮川世志幸, 堀内保臣, 竹野内寿美, 田口智子, 佐藤伴, 大河原明美, 片桐洋子, 大喜多肇, 藤本純一郎. 培養系を用いたヒト造血幹細胞の放射線照射による遺伝子発現の変化の解析. 第 48 回日本小児血液学会, 11 月 25-26 日, 大阪, 2006.

4) 田口智子, 宮川世志幸, 今留謙一, 堀内保臣, 竹野内寿美, 大河原明美, 松井淳, 北村紀子, 佐藤伴, 片桐洋子, 大喜多肇, 藤原成悦, 藤本純一郎, 清河信敬. EBV 感染によってヒト B 細胞に誘導される遺伝子発現の変化の解析. 第 48 回日本小児血液学会, 11 月 25-26 日, 大阪, 2006.

5) 黒木文子, 井田孔明, 森鉄也, 藤本純一郎, 菊地陽, 熊谷昌明, 角南勝介, 沖本由理, 石井栄三郎, 嶋田明, 阿部泰子, 小林千恵, 落合秀匡, 近藤健介, 磯田健志, 土田昌宏. 小児 NK 細胞腫瘍の病型と転帰:TCCSG 施設が経験した 14 例の後方視的解析. 第 48 回日本小児血液学会, 11 月 25-26 日, 大阪, 2006.

6) 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 秦順一, 清河信敬. ヒト間葉系幹細胞培養系による Ewing 肉腫ファミリー腫瘍群発症機構の解析. 第 48 回日本小児血液学会, 11 月 25-26 日, 大阪, 2006.

7) 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 秦順一, 清河信敬. ヒト間葉系幹細胞培養系を用いた Ewing 肉腫病態関連候補因子群に関する網羅的解析. 第 65 回日本癌学会学術総会, 9 月 28-30 日, 横浜, 2006.

8) 片桐洋子, 北村紀子, 竹野内寿美, 宮川世志幸, 田口智子, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. ディタージェント不溶性マイクロドメイン/ラフトは効果的な免疫源となりうる. 第 95 回日本病理学会総会, 4 月 30 日-5 月 2 日, 東京, 2006.

9) 藤本純一郎. リンパ芽球性リンパ腫と鑑別疾患. 第 95 回日本病理学会総会, 4 月 30 日-5 月 2 日, 東京, 2006.

## 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）委員会を設立した。本年度は、昨年度のJPLSG参加施設のアンケート調査の結果をふまえ、欧米の長期FUシステムの情報収集と共有化、治療終了時の総括フォーマット案の作成、晩期障害に関する情報提供（教科書の翻訳・監訳）、長期FU外来の必要条件の検討、長期FUに関する専門家のネットワーク強化に取り組んだ。今後は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拠点施設の設立を長期的な目標として活動する。

共同研究者

浅見恵子（新潟県立がんセンター小児科）  
有瀧健太郎（国立成育医療センター総合診療部）  
石井栄三郎（長野県立こども病院血液腫瘍）  
石本浩市（あけぼのクリニック）  
大園秀一（久留米大学小児科）  
岡敏明（札幌徳州会病院）  
栗山貴久子（愛知県心身障害者コロニー中央病院 児童精神科）  
堀浩樹（三重大学医学部小児科）  
前田美穂（日本医科大学小児科）  
松下竹次（国立国際医療センター小児科）  
吉成みやこ（東北大学小児腫瘍科）

A. 研究目的

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の長期フォローアップ（FU）委員会を中心に、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を可能にするシステム作りを検討する。今後は血液がんのみならず、小児がん全体において長期FU体制整備に必要な問題を整理して、問題解決の方法を探る。

B. 研究方法

1. 欧米の長期フォローアップ体制や晩期障害に関する情報を収集する。
2. 晩期障害に関する教科書の翻訳（監訳）
3. 診断・治療・今後のフォロー計画などのサマリー作成のフォーマットを作成する。また小児がん経験者・家族が長期FUの際に使用可能な健康手帳の開発を行う。
4. 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。
5. 小児内分泌学会、産婦人科医などとの連携の基盤作りを行い、晩期障害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

