

図 2 BFM レジメンの基本スケジュール

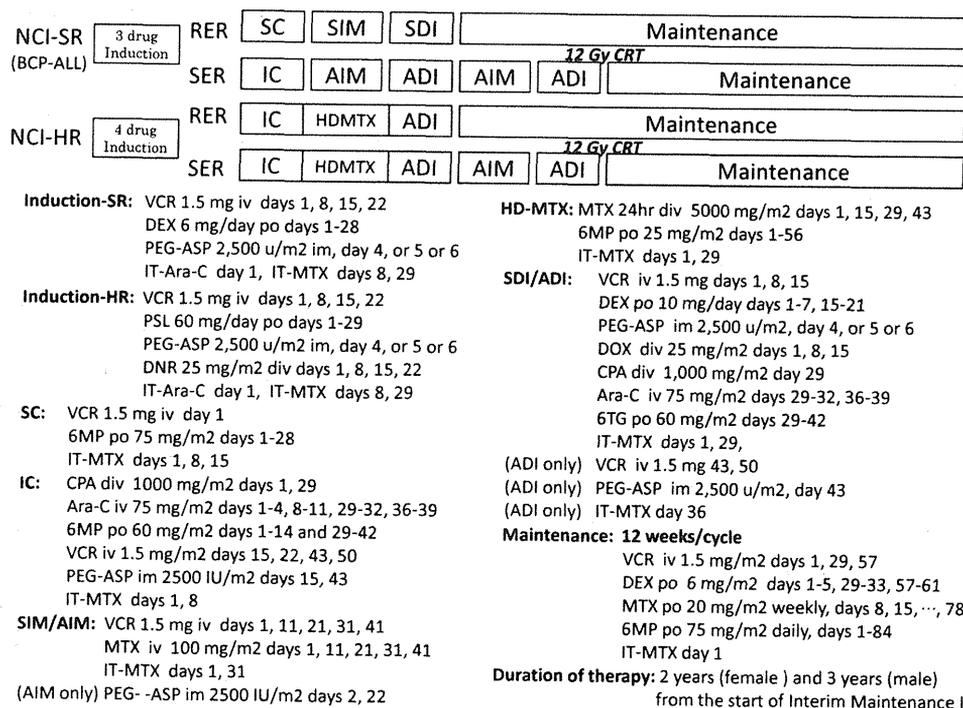


図 3 COG レジメンの基本スケジュール

い⁴⁵⁾。一般に、DEXは抗腫瘍効果が大きい毒性も強い
ため4剤治療における有用性の確立が難しい。BFM
グループは、ALL BFM2000での比較試験で、T-ALLで
はDEXがPSLを生存率で上回ったと報告した⁴⁶⁾。一

方、COGでは、AALL0232で高危険群に比較試験を行
い、10歳未満ではDEX群のEFSが有意に高かったが、
10歳以上ではEFSに差がなくDEX群で骨壊死が予想
以上に多かったため比較試験が中止された⁴⁷⁾。アントラ

サイクリン系薬剤については、わが国では、わが国で開発された低心毒性のピラルピシン (THP-ADR) が重用されているが、国際標準薬であるダウノルピシン (DNR) より骨髄抑制が強いため寛解導入療法での使用は慎重を要する。ASP 製剤は、アレルギー反応、血栓症、膝炎等多彩な副作用があり、かつアスパラギンを一定期間枯渇させるために頻回の投与が必要となる。欧米では、半減期が長く低アレルギー性の PEG-ASP が開発されており、標準治療薬として使用されている⁴⁸⁾。わが国でも早期の導入が期待される。

2) 地固め療法

地固め療法は、通常、寛解導入療法薬と交叉耐性のない異なる薬剤の組み合わせから成る。CPA, 6MP, シタラピン (Ara-C) が用いられる。エトポシド (ETOP) は、高リスクでしばしば用いられるが²⁶⁾、二次性白血病のリスクを回避するため標準危険群では使われない⁴⁹⁾。また、この時期は髄注等による CNS 治療を強化する時期でもある。BFM プロトコールでは、寛解導入療法と地固め療法を合わせて寛解導入療法と位置づけてプロトコール I と称している。

3) 中間維持療法 (CNS 治療強化療法)

後述の再寛解導入療法の有用性が明らかになり、それまでの維持療法を中間維持療法と称するが、80 年代に BFM グループがこの相に MTX 大量療法と髄注療法を導入したこと⁵⁰⁾、CNS 治療強化療法と位置づけられ、わが国でも 80 年代から多くのプロトコールで採用されてきた。COG では、高リスク症例に静注 MTX に VCR, ASP を加えて強化した augmented レジメンを考案し、その有用性が示された^{51, 52)}。さらに、AALL10232 で高リスク症例に MTX 大量療法との比較試験を行い、MTX 大量療法群で有意に良好な成績が得られ、COG でも MTX 大量療法が次期標準治療になると考えられる⁵³⁾ (図 3)。

4) 後期強化療法 (再寛解導入療法)

再寛解導入療法は 1980 年代以降、小児 ALL の治療成績を向上させたもっとも大きな要因の 1 つである。寛解導入療法を寛解後数か月以内に繰り返すことで治療成績の向上が期待できることが、多くの比較試験で確認されている⁵⁴⁾。この治療相では、より有効でありながら毒性が強いために寛解導入療法で回避されたドキソルピシン (DOX) や DEX が比較的安全に投与される。わが国では、心毒性の低減を図るため THP-ADR が用いられる。また、DEX は、骨壊死のリスクを高めるため 10 歳以上では間欠投与が推奨される⁵⁵⁾。中間リスク ALL におい

て、2 回目の後期強化療法の有用性が示されている⁵⁶⁾。中間リスクでは、VCR と DEX (VD) によるパルス強化治療で治療成績の向上が得られないことから⁵⁷⁾、ASP と DOX による効果と考えられる。後期強化療法を 2 回行うかどうかは、初期治療および後期強化療法の治療強度とリスクによって異なる。

