

ンパ腫委員会で決定し、同運営委員会で承認を得た。EICNHL-COG 会議において参加意思を表明した。プロトコルの翻訳、小児血液学会審査などを経て研究を開始する予定。

### (3) 新たな臨床試験の計画

3)-1. 小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験プロトコル(研究代表者:熊谷昌明)コンセプトを完成し、JPLSG プロトコルレビューワーキンググループに提出し、回答を得た。プロトコルの完成、臨床試験開始を目指す。

### (4) 治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査

既に論文発表された、未分化大細胞リンパ腫成熟 B 細胞リンパ腫に続き、リンパ芽球性リンパ腫に関する調査結果が *Pediatr Blood Cancer* に掲載された (*Pediatr Blood Cancer*. 2009 May;52(5):591-5)。

### (5) 稀な非ホジキンリンパ腫調査

JPLSG リンパ腫委員会による稀な非ホジキンリンパ腫(主要病型以外で、登録、治療が整備されていない非ホジキンリンパ腫)調査(研究代表者:小林良二)を行った。研究代表者施設における研究計画の倫理審査承認(2009年2月)を取得した。末梢 T 細胞性リンパ腫の集計結果を2009年小児思春期非ホジキンリンパ腫国際シンポジウムで発表し、論文が *Pediatr Blood Cancer* に掲載された (*Pediatr Blood Cancer*. 2010 Feb;54(2):212-5)。

### (6) Biology research の推進

JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験により収集された研究利用可能な腫瘍検体を用いた生物学的研究(biology research)計画を推進するために、JPLSG リンパ腫委員会に biology research ワーキンググループを設置し、議論を行っている。

## D. 考察

JPLSG リンパ腫委員会により、頻度の高い小児非ホジキンリンパ腫に対する疾患登録(中央診断を含む)、臨床試験が整備された。登録継続中の臨床試験は既に7-9回の効果安全性評価委員会による定期モニタリングを通過し、安全に研究を進行していると考えられる。また、ALB-NHL03 は目標登録数を達成し、登録を終

了した。一方、臨床試験への登録数は当初の期待を下回り、B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03 において登録期間を延長した。登録期間に目標登録数を達成しなかった主な原因は、試験開始当初の施設(倫理)審査承認手続きに時間を要し、実質的な試験開始時期が遅れたことによると考えられる。また、JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験開始後に欧米の研究グループから新たに報告された臨床研究成果などにより、治療選択に幅が生じている可能性も推測される。

小児非ホジキンリンパ腫診療における FDG-PET による評価の位置づけは未だ未確立であり、2008年2月に登録を開始した「小児非ホジキンリンパ腫における FDG-PET/CT 検査の有用性に関する研究」の成果が期待される。

小児未分化大細胞リンパ腫に対する最大規模の国際共同臨床研究となった ALCL99 に続き、JPLSG、EICNHL、COG による国際共同研究である Inter-B-NHL 2010 への参加を決定した。ALCL に対する新たな国際共同研究の提案・議論が続いている。稀少な頻度であり、既に一定の治療成績を達成している小児リンパ腫領域において、国際共同臨床試験への協力、推進は今後の重要な課題と考えられる。

極めて稀少な頻度から、治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫、稀な非ホジキンリンパ腫に関する情報は未整理であった。JPLSG リンパ腫委員会は、これらの情報の集計、解析を行い4編の論文発表を行った。2008年に開始した稀な非ホジキンリンパ腫に関する調査からさらなる情報が整理されることが期待される。

## E. 結論

JPLSG リンパ腫委員会により登録継続中の臨床試験(B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03、ALCL99)は、研究登録開始から7-9回の効果安全性評価委員会による定期モニタリングを通過し、安全に研究を進行している。ALB-NHL03 は目標登録数を達成し、登録を終了した。一方、臨床試験への登録数は当初の期待を下回り、B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03

において登録期間を延長した。

2008年2月に小児非ホジキンリンパ腫におけるFDG-PET/CT検査の有用性に関する研究を開始した。2008年12月に小児ホジキンリンパ腫に対する多施設共同臨床試験プロトコールコンセプトを完成した。JPLSG、EICNHL、COGによる国際共同研究であるInter-B-NHL 2010への参加を決定した。

治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫に関する調査、稀な非ホジキンリンパ腫に関する調査により本年度までに4編の論文発表を行った。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi R, Yamato K, Tanaka F, Takashima Y, Inada H, Kikuchi A, Kumagai MA, Sunami S, Nakagawa A, Fukano R, Fujita N, Mitsui T, Tsurusawa M, Mori T; Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 212-5.
- 2) Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 591-5.
- 3) Kiyotani C, Kiyokawa N, Mori T. [Clinical problems in the treatment of myeloid leukemia in childhood] *Nippon Rinsho*. 2009; 67: 1991-6. Review. Japanese.
- 4) 森鉄也. 【小児疾患診療のための病態生理】血液・腫瘍性疾患 非ホジキンリンパ腫

(解説/特集). 小児内科 41 巻増刊

Page1187-1192 (2009.08)