1. 海外からの情報収集

1) I-BFM研究グループ会議

I-BFM (International Berlin-Frankfurt-Munich) の Early and Late Toxicity Education Committee (ELTEC) の活動を中心にヨーロッパにおける晩期障害への取り組みを報告し、委員の間で情報を共有した。

2) Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

藤本班での米国 St. Jude 小児病院、Minnesota 大学の視察によって得られた CCSS 研究に関する情報を委員の間で共有した。

## 2. 晩期障害に関する教科書の翻訳(監訳)

Schwartz CL等編集の”Survivors of Childhood and Adolescent Cancer”の翻訳を井上富美子氏の元で行っており、長期FU委員のメンバーが内容の監訳を担当している。来年度には出版予定であり、小児がんの晩期障害に関する本邦で初めての教科書となる予定である。

## 3. サマリーのフォーマット作成

小児内分泌学会とも協議しながら、診断・治療内容と今後のフォロー計画を記載した図1に示したような治療総括フォーマット案を作成して試行し、全国に広く使用してもらえるように働きかける。

## 4. 長期FU外来に必要な条件

### 1) riskに基づいた対応が重要

各臓器が早期に老化し、生活習慣病が早期に発症する可能性がある。高脂血症・肥満などは小児癌専門医には難しい領域であり、誰にボタンタッチすればいいのか問題が残る。こども病院には成人領域の医師がいないという問題もあり、協議を続けることとした。

### 2) 長期FUへの移行

治療終了後2年以上かつ診断後5年以上、または高校生以上あるいは成人になってからなど症例により適切な時期を選択する必要がある。

### 3) 長期FU外来のスタッフ

スタッフとして、内分泌・循環器、産婦人科は必須である。紹介するというよりは、一体となったチームを作る必要がある。

### 4) 長期FU外来設置のメリット

現状では病院側のメリットはあまりない。全国に普及するためには、小児慢性特定疾患制度の見直し(治療終了後5年で終了の現状)と長期FU加算など保険的に補えるのが理想である。

### 5) 長期FU外来と拠点病院

長期FU外来をどこに作るか。全ての治療担当病院に設けるのは不可能であり、何らかの集約化は必要である。医師・患者に移動があるとわからなくなる現状をどうにかしないといけない。今後は家庭医療学会との連携、総合診療部

との連携なども視野におく。

6) 長期FUの体制整備に関しては、小児がん経験者やがんの子供を守る会など患者・家族会と連携していく必要がある。

## 5. 関連学会・専門医との連携

2006年8月に日本小児内分泌学会に横谷進理事を委員長とする「小児がん経験者の内分泌障害に関する委員会(略称CCS委員会)」が創設され、当長期FU委員会と共同で小児がんの内分泌学的晩期障害に取り組むことになった。本年度はCCS委員の1人である大阪大学小児科三善先生の講演と大阪府立母子総合医療センターの小児婦人科外来での活動を甲村弘子先生(産婦人科医)に紹介していただいた。

今後は他科の小児がん登録の問題もあり、整形外科、脳外科、小児外科などとの連携をはかる必要がある。

## D. 考察

今年度の主な成果としては、欧米の長期FU取り組みの情報収集と委員の間での共有化、治療終了時の診断・治療総括フォーマット案の作成、晩期障害に関する情報提供として成書の翻訳、長期FU外来の提唱、長期FUに関する専門家のネットワーク強化であった。

今後診断・治療総括フォーマットに関しては、実際に使用して改良を加えること、他の関連学会(小児内分泌学会、小児外科・整形外科・脳外科など)との情報の共有化が課題である。

また関連部門との連携の1つとして、小児内分泌学会にCCS委員会が設置されたことは特筆すべきことであり、今後小児がん経験者の内分泌学的ケアの均てん化に大きく寄与することが期待される。

本年度は産婦人科医、看護科(家族看護学)、がんの子供を守る会ソーシャルワーカー、小児がん経験者の親の方などに委員会へのオブザーバー参加を依頼して情報を交換したが、来年

