

5. 柴 徳生 市川 仁 滝 智彦 朴 明
子 嶋田 明 田淵 健 荒川浩一 足
立壮一 堀部敬三 林 泰秀 発現アレ
イを用いた小児急性骨髄性白血病におけ
る、NUP98-NSD1融合遺伝子の解析 第
115 回日本小児科学会学術集会
2012.4.21 福岡

形態中央診断システムの構築と運用に関する研究

研究分担者 宮地 勇人 東海大学医学部基盤診療学系 教授

研究要旨

小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立を目指すための多施設共同臨床試験の実施において形態中央診断システムの構築は重要である。本研究の目的は、小児 AML の多施設共同臨床試験において構築した形態中央診断システムの継続的に運用し、WHO 分類における形態診断の意義を検討することとした。多施設共同臨床試験のプロトコールは、AML-R11「小児急性骨髄性白血病(AML)初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第 II 相臨床試験」である。形態中央診断はプロトコールに従い、骨髄再発例および寛解導入不能例の治療前 BMA-R1、寛解導入療法 1 後の BMA-R2 の骨髄および末梢血塗抹標本にて実施した。24 年度の形態中央診断件数は AML-R11 が 7 件（内、BMA-R1、R2 とともに依頼が 6 件）であった。また、AML 観察研究において、診断困難（初発）例について 24 年度 20 件の形態中央診断を行った。病型診断は FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類を併記した。以上、小児 AML の形態中央診断のシステムは、小児 AML 多施設共同臨床試験において我が国で初めて導入後、継続的に良好な運営を行うことが出来た。小児 AML の形態中央診断を通して、WHO 分類における形態診断の意義を明確化するとともに、細胞表面マーカー検査と染色体検査所見との相互関係から、形態検査の有用性とともに限界や課題が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究では、小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立を目指す多施設共同臨床試験において構築した形態中央診断システムを継続的に運用すること、AML 観察研究における診断困難例の中央診断による診断支援を継続すること、および WHO 分類における形態診断の意義を検討することを目的とした。

B. 研究方法

AML の形態中央診断は、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学（責任者：宮地勇人）に於いて行った。24 年度における多施設共同臨床試験は、「小児急性骨髄性白血病(AML)初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-R11) である。

対象患者は、再発または寛解導入不能の小児 AML で、形態中央診断の対象は、再発・寛解導入不能診断(BMA-R1)と本試験治療 (FLAG+IDA) 後の寛解判定 (BMA-R2) 時の骨髓および末梢血塗抹標本にて実施した。完全寛解、骨髓再発の定義は、プロトコールにしたがった。

AML 観察研究において、個々の病院では診断が難しい症例に絞った中央診断による診断支援は、平成 23 年 1 月から開始し、平成 24 年度も継続して実施した。診断困難例の形態中央診断は、各施設からの事務局への要請と事務局での対象症例としての確認に基づき、実施した。病型診断は FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類 (第 4 版、WHO-4) を併記した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本小児血液学会及び日本小児白血病リンパ腫研究グループの倫理委員会の提唱するガイドラインに沿って、施設の倫理委員会で承認された臨床試験として行った。検体使用や取扱いは、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ保存検体の収集・保存と分譲に関する規約」にしたがった。ヘルシンキ宣言を遵守し、検体は個人情報保護のため連結不可能匿名化を図った。

C. 研究結果

形態中央診断の実施は、各施設から実施施設に送付された既染の末梢血および骨髓塗抹標本 (メイ・ギムザ/ライト・ギムザ、ペロキシダーゼ、エステラーゼ) について、臨床検査技師による細胞カウントを行った。続いて、検査専門医/血液専門医による形態診断と報告書作成を行った。

AML-R11 の臨床試験における 24 年度の形態中央診断件数は AML-R11 が 7 件 (内、BMA-R1、R2 ともに依頼が 6 件) であった。

診断困難 (初発) 例について 24 年度 20 件の形態中央診断を行った。最終診断は、AML 診断

小委員会にて、形態中央診断を踏まえて、染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査などの他の検査所見を総合して検討、議論の上で確定した。24 年度診断困難例 20 件の内訳は、AML with minimal differentiation 3 例、AML without maturation 3 例、AML with t(8;21)(q22;q22); (RUNX1/RUNX1T1) 3 例、Acute megakaryoblastic leukemia 2 例、AML with myelodysplasia-related changes 2 例、AML with inv(16)(p13q22); (CBFβ/MYH11) 1 例、AML with t(10;11)(p12;q14); (MLL-AF10) 1 例、Erythroleukemia 1 例、Erythroleukemia/Down-related myeloid neoplasms 1 例、Acute myelomonocytic leukemia 1 例、Acute monoblastic leukemia 1 例、病型判定不能 1 例であった。病型判定不能 1 例は、形態的に Auer 小体、Faggot 細胞なしの acute promyelocytic leukemia (APL) と考えられたものの、RARA 再構成を認めなかった。POX 陰性白血病と形態診断した 5 例は、細胞表面マーカー所見にて、AML with minimal differentiation 3 例、Acute monoblastic leukemia 1 例、染色体検査所見にて AML with myelodysplasia-related changes (MRC) 1 例と最終診断された。

D. 結論

小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準的治療法の確立を目指す多施設共同臨床試験において形態中央診断システムは初めて導入した後、継続的かつ円滑に運用することに成功した。多施設共同臨床試験「小児急性骨髄性白血病 (AML) 初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-R11)において形態中央診断システムを運用した。さらに、観察研究において、個々の病院では診断が難しい症例に絞って中央診断による診断支援を継続した。初発時の病型診断は

FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類を併記した。最終診断は、AML 診断小委員会にて、形態中央診断を踏まえて、染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査などの他の検査所見を総合して検討、議論の上確定した。

新 WHO 分類における形態診断の意義として、以下のごとく整理された。1) 病型に特異的な染色体・遺伝子異常 (recurrent cytogenetic abnormalities) と特徴的な形態所見があり、その総合的な評価によって染色体・遺伝子異常を推定可能な場合が多い。2) 細胞異形成の定量的評価が重要である。

3) 基本的な病型 (AML, not otherwise specified) は FAB 分類を踏襲している。

一方、形態診断においては、POX 陰性急性白血病、芽球比率 20%未満 (low percentage) 白血病、細胞異形成に乏しい MRC における限界があり、染色体・遺伝子異常や細胞表面マーカーの所見が最終診断の決め手となる。

E. 考察

WHO 分類は、治療予後を反映する病型情報を提供するものの、迅速性や簡便性等の点で必ずしも実用的でない。初発未治療の形態中央診断は、免疫形質、染色体検査やキメラ遺伝子検査の結果が不明の段階であり、WHO 分類の病型は暫定的である。形態中央診断は、WHO 分類における血液形態検査の意義を認識した上で行った。AML の新 WHO 分類は、分子病態の解明と臨床的意義の明確化を踏まえ、2008 年に第 4 版 (WHO-4) が公表された。WHO 分類は、形態、免疫形質とともに染色体・遺伝子異常に基づき体系化されている。すなわち、芽球 20%以上の症例において、病型診断は定型的な染色体異常、細胞異形成および形態所見により序列化している。形態診断に基づく FAB 分類にない病型として、以下があり、これらは白血病細胞の形態診断に優先

する。①染色体・遺伝子異常、②細胞異形成、③先行 MDS (WHO-4 で追加)、先行化学療法 (WHO-4 では治療薬で細分類しない)、④ダウン症候群関連 (WHO-4 で追加)。

病型に特異的な染色体・遺伝子異常 (recurrent cytogenetic abnormalities) と特徴的な形態所見があり、その総合的な評価によって染色体・遺伝子異常を推定可能な場合が多い。診断困難例において、AML with t(8;21)(q22;q22); (*RUNX1/RUNX1T1*) や AML with inv(16)(p13q22); (*CBFβ/MYH11*) が相当する。芽球比率 20%未満 (low percentage) 白血病の場合、形態診断は難渋する場合が多い。診断困難例では、Erythroleukemia 2 例、RAEB-2 1 例、APL 様 1 例を認めた。RAEB-2 の 1 例では染色体検査所見で AML with t(8;21)(q22;q22); (*RUNX1/RUNX1T1*) であった。骨髄低形成と骨髄標本不良であったが、染色体異常と合致した形態所見であった。APL 様 1 例では、豊富な柔い顆粒の特徴があり、Auer 小体、Faggot 細胞なし以外は形態的に典型的な APL の特徴が見られたものの、*RARA* 再構成を認めなかった。*RARA* の微小異常の有無の検討が必要と考えられた。

AML with multilineage dysplasia (WHO-3) の病型診断の基準は、芽球 20%以上 (骨髄または末梢血)、2 系統以上の細胞異形成 (各系統 50%以上) で、予後不良因子とされる。第 4 版では、AML with myelodysplasia-related changes と名称変更され、基準として、MDS 既往、関連する染色体異常が追加された。診断困難例において、形態所見から AML-MRC と診断された 1 例を認めた一方、顆粒球系と赤芽球系の 2 系統の細胞異形成あるも 50%未満のため、POX 陰性の急性白血病と形態診断した 1 例は、MRC 関連染色体異常より、AML-MRC と最終診断された。細胞異形成 50%未満の際の意義付けの明確化について検討が必要と考えられる。

基本的な病型 (AML, not otherwise specified)

はFAB分類を踏襲している。POX陰性白血病は、形態診断における限界で、診断困難例20例中5例と多い。特に4/5例と多いAML with minimal differentiationは、細胞表面マーカー検査所見と併せた病型分類が必要であった。

以上、小児AMLの形態中央診断のシステムは、小児AML多施設共同臨床試験において我が国で初めて導入後、継続的に良好な運営を行うことが出来た。小児AMLの形態中央診断を通して、WHO分類における形態診断の意義を明確化するとともに、細胞表面マーカー検査と染色体検査所見との相互関係から、その診断における有用性とともに、形態検査の限界や課題が明らかとなった。小児AMLの形態中央診断は、その実施継続とともに、明らかとなった課題への取り組みが必要となる。

G. 研究発表

1. Yamamoto M, Hori T, Hatakeyama N, Igarashi K, Iesato K, Nakanishi K, Noguchi H, Miyachi H, Ito M, Tsutsumi H, Suzuki N. Successful treatment of childhood hypocellular acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 34: 398-401, 2012
2. Matsushita H, Nakamura N, Tanaka Y, Ohgiya D, Tanaka Y, Asai S, Yabe M, Kawada H, Ogawa Y, Ando K, Miyachi H. Clinical and pathological features of B-cell non-Hodgkin

lymphomas lacking the surface expression of immunoglobulin light chains. *50: 1665-1670, 2012*

3. Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Yamashita T, Anar D, Matsushita H, Miyachi H. The sonographic appearance of the submandibular glands in patients with IgG4-related disease. *J Ultrasound Med.* 31: 489-93, 2012.
4. Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Sugimoto R, Anar D, Sato S, Matsushita H, Suzuki Y, Miyachi H. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in IgG4-related disease in association with differential organ involvement. *J Ultrasound Med.* 32: 2013. (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
予定なし
2. 実用新案登録
予定なし
3. その他
予定なし

