

さらに、③群のうち、T-ALL に対してはネララビンを組み込んだ多剤併用治療の検討を行う。その他の高危険群に対しては新薬導入の検討を行う。

### C. 研究結果

1. ALL-R08 は 2009 年 6 月 1 日より患者登録を開始した。2011 年 2 月 28 日現在、参加予定施設数 127 施設中、IRB 承認施設は 117 施設、登録患者数 62 (観察研究 R08-I : 26、臨床試験 R08-II : 36) 例である。

2. non-T-ALL の中間危険群 S2 に対する臨床試験 ALL-R08-II は ALL-REZ BFM95/96 の治療を修正して適用し、寛解導入療法後も MRD が残存する例については、同種移植を行うことにより S2 の無イベント生存率(EFS)を過去の日本の治療による EFS より改善させ得るか、有効性と安全性を検証する試験である。MRD 陽性群の造血幹細胞移植での前処置は TBI, VP-16, CY にて行うこととした。

試験は進行中であり、2011年2月28日現在、ALL-R08-II 登録症例数は 36 例(うち中止例 5 例)である。中間解析は時期が未到来であるが、90%以上の症例でプライマー設計が可能で、MRD 陰性群の比率は 37%である。第2回定期モニタリングおよび 2011年2月28日現在までに報告された重篤な有害事象はない。

3. 前方視的観察研究 ALL-R08-I も進行中であり、2011年2月28日現在の登録症例数は 26 例である。このうち、低危険群 S1 に対しては ALL-REZ BFM95/96 を、一部修正の上、推奨治療として提示し、予後を追跡中である。また、高危険群 S3/4 に対しても ALL-R08-I 中で治療内容を含めた前方視的観察を行っている。

4. また、高危険群のうち、T-ALL に対しては「小児難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドを用いた寛解導入療法 第 I / II 相臨床試験 (ALL-RT11)」を計画中であり、JPLSG-PRWG 審査を終了し、現在小児血液学会研究審査にて審査中である。また、その

他の高危険群に対して、ボルテゾミブを組み込んだ新規寛解導入療法開発のための試験「小児難治性急性リンパ性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法 第 I / II 相臨床試験」も PRWG での審査中である。

5. 昨年に引き続き、2011年2月の Birmingham での第 11 回 Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG ではヨーロッパ内外各国の国際共同研究 IntReALL2010 の実施の詳細について議論が行われ、クロファラビンの薬価収載後、日本も参加することを表明し、治療計画の検討を行った。逆に、I-BFM 側からは、日本での T-ALL の再発例に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドを用いた寛解導入療法 第 I / II 相臨床試験 (ALL-RT11) の結果によってはより大きな症例数での後期 II 相試験を国際共同研究で行うことも提案された。

### D. 考察

昨年度開始した全再発 ALL の前方視的観察を行う臨床研究 ALL-R-08 および臨床試験 ALL-R08-II には登録予定数の約半数が登録され、治療中である。

ALL-R08-II においては、BMA3 における MRD を TCR/IgH による qRT-PCR にて定量し、造血細胞移植を行うかあるいは化学療法と放射線治療のみの治療とするかの治療選択を行っている。約 90%以上の症例でプライマー設計が可能で、MRD による治療選択が実施されている。この群の過去の日本の治療成績は 3y-EFS が約 40%であったが、本試験での治療成績は 3y-EFS 60%が見込まれる。

問題点として、特に予後不良である早期再発 ALL に対しては新規薬剤を導入した寛解導入療法の確立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。本年度は欧米で既に使用されているクロファラビンの治験が本邦でもようやく開始となったが、有効性が期待されながら本邦では使用できない薬剤はまだ多い。米国 TAEL、ヨーロッパでの ITCC などのような新規薬剤の治験の早期開始、早期承認のた

めの体制の整備などが必要である。

また、異なる特性を持ちながら症例数の少ない群に対しては国際共同研究も必要であろう。第 11 回 Interim Meeting of the Resistant Disease Committee of the I-BFM-SG では希少疾患群や新規薬剤、治療に関する情報収集・提供を行うとともに、クロファラビンの薬価収載後、国際共同研究 IntReALL2010 へ日本も参加することを表明したが、逆に、I-BFM 側からは、日本での T-ALL の再発例に対するネララビン、フルダラビン、エトポシドを用いた寛解導入療法 第 I / II 相臨床試験 (ALL-RT11) の安全性・有効性が期待できるならば、より大きな症例数での後期 II 相試験を国際共同研究で行うことも提案されており、より有効な治療の確立のための国際共同研究体制は整いつつある。

