

I-BFMにおいても、S3/4を早期にクローズ(2008年改訂予定)してクロファラビンなどのPhase Iにあたる新薬を入れたレジメンの導入が検討されている。

7. 前年度の調査より 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。日本での造血幹細胞移植 (SCT) 実施率は海外と比較しても高く、第2寛解後の SCT 実施率は、全体で 63.1%、第2寛解を得られなかった症例も 59.0% が SCT を行っている。また、髄外単独再発群でも約 40% が SCT を受けていた。前処置、GVHD 予防法策定につき継続議論中である。

#### 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。本邦での S1 のうち、特に CNS 単独再発群の成績は諸外国の報告と比較して不良である。また、再発後の SCT 実施率が高いにもかかわらず成績は良好といえない。この成績の向上のために、国内で個別に行われていた再発後 ALL 治療を統一してインターグループ研究として行うことで科学的根拠を有する結果が得られることが期待される。

問題点として、特に予後不良と考えられる早期再発 ALL に対しては新規薬剤の導入が必要と考えられるが、諸外国で既に使用可能となっている薬剤の多くが国内ではまだ使用できない状態にある。新規薬剤の試験の早期開始など、体制の整備が必要と考えられる。場合によっては I-BFM をはじめとする諸外国の臨床試験そのものへの参加も視野に入

れるべきかもしれない。

#### E. 結論

低危険群・中間危険群に対する S1, S2 プロトコルを高危険群と分割して実施することが決定され、低危険群・中間危険群に対するプロトコルコンセプトが作成された。プロトコルレビューワーキングでの審議をへて再検討中であり、また、高危険群に対するプロトコル作成にむけて議論中である。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まだ実施されていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park, M.J, Katoh M, Minakami H, Kitoh T, Kojima S, Kawa K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. Leuk Res. 2007 In press.

2. 森口直彦、石田也寸志、加藤剛二、鬼頭敏幸、篠田邦大、水江伸夫、西村真一郎、中畑龍俊 小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討 日本小児血液学会雑誌 2007 21 : 19-24.

##### 2. 学会発表

1. Ogawa C, Gotoh H, Iguchi A, Kikuta A, Kitoh T, Koh K, Kumamoto T, Matsushita T, Ota S, C, Okada K, Nagatoshi Y, Horibe K Relapsed childhood ALL in Japan, The resistant Disease Committee of JPLSG and JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia /Lymphoma Study Group. at Ermelo, the Netherlands 6th Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG January 19, 2007

2. Kitoh T, Mukai K, Amano K, Hori T, Tsurusawa M, Ogawa A, Asami K, Kikuta A, Horikoshi Y, Mimaya J, Iizuka S, Hatae Y, Chin M, Mugishima H, Matsushita T, Kamitamari A, Shiga Medical Center and the Children's Cancer and Leukemia Study Group in Japan, Expression of the Asparagine synthetase predicts survival in acute myeloid leukemia. 5th Bi-annual Symposium on Childhood Leukemia Noordwijkerhout The Netherlands. May 1. 2006
3. 太田 茂、今井剛、江川雅章、鬼頭敏幸、多賀 崇、寺尾敦史、中洲 敏 滋賀県における小児がん登録の試み 2006.11.25 大阪市 第22回日本小児がん学会 小児がん登録キャンペーンシンポジウム 口演
4. 滋賀県立小児保健医療センター 小児科、検査科 鬼頭敏幸 座長: JPLSG 学術講演会 【講演II】 『 Treatment of Childhood relapsed ALL: 20 years experience of the ALL-REZ BFM Study Group 』 Arend von Stackelberg, M.D. Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK 平成17年10月8日(土) 17:45-18:45

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

小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 多和昭雄 国立病院機構大阪医療センター小児科 医長

研究要旨 小児急性骨髄性白血病（AML）の標準的治療法を確立すべく、Down 症候群に発症した AML については「AML-D05 研究」、急性前骨髄球性白血病（APL）については「AML-P05 研究」を行い、その他の AML に対しては遺伝子染色体異常と初期治療反応性にに基づいたリスク因子で層別化治療を行う臨床試験「AML-05 研究」を行うこととした。本年度は「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-P05」の登録を平成 18 年 4 月 1 日から、「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験 AML-05」の登録を 11 月 1 日から開始した。「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-D05」に関しては JPLSG プロトコールレビューワーキンググループにて検討中である。また、来年度の再発・難治例に対する治療法の確立に関する研究の前段階として AML99 研究における再発例の検討を行った。

A. 研究目的

小児 AML の治療成績をさらに向上させ、治療毒性の軽減をはかるために本邦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標準的治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）AML 委員会を中心に AML 共同治療研究会の AML99 研究、CCLSG AML 研究の解析結果および諸外国の小児 AML の臨床成績に基づき本邦の主要な白血病研究グループが参加する以下の 3 つの臨床試験を計画した。

1. 急性前骨髄球性白血病を対象とした「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-P05」を作成、平成 17 年 11 月 29 日、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た。平成 18 年 4 月 1 日

から各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上で症例の登録が開始された。

2. APL および Down 症候群に発症した AML を除く残りの de novo AML を対象とした「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する多施設共同後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-05」を作成、平成 18 年 6 月 29 日、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た。平成 18 年 11 月 1 日から各施設の IRB/倫理委員会の承認を得た上で症例の登録が開始された。

3. Down 症候群に発症した AML を対象とした「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第Ⅱ相臨床試験実施計画書 AML-D05」を作成、JPLSG プロトコールレビューワーキングに提出中である。

