

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。

C. 研究結果

1. 小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル(案)の作成

プロトコルマニュアルの作成に当たっては、緒言において本マニュアルが JPLSG の臨床試験として施行される造血幹細胞移植治療について統一した手法を行う上での取り決めであること、すなわち一般的なガイドラインとは異なっており、本マニュアルに記載されていない治療方法との優劣を論じるものではなく、同時に本マニュアルに記載されていない治療方法を否定するものでもないことを強調した。また、用語を統一するための項目を設けることにより、誤解を生じることがないように配慮した。その結果、本マニュアルは以下のような構成となった。

I. はじめに

II. 造血細胞移植の構成要素

III. 移植手技の標準的方法

1. 移植の適応
2. ドナーの選択基準と範囲
3. 前処置
4. GVHD 予防
5. 生着
6. 他の支持療法

IV. 文献

V. 付表・資料

今後は JPLSG のホームページで広く公開し、パブリックコメントを募集してコンセンサスの形成に努め、完成版の公表につなげる。

2. リコンビナントトロンボモジュリン(rTM)を用いた臨床研究

急性 GVHD 以外の移植後早期重症合併症としては、肝中心静脈閉塞症(肝 VOD)、血栓性微小血管障害(TMA)、血球貪食症候群(HPS)、毛細血管漏出症候群(CLS)、特発性肺炎症候群(IPS)が重要で、これらに共通する現象として血管内皮障害と凝固障害が注目を集めている。血管内皮障害と凝固障害に対して、抗凝固作用と抗炎症作用を併せ持つ rTM が有用である報告に基づき、臨床研究を立案した。

その骨子としては従来の DIC 基準に加えて、合併する臓器障害のパターンにより、DIC+TMA 基準、DIC+肝 VOD(シアトル基準)と分類した適応基準とすることで、DIC だけでなく TMA や肝 VOD に対する効果も明らかにするというものである。2011 年度に研究を開始する予定で成文化を進めている。

3. FM-05 研究

FM-05 研究においては 2006 年 8 月から 2010 年 7 月末までに 7 例が登録されたが、1 例は事後不適格であった。適格の 6 例は AML が 4 例、CML が 2 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 grade 4 の口内炎および下痢を認め、他の 1 例は TMA を発症した。6 例中 2 例が再発、1 例が合併症死亡し、3 例が寛解生存している。

D. 考察

わが国における造血細胞移植の歴史は個々の施設の指導的医師の留学経験に基づく判断や、責任医師の臨床経験に基づく慣習的判断が優先して発展した背景があり、同じ前処置や GVHD 予防を用いるという前提でも、具体的治療手技には様々なバリエーションが存在していた。これらの要因はそれぞれ患者にとって利益になる場合もあるが、単一の移植方法としてその成績を評価することは難しい。小児造血細胞移植臨床試験プロトコールマニュアルは上記の問題の解決として有用と予想されるが、日進月歩の進歩が見られる造血細胞移植の分野では頻回の改訂や追加が求められる可能性がある。

rTM はすでに学会でも肝 VOD や TMA での有効例が報告されており、問題となる副作用もほとんど認められておらず、移植後早期のサイトカインストームに基づく血管内皮障害-DIC 症候群の対策として非常に期待される。わが国からの新規治療法として、世界に発信できるデータの蓄積を図る必要がある。

E. 結論

小児造血細胞移植臨床試験プロトコールマニュアルを用いることにより、臨床研究および施設間差違の造血幹細胞移植治療の標準化を進め、移植後早期の重症合併症対策として rTM を用いた臨床研究を推進する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, Nakagawa A, Morimoto T, Yabe M, Yabe H, Kobayashi K. Precursor-T lymphoblastic lymphoma after unrelated bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Jan;33(1):22-4.
2. Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Suganuma E, Sugiyama N, Kato S and Yabe H. Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 18 October 2010 doi:10.1038/bmt.2010.241 [Epub ahead of print]
3. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Arakawa S, Kato S and Yabe H. Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 27 September 2010; doi:10.1038/bmt.2010.224
4. Tomita Y, Ishiguro H, Yasuda Y, Hyodo H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kojima S, Minemura T, Kato S. High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term adult survivors of childhood SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011

- Mar;46(3):416-25. 2010 Jun 21. [Epub ahead of print]
5. Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi 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 leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 2011 152(1):89-98. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08332.x.
 6. Nabhan SK, Bitencourt M, Duval M, Abecasis M, Dufour C, Boudjedir K, Rocha V, Socie' G, Passweg J, Goi K, Sanders J, Snowden J, Yabe H, Pasquini R, Gluckman E. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematologica* 2010 95(10): 1783-1787.
 7. 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; 115(13): 2723-2724.
 8. 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(2): 350-351.
 9. 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(1):32-36.
- 著書
1. Annual Review 血液 移植後 GVHD 予防としての大量シクロフォスファミドと ATG 中外医学社 2010 33-39 (共著)
 2. よくわかる小児の造血細胞移植 医薬ジャーナル社 2010 (監修および共著)
 3. 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. 学会発表
- 国外
1. Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for Fanconi anemia. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2010, Minneapolis, USA
 2. Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Long-term follow-up after unrelated

bone marrow transplantation in a patient with dyskeratosis congenita. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2010, Minneapolis, USA

3. 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. 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation 2010, Vienna, Austria.

国内

1. Yabe H, Yabe M, Kato S, Koike T, Takakura H, Hyodo H, Tomita Y, Ishiguro H, Shimizu T, Morimoto T and Akiba T. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. 第72回日本血液学会総会 2010年

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

小児がん患者の長期フォローアップシステム確立のための研究

研究分担者 石田也寸志 聖路加国際病院小児科 医長

研究要旨 長期フォローアップ(FU)委員会では、以下の5つのワーキンググループ(WG)に分かれて活動している。①長期FUガイドライン作成WG、②ホームページ作成WG、③教育WG、④治療サマリーWG、⑤長期FU手帳WGである。昨年に引き続き、欧米ネットワークとの情報交換と連携、長期FU健康手帳のアンケート調査に取り組んだ。今年度の中心的課題は、構造化抄録によるevidenceの蓄積と標準化されたケアを行うため本邦の実情に合った長期FUガイドラインを作成することである。今後はこのような教育や啓発につとめ、小児がん経験者の晩期合併症や長期FU上での問題点に関する情報を提供する計画である。