### 2. 学会発表

- 1) Ryoji Kobayashi, et al. Non-Anaplastic Peripheral T-Cell Lymphoma in pediatric patients: retrospective analysis in Japan. Third International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma. June 11-13, 2009, Frankfurt.
  - 2) Atsuko Nakagawa, et al. Pediatric Non-Hodgkin's Lymphoma in Japan: WHO Classification and Diagnostic Problems. Third International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma. June 11-13, 2009, Frankfurt.
  - 3) Tetsuya Mori et al. NHL-BFM 90-based Regimen Improved Treatment Outcome for Japanese Children with Lymphoblastic Lymphoma. Third International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma. June 11-13, 2009, Frankfurt.
  - 4) 山下友加, 堀部敬三, 中川温子, 瀧本哲也, 鶴澤正仁, Mussolin Lara, Rosolen Angelo, 森鉄也, 日本小児白血病リンパ腫研究グループリンパ腫委員会. 小児未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)における血液・骨髄中のNPM-ALK発現の解析とその臨床的意義. *小児がん* 46 巻プログラム・総会号 Page253 (2009.11)
  - 5) 中川温子, 大島孝一, 吉野正, 中峯寛和, 中村栄男, 藤本純一郎, 田丸淳一, 北條洋, 松野宏, 角南勝介, 鶴澤正仁, 森鉄也, JPLSG 病理判定委員会. 小児 NHL の病理組織型と WHO 分類における問題点 JPLSG 病理中央診断報告. *小児がん* 46 巻プログラム・総会号 Page253 (2009.11)
  - 6) 清河信敬, 恩田恵子, 飯島一智, 長谷川大輔, 加藤元博, 大喜多肇, 齋藤正博, 森鉄也, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 中川温子, 小川誠司, 藤本純一郎. 小児 B 細胞性リンパ腫のマイクロアレイを用いた molecular karyotyping と網羅的発現遺伝子解析. *臨床血液* 50 巻 9 号 Page1268 (2009.09)
- ほか

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

研究分担者 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、急性前骨髄球性白血病(APL)については「AML-P05 研究」、Down 症候群に発症した AML については「AML-D05 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。「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」の登録は平成 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」の登録は平成 18 年 11 月 1 日から、「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 AML-D05」の登録は平成 20 年 1 月 1 日から開始している。また、再発 AML に対する治療研究「小児急性骨髄性白血病の再発例に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 AML-R10」の計画検討を開始した。

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、平成 19 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 20 年 1 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。

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」  
本試験は平成 21 年 1 月末現在の登録数が 25 例と予定より不足しているため、登録期間の 2 年間延長を効果安全性評価委員会に申請し受理され、平成 23 年 3 月 31 日まで登録を延長している。

平成 22 年 2 月 28 日現在の進捗状況について以下に述べる。参加予定施設 144 施設中、施設 IRB の承認書が提出された施設は 139 施設 (96.5%) で、累積登録症例数は 35 例と登録期間延長後は予測どおり症例が登録されている。第 6 回定期モニタリングを平成 21 年 8 月 7 日に効果安全性評価委員会に提出、研究の継続が承認されている。

## 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」

平成 20 年 9 月 30 日の時点で、研究計画における必要症例数の決定基準とした低リスク群の症例数が登録期間内に必要症例数に達しないことが明らかとなったため、登録期間の 2 年間延長を効果安全性評価委員会に申請し受理され、平成 22 年 10 月 31 日まで登録を延長している。

平成 22 年 2 月 28 日現在の進捗状況について以下に述べる。参加予定施設 161 施設中施設 IRB の承認書が提出された施設は 158 施設 (98.1%) で、全登録症例数は 381 例でこの内リスクが確定した 256 例の内訳は低リスク群 89 例、中間リスク 127 例、高リスク 40 例であった。第 8 回定期モニタリングを平成 22 年 1 月 27 日に効果安全性評価委員会に提出、同 2 月 15 日に研究の継続が承認されている。

本研究においては 2 歳未満の有害事象による死亡例が続き、特に 1 歳未満の寛解導入時の死亡率が 10% を超えたことから 1 歳未満の登録を平成 21 年 4 月 3 日付けで一時中止し効果安全性評価委員会の承認を得た。その後 AML 委員会を中心に対策を検討し 1 歳未満の患児を対象に寛解導入療法を一律 2/3 量に減量することとし研究計画書の改訂、1 歳未満の登録再開を 7 月 14 日効果安全性評価委員会に申請、8 月 4 日付けで承認された。したがって平成 21 年 4 月 3 日から 8 月 4 日の間の 1 歳未満症例は本研究に登録されていない。

## 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」

平成 20 年 1 月 1 日から登録を開始している。現在参加予定施設 128 施設中各施設 IRB で承認が得られたのは 120 施設 (93.8%) で平成 22 年 2 月 28 日現在までに 48 例の登録がある。第 3 回定期モニタリングを平成 21 年 10 月 9 日に効果安全性評価委員会に提出、研究の継続が承認されている。

## 4. 診断小委員会について

本研究では形態中央診断を行っており、それに遺伝子染色体検査の結果、表面マーカーの結果もあわせ WHO 分類に基づいて最終診断をおこなう診断小委員会を 2007 年 11 月 6 日に発足させた。中央診断に提出されたすべての症例の最終診断をおこなっているが、ここでは 2009 年 12 月までに検討した AML-05 症例 286 例の検討結果を以下に示す。152 例が AML with recurrent abnormalities で AML with t(8;21) 81 例、AML with inv(16) 17 例、AML with 11q23 54 例であり、AML with multilineage dysplasia が 28 例、AML not otherwise categorized が 106 例であった。

## 5. 「小児急性骨髄性白血病の再発例に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 I / II 相試験 AML-R10」の計画進行状況について

初診時 18 歳未満の初回再発例を対象に、Gemtuzumab Ozogamicin (GO) の dose finding study を計画中で、プロトコールコンセプト第 3 版を JPLSG プロトコールレビューワーキンググループに提出して審査結果まらの状態である。

## 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、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会

で検討・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。

「AML-05」に関しては1歳未満の寛解導入時の死亡率が高いことから、4ヶ月間1歳未満のみ登録を一時中止したが、投与量を2/3量に減量し登録を再開後は同様の死亡例を認めていない。

小児 AML の形態を含む系統だった中央診断のシステムは本邦初であり、新知見が得られつつあり、再発例を対象とした GO の dose finding study である AML-R10 研究も計画が進行中である。