#### E. 結論

小児再発 ALL 治療の実態を把握するため、全再発 ALL の前方視的観察を行う臨床研究 ALL-R-08 を実施している。この中で、non-T の中間危険群 S2 に対する ALL-REZ BFM95/96 を基本骨格とし、MRD による治療選択を組み込んだ臨床試験 ALL-R08-II も行っており、来年度は中間解析が行われる予定である。また、T-ALL に対する第 I / II 相臨床試験のフルプロトコールも完成し小児血液学会審査中であり、ボルテゾミブを組み込んだ新規寛解導入療法の第 1/2 相試験も PRWG での審査中である。また、ALL-R08 終了後に国際共同研究 IntReALL2010 への参加にむけて準備を始めた。この他、予後不良群に対しては新薬導入や国際研究を含めたあらゆる治療戦略を視野に入れ、次年度も更なる検討を重ねていく。

#### F. 健康危険情報

本研究の臨床試験での重篤な有害事象は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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; Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. 2010 ;24:383-96.

2) Yoshida K, Hasegawa D, Takusagawa A, Kato I, Ogawa C, Echizen N, Ohkoshi K, Yamaguchi T, Hosoya R, Manabe A. Bullous exudative retinal detachment due to infiltration of leukemic cells in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2010; 92: 535-7.

3) Goto H, Inukai T, Inoue H, Ogawa C, Fukushima T, Yabe M, Kikuchi A, Koike K, Fukushima K, Isoyama K, Saito T, Ohara A, Hanada R, Iwamoto J, Hotta N, Nagatoshi Y, Okamura J, Tsuchida M. Erratum to: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: the collaborative study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and the Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol*. 2011 Feb;93(2):192-8.

#### 2. 学会発表

1) Ogawa C, Ohara A, Manabe A, Makimoto A, Koh K, Isoyama K, Kumagai M, Kajiwara M, Takahashi H, Kikuchi A, Shimada H, Sotomatsu M, Fukushima T, Saito M, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M Adverse effects of L-asparaginase in the induction therapy: Results of the interim analysis in TCCSG ALL L07-1602 study. 第 72 回日本血液学会総会、2010 年 10 月横浜

2) 小川千登世、小川千登世、太田節雄、熊谷昌明、牧本敦、清河信敬、福島敬、康勝好、真部淳、花田良二、小原明、土田昌宏他。東京小児がん研究グループ(TCCSG) ALL L07-1602 の寛解導入における L-アスパラギナーゼの有害事象。第

52 回日本小児血液学会・第 26 回日本小児がん  
学会合同総会、2010 年 12 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

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

小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 森 鉄也 国立成育医療研究センター血液腫瘍科 医長

【研究要旨】 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 9-11 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。登録期間を 2 年間延長した B-NHL03 は目標登録数を達成し 2010 年 12 月に登録を終了した。これに合わせて、B-NHL03 の付随研究である B-NHL03 G-CSF の登録も終了した。

EICNHL、COG との共同研究による、高リスク群成熟 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブの効果の評価を目的とした国際共同臨床試験(Inter-B-NHL2010)への参加準備を進めている。

JPLSG リンパ腫委員会による小児ホジキンリンパ腫、小児リンパ芽球性リンパ腫、再発・治療抵抗リンパ芽球性リンパ腫に対する多施設共同臨床試験の準備を継続している。

研究協力者氏名

鶴澤 正仁 愛知医科大学  
小児科 教授

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 帝京大学  
小児科 教授

小林 良二 札幌北楡病院  
小児科 部長

A.研究目的

- (1) 日本における小児悪性リンパ腫に対する標準治療の確立
- (2) 小児悪性リンパ腫に対する診断、あるいは治療の開発
- (3) 国内の小児悪性リンパ腫診療施設への根拠に基づいた医療(EBM)の普及

B.研究方法

- (1) 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、European Intergroup

for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL)による以下の臨床試験を継続する。

1)-1. 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(研究代表者:鶴澤正仁)

1)-2. 進行期小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の一次的予防投与の有用性に関する無作為割付比較試験:B-NHL03 G-CSF(研究代表者:菊地 陽)

1)-3. 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 2 相臨床試験:LLB-NHL03(研究代表者:角南勝介)

1)-4. 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 2 相臨床試験:ALB-NHL03(研究代表者:角南勝介)

1)-5. ALCL99:小児未分化大細胞リンパ腫に対する多施設共同無作為化群間比較第 3 相臨床試験(研究代表者:堀部敬三)

1)-6. 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(研究代表者:鶴澤正仁)

(2) JPLSG リンパ腫委員会、EICNHL、COG (Children Oncology Group)による以下の臨床

研究への参加準備を進める。

2)-1. INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY IN HIGH RISK PATIENTS. (Inter-B-NHL ritux 2010)

(3) JPLSG リンパ腫委員会による以下の臨床試験を計画、参加を検討する。

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(仮題)