度は泌尿器科医、循環器専門医、教育関係、臨床心理士などにも対象を拡大していきたい。

#### E. 結論

来年度以降は、治療終了時の診断・治療総括フォーマットの普及、晩期障害に関する情報提供（シンポジウム開催や小冊子の作成）、長期FU外来の提唱と実現、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センターまたは長期FU拠点施設の設立を長期的な目標として活動する。

#### 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、堀浩樹、吉成みやこ、園府寺美、山口悦子、栗山貴久子、久川浩章、平松英文、吉田真、本郷輝明：白血病診療のQOLに関係する諸問題の施設間のバリエーションについて：第2報—1999年と2005年の比較、小児がん 43：196-202、2006
- 2) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Studyによる小児がん経験者の長期的な問題点—第1編、日本小児科学会雑誌 110:1513-1522, 2006
- 3) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Studyによる小児がん経験者の長期的な問題点—第2編、日本小児科学会雑誌 110:1523-1533, 2006
- 4) 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 pp 418-419、医学書院（2006）
- 5) 石田也寸志：小児造血器腫瘍患者の長期生存例での問題点、血液フロンティア 17：69-78、2007

6) 石田也寸志：長期フォローアップ（退院後の長期フォローの必要性と身体的晩期障害）、『新小児がんの診断と治療』（印刷中）診断と治療社（2007）

7) Ozono S et al. Factors Related to Posttraumatic Stress in Adolescent Survivors of Childhood Cancer and their Parents. Support Care Cancer. Epub 2006 Oct 5.

8) 尾形明子、大園秀一他、小児がん患児の学校不適応と母親の子どもの健康に関する認知、小児がん 43:180-185、2006

9) 大園秀一他、小児がん長期フォローアップ調査報告。日本小児科学会雑誌（投稿中）

##### 2. 学会発表

- 1) 石田也寸志 小児がん長期フォローアップの問題点—成人医療への移行は可能か？— 2006/11/24 大阪 第22回日本小児がん学会ワークショップ
- 2) 石本浩一・石田也寸志他 財団法人がんと子供を守る会主催公開シンポジウム 2006/11/26 大阪 第22回日本小児がん・血液学会
- 3) 大園秀一他、JPLSG 長期フォローアップ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。2006/4/21-23、金沢 第109回日本小児科学会学術集会
- 4) 大園秀一他、入院中の小児がん患者の両親の心理的負担と家族支援。2006/11/24-25、大阪 第22回日本小児がん学会学術集会
- 5) Ozono S et al. Family typology and psychological distress among Japanese childhood cancer survivors and their parents. 8th International Psychosocial Oncology Society (IPOS) Meeting 2006/10/18-21 Venice, Italy

#### 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 渡辺 新 中通総合病院小児科 診療部長

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、T 細胞性 ALL (T-ALL) は、B-precursor 急性リンパ性白血病 (B-pre-ALL) とは異なる生物学的・臨床的特徴を有することや T-ALL に特異性の高い治療薬 Nelarabine が登場したことから、T-ALL の共同治療研究につき具体案の検討を行ってきた。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:97-T のプロトコールの好結果が明らかとなったが、膵臓炎の合併を減らすため L-asparaginase 減量を行なった JACLS:02-T が土台として適切かどうかを検討する予定である。

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いる 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、年齢に応じた説明書を用いて十分な説明を行い、代諾者および年長児からは文書で同意を得るものとする。

C. 研究結果

1. T-ALL プロトコールの検討

2006ASH で Nelarabine に関し、中枢神経系毒性は成人では量依存性であって、dose escalation (5mg/kg～75mg/kg) では高用量 (40～60mg/kg) で神経毒性が多く発生したが、小児では 60mg/kg で 11 名中 1 名に神経毒性を認めたものの、40mg/kg では神経毒性は認められなかったと報告された。また、Nelarabine を多剤併用で用いた two stage pilot study 成績が COG から報告され、stage 1 で初期反応不良 (Slow Early Responder:SER) の 12 名に寛解導入中または導入療法直後に Nelarabine:400mg/m<sup>2</sup> × 5 日間投与、次に stage 2 では SER:10 名には 650mg/m<sup>2</sup> × 5 日間、初期反応良好 (Rapid Early Responder:RER) の 52 名には 400mg/m<sup>2</sup> × 5 日間を多剤併用で投与し、そこで見られた治療毒性を Nelarabine 使用群と非使用群で比較した結果、末梢/中枢神経毒性、けいれん、血液毒性、消化管毒性の全てにおいて差が見られなかった。これ