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、「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」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。現在計画中の「AML-R10」に関しては平成 22 年度末までには試験を開始する予定である。

#### 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」、「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」の研究が進行中である。「小児急性骨髄性白血病の再発例に対する Gemtuzumab Ozogamicin 併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 I / II 相試験 AML-R10」も平成 22 年度内には開始予定である。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) Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison CJ, Heerema NA, Kaspers GJ, Leszl A, Litvinko N, Nigro LL, Morimoto A, Perot C, Pieters R, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Zwaan CM, van den Heuvel- Eibrink MM: Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood 2009, 114: 2489-2496

2) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudoh K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R: Risk-stratified therapy and intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood Cooperative Study Group. J Clin Oncol 2009, 27: 4007-4013

3) Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Hori H, Ito Y, Miyai R, Oda M, Kato K, Hamamoto K, Osugi Y, Hashii Y, Nakahata T, Horibe K: Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatr Blood Cancer 2010, 54: 71-78

4) 多和昭雄: 急性骨髄性白血病 寛解導入療法の標準治療. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 100-103

5) 今泉益栄: 急性骨髄性白血病 染色体・遺伝子異常. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 88-93

6) 木下明俊: 急性骨髄性白血病 強化療法の意義. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 104-107

7) 足立壮一: 急性骨髄性白血病 造血幹細胞移植の適応. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 108-111

8) 高橋浩之: 急性骨髄性白血病 急性前骨髄球性白血病 (APL) の診断・治療. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 112-115

9) 多賀 崇: 急性骨髄性白血病 Down 症候群に合併した AML の診断・治療. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 116-121

10) 中山秀樹: 急性骨髄性白血病 再発 AML の診断・治療. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 菊地 陽編 初版 中山書店 東京 2009, 122-125

11) 多和昭雄: 急性骨髄性白血病の治療. 日本小児血液学会雑誌 2009, 23:257-265

12) 高橋浩之: 小児急性前骨髄球性白血病の治療. 日本小児血液学会雑誌 2009, 23:266-273

12) 多賀 崇: ダウン症候群における急性骨髄性白血病の治療. 日本小児血液学会雑誌 2009, 23:274-278

13) 足立壮一: 急性骨髄性白血病における dysplasia の意義. 日本小児血液学会雑誌

2009, 23:292-297

14) 木下明俊, 宮地勇人, 滝 智彦, 清河信敬, 高橋浩之, 多賀 崇, 林 泰秀, 多和昭雄: 小児急性骨髄性白血病における包括的中央診断. 日本小児血液学会雑誌 2009, 23:298-302

15) 楠木繁範, 多和昭雄: 小児白血病. 腫瘍内科 2010, 5: 74-79

## 2. 学会発表

1) 佐野弘純, 久保田知里, 朴 明子, 嶋田明, 外松 学, 滝 智彦, 田淵 健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏  
小児急性骨髄性白血病における WT1 遺伝子変異と臨床像  
第 71 回日本血液学会学術集会 2009 年 10 月 京都

## 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

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

小児慢性骨髄性白血病の標準治療確立のための研究

研究分担者 嶋田博之 慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師

研究要旨 本研究の目的は、18歳未満の小児慢性骨髄性白血病(CML)のイマチニブを用いた標準治療の確立である。本年度は2007年に実施した「小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査」のデータを解析して、最近11年間の小児CMLの臨床像、治療内容、および治療経過について重要な知見を得た。さらに、「小児慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究CML-08」を立案し、2009年10月に開始した。この前方視的観察研究によって、イマチニブを用いた治療の効果と安全性、治療反応による予後予測の検証を行う。本報告書では、2007年に実施した疫学調査から骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植(RIST)を施行した小児CML 15例の後方視的解析の成果報告を行う。

研究協力者

伊藤正樹(福島県立医科大学小児科)

黒澤秀光(獨協医科大学小児科)

谷澤昭彦(福井大学医学部小児科)

遠野千佳子(青森労災病院小児科)

浜本和子(広島赤十字・原爆病院小児科)

堀田紀子(社会保険徳山中央病院小児科)

村松秀城(名古屋大学小児科)

渡辺輝浩(新潟県立がんセンター新潟病院小児科)

徳山美香(東邦大学医療センター佐倉病院小児科)

長澤正之(東京医科歯科大学医歯学総合研究科発生発達病態学小児科)

A.研究目的

2002年から2006年までにJPLSG参加施設でRISTが行われた診断時18歳未満の小児CML15症例に関する臨床像の実態を把握する。

B.研究方法

一次調査で、症例の有無、および二次調査への協力を施設担当医に確認後、研究協力施設

に対し二次調査を行う。調査時点で既に診療記録に記載されている医療情報のみを調査票(紙)により回収する。

C.研究結果

1) 症例:男5例、女10例。診断時年齢11か月-16歳5か月、診断時病期慢性期(CP)12例、移行期(AP)2例、急性転化期(BC)1例。

2) 移植の概要:移植時年齢1-19歳(中央値12歳)、移植までの期間3-47か月、移植時病期CP11例、CP23例、AP1例。移植ソース骨髄13例、末梢血1例、臍帯血1例。HLA一致9例、不一致6例。GVHD予防CyA単独3例、CyA+sMTX4例、FK506+sMTX7例、FK506+PSL1例。前処置Flu+L-PAM±ATG±TBI11例、Flu+BU±ATG2例、Flu+TBI1例。

3) 生着の有無:あり13例、なし2例(①移植時CP2、輸注有核細胞数 $2.73 \times 10^8$ /kg、Flu+TBIで生着不全、イマチニブで寛解、②移植時AP、輸注有核細胞数 $4.1 \times 10^8$ /kg、Flu+L-PAM+BU+CPM+ATGで生着不全、臍帯血で再移植後寛解)。