3)-2. 小児リンパ芽球型リンパ腫に対する修正BFM 型治療を用いた後期第Ⅱ相臨床試験: ALB-NHL10(研究代表者:角南勝介)

3)-3. 治療抵抗もしくは再発小児リンパ芽球型リンパ腫に対する DexICE 治療の有効性及び安全性に関する多施設共同臨床第Ⅱ相試験(仮題)

(4) 2006 年に開始した JPLSG リンパ腫委員会による治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査結果を論文発表する。

(5) 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)調査を行う。

(6) 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)計画を立案し実行する。

## C. 研究結果

### (1) 登録を継続している臨床試験

#### 1)-1. B-NHL03 研究

2010 年 12 月 31 日時点の登録症例数は 346 例。本研究は登録期間を 2 年間延長し、目標登録数を達成し登録終了した。2010 年 10 月に第 11 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

#### 1)-2. B-NHL03 G-CSF 研究

2010 年 12 月 31 日時点の登録症例数は 60 例。本研究は B-NHL03 研究と同様に登録期間を 2 年間延長したが、目標登録数に達せずに登録終了した。2010 年 10 月に第 10 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

#### 1)-3. ALB-NHL03 研究

2010 年 1 月 31 日時点の登録症例数は 154 例。本研究は登録期間を 2 年間延長し、目標登録数を達成し登録終了した。2010 年 10 月に第 11 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。

#### 1)-4. LLB-NHL03 研究

2011 年 2 月 28 日時点の登録症例数は 20 例。2010 年 10 月に第 9 回定期モニタリングレポートを効果安全性評価委員会に提出し研究継続可能と判定された。本研究への登録は予測を下回り、当初設定した登録期間(2010 年 10 月 31 日まで)に目標登録数の達成は困難と考えられたことから、効果安全性評価委員会に登録期間の延長(目標登録数達成まで;2016 年 10 月頃まで)を申請し承認された(プロトコル改定)。

#### 1)-5. ALCL99 研究

2006 年 6 月に解析に必要な登録数に達し達したため割り付け試験は終了し、reference arm による登録を継続している。2011 年 2 月 28 日時点の登録症例数は 136 例。メソトレキセート投与量・投与時間、髄注の有無に関連する割り付け試験(R1)の結果(J Clin Oncol 2009; 27: 897-903.)。ビンブラスチンによる維持療法の割り付け試験(R2)の結果(J Clin Oncol 2010; 28: 3987-93.)が論文発表された。また、寛解導入化学療法に関する論文が Pediatr Blood Cancer に掲載された(Pediatr Blood Cancer 2011 Jan 28, Epub)。

診断時の微小骨髄病変の検出を目的とした NPM-ALK PCR 解析を名古屋医療センターに整備した。診断時の微小骨髄病変は、ALCL99 研究に関連しドイツ、イタリアグループなどが予後に関連する因子と指摘している。

2)-1. 2008 年 2 月から B-NHL03/ALB-NHL03 付随研究として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登録を開始した。

### (2) 新たな臨床試験の開始

JPLSG、EICNHL、COG による国際共同研究である Inter-B-NHL ritux 2010 への参加を JPLSG リ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。国際共同研究組織と、モニタリング体制、薬剤供給などについて調整を続けている。

### (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ール(仮題)コンセプトを作成し、JPLSG プロトコールレビューワーキンググループに提出し回答を得た。

3)-2. 小児リンパ芽球型リンパ腫に対する修正BFM型治療を用いた後期第Ⅱ相臨床試験計画書:ALB-NHL10(研究代表者:角南勝介)のプロトコールコンセプトを作成した。

3)-3. 治療抵抗もしくは再発小児リンパ芽球型リンパ腫に対するDexICE治療の有効性及び安全性に関する多施設共同臨床第Ⅱ相試験(仮題)のプロトコールコンセプトを作成している。

### (4) 治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査

治療抵抗・再発未分化大細胞リンパ腫(Br J Haematol 2006; 132: 594-7.)、成熟B細胞リンパ腫(Pediatr Blood Cancer 2008; 52: 591-5.)、リンパ芽球性リンパ腫(Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 591-5.)に関する調査結果を論文発表した。米国National Cancer Instituteのがん情報ウェブサイト引用されている。

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9>

### (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)の成果として、末梢T細胞性リンパ腫の集計結果を論文発表した(Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 212-5.)。また、ろ胞性リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞B細胞リンパ腫の集計結果を第52回日本小児血液学会総会(2010年12月17-19日、大阪)で発表した。

### (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。

小児ホジキンリンパ腫における病理組織学的特徴を第52回日本小児血液学会総会(2010年12月17-19日、大阪)で発表した。

### 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9-11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、B-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 G-CSFでは目標登録数に達せず登録を終了、LLB-NHL03では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 ritux 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、解析を行い既に4編の論文発表を行った。今後、稀な非ホジキンリ