4. AML99 研究に登録された APL、ダウン症候群

を除く狭義の AML 240 例中、再発例 70 例について解析を加えた。

## C. 研究結果

### 1. 「小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験 AML-P05」

平成 18 年 4 月から 9 月までの 6 ヶ月間のモニタリング結果 (平成 18 年 9 月 30 日現在) について以下に述べる。

参加施設 165 施設中、施設 IRB の承認書が提出された施設は 72 施設 (44%) で、この間の登録症例数は 3 例であった。全例生存中で 3 例中 2 例は治療中、1 例は寛解導入第 2 相終了後完全寛解が得られず中止となっている。Grade 4 の有害事象は寛解導入中の DIC に伴う fibrinogen の低下の 1 件のみで予期されるものであった。また、Grade 3 の感染症、凝固障害も認められたがこれらも予期されるものであり、有害事象による中止例はなかった。プロトコル逸脱例はなかった。このモニタリングについては効果安全性評価委員会が開催され、IRB の承認が得られている施設が少ない点が指摘されたが、研究の遂行に関しては問題なしとの判断がされている。

### 2. 「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験実施計画書 AML-05」

モニタリングは通常 6 ヶ月ごとに行われるが、今回 AML-05 プロトコルには以前に使用経験のないシタラビン大量療法とミトキサントロンを組み合わせた治療コースがあるため、安全性を担保するため 3 ヶ月ごとのモニタリングをおこなっている。そこで、現在作成中の平成 18 年 11 月から平成 19 年 1 月までの 3 ヶ月間のモニタリングレポート (平成 19 年 1 月 31 日現在) にそって以下にのべる。

参加施設 175 施設中施設 IRB の承認書が提出された施設は 66 施設 (38%) で、この間の登録症例数は 13 例であった。1 例がプロトコル治療中に死亡、1 例が寛解導入療法 2 後も完全寛

解にならず中止となっている。残り 11 例は治療中で前述の非寛解例をふくめ生存中である。平成 19 年 4 月に効果安全性評価委員会が開催され、この内容について検討される予定である。

死亡は緊急報告の対象であり、施設研究責任者から速やかに「AML-05」研究代表者に報告された。研究代表者から効果安全性評価委員会における審査の要請がなされ、委員会からは AML 委員会の「治療と死亡の関連性は低い」との評価は妥当であり、研究継続可との報告を受けた。

### 3. 「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第 II 相臨床試験実施計画書 AML-D05」

研究計画書を作成し、JPLSG プロトコルレビューワーキンググループに提出、現在検討中である。来年度早々には日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会に提出し審査を受ける予定である。

### 4. AML99 研究における再発例の検討

再発例は Low risk (LR) 群 29 例、Intermediate risk (IR) 群 34 例、High risk (HR) 群 7 例の計 70 例であった。LR、IR、HR 各群および全体の再寛解導入率は 62%、44%、0%、47%で、再発後の 3 年生存率は 57%、35%、0%、39%であった。予後因子を検討したところ第 1 寛解期間 1 年未満、初回寛解導入療法で M2 あるいは M3 marrow、再寛解導入不能、FLT3/ITD 陽性が予後不良因子であることが明らかとなった。第 2 寛解で移植が行い得た 29 例の 3 年生存率は 70%と良好であった。

## D. 考察

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) AML 委員会を中心に本邦の主要な白血病研究グループが参加する「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の 3 つの臨床試験を計画した。このうち「AML-P05」、「AML-05」は日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会承認され、各施設の

IRB/倫理委員会の承認を得た上での症例登録が開始されている。平成19年2月28日現在での登録症例数は「AML-05」が17例と登録開始後4ヶ月としては良好な集積状況であり大きな問題もなく順調に進捗している。「AML-P05」の登録症例数は6例と予測を下まわっているが、施設IRBの承認状況も2月28日現在で69%と上昇してきており今後症例数の増加が期待される。「AML-D05」に関しては、来年度中に登録が開始される予定である。再発例・難治例に関してはフルダラビン、ゲムツズマブオゾガマイシン(GO)などの新薬の使用も考慮されるため、AML99登録例の情報だけでは不十分と考えられる。AML99研究のクローズ後の症例についての解析、GOの使用成績調査等を行う予定である。

これらの臨床試験計画はJPLSGプロトコールレビューワーキンググループ、JPLSGデータセンター等の全面的な協力を得て作成されたものである。「AML-P05」、「AML-05」の試験実施にあたっては有害事象、症例集積のモニタリングなどJPLSGデータセンターが中心的役割を担っている。

「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の試験実施により、小児AMLに対するより安全でかつ有効な標準的治療法の確立に貢献するエビデンスが得られると考えている。次の段階として、再発例・難治例の治療研究を具体化する予定である。

#### E. 結論

「小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同後期第II相臨床試験 AML-P05」、「小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する多施設共同後期第II相臨床試験 AML-05」の症例登録が開始された。AML-D05研究も次年度から開始の予定であり、再発例・難治例の治療研究も計画中である。今後の成果が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I and Hayashi Y  
*KIT* mutation, 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* 107:1806-1809, 2006
2. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M and Tsukimoto I  
Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia  
*Pediatr Blood Cancer* 48:393-398, 2007
3. Inukai T, Hirose K, Inaba T, Kurosawa H, Hama A, Inada H, Chin M, Nagatoshi Y, Ohtsuka Y, Oda M, Goto H, Endo M, Morimoto A, Imaizumi M, Kawamura N, Miyajima Y, Ohtake M, Miyaji R, Saito M, Tawa A, Yanai F, Goi K, Nakazawa S and Sugita K  
Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia : frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19  
*Leukemia* 21:288-296, 2007
4. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I and Hayashi Y  
No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group  
*Leukemia* 2007 Feb 22 [ Epub ahead of print ]