共同研究者(50音順)

浅見恵子(新潟県立がんセンター小児科)
瓜生英子(国際医療センター小児科)
大園秀一(久留米大学小児科)
清谷知賀子(成育医療研究センター腫瘍科)
栗山貴久子(名古屋大学精神科)
早川 晶(神戸大学小児科)
堀浩樹(三重大学医学部小児科)
前田尚子(名古屋医療センター小児科)
前田美穂(日本医科大学小児科)
山口悦子(大阪市立大学小児科)
力石 健(東北大学小児腫瘍科)

1. 欧米の長期FU体制や晩期合併症に関する情報を収集し、共有する。
2. 診断・治療・今後のFU計画などのサマリー作成のフォーマットを活用できるように入力支援する。また小児がん経験者・家族が長期FUの際に使用可能な健康手帳の改訂を行う。
3. 標準化されたケアを行うために本邦の実情にあった長期FUガイドラインを作成する。
4. 小児内分泌学会、小児血液学会造血細胞移植委員会、放射線障害の基礎研究者、成人期の神経疾患移行の研究者・教育関係者などとの連携の基盤作りを行う。
5. 教育・広報方法を検討し、啓発に努める。

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長期FUを可能にするシステム作りを検討する。対象は血液がんのみならず、小児がん全体において長期FU体制整備に必要な問題を整理して、問題解決の方法を探る。

B.研究方法

C.研究結果

- 2010年度は下記5回の長期FU委員会を開催した(委員会議事の詳細は別添資料参照)。
- 1)第23回5月9日(聖路加国際病院1号館研修室B)
 - 2)第24回6月18日(名古屋医療センター)
 - 3)第25回10月10日(聖路加国際病院1号館研修室B)
 - 4)第26回2010年11月12日(名古屋医療セン

ター)JPLSG 全会員に公開で施行

5)第 27 回 2011 年 2 月 6 日(聖路加国際病院 1 号館研修室 B)

現在 5 つのワーキンググループ(WG)に分かれて活動している(下線リーダー)。①長期フォローアップガイドライン作成 WG:前田美穂、堀、早川、前田尚子、清谷、②ホームページ作成 WG:前田尚子、カ石、瓜生、③教育 WG:山口、瓜生、栗山、早川、④治療サマリーWG:大園、清谷、石田、⑤長期フォローアップ手帳 WG:有瀧、浅見、石田

1. 欧米の情報収集・提供

I-BFM (International Berlin-Frankfurt-Munich)の Early and Late Toxicity Education Committee(ELTEC)と情報交換したが、長期 FU に関しては今後 PanCare に活動の主体が移行する予定である。長期 FU ガイドラインを既に作成している米国 COG、イギリス CCLG と SIGN、オランダ DCOG グループが集まり、「Harmonizing Health Surveillance Recommendations for Childhood Cancer Survivors」のミーティングを定期的に開催することになり、日本もアジア代表として参加して議論に加わった(St. Jude 小児病院の Hudson 先生が主催)。

2. サマリーと長期 FU 健康手帳の開発

サマリーは、アンストラサイクリン換算式を自動化し、今後過去の臨床研究治療プロトコールシエーマを PDF でホームページ上からダウンロード可能にしていく。

長期 FU 手帳は、A5 版、手帳形式で試作版を完成し、現在施設調査と患者・家族のアンケート調査を実施しているが、今後はその結果をふまえて完成版を作成する予定である。

3. 長期 FU ガイドライン作成

分担して構造化抄録を作成し、晩期合併症に関する evidence を収集する。また WG を中心に、全委員が参加してガイドラインの原稿を作成した。今後はエキスパート校閲後、JPLSG 会員ホ

ームページに掲載して、パブリックコメントを募集する。以上のコンセプトの元にガイドラインの早期完成を目指す。

4. 他分野との連携

放射線治療後の小児における二次がんリスクに関して疫学研究のレビューを放医研の吉永信治先生に紹介していただき情報を交換した。また慶応大学関口先生による神経疾患を中心とした長期 FU の問題点に関する問題を紹介していただいた。

5. 教育・広報

教育 WG は、はこだて未来大学と協力して、テレビゲーム形式で、治療終了時の長期フォローアップの重要性を学童に説明し理解してもらうツールを開発した。

ホームページ作成 WG では、サマリーのフォーマット、ガイドラインの一部、COG ガイドラインの日本語翻訳を会員限定ページに掲載した。

D. 考察

世界的に有名な長期フォローアップガイドラインを harmonize するという方向性が世界的な動きとしてあり、長期 FU 委員を中心に日本からも参加していくことになった。現在作成中の日本のガイドラインにも世界の動きを反映させる良い機会になると考えている。

また現在小児がん経験者・家族のための長期 FU 健康手帳の試作版について、JPLSG 参加施設と支援施設のアンケート調査を実施している。長期 FU 委員所属施設および黒田班の長期 FU モデル拠点病院で、手帳配布時に小児がん経験者とそのご家族に対してもアンケートを行う計画で、その結果により完成版を作成する。

今年度も WG を中心に引き続き標準化された長期 FU ガイドラインの原稿を作成した。構造化抄録による evidence の蓄積とともに、本邦の保険システムも考慮した実用的なもので成人診療科との連携にも役立つものを考えている。小児内分泌学会、小児血液学会造血細胞移植委員

会のガイドラインの摺り合わせの後に、公開予定である。教育と広報についても、各WGを中心に活動し、小児がんの晩期合併症や長期FU上での問題点に関する情報を提供していく。