ンパ腫に関する前方視的研究を検討している。

#### E. 結論

JPLSG リンパ腫委員会により継続中の臨床試験(B-NHL03、B-NHL03 G-CSF、ALB-NHL03、LLB-NHL03、ALCL99)は、研究登録開始から9-11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、B-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、LLB-NHL03において登録期間を延長している。

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) 森 鉄也. 小児未分化大細胞型リンパ腫の治療. 日本小児血液学会雑誌 24 巻 3 号. Page131-138. 2010.
- 2) 森 鉄也. 【小児リンパ腫】未分化大細胞型リンパ腫. 日本小児血液学会雑誌 24 巻 4 号. Page241-244. 2010.
- 3) 森 鉄也. 【小児白血病・リンパ腫診療のアップデート】病態と治療 未分化大細胞型リンパ腫. 小児科診療 73 巻 8 号. Page1383-1389. 2010.

##### 2. 学会発表

- 1) 小林良二, 田中文子, 高嶋能文, 稲田浩子, 中澤温子, 森鉄也, 鶴澤正仁. 本邦における濾胞性リンパ腫の検討. 小児がん 47 巻プ

ログラム・総会号 Page356(2010.12)

- 2) 田中文子, 小林良二, 高嶋能文, 稲田浩子, 中澤温子, 森鉄也, 鶴澤正仁. 本邦におけるT細胞/組織球豊富型大細胞B細胞リンパ腫小児例の検討. 小児がん 47 巻プログラム・総会号 Page286(2010.12)

- 3) 中澤温子, 大島孝一, 北條洋, 松野吉宏, 田丸淳一, 藤本純一郎, 中村栄男, 中峯寛和, 吉野正, 森鉄也, 鶴澤正仁. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphomaの臨床病理学的検討. 小児がん 47 巻プログラム・総会号 Page287(2010.12)

#### 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つ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。現在、懸案であった再発および寛解導入不能 AML に対する治療研究「小児急性骨髄性白血病(AML)再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を含む寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第Ⅱ相臨床試験 AML-R11」の計画書を作成中である。また、AML-D05 および AML-P05 の症例登録終了にともない次期臨床研究の検討も開始している。

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。平

成 23 年 3 月 31 日に症例登録終了予定である。

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、予定症例数に達したことから平成 22 年 12 月 31 日症例登録が終了した。

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、予定症例数に達したことから平成 22 年 12 月 31 日症例登録が終了した。



## C. 研究結果

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

本試験は症例登録数が予定より少なか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23年3月31日まで登録を延長している。

平成23年2月28日現在の進捗状況について以下に述べる。累積登録症例数は46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9回定期モニタリングを平成22年12月6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12月31日登録を終了した。

平成23年2月28日現在の進捗状況について以下に述べる。全登録症例数は484例でこの内リスクが確定した338例の内訳は低リスク群119例、中間リスク169例、高リスク50例であった。第10回定期モニタリングを平成23年2月22日に効果安全性評価委員会に提出した。

本研究においては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量に減量するように研究計画書を改訂し1歳未満の登録再開を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。登録再開後1歳未満の死亡例はでない。

### 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平成22年12月31日登録を終了した。平成23年2月28日現在までに74例の登録がある。第6回定期モニタリングを平成23年2月15日に効果安全性評価委員会に提出した。

### 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AML-05症例340例の検討結果を以下に示す。166例がAML with recurrent abnormalitiesでAML with t(8;21)100例、AML with inv(16)23例、AML with 11q2349例であり、AML with multilineage dysplasiaが31例、AML not otherwise categorizedが145例であった。

### 5. 「小児急性骨髄性白血病(AML)再発例および寛解導入不能例に対するFludarabineを含む寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第Ⅱ相臨床試験 AML-R11」の計画進捗状況について

初回骨髄再発例ならびに寛解導入不能例を対象に、fludarabine, idarubicinによる再寛解導入療法の有効性と安全性を検討する臨床試験を計画しプロトコールコンセプトをJPLSGプロトコールレビューワーキンググループに提出し承認が得られたので現在フルプロトコールを作成中である。

### 6. 現在進行中の臨床試験の症例登録終了にともなう次期臨床計画の進捗状況について

Down症候群に発症したAMLに対してはAML-D05治療におけるMRDに基づくリスク層別の実施可能性について探索的な検討を行うことを目的として「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多施設共同研究 AML-D11」のプロトコールコンセプトをJPLSGプロトコールレビ

ューワーキンググループに提出し審査中である。

APL に対しては新規薬剤として arsenic trioxide(ATO)を初期治療に導入し、minimal residual disease(MRD)を治療介入に用いる臨床研究「AML-R11」のプロトコールコンセプトを作成中である。