5) 維持療法

週 1 回の MTX と 6MP 連日経口投与が維持療法の基本である。これらの活性型代謝物の細胞内濃度を高めるために耐えられる限り投与することが成績向上に関連するため白血球数 3,000 未満を維持することが推奨される⁵⁸⁾。朝よりも夕方に服用する方が効果的であり⁵⁹⁾、また、6MP は、乳製品 (キサンチン酸化酵素を多く含む) と一緒に飲むべきでない⁶⁰⁾。低リスクの男児には MTX 200 mg/m² 静注投与が有用であるとする報告もある⁶¹⁾。維持療法中にしばしば肝酵素の上昇が認められるが、これが予後良好因子とされる⁶²⁾。また、肝障害は治療終了後に速やかに改善するため、他の肝障害の原因がない限り MTX や 6MP の減量や中止は不要である。

維持療法を長期に行うことで寛解が維持されるが、その理由はまだ十分にわかっていない。3 年と 5 年の比較試験で予後に差がないことが示されている^{63, 64)}。維持療法 18 か月では不十分であり⁶⁵⁾、2 年以上の治療が行われるのが一般的である。一方、12 か月の治療で 60% の症例が治癒しうることが示されたが⁶⁶⁾、そのようなサブグループの同定は困難である。比較的弱い初期治療の場合、維持療法期間に性差があり、男児では 3 年間の維持療法が有用である⁶⁷⁾。維持療法中の VP/VD パルス療法は初期治療が弱い場合は有用であるが、初期治療が強力な場合の評価は定まっていない⁶⁸⁾。

6) 中枢神経系 (CNS) 白血病予防

CNS 予防治療として歴史的には頭蓋放射線照射と髄注がおこなわれてきたが、小児期において頭蓋放射線照射 (CRT) は二次がん、神経認知障害、内分泌障害の原因となるため今では予防照射の対象は限定的であり、MTX の長期髄注投与や MTX (5 g/m²) 大量療法を含めた全身治療の強化で置き換えられる⁶⁹⁾。CNS 再発の高リスクである T-ALL かつ白血球数 10 万以上、CNS 白血病および traumatic tap では、CNS 予防の強化が必要である⁷⁰⁾。中でも CNS 白血病、白血球数 10 万以上の T-ALL は照射が推奨されるが⁷¹⁾、高リスク群を含めた全症例で照射なしの治療による良好な成績も報告されている^{72, 73)}。

7) 造血幹細胞移植の適応

造血幹細胞移植 (SCT) は、化学療法よりも晩期合併症が高頻度に起こるため、その適応は難治例に限られる。一般に、化学療法での長期生存の見込みが 40% 未満の場合に同種 SCT の適応があるとされるが、ドナーの有無、年齢、短期および長期の合併症リスクや再発後の救済の可能性によって適応の考え方は一律でない。第一寛解期での同種 SCT の適応は、予後不良な生物学的因子を持つ例 (染色体数 44 本未満¹⁵⁾、Ph 陽性、初期治療反応不良な *MLL-AF4*, *t(17;19)*¹⁶⁾、寛解導入不能例、12 週の MRD 陽性である^{34, 74, 75)}。欧米の 14 グループの寛解導入不能例 1,041 例の解析によれば、寛解導入不能例といえどヘテロな集団であり、予後不良な生物学的因子のない 6 歳未満の BCP-ALL 症例は、化学療法のみで 72% の 10 年生存が得られており⁷⁶⁾、同種 SCT の適応について見直しが必要かもしれない。1 歳以上にみられる *MLL* 遺伝子再構成陽性 ALL は、年齢やパートナー遺伝子により予後に差が認められており、必ずしも予後不良とは限らない⁷⁷⁾。一方で、高リスク因子をもつ例は、再発後の救済が極めて困難であることから⁷⁸⁾、初回治療時に、治療前リスク、初期治療反応性、MRD、および合併症による治療完遂性を見極めて同種 SCT の適応を吟味する必要がある。

難治性 ALL の治療

1) Ph+ALL

イマチニブ登場前の時代の小児 Ph 陽性 ALL の治療成績は、化学療法のみでの 5 年 EFS は 34.2%、第一寛解期に同種 SCT をおこなった場合の 5 年 EFS は 43.5% であり、同種 SCT の適応とされてきた⁷⁹⁾。しかしながら、イマチニブを化学療法と併用して長期に投与することで 80% を超える 3 年 EFS が得られており¹⁹⁾、同種 SCT なしで治癒が期待できる可能性が示唆された。現在、第二世代の TKI の効果と安全性を検証するための臨床試験が行われており⁸⁰⁾、今後の成果が期待される。

2) 乳児 ALL

MLL 遺伝子再構成の有無により治療を層別化する。*MLL* 遺伝子再構成のない例は、小児 ALL に準じた多剤併用化学療法を行う。わが国では、*MLL96/98* 研究で乳児 ALL 用のプロトコールが作られており、世界で最も良好な成績が得られている²⁰⁾。一方、*MLL* 遺伝子再構成のある (*MLL* 陽性) 例は、わが国ではこれまで強力な多剤併用化学療法後の第 1 寛解期に同種 SCT を行うことが標準治療であったが、欧米の研究で *MLL* 陽性例の中でも診断時月齢 6 か月未満や診断時白血球数 30 万/ μ l 以上の予後不良因子がない場合は化学療法単独で治療できる可能性が示唆されている⁸¹⁾。わが国においても

MLL 陽性の中での予後不良因子のない群を化学療法のみで治療する臨床試験 JPLSG *MLL-10* が行われている。

3) 思春期 ALL

15~21 歳の思春期・若年成人 (AYA-) ALL は、欧米の多くの後方視的研究で小児レジメンの有効性が示されている³²⁾。その要因は、VCR, ASP, PSL の多用や MRD による治療層別化による治療強化と考えられている。治療スケジュールの遵守も重要である。内科における小児レジメンを用いた前向き研究では、45 歳までが実施可能であるとの報告がある⁸²⁾。小児の前向き研究では、10 代前半と後半で成績の差がみられず、5 年 EFS が 80% 以上の好成績が得られている^{31, 83)}。AYA-ALL で小児レジメンを適用する際は、高血糖、血栓症、骨壊死が有意に多いため注意を要する^{31, 83)}。DEX 治療は 2 週連続よりも 1 週おきの不連続投与が骨壊死の頻度を下げることが明らかにされている⁵⁵⁾。わが国では、成人白血病共同研究グループ (JALSG) が小児白血病研究会 (JACLS) の ALL-02 HR プロトコールを採用して 25 歳未満の AYA-ALL の治療研究を行っている。さらに、T-ALL について JPLSG と JALSG の共同臨床試験 JPLSG ALL-T11/JALSG ALL 212U が始まったところである。今後、小児科と血液内科の連携をさらに強めて治療開発が進められることが望まれる。