5. 多賀 崇、富澤大輔、多和昭雄  
小児急性骨髄性白血病治療 —最近の戦略  
と今後の課題—  
日本小児血液学会雑誌 20/2:84-94, 2006
6. 多和昭雄  
小児の治療指針 急性骨髄性白血病  
Acute myeloid leukemia ( AML )  
小児科診療 69/Suppl. :466-469, 2006
7. 多和昭雄  
急性骨髄性白血病 ( AML )  
今日の小児治療指針 第 14 版  
大関武彦、古川 漸、横田俊一郎 編 医  
学書院 p425-427, 2006
8. 多和昭雄  
小児疾患の診断治療基準 急性骨髄性白血  
病 acute myeloid leukemia  
小児内科 38/Suppl. :545-546, 2006
2. 学会発表
1. 嶋田明、市川仁、花田良二、多和昭雄、本郷輝明、迫正広、森本哲、堀部敬三、月本一郎、滝智彦  
小児 inv(16)-急性骨髄性白血病における  
KIT 遺伝子変異はまれである  
第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血  
液学会合同総会 2006 年 10 月 福岡
2. 多和昭雄  
急性骨髄性白血病ガイドライン  
第 48 回日本小児血液学会 2006 年 11 月  
大阪
3. 多和昭雄  
慢性骨髄性白血病ガイドライン  
第 48 回日本小児血液学会 2006 年 11 月  
大阪
4. 嶋田明、滝智彦、田淵健、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀  
小児 AML における遺伝子異常の解析、AML99  
解析からわかったこと  
第 48 回日本小児血液学会 2006 年 11 月  
大阪
5. 中山秀樹、田淵健、多和昭雄、森本哲、小林良二、花田良二、今泉益栄、林泰秀、嶋田明、矢部普正、工藤寿子、浜本和子、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎  
小児 AML99 再発例の検討  
第 48 回日本小児血液学会 2006 年 11 月  
大阪
6. 工藤寿子、濱麻人、小島勢二、別所文雄、角南勝介、小林尚明、多和昭雄、月本一郎  
AML99 登録例におけるモザイクダウン症候  
群 3 症例の検討  
第 48 回日本小児血液学会 2006 年 11 月  
大阪
- 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

小児悪性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 本年度は「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験」(B-NHL03)、「小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II (LLB-NHL03) および stage III/IV (ALB-NHL03) に対する多施設共同後期第II相臨床試験」の3/4回目およびB-NHL03付随研究(B-NHL03 G-CSF)の2回目の定期モニタリングを実施した。LLB-NHL03とG-CSF研究では患者登録ペースは予定より低いままで推移しており、有効症例のリクルートが今後の検討課題である。未分化大細胞型リンパ腫を対象とした国際共同研究「ALCL99」は本年度でランダム化試験は終了した。新規研究題目である「再発B-NHL」および「ホジキンリンパ腫」は治療プロトコルの骨子が完成したので、来年度には治療研究プロトコルを小児血液学会の研究審査委員会に提出予定である。

研究協力者氏名

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  
角南勝介 成田赤十字病院小児血液腫瘍科  
部長  
菊地 陽 埼玉県立小児医療センター血液  
腫瘍科 副部長  
熊谷昌明 国立成育医療センター血液科医長  
森 鉄也 国立成育医療センター小児腫瘍科  
医長

験を日本小児白血病リンパ腫研究グループ  
(JPLSG)リンパ腫委員会のもとで実施してい  
る。

A. 研究目的

本研究の目的はわが国における小児悪性リンパ腫に対して毒性を軽減した治癒率の高い標準的治療法を確立し、全国の小児がん治療施設に根拠に基づいた医療 (EBM) を普及させることにある。

(1) JPLSG の「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験：B-NHL03」、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/II に対する多施設共同後期第II相臨床試験 (LLB-NHL03)、小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IV に対する多施設共同後期第II相臨床試験 (ALB-NHL03) およびB-NHL03付随研究(B-NHL03 G-CSF)の定期モニタリングを実施した。

(2) 欧州との国際共同研究として進行中の未分化大細胞型リンパ腫の臨床試験「ALCL99」を昨年と同様に実施した。

(3) 「再発 B-NHL」および「ホジキンリンパ腫」のこれまでのわが国での治療方法と治療成績の全国調査アンケートの解析を行った。

B. 研究方法

上記目的達成のためには明確な目標を持った質の高い大規模臨床試験の実施が必要である。このために小児悪性リンパ腫の90%以上を占める4大腫瘍（バーキットリンパ腫と大細胞型リンパ腫、リンパ芽球型リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫）を対象とした臨床試

C. 研究結果

(1)B-NHL03 研究

平成19年1月31日現在で累積登録症例数は99例で治療完了が60例、治療中が22例、プロトコル治療中止が17例である。治療中

止例は不適格症例8例、初期治療抵抗例2例、治療中の死亡2例、有害事象による中止2例、担当医判断3例であり、再発例は認めていない。2例の死亡例はいずれも感染症による敗血症ショックが死亡原因であり、この重大な有害事象は効果安全性評価委員会に報告すると同時に、参加全施設に通知文を送付し、今後の予防策を徹底するよう注意を喚起した。なお本研究にストッピングルールは定めていないが、予測治療関連死亡率は2-3%であり、予想範囲である。

#### (2) B-NHL03 付随研究

B-NHL03 の付随研究で進行例を対象とした G-CSF 研究の登録状況は、平成 19 年 1 月 31 日現在で総登録症例数が 18 例、対象進行例は 58 例（グループ 3 が 37 例、グループ 4 が 21 例）で登録率は 31%(18/58)である。不参加理由の施設アンケート結果では患者家族からの同意不能あるいは施設研究不参加がもっとも多く、40%前後を占めていた。