#### 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、「AML-05」、「AML-D05」は平成 22 年 12 月 31 日に予定登録数に達し症例登録が終了、「AML-P05」も平成 23 年 3 月 31 日に登録終了予定である。

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「AML-R11」研究は研究計画書作成中である。

「AML-P05」、「AML-05」、「AML-D05」の症例登録中止に伴い次期臨床試験の計画も順調に進捗している。

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-R11」に関しては平成 23 年度前半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り、今年度中にはすべての研究の症例登録が終了することから次期臨床試験の計画立案が開始されている。「小児急性骨髄性白血病 (AML) 再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を含む寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同第 II 相臨床試験 AML-R11」も平成 23 年度前半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) Kudo K, Hama A, Kojima S, Ishii R, Morimoto A, Bessho F, Susami S, Kobayashi N, Kinoshita A, Okimoto Y, Tawa A, Tsukimoto I: Mosaic Down syndrome-associated acute myeloid leukemia dose not require high-dose cytarabine treatment induction and consolidation therapy. Int J Hematol 2010, 91: 630-635

2) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayash R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I: Prospective study of a therapeutic regimen with all-*trans* retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. Br J

Haematol 2010, 152: 89-98

3) 多和昭雄: 解説 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療. 血液・腫瘍科 2010, 60: 341-347

4) 多和昭雄: 特集小児白血病・リンパ腫診療のアップデート III. 病態と治療 急性骨髄性白血病. 小児科診療 2010, 73: 1339-1346

5) 多和昭雄: 再発・難治性 AML (急性骨髄性白血病) に対する治療の EBM は? EBM 小児疾患の治療, 五十嵐 隆監修 初版 中外医学社 東京 2011, 531-537

## 2. 学会発表

1) Tomizawa D, Saito A, Taga T, Adachi S, Nakayama H, Moritake H, Azuma E, Kinoshita A, Takahashi H, Imaizumi M, Kudo K, Hama A, Tsurusawa M, Horibe K, Tawa A. AML committee, The Japanese Pediatric Leukemia & Lymphoma Study group: Unexpected high mortality rate due to acute respiratory distress syndrome among infants with AML enrolled on JPLSG AML-05 trial. 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium. Oct 4-6, 2010, Antalya

2) Kinoshita A, Miyachi H, Taki T, Kiyokawa N, Terui K, Ohta H, Deguchi T, Takahashi H, Taga T, Hayashi Y, Tawa A. Diagnosis division in AML committee, the Japanese Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group: A comprehensive and rapid approach for the central review of diagnosis in acute myeloid leukemia on the nationwide clinical trial. 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium. Oct 4-6, 2010, Antalya

3) Tomizawa D, Saito A, Taga T, Adachi S, Nakayama H, Moritake H, Azuma E, Kinoshita A, Takahashi H, Imaizumi M, Kudo K, Hama A, Tsurusawa M, Horibe K,

Tawa A: Unexpected high mortality rate due to acute respiratory distress syndrome among infants with AML enrolled on JPLSG AML-05 trial. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec 4-7, 2010, Orlando

4) 富澤大輔、斎藤明子、多賀 崇、足立壮一、中山秀樹、盛武 浩、木下明俊、高橋浩之、工藤寿子、堀部敬三、多和昭雄: 乳児急性骨髄性白血病における早期死亡例の検討: JPLSG AML-05 臨床試験からの報告. 第 52 回日本小児血液学会総会 2010 年 12 月 大阪

5) 伊藤雅文、木下明俊、多賀 崇、宮地勇人、滝 智彦、高橋浩之、照井君典、清河信敬、出口隆生、林 泰秀、多和昭雄、太田秀明、足立壮一: ダウン症候群に発症する急性骨髄性白血病病理中央診断の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会 2010 年 12 月 大阪

6) 佐野弘純、嶋田 明、村田知里、朴 明子、外松 学、滝 智彦、田渕 健、多和昭雄、堀部敬三、土田昌宏、花田良二、月本一郎、林 泰秀: 急性骨髄性白血病における RAS 遺伝子変異と臨床象. 第 52 回日本小児血液学会総会 2010 年 12 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

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、イマチニブによる成長障害に関する重要な報告を行った。さらに、2009年10月に開始した「小児慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 CML-08」において、2009年末に European LeukemiaNet から公表された成人 CML に対する標準的な診療方針に準じて観察方法を修正する改訂を行った。この前方視的観察研究では、イマチニブおよび第2世代チロシキナーゼ阻害薬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毎年実施していく。本報告書では、2007年に実施した疫学調査から小児 CML 48例を対象としたイマチニブによる成長障害に関する成果報告を行う。