4) GVHD:急性GVHD8例(grade3-4なし)、慢

性 GVHD 6 例(全身型 3 例)。

5) 移植関連合併症の有無:あり 4 例(①CMV 腸炎、副鼻腔炎、成長障害、肝障害、消化管障害、②呼吸障害(BO→BOOP→死亡)、③带状疱疹、慢性 GVHD、④带状疱疹、EB-LPD、RPLE、 $\gamma$ -gl 補充)。

6) 移植後治療の有無:あり 3 例(①移植時 CP2、Flu+TBI で生着不全。イマチニブで寛解、現在も服用継続中。②移植時 CP1、混合キメラになり、RT-PCR 陽性。DLI+イマチニブで再度完全キメラになり、定性 PCR 陰性化。現在無治療。③移植時 AP、Flu+L-PAM+BU+CPM+

ATG で生着不全。臍帯血で再移植後、分子生物学的完全寛解に到達。現在無治療。)

7) 無白血病生存率(LFS):3 年 LFS 86.7%。13 例が無白血病生存中(全例細胞遺伝学的完全寛解以上)。死亡 2 例(①移植時 CP1、Flu+BU+ATG で末梢血幹細胞移植施行。慢性 GVHD に閉塞性細気管支炎(BO)を合併し死亡。②移植時 AP、Flu+L-PAM+BU+CPM

+ATG で BMT を施行したが、生着不全。臍帯血移植で寛解したが、移植関連微小血管障害(TAM)および慢性 GVHD で死亡)。

8) 成長障害:診断後 11 か月で移植した 9 歳女児は、慢性 GVHD を発症し、SD スコアが診断時 0.04、移植後-4.2 と移植に伴う成長障害を認めた。全体では、男児で診断時 SD スコア中央値 0.1、移植時-0.05、移植後-0.12、女児で 0.06、-0.8、-0.7 と RIST による明らかな成長障害は認めなかった。

9) 性腺機能障害:移植前に初潮のあった女児 3 例は移植後も月経の持続があり、1 例で移植後新たに月経が発来。性腺機能が評価された男児 3 例のうち、11 歳例の精巣容積は 3ml と年齢相当、成人した 1 例では精子数が減少していた。

#### D. 考察

小児慢性期 CML に対する RIST は根治療法として有効な手段の一つと考えられる。生着不全になった症例の要因は、前処置の強度の問題(Flu 180mg+TBI 2Gy)、および移植時の寛解状態(AP)と考えられる。前処置の違いによる移植

関連毒性の出現頻度、重症度に明らかな差異は認めない。GVHD 予防は骨髄破壊的前処置を用いた移植と同様に、HLA 一致同胞全 4 例で CyA が、また一致非血縁 4 例、不一致 3 例で FK506 が選択されていたが、重症 GVHD の頻度は少なく、移植ソースや GVHD 予防法の違いと急性 GVHD および慢性 GVHD の出現頻度、重症度の間に一定の傾向はないと考えられた。成長障害は比較的許容できる可能性が高いが、最終身長まで追跡して評価する必要がある。性腺機能障害は評価可能な症例が少なく、十分な考察ができなかった。

#### E. 結論

第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬の導入に伴い、CML に対する移植適応が再考されているが、CP 症例に対しては、RIST は晩期合併症の面からも有効な治療戦略の一つと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y, Inoue M, Koike K, Kawase T, Ito M, Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Hotta N, Watanabe A, Morishima Y, Kawa K, Shimada H. Outcome of 125 children with CML who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program (JMDP). Biol Blood Marrow Transplant 16: 231-238, 2010.
2. 村松秀城, 小島勢二, 嶋田博之. イマチニブ時代における小児 Ph 陽性慢性骨髄性白血病の治療戦略. 日小血会誌. 23, 101-106. 2009
3. 嶋田博之. 小児慢性骨髄性白血病における近年の治療成績の向上と今後の課題. 小児科. 50, 2005-2013. 2009
4. 嶋田博之. 慢性骨髄性白血病. 小児疾患診

療のための病態生理2. 小児内科. 41,  
1169-1172. 2009

5. 嶋田博之. 慢性骨髄性白血病 診断・治療.  
『小児科診療ピクシス<sup>®</sup> 小児白血病診療』.  
中山書店. 東京. 2009年、126-133

## 2. 学会発表

1. 伊藤正樹、遠野千佳子、村松秀城、谷澤昭彦、黒澤秀光、浜本和子、堀田紀子、渡辺輝浩、徳山美香、長澤正之、永利義久、安井昌博、嶋田博之. RISTを施行した小児CML 15例の後方視的解析(第二報)－日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG). 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都
2. 徳山美香、谷澤昭彦、遠野千佳子、渡辺輝浩、浜本和子、黒澤秀光、堀田紀子、伊藤正樹、村松秀城、前田美穂、加藤剛二、鶴澤正仁、堀部敬三、嶋田博之. 小児CML患者におけるイマチニブ継続内服が成長に与える影響－日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG). 第71回日本血液学会総会. 2009年10月23日-25日. 京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

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

若年性骨髄単球性白血病の標準治療確立のための研究

研究分担者 真部淳 聖路加国際病院 小児科 医長

研究要旨

本研究では小児特有の稀な骨髄増殖性疾患である若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する標準治療を開発することを目標とする。国内の代表的な小児がん治療施設をカバーする日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)において委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画する。JMMLは1990年代後半に確立された疾患概念であるが、診断のためには臨床情報のみならず遺伝子検索および特徴的なコロニーアッセイ所見を得ることが必要である。そのため統一された検査を組み込んだ診断プロセスを小児血液学会MDS委員会の中央診断システムに委託する。治療は同種造血幹細胞移植を統一されたレジメンを用いて行う。具体的には国内の小児MDS治療研究会で2001年から行われているBusulfan、Melphalan、Fludarabineから成る非照射レジメンを踏襲する。JMML委員会における研究計画が確定し、JPLSG内の審査委員会で承認された。現在、小児血液学会の臨床研究審査委員会において審議されており、22年度前半から症例登録を開始する予定である。