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

小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨 小児急性骨髄性白血病(AML)の診療の質を向上させる目的で、病態解明の為の研究や、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究は必要不可欠である。2003年に発足した日本小児白血病リンパ腫研究グループ内で行われるAML関連の臨床研究の質を確保する目的で、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター疫学研究室は、特定非営利活動法人臨床研究支援機構と連携して、各種臨床研究のデータ管理の実務と方法論の研究を実施している。平成24年度は、H23年度中に登録終了となった3臨床試験(AML-05, AML-D05, AML-P05)の質管理、及びこのうち1試験(AML-05)の最終解析、更に新規開始した2臨床試験(AML-R11, AML-D11)の試験開始準備支援と開始後の質管理、2観察研究(AML-05再発例の調査、AML-05寛解導入不能例の調査)の質管理などを担当し、加えて現在開始準備中の2試験(AML-P12, AML-12)の試験開始準備支援の実務を担当すると共に、その標準化・効率化を図るための研究活動を実施してきた。尚、試験開始準備には、プロトコルや同意説明文書作成支援を始め、中央診断部門との調整、及び調査票・データベース構築なども行った。当該稀少疾患領域におけるエビデンスの創生に必要な情報を収集する為に計画された“JPLSG 疫学研究(前向きコホート研究)”と組合せることにより、迅速な症例登録推進も図っている。今後も継続して当該領域のデータ管理の基盤整備に努める。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍性疾患のうち、小児急性骨髄性白血病(AML)の病態解明を目的とした各種研究、新治療法・標準的治療法開発を目的とした臨床研究、及び疫学研究は、当該領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として2003年に設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループが企画・実施する各種臨床研究の質管理の担当部門として、研究協力を行う。すなわち臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして臨床研究の企画から結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を適時に行うことにより、科学的なエビデンスの創生に努めることが我々の使命である。臨床試験のような特殊な実験環境下

で得られる研究の結果を、より広い患者集団へ適用することの妥当性を評価する為には、必要な臨床研究への参加の有無によらず、当該領域の患者集団の臨床経過を網羅的に把握し、患者集団の違いによる効果・安全性の比較が必要不可欠であることから、当該領域のより広い患者集団を対象とした前向きコホート調査の為の基盤整備に努める必要性もあり、併せて質管理の実務を遂行しながら体制整備を行う。

B. 研究方法

1. 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内に、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO OSCR)データセンターを設置し、名古屋

医療センター臨床研究センター 臨床研究企画室 臨床疫学研究室と共同で、臨床研究の質確保を担当する。NPO OSCR でデータマネージャーを雇用し実務を担当させると共に、臨床疫学研究室の客員研究員として、臨床研究の質向上の為の方法論の研究を行わせることで育成を図る。これら一連の活動を通して、データセンターとしての標準化・効率化を図る。

2. データ管理部門として、患者の個人情報及び診療情報の保護に関するポリシーを遵守した活動を行うため、関係者への個人情報保護に関する教育を行う。
3. JPLSG の各種委員会(AML 治療研究委員会、診断委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、事務局、外部検査部門)などの連携が効率的かつ円滑に行われるよう、システムの有機的整備を行う。
4. 稀少疾患であるという小児造血器腫瘍領域の特殊性、急激な少子化、及び治療成績向上を目指した層別化治療の発展に伴い、少ない症例数での臨床研究を実行可能にするためのデザインの工夫が必要不可欠であることから、統計学的方法論の研究や疫学研究の開発を行う。
5. データ管理業務の実務を通して得られた問題点を質管理の基盤整備に役立てる為の各種研究活動を実施する。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針に従い、データセンター業務運用で必要な患者の個人情報及び診療情報の保護方針をまとめたポリシーを遵守した活動を行うための教育活動を平行しつつ、倫理面への配慮をはかる。

C. 研究結果

1. 臨床研究の質確保

データ管理担当者として、AML 関連の以下の業務を担当した。

(1) 開始後の 5 つの臨床試験について (AML-05, AML-D05, AML-P05, AML-R11, AML-D11):

症例登録、進捗管理、定期的なデータクリーニング、安全性情報管理業務などを実施した。AML-05 試験は全ての調査票類を回収し、データクリーニングを行った上で最終解析業務を担当した。最終結果は 12 月の米国血液学会の口頭・ポスター発表に採択され、現在論文投稿中となっているが、これらの資料作成支援も行ってきた。AML-R11 は、前述した開始後業務に加え、中央薬剤管理業務を担当しており、実情に添った運用改善を施し、円滑な遂行に努めた。

(2) 新規開始予定の AML 2 試験について (AML-12, AML-P12):

研究開始に先立ち、実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録システムとデータベース構築、臨床研究開始説明会実施、及びデータ管理システム構築作業を行った。

(3) 2 つの付随研究支援について(AML-05R, AML-05IF):

AML-05 の再発例(AML-05R)や寛解導入不能例(AML-05IF)を対象とした2つの観察研究開始準備として研究計画書・同意書作成支援業務及び調査票、データベース構築支援業務を担当した。

(4) AML 診断困難例の診断支援について: 各種中央検査結果を回収(必要時督促)し、中央診断委員のメーリングリストへアップロードするなど中央診断業務支援を行った。