研究協力者

伊藤正樹(福島県立医科大学小児科)  
岡田雅彦(長崎大学医学部小児科)  
黒澤秀光(獨協医科大学小児科)  
嶋 晴子(国立がんセンター研究所分子腫瘍学部)  
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)  
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)  
瓜生英子(国立国際医療研究センター小児科)  
長澤正之(東京医科歯科大学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参加施設で初期治療薬としてイマチニブを投与された診断時18歳未満の小児CMLに関する成長障害の実態を把握する。

B.研究方法

該当する76症例のうち、診断時に最終身長に達していた症例、成長障害の原因となる基礎疾患を有する症例、成長障害の原因となる治療を

受けている症例、イマチニブ投与期間が10か月未満の症例を除外し、残る48症例について年齢、性別、身長、イマチニブ投与量(体表面積換算)について治療記録を後方視的に解析した。身長は2000年度の日本人標準身長データをもとに、偏差値(SDS)換算した。

C.研究結果

1) 症例:診断時年齢は中央値9歳(2-15歳)、イマチニブ投与量の中央値は $287 \text{ mg/m}^2$  ( $161 - 543 \text{ mg/m}^2$ )、イマチニブ投与期間の中央値は34か月(10-88か月)であった。

2) 身長:診断時身長SDSの中央値は $+0.01 \text{ SD}$  ( $-2.3 - +1.5 \text{ SD}$ )であったが、調査時身長SDSの中央値は $-0.85 \text{ SD}$ であり、有意な身長SDSの低下が認められた。診断時から調査時まで、25症例(52.1%)で $0.5 \text{ SD}$ 以上の身長SDSの低下、16症例(33.3%)で $1.0 \text{ SD}$ 以上の身長SDSの低下、6例(12.5%)で $2.0 \text{ SD}$ 以上の身長SDSの低下がみられた。

① 年齢と成長障害の関連性:

前思春期年齢を男児11歳未満、女児9歳未満と定義すると、思春期前にイマチニブ投

与を開始された群(27 症例)で有意に身長 SDS の低下がみられたが、思春期以降にイマチニブ投与を開始された群(21 症例)では成長障害は顕著ではなかった。また、前思春期年齢から思春期年齢にかけて継続的にイマチニブを投与された症例では、思春期年齢に達すると身長がキャッチアップする傾向がみられた。

#### ② イマチニブ投与量と成長障害の関連性:

小児慢性期 CML に対するイマチニブ推奨投与量 260–340 mg/m<sup>2</sup> から、対象症例をイマチニブ平均投与量によって 3 群 (<260 mg/m<sup>2</sup>, 260–340 mg/m<sup>2</sup>, >340 mg/m<sup>2</sup>) に分類する。診断時を基準とした身長△SDS の最小値は、それぞれの群の中央値で-0.6 SD (17 症例)、-0.48 SD (19 症例)、-0.85 SD (12 症例)であり、投与量が多いほど成長障害が強くなる可能性はあるが、統計学的な有意差はみられなかった。

#### D. 考察

イマチニブの CML に対する有効性が示されて以来、イマチニブは小児慢性期 CML の初期治療として広く用いられるようになった。しかし、イマチニブによる CML 根治の可能性はいまだ不明であり、継続的な投与を余儀なくされている。小児 CML を治療する上で、イマチニブの長期的な副作用を知ることは非常に重要である。本研究からイマチニブによる成長障害が明らかとなった。特にイマチニブ投与開始時年齢が思春期前の児ほど成長障害が重篤である一方、思春期以降の児では成長障害は軽度または認めないことが示された。また、年少時から長期的にイマチニブを継続内服している症例において、思春期年齢に達してから成長障害の程度が緩和される傾向がみられ、イマチニブによる成長障害は性ホルモンおよび成長ホルモンが協調的に作用する思春期の成長においては影響が少ない可能性が示唆された。これは、イマチニブによる広汎なチロシンキナーゼ阻害の結果生じる、骨のリモデリング障害および成長ホルモン産生障害の関連が考えられる。詳細なメカニズムを明ら

かにするために、さらなる症例集積、長期的観察および成長ホルモンや骨年齢、骨密度の評価など骨代謝にかかわる検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

成長障害は小児 CML 患者におけるイマチニブの長期的な副作用である。この成長障害は特に思春期前の児で顕著である。成長障害はイマチニブだけでなくダサチニブやニロチニブなど第 2 世代チロシンキナーゼ阻害剤でもみられると考えられ、小児 CML 治療において成長障害に留意した経過観察が必要である。

#### 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. Haruko Shima, Mika Tokuyama, Akihiko Tanizawa, Chikako Tono, Kazuko Hamamoto, Hideki Muramatsu, Akihiro Watanabe, Noriko Hotta, Masaki Ito, Hidemitsu Kurosawa, Koji Kato, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, Hiroyuki Shimada. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr*. In print.
3. 嶋田博之. 慢性骨髄性白血病. 小児科診療. 73, 1357–1363. 2010
4. 嶋田博之. 慢性骨髄性白血病. 小児科診療.