#### (3) ALB-NHL03 研究

平成 19 年 1 月 31 日現在で累積登録症例数は 50 例で、治療中が 37 例、プロトコール治療中止が 13 例である。治療中止例は不適格症例 9 例、初期治療抵抗例 2 例、再発 1 例、治療中の死亡 1 例である。死亡例は感染症による敗血症ショックが死亡原因であり、この重大な有害事象は効果安全性評価委員会に報告すると同時に、参加全施設に通知文を送付し、今後の予防策を徹底するよう注意を喚起した。なお本研究のストッピングルールは初期登録 10 例中 3 例以上の死亡である。

#### (4) LLB-NHL03 研究

平成 19 年 1 月 31 日現在で累積登録症例数は 3 例で、治療中が 1 例、プロトコール治療中止が 2 例である。

#### (5) ALCL99 研究

平成 18 年 4 月に NY で中間解析結果が報告され、割付試験（ランダム化）は必要数に達したので中止し、今後の登録例はリファレンスアームで治療される。日本

からの登録数は 53 例で参加 12 国中 5 番目であるが試験開始から 2 年遅れの参加なので、その登録率は極めて高く評価されている。中間成績はほぼ予測に近いものであるが、詳細は今後の解析結果を待つ必要がある。

#### (6) 再発 B-NHL 研究

再発 NHL の WG を中心に実施した NHL 再発例のアンケート調査の解析結果を国内外の学会で報告した（G、研究発表参照）。また同 WG から B-NHL 再発例に対するリツキサンを組み込んだ化学療法レジメン原案が提出され、JPLSG リンパ腫委員会で検討・承認された。

#### (7) ホジキンリンパ腫研究

ホジキンリンパ腫の WG より治療レジメン原案が提出され、JPLSG リンパ腫委員会で検討・承認された。その概要は対象を再発リスクにより 3 群（高危険群、中間危険群、低危険群）にわけた層別化治療を行い、化学療法終了時に非寛解例には全例 IF 照射を実施するものである。

### D. 考察

#### (1) 進行中の研究

現在、「B-NHL03」、「B-NHL03 付随 G-CSF」、「LLB-NHL03」、「ALB-NHL03」の 4 つの臨床試験がオープン中である。参加希望施設の倫理委員会承認率は 90%近くに達しているが、各研究の症例登録率は ALB-NHL03 以外は予定ペースに達していない。特に「LLB-NHL03」の登録数は極めて少なく、事前の疫学的調査から予想された発症例数を大きく下回っているため、登録率を更に押し上げる努力が必要である。具体的には JPLSG に参加する 4 つの研究グループを通じて参加施設に全例登録治療の必要性を通知する。本年度は「B-NHL03」と「ALB-NHL03」の 2 つの臨床試験で計 3 例の治療関連死亡が発生した。いずれも敗血症に伴う死亡で予想範囲内での有害事象ではあるが、参加施設には改めて感染予防・支持対策を徹底するよう通知した。



## (2) 新規計画研究

小児再発 B-NHL とホジキンリンパ腫は共に治療計画の骨子が完成したので、来年度には臨床試験開始を目指している。

## E. 結論、

本年度は小児成熟 B 細胞性リンパ腫に対する臨床試験「B-NHL03」および小児リンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験「LLB/ALB-NHL03」が開始2年目を迎え、2回の定期モニタリングが実施された。試験の安全性に問題はなかったが、一部の研究では症例登録数の増加を図る対策が必要である。

新規治療研究の対象である再発 B-NHL およびホジキンリンパ腫の治療研究準備は順調に進行している。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1、論文発表

- ① 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
- ② Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol*. 85:36-40, 2007
- ③ Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 23:103-10, 2006

## 2、書籍

### ①. 鶴澤正仁 「悪性リンパ腫」

今日の小児治療指針 大関武彦、古川漸、横田俊一郎編 編 14 版 医学書院 2006 年 428-430 頁

## 3、学会発表

- ① Mori T, Takimoto T, Kikuchi K, Tabuchi K, R Kobayashi, Horibe K, Tsurusawa M. Treatment and outcome for recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma in Japan. 2nd International Symposium on Childhood Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma May 18-20, 2006 New York
- ② Fujita N, Mitsui T, Mori T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M. Relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia. : A retrospective analysis of registered cases in Japan. 2nd International Symposium on Childhood Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma May 18-20, 2006 New York
- ③ Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M. Relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma: A retrospective analysis of registered cases in Japan. 2nd International Symposium on Childhood Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma May 18-20, 2006 New York
- ④ 鶴澤正仁: 悪性リンパ腫 第50回東海小児がん研究会 25周年記念シンポジウム 2006年8月19日 名古屋
- ⑤ 森鉄也、瀧本哲也、藤田直人、三井哲夫、稻田浩子、堀部敬三、鶴澤正仁:再発小児未分化大細胞性リンパ腫に対する造血幹細胞

移植の有用性: JPLSG 再発リンパ腫研究 第  
68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学  
会合同総会 2006 年 10 月 7 日 福岡

⑥ 三井哲夫、森鉄也、藤田直人、稲田浩子、  
堀部敬三、鶴澤正仁: 小児再発・治療抵抗性  
リンパ芽球性リンパ腫—本邦における後方  
視的研究、第 68 回日本血液学会・第 48  
回日本臨床血液学会合同総会 2006 年 10  
月 8 日 福岡

⑦ 藤田直人、森鉄也、三井哲夫、稲田浩子、  
堀部敬三、鶴澤正仁: 再発・治療抵抗性小児  
B 細胞性リンパ腫の後方視的研究、第 68 回  
日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合  
同総会 2006 年 10 月 8 日 福岡