A.研究目的

小児の難治性骨髄増殖性疾患の一つである若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する標準治療を開発する。

B.研究方法

国内の代表的な小児がん治療施設をカバーする日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)において委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画する。JMMLは1990年代後半に確立された疾患概念であるが、診断のためには臨床情報のみならず遺伝子検索および特徴的なコロニーアッセイ所見を得ることが必要である。そのため統一された検査を組み込んだ診断プロセスを小児血液学会MDS委員会の中央診断システムに委託する。

C.研究結果

治療方法を決定するため国内および海外の先行臨床研究のレビューを行った。その結果、同

種造血幹細胞移植を統一されたレジメンを用いて行うことになった。具体的には国内の小児MDS治療研究会で2001年から行われているBusulfan、Melphalan、Fludarabineから成る非照射レジメンを採用する。JMML委員会において研究計画が確定し、JPLSG内の審査委員会で承認された。現在、小児血液学会の臨床研究審査委員会において審議されている。

D.考察

JMMLを含む小児骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患は稀な上に診断が難しい。国内で小児血液学会のMDS委員会が1999年から患者発生時の中央診断を行っており、診断精度は高まってきた。JMMLの治療法としては欧州でも米国でも同種造血幹細胞移植が行われている。今回はこれまでの国内の研究をもとに同種造血幹細胞移植レジメンを決定した。次の研究への継続性が持てるよう、分子生物学的検索等により病勢をモニターし、治療反応の評価を科学的

に行う必要がある。

#### E. 結論

稀少疾患であるJMMLに対して全国統一治療を開発することは意義深いと考えられる。

#### F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、JPLSG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) Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Koike K, Kojima S: Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric Research* 2009;65:334-340
- 2) Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, Ohtsuka Y, Inoue M, Kikuchi A, Ohara A, Tsuchida M, Kojima S, Nakahata T: Treatment of children with refractory anemia: the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1011-1015,
- 3) Moritake H, Ikeda T, Manabe A, Kamimura S, Nunoi H: Cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia showing hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1324-1326
- 4) Muramatsu H, Makishima H, Jankowska AM, Cazzolli H, O'Keefe C, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Mutations of

E3 ubiquitin ligase Cbl family members but not TET2 mutations are pathogenic in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood, in press*

- 5) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia, in press*

##### 2. 学会発表

- 1) Yabe M, Manabe A, Ohtsuka Y, Watanabe K, Imamura M, Kaneda M, Miyachi R, Inagaki J, Ebihara Y, Yoshida N, Sakashita K, Horibe K, Tsurusawa M: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine-containing regimen in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2009;94 (s1): S26 (国際小児MDS/骨髄不全学会、オランダ, 2009)
- 2) Manabe A, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito E, Kikuchi A, Ohara A, Kojima S, Nakahata T: Myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disease in children: A prospective registration of 222 cases. *Haematologica* 2009;94 (s1): S1 (国際小児MDS/骨髄不全学会、オランダ, 2009)

#### 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

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

小児組織球性疾患の標準治療確立のための研究

研究分担者 石井榮一 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 教授

研究要旨

小児期発症の組織球系疾患のうち血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) およびランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の標準的治療法を確立する。研究方法は HLH に関しては国際治療研究 HLH-2004 治療研究を進め HLH の標準的治療の確立に努める。治療研究の内容はシクロスポリン A、デキサメタゾン、エトポシドによる初期治療を行い、家族性・遺伝性 HLH ではできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用する。LCH については JLSG-02 の結果を参考に新たな治療研究を策定し、標準的治療法の確立を進める。

研究協力者

森本 哲 自治医科大学小児医療センター

講師 (ランゲルハンス細胞組織球症  
の標準的治療法の確立)

A.研究目的

小児期発症の組織球系疾患のうち血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) およびランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の標準的治療法を確立する。

B.研究方法

HLH に関しては国際治療研究 HLH-2004 に参加し HLH の標準的治療の確立に努める。治療研究の内容はシクロスポリン A、デキサメタゾン、エトポシドによる初期治療を行い、家族性・遺伝性 HLH ではできるだけ早期の造血幹細胞移植を併用することにより、前治療研究 HLH-94 に比較して3年全生存率が向上するか評価する。LCH については JLSG-02 の結果を参考に新たな治療戦略を計画し、標準的治療

法の確立を進める。

C.研究結果

日本における HLH 症例は 2006 年 12 月よりデータセンターに登録され HLH-2004 治療が開始されている。2010 年 1 月末までに 53 例が登録された。登録は月平均 2 例であり累積登録数は予定登録数を上回っている。FHL2 が 4 例、FHL3 が 3 例で、多くは EBV による二次性 HLH であった。

一方国際研究による集積では 2009 年 6 月末までに 187 例が登録された。そのうち生存は 128 例 (68%) で 3 年の全生存率は 64% であった。また 63 例が移植を受け、その 2 年生存率は 68% であった。移植前の死亡は 20 例 (15.5%) であり、HLH-94 の移植前死亡 63 例 (27.2%) に比べ有意に低下していた。