らの報告を受けて、1)国内で進行中の Neralabine の I 相試験が終了して認可・発売されること、2)Neralabine を組み入れた現行の COG protocol が中断しないこと、の二つの条件が満たされれば、Nelarabine の本邦における T-ALL に対する有用性の検討を目的とした第 II 相 prospective randomised 研究を行うことを決定した。

次に 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 の治療成績の検討および欧米の既研究報告に基づき、次の 3 群に層別化することで合意した。

(1) 超予後良好群：TCCSG ALL L-99-15 研究より、Pred 単独投与による day8 芽球の絶対数がゼロとなる群では 100%の寛解生存が認められたことから、この群に対しては Neralabine を使用せず、治療強度を減弱したレジメンを別途作製する。

(2) 超予後不良群：day33 で M2/M3 marrow または末梢血の FACS 解析で残存芽球  $10^{-2}$  以上の群では、現時点で化学療法では治癒が得られる可能性が低いものと考えられ、JACLS/T-02 の F protocol に準じた再寛解導入後に同種造血幹細胞移植を行なうこととする。この群における Neralabine の有用性の検討は、MRD の減衰量では安定することとする。

(3) 高危険群：(1)(2)以外の群においては基盤となるレジメンを JACLS/T-02 base とするか、BFM base とするかを、JACLS/T-02 研究の解析結果を待って 2007 年 4 月に決定する予定とする。

2. B-precursor 急性リンパ性白血病 (B-pre-ALL) 治療研究

各グループの B-pre-ALL のみを抽出した

治療成績、薬剤総投与量、入院期間、急性膵炎を含む重篤な副反応、などについて検討し、B-pre-ALL の統一プロトコールの作成を目指していくことで基本的に合意した。国内で注目すべき好成績を出しているプロトコールとして KYCCSG96 研究の HR-ALL protocol や乳児 ALL:MLL(-) 群に対する protocol などが挙げられ、具体的検討に入っている。

#### 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が、JACLS の T-97 と T-02 を比較すると Anthracycline (ADR:375mg/m<sup>2</sup> vs THP:155 mg/m<sup>2</sup>)、L-aspl (600,000U/m<sup>2</sup> vs 258,000U/m<sup>2</sup>) とかなり少なくなっており、T-02 で T-97 と同等の成績がえられているかの検討が必要である。

#### E. 結論

今回の検討を踏まえて、Nelarabine の有用性の検証を含むプロトコール (案) の作成を具体的に行ない、各グループにおける合議を経て研究開始とする予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 渡辺 新 急性リンパ性白血病, 小児疾患の診断治療基準<血液造血器疾患> 小児内科 38 (増刊号) :542-544, 2006

2. 渡辺 新 急性リンパ性白血病, 小児癌治療の最近の進歩 癌と化学療法 34 : 150-155, 2007

## 2. 学会発表

1. 渡辺 新 わが国における急性リンパ性白血病治療研究の今後 第43回日本癌治療学会総会ワークショップ7-8)「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, 名古屋市
2. 渡辺 新 小児がん白血病研究グループ(CCLSG)における急性リンパ性白血病の治療研究 第43回日本癌治療学会総会ワークショップ7-2)「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, 名古屋市
3. 渡辺 新 小児急性リンパ性白血病における新規治療薬の動向 第7回小児がん学術講演会 2006年6月, 名古屋市
4. 平山雅士、菅原美紗、安岡健二、赤羽仁三、渡辺 新 PEG-asparaginaseを用いて再寛解導入を行なった難治性ALLの3症例 第48回日本小児血液学会 2006年11月, 大阪府