E. 結論

5つのWGを中心に5回の委員会を開催し、サマリー、長期FU手帳、ガイドライン、他分野連携、教育・広報に関する活動を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishida Y, et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 1. Impact of stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010;91(5):865-876
2. Ishida Y, et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 2 Impact of radiotherapy. *Int J Hematol*. 2010;92(1):95-104
3. Ishida Y, K. et al. Medical Visits of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-sectional survey. *Pediatrics Int*. 2010 Nov 16. [Epub ahead of print] (In Press)
4. Kiyoko Kamibeppu, Iori Sato, and Yasushi Ishida. Mental health among young adult survivors of childhood cancer and their siblings including posttraumatic growth. *Journal of Cancer Survivorship*. 2010;4(4):303-12
5. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Ishida Y et al. Development of the Japanese version of the pediatric quality of life inventory brain tumor module. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:38 (Epub)
6. Kudo K, Ohga S, Ishida Y et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(5):901-906,
7. Morimoto A, Ishida Y et al. Nationwide Survey of Single-System Single Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:98-102,
8. Ohga S, Kudo K, Ishida Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:299-306
9. Tokuda Y, Goto E, Ishida Y et al. Educational environment of university and non-university hospitals in Japan. *International Journal of Medical Education* 2010;1:10-14
10. Tokuda Y, Goto E, Ishida Y et al. Undergraduate educational environment, perceived preparedness for postgraduate clinical training, and pass rate on the national medical licensure examination in Japan. *BMC Medical Education*. 2010;10:35. doi:10.1186/1472-6920-10-35,
11. Hasegawa D, Manabe A, Ishida Y et al. 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*. 2011. [Epub ahead of print]
12. 石田也寸志、本田美里、上別府圭子他・小児がん経験者の晩期合併症およびQuality of Life(QOL)の実態に関する横断的調査研究 第1報・日本小児科学会雑誌・2010・114:665-675
13. 石田也寸志、大園秀一、本田美里他・小児がん経験者の晩期合併症およびQuality of Life(QOL)の実態に関する横断的調査研究 第2報・日本小児科学会雑誌・2010・114:676-386
14. 石田也寸志:小児脳腫瘍の晩期合併症—長期フォローアップの重要性—。小児がん。2010・47・396-403
15. 大園秀一、石田也寸志他:小児がん長期フォローアップにおける「治療のまとめ」の意義と活用法。小児がん。2010・47・471-476
16. 石田也寸志:長期的な小児がん患者ケアのあり方—長期フォローアップの重要性・学術動向・2010(3)・52-57,
17. 石田也寸志:小児白血病・悪性リンパ腫後期合併症と長期フォローアップ・小児科診療・2010・73・1413-20
18. 石田也寸志:長期合併症(小児がんも含む)・赤司浩一・上田孝典他編・血液専門医テキスト。南江堂・東京・2010(印刷中)
19. 石田也寸志:小児がん—おもな疾患。新書

護学小児看護・医学書院・東京・2010(印刷中)

20.石田也寸志、細谷亮太:小児がん治療後のQOL—Erice 宣言と言葉の重要性—・日本小児科学会雑誌・(印刷中)

2. 学会発表

- 1) 前田美穂, 石田也寸志, 藤本純一郎:小児がん経験者のフォローアップシステムの整備:拠点モデル病院. 第113回小児科学会学術集会 4月23-25日 盛岡
- 2) Yasusshi Ishida Kiyoko Kamibeppu et al: Social Outcomes and Quality of Life (QOL) of Childhood Cancer Survivors in Japan: Marriage, Education, Employment and Health Related QOL (SF-36). SIOP2010 10月21-24日 米国ボストン
- 3) Maeda Miho, Yasusshi Ishida et al: Hepatitis C Virus Infection in Childhood Cancer Survivors. SIOP2010 10月21-24日 米国ボストン
- 4) Shuichi Ozono, Yasusshi Ishida et al: Physical Health Status and Late Effects in Adolescent /Young Adults Survivors of Childhood Cancer in Japan. SIOP2010 10月21-24日 米国ボストン
- 5) Yasusshi Ishida: A long-term follow-up system for childhood cancer survivors in Japan. 2010 Joint Meeting of the Korean Hematology Societies (The Korean Society of Pediatric Hematology Oncology) 5月27-29日 韓国ソウル
- 6) 石田也寸志:小児がん経験者について. 日本小児保健学会 9月18日-19日 新潟
- 7) 石田也寸志:小児急性リンパ芽球性白血病患者・家族のQOLアンケート調査: ALL97と02の比較. 日本小児血液・がん学会12月17日-19日 大阪
- 8) 小林真理子, 石田也寸志他:がんを持つ親の子どもへの介入に関する実態調査-医療関係者へのアンケート分析・その1 量的分析. 日本緩和医療学会 6月18-19日 東京
- 9) 大沢かおり, 藤井あけみ・石田也寸志:がんを持つ親の子どもへの支援に関する活動報告. 日本緩和医療学会 6月18-19日 東京
- 10) 衛藤美穂, 小澤美和, 石田也寸志他:がんを持つ親の子どもへの介入に関する実態調査-医療関係者へのアンケート分析・その2 質的分析. 日本緩和医療学会 6月18-19日 東京

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

JPLSG 長期フォローアップ委員会議事録要約(平成 22 年度)

第 23 回長期フォローアップ委員会

日時:2010 年 5 月 9 日(日) 10:30~16:00

場所:聖路加国際病院 1 号館研修室 B

1. 特別講演:「放射線治療後の小児における二次がんリスク:疫学研究のレビュー」

放射線医学総合研究所 吉永信治先生

2. 委員長互選、副委員長選出(互選)

委員長:石田也寸志、副委員長:前田美穂

3. 各ワーキンググループ(WG)からこれまでの活動紹介

1)長期フォローアップガイドライン WG(発表者:前田美穂)

2)治療サマリーWG(発表者:大園秀一)

3)教育 WG(発表者:山口悦子)

4)ホームページ作成 WG(発表者:前田尚子)

4. 今後の活動計画ー委員の役割分担、WG 活動の再検討とタイムスケジュール

現メンバーはそのままの WG を継続し変更無し。新規委員の役割分担が決定。

早川晶:教育 WG ガイドライン WG

清谷知賀子:治療サマリーWG ガイドライン WG

瓜生英子:教育 WG ホームページ作成 WG

委員会へのオブザーバー参加ー石田が各治療委員長へオブザーバー参加の願いを送る

早川晶:乳児白血病委員会

清谷知賀子:HLH 委員会

瓜生英子:CML 委員会

5. 長期フォローアップ手帳のアンケート調査研究ー有滝担当

第 24 回長期フォローアップ委員会

日時:2010 年 6 月 18 日(金) 19:00~21:00

場所:独立行政法人国立名古屋医療センターサービス棟 4F

1. 各治療研究グループとの連携の現状報告

1)ALL 委員会(前田美、石田)、2)乳児白血病委員会(早川)、3)HLH 委員会(清谷)、4)CML 委員会(瓜生)