⑧ 鶴澤正仁: 悪性リンパ腫 第 48 回日本  
小児血液学会 特別委員会セッション: 「白  
血病診療ガイドライン」2006 年 11 月 25  
日大阪

#### 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

小児造血器腫瘍に対する晩期毒性を軽減した造血幹細胞移植前処置法開発に関する研究

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 部長

研究要旨:血液悪性腫瘍性疾患に対する造血細胞移植はそれが化学療法不応性な場合にも治療効果が認められる場合も多くその確立からすでに30年以上経過している。しかしながらこれまでに施行された骨髄破壊的前処置では移植後に種々の短期的または長期的合併症が少なからず認められるため近年骨髄非破壊的前処置を施行することによってその合併症軽減が試みられ始めている。今回我々は小児急性白血病症例に対する造血細胞移植施行に際し、骨髄非破壊的前処置を行って良好な経過が得られ、今後それが発展しうる可能性が示唆されたので報告する。

A. 研究目的

小児急性白血病に対して造血細胞移植が必要な場合にはこれまでそのほとんどの症例において骨髄破壊的前処置が実施されてきた。それは移植直前に致死量の化学療法剤もしくはそれと致死線量の全身放射線照射を行って患者骨髄中の白血病細胞を根絶し、無形成となった骨髄の造血再建のためにドナーから造血細胞を移植するものであった。しかしながらその骨髄破壊的前処置によって種々の短期的および長期的合併症が少なからず出現し、特に長期生存が得られた患者においてはそれがQOL低下の大きな原因となっている。この合併症としては短期的には感染症、粘膜障害、間質性肺炎、肝中心静脈閉塞症、等であり、長期的には不妊、成長障害、歯牙発育障害を生じる場合が多い。それに対して骨髄非破壊的前処置にて施行した造血細胞移植においてはそれらの合併症発症率を低減させることが期待される。そのため当科において11例の小児急性白血病に対して従来の骨髄破壊的前処置よりも強度を低減して非血縁者間骨髄移植を行い、その効果および合併症につき検討した。

B. 方法

1. 症例:対象となる症例はALL7例、AML4例

であり、年齢は1歳から15歳の中央値7歳、男児5例、女児6例であった。初発時の分子生物学的性状としてMLL遺伝子再構成が4例、E2A/PBX1が1例、SIL/TAL1が1例、PML/RARAが1例であった。移植時の病期はALL、AMLのそれぞれにおいて早期(第一、二寛解期症例)と進行期症例(第三寛解期以降)は5例と2例および2例と2例であった。

2. 移植前処置およびGVHD予防: Fludarabine 120-160mg/m<sup>2</sup>, Melphalan 160-180mg/m<sup>2</sup>, Cytosine arabinoside 4g-12g/m<sup>2</sup>を投与した。またGVHD予防には短期MethotrexateおよびFK506(prograf)を投与した。
3. 移植細胞数:移植細胞数は2.27-7.40x10<sup>7</sup>/kg(中央値4.00)であった。
4. HLA:患者とドナーのHLAは血清学的およびDNA typingにて一致であった。
5. 親権者の同意:移植に際しては親権者の同意が文書で得られた。
6. 倫理面:本移植症例の経過につき公表される際には匿名化されるため倫理面での問題はないと考えられる。

### C. 研究結果

1. 生着:移植後の生着は早期死亡の1例を除く10例に認められた。また好中球数回復日数は14-20日であった。
2. GVHD:急性GVHDはII度以上が5例、慢性GVHDが4例(限局型1例、全身型3例)であった。
3. 再発:移植後の再発はALLの2例(共に移植後2ヶ月)とAMLの1例(移植後9ヶ月)の計3例に認められた。
4. 非再発死亡:移植後の合併症死亡はAspergillosisで死亡した1例であった。
5. 生存:移植時病期別では早期症例7例中6例、進行期4例中1例が移植後49-70ヶ月(中央値60ヶ月)を経て無病生存中である。
6. 死因:移植後4例が死亡しており、その死因は1例が真菌症、3例が再発であった。
7. 移植後の内分泌学的状態:移植時にすでに思春期にあり、生理の発来の見られていた2例の女兒においては移植後まもなく生理が再来し、血中のFH、FSH、E2の値もほぼ正常であった。

### D. 考察

本移植においては従来骨髄破壊的前処置で用いられた busulfan や全身放射線照射を行わず非血縁者間骨髄移植を実施した。その結果、従来の骨髄破壊的前処置を用いた移植と比較して生着率はほぼ同等であり、移植後の短期的合併症は軽度であった。また移植後に生理が再来する症例もみられることより従来の骨髄破壊的移植と異なって内分泌学的異常も軽度であることが期待できた。また抗腫瘍効果としては早期症例では7例中6例が、また進行期症例では4例中1例が無病生存と従来の移植と大きく異なることはなかった。しかしながら急性および慢性 GVHD はやや高い傾向があり今後注意が必要であると考えられた。

### E. 結論

今後は本研究で行ったような強度を減じた造血細胞移植の実施によって移植後の短期的および長期的な合併症低減に努めることが重要であり、その際には抗腫瘍効果も減じることのないようにすることも考慮すべきである。今後は症例を増やして検討すべきと考えられる。