## 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 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。07年3月の時点で28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、プロトコールに組み込む。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も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。07年3月の時点で28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つ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. 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* 48:230-232, 2007

2. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, Watanabe A, Yajima S, Iizuka S, Koike K-t, Yanai F, Kawasaki K, Yanagimachi M, Kikuchi A, Ohtsuka Y, Hidaka E, Yamauchi K, Tanaka M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, Manabe A, Kojima S, Koike K: Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*, in press

##### 2. 学会発表

1. Manabe A, Ohtsuka Y, Yabe M, Ogawa C, Okamura J, Kojima S, Nakahata T: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). 4th. International Symposium on Childhood Myelodysplastic syndromes. April 25, 2006 (Freiburg, Germany)

2. Hasegawa D, Yagasaki H, Ohtsuka Y, Inoue M, Kikuchi A, Ohara A, Tsuchida M, Kojima S, Manabe A, Nakahata T:

Immunosuppressive therapy in children with refractory anemia: results of Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). American Society of Hematology Annual meeting December 9, 2006 (Orlando, USA)

3. Ogawa C, Ohara A, Manabe A, Koh K, Kaneko T, Goto H, Ota S, Hanada R, Tsuchida M: Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A report from Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L95-14 and L-99-15. American

Society of Hematology Annual meeting  
December 9, 2006 (Orlando, 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。2006年度末で JPLSG 登録が 70 例で、そのうち 38 例が MLL03 に登録された。治療中の 6 例を除く 32 例中 22 例が造血幹細胞移植を完了し、移植後再発が 3 例あった。治療中止は 10 例で、そのうち再発 2 例、治療中の死亡 2 例あった。2007年4月には中間解析を行い、MLL03 の治療成績を評価する予定である。また 2006年度より米国の COG グループと次期治療研究に関する討議を開始しており、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作成する予定である。

**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。JPLSG 登録は 2006年度末時点では 70 例で、そのうち不適格症例、治療拒否または治療不能例を除く 38 例が MLL03 研究に登録された。38 例中 22 例が移植を終了しており、3 例が再発した。また治療中止は 10 例で、そのうち再発 2 例、治療中の死亡 2 例あった。2007年4月には中間解析を行い、MLL03 の治療成績を評価する予定である。なお 2006年度12月に静注用 BU 使用を含む治療研究の一部を改訂した。

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いる。現時点では 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 群に層別化し治療研究を行う予定である。ただ COG では FLT3 inhibitor (CEP701) を含む治療を行うことになっており、日本の治療研究がどの程度まで共通プロトコールを採用できるかは今後の検討課題である。



#### D. 考察

MLL03 治療研究は開始後 3 年が経過した。現在登録は月 1-2 例と目標症例数をほぼ達成できている。近く中間解析が行われ、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かどうかの予測ができるものと考えられる。一方次期治療研究では治療層別化により移植を含まない治療を計画しており、今後検討を続ける予定である。

#### E. 結論

乳児 ALL の MLL03 治療研究は順調に経過し近く行われる中間解析で治療成績の予測が行われる。また次期治療研究では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

**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** (2006) Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. **Pediatr Blood Cancer** 47: 268-272

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** 107; 4663-4665

Ichikawa H, Tanabe K, Mizushima H, **Hayashi Y**, **Mizutani S**, **Ishii E**, Hongo T, Kikuchi A, Satake M (2007) Common gene expression signatures in t(8;21)- and inv(16)-acute myeloid leukemia. **Br J Haematol** 135;

336-347.