3. 個人情報保護ポリシーの作成

JPLSGの各種AML関連の臨床研究のデータ管理を担当する上で、患者の個人情報及び診療情報の漏洩、混交、紛失、盗用などを防ぐ為のセキュリティ確保の方針、患者情報の不正流出の防止策、不要となった情報の取り扱い、開示の方法、研究に関わる側の情報の取り扱いなどについて具体的に方針を定め、「個人情報保護方針」を作成しており、本年も継続して関係者への教育・周知・徹底を図った。

4. 臨床研究デザインの工夫及び疫学研究と連動させるシステムの構築

当該グループは研究開始当初より、臨床研究への症例登録手続きに先立ち、JPLSG登録を行ってきた。これは主として、研究グループが診断技術向上と標準化を目指した中央診断施設への一貫した検体搬送システムを確立する意図に基づいていた。JPLSG登録症例の中には、臨床研究の候補者であっても細かい適格・除外基準への抵触などの理由で臨床研究に参加できない症例が存在する。臨床研究不参加理由が確認出来れば、臨床研究参加推進策を練る上で有用な情報となる。また、厳密な管理下に置かれている臨床研究参加例以外の患者集団の特性を知ることができれば、臨床研究結果の一般化の妥当性評価が可能となる。この点に着目し、当該領域の患者を網羅的に把握できる前向きコホート研究を実施している。H24年度中にJPLSG145施設全施設で施設倫理審査委員会の承認を得た。前述の如く、小児AML領域の臨床研究を行う上での問題は、疾患の稀少性にあり、この試みが、問題解決への第一歩となる。

又、稀少疾患領域における臨床試験を迅速

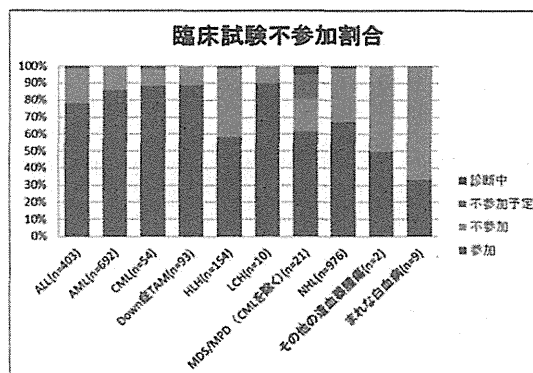
に実施する上でシームレス Phase II, III デザインを採用した試験計画をAML-12で導入した。

5. データ管理に関する研究活動

(1) 臨床研究不参加例の検討

2002年6月より2012年12月までに疫学研究登録を行った4665症例のうち、臨床試験参加予定として中央診断システムを利用した2414例を対象とし、その後の臨床試験参加状況と提出された臨床試験不参加理由を調査した。推定診断別不参加割合を以下に示す(図1)。

図1. 臨床試験不参加割合



参加:75.3%(1818例)、不参加:23.6%(570例)、不参加予定:0.8%(20例)、診断中:0.2%(6例)であり、推定診断AML(n=692)の不参加割合は15%弱であった。

推定診断より確定診断までに診断変更され、参加可能な臨床試験が無かったのは、このうち413例(72%)であり、推定診断と確定診断が一致し、参加可能な臨床試験もあるが不参加の症例は157例(28%)となっていた。後者の内訳は、適格・除外基準に抵触(14%, 82例)、IRB未承認(3.5%, 20例)、自然軽快(4%, 22例)などが多く、非同意(2%, 9例)は殆ど発生していないことが明らかとなった(図2)。

図2. 不参加理由(全体)

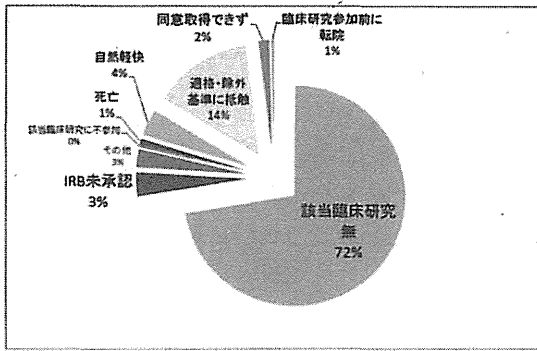
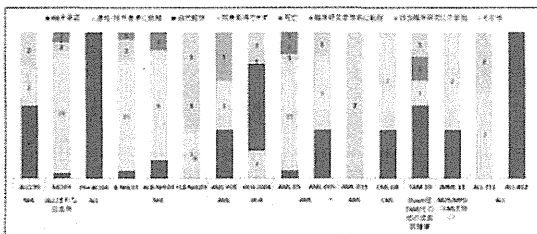


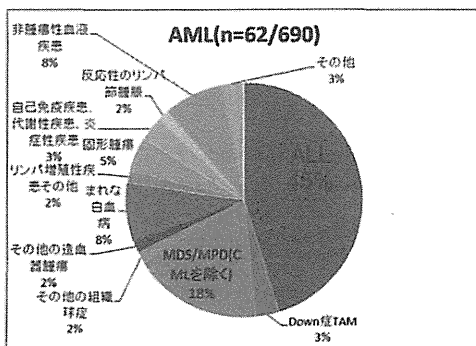
図 3. 推定-確定診断が一致していたが不参加となった症例の不参加理由(試験別)



AML-05, AML-P05, AML-D05 について、各臨床試験に対する施設倫理審査委員会の承認が得られていないこと、及び適格・除外基準への抵触により臨床試験不参加となっている症例で過半数を超えており、不同意はいずれの試験でもわずか 1%に留まっていた。倫理審査委員会承認取得への働きかけにより登録推進が図れる可能性が示された。