D.考察

HLH-2004 治療研究は順調に症例を重ねているが、重篤な有害事象は原疾患によるものか治

療によるものかを区別する方法が難しい。原発性と二次性との鑑別は NK 活性および CTL 活性、蛋白発現解析により可能であり、移植適応症例の抽出も順調に行われている。なお国際解析では、移植前の死亡症例が HLH-94 に比較して減少しており、シクロスポリン A の治療早期の導入は一定の効果をもたらしている。なお本年 4 月に国際 HLH 委員会が開催され、次期治療研究の検討が開始される予定である。一方、LCH に関しては新たな治療研究が作成され、近く治療が開始される予定となっている。

#### E. 結論

HLH-2004 治療研究は移植前の死亡率を減少させたが、全生存率の有意な向上は得られていない。次期治療研究では、新たな治療薬の導入、移植前処置の軽減、などが考慮される予定である。LCH 治療研究は本年度中の研究開始を目指している。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, Kudo K, Ishida Y, Ishii E (2009) Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Neonates: A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr* 155: 235-238.
2. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E (2009) Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* (in press)
3. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Shioda Y, Deguchi T, Okimoto Y, Ohga S, Kudo K, Ishii E (2009) Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 54: 98-102
4. Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Ohsugi Y, Sawada A, Inoue M, Tabuchi K, Suzuki N, Ishida Y, Imashuku S, Kato S, Hara T (2009) Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 54: 299-306
5. 石井榮一 (2009) 私のこの一枚、血球貪食症候群を発症した3家系：家族性血球貪食症候群との出会い. *血液フロンティア* 19: 5-8
6. 石井榮一 (2009) 血球貪食症候群、小児の症候群、小児科診療 72: 272
7. 河上早苗、本田美里、石井榮一 (2009) 臨床に役立つ貧血治療の実際、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)汎血球減少の観点から、小児科診療 72: 355-359
8. 河上早苗、田内久道、石井榮一 (2009) 小児疾患診療のための病態生理、血液・腫瘍性疾患、ランゲルハンス細胞組織球症、小児内科 41 巻増刊 pp1203-1207
9. Ishii E (2009) HLH research in Japan. The 31th Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology Spring Meeting, March, Daegu, South Korea
10. 石井榮一 (2009) LCH. 第 3 回若手臨床血液学セミナー、11 月、東京
11. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E (2009) Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. 25<sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society, Bilbao, Spain, September
12. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, Kudo K, Ishida Y, Kato S, Ishii E (2009) Neonatal hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. 25<sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society,

- September, Bilbao, Spain
13. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Sato T, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E (2009) Nationwide survey of EBV-HLH in Japan. 25<sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society, September, Bilbao, Spain
14. 大賀正一、工藤寿子、森本哲、大杉夕子、澤田明久、井上雅美、田淵健、鈴木信寛、石田也寸志、本莊哲、原寿郎、加藤俊一、石井榮一 (2009) EBV 関連および家族性血球貪食性リンパ組織球症に対する造血幹細胞移植の成績. 第 112 回日本小児科学会、4 月、奈良
15. 子川和弘、佐藤弘樹、浅野健、大賀正一、工藤寿子、森本哲、佐藤貴、太田茂、脇口宏、金兼弘和、小田慈、石井榮一 (2009) 日本における小児 EBVHLH の全国調査. 第 71 回日本血液学会、10 月、京都
16. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E (2009) Outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis with hematopoietic stem cell transplantation. 第 71 回日本血液学会、10 月、京都
17. 大賀正一、工藤寿子、森本哲、大杉夕子、澤田明久、井上雅美、田淵健、鈴木信寛、石田也寸志、本庄哲、原寿郎、今宿晋作、加藤俊一、石井榮一 (2009) 小児 EBV 関連および家族性血球貪食性リンパ組織球症に対する造血幹細胞移植. 第 71 回日本血液学会、10 月、京都
18. 子川和宏、佐藤弘樹、浅野健、大賀正一、工藤寿子、森本哲、佐藤貴、太田茂、脇口宏、金兼弘和、小田慈、石井榮一 (2009) 日本における小児 EBV-HLH の全国調査. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会、11 月、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

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

造血細胞移植治療の標準化に関する研究

研究分担者 矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 准教授

研究要旨 同種造血細胞移植治療の標準化のため、ドナー、前処置、GVHD 予防の選択基準の統一化を目標に、各因子別の移植成績を解析した。ドナーの種類別の移植成績は日本小児血液学会造血細胞移植委員会と合同で解析を行い、小児血液学会雑誌に詳細を報告した。GVHD 予防法に関しては班会議での報告と議論、日本造血細胞移植学会での報告を経て日本小児科学会雑誌に報告した。前処置別の成績については班会議での報告、日本造血細胞移植学会での報告を終えた段階である。移植後の合併症対策については日本小児血液学会でシンポジウムを行い、コンセンサスの形成を図った。また、強度を低減した前処置の開発を目的に実施中の「小児白血病に対してフルダラビン+メルファランを前処置として用いた同種骨髄移植に関する第Ⅱ相臨床試験(FM-05)」は、現在までに6例の登録があり、事後不適格の1例を除いた5例が治療を完了した。

研究協力者(FM-05 臨床試験担当)

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児科  
部長

造血細胞移植の臨床データとしては、日本小児血液学会造血細胞移植登録を中心に解析データの提供を得て、後方視的解析を行った。

A. 研究目的

本邦における小児がんに対する造血幹細胞移植治療の標準化を目的とし、移植成績における施設間較差の縮小・解消を目標とする。

ドナー別の移植成績は、複数の候補が得られた場合に選択の目安になるように、網羅的な解析を行った。

B. 方法

造血幹細胞移植の成績を左右する重要な因子でありながら、その選択基準が施設によって異なる可能性の高いものとして、ドナーの選択、前処置の方法、GVHD 予防法が挙げられる。また移植後早期合併症は症例毎に種類や重症度は多彩であり、その診断や治療は施設毎に判断基準が異なる可能性が高い。そこで具体的な解析項目として、①移植細胞ソースの選択、②移植前処置、③GVHD 予防、④移植後早期の合併症対策を挙げ、解析のためのワーキングチームを立ち上げた。小児