5)その他 ①Ph1ALL 委員会(担当:瓜生)、②AML 委員会(担当:山口)

2. 他ワーキンググループから今年の活動方針

3. 長期フォローアップガイドライン作成 WG

1)ガイドライン合同会議(6月6日、聖路加国際病院、小児内分泌学会 CCS 委員会、小児血液学会造血細胞移植委員会、JPLSG 長期 FU 委員会ガイドライン WG)の結果報告(前田美)

①はじめに長期 FU ガイドラインのコンセプトについて以下の内容を確認。

○小児がん経験者に対する FU の一般的な基準の推奨をする。

○医療者向けのガイドラインとして作成する。

○構造化抄録を作り、参考にして作成するが、本来経験が少なくエビデンスを集めにくい分野のため、一般的なガイドラインの様に推奨グレード、エビデンスレベルを入れるのではなく、経験則なども盛り込み、エ

キスパートからの解説書、としての作成を目標とする。

○FUレベルを最初に明確にして、レベルに応じたFUをする。

○疾患別のガイドラインを主軸にし、治療法別・各臓器別・症状別の解説も盛り込む。

○2-3年ごとに見直す。

②以上の内容を確認後、ガイドライン目次に沿って作成の進め方について検討した。

第25回長期フォローアップ委員会

日時:平成22年10月10日(日) 10:30~16:00

開催場所:聖路加国際病院1号館研修室B

1. 特別講演「小児疾患の長期フォローアップにおける課題-小児医療と成人医療の受け渡し」

慶應大学小児科 関口進一郎先生

2. よくわかるシリーズ「小児がん経験者のために？」出版のご提案(加藤先生)

3. 各治療研究グループとの連携の現状報告

① ALL(前田(美))、②乳児 ALL(早川)、③HLH/LCH(清谷)、④CML(瓜生)、⑤AML(堀)

⑥ その他

4. ワーキンググループから活動報告

② 治療サマリー(大園)

③ 教育(山口)公立はこだて未来大学メディアアーキテクチャ学科南部美佐子先生と3年生の学生数名の授業課題として、小児がんの教育ツール作成中(大きい子用)

④ ホームページ(前田(尚))

⑤ 手帳(石田)-黒田班の成立を待って研究計画書を完成予定

5. COG長期フォローアップガイドラインの日本語訳監修-完成近い

第26回 長期フォローアップ委員会

日時:平成22年11月12日(金)19:00~21:00

場所:国立病院機構名古屋医療センター 講堂

1. 事務連絡(石田)

2. ガイドラインハーモナイゼーション会議の報告

世界において長期フォローアップガイドラインの標準化の動きがはじまっている。

現在世界には4つの代表的な長期フォローアップガイドラインがある。

① COGのガイドライン(アメリカ)

② Scottish Intercollegiate guideline(イギリス)

③ UKCCSG Practice Statement(イギリス)

④ Dutch Children's Oncology Group(オランダ)

今回、ボストンにて行われたSIOPに合わせて第2回目の会議が開催され、小児がん経験者の乳がんのスクリーニングについての推奨ハーモナイゼーションについて話し合いがもたれた。日本からも石田・前田美穂・石黒先生が参加した。

3. I-BFMのELTEC委員会報告(山口)

4. 教育ワーキンググループ報告・協議(山口)

5. Williamsburgシンポジウム報告(前田美穂)

6. SIOP における Late effect 関連演題の紹介(石田)

7. 今後の委員会活動方向について(各 WG からの報告・希望など)と質問

- ① よくわかるシリーズ『小児がん経験者のために—より良い生活の質(QOL)を求めて—』を今年度中には作りたいとのことで、執筆者に関しての分担を早急に行い、委員の方に連絡をする。
- ② 前回の班会議でつめたCOGのガイドライン日本語訳がほぼ完成に向かっている。今後公開してよいかCOGにも確認のうえ、JPLSGのHPにアップすることをまず目標とする。
- ③ フォローアップ手帳について、試作版を実際に使ってみて、そのうえで完成版にもっていきたい。黒田班が成立後に JPLSG でも調査を検討する。

第 27 回長期フォローアップ委員会

日時:平成 23 年 2 月 6 日(日) 10:30~16:00

開催場所:聖路加国際病院 1 号館研修室 B

1. 事務連絡—JPLSG 運営委員会報告その他

2. よくわかるシリーズ「小児がん経験者のために」【今後の進め方】

編集の方向性は、石田先生、前田美先生、加藤先生で相談のうえフォーマットなど決めて行く。修正した原稿を出来たものから 3 月 10 日を目安に出版社に届け、4 月中旬を目安に活字を組んで再度石田先生、前田美先生、加藤先生で Review を行う。5-6 月頃または夏までの出版を目標、遅くとも小児血液・がん学会までには出版をしたい。

3. ワーキンググループ報告

- 1)教育ワーキンググループ—はこだて未来大学と協力して、テレビゲーム形式で、治療終了時の長期フォローアップの重要性を学童に説明し理解してもらうツールを開発し、お披露目をした。
- 2)長期フォローアップ手帳の JPLSG における調査

4. 長期フォローアップガイドライン原稿について

全体の進捗状況が前田美穂先生より紹介された。

- ・輸血、予防接種(改訂済)など JPLSG の HP に既にアップ中のものは相変わらず意見なし。ガイドラインがある程度まとまってアップされれば改めて全体に依頼をすることにする。輸血の項の HCV 抗体検査法変更に関する記載は、「1993 年以前に輸血または血液製剤投与を受けた場合は…」で統一。
- ・ガイドラインを全部完成させたら最終的にどうする(HP にアップした後)かは未決定、がん治療学会の HP からみられる様にするのはエビデンスレベルが問題になるかもしれない。

【疾患別ガイドラインについて】

【治療法別ガイドラインについて】

【各臓器別、症状別の注意点について】上記の項目毎に話し合いを行い、内容についてコンセンサスを形成した。

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

小児造血器腫瘍微小残存病変の分子診断システム確立ための研究

分担研究者 鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科 教授

研究趣旨

本研究の目的は、わが国の小児造血器腫瘍、特にリンパ系腫瘍における免疫受容体遺伝子再構成を用いた微小残存病変(MRD)定量法を標準化することにより、各疾患の治療研究における診断・治療に必要な質の高い情報を供給出来得る分子生物学的診断システムを確立することにある。