推定 AML 診断から確定診断が変更になる、診断困難例が多いことも確認された(図 4)。

図 4. 診断変更内訳



D. 考察

稀少な小児 AML 疾患領域の診療の質向上を目指した病態研究や治療開発研究は、将来ある小児の福祉向上に必要不可欠であるものの、市場が小さく毒性が強いことなどから、営利企業が扱い難い領域であり、医師主導臨床研究に頼らざるを得ない。国内の有数の臨床試験データセンターである日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)データセンターなどと我々のデータセンターとで大きく異なる点は、当グループの対象が“稀少疾患領域であること”、“小児という成長過程にある患者集団を対象としていることより、投薬量は時間と共に変化し、妊育性も含めた広い毒性評価を長期的に観察する必要があること”、“固形がんのような局所治療が主となることはなく、常に全身性疾患としての長期的な全身治療が必要になる(長いものでは2年を要する)”ことなどである。必然的に、調査は複雑化・煩雑化し、データ管理はきわめて難しい。今回は、不参加例の詳細な検討を行い、臨床研究への不同意が少ないことや、診断困難例が多く発生している実態が明らかになった。今後の臨床研究の迅速な推進に役立て、また臨床研究参加例との差異を分析することにより、臨床研究結果の一般化妥当性の検討に利用していきたいと考えている。

少ない小児科医師が多忙な臨床業務の傍ら、複雑な研究を行っている実情があり、どのように臨床研究を迅速に進めるかが今後の課題と考える。今後も継続して臨床研究基盤整備活動を継続し、高品質で効率的な臨床研究業務支援に役立てる。

E. 結論

臨床疫学研究室は OSCR データセンターと共同で JPLSG が企画・実施している AML 関

連の臨床研究の質管理の実務・研究を担当している。臨床研究支援体制整備はまだ開発途上であり、効率化・標準化を図るための地道な努力を継続して行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood*. 2012 Aug 30; 120(9): 1810-5.
- (2) Shinoda K, Moriguchi N, Saito AM, Kobayashi R, Suenobu S, Hatakeyama N, Imai T, Osone S, Ito T, Okada K, Imai T, Tauchi H. A survey of severe infections or blood culture-positive cases: JACLS ALL-02 study. *The journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 49(1), (2): 73-78, 2012.
- (3) Schütz J, Grell K, Kinsey S, Linet MS, Link MP, Mezei G, Pollock BH, Roman E, Zhang Y, McBride ML, Johansen C, Spix C, Hagihara J, Saito AM, Simpson J, Robison LL, Dockerty JD, Feychting M, Kheifets L, Frederiksen K. Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international

follow-up study. *Blood Cancer J*. 2012 Dec 21;2:e98. doi: 10.1038/bcj.2012.43.

2. 学会発表等

- (1) 齋藤明子、永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三 稀少疾患領域における多施設共同臨床試験法の検討 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.20 (京都)
- (2) 岡部有貴子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三、齋藤明子 安全性情報収集の最適化 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.20 (京都)
- (3) 永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、堀部敬三、齋藤明子 WEB登録システムの利用状況に関する検討 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.20 (京都)
- (4) 西岡絵美子、永井かおり、岡部有貴子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三、齋藤明子 臨床試験の逸脱情報収集の検討 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.20 (京都)
- (5) 齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.20 (京都)
- (6) 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、生越由枝、西

村真希、竹内一美、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、水谷修紀、齋藤明子「臨床研究の安全性情報管理の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会（札幌）

- (7) 永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、竹内一美、生越由枝、西村真希、垣内七海、鶴澤正仁、堀部敬三、藤本純一郎、中澤温子、清河敬、林泰秀、足立壮一、水谷修紀、齋藤明子「臨床研究症例登録推進を目的とした不参加例の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会（札幌）
- (8) 齋藤明子、齋藤俊樹、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、生越由枝、西村真希、竹内一美、垣内七海、鶴澤正仁、足立壮一、水谷修紀、堀部敬三「電子的データ収集システム導入にみるデータ管理業務効率化の検討」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会（札幌）
- (9) 齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三「疫学研究データと臨床研究データの電子的収集システムによる統合」 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会（札幌）
- (10) 齋藤明子「臨床試験実施基盤の将来を語ろう～10年先はどうなっているか～」
—小児血液腫瘍性疾患領域における臨床研究基盤整備 2013年2月7日 日本臨床試験研究会第4回学術集会 シンポジウム3（札幌）

1. 特許取得、2. 実用新案、3. その他
該当なし

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

中央診断による正確かつ効率的な分子細胞遺伝学的診断法の確立に関する研究

研究分担者 滝 智彦 京都府立医科大学 講師

研究要旨：モノソミー7と5qは多くの報告によって高リスク染色体異常とされている。日本でもAML99研究以来、JPLSGのAML-05研究、次期AML研究でもこれらを高リスク因子としてきた。しかし、AML-05研究での経験から、モノソミー7と5qの診断はG分染法のみでは非常に難しいことが明らかになってきた。いずれの診断についても、検査会社による間期核FISH法による検査が提供されているが、少なくともFISH法だけではモノソミー7と5qを正確に診断することはできない。G分染法、FISH法、SKY法などのそれぞれの検査法の特徴を十分理解し、これらを併用した総合的な診断が重要である。また、これらの診断を正確に行うことを可能にするためには、その責任遺伝子の同定をさらに推進していく必要がある。