移植前処置については、移植後の QOL を決定する最大の要因であることから、従来の骨髄破壊的前処置だけでなく、骨髄非破壊的前処置の有用性についても検討していく必要がある。骨髄非破壊的前処置としては既に Fludarabine と Melphalan の併用による FM-05 研究が開始されており、これを基盤に発展させていくことが求められている。骨髄破壊的前処置では、小児 B 前駆細胞性 ALL (BCP-ALL) に対する前処置別の移植成績を後方視的に検討した。1 歳以上の Ph 染色体を持たない BCP-ALL に対して初回寛解期 (CR1) または第 2 寛解期 (CR2) で移植を行った 346 例を TBI 群 (10-13.2 Gy) と Bu 群

(8-16mg/kg)に大別し、以下の5群に分けて検討した。1)TBI/CY (120 mg/kg):44例、2)TBI/CA/CY (CA 8-24 g/m<sup>2</sup>):68例、3)TBI/VP/CY (VP 50-60 mg/kg):80例、4)TBI/Mel (140-210 mg/m<sup>2</sup>):73例、5)Bu-based regimen:80例。

GVHD 予防法の解析では、CR1あるいは初回慢性期(CP1)のALL/AML/CMLの818例を対象とし、GVHD 予防法別の成績を全生存率(OS)、無イベント生存率(EFS)、非再発死亡率(NRM)をKaplan-Meier法で算出した。一致同胞間移植におけるGVHD 予防法はMTX単独、CyA単独、MTX+CyAの3種類で比較し、非血縁移植ではMTX+CyAとMTX+FKを中心に比較検討した。

### C. 研究結果

TBI/CY、TBI/CA/CY、TBI/VP/CY、TBI/Mel、Bu-based regimenで100日以内の非再発死亡は5%、10%、5%、3%、4%とTBI/CA/CY群に多かった。5年無病生存率は61%、62%、71%、79%、66%であり、単変量解析では、TBI/CYに比べてTBI/Melが良好( $p < 0.05$ )であった。無病生存に関する多変量解析では、CR1(ハザード比0.61、95%信頼区間0.38-0.98)とTBI/Mel(ハザード比0.44、95%信頼区間0.21-0.91)が良好( $p < 0.05$ )であり、同胞以外の血縁ドナーは不良な傾向( $p < 0.1$ )を認めた。100日以内の非再発死亡に関する多変量解析では、移植時年齢が10歳未満とCBが不良であった。

GVHD 予防法の解析については、一致同胞間移植におけるOS、EFS、NRMは、MTX単独群でそれぞれ71%、69%、19%、CyA単独群でそれぞれ77%、76%、7%、MTX+CyA群でそれぞれ76%、69%、7%で、OSおよび

EFSは各予防法で有意差を認めなかったが、TRMではMTX単独が有意に不良であった( $p=0.0046$ )。UBMTにおけるOS、EFS、NRMはMTX+CyA群でそれぞれ71%、67%、22%、MTX+FK群でそれぞれ、67%、65%、21%でいずれも有意差を認めなかった。UCBTにおけるOS、EFS、NRMはMTX+CyA群でそれぞれ72%、63%、18%、MTX+FK群でそれぞれ、71%、69%、6%でいずれも有意差を認めなかった。

FM-05研究においては2006年8月から2009年末までに6例が登録されたが、1例は事後不適格であった。適格の5例はAMLが4例、CMLが1例で、いずれも治療を完了した。移植後の非血液毒性は2例で、1例はgrade4の口内炎および下痢を認め、他の1例はTMAを発症した。5例中2例が再発、1例が合併症死亡し、2例が寛解生存している。

早期合併症対策については、第51回日本小児血液学会総会においてシンポジウムを行い、急性および慢性GVHD、肝中心静脈閉塞症(VOD)、血栓性微少血管障害(TMA)、血球貪食症候群(HPS)への対応について議論した。

### D. 考察

ドナーの選択指針については日本小児血液学会造血細胞移植委員会との合同解析として、日本小児血液学会雑誌に細胞源ドナー別移植成績を報告したが、網羅的資料であるため今後さらに簡略化した指針を作成する予定である。

前処置の解析では、後方視的検討のため施設間のばらつきや疾患情報に不十分な点があるが、1歳以上のPh1染色体を持たない小児BCP-ALLに対しては、標準的な移植前

処置である TBI/CY よりも強化した TBI/Mel または TBI/VP/CY を選択することの妥当性が示唆された。

GVHD 予防法については、HLA 一致同胞間移植において従来から用いられてきた メソトレキセート(MTX)単独法が、シクロスポリン(CyA)あるいは MTX と CyA の併用に比べて移植関連死亡の頻度が有意に高いことが示され、また有意差には至らないものの生存率では CyA 単独法が MTX と CyA の併用を上回る可能性が示唆されたために、今後の臨床研究において HLA 一致同胞間移植の GVHD 予防として CyA 単独法を勧めることで一致した。UBMT および UCBT における GVHD 予防法は移植時期によって偏りがあり、症例数も少ないことから今後も検討の必要がある。

移植後早期合併症対策としては、急性 GVHD の二次治療として MTX を推奨することに同意が得られた。

#### E. 結論

多様な治療手技を集積した造血細胞移植治療においても、個々の要因を検討することによって推奨治療が提案可能となって、移植治療の標準化に向けての進歩が得られた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. Blood

2010 (in press)