2. 学会発表

1. Haruko Shima, Mika Tokuyama, Akihiko Tanizawa, Chikako Tono, Kazuko Hamamoto, Hideki Muramatsu, Akihiro Watanabe, Noriko Hotta, Masaki Ito, Hidemitsu Kurosawa, Koji Kato, Masahito Tsurusawa, Keizo Horibe, Hiroyuki Shimada.  
Distinct impact of imatinib on growth in prepubertal and pubertal children with chronic myeloid leukemia. 52th ASH Annual Meeting. December 4-7, 2010. Orlando, FL, USA.

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

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、23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) Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, Fukushima T, Ishida Y, Saito T, Hanada R, Tsuchida M: The Utility of Performing the Initial Lumbar Puncture on Day 8 in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: TCCSG L99-15 Study. *Pediatr Blood Cancer*, in pres

2) Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, Manabe A, Saha V, Baruchel A, Vettenranta K, Horibe K, Benoit Y, Pieters R, Escherich G, Silverman LB, Pui CH, Valsecchi MG. Clinical Outcome of Children With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010;28:4755-4761

3) Sugimoto Y, Muramatsu H, Makishima H, Prince C, Jankowska AM, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP: Spectrum of molecular defects in juvenile myelomonocytic leukaemia includes ASXL1 mutations. *Br J Haematol* 2010;150:83-87

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* 2010;115:1969-1975, 2010

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* 2010;24:383-396

##### 2. 学会発表

1) Muramatsu H, Hayashi Y, Kawamura M, Kojima S, Yabe M, Isoyama K, Taki T, Tsuji K, Tsuchida M, Manabe A, Ito E, Iwamoto S, Kato H, Sumie A, Taga T, Nomura K, Hasegawa D, Watanabe K, Kikuchi A: Low-dose cytosine arabinoside therapy for neonates with Down syndrome (DS) and transient leukemia (TL). *Blood* 116:469-470, 2010 (米国血液学会、オランダ、2010)

2) Ohba R, Furuyama K, Tsuchiya S, Manabe A, Ito E, Kojima S, Ozawa K, Harigae H: Epidemiological and genetic analysis of sideroblastic anemia - Multicenter study in Japan. *Blood* 116:1716-1717, 2010 (米国血液学会、オランダ、2010)

#### 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 LSG-10 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。2011 年 1 月末までに 73 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。解析可能な 55 例について検討してみると、FHL2 が 5 例、FHL3 が 3 例で、EBV 量を  $>10^4$  とした場合の EBV-HLH は 34 例でほぼ半数を占めていた。予後は生存 36 例、死亡 9 例であった。

一方国際研究による 162 例の解析では、生存は 114 例(70%)で3年の全生存率は 65%であった。移植前の死亡は 18 例(16%)であり、HLH-94 の移植前死亡 62 例(27%)に比べ有意に低下していたものの、移植後の生存率に差はなかった。現在次期治療研究が検討中であるが、二次性 HLH の取り扱い、エトポシドに代わる新たな薬剤の選択、などが提案されている。

LCH については新規治療研究 LSG-10 が作成され、キックオフミーティングも行われた。今後 LCH 標準的治療法の確立に向けた検討が進むものと考えられる。

#### D. 考察

HLH-2004 治療研究は HLH-94 と比較して移植前の死亡率は減少したものの、全体の生存率の改善には結びついていない。特に EBV-HLH の EBV 量を含めた予後因子としての有用性は少なく、現在新たな予後因子の同定を進めている。また HLH-2004 の次期治療研究の検討が行われているが、その候補薬剤として ATG が挙げられる。エトポシドに比較して速やかな寛解が得られるものの、EB-LPD などの副作用が問題となっている。その他 Campath, anti-IFN- $\gamma$  抗体などが検討されており、近く委員会ですらに議論される予定である。