### F. 健康危険情報:なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

加藤剛二

日本の小児移植医療の現状と課題—造血幹細胞移植

小児内科 38:2022-2030、2006

#### 2. 学会発表

加藤剛二、

第28回日本造血細胞移植学会総会  
造血幹細胞移植後の予防接種

2006.2.24、東京

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

平成 16 年度（2006 年度）地区別会議実施計画表

※ 地区別会議の開催場所は、原則として、各支部の事務所又は支部長宅とする。

地区	開催日時	会場	出席者	開催場所
1	平成16年9月13日(水)	19:00-21:00	支部長 10名	支部事務所
2	平成16年9月13日(水)	19:30-21:00	支部長 10名、事務職員 1名	支部事務所
3	平成16年9月15日(金)	20:00-22:00	支部長 10名、事務職員 1名	支部事務所
4	平成16年9月15日(金)	19:30-20:30	支部長 10名	支部事務所
5	平成16年9月15日(金)	17:30-18:40	支部長 10名、事務職員 1名	支部事務所
6	平成16年9月15日(金)	18:00-19:00	支部長 10名	支部事務所
7	平成16年9月15日(金)	19:00	支部長 10名	支部事務所
8	平成16年9月15日(金)	20:00-22:00	支部長 10名、事務職員 1名	支部事務所

### Ⅲ. 会議記録

# 平成18年度（2006年度）堀部班会議実施記録

※ JPLSG会議の実施記録は「JPLSG会議、セミナー運営」のページに記載されており、そちらをご参照ください。

実施	日付	時間	会議名	開催地	東京
済	平成18年5月12日（金）	19:00～21:00	長期フォローアップ研究打合せ	品川イーストワンタワー会議室1	東京
済	平成18年6月3日（土）	19:30～21:00	堀部班 分子診断の標準化に関する打合せ会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1階 JPLSG データセンター	名古屋
済	平成18年6月3日（土）	20:00～22:00	第7回堀部班 RIST に関する臨床試験準備会（FM-05）	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1階 JPLSG データセンター	名古屋
済	平成18年6月16日（金）	15:00～18:30	第1回平成18年度堀部班会議	国立病院機構名古屋医療センター 外来管理棟5階講堂	名古屋
済	平成18年6月17日（土）	17:30～18:40	堀部班免疫 WG:AML マーカー診断検討会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1階 JPLSG データセンター	名古屋
済	平成18年8月12日（土）	16:00～19:00	第1回堀部班倫理問題検討ワーキンググループ会議	東京八重洲ホール514会議室	東京
済	平成18年9月4日（月）	13:00～	第8回堀部班免疫診断ワーキンググループ会議	日本バクトン・ディッキンソン（株） 大会議室	東京
済	平成18年9月9日（土）	20:00～22:00	第2回堀部班倫理問題検討ワーキンググループ会議	品川プリンスホテル エグゼクティブ タワー5階ルビーサファイヤ	東京

済	平成18年10月1日(日)	11:00~15:00	第3回堀部班倫理問題検討ワーキンググループ会議	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1階会議室	名古屋
済	平成18年10月22日(日)	8:30~16:30	平成18年度中畑班・堀部班合同班会議	国立病院機構名古屋医療センター附属 看護助産学校5階合同講義室	名古屋
済	平成18年12月17日(日)	16:00~18:30	第4回堀部班倫理問題検討ワーキンググループ会議	東京八重洲ホール813会議室	東京
済	平成19年2月24日(土)	13:00~15:00	第2回JPLSG分子・細胞遺伝学的診断委員会	リーガロイヤルホテル大阪 6階 「扇の間」	大阪
済	平成19年3月3日(土)	17:00~20:00	第5回堀部班倫理問題検討ワーキンググループ会議	東京国際フォーラム会議室G503	東京
済	平成19年3月30日(金)	13:00~17:00	第9回堀部班免疫診断ワーキンググループ会議	東京国際フォーラムG607	東京

平成18年度(2006年度)JPLSG会議実施記録

実施	日付	時間	会議名	開催地
済	平成18年4月1日(土)	13:00~17:00	第27回JPLSGリンパ腫委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム
済	平成18年4月8日(土)	14:00~15:00	第6回JPLSG乳児白血病委員会	東京プリンスホテル内会議室
済	平成18年4月9日(日)	10:00~15:00	第15回JPLSG運営委員会	協和発酵工業株式会社本社5F 第一会議室
済	平成18年5月14日(日)	10:00~16:00	第6回JPLSG長期フォローアップ委員会	東京国際フォーラム会議室6406
済	平成18年5月25日(木)	16:00~18:00	第7回JPLSG乳児白血病委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム
済	平成18年5月26日(金)	17:00~19:00	第5回JPLSGHLH委員会	品川インターシティ会議室4
済	平成18年6月4日(日)	13:30~16:00	第11回JPLSG再発ALL委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム
済	平成18年6月4日(日)	13:00~16:00	第22回JPLSGAML委員会	国立病院機構名古屋医療センター 外来管理棟4F 第二会議室
済	平成18年6月10日(土)	11:00~15:00	第28回JPLSGリンパ腫委員会	東京国際フォーラム会議室6601
済	平成18年6月16日(金)	18:30~21:00	第16回JPLSG運営委員会	国立病院機構名古屋医療センター 外来管理棟4階第一会議室
済	平成18年6月17日(土)	7:00~8:00	第7回JPLSGALL委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム
済	平成18年6月17日(土)	8:15~9:15	第6回JPLSG代議員会	国立病院機構名古屋医療センター附属 看護助産学校5階合同講義室
済	平成18年6月17日(土)	14:00~17:00	第3回JPLSG研究会	国立病院機構名古屋医療センター附属 看護助産学校5階合同講義室