Sadakane Y, Zaitso M, Nishi M, Sugita K, **Mizutani S**, Matsuzaki A, Sueoka E, Hamasaki Y, **Ishii E** (2007) Expression and production of aberrant Pax5 with deletion of exon 8 in B-lineage acute lymphoblastic leukemia of children. **Br J Haematol** 136; 297-300

Suminoe A, Matsuzaki A, Hottori H, Koga Y, **Ishii E**, Hara T. Expression of matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of MMP (TIMP) genes in blasts of infant acute lymphoblastic leukemia with organ involvement. **Leukemia Res** (in press)

##### 2. 著書

**石井榮一** (2006) 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、pp170-176

**石井榮一** (2006) 乳児白血病の発症機序とその治療. 日本臨床増刊「造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向—」(印刷中)

西眞範、**石井榮一** (2006) 小児急性リンパ性白血病に対する治療指針. 血液・腫瘍科(印刷中)

##### 3. 学会・シンポジウム

**Ishii E**, Sadakane Y, Zaitso M, Nishi M, Sugita K, **Mizutani S**, Matsuzaki A, Sueoka E, Hamasaki Y. Aberrant Pax5 production with deletion of exon 8 in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, December, 2006, Orland, USA

Tomizawa D, Koh K, Nagayama J, Sato T, Kinukawa N, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, **Hayashi Y**, **Horibe K**, **Mizutani S**, **Ishii E** (2006) Risk stratification by *MLL* gene status and outcome of acute lymphoblastic leukemia in infants: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, December,

2006, Orland, USA

永山淳、富澤大輔、康勝好、堀部敬三、石井榮一 (2006) 乳児急性リンパ性白血病(ALL) MLL 遺伝子再構成陰性例に対する化学療法の有効性. 第 109 回日本小児科学会、4 月、金沢

富澤大輔、康勝好、永山淳、佐藤貴、絹川直子、磯山恵一、小阪嘉之、小田孝憲、林泰秀、堀部敬三、水谷修紀、石井榮一 (2006) MLL 遺伝子再構成の有無により層別化治療を行った乳児急性リンパ性白血病の治療成績. 第 68 回日本血液学会、第 48 回日本臨床血液学会、10 月、福岡

石井榮一、貞包雄次郎、在津正文、西眞範、杉田完爾、松崎彰信、末岡栄三朗、水谷修紀 (2006) 小児 B 前駆型急性リンパ性白血病における B 細胞分化調節因子 Pax5 の発現異常とその病態. 第 68 回日本血液学会、第 48 回日本臨床血液学会、10 月、福岡

城青衣、月本一郎、石井榮一、麻生範雄、五十嵐隆、林泰秀、市川仁 (2006) 網羅的遺伝子発現解析により明らかとなった単球系 AML (FAB M4/M5) における乳児例と小児例の違い. 第 22 回日本小児がん学会、第 48 回日本小児血液学会、11 月、大阪

#### 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。まず、病期分類として、【2005年6月19日堀部班・中畑班合同班会議(分科会含む)】において日本における過去の治療成績の解析に基づき、ALL-REZ BFM2002 で掲げられている S 分類が日本におけるリスク分類としても適当であることを検討した結果、日本の再発 ALL に対する病期分類として ALL-REZ BFM S 分類の採用が確認された。【2006年10月25日堀部班・中畑班合同班会議】では、治療方針として、ALL-REZ BFM2002 protocol を取り入れることの是非について論議が進められ、REZ BFM 2002 を日本の実情にあうように改変し I-BFM の国際的な治療研究に加わっていくことが承認された。また、再発 ALL356 例の追跡調査を実施し、3 年の無イベント生存率 (EFS) は S1 51.5±12.5%, S2:40.6±3.8%, であった。ALL-REZ BFM の S1,S2 群の 5 年 EFS は 79%、48% であり、これを採用することは適当であるが、S3/4 群の治療については REZ BFM の成績も不十分であり、低危険群・中間危険群に対する S1, 2 のプロトコールのみを採用することを決定した。S1, 2 については、S2 の day 28 での MRD 残存のある症例に限って造血細胞移植適応とする ALL-REZ BFM 2002 をとりいれたプロトコールコンセプトを作成し、プロトコールレビューワーキングに提出した。強化されている近年の初発時治療からの早期再発群(S3/4)に対する治療戦略は新薬導入も含め今後の課題であり、継続議論中である。