本年度われわれは、免疫受容体遺伝子再構成を用いた MRD 定量において、その検出率向上のため、昨年度より取り組んできた TCR β 鎖遺伝子に加え、IgH 鎖遺伝子 DH-JH 再構成、SIL-TAL 遺伝子再構成をターゲットに加えた。また RQ-PCR による MRD 定量技術の標準化と確実な精度管理の実現のため欧州BFMグループと連携し、その MRD 専門研究機関である ESG-ALL-MRD への正式参加施設の資格を獲得し、同会議で我々の解析症例も検討して定量精度の向上を図った。その結果、MRD ターゲット検出率と MRD 定量感度の双方に良好な成績が得られた。

研究協力者氏名

堀 壽成 愛知医科大学医学部小児科講師

A.研究目的

本研究の目的は、わが国の小児造血器腫瘍、特にリンパ系腫瘍における免疫受容体遺伝子再構成を用いた微小残存病変(MRD)定量法を標準化することにより、各疾患の治療研究における診断・治療に必要な質の高い情報を供給出来得る分子生物学的診断システムを確立することにある。

B.研究方法

従来わが国における免疫受容体遺伝子再構成を用いた微小残存病変定量は、小児がん白血病研究グループ(CCLSG)により実施され、その測定は欧州の国際共同研究 BIOMED-1 での再構成ターゲットをベースにした nested PCR による半定量法で行われてきた。しかしその後 BIOMED-2 を経て標準化された現在の欧州BFMグループにお

ける再構成検出率や定量精度とは明らかな差が存在し、全国規模の治療研究を行うにあたってこれらの世界標準化が必要と考えられた。このため我々はBFMグループにおける分子診断の中心施設である Erasmus Medical Center 免疫学教室の協力の下、再構成スクリーニングにおけるターゲットの拡大と RQ-PCR 法の導入を行い、昨年度は TCR β 鎖、IgH 鎖における DH-JH、SIL-TAL の遺伝子再構成の検出および Taqman プローブ法による RQ-PCR での MRD 定量を可能とするに至った。本年度においては、実際の治療研究および依頼検体について上記の方法を適用してその再構成検出率、定量結果を過去のデータと比較検討し、今後開始される治療研究での実用性を検証するとともに、昨年度参加資格取得した BFM グループの ALL-MRD 専門研究機関(EURO-MRD)の年2回にわたる Quality Control Round に、定量精度の確認とその維持を目的に参加した。

C. 研究結果

(1) 本年度受領検体114例のうち、プロトコール除外例等で解析対象外症例が7例、検体の不足、不備にて解析不能の症例が17例、現在解析待ちが29例で、これらを除く評価可能症例61例の初診時検体について、改訂後の方法で再構成スクリーニングを行い、55例(90.1%)で1個以上の再構成を検出した。新規検出対象となった再構成であるTCR β は12例で検出されたが、IgH鎖DH-JH、SIL-TALについては検出例はなかった。さらにこの61例のうち治療後のフォローアップ検体を受領した43例については、全例でRQ-PCRによるMRD定量が可能であった。またその定量感度はすべて 10^{-4} 乗以下で、 10^{-5} 乗に達していたものは32例(74.4%)であった。

またPCRによるMRD定量を盛り込んだ初めての全国規模の治療研究であるALL-R08 IIにおいて送付された検体計32例については、解析対象外が4例、検体の不足、不備が6例、現在解析待ちが4例で、これらを除く評価可能症例18例中再構成検出可能例は17例(94.4%)、MRD定量はこの17例全例で可能であった。その定量感度が 10^{-5} 乗に達していたものは10例(58.8%)であった。

さらに昨年度より継続中のCCLSG ALL2004RQ研究における送付検体73例では、再構成検出率96%、感度 10^{-3} 乗以下の定量可能症例は全体の96.9%、 10^{-5} 乗以下は75%であった。

(2) 本年度より正式参加を承認された欧州BFMグループにおけるALL-MRD専門研究機関(EURO-MRD)の再構成検出およびRQ-PCRによるMRD定量法の精度管理を目的とするQuality Control Roundの第17、18回に参加し、当施設の定量技術の精度を確

認した。これは、RQ-PCRデータの解釈(task1)、未知の患者検体における再構成検出とMRD定量(task2)、塩基配列とともに与えられた患者検体のMRD定量(task3)の3つの課題について参加全施設が本部より送付された同じデータ、検体を解析する形式で行われ、第17回(6/9-10、バルセロナ)における当施設の正解率は77.8%であった。また第18回(11/18-19、プラハ)においては前回の結果を踏まえて改善を認めた(現在スコアリング中)。

D. 考察

本研究において本年度の取り組みは、昨年度までの技術刷新により世界標準化されたと考えられる再構成検出およびMRD定量システムの実践と位置づけられる。その結果、ALL-R08 II、あるいはCCLSG ALL2004RQにおいて実際に前方視的にMRD定量を行い、プロトコールの運用に必要なレベルの結果を一定の時間内で得ることが証明でき、今後予定されている治療研究に際しても十分に対応が可能と考えられた。特に従来80%台に留まっていた再構成検出率が90%以上に改善されるとともに定量精度も飛躍的に向上し、新たな手法の成果を検証することができた。しかし再構成ターゲットの拡大の目的で新たに加えられたTCR β 、DH-JH、SIL-TALについてはTCR β 以外は本年度の症例では検出されておらず、T-ALL等の症例の蓄積が待たれるが、今後これらの項目についてはスクリーニングの優先順位の観点から再検討が必要と思われる。

また今年度より本格的に参加することとなったEURO-MRDでは、初参加のQC17においてRQ-PCRのデータ解釈の誤りを確認し、2回のQC roundを通して欧州の諸施設と同等の結果が得られている実態を確認できた。これらは国内では如何にしても知り得ない重要な情報であり、今後も本研究会参加によって継続的な精度管理が可能と考えられた。

E. 結論

本年度われわれは、免疫受容体遺伝子再構成を用いた微小残存病変定量において、従来より行ってきた定量技術の世界標準化の達成度を、実際の治療研究において検証し、また継続的な精度管理を目的として欧州の専門研究機関 EURO-MRD へ参加することで、今後の臨床研究を支える本システムのさらなる充実を図った。