A. 研究目的

JPLSG AML-05 研究では、初診時の形態診断、マーカー診断、染色体検査、キメラ遺伝子スクリーニングおよび *FLT3*-ITD 検査を中央診断として行い、その結果について診断小委員会において検討し、WHO 分類に基づいた最終診断とリスク分類を決定した。次期臨床試験でも同様のリスク分類の採用が予定されており、正確なリスク分類を行うための効率的な検査手順と正確な診断基準の確立が必要とされる。AML-05 で明らかになった染色体検査およびキメラ遺伝子検査における問題点を整理し、より正確で迅速なリスク分類の決定システムを構築する。

B. 研究方法

AML-05 研究に登録された症例の初診時の染色体検査とキメラ遺伝子スクリーニングの結果をレビューし、モノソミー7と5qが疑われた症例の診断の確定のためのFISH法などの検査の問題点について検討

した。

（倫理面への配慮）

追加検査は、中央検査についての同意が得られている患者について、匿名化された検体を用いて行った。

C. 研究結果

1. モノソミー7の診断の問題点

AML-05 では、G分染法による診断の結果、9例に「-7」が含まれており、モノソミー7の存在が疑われた。このうちの2例では由来不明の染色体部分が存在しなかったため、G分染法の結果のみでモノソミー7と診断することができた。他の7例ではマーカー染色体や環状染色体などの由来不明の染色体が存在していたため、G分染法のみではモノソミー7かどうかの診断は不可能であった。SKY法が行われた1例では、正常7番染色体以外に部分欠失を伴う7番染色体が存在したことから、モノソミー7ではないと診断できた。一方、FISH法による検査は3例で行われ、いずれもほとんど

の細胞で2つの7番染色体のシグナルを観察したことから、実際にはモノソミー7ではないと診断できた。

このようにモノソミー7の有無の診断には(間期核)FISH法がしばしば用いられ、有用なことが多い。その時用いられるプローブは、7番染色体のセントロメアを認識するプローブと7番染色体長腕のある部分を認識するプローブの2つが通常用いられ、2つのプローブによるシグナルがどちらも1つしか観察されない場合に、通常モノソミー7と診断されている。

しかし、この方法では実際にはモノソミー7ではないのにモノソミー7と誤って診断されるケースが存在することが判明した。50,XX,-7,+8,der(8)t(7;8)(p13;p23),add(9)(p13),add(11)(q23),+12,+16,+18,+20という核型の症例では、核型診断の中に「-7」という記載があるためモノソミー7を診断するためのFISH法が行われた。その結果、39%の細胞は「モノソミー7である」と判断された。しかし、この症例では正常の1本の7番染色体の他にder(8)t(7;8)(p13;p23)という派生染色体が存在することから、7p13-pterの領域は両アレルとも存在しており、モノソミー7とはいえない。プローブよりもテロメア側の長腕部分が残っている場合も、FISH法だけでは同様の判定がされることになるため、モノソミー7の診断には、FISH法だけでなく、G分染法の結果も合わせた判断が重要になる。

2. 5q-の診断の問題点

G分染法で、del(5)(q?), add(5)(q35), add(5)(q11), add(5)(q31), add(5)(q22)などを認めた9例が5q-の可能性があると考えら

れた。

5q-の診断にもモノソミー7と同様にしばしば(間期核)FISH法が用いられている。その際用いられるプローブは、セントロメアの他は5q31.1のEGR1遺伝子または5q32のCSFRI遺伝子などである。しかし、この検査ではプローブの部分のゲノムは存在し、5qのその他の領域に欠失がある場合は検出できない。AML-05ではdel(5)(q13q31), add(5)(q35)などのような異常を持つ症例が存在したが、del(5)(q13q31)の場合は少なくともCSFRI遺伝子を用いたFISH法では欠失を検出できず、EGR1遺伝子を用いた場合でも検出できない可能性がある。add(5)(q35)の症例ではどちらのプローブを用いても欠失を検出することはできない。

D. 考察

モノソミー7と5q-は共に欠失型の異常であるが、その診断における問題点には大きな違いがある。2本の7番染色体のうちの1本が完全に欠失しているかどうかの診断では、G分染法の結果を基にFISH法を追加するだけで、隠れた7番染色体由来の部分を見つけることができることが多く、AML-05登録症例でもG分染法ではモノソミー7が疑われた症例の内、3例で明確にモノソミー7を否定することができた。さらにSKY法を追加できれば、より高い精度でモノソミー7の有無を診断できると思われる。ただしFISH法だけでは、例示したようなモノソミー7の「偽陽性」が存在することも明らかになり、注意を要する。

一方、5q-のような染色体の一部分だけの欠失の有無の正確な診断は非常に困難であ

る。その最大の理由は、AML における 5q 欠失の責任遺伝子（領域）がまだ同定されていないためである。5 番染色体長腕のどの部分の欠失が予後因子として重要なのか、どの部分の欠失を診断すればよいのかが明らかでなく、FISH 法で選択したプローブの位置のゲノムが存在するかどうかを確認しているだけなので、偽陽性、偽陰性のどちらも生じる可能性がある。ゲノムアレイ法などを利用すれば、5q 全体にわたる非常に微小な 5q の欠失を検出することが可能であるが、G 分染法や FISH 法で検出できなかった 5q の微小欠失が予後因子となるかが問題であり、責任遺伝子の同定と合わせて十分な検討が必要である。