再発 ALL

再発 ALL は、再発時期 (超早期、早期、晩期) と再発部位 (髄外単独、骨髄と髄外の複合、骨髄単独)、T-ALL か否かで予後が異なり表 1 のように 3 つのリスク (SR・IR・HR) に分類される⁸⁴⁾。再発時期が早期であるほど予後不良であり、T-ALL の再発例は BCP-ALL よりも予後が悪い^{85, 86)}。SR・IR については、初回治療に使われた薬剤の感受性が認められるため、第二寛解導入療法は、初発 ALL と同様に、副腎皮質ステロイド、VCR, ASP の 3 剤を軸に 4 剤目を加えて約 4 週間の治療を行う。第二寛解導入率は 90% 以上を期待できる。4 剤目は、アントラサイクリン系薬剤⁸⁷⁾ やエトポシド⁸⁸⁾ などが用いられているが、英国の R3 試験でミトキサントロン (MIT) とイダルビシンの比較試験が行われ、MIT が有意に良好な成績をもたらすことが示された⁸⁹⁾。BFM REZ 研究では、第二寛解導入療法でアントラサイクリンを回避して大量 MTX と大量 CA を組み合わせたブロック治療が行われる⁹⁰⁾。また、再発例においても MRD の有用性が示されており⁹¹⁾、第二寛解導入療法後の MRD 陰性例は化学療法と頭蓋放射線照射による治療で良好な成績が得られている⁹⁰⁾。わが国では、第二寛解期の同種 SCT の 5 年生存率が血縁間、非血縁者間とも

表1 再発 ALL のリスク分類⁸⁴⁾

再発時期	Non-T ALL			T-ALL		
	再発部位			再発部位		
	髓外単独	骨髄髓外複合	骨髄単独	髓外単独	骨髄髓外複合	骨髄単独
超早期	IR	HR	HR	IR	HR	HR
早期	IR	IR	HR	IR	HR	HR
晩期	SR	IR	IR	SR	HR	HR

超早期：治療開始後 18 か月以内

早期：治療開始後 18 か月以降かつ治療終了後 6 か月以内

晩期：治療終了後 6 か月以降

に 70% に達しており⁹²⁾、IR 症例においても第二寛解期に同種 SCT が選択されることが多い。現在、JPLSG の臨床試験 ALL-R08 で BFM REZ に基づいた治療戦略と MRD の有用性を検証中である。

SR は、晩期の髓外単独再発であり、とりわけ、CNS 単独再発が問題となる。小児の CNS 単独再発に対する治療は、髄注（一般的に週 1 回で 4~6 回投与、その後 4~6 週に 1 度）に加え、全身化学療法、および頭蓋脊髄放射線照射を行う。十分な化学療法と髄注を行うことが成績向上に繋がるため放射線照射を維持療法開始前に行う⁹³⁾。再発前に放射線照射を受けていない例では 70~80% の EFS が期待できるが、照射既往のある症例は予後不良である^{93, 94)}。CNS 単独再発に対する同種 SCT の有用性は明らかでない⁹⁴⁾。

HR は、主に治療中もしくは T-ALL の骨髄再発であり、初回治療薬の感受性が限定的であり、新薬開発臨床試験の対象となる。組み合わせの工夫や新たな薬剤の効果を期待しながら、第二寛解と同種 SCT を目指した治療が行われる。

今後の展開

今後、白血病の治療開発は、白血病の分子病態と宿主の薬理遺伝学的因子の解明に基づいて行われる。難治例に対する新しい薬剤の開発が期待されるとともに、長期的影響を鑑みてより安全で効果的な薬剤も求められる。ASP の半減期の延長と免疫原性の減少が図られた PEG-ASP が開発されている。また、アントラサイクリン系薬剤の心毒性や VCR の神経毒性の軽減を目的としたリポ化製剤の開発も進められている。わが国ではいずれも未承認であり、新薬の早期導入の体制整備が求められる。

小児 ALL の治療開発は、治癒率向上と病型の細分化に伴い、地域や病院単位では困難であり、全国統一研究、

さらには、国際共同研究が不可欠な状況になっている。わが国でもやっと小児 ALL の統一研究が開始された。新研究 JPLSG ALL-T11、-B12 は、これまでの既存グループの標準治療と異なり、BFM 骨格をほぼ遵守した治療法をベースに新たな治療仮説の検証を試みている。BFM 骨格は、COG でも高リスク ALL での有用性が立証されているが、標準リスクには治療軽減が可能な群が含まれる。また、長期入院が標準である日本の ALL 治療に欧米の外來型治療をどのように適応させていくかも重要な課題である。今後、科学的検証を重ねてわが国の標準治療を確立するとともに、世界の小児 ALL 治療の確立に貢献できるエビデンスの創出が期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本小児血液学会疾患登録委員会. 平成 21 年度日本小児血液学会疾患登録集計報告. 日小児血液会誌. 2010; **24**: 182-189.
- 2) Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011; **29**: 551-565.
- 3) Mullighan CG, Downing JR. Global genomic characterization of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009; **46**: 3-15.
- 4) Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. Published on June 22, 2012, Doi 10.1182/blood-2012-05-378943.
- 5) 日本小児血液学会 (編集). 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版. 東京, 金原出版; 2011.
- 6) In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid

- Tissues. Fourth Edition, Lyon, IARC Press; 2008.
- 7) Patte C, Auperin A, Michon J, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001; **97**: 3370-3379.
 - 8) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1986; **315**: 657-663.
 - 9) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994; **84**: 3122-3133.
 - 10) Kager L, Cheok M, Yang W, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest*. 2005; **115**: 110-117.
 - 11) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011; **118**: 2077-2084.
 - 12) Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. Prepublished online June 25, 2012, as Doi 10.1200/JCO.2011.40.8724.
 - 13) Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009; **10**: 147-156.
 - 14) Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2012; **481**: 157-163.
 - 15) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007; **110**: 1112-1115.
 - 16) Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia*. 2007; **21**: 288-296.
 - 17) Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, et al. UK Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Childhood Leukaemia Working Party (CLWP). Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood*. 2007; **109**: 2327-2330.
 - 18) Felice MS, Gallego MS, Alonso CN, et al. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Münster-based protocols. *Leuk Lymphoma*. 2011; **52**: 1215-1221.
 - 19) Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 5175-5181.
 - 20) Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Children's Oncology Group. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 470-480.
 - 21) Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of *CRLF2* is associated with mutation of *JAK* kinases, alteration of *IKZF1*, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; **115**: 5312-5321.
 - 22) Palmi C, Vendramini E, Silvestri D, et al. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. Prepublished on 9 April, 2012, as Doi 10.1038/leu.2012.101.
 - 23) Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010; **149**: 84-92.
 - 24) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996; **14**: 18-24.
 - 25) Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; **104**: 3527-3534.
 - 26) Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, et al. Japan Infant Leukemia Study Group. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood*. 2006; **107**: 4663-4665.
 - 27) Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 2007; **21**: 2258-2263.
 - 28) Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008; **111**: 4477-4489.
 - 29) Horibe K, Tsukimoto I, Ohno R. Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. *Leukemia*. 2001; **15**: 1256-1261.
 - 30) Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2005; **130**: 166-173.
 - 31) Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin*

- Oncol. 2011; **29**: 386-391.
- 32) Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; **2010**: 21-29.
- 33) Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; **30**: 1663-1669.
- 34) van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998; **352**: 1731-1738.
- 35) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010; **115**: 3206-3214.
- 36) Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, et al. International BFM Study Group (I-BFM-SG). Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008; **22**: 771-782.
- 37) Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL); International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group (I-BFM-SG). Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia*. 2010; **24**: 521-535.
- 38) Zaliova M, Fronkova E, Krejcikova K, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring. *Leukemia*. 2009; **23**: 944-951.
- 39) Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1998; **351**: 550-554.
- 40) Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group. *Blood*. 2008; **111**: 5477-5485.
- 41) Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 5168-5174.
- 42) Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; **89**: 387-391.
- 43) Davies SM, Bhatia S, Ross JA, et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002; **100**: 67-71.
- 44) Dördelmann M, Schrappe M, Reiter A, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Münster Group. *Leukemia*. 1998; **12**: 645-651.
- 45) Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011; **25**: 1232-1238.
- 46) Schrappe M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000) [abstract]. *Blood*. 2008; **112**: 9. Abstract7.
- 47) Winick NJ, Salzer WL, Devidas M, et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) during induction for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): a report from the Children's Oncology Group Study AALL0232 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011; **29**: Abstract9504.
- 48) Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, Buchanan GR, Pollock BH, Camitta BM. Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; **33**: 610-616.
- 49) Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004; **104**: 2690-2696.
- 50) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994; **84**: 3122-3133.
- 51) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998; **338**: 1663-1671.
- 52) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008; **111**: 2548-2555.
- 53) Larsen EC, Salzer WL, Devidas M, et al. Comparison of high-dose methotrexate (HD-MTX) with Capizzi methotrexate plus asparaginase (C-MTX/ASNase) in children and young adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-

- ALL): a report from the Children's Oncology Group Study AALL0232 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011; **29**: Abstract 3.
- 54) Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Children's Oncology Group. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*. 2010; **24**: 285-297.
 - 55) Mattano L, Sather H, La M, et al. Modified dexamethasone reduces the incidence of treatment related osteonecrosis in children and adolescents with high risk acute lymphoblastic leukemia: a report of COG-1961 [abstract]. *Blood*. 2003; **102**: 221a.
 - 56) Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, et al. Children's Cancer Group. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2002; **99**: 825-833.
 - 57) Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007; **369**: 123-131.
 - 58) Aricó M, Baruchel A, Bertrand Y, et al. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29—30, 2005. *Leukemia*. 2005; **19**: 1145-1152
 - 59) Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schröder H, Björk O. Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO)*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997; **19**: 102-109.
 - 60) de Lemos ML, Hamata L, Jennings S, Leduc T. Interaction between mercaptopurine and milk. *J Oncol Pharm Pract*. 2007; **13**: 237-240.
 - 61) Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group—protocol ALL-99. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 1911-1918.
 - 62) Schmiegelow K, Pulczynska M. Prognostic significance of hepatotoxicity during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 1990; **61**: 767-772.
 - 63) Nesbit ME Jr, Sather HN, Robison LL, Ortega JA, Hammond GD. Randomized study of 3 years versus 5 years of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1983; **1**: 308-316.
 - 64) Miller DR, Leikin SL, Albo VC, Sather H, Hammond GD. Three versus five years of maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1989; **7**: 316-325.
 - 65) Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010; **24**: 265-284.
 - 66) Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol*. 2000; **18**: 1508-1516.
 - 67) Duration of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Childhood. *Med Pediatr Oncol*. 1982; **10**: 511-520.
 - 68) Eden TO, Pieters R, Richards S; Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5, 659 children. *Br J Haematol*. 2010; **149**: 722-733.
 - 69) Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. Childhood ALL Collaborative Group. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2003; **21**: 1798-1809.
 - 70) Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008; **9**: 257-268.
 - 71) Conter V, Schrappe M, Aricó M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster groups*. *J Clin Oncol*. 1997; **15**: 2786-2791.
 - 72) Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 2730-2741.
 - 73) Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dutch Childhood Oncology Group. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol*. 2009; **10**: 957-966.
 - 74) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet*. 2005; **366**: 635-642.
 - 75) Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; **13**: 218-227.

- 76) Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012; **366**: 1371-1381.
- 77) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet.* 2002; **359**: 1909-1915.
- 78) Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, et al. Japan Association of Childhood Leukemia Study. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2002; **76**: 61-68.
- 79) Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. 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.
- 80) Hunger SP. Tyrosine kinase inhibitor use in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011: 361-365.
- 81) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007; **370**: 240-250.
- 82) Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 911-918.
- 83) Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 5189-5194.
- 84) Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 7942-7950.
- 85) Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood.* 2007; **109**: 926-935.
- 86) Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008; **26**: 3971-3978.
- 87) Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, et al. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996; **88**: 831-837.
- 88) Hijiya N, Gajjar A, Zhang Z, et al. Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *Leukemia.* 2004; **18**: 1581-1586.
- 89) Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010; **376**: 2009-2017.
- 90) Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 2339-2347.
- 91) Eckert C, Biondi A, Seeger K, et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2001; **358**: 1239-1241.
- 92) 日本造血細胞移植学会. 平成 22 年度全国調査報告書. (http://www.jshct.com/report_2010/). Accessed 2012 July 24.
- 93) Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J ClinOncol.* 2006; **24**: 3142-3149.
- 94) Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, et al. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol.* 2007; **85**: 36-40.