一方、LCH に関しては新たな治療研究 LSG-10 が開始された。その研究成果が期待されている。

#### 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が考慮される予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, An J, Ochi T, Suemori K, Yasumi T, Tauchi H, Koh K, Sato M, Morimoto A, Heike T, Ishii E, Yasukawa M (2010) Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 5: e14173
2. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E (2010) Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* 45: 901-906
3. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Shioda Y, Deguchi T, Okimoto Y, Ohga S, Kudo K, Ishii E (2010) 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 (2010) 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 (2010). Langerhans 細胞組織球症、今日の診断指針6版、医学書院、pp1874-1876
6. 石井榮一 (2010). Epstein-Barr ウイルス (EBV) と血球貪食症候群、Herpes Management 印刷中
7. 永井功造、石井榮一 (2010) ウイルス関連血球貪食症候群、小児救急ガイドライン 印刷中
8. 石井榮一、永井功造 (2010) 家族性血球貪食症候群 (FHL) の病態、診断、治療. 感染症免疫 40: 82-86
9. 石井榮一 (2010) EB ウイルスと血球貪食症候群. 第17回ヘルペス感染症フォーラム (JHIF) 記録集 3-7
10. 石井榮一 (2010) 分泌顆粒異常症の遺伝子異常と病態、第110回小児血液腫瘍懇話会、1月、東京
11. 石井榮一 (2010) 分泌顆粒異常症と血球貪食症候群. 第14回大阪小児免疫研究会、6月、大阪
12. 石井榮一 (2010) 小児のHLH:国際治療研究と日本の現状. 第6回 CCLSG 夏季セミナー、7月、香川
13. 石井榮一 (2010) 分泌顆粒異常症と血球貪食症候群. BLOOD MASTER、7月、京都
14. 石井榮一 (2010) EB ウイルスと血球貪食症

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 候群. 第17回ヘルペス感染症フォーラム、8月、札幌  | 1. 特許取得<br>なし   |
| 15. <u>石井榮一</u> (2010) 血球貪食症候群の診断・病態・治療. 沖縄小児血液セミナー、11月、那覇  | 2. 実用新案登録<br>なし |
| 16. <u>石井榮一</u> (2010) 小児の血球貪食症候群: その病態と治療、第300回日本小児科学会北陸地方会、12月、金沢   | 3. その他<br>なし    |
| 17. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, Jhun A, Ochi T, Suemori K, Tauchi H, Koh K, Sato M, Morimoto A, <u>Ishii E</u> , Yasukawa M (2010) Real incidence and variation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. 26 <sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society, October, Boston, USA |                 |
| 18. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, <u>Ishii E</u> (2010) Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: nationwide survey of Japan. 26 <sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society, October, Boston, USA                                    |                 |
| 19. Kudo K, Morimoto A, Imamura T, Shioda Y, Sato T, <u>Ishii E</u> , Horibe K, Kinugawa N, Tsunematsu Y, Imashuku S (2010) Outcome of poor responders at 6 weeks of induction therapy: JLSG-02 protocol study for multisystem Langerhans cell histiocytosis in Japan. 26 <sup>th</sup> Annual Meeting of Histiocyte Society, October, Boston, USA                            |                 |
| 20. Ohga S, <u>Ishii E</u> , Takada H, Hara T (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. 15 <sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Blood and Marrow Transplantation, October, Thailand   |                 |

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 本研究では同種造血細胞移植治療の標準化を目的として、ドナー別、移植前処置別、および GVHD 予防法別の移植成績を基に、それぞれの選択基準を提言してきた。しかし、同じ前処置や GVHD 予防法を用いても、実際に投与する上では施設間で差が存在することが明らかとなり、薬剤投与量の計算方法や投与時間、投与間隔などを統一する必要性が考えられた。同種造血細胞移植は様々な臨床研究に組み入れられているものの、従来はそれぞれの臨床研究ごとに上記の取り決めが行われてきたため、これらの選択基準や実施方法を横断的に統一する目的で小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル(案)を作成した。移植後合併症対策としては、移植後早期の重症合併症の多くが、血管内皮障害と凝固障害に基づく症候群であることから、わが国で開発されたリコンビナントロンボモジュリンを用いた臨床研究の立案を進めている。

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7例の登録があり、事後不適格の1例を除いた6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

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。

B. 方法

造血幹細胞移植の標準化を進める上で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の4つの柱について、それぞれの要因による移植成績を解析し、①～③の選択基準を提言してきた。しかしながら、同じ前処置や GVHD 予防を行うとしても、個々の薬剤の投与量の計算方法や投与時間など、施設によって異なる

ことが明らかになった。また、従来は疾患毎に臨床研究が立案される度に、造血幹細胞移植の施行方法が議論されたために、臨床研究によって造血幹細胞移植の方法が異なるという問題を生じていた。以上の問題を解決するために、上記の①～③の選択基準と具体的な実施方法を横断的に統一する目的で小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル(案)を作成した。

④移植後早期の合併症対策については、症例毎に疾患や臓器障害などの背景が異なるために、統一した対策を講じるのは困難と考えられた。しかし移植後早期の重症合併症に共通する現象として、血管内皮障害と凝固障害があり、これらの病態におけるリコンビナントロンボモジュリン(rTM)の有効性が散見されることから、rTMを用いた臨床研究を立案することとした。