研究協力者: 再発 ALL 委員 2006 年 6 月選出

井口 晶裕 北海道大学小児科助手

小川千登世 聖路加国際病院小児科医幹

岡田 恵子 大阪市立総合医療センター

小児血液腫瘍科医員

太田 節雄 帝京大学ちば総合医療

センター小児科教授

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

後藤 裕明 横浜市立大学附属病院小児科

准教授

熊本 忠史 三重大学小児科助手

松下 竹次 国立国際医療センター小児科

医長

永利 義久 国立病院機構九州がんセンター  
小児科医長

鬼頭 敏幸 滋賀県立小児保健医療センター  
小児科医長、検査科部長

A. 研究目的

再発小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法を開発する。

B. 研究方法

1. 既存の白血病研究の各グループの 90 年代後半の初発時治療の薬剤の量と種類治療成績について調査をおこなう。
2. 1989-2000 年までの過去 10 年間の再

発 ALL 症例の予後の 2006.7.17 現在での再解析を行い、REZ BFM2002 をはじめとする諸外国の成績との比較をする。

3. JPLSG の I-BFM 加入とともに再発 ALL 委員会も I-BFM-SG の Resistant Disease 委員会の正式なメンバーとして、議論に参加し、国際的な協力と情報収集・提供を続ける。
4. I-BFM の国際的な治療研究に参加するかどうかを議論する。REZ BFM 2002 を日本の実情にあうように一部修正する。
5. プロトコール作成にあたり低・中間危険群 S1・2 と高危険群である S3/4 を分割するかどうかを議論する。
6. REZ BFM においても成績が不十分である S3/4 群に対する試験治療について議論する。新薬を入れたレジメンも検討する。
7. 1997 年以降の ALL 再発例の CR2 での移植成績の解析に基づき、移植法の統一にむけて議論する。

#### C. 研究結果

1. 本邦および BFM の 95 年前後からの初発時治療の薬剤の種類と総投与量を比較した。使用薬剤量、特にアントラサイクリンの量にはある程度の差は認めるものの、使用薬剤の種類、骨格には大きな差はなかった。また、これらの治療研究から得られた治療成績の 5 年無イベント生存率(EFS)は 70~80%前後であり、ほぼ同等の治療成績であった。
2. 再発 ALL356 例の追跡調査を実施した。S1-S4 の症例数分布は BFM とほぼ同様であり、3 年の EFS は S1 51.5±12.5%, S2:40.6±3.8%, S3: 22.6±5.8%, S4:16.2±3.6%であった。第 2 寛解導入率は全体

では 74.8%で、リスク群別では S2:87.9%, S3:66.0%, S4:53.2%であった。(REZ BFM2002 S2:94.4%, S3:76.2%, S4:61.5%)。

3. 主任研究者の報告にあるように JPLSG が I-BFM の正式メンバーとなり、分担研究者も第 17 回 International BFM meeting (2006 4/28-4/30) の the resistant disease committee of I-BFM-SG にオブザーバーとして議論に参加し、I-BFM の総会において再発 ALL 委員会が the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG の正式メンバーとなることが承認された。第 6 回 I-BFM-SG の Resistant Disease 委員会中間報告集会において JPLSG 再発 ALL 委員会から “Relapsed childhood ALL in Japan”を発表した。
4. ドイツおよび近隣国を対象に作成された REZ BFM 2002 をイタリア、チェコ共和国等と同様に日本の実情にあうように修正、採用することが BFM の現・前委員長から承諾された。REZ BFM 2002 プロトコール全体を採用するか否かは、各国の判断によることが確認された。
5. JPLSG 委員会において低危険群・中間危険群(S1,2)に対するプロトコールと高危険群用とに分割することを決定した。ALL-REZ BFM95/96 では S1/S2 群の 8 年 EFS は S1:79±8%, S2:48±3%であり、採用は妥当であると結論し、S1/2 群に対するプロトコールコンセプトを作成、プロトコールレビューワーキングに提出した。
6. S3/4 群の日本での成績は 3 年 EFS で S3: 22.6±5.8%, S4:16.2±3.6%であった。BFM での成績も同程度であり、REZ BFM での治療は不十分であるとの結論となり、戦略を継続討議中である。