本邦における小児 Hodgkin リンパ腫 157 例の後方視的検討 —小児がん研究 4 グループによる調査—

古賀友紀^{1,2}, 熊谷昌明^{1,3}, 瀧本哲也^{1,3}, 三間屋純一^{1,4},
中澤温子^{1,3}, 堀部敬三^{1,5}, 小林良二^{1,6}, 鶴沢正仁^{1,7},
稲田浩子^{1,8}, 森鉄也^{1,3}

Hodgkin リンパ腫は小児がんの中でも予後良好な疾患の一つである。本邦における本疾患の発症は、年間 10 数例と極めて少ないため、これまでにまとまった報告がなされず、臨床的背景などの実態は明らかではなかった。今回、1985～2000 年に小児がん治療研究 4 グループにおいて治療を受けた Hodgkin リンパ腫 157 例を対象として、その臨床的特徴、治療および予後について、後方視的に解析した。157 例の内訳は男 107 例、女 50 例、発症年齢は中央値 10 歳 1 か月（1 歳 8 か月～17 歳 8 か月）であった。病期は I: 37 例（24%）、II: 62（39%）、III: 40 例（26%）、IV: 18 例（11%）であり、そのうち B 症状を認めた症例が 50 例（32%）であった。ほとんどの症例が cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (COPP), doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) を用いた化学療法を受けており、125 例（82%）が 6 コース以上施行されていた。5 年無病生存率は 81.5%、全生存率は 94.8%であった。多変量解析により、高リスク、年齢（10 歳以上）が予後不良因子としてあげられた。（臨床血液 53（4）：443～449, 2012）

Key words : Hodgkin lymphoma, Children, Retrospective study

はじめに

Hodgkin リンパ腫は、小児・成人領域を含め、欧米では一般的な疾患のひとつであるが、本邦においては悪性リンパ腫の 5～10%にすぎない¹⁾。これまでに小児 Hodgkin リンパ腫に関するまとまった報告はなく、今日に至るまで統一プロトコールが作成されなかったことから、欧米の優れた臨床試験結果を参考に、各施設において治療がすすめられてきたのが現状である。

今回、日本における小児がん治療研究グループである東京小児がん研究グループ、小児白血病研究会、小児癌白血病研究グループおよび九州・山口小児がん研究グ

ループの計 4 グループで経験した小児 Hodgkin リンパ腫 157 症例を後方視的に調査し、その臨床的特徴、治療および予後について検討した。

目的と方法

日本における小児 Hodgkin リンパ腫治療の現状を把握する目的に、以下の 4 グループにおいてアンケート調査を依頼した。対象は東京小児がん研究グループ 39 例（1988～1997 年）、小児白血病研究会 66 例（1990～2000 年）、小児癌白血病研究グループ 40 例（1985～2000 年）および九州・山口小児がん研究グループ 12 例（1990～2000 年）の計 157 例であり、各グループが独自に行ったアンケート調査結果を 2003 年までに集計した。調査項目は患者臨床背景（性、年齢、病期、B 症状の有無、病理組織型、化学療法の種類・コース数、放射線照射の有無、外科的摘出の有無）、予後（無病生存率、全生存率）、晩期合併症の種類および観察期間である。病期は Ann Arbor 分類に基づき²⁾、最も生存率に差を有した病期群（stage I～IIA, IIB 以上）の 2 つに分け、それぞれを低リスクおよび高リスクと定義し解析を行った。

なお、生存率は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank test により統計処理を行い、統計学的バラツキを示すため

受付：2011 年 8 月 30 日

受理：2012 年 1 月 19 日

¹ 日本小児白血病リンパ腫研究グループ

² 九州大学病院 小児科

³ 独立行政法人国立成育医療研究センター

⁴ 静岡県熱海健康福祉センター

⁵ 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

⁶ 社会医療法人北楡会札幌北楡病院

⁷ 愛知医科大学 小児科

⁸ 久留米大学 地域医療連携講座

に、標準誤差5%範囲(±SE)を示した。また、Cox回帰分析を用いて予後因子の多変量解析を施行した。

結 果

今回検討した157例の臨床背景を(表1)に示す。157例の内訳は男107例、女50例、発症年齢は中央値10歳1か月(1歳8か月~17歳8か月)であった。病期I:37例(24%),II:62例(39%),III:40例(26%),IV:18例(11%)であり、うちB症状を認めた症例が50例(32%)であった。病理組織型はリンパ球豊富型42例(27%),結節硬化型56例(36%),混合細胞型43例(27%),リンパ球減少型5例(3%),その他11例(7%)であった。

治療レジメンは各施設、症例で異なっており、統一されたプロトコールは使用されなかった。治療の特徴を(表2)に示す。化学療法のみで治療施行された例は85例(54%),化学療法および放射線療法併用は67例(43%),放射線療法のみが3例(2%),手術のみが2例(1%)であった。化学療法レジメンは、cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (COPP), doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD)療法を施行した症例がほとんどであり(68%),125例(82%)の症例が6コース以上の化学療法を施行されて

いた。なお、低リスク症例においても、60例(75%)の症例が6コース以上の化学療法を受けていた。また、放射線療法は70例(45%)を受けており(中央値29.7 Gy:10~80 Gy)、低リスクの症例においても、41例(59%)が放射線療法を受けていた。

全症例(157例)における無病生存率および全生存率を(図1,2)に示す。生存は147例、死亡は10例(非腫瘍死1例を含む)、再発は25例(非寛解2例を含む)であった。5年無病生存率は81.5±3.4%,10年無病生存率は80.2±3.6%,5年全生存率は94.8±1.9%,10年全病生存率は90.0±3.4%であった。

