

たので、到着日または翌日に報告。

FLT3-ITD は1カ月以内を目標。陽性例はシークエンスを行うので3〜5週を要する。

- ・ 附随研究（キメラ遺伝子を用いたMRD）

現在までの登録症例数：15例

現在まで解析済みの検体数：30検体

AML委員会では染色体結果とキメラ遺伝子解析結果の中央診断を行う。

2) 各プロトコールにおけるMRDの推進と解析（出口隆生）

A) T-ALL

1) Day 8PB Blast

2) Day 33 BM 評価

3) Point 2(12w): MRD

フローによるMRDでは、プロトコール本体が未定であるため、まだ詰めた議論が行われてないが、末梢血中芽球数、Day 15、Day 33について検討を行う予定。治療介入には用いないが、結果のフィードバックについても検討していく予定。

B) 再発 ALL

Ig/TCR によるMRDを愛知医科大学小児科でやる予定。Blast 50%以下の時は初診時の結果を参照する必要あり。フローによるMRDでは、治療介入には用いず、観察研究を三重大学小児科で行う予定。

C) 乳児 ALL

*MLL-AF4*等のキメラ以外でもMRDが可能と思われる。マーカー、*Ig/TCR*等、今後次のプロトコールまでに海外のデータを収集する。フローによるMRDでは、次期研究への準備としてCD133などを用いた基礎的検討を三重大で実施中。

D. 考察

MRDは欧米では白血病の治療上重要とされており、JPLSGにおいても開始されたAML-05プロトコールでは、multiplex real-time PCRを初診時に国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センターで行い、キメラ遺伝子を用いたMRDも行っている。

AMLの中央診断が開始された。5人の委員に解析結果がFAXが送られ、メール討論を行い、治療の層別化までに診断が決定されることになった。診断の精度が高まり、臨床試験のレベルの向上に貢献すると思われる。

ALLにおいては、マーカーによるMRD解析は費用が安価である利点があるが、検体の送付方法、用いる抗体の選択、ゲーティングの仕方、感度の問題等の検討が必要である。プロトコール開始が予定されている再発ALLやT-ALLについてはMRDの実用化の検討を行っており、抗体の統一も含め標準化を3施設で検討している。

遺伝子を用いたALLのMRDでは、検索は愛知医科大学小児科で行い、費用の問題の検討が必要であり、業者も含めた精度管理の検討も必要と思われる。

E. 結論

今年度はAMLの中央診断とキメラ遺伝子によるMRDを行っており、これから開始される再発ALLとT-ALLのMRDの実用化について検討を行った。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ashihara E, Nakamura S, Inaba T, Taki T, Hayashi Y, Shimazaki C. A novel AF10-CALM fusion transcript in gamma/delta-T cell type lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 82 : 859-860, 2007
2. Shimada A, Ichikawa H, Taki T, Kubota C, Hongo T, Sako M, Morimoto A, Tawa A, Tsukimoto I, Hayashi Y. Low Frequency of KIT Gene Mutation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia with inv(16)(p13q22): A Study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 86 : 289-290, 2007
3. Furuichi Y, Goi K, Inukai T, Sato H, Nemoto A, Takahashi K, Akahane K, Hirose K, Honna H, Kuroda I, Zhang X, Kagami K, Hayashi Y, Harigaya K, Nakazawa S, Sugita K. Fms-like tyrosine kinase 3 ligand stimulation induces MLL-rearranged leukemia cells into quiescence resistant to antileukemic agents. *Cancer Res* 67 : 9852-9861, 2007
4. Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen Y, Hayashi Y. AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 29 : 666-667, 2007
5. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21 : 2258-2263, 2007
6. Nemoto N, Suzukawa K, Shimizu S, Shinagawa A, Takei N, Taki T, Hayashi Y, Kojima H, Kawakami Y, Nagasawa T. Identification of a novel fusion gene MLL-MAML2 in secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome with inv(11)(q21q23). *Genes Chromosomes Cancer* 46 : 813-819, 2007
7. Shimada A, Taki T, Kubota C, Ito T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y; Japanese childhood AML cooperative study group. N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia* 21 : 2218-2219, 2007
8. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia* 21 : 1307, 2007
9. Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M,