2. 学会発表

堀壽成、鶴澤正仁 他。CCLSGALL2004 研究における Ig/Tc 遺伝子再構成のパターンと RPCR-MRD への適応性

第 52 回日本小児血液学会総会

2010 年 12 月

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1、原著論文

- 1) Taga T, Tsurusawa M, et al. Continuous and high-dose cytarabine combined chemotherapy in children with down syndrome and acute myeloid leukemia: Report from the Japanese children's cancer and leukemia study group (JCCLSG) AML 9805 down study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 30. [Epub ahead of print]
- 2) Maeda N, Tsurusawa M, et al. Survey of childhood cancer survivors who stopped follow-up physician visits. *Pediatr Int*. 52:806-812, 2010
- 3) Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, et al. Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 55:1287-95, 2010
- 4) Kobayashi R, Tsurusawa M, et al. Retrospective analysis of nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 54:212-215, 2010
- 5) Tsurusawa M, et al. Long-term results of the Japanese childhood cancer and leukemia study group studies 811, 841, 874, and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24: 335-344, 2010

小児造血器腫瘍微小残存病変の免疫学的診断システム確立ための研究

研究分担者 出口隆生 三重大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨 小児急性リンパ性白血病(ALL)における免疫学的微小残存病変(FCM-MRD)検出システムを確立するため、平成20-21年6月までパイロット研究を実施した後、平成21年6月より小児B前駆細胞性(BCP)ALL再発例に対する全国共同治療研究ALL-R08臨床試験でFCM-MRDの測定を開始した。平成23年年3月の時点で42例が登録され、うち29例の有効症例すべてでFCM-MRDの追跡が可能であった。また、プロトコールの振り分けに利用されるBMA3におけるPCR法を用いたMRD(PCR-MRD)と比較では、17例(平成22年11月現在)における検討で、相関係数は0.9472と非常に良好な値を示した。また、T-ALLにおいては、すでに報告のあった4カラー法を改良した6カラー法の検討を行い、2例のパイロット症例で検討を行った。また乳児ALLにおいても平成23年1月のMLL10臨床試験開始により、登録のあった1例についてフォローを開始した。今後、小児BCP-ALLにおける臨床試験の開始に備え、さらに検査態勢の強化と測定の改良を試みる予定である。

A.研究目的

小児ALL治療において微小残存病変(MRD)は、現時点で最も強力な予後因子である。MRDの役割は、初発症例・再発症例ともに、ドイツのBFMグループやアメリカのSt. Jude小児病院、イギリスのUKALLなどにより、すでに有用性が示されている。しかし我が国においてはこれまで、分子生物学的手法が一部のグループ(CCLSG)で臨床応用されているに過ぎず、全国的レベルでの実用化にはほど遠いのが現状であった。

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を母体とした全国的規模での臨床研究開始により、非ホジキンリンパ腫・急性骨髄性白血病などでは診断や治療の統一的検討が実施されてきたが、平成22年度からJPLSGが主体となって実施される小児白血病の包括的診断・検体保存に関する臨床研究が開始され、初期診断については体制がかなり整いつつある。そのため今後は、我が国でのMRD測定システム確立は切迫した課題となっている。

平成21年度6月の小児再発BCP-ALLの治療研究に引き続き、本平成22年度には乳児ALL

の臨床試験が開始され、またその後には小児・若年T-ALL、小児B前駆細胞性ALLの全国共同研究が準備中である。これら臨床試験ではMRDを積極的に測定し、我が国のデータを蓄積させることが必須である。今回、この分担研究により、MRDの測定システム確立を試みる。

MRD測定にはフローサイトメトリー(FCM)とPCRによる2つの方法がある。我々はFCMで検出される免疫学的手法の確立を目的としている。分担研究者らはすでに平成14年度からFCM-MRD研究の先駆者であるSt. Jude小児病院のDr. Campanaらと協力し、予備的検討を行ってきた。これまでBCPおよびT細胞性(T-)ALLの初発例・再発例を中心に基礎的検討を行った上で、平成21年度から小児再発ALL治療研究(ALL-R08)における前向き研究を開始した。また、平成22年度からは乳児ALL治療研究MLL-10が開始され、同様に前向き研究が開始された。これらに加え、本年度以降に開始が予定されているT-ALL・BCP-ALLの準備を行うことを目的とする。

B. 研究方法

平成21年6月から平成23年3月までの間に、三重大学医学部小児科・JPLSG/日本小児白血病研究会(JACLS)マーカー解析センターにて再発診断を行ったALL-R08登録例42例のうち適格性を満たした29例と、平成23年1月から平成23年3月までにMLL-10に登録された1例について、FCM-MRDの検討を行った。

1. 検体送付施設はプロトコールに指定された検体依頼書を三重大学に事前に送付した上で、ヘパリン加骨髄(BM)もしくは末梢血(PB)を宅配便で送付した。

2. 送付されたBMは比重遠心法を用いて単核球分離し、細胞数を調整した上でJPLSG診断パネルに基づいて白血病の病型診断を受けた。また同時にMRD診断パネルに従ってFCM-MRD用検体を調製された。

3. 診断時検体にてMRDがフォロー可能と判断された場合、フォロー可能である旨をデータセンターを通して施設に報告し、以後の検体送付をお願いした。

4. ALL-R08もしくはMLL-10プロトコールで規定された検体採取ポイントで採取されたBMを用いてMRDを測定した。

5. MRD測定はセントジュード小児病院から報告された4カラーFCM-MRD測定法を基にカスタマイズしたパネルを用いて、最大3種類の抗原についてサンプル調整を行った。

6. 調整されたサンプルはBD Bioscience社のFACS CaliburもしくはFACS Canto II FCMにてデータ収集を行い、MRDを解析した。

7. 解析されたMRDの結果はデータベースに保存され、後の予後解析のために用いる予定である。

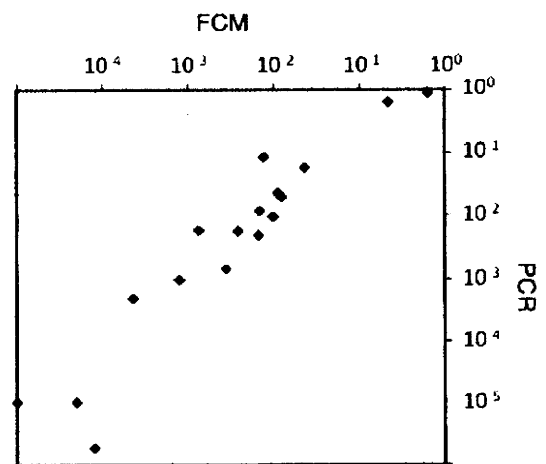
8. ALL-R08症例におけるFCM-MRDの結果を、平成22年11月までに解析が終了したPCR-MRDのBMA3検体の結果と比較し、相関を調べた。