済	平成18年6月17日(土)	17:10~17:40	第12回JPLSG Ph1ALL 委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム	名古屋
済	平成18年7月17日(月)	13:00~16:00	第12回JPLSG 再発 ALL 委員会	東京国際フォーラム6603	東京
済	平成18年9月1日(金)	18:00~21:00	第8回JPLSG ALL 委員会	東京八重洲ホール413 会議室	東京
済	平成18年9月2日(土)	13:00~15:00	第2回JPLSG CML 委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム	名古屋
済	平成18年9月8日(金)	16:00~19:00	2006年度JPLSG リンパ腫委員会 検討委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1F 会議室	名古屋
済	平成18年9月9日(土)	13:00~16:00	第13回JPLSG Ph1ALL 委員会	聖路加国際病院会議室	東京
済	平成18年10月1日(日)	13:00~17:00	第29回JPLSG リンパ腫委員会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3F カンファレンス ルーム	名古屋
済	平成18年10月6日(金)	18:30~21:30	第23回JPLSG AML 委員会	福岡国際会議場 4階405	福岡
済	平成18年10月6日(金)	18:00~21:00	第3回JPLSG CML 委員会	三鷹ホール	福岡
済	平成18年10月7日(土)	18:00~20:00	第13回JPLSG 再発 ALL 委員会	三鷹ホール「ルビー」	福岡
済	平成18年10月7日(土)	18:00~20:00	第14回JPLSG Ph1ALL 委員会	東京第一ホテル福岡	福岡
済	平成18年10月20日(金)	17:00~19:00	JPLSG AML 委員会 Dr.Kaspers ミーティング	名古屋観光ホテル	名古屋
済	平成18年10月21日(土)	13:00~15:00	第14回JPLSG 再発 ALL 委員会	名古屋銀行協会会館 404	名古屋
済	平成18年10月21日(土)	13:00~14:50	第17回JPLSG 運営委員会	名古屋銀行協会会館 403	名古屋
済	平成18年10月21日(土)	15:00~15:50	第7回JPLSG 代議員会	名古屋銀行協会会館 201	名古屋
済	平成18年11月3日(金)	10:00~16:00	第7回JPLSG 長期フォローアップ委員会	東京八重洲ホール A room	東京
済	平成18年11月18日(土)	14:00~16:00	AML-05 検体保存についての実務者説明会	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1F 会議室	名古屋
済	平成18年11月23日(木)	18:00~20:00	第8回JPLSG 乳児白血病委員会	大阪国際会議場 801 会議室	大阪
済	平成18年11月25日(土)	11:00~12:00	JPLSG リンパ腫委員会 ALB 早期維持療法の ブロック別治療開始基準に関する検討会	大阪国際会議場 第一会場前	大阪
済	平成18年11月25日(土)	18:00~20:00	第4回JPLSG CML 委員会	大阪国際会議場 804 会議室	大阪
済	平成18年11月25日(土)	18:00~20:00	第15回JPLSG 再発 ALL 委員会	大阪国際会議場 805 会議室	大阪

済	平成18年11月25日(土)	18:00~20:00	JPLSG AML-D05 WG 会議	大阪国際会議場 1102 会議室	大阪
済	平成18年12月16日(土)	11:00~16:00	第24回JPLSG AML 委員会	東京八重洲ホール 101 会議室	東京
済	平成18年12月17日(日)	12:00~16:00	第9回JPLSG ALL 委員会	東京八重洲ホール 813 会議室	東京
済	平成18年12月24日(日)	11:00~16:00	第18回JPLSG 運営委員会	東京国際フォーラム G507	東京
済	平成19年1月7日(日)	13:00~17:00	第16回JPLSG 再発 ALL 委員会	聖路加国際病院 本館5階 大会議室	東京
済	平成18年1月17日(水)	13:00~17:00	Ph1ALL 委員会打合せ	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1F JPLSG データセンター	名古屋
済	平成19年1月19日(土)	16:30~	JPLSG AML-D05 研究打合せ	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター1F JPLSG データセンター	名古屋
済	平成19年2月8日(木)	18:00~19:30	JPLSG AML 委員会 AML with multilineage dysplasia 症例検討会	東海大学医学部 血液診断室	神奈川
済	平成19年2月12日(月)	12:00~16:00	JPLSG リンパ腫委員会 ホジキンリンパ腫検討会	国立成育医療センター 8 階カンファレンスルーム	東京
済	平成19年2月17日(土)	18:00~21:00	第10回JPLSG ALL 委員会	三鷹ホール「シルバー」	福岡
済	平成19年2月24日(土)	19:30~22:00	第25回JPLSG AML 委員会	リーガロイヤルホテル大阪 6 階「扇の間」	大阪
済	平成19年2月25日(日)	12:00~17:00	第8回JPLSG 長期フォローアップ委員会	大阪国際会議場 804 会議室	大阪
済	平成19年3月4日(日)	13:00~16:00	第17回JPLSG 再発 ALL 委員会	東京八重洲ホール 413 会議室	東京
済	平成19年3月15日(木)	14:00~	JPLSG リンパ腫委員会 検討委員会	国立病院機構名古屋医療センター 名古屋臨床研究センター1F 会議室	名古屋
済	平成19年3月18日(日)	10:00~14:00	JPLSG 乳児白血病委員会 次期プロトコール検討委員会	東京国際フォーラム 406 会議室	東京
済	平成19年3月31日(土)	10:00~12:00	第6回JPLSG HLH 委員会	品川イーストワンタワー小会議室II	東京

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
 「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」  
 厚生労働省がん研究助成金