E. 結論

モノソミー 7 と 5q の有無を正確に診断するのは困難な場合が多い。G 分染法、FISH 法、SKY 法などのそれぞれの検査法の特徴を理解し、必要に応じてこれらを併用して総合的に診断することが重要である。これらの診断をより正確に行うことを可能にするためには、その責任遺伝子を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sano H, Shimada A, Taki T, Murata C, Park M, Sotomatsu M, Tabuchi K, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. *RAS* mutations are frequent in FAB type M4 and M5 of acute

myeloid leukemia, and related to late relapse: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 95: 509-515, 2012

2. Taga T, Moriya Saito A, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigawasa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120: 1810-1815, 2012

3. Shimada A, Taki T, Koga D, Tabuchi K, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Adachi S, Kojima S, Hayashi Y. High *WT1* mRNA expression after induction chemotherapy and *FLT3*-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 96: 469-476, 2012

4. 滝 智彦, 林 泰秀. 細胞遺伝学のおよび分子生物学的診断. 小児造血器腫瘍の診断の手引き. 堀部敬三, 鶴澤正仁 編集, pp33-45, 日本医学館, 東京, 2012

5. 滝 智彦. 染色体異常. 新しい診断と治療の ABC 急性白血病 最新医学別冊. 大野竜三 編集, pp35-43, 最新医学社, 大阪, 2012

2. 学会発表

1. Taga T, Moriya Saito A, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Prognosis of refractory/relapsed

myeloid leukemia with Down syndrome: A retrospective study by the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 8th Biennial Childhood Leukemia Symposium, Santiago, April 23-24, 2012.

2. 横川裕一, 滝 智彦, 秋山政晴, 小林 寛, 名越久朗, 知念良頭, 井田博幸, 谷脇雅史.

急性リンパ性白血病に対する維持療法中に発症したランゲルハンス細胞組織球症における同一クローンの解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19~21 日

3. 小林 寛, 滝 智彦, 名越久朗, 知念良頭, 横川裕一, 金兼弘和, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 西田一弘, 谷脇雅史. 造血器腫瘍における 28S リボソーム DNA が関与する新しいタイプの融合遺伝子の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19~21 日

4. Yokokawa Y, Taki T, Akiyama M, Kobayashi S, Nagoshi H, Chinen Y, Ida H, Taniwaki M. Clonality in T-ALL and Langerhans cell histiocytosis cells by TCR rearrangement and *NOTCH1* mutation. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19~21 日

5. Kobayashi S, Taki T, Nagoshi H, Chinen Y, Yokokawa Y, Kanegane H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of novel fusion genes with 28S ribosomal DNA in hematologic malignancies. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19~21 日

6. Takahashi H, Koh K, Kato M, Fukushima T, Inukai T, Kiyokawa N, Taki T, Saito M, Kajiwara M, Ogawa C, Madeda M, Manabe A, Kikuchi A, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M,

Ohara A. Characteristics and prognostic impact of structural chromosomal abnormalities in childhood ALL. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19~21 日

7. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* related gene expression signature is associated with a poor prognosis in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19~21 日

8. 横川裕一, 滝 智彦, 秋山政晴, 山岡正慶, 横井健太郎, 湯坐有希, 谷脇雅史, 井田博幸. 急性リンパ性白血病に対する維持療法中に発症したランゲルハンス細胞組織球症におけるクローナリティの解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日

9. 村松秀城, 菊地 陽, 林 泰秀, 川村眞智子, 小島勢二, 矢部みはる, 磯山恵一, 滝 智彦, 辻浩一郎, 土田昌宏, 真部 淳. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症に対する少量シタラビン療法による腫瘍崩壊症候群. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日

10. 川口晃司, 岩田あや, 松原康策, 滝 智彦. 新規融合遺伝子 *PAX5-FOXP2* が同定された B-cell precursor ALL の 1 例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日

11. Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, Saito A, Tomizawa D, Kiyokawa N, Taga T, Deguchi T, Hashii Y, Terui K, Takahashi H, Hayashi Y,

Tawa A, Horibe K, Adachi S. Myelodysplasia-related changes have adverse prognostic significance in children with acute myeloid leukemia; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, 2012.

12. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park M, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* related gene expression

signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, 2012.

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

ダウン症候群に発症したAML（AML-DS）に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学 小児科 講師

研究要旨： ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)は非ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病 (AML-non DS)に比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性がよいことが知られるようになり、現在は独立した治療がおこなわれている。本研究ではこれまで我が国で行われてきたAML-DSに対する臨床試験の流れを継承し、より良い治療法の開発を目指す。本年度はすでに登録終了したAML-DSに対する治療研究JPLSG AML-D05に続く、JPLSG AML-D11を作成し、平成24年6月から全国一斉に登録が開始された。さらに今後の治療研究の参考にすべく行った「本邦におけるダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病の寛解導入不能および再発例の疫学調査」の結果をまとめ、論文化した。

A. 研究目的

ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)は非ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病 (AML-non DS)に比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性がよいことが知られるようになり、現在は独立した治療がおこなわれている。本研究ではこれまで我が国で行われてきたAML-DSに対する全国規模の臨床試験の流れを継承し、より良い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 委員会の立案のもと行われた 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AML-D05」(研究代表者:多賀崇、平成22年12月31日登録終了)の追跡研究を継続した。一方、今後の治療研究の参考にすべく、AML-DS の寛解導入不能例・再発例の検討が必要と考え、「本邦に

おけるダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病の寛解導入不能および再発例の疫学調査」をJPLSGAML 委員会主導で、多賀崇が研究代表者となり、行った。

C. 研究結果

AML-D05 登録終了に伴い、AML-DS に対する次期治療研究「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病の微小残存病変探索の実施可能性とその有用性を探索するパイロット試験実施計画書AML-D11」(研究代表者:多賀崇)が平成24年3月1日から試験開始となった。平成24年6月から登録が開始された。平成24年12月31日時点で13例の試験登録がなされている。