2. Yabe H, Koike T, Shimizu T, Ishiguro H, Morimoto T, Hyodo H, Akiba T, Kato S and Yabe M. Natural pregnancy and delivery after unrelated bone marrow transplantation using fludarabine-based regimen in a Fanconi anemia patient. Int J Hematol 2010; 91: 350-351.
3. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Muramatsu H, Morishima Y, Kodera Y. Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors: results of matched pair analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 ;15:1603-8.
4. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. J Clin Oncol. 2009; 27 :4007-13.
5. 渡辺修大、足立壮一、堀部敬三、永利義久、加藤剛二、田淵 健、吉見礼美、加藤俊一、矢部普正、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)SCT 委員

会 小児急性骨髄性白血病第一寛解期でのHLA一致同胞間骨髄移植におけるGVHD予防(MTX単独 vs. CyA群)の比較 日本小児血液学会雑誌 2010;24: 32-36.

6. 矢部普正 再生不良性貧血の治療一造血幹細胞移植 小児科診療 2009; 72: 295-301.
7. 矢部普正 小児再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 日本小児血液学会雑誌 2009; 23: 236-243.
8. 田淵 健、気賀沢寿人、吉見礼美、熱田由子、足立壮一、磯山恵一、井上雅美、加藤剛二、河野嘉文、菊地 陽、小林良二、土屋 滋、堀越泰雄、矢部普正、渡辺 新、加藤俊一 小児期造血幹細胞移植全国集計(1983～2005)ー細胞源ドナー別移植成績 日本小児血液学会雑誌 2009;23: 142-154.

#### 著書

1. 矢部普正 血液診療エキスパート;貧血難治性貧血に対する fludarabine を前処置に用いた造血幹細胞移植 中外医学社 2010 231-234(共著)
2. 矢部普正 白血病治療マニュアル改訂第3版 移植後リンパ増殖症 南江堂 2009年5月25日 275-277 (共著)
3. 矢部普正 ビジュアル疾患解説:遺伝病とターナー症候群 ファンコニ貧血 メディアート社 2009 ;4 :4-5(共著).

#### 2. 学会発表

- 1) Yabe H, Ohara A, Bessyo F, Nakahata T, Kobayashi R, Tsuchida M, Ohga S, Kosaka Y, Mugishima H, Ito E, Morimoto A, Kojima S, on

behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Comparison of three preparative regimens in alternative donor transplant for aplastic anemia in Japan. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2010, Vienna, Austria.

- 2) Yabe H, Yabe M. Allogeneic stem cell transplantation using fludarabine-based regimen for Japanese Fanconi anemia patients. 第51回日本小児血液学会総会 2009年11月 千葉

- 3) 矢部普正 多様化する造血細胞移植(2) 移植方法の選択と成績 第51回日本小児血液学会総会 2009年11月 (浦安)
- 4) 矢部普正 小児造血幹細胞移植におけるサイモグロブリンの有用性 第51回日本小児血液学会総会 2009年11月 (浦安)

- 5) 矢部普正 小児における同種造血細胞移植の現況と問題点 第47回日本癌治療学会学術集会 2009年10月 (横浜)

- 6) 森本克、高倉広充、菅沼栄介、兵頭裕美、平井康太、小池隆志、池上真理子、松田晋一、清水崇史、矢部普正、矢部みはる、加藤俊一、王 康雅 脂肪性肝炎を発症した急性リンパ性白血病の3例 第51回日本小児血液学会総会 2009年11月 (浦安)

- 7) Yabe M, Yabe H, Arakawa S, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H and

- Kato S. Chromosomal abberation in Fanconi anemia patients with myelodysplasia. 第71回日本血液学会学術集会 2009年10月(京都)
- 8) Shimizu T, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Sugiyama N, Suganuma E, and Kato S. A fludarabine based preparative regimen in alternative stem cell transplantation for aplastic anemia. 第71回日本血液学会総会 2009年10月(京都)
- 9) 渡辺修大、矢部普正、太田秀明、堀越泰雄、鈴木信寛、磯山恵一、古賀友紀、望月一弘、足立壮一、石田宏之、岡村隆行、長澤正之、堀部敬三、鶴澤正仁、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)造血幹細胞移植委員会 小児 AML/CR1 に対するHLA一致同胞間BMTのGVHD予防におけるMTXとCyAの比較:日本小児血液学会造血細胞移植委員会登録例の解析 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 10) 秋山政晴、小川千登世、菊地 陽、柳町昌克、小池和俊、松本正栄、森鉄也、牧本敦、角田治美、梶原道子、滝田順子、小原 明、海老原康博、矢部普正 東京小児がん研究グループ(TCCSG) SCT 委員会 移植後再発に対して再移植を施行したALLの68例 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 11) 兵藤裕美、富田雄一郎、矢部普正、矢部みはる、清水崇史、小池隆志、高倉広充、森本 克、加藤俊一 TBI 12Gy を含む前処置で同種骨髄移植を施行後、妊娠に至った女性の2例 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 12) 清水崇史、矢部普正、矢部みはる、菅沼栄介、小池隆志、高倉広充、森本 克、加藤俊一 非血縁ドナーのゲノム組込みが疑われた移植後高 HHV-6 血症の1例 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 13) 矢部普正、矢部みはる、高倉広充、小池隆志、清水崇史、菅沼栄介、森本 克、加藤俊一 腸内および気道殺菌を行わない造血細胞移植の試み 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 14) 矢部みはる、矢部普正、荒川聡、増川敦子、山本美紀、高倉広充、菅沼栄介、小池隆志、清水崇史、森本 克、加藤俊一 移植後長期生存患者の体細胞における染色体不安定性 第31回日本造血細胞移植学会 2009年2月(札幌)
- 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