いくつかのサブグループ別に検討した無病生存率を(表3)に示す。男女別の無病生存率はそれぞれ79.2%,86.3%であり、2群間に有意差はみられなかった。病期別ではStage I~IIA 89.7%,Stage IIB~IV 72.6%(p=0.004)、B症状の有無では有74.6%,無85.0%(p=0.037)、年齢別では10歳未満88.5%,10歳以上75.4%(p=0.027)とそれぞれにおいて有意差が認められた。さらに治療においては放射線療法の有無、化学療法のコース数(6コース未満かそれ以上か)で差は認められなかった。さらに、10歳未満、10歳以上の2群各々において病期、性、放射線照射の有無での無病生存率を検討したところ、10歳以上の群で、高リスク群(p=0.003)、男児(p=0.03)、放射線非照射例(p=0.04)で生存率が有意に低い結果となった(図3)。特に、10歳以上、高リスクでかつ非照射例(n=23)の無病生存率は47.3%であり、同じ条件の照射例(n=19)の83.6%に比して有意に低かった(p=0.001)。これらの単変量解析に引き続きCox回帰分析による予後因子を多変量解析してみると、年齢10歳以上(p=0.04)、病期IIB以上(高リスク)(p=0.02)が有意なリスク因子となった(表4)。照射の有無などの治療因子は予後との相関は認められなかった。

晩期合併症観察期間は平均72±4か月(±SE)、中央値66か月(1~233ヵ月)であり、二次がん1例(Desmoid tumor)、局所の変形3例(斜頸、下顎の発育障害、側弯症)、内分泌障害7例(無月経、甲状腺機能低下、二次性徴遅延、肥満、不妊)、心筋障害2例、神経障害1例であった。

考 察

小児Hodgkinリンパ腫は、本疾患の進展様式の特徴から、浸潤したリンパ節領域を網羅する系統立てた放射線照射(マントル型照射および逆Y字型照射)がながく標準的治療とされていた。1970年代には、mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisolone (MOPP)、ABVD療法という多剤併用化学療法の有効性が示され、

表1 小児Hodgkinリンパ腫・患者背景

(n=157)		症例数	%
性	男児	107	68
	女児	50	32
年齢	0~4歳	20	13
	5~9歳	52	33
	10~歳	85	54
病期	I	37	24
	II	62	39
	III	40	26
	IV	18	11
	I~IIA	85	54
	IIB~IV	72	46
B症状の有無	無	107	68
	有	50	32
組織分類	リンパ球豊富型	42	27
	結節硬化型	56	36
	混合細胞型	43	27
	リンパ球減少型	5	3
	その他	11	7

表2 小児Hodgkinリンパ腫・治療背景

小児Hodgkinリンパ腫 (n=157)		症例数	%
治療の種類	化学療法	85	54
	化学療法+放射線療法	67	43
	放射線療法	3	2
	外科的摘出	2	1
化学療法を受けた全患者 (n=152)		症例数	%
化学療法レジメン	COPP (MOPP)	104	68
	ABVD	103	68
	A-COPP	16	11
	COPP/ABV	11	7
	OPEA	53	35
	OPPA	43	28
	その他	4	3
	コース数	1~5	27
6		64	42
7~		61	40
病期 I~IIA 患者 (n=80)		症例数	%
コース数	1~5	20	25
	6	38	48
	7~	22	27
病期 IIB~IV 患者 (n=72)		症例数	%
コース数	1~5	7	10
	6	26	36
	7~	39	54
放射線療法を受けた全患者 (n=70)		症例数	%
病期分類	I~IIA	41	59
	IIB~IV	29	41

COPP=cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone

MOPP=mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone

ABVD=doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine

A-COPP=doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone

COPP/ABV=cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine

OPEA=vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin

OPPA=vincristine, prednisone, procarbazine, doxorubicin

放射線照射との併用で高い治癒率が達成された。しかし、1980年代に抗腫瘍薬および放射線照射による性腺障害、二次がん、心・肺障害などの重篤な晩期合併症、非腫瘍死が報告された。さらに小児期特有の合併症として、成長障害や照射部位の変形が問題となった。したがって、1990年代より今日に至るまでは、生存率を高

く維持しつつ、晩期合併症を減らす(治療を軽減すること)を目標に欧米を中心に臨床試験が進められた。

ドイツにおける臨床試験 German Society of Pediatric Oncology and Hematology-Hodgkin's Disease (GPOH HD)-95では³⁾、低リスクにおいて2コースのOPPA (vincristine, procarbazine, prednisolone, doxorubicin; 女児)