- Park MJ, 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* 31: 1199-1203, 2007
10. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 50 : 264-269, 2008.
 11. Kawamura M, Kakù H, Taketani T, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. Mutations of GATA1, FLT3, MLL-partial tandem duplication, NRAS, and RUNX1 genes are not found in a 7-year-old Down syndrome patient with acute myeloid leukemia (FAB-M2) having a good prognosis. *Cancer Genet Cytogenet* 180 : 74-78, 2008.
 12. Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene* (in press)
 13. Shimada A, Kato M, Tamura K, Hirato J, Kanegane H, Takechi Y, Park MJ, Sotomatsu M, Hatakeyama S, Hayashi Y. Hemophgocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinemia which were caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: A case report and review of the literature *J Pediatr Hematol Oncol* (in press)
2. 学会発表
 - 1) 朴明子、滝智彦、嶋田明、外松学、滝田順子、五十嵐隆、花田良二、堀部敬三、林泰秀：T細胞型白血病におけるNOTCH1とP53遺伝子変異についての解析。第110回日本小児科学会学術集会 京都 2007.4
 - 2) 加藤元博、滝田順子、陳玉彦、山本豪、南谷泰仁、真田昌、滝智彦、小川誠司、林泰秀：小児骨髄性疾患におけるMolecular allelo-karyotyping。第4回JPLSG研究会 名古屋 2007.6.
 - 3) 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：小児急性骨髄性白血病におけるWT1の高発現はFLT3遺伝子変異と相関する。第4回JPLSG研究会 名古屋 2007.6
 - 4) 朴明子、滝智彦、鈴木信寛、小田慈、八木啓子、小林良二、原純一、堀部敬三、林泰秀：小児T-ALLとT-NHLにおけるNOTCH1遺伝子の解析と臨床的意義。第4回JPLSG研究会 名古屋 2007.6
 - 5) 城青衣、月本一郎、石井榮一、林泰秀、市川仁：マイクロアレイ解析により明らかとなった単球系AMLの発症年齢依存的な遺伝子発現と予後。第4回JPLSG研究会 名古屋 2007.6
 - 6) 滝智彦、清水大介、知念良顕、柳井文

- 男、滝田順子、迫正廣、林泰秀、谷脇雅史：同一の遺伝子が関与するキメラ遺伝子産物の多様性とその評価。日本人類遺伝学会第52回大会 東京 2007.9
- 7) 朴明子、滝智彦、小田慈、堀部敬三、林泰秀：小児 T 細胞型白血病における NOTCH1 細胞周期関連遺伝子の解析。第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 8) 小埜良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉：Hoxa9 と Ras-MAP キナーゼ系の協調作用が MLL 融合蛋白による急性白血病の発症に重要である。第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 9) 知念良顕、滝智彦、西田一弘、清水大介、奥田隆史、吉田直久、小林千恵、小池和俊、土田昌宏、林泰秀、谷脇雅史：バブル PCR 法を応用した新しいキメラ転写産物同定法による t(2;21) を有する T-ALL からの AML1-LAF4 融合遺伝子の単離。第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 10) 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：単球系および MLL 遺伝子再構成急性骨髄性白血病における発症年齢依存的な遺伝子発現。第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 11) 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：急性骨髄性白血病における WT1 mRNA の高発現は FLT3 遺伝子変異と相関する。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 12) 小埜良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉：MLL 融合蛋白は Ras-MAP キナーゼ系の活性化と相乗的に協調して急性白血病を発症する。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 13) 滝田順子、加藤元博、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、陳玉彦、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：高密度アレイを用いた乳児白血病の網羅的なゲノム・エピゲノム解析。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 14) 知念良顕、滝智彦、西田一弘、清水大介、奥田隆史、吉田直久、小林千恵、小池和俊、土田昌宏、林泰秀、谷脇雅史：バブル PCR 法を応用した新しいキメラ転写産物同定法による t(2;21) を有する T-ALL からの AML1-LAF4 の同定。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 15) 滝智彦、清水大介、知念良顕、柳井文男、迫正廣、滝田順子、林泰秀、谷脇雅史：切断点集中領域の外側に切断点を有する MLL 再構成陽性白血病症例の解析。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 16) 朴明子、滝智彦、小田慈、八木啓子、小林良二、鈴木信寛、原純一、堀部敬三、林泰秀：小児 T 細胞型白血病における NOTCH1 遺伝変異についての解析と臨床的意義。第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 17) 陳玉彦、加藤元博、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、滝田順子、五十嵐隆、小川誠