C. 研究結果

(1) PCR-MRDと結果を比較検討したALL-R08症例は17例であった。FCM-MRDは0.00%～63.02%、PCR-MRDが0.00%～88.00%(8.8

$\times 10E-1$)であった。BMA3における移植適応判定に用いるカットオフ0.1%($1.0 \times 10E-3$)未満の症例数は、FCM-MRDで5例、PCR-MRDで4例であった。1例のみカットオフ値を挟んで判定が異なったが、その症例はFCMが0.08%、PCRが0.10%($1.0 \times 10E-3$)であり、値は非常に近かった。17例全体での相関係数は0.9472であった。

(図1) FCMとPCRによるMRDの比較



(2) FCM-MRD全体では現在までに対象となった29例のうち、BMA3までの解析が終了した21例の全てでMRDがフォロー可能であったが、正常細胞と発現の近かった1例においてのみimmunophenotypic shiftが加わることでMRDなのか正常細胞であるか判定が困難となった症例が存在したが、BMA3においては通常、正常BCPは増加していないため、MRDと判定した症例が存在した。

(3) 乳児ALL治療研究MLL-10では、臨床試験開始後間もないため、平成23年3月現在、1例のみの検討であるが、MLL再構成陰性例であったことから、いわゆる乳児ALLにおける検討はこれからである。

(4) T-ALLでは、従来4 colorの検討であったが細胞表面CD3とCD7を加え、FACS Canto II FCMによる6 colorでのパイロット研究を2例で行い、良好な測定結果を得た。

D. 考察

(1) 平成23年3月までにBMA3までの解析が

終了している 21 例では、再発診断時に正常 B リンパ球前駆細胞に近い表現型の白血病も含まれていたが、治療早期 (BMA2-BMA3) では免疫学的表現型が正常に近くても比較的容易に検出され、パイロット研究と同様の結果であった。MRD 量が多めの 1 例で判定が難しかったが、PCR 法の結果と比較することで、実際にはほとんど全てが MRD 細胞であると確認ができた。

(2) FCM-MRD ではデータの信頼性を高めるために複数の抗原を用いて検査を行うことが理想的であるが、ALL-R08 プロトコールで移植適応を決定するポイントである BMA3 では 21 例中 4 例で解析抗原数が 1 本、3 例で 2 本、残る 14 例は 3 本の抗原解析が可能であった。

(3) PCR-MRD との相関は図 1 に示すように良好であると考えられた。全体として FCM-MRD が低い値を示す傾向があったが、今後、例数を増やした検討が必要である。

(4) 1 例において、PCR では移植適応となる値、FCM では化学療法群となる値を示した症例が存在した。しかしながら実際の検査値は FCM が 0.08%、PCR が 0.10% (1.0×10^{-3}) と非常に近接しており、検査自体には問題がないと考えられた。

E. 結論

1. FCM を用いた MRD は、治療選択への評価ポイントである BMA3 において、臨床試験に用いられている PCR-MRD と非常に高い相関を持つ結果を示した。

2. 従って再発 ALL における FCM-MRD 測定は PCR-MRD と同様に有用であることが我が国の再発例においても示唆された。

3. 今後は ALL-R08 研究での臨床予後と比較することで分子学的 MRD との有用性の直接比較が可能となると考えられる。

4. T-ALL による 6 color 解析が可能であることが示され、今後、全国規模での実施に向けた検討が必要と考えられた。

5. 研究体制については引き続いて質の良い臨床研究を行うために、財政面を含めたインフラ体制の整備を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 出口隆生

特集 1 混合型白血病

3. 混合型白血病 - 診断の現状と問題点 -
血液フロンティア 20(3):343-349, 2010

(2) Ohta H, Iwamoto S, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Deguchi T, Takase K, Fujimoto J, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute myeloid leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Int J Hematol. 93(1):135-7, 2011.

2. 学会発表

(1) 出口隆生, 駒田美弘

小児白血病診療におけるマーカー解析センターの役割

平成 22 年 12 月 18 日 第 52 回日本小児血液学会・第 26 回小児がん学会合同学術集会

日本小児血液学会誌 プログラム・総会号 p395, 2010

(2) 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

平成 22 年 12 月 17 日 第 52 回日本小児血液学会・第 26 回小児がん学会合同学術集会

日本小児血液学会誌 プログラム・総会号 p240, 2010

(3) 西村真一郎、長谷川大一郎、金田 真、出口隆生、太田秀明、河崎裕英、八木啓子、原 純一、堀部敬三、堀 浩樹、小田 慈

JACLS ALL-97, -02 研究における acute unclassified leukemia / acute mixed-lineage leukemia の治療成績

平成22年12月19日 第52回日本小児血液学会・
第26回小児がん学会合同学術集会
日本小児血液学会誌 プログラム・総会号 p284,
2010

(4) 齊 磊、豊田秀実、木平健太郎、岩尾 篤、
出口隆生、堀 浩樹、駒田美弘
ストレス条件下での神経芽腫細胞株の増殖様式
とAkt活性化との関連性の検討

平成22年12月18日 第52回日本小児血液学会・
第26回小児がん学会合同学術集会
日本小児血液学会誌 プログラム・総会号 p374,
2010

(5) 豊田秀実、米川貴博、岩本彰太郎、熊本忠
史、出口隆生、平山雅浩、堀 浩樹、東 英一、
駒田美弘

Gemtuzumab ozogamicinを前処置に含む同種骨
髄移植後に脊髄腔内腫瘤を認めた再発急性骨
髄性白血病の一例

平成22年12月19日 第52回日本小児血液学会・
第26回小児がん学会合同学術集会
日本小児血液学会誌 プログラム・総会号 p437,
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)