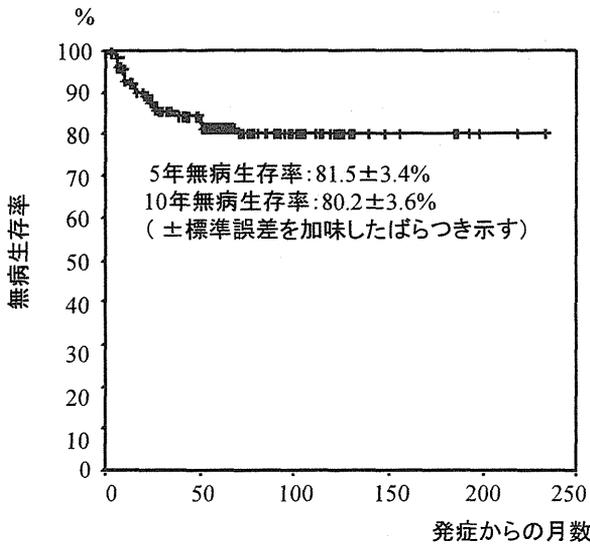


図1 小児 Hodgkin リンパ腫・無病生存率

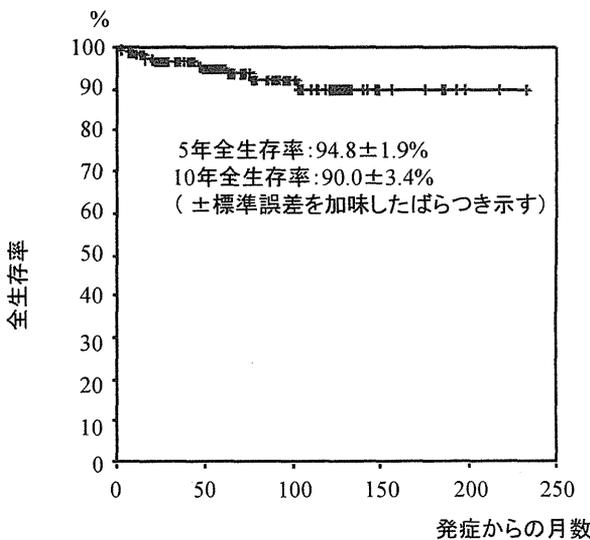


図2 小児 Hodgkin リンパ腫・全生存率

もしくは OEPA (vincristine, etoposide, prednisolone, doxorubicin; 男児) に加え、寛解が得られなかった症例に対してのみ局所照射が行われ、6年無病生存率が94%と非常に良好な成績であった。中間リスクでは計4コースの化学療法 2OEPA/OPPA+2COPP ± 局所放射線療法 (寛解例は照射を省略), 高リスクでは計6コースの化学療法 2OEPA/OPPA+4COPP ± 局所放射線療法 (寛解例は照射を省略) を施行し、照射・非照射群ともに90%以上の全生存率が得られたが、無病生存率は照射群の方が有意に高かった (中間+高リスク; 照射群 91%, 非照射群 81%)。これを元に、GPOH HD-2002 では、低リスクのみ寛解例は照射を省略し、さらに男児の不妊を回避する目的で、男児の procarbazine を撤廃し、etopo-

表3 小児 Hodgkin リンパ腫・5年無病生存率

評価項目		5年無病生存率(%)	P value
性	男児	79.2	0.26
	女児	86.3	
年齢	0~9歳	88.5	0.027
	10~歳	75.4	
病期分類	I~IIA	89.7	0.004
	IIB~IV	72.6	
B症状	無	85.0	0.037
	有	74.6	
放射線照射	無	80.5	0.58
	有	82.5	

side および dacarbazine に変更した⁴⁾。男児と女児で同等の無病生存率が得られ、放射線照射省略による女児の二次発がん、procarbazine 省略による男児の不妊を軽減できる可能性が示唆された。

Children's Cancer Group (CCG) 59704 では⁵⁾、初発時高リスク症例を対象に、4コースの bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (BEACOPP) 後に初期治療反応性によって治療強度を決定した。Rapid early response の女児では照射を回避する目的で COPP/ABV を4コース、男児ではアルキル化薬を回避する目的で ABVD2 コースののちに放射線照射を施行。5年無病および全生存率ともに94%以上と、これまでの成績を上回る結果が得られた。

Stanford, St Jude and Dana Farber consortium では⁶⁾、低リスク症例に4コースの VAMP (vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisolone) の後、完全寛解例には15 Gy、部分寛解例には25.5 Gyの照射がなされ、生存率に有意差は認められなかった。照射の軽減が可能であるとともに、低リスクであればアルキル化薬を使用しなくても治癒可能であることが示唆された。高リスクにおいては6コースの VAMP/COP ののちに完全寛解例には15 Gy、部分寛解例には25.5 Gyの照射がなされたが、5年無病生存率75.6%であり、高リスクに対するアルキル化薬減量は十分な結果とはいえないものであった⁷⁾。

このように欧米では放射線照射対象を慎重に減らし、化学療法についても MOPP, ABVD, COPP の組み合わせから OPPA, OPEA, BEACOPP, COPP/ABV, VAMP/COP など、性腺障害や二次がんの発生を抑える薬剤の組み合わせが試みられ、良好な成績を報告している。

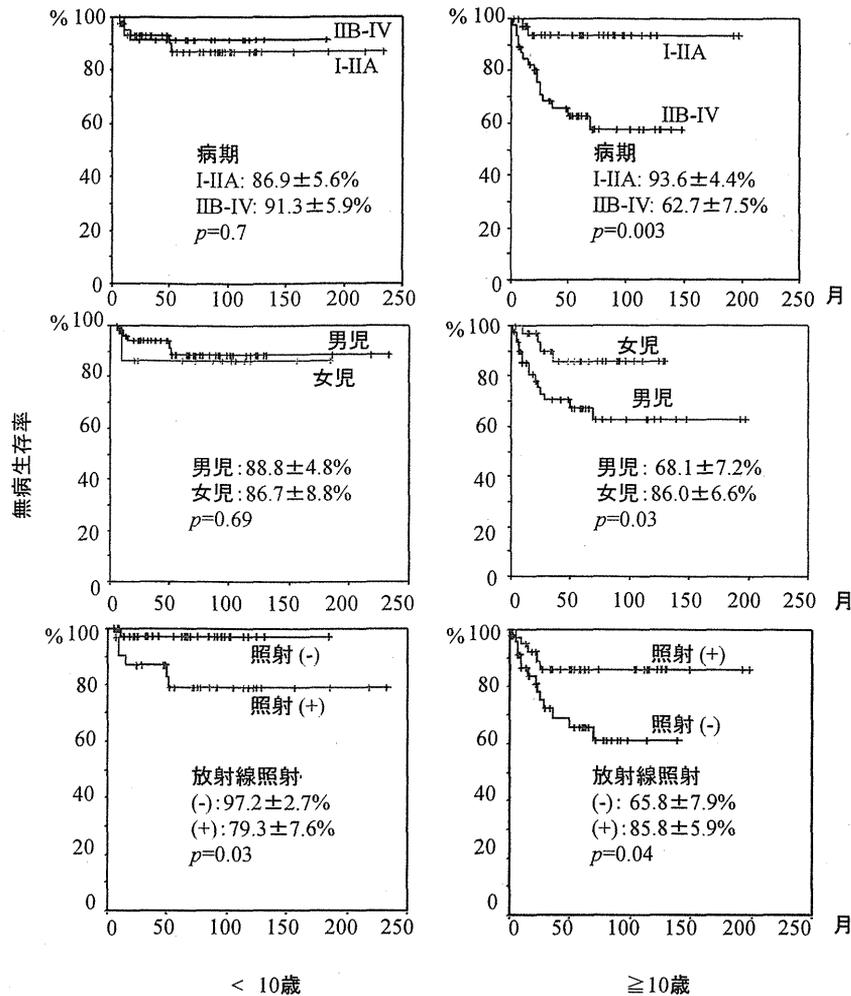


図3 小児Hodgkinリンパ腫・10歳未満, 10歳以上における無病生存率
 左列: 10歳未満, 右列: 10歳以上
 横軸: 発症からの月数を示す
 グラフ内±: 標準誤差を加味したばらつきを示す