- 司、林泰秀：最新のマイクロアレイ技術を用いた若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 18) 大西宏明、吉野浩、滝智彦、滝田順子、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、谷脇雅史、林泰秀、渡邊卓、別所文雄：MLL- p 300 キメラ遺伝子を認めた二次性白血病の 1 例。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 19) 林泰秀、嶋田明、朴明子：小児造血器腫瘍におけるチロシンキナーゼの臨床的意義。第 45 回癌治療学会総会 京都 2007.10
- 20) Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M : Cloning of AML1-LAF4 fusion gene in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 21) Park MJ, Taki T, Suzuki N, Oda M, Yagi K, Kobayashi R, Hara J, Horibe K, Hayashi Y : CDC4 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-Hodgkin's lymphoma; a Japan Association of Childhood Leukemia Study Group. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 22) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H : Age-associated difference in gene expression of pediatric myelo-monocytic and MLL-rearranged AML. 第 49 回アメリカ血液学会 (ASH) アトランタ 2007.12
- 23) Takita J, Kato M, Nakamura F, Chen Y, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Taki T, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S : High-resolution analyses of genetic and epigenetic aberrations in infant leukemia with MLL rearrangement. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 24) 富澤大輔、磯山恵一、小原明、福島啓太郎、金子隆、加藤陽子、野口靖、太田節雄、嶋田博之、矢部普正、康勝好、真部淳、林泰秀、花田良二、土田昌宏：1 歳の小児急性リンパ性白血病の臨床像及び治療成績の検討：東京小児がん研究グループ(TCCSG)からの報告。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 25) 高橋浩之、小原明、齋藤正博、福島敬、梶原道子、小嶋靖子、菊地陽、小川千登世、前田美穂、塩原正明、康勝好、真部淳、林泰秀、花田良二、土田昌宏：急性リンパ性白血病の染色体・遺伝子異常と予後：TCCSG ALL L95-14・L99-15 研究。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 26) 清河信敬、藤本純一郎、田口智子、塩沢裕介、斉藤洋平、大喜多肇、梶原道子、福島敬、河崎裕英、犬飼岳史、牧本敦、真部淳、康勝好、小原明、林泰秀、花田良二、土田昌宏：東京小児がん研究グループ ALL 治療第 16 次研究 (TCCSG LO4-16/06-16) におけるマーカー中央診断。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

27) 城青衣、嶋田明、月本一郎、五十嵐隆、林泰秀、市川仁：DNA マイクロアレイによる AML99 登録 130 症例の網羅的遺伝子発現解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

林泰秀：小児 T-ALL と T-NHL における NOTCH1 と CDC4 遺伝子の解析と臨床的意義。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

28) 加藤元博、滝田順子、陳玉彦、中村文彦、山本豪、南谷泰仁、真田昌、康勝好、井田孔明、古屋彩夏、滝智彦、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：乳児白血病における網羅的エピゲノム解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許所得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

29) 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：急性骨髄性白血病の化学療法後の WT1 mRNA の高発現は FLT3 遺伝子変異および予後と相関する。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

30) 陳玉彦、加藤元博、滝田順子、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、林泰秀、五十嵐隆、小川誠司：若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

31) 川村眞智子、賀来秀文、滝智彦、林泰秀：JAK2 遺伝子が転座に関与した t(9;17)(p24;q23) をもつ急性リンパ性白血病 (ALL)。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12

32) 朴明子、滝智彦、鈴木信寛、小田慈、八木啓子、原純一、小林良二、堀部敬三、

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。平成 17 年度から成熟 B 細胞型リンパ腫(B-NHL)、リンパ芽球型リンパ腫(T 細胞性および B 細胞性、LBL)ならびに未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)の臨床試験が開始され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 20 年 2 月末までの集計では、中央診断された症例数は総数で 313 例であり、中央診断率が 96%であった。凍結組織や細胞など新鮮検体を保存できた症例数は 93 例で全体の 30%に留まった。診断の確認としての中央診断は十分に機能していると考えられた。また、診断の標準化が可能であったかどうかの検討では、B-NHL、LBL および ALCL では十分診断の標準化は可能と考えられたが、Hodgkin リンパ腫やマーカー発現が十分ではない、あるいは非定型的なマーカー発現を示す未分化な血液腫瘍では診断の標準化は現時点では困難であると考えられた。

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

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プ内での中央病理医会議での検討結果をふま

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)

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)でプロトコール適合性を決定する方針とした。また、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ー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1回開催した。また、持ち回り審査を2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20年2月末までの症例数の累計を表2および表3に示す。B-NHLおよびLBLについては、登録症例数が274例のところ、中央診断を実施した症例数が237例であった。なお、病理中央診断を実施しなかった37例の内訳は、骨髄

液等体液提出が26例、微小検体が3例、標本・体液等いずれの検体も未提出が8例であった。従って、この未提出8例を除くと、中央診断への提出は274例中266例、97%であった。一方、ALCLは登録症例90例のうち中央診断実施例が83例、標本未提出が7例で、中央診断提出は92%であった。これらをすべて合算すると、登録例は364例で中央診断への病理切片を含む検体提出は349例で提出率は96%に達する。