研究分担報告書

小児造血器腫瘍の病理中央診断システム確立のための研究

研究分担者 中澤 温子 国立成育医療研究センター病理診断部 部長

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 2010 年は 135 例実施した。JPLSG 悪性リンパ腫臨床試験が開始されて以来4年余の間に中央診断された症例は 742 例となった。病理中央診断システムは、臨床試験参加症例の適格性を確認するための Rapid Review と最終的な病理診断を決定する Group Review により構築され、H&E 染色標本だけでなく、中央診断施設で免疫組織化学染色、in situ hybridization 法による EBV 検索、FISH 法を用いた c-myc, BCL-2 遺伝子検索を行う、総合的な診断システムである。中央病理診断中間報告と最終報告で、プロトコール変更となる診断変更例は無かった。c-myc, BCL-2 遺伝子検索は診断精度の向上に有用であるだけでなく、小児悪性リンパ腫の生物学的特性を明らかにする上でも重要と考えられた。Nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma 14 例の臨床病理学的検討を行い、鑑別診断、とくに T-cell/histiocyte-rich diffuse large B-cell lymphoma との鑑別に有用な病理所見を抽出した。ヨーロッパとの国際共同研究 ALCL99 の成果として anaplastic large cell lymphoma の病理学的予後因子が明らかとなり、論文報告の準備を進めた。

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
中峯寛和 奈良県立医科大学
中村栄男 名古屋大学医学部
藤本純一郎 国立成育医療センター
北條 洋 福島県立医科大学医学部
松野吉宏 北海道大学医学部附属病院
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、治療反応性などの予後を左右する病理所見や生物学的特性の解明を目指す。

B.研究方法

1)中央病理診断

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(2008)に準拠した。Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)についてはヨーロッパとの共同研究(ALCL99)における国際中央病理医会議での検討結果をふまえた基準を採用した。ALK 陰性 ALCL 症例は、ALK1, ALKc, p-80 の ALK 抗体カクテルを用いて再検し、EBER を probe とした in situ hybridization 法 (EBV-ISH) による EBV 検索を追加した。免疫染色は 2 ヶ所(国立成育医療研究センターと久留米大学)の中央診断施設で昨年までの本研究で決定した抗体パネルを用いて行った。また、捺印標本、ホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH 法により c-myc 遺伝子、BCL-2 遺伝子転座を検索した。鑑別診断上必要な場合には EWS 遺伝子、FKHR 遺伝子転座についても検討した。

病理中央診断の手順は以下のごとくとした。病理中央診断医(久留米大学・大島、国立成育医療研究センター・中澤)による Rapid Review

(中間報告)でプロトコール適合性を決定する。また、年に複数回の病理判定委員会を開催し、9名の血液病理医による Group Review にてコンセンサス診断を下し、最終診断(最終報告)とする。

2) Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma(NLPHL)の病理学的検討

NLPHL は小児ホジキンリンパ腫の 5~10%を占め、lymphocytic and/or histiocytic (L&H) cell あるいは popcorn cell と呼ばれる腫瘍細胞が、多数の小型Bリンパ球を背景に、結節性に増殖するが、ときにびまん性増殖を伴う。結節内には CD21 陽性濾胞樹状細胞のメッシュワークが認められ、診断の根拠となる。2005 年 4 月から 2010 年 6 月までに NLPHL と病理診断された 14 例(JPLSG 登録例 11 例、国立成育医療研究センターへのコンサルテーション症例 3 例)を対象とした。診断時年齢、stage(St.Jude)、原発部位、組織像について検討した。また、免疫組織化学染色(cCD3, CD4, CD8, CD15, CD20, CD21, CD30, EMA, Oct2, BOB.1, IgD)、EBER を probe とした *in situ* hybridization (ISH) による EBV の検索を行った。

3) ALCL99国際共同研究

国内での group review の結果(病理診断名、亜型分類、CD2, CD3, CD5, CD7, CD20, CD30, CD56, ALK1, EMA, granzymeB/TIA-1, EBER-ISH 染色結果)をフランスの研究事務局に報告した。

ALCL99 国際共同研究において international review された 375 例について、病理学的予後因子を検討し、論文を作成した。

C.研究結果

1) リンパ腫中央病理診断

2010 年 1 月から 2010 年 12 月までに、JPLSG 登録された 135 例を中央診断した。

B-NHL=Mature B-cell lymphoma 15 例のうち 4 例は消化管生検あるいは検体微小のため組織診断できなかったが、残りの 11 例(3%)は Burkitt リンパ腫と DLBCL との鑑別が困難でコンセンサ

ス診断できなかった。病理組織学的には典型的な Burkitt リンパ腫にも DLBCL にも相当しない像で、全例 CD10, BCL6 陽性、BCL2 陰性の germinal center B-cell type immunophenotype であった。C-myc 転座は 7 例中 4 例に認められた。Ki-67 陽性率はすべて 70%以上で、9 例は 95%以上と Burkitt リンパ腫と同様であった。全例 EBER-ISH 陰性であった。

病理判定委員の間で Burkitt リンパ腫と DLBCL の診断が分かれる症例については、従来の免疫組織学的染色では鑑別が困難であり、Ki-67 陽性率、c-myc 転座も診断の決め手とはなり得なかった。

2008 年改訂 WHO 分類では分類不能な non B, non T neoplasm が認められ、unclassifiable hematolymphoid malignancy として報告した。CD7 あるいは CD34 陽性で、myeloperoxidase, TdT 陰性、しばしば CD13, CD33, CD43 の発現が認められた。

2) Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma(NLPHL)の病理学的検討

小児 NLPHL 14 例について臨床病理学的検討を行った。診断時年齢は 2~17 歳(中央値 10 歳)、男女比=12:2、stage I 10 例、II 3 例、III 1 例であった。原発部位は、頸部リンパ節 8 例、顎下リンパ節 4 例、鼠径リンパ節 2 例で、stage III の症例には脾、多発性肺病変が認められた。CD20 は 14 例全例、CD30 は 3 例、EMA は 5 例に陽性、Oct2/BOB.1 は検索した 9 例全例陽性、CD15 は全例陰性であった。CD21 陽性の濾胞樹状細胞のメッシュワークは、不完全なものも含めると全例に認められた。IgD は、検索した 9 症例のうち 8 例で LP (L&H)細胞に陽性となった。EBER-ISH はすべて陰性であった。全例に小型 T-cell を背景にびまん性に増殖する領域が認められた。