また、本邦におけるダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病の寛解導入不能および再発例の疫学調査では、再寛解導入率が悪く、造血幹細胞移植での救済が難しいなど、予後不良であることが判明、この結果をBLOOD誌に発表した。

D. 考察

AML-D05は、ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)に対する本邦初の全国統一の前向き臨床研究であったが、一定の成果が得られた。疫学調査による再発例の救済が困難なこととあわせ、治療成績の向上のためには微小残存病変を取り入れた治療戦略が必要と考えられ、新たに開始されたAML-D11でその実現可能性を検討し、次期治療につなげたい。

E. 結論

ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病のさらなる治療成績の改善のため、今後も全国規模の臨床試験の継続が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012; 120: 1810-1815

2. 学会発表

- 1) Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Daisuke Tomizawa, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Hiroyuki Takahashi, Akio Tawa, Akira Shimada, Tomohiko Taki, Hisato Kigawasa, Katsuyoshi Koh, and Souichi Adachi, Prognosis of Refractory / relapsed myeloid leukemia with Down syndrome: A

retrospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG), The 8th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium, April 22-24, (Santiago, Chile)

- 2) Daiichiro Hasegawa, Akio Tawa, Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, and Souichi Adachi. Attempts to optimize post-induction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core binding factors: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 8-11, 2012 (Atlanta, USA)
- 3) Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, and Souichi Adachi, Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 8-11, 2012 (Atlanta, USA)
- 4) Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo,

Takashi Taga, ShotaroIwamoto, Akira Shimada, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hisato Kigasawa, Yoshiyuki Kosaka, Hayato Miyachi, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata and Souichi Adachi, Excess Reduction of Anthracyclines Results in Inferior Event-Free Survival in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia in Children; A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 8-11, 2012 (Atlanta, USA)

- 5) Akitoshi Kinoshita, , Hayato Miyachi,, Hiromichi Matsushita, M, Miharu Yabe, Tomohiko Taki, Tomoyuki Watanabe, Akiko Saito, Daisuke Tomizawa, Nobutaka Kiyokawa, Takashi Taga, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Kiminori Terui, Hiroyuki Takahashi, Yasuhide Hayashi, Akio Tawa, Keizo Horibe and Souichi

Adachi, Myelodysplasia-Related Changes Have Adverse Prognostic Significance in Children with Acute Myeloid Leukemia; A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 8-11, 2012 (Atlanta, USA)

- 6) 多賀崇、ダウン症候群合併の白血病治療、厚生労働科学研究（がん臨床研究）推進事業研究成果発表会（一般向け）、平成 24 年 12 月 22 日（京都）

G. 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

AML-05 参加施設の支持療法の実態調査に関する研究

分担研究者 工藤寿子 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長

研究要旨

AML-05「小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同後期第2相臨床試験」参加施設の支持療法の実態調査を行い、寛解導入療法に伴う合併症と参加各施設における支持療法の施設方針との間の関連について検討した。骨髄抑制の遷延するAML治療において重篤な感染症合併のリスクを回避し、有害事象を減らすために各施設でのさまざまな工夫のもとに治療が遂行されている実態が明らかになった。有害事象情報と連結した解析ではヘパフィルターの使用、好中球減少時の経静脈的抗生剤投与、監視培養実施例が感染の頻度/重症度は低い傾向があった。

事象情報が確定した449例を対象とし、各施設

A. 研究目的

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のAML委員会、AML-05「小児急性骨髄性白血病(AML)に対する多施設共同後期第2相臨床試験」参加施設の支持療法の実態調査を行い、骨髄抑制の遷延するAML治療において、できるだけ重篤な感染症合併のリスクを回避し、有害事象を減らすために推奨される支持療法を検討することを目的とした。

次にAMLに対する寛解導入療法の安全性を向上させるために、化学療法(ECM)に伴う合併症と参加各施設における支持療法の施設方針との間の関連について検討することを第2の目的とした。

B. 研究方法

AML-05臨床試験に参加している全国163施設に調査票を送付し、ヘパフィルター使用の有無など支持療法に関する項目について調査票に記載してもらい、JPLSGデータセンターに返送する。回収・集積された調査票をもとに施設支持療法指針を検討した。次に2006年11月1日から2011年8月31日の間にAML-05に登録され、CRF回収により初回寛解導入療法(ECM)における有害

事象情報が確定した449例を対象とし、各施設から回収・集積された支持療法に関する情報をCRFにおいて確定した有害事象情報と連結し、各々の支持療法の様式が与える影響を検討した。

C. 研究結果

AML-05臨床試験参加している全国163施設に調査票を送付し、121施設から129の調査票を回収した(回収率74.2%)。

ヘパフィルターの使用率は90%で、そのうち38.5%は全例に使用、45%は好中球数に応じて使用しており、開始基準は好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以下が70%であった。Sulfamethoxazole・trimethoprin(ST)合剤の予防投与は全施設において行われ、96%は全例に投与すると回答し、残りの4%は好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以下という回答であった。投与方法は3投4休が50%、隔日投与が25%、連日投与が22%であった。抗真菌剤の予防内服は84%の施設で行われ、静注用抗真菌剤の開始基準は好中球減少性発熱(FN)合併時に抗生剤不応と判断した時に使用が47%、抗生剤と同時に使用が20%、好中球減少期間中無熱であっても使用が46%という回答であった。52%の施設で好中