判定委員全員の合議による最終診断が終了している症例数は、B-NHLとLBLで118例、ALCLで73例の合計191例であった。最終診断の内訳を表2に示す。

表2 191例の最終診断内訳

B-NHL/LBLへの登録症例	
DLBCL	29
Burkitt	33
Mature B	3
B-ALL	2
B-LBL	9
T-LBL	34
LBL(nonT/B)	1
小計	111
Hodgkin	
EB-LPD	2
Myeloid Sarcoma	1
Biphenotypic	1
判定不能	2
小計	7
ALCL	
Cutaneous ALCL	62
	6
Hodgkin	
Perioheral T	4
	1
小計	73

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。凍結組織・細胞

の保存数は93例で中央診断提出数のうちの30%に相当する。

3) 診断の標準化に関する検討

本研究の開始にあたり、臨床試験の対象となる病型に関しては検索すべきマーカーの種類も含めて診断基準を明確にした。本年度までの検討で、基本的に診断の標準化は達成できたと考えられる。しかしながら、標本の質が不良で正確な情報が得られない場合、腫瘍細胞が極めて未分化なマーカー形質を示す場合、には現在の基準では対応しきれない。Hodgkin リンパ腫については専門家の間でも意見の一致を見ることが難しい場合も時にあるため、このことを念頭に置きながら標準化を進めるべきと思われる。

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。一部検体が微量で中央診断には使用できなかったものも含めると中央診断への検体提出率は96%に達した。従って、中央診断システムは十分に機能していると考えられる。また、わが国の小児リンパ腫症例の大部分が本研究が実施する臨床試験に登録されていると思われることから、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。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。

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。一方、ごく少数の非定型的なマーカー形質を示す症例の診断法は検討の余地がある。

中央診断が困難な場合の多くが質の低い標本のためであることは明確だが、この部分の標準化は極めて困難である。一昨年度よりMYC-FISHによる転座の有無の確認を導入してきたが、威力を発揮する場合もある。

判定委員全員による判定委員会の開催と最終診断作成の手続きは本年度は1回開催したのみ

であった。症例数の増加とともに持ち回り判定の回数が増え、また、不一致例が少なくなってきたことも背景となっている。しかしながら、プロトコール変更につながる病型変更の可能性も考えられるため、来年度以降には最終診断決定を促進する仕組みを考慮したい。

中央診断への提出率は95%を超える結果となったが、トランスレーショナルリサーチを推進するために必須の新鮮凍結検体の提出が30%に留まった。B-NHLやLBLを合計するとすでに登録例は300例に達する勢いであり、これらの多くで新鮮検体の収集が行われていれば速やかな研究への応用を図ることも可能であった。今後は、新鮮検体を収集できるシステム整備を進めるべきと考える。

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、提出率は96%に達した。
2. B-NHLとLBLについては診断の標準化が達成できた。
3. 新鮮検体の保存率は30%と低いままであった。

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) Suzuki K, Kiyokawa N, Taguchi T, Takenouchi H, Saito M, Shimizu T, Okita H, Fujimoto J. Characterization of monocyte-macrophage-lineage cells induced

from CD34+ bone marrow cells in vitro. *Int J Hematol.* 85(5):384-9, 2007.

3) Taguchi T, Takenouchi H, Shiozawa Y, Matsui J, Kitamura N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Takahashi T, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. Interleukin-7 contributes to human pro-B-cell development in a mouse stromal cell-dependent culture system. *Exp Hematol.* 35(9):1398-407, 2007.

4) Sato B, Katagiri YU, Miyado K, Akutsu H, Miyagawa Y, Horiuchi Y, Nakajima H, Okita H, Umezawa H, Hata J, Fujimoto J, Toshimori K, Kiyokawa N. Preferential localization of SSEA-4 in interfaces between blastomeres of mouse preimplantation embryos. *Biochem Biophys Res Commun.*, 364:838-43, 2007.

5) Nakata Y, Kondoh K, Fukushima S, Hashiguchi A, Dua W, Hayashia M, Fujimoto J, Hata J, and Yamada T. Mutated D4-guanine diphosphate-dissociation inhibitor is found in human leukemic cells and promotes leukemic cell invasion. *Exp Hematol.*, in press.

6) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A and Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol. Cell Biol.*, in press.

7) Tsuji Y, Kogawa K, Imai K, Kanegane H, Fujimoto J and Nonoyama S. Evans syndrome in a patient with Langerhans cell histiocytosis: possible pathogenesis of autoimmunity in LCH. *Int. J. Hematol.*, in press.