主任研究者 堀部敬三

「小児がん克服者の QOL と予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究」

主任研究者 岡村 純

成育医療研究委託費

「小児がん長期フォローアップ体制整備に関する研究」

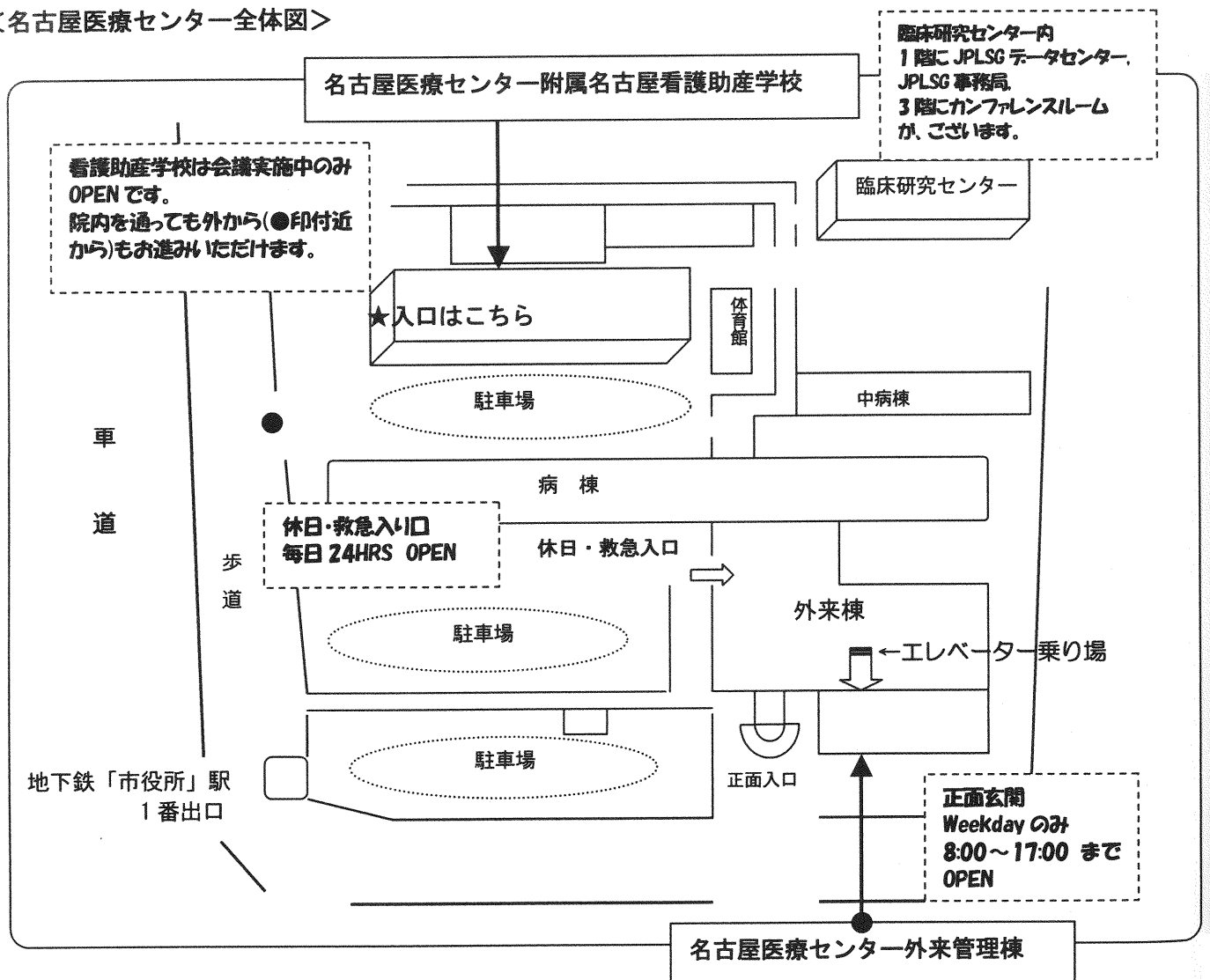
主任研究者 藤本純一郎

## 平成 18 年度 第 1 回 班 会 議 プ ロ グ ラ ム

日時:平成18年6月16日(金)～18日(日)

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂、附属名古屋看護助産学校合同講義室

### <名古屋医療センター全体図>



11:00~12:30 (CLOSED) 岡村班 班会議

場所: 国立病院機構名古屋医療センター第一会議室(外来管理棟5階)

-----

13:00~14:50 岡村班・藤本班・堀部班三班合同班会議

場所: 国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来管理棟5階)

座長 岡村 純(国立病院機構九州がんセンター臨床研究部)

1. 問題の背景と研究目的(15)

国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 岡村 純

2. 小児固形腫瘍の長期生存者とその家族の心理社会的状態に関する調査研究(10)

東北大学医学部小児外科 林 富

3. JPLSG 長期フォローアップ委員会の検討事項(20)

愛媛大学医学部小児科 石田也寸志

4. 小児がん克服者のための保険「ハートリンク共済」について(15)

新潟県立がんセンター新潟病院小児科 浅見恵子

5. 小児がん克服者の身体的晩期障害の検討-白血球治療とHCV感染-(10)

日本医科大学小児科 前田美穂

6. 小児がんサバイバーの QOL 尺度開発(15)

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部 掛江直子

東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野 上別府圭子

7. 小児がんの長期フォローアップ体制整備について(15)

国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

(休憩 10分)

15:00~16:30 堀部班 班会議

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来管理棟5階)

1. 総括、および国際共同研究の動向(15)

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

2. AML 治療研究(75)

座長 多和昭雄(国立病院機構大阪医療センター小児科)

1. AML99 最終報告(15)

東邦大学医学部第一小児科 月本一郎

神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科 田淵 健

2. AML-P05(10)

済生会横浜市南部病院小児科 高橋浩之

3. AML-05(15)

国立病院機構大阪医療センター小児科 多和昭雄

4. AML-D05(15)

滋賀医科大学小児科 多賀 崇

茨城県立こども病院小児科 工藤寿子