8) 115. Katagiri YU, Sato B, Miyagawa Y, Horiuchi Y, Nakajima H, Okita H, Fujimoto J, and Kiyokawa N. The detergent-insoluble microdomains, rafts, can be used as an effective immunogen. *Glycoconjugate J.*, in

press.

9) 中川温子、藤本純一郎。【診断に役立つ免疫組織化学】各臓器、疾患で用いられる抗体とその応用—小児腫瘍—。病理と臨床。25巻臨増221-228, 2007.

10) 藤本純一郎。症例解説：2006年度日本病理学会病理診断講習会より。リンパ芽球性リンパ腫と鑑別診断。病理と臨床。25:1174-5, 2007.

11) 清河信敬、藤本純一郎。小児固形腫瘍の分子生物学(その3):最新の知見。細胞処理と検体保存ならびに検体供給システム。小児外科。39(11):1266-71, 2007.

2. 学会発表

1) 104. 清河信敬、藤本純一郎、田口智子、塩沢裕介、斉藤洋平、大喜多肇、梶原道子、福島敬、河崎裕英、犬飼岳史、牧本敦、真部淳、康勝好、小原明、林泰秀、花田良二、土田昌宏。東京小児がん研究グループALL治療第16次研究

(TCCSGL04-16/06-16)におけるマーカー中央診断。第23回日本小児がん学会・第49回日本小児血液学会。平成19年12月14日-16日、仙台。

2) 103. 森鉄也、角南勝介、近藤健介、石井栄三郎、磯田健志、井田孔明、沖本由里、菊地陽、熊谷昌明、黒木文子、小林知恵、藤本純一郎、土田昌宏。小児リンパ芽球性リンパ腫に対するTCCSGNHL-T0105登録の治療成績：NHL-BFM90の有用性と大量MTX減量の可能性。第23回日本小児がん学会・第49回日本小児血液学会。平成19年12月14日-16日、仙台。

3) 102. 近藤健介、菊地陽、石井栄三郎、磯田健志、井田孔明、沖本由里、熊谷昌明、黒木文子、小林千恵、角南勝介、藤本純一郎、森鉄也、土田昌宏。成熟B細胞非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫に対するTCCSGNHL-B0105登録と治療成績。第23回日本小児がん学会・第49回日本小児血液学会。平成19年12月14日-16日、仙台。

4) 99. A. Morimoto, Sato T., Kobayashi R., Kamizono J., Kanegane H., Ohga S., Suzuki N.,

Ishii E., Fujimoto J., Wakiguchi H., Horibe K., Mizutani S., Mugishima H., Bessho F., Tsunematsu Y., Imashuku S., Japan LCH Study Group. Therapeutic Results of JLSG-02 Protocol Study for Multi-system Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) Patients: Interim Report. 23rd Histiocyte Society Annual Meeting. Cambridge, England, Sep. 23-25, 2007.

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 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 准教授

研究要旨 本年度は、昨年に引き続き欧米の長期FUシステムの情報収集と共有化、治療終了時の診断・治療のまとめフォーマット案の完成と普及、晩期合併症に関する翻訳本の出版、長期FU外来の普及、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。今後はフォローアップ健康手帳の開発、小児外科・脳外科・整形外科など外科系との連携強化を短期的な目標とし、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拠点施設の設定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（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（あいち小児保健医療総合センター 心療科）
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合併症について長期FUを可能にするシステム構築を検討する。JPLSGが対象としている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合併症

に関する情報を収集する。

2. 晩期合併症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まとめを作成するフォーマットを作成・流布する。また小児がん経験者・家族が長期FUの際に使用可能なフォローアップ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、国内での長期FU外来の普及をはかる。
5. 小児内分泌学会、産婦人科・泌尿器科医などとの連携の基盤作りを行い、晩期合併症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

I-BFM（International Berlin-Frankfurt-Munich）の Early and Late Toxicity Education Committee（ELTEC）の活動と連携し、北米 Childhood Cancer Survivor Study（CCSS）については、主任研究者の St. Jude 小児病院の Robison 博士と第23回日本小児がん学会（仙台）で情報を交換した。

2. 晩期合併症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い、監訳を長期FU委員メンバーで担当した。平成20年3月に『小児がん

経験者の長期フォローアップ—集学的アプローチ』という書名で日本医学館から出版され、小児がんの晩期合併症に関する本邦初の教科書として流布することが期待される。

3. 治療まとめのフォーマット

小児内分泌学会とも協議し、診断・治療内容と今後のフォロー計画を記載した図に示したような治療まとめフォーマット案を作成して、委員会施設で試行した後、JPLSG運営委員会の承認を経て、今後は全国で広く使用できるようにホームページ上でも公開する。

フォローアップ健康手帳については、母子手帳をイメージさせるような、小児がん経験者または家族が持ち歩き可能で有用な情報を書き込めるものを考えている。内容や装丁に関して詳細な議論をしており、来年度中には完成の予定である。

4. 長期FU外来の普及

1) 晩期合併症のriskに基づいた対応が重要であり、長期FUへの移行（特に高校生以上あるいは成人になってから）、長期FU外来のスタッフ・チームなどの問題が残っている。

2) 長期FU外来と拠点病院

長期FU外来を、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。厚生労働省研究班（藤本班）で長期FU外来拠点病院のモデル事業が開始されており、その活動と連携していく。

3) 今後の長期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「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）」が創設されたが、本年度はCCS委員長の成育医療センター横谷先生に長期FU委員会に参加していただき、講演をしていただき今後の共同活動に関して議論した。その他に荻窪病院泌尿器科大橋正和先生に男性不妊の

情報、東海大学小児科石黒先生に造血幹細胞移植後の晩期合併症（主に内分泌障害）に関して情報を交換した。

今後は固形腫瘍に関する情報交換のため、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、昨年に引き続き欧米の長期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・治療まとめ案の完成と普及、晩期合併症に関する翻訳書の出版、長期FU外来モデル事業（藤本班）への情報提供、長期FUに関する専門家ネットワーク強化であった。

本年度は泌尿器科医、内分泌科医（造血細胞移植後も含む）、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、来年度は整形外科医、脳外科医、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。

今後診断・治療まとめのフォーマットに関しては、実際に全国の治療施設で使用していただき必要であれば改訂を加えること、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。

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、晩期合併症に関する情報提供（シンポジウム開催や小冊子の作成）、フォローアップ健康手帳の開発、小児外科・脳外科・整形外科など外科系との連携強化を短期的な目標とし、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。

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、柳澤隆昭：総会記録ワークショップ 2 2 次がん、小児がん 44:120-121, 2007

2) 森口直彦、石田也寸志、加藤剛二、他：小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討、日本小児血液学会誌 21:19-24, 2007

3) 大園秀一、石田也寸志、栗山貴久子、浅見恵子、松下竹次、前田美穂、有瀧健太郎、石井栄三郎、吉成みやこ、石本浩市、堀部敬三：小児がん長期フォローアップ調査報告、日本小児科学会誌 111:1392-1398, 2007

4) 石田也寸志：ランゲルハンス細胞組織球症の晩期障害と関連腫瘍、日本小児血液学会学誌 21:289-295, 2007

5) 石田也寸志：小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症、日本小児科学会雑誌・2008 (印刷中)

6) 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

7) Okamoto H, Arai C, Shibata F, Toma T, Wada T, Inoue M, Tone Y, Ksahara Y, Koizumi S, Kamachi Y, Ishida et al : Clonotypic analysis of T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with severe combined immunodeficiency, Clinical and Experimental Immunology 148:450-460, 2007

8) Fukuda, M. Morimoto, T. Suzuki, Y. Shinonaga, C., Ishida, Y: Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. Brain Dev 29:644-648, 2007

9) Ishida Y, Ishimaru A, Tauchi H et al: Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency due to a newly recognized mutation presenting with renal failure in a one-year-old boy. Eur J Pediatr (2007 in press On-line 閲覧可)

10) 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』、別所文雄(編) (p133-142) 診断と治療社, 2007
11) Kikuchi A, Maeda M, et al : Moyamoya syndrome following childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 48: 268-272, 2007

12) Ozono S, Saeki T, Mantani T, et al : Factors Related to Posttraumatic Stress in Adolescent Survivors of Childhood Cancer and their Parents. Support Care Cancer.15:309-17,2007

13) 浅見恵子：小児がんトータルケア：社会的サポート(医療制度と小児がん経験者の保険など)、『新小児がんの診断と治療』別所文雄(編), p143-146, 2007

2. 学会発表

1) 石田也寸志：JPLSG 委員会での 長期フォローアップへの取り組み。第 50 回日本小児内分泌学会シンポジウム、2007 年 11 月、横浜

2) 石田也寸志：合同シンポジウム：小児がん経験者の長期フォローアップシステムの構築シンポジウム、イントロダクション、日本小児血液/小児がん学会。2007 年 12 月 14~16 日 (仙台)

3) 石田也寸志、本郷輝明、前田美穂、石本浩市、松下竹次。小児がん長期フォローアップガイドラインの作成、第 23 回日本小児がん学会 2007 年 12 月 14~16 日 (仙台)

4) Ozono S, Saeki T, Mantani T, Okamura H, et al: Family Functioning and Psychological Distress among Japanese Childhood Cancer Survivors and their Parents. 9th International Psychosocial Oncology Society (IPOS) Meeting 2007 London, UK (2007/9/17-20)

5) 大園秀一。医療者と小児がん経験者による医療情報の共有—治療サマリーの提案：第 49 回日本小児血液学会・第 23 回日本小児がん学会 学術集会シンポジウム 3 2007 年 12 月 14~16 日 (仙台)

6) 大園秀一、中川慎一郎、上田耕一郎他：家族機能認知に基づいた小児がん経験者と両親の家族タイピング 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007 年 4 月 20-22 日（京都）

7) 大園秀一、中川慎一郎、上田耕一郎他：家族機能認知に基づいた小児がん経験者と両親の家族タイピング：第 20 回日本サイコオンコロジー学会学術集会 2007 年 11 月 29-30 日（札幌）

8) 吉成みやこ他：造血幹細胞移植後の長期フォローの現況と今後の課題 第 49 回日本小児血液学会総会 2007 年 12 月 14-16 日、仙台

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 統括科長

研究要旨 昨年度から活動が開始され、昨年に引き続き B-pre. ALL とは異なる生物学的・臨床的特徴を有する T 細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)の治療研究を4グループ合同の多施設共同研究とし、具体的な研究課題とプロトコール内容について検討が行なわれた。平成17年12月に開催された小児白血病フォーラムのテーマは「T-ALL」であり、同フォーラムからの情報提供により、90年代に行なわれた本邦の各臨床研究グループの T-ALL 治療成績は欧米の成績と比較して満足できるものではなく、BFM 臨床研究を基本骨格とすること、および本邦独自の研究課題として、2007 年末に難治性 T-ALL に承認された新規薬剤である Nelarabine (アラノン G[®])の導入、L-asparaginase 連続集中投与および MTX 髄注回数増強を背景に、予防的頭蓋照射の全廃と、移植適応を Point 2:MRD 陽性群に絞り込むことを骨子とした新プロトコール作成へ4グループの合意が得られた。今後、本邦における T-ALL の標準的治療の確立のための具体的なプロトコール作成に入る。

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芽球性白血病(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 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) から選出された委員により、各グループのこれまでの ALL に対する取り組み(プロトコール概要)を報告し、検討した。その結果から、90年代に行なわれた本邦の各臨床研究グループの T-ALL 治療成績は欧米の成績と比較して満足できるものではなく、BFM 臨床研究を基本骨格とすること、および本邦独自の研究課題として、2007 年末に難治性 T-ALL に承認された新規薬剤である Nelarabine (アラノン G[®])の導入、

L-asparaginase 連続集中投与および MTX 髄注回数増強を背景に、予防的頭蓋照射の全廃と、移植適応を Point 2:MRD 陽性群に絞り込むことを骨子とした新プロトコール作成へ4グループの合意が得られた。今後、本邦における T-ALL の標準的治療の確立のための具体的なプロトコール作成に入る。また、今後、B-precursor ALL を含む全ての ALL の統一プロトコールの作成に関し、研究課題を明らかにしていく。

(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. 本邦における T-ALL 治療成績

合同解析の対象となった広義の T-ALL は TCCSG:58 (597 人中の 9.7%)、CCLSG:33 (463 人中の 7.1%)、KYCCSG:42 (438 人中の 9.6%)、JACLS:78 (596 人中の 13.1%) とグループ間で違いがあり、合計 211 例で、このうち狭義の T-ALL は 199 例であった。年令 1.4~15.5 (平均 8.5、中央値 8) 男:女=148:63、CNS 陽性例 8 例 (3.8%)、Ph +3 例、NCI-HR:147、NCI-SR:64、WBC:600~1050000 (平均 137000)、CD10 陽性 69:陰性 142、寛解導入中死亡 2 例、1CR での同種移植は TCCSG:24、CCLSG:11、KYCCSG:0、JACLS:10、寛解導入:TCCSG:53/58 (91%)、CCLSG:29/33 (87.8%)、KYCCSG:40/42 (95%)、JACLS:72/78 (92.3%) でグループ間で有意差なし、寛解導入不能 17 例中 13 例が Salvage で寛解→9 例が SCT→5 例が CCR 生存、Salvage で非寛解の 4 例は全員死亡、であった。各グループ別の OS/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 となり、JACLS97 の成績が最も優れていた。各グループのレジメンの Anthracycline/L-asparaginase の総投与量を比較すると、Anthracycline は CCLSG (HR:484 mg/m²) と KYCCSG (90:550 mg/m²) と多い傾向があり、L-asparaginase は TCCSG:222000U/m²、CCLSG:約 190000 U /m²、KYCCSG:140000 or 150000 U /m²、JACLS:600000 U /m² と JACLS の使用量が約 3~4 倍多く、DFCI 91-01 の 750000/m² に近いものであった。しかし、JACLS の評価可能症例 74 例中 10 例 (14.3%) に膝炎が発症しており、4 回連続の block therapy で行われた L-asparaginase (ロイナーゼ®) 10000 U/m²×5

日連続投与に起因していると考えられた。以上の結果より L-asparaginase 投与法に改良を加えた JACLS T-02 protocol の中間解析結果を ALL 委員会で検討した結果は JACLS T-97 の成績を 10%以上下回るものであることが判明したため、国内のレジメンを骨格とすることを断念し、BFM を骨格とした T-ALL 治療レジメンの検討を行った。

2. 検討すべき研究課題の検討

T-ALL は PSL に対する初期反応性で予後が大きく分かれることが知られており、どの年齢群でも PGR 群の 10y-EFS は 74~80% に達するのに対し、PPR 群は全ての年齢群で 10y-EFS は 26~41% に留まっており、それぞれ別な研究課題を設ける必要があった。また、治療開始後 12 週の Point 2:MRD も予後に強く影響することが BFM 研究により確認され、今回の臨床研究では Point 2:MRD≥10⁻³ 群を移植(SCT)対象群として別扱いすることとした。

まず PGR 群では治療軽減、特に晩期障害に影響の大きい Anthracycline と頭蓋予防照射(CRT)対象症例の削減が求められ、検討の結果、Dexamethasone による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化により CRT 全廃を PGR 群における研究課題とした。

次に PPR 群では Dexamethasone による寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化に加え、Point 2 の MRD 評価以降に Nelarabine(アラノン G®)を導入することおよび、Point 2:MRD≥10⁻³ 群を移植対象群として別扱いすることを前提として、CRT/SCT 全廃を PPR 群における研究課題とした。

Point 2 : MRD $\geq 10^{-3}$ 群は予後超不良群として2つの block therapy の有効性の検討を、randomized phase II 研究として行うことを計画している。1つはBFM:HR 群のHR-3' に Nelarabine を併用するアームで、引き続きHR-2', HR-1' を行い、もう一つはJACLS T02 のHD-Dexamethasone を含む block C に Nelarabine を併用するアームで、こちらは引き続き block A, block B を行い、各 block 毎に骨髄MRDを測定して2群を比較検討しつつ、最後にSCTを行うことを計画している。

Nelarabine はT-ALL に特異的に作用するプリン代謝拮抗剤で、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 の前方視的振り分け試験が導入され、また、2006年12月のASHではNelarabine 投与後に多剤併用化学療法を行っても神経毒性を含め全ての副作用の増強は見られないことが判明した。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、新規発症T-ALLのPPR群を対象とした治療にNelarabineの導入していくことの必要性の検討は、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る。

D. 考察

PGR群におけるDexamethasoneによる寛解導入、intensive L-asparaginase 導入、髄注療法の強化によりCRT全廃をPGR群における研究課題としたこと、および、PPR群においてはさらにNelarabine というT-ALLに特異的に作用するプリン代謝拮抗剤を加える

ことと、もう一つの強い予後因子である Point 2 : MRD $\geq 10^{-3}$ 群を別扱いとすることで PPR 群における CRT/SCT 全廃を研究課題とした。本邦の4グループが初めて取り組む共通の ALL protocol にふさわしい、重要な研究課題が盛り込まれた臨床研究であると考えられる。

E. 結論

BFM レジメンを骨格とし、CRT/SCT 対象症例の絞り込みを含み、L-asparaginase の増量と、Nelarabine 新規導入を含むプロトコールの作成に向けて、具体的取り組みに入っていく。

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 第5回白血病公開シンポジウム「高いQOLで長期生存するために化学療法と移植をどう選択するのか?」, 第一部 年齢群別解説「治療法選択の実際」小児患者 2007年11月, 横浜市

2. 渡辺 新 同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ、年齢群別「ドナーズキット」の作成 第49回日本小児血液学会 2007年12月, 仙台市

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+ 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+ 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小児Ph+ 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。08年1月の時点で39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+ 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、未だに小児Ph+ 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+ 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