表4 小児Hodgkinリンパ腫・予後因子多変量解析 (Cox回帰分析)

評価項目	回帰係数	リスク比 (CI 95%)	P value
性 男児	0.83	2.28 (0.90~5.79)	0.08
年齢 10歳以上	0.92	2.50 (1.03~6.09)	0.04
病期 IIIB~IV	1.08	2.95 (1.19~7.28)	0.02

また、これら臨床試験と同時に、晩期合併症（二次がん、性腺障害、心筋障害）についての大規模な報告も相次いでいる。Bhatiaらの1,380例の小児Hodgkinリンパ腫の報告⁹⁾では、二次がん発生率は原病の発症から15年間で7%と報告された（固形腫瘍3.9%、白血病2.8%、非Hodgkinリンパ腫など0.3%）。また、小児Hodgkinリンパ腫において、放射線照射（特に30Gy以上）、ア

ントラサイクリン系薬剤、アルキル化薬は用量依存性に晩期合併症のrisk factorになること⁹⁾、さらに小児Hodgkinリンパ腫において、放射線照射は低用量（15~25.5 Gy）でも二次がんのrisk factorになることが報告された¹⁰⁾。

一方、本邦の小児Hodgkinリンパ腫臨床試験は今日に至るまで一度も作成・実行されておらず、正確な臨床

背景、治療、予後および晩期合併症などの実態は明らかではなかった。その理由として、本邦における小児 Hodgkin リンパ腫の年間発生数が 10 数例と極めて少ないこと、Hodgkin リンパ腫臨床試験において不妊、二次がん、心筋障害などの合併症を評価項目とする場合、10 年以上の経過観察が必要であること、海外の治療プロトコルの優れた治療成績をさらに改善するようなレジメンを作成するならば、結果的に治療を強めることとなり、Hodgkin リンパ腫治療における最大の問題点である晩期合併症を無視せざるを得ないこと、などが挙げられる。

今回の報告は本邦初となる小児ホジキンリンパ腫の後方視的実態調査である。各臨床試験によりリスク分類および治療法が異なるため、治療成績を比較する際には慎重にならざるを得ないが、本邦における生存率は各国と大きな差はないように思われた。しかしながら、生存率以外の点では、残念ながら各国の進んだ臨床研究結果との比較に値するものとはならなかった。化学療法の種類については、各国が性腺障害や二次がんの発生を抑制するべく薬剤の変更や減量を工夫する中、本邦においては、各施設間で治療法が統一されておらず、ほとんどが従来型の COPP あるいは ABVD、もしくはその併用療法が用いられていた。化学療法コース数については、病期 I～IIA の低リスクにおいても、75%の症例が 6 コース以上、27%の症例が 7 コース以上の複数コースの化学療法を施行されていた（高リスクは 6 コース以上が 90%、7 コース以上が 54%）。放射線照射については、低リスクの 59%、高リスクの 41%が照射対象となり、各国が低リスク寛解例に照射を省略し、高リスクには照射は省略せずに照射野を狭くする努力を行う傾向にある中、本邦においてはむしろ、低リスクの照射対象が多く、高リスクへの照射は半数以下であった。さらに、合併症観察期間は平均 72±4 か月と短く、晩期合併症の観察期間としては十分と言えるものではなく、合併症発症症例の治療内容の詳細は不明であった。

以上のように、施設間で治療法が統一されていない、心筋障害のリスクにかかわらず ABVD を標準とする傾向がある、COPP による男児の不妊リスクについて理解が少ない、放射線照射の適応、照射野の設定、線量についての統一見解が存在しない、観察期間が短いために晩期合併症の検討が不十分である、などのさまざまな点が明らかとなった。

現在、日本小児白血病リンパ腫研究グループ・リンパ腫委員会において、今回の調査で明らかとなった問題点を元に、これまでに達成された高い治癒率を維持しながら、できるかぎり晩期合併症を減少させることを目的として、治療法の検討が行われている。非照射群の適正な

設定、前方視的な長期フォローアップシステムの構築、などが重要な課題である。

謝 辞

アンケート調査にご協力くださいました各研究グループ、施設の先生方に深謝いたします。

なお、本調査は故・熊谷昌明先生を中心に尽力され、まとめあげられたものです。この場を借りて深く感謝の意を表するとともに、ご冥福をお祈りいたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 鈴宮淳司. ホジキンリンパ腫. 臨血. 2009; **50**: 261-270.
- 2) Olweny CL. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990; **8**: 1598.
- 3) Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; **54**: 1209-1218.
- 4) Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 3680-3686.
- 5) Kelly KM, Spoto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011; **117**: 2596-2603.
- 6) Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 332-337.
- 7) Hudson MM, Krasin M, Link MP, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2004; **22**: 4541-4550.
- 8) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1996; **334**: 745-751.
- 9) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2011; **117**: 1806-1816.
- 10) O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 1232-1239.

Retrospective analysis of 157 patients with pediatric Hodgkin lymphoma in Japan: investigation by four pediatric cancer study groups

Yuhki KOGA^{1,2}, Masaaki KUMAGAI^{1,3}, Tetsuya TAKIMOTO^{1,3}, Jun-ichi MIMAYA^{1,4},
Atsuko NAKAZAWA^{1,3}, Keizo HORIBE^{1,5}, Ryoji KOBAYASHI^{1,6}, Masahito TSURUSAWA^{1,7},
Hiroko INADA^{1,8}, Tetsuya MORI^{1,3}

¹ Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

² Department of Pediatrics, Kyushu University

³ National Center for Child Health and Development

⁴ Atami Public Health and Welfare Center

⁵ Nagoya Medical Center Clinical Research Center

⁶ Sapporo Hokuyu Hospital

⁷ Department of Pediatrics, Aichi Medical University

⁸ Department of Community Medicine, Kurume University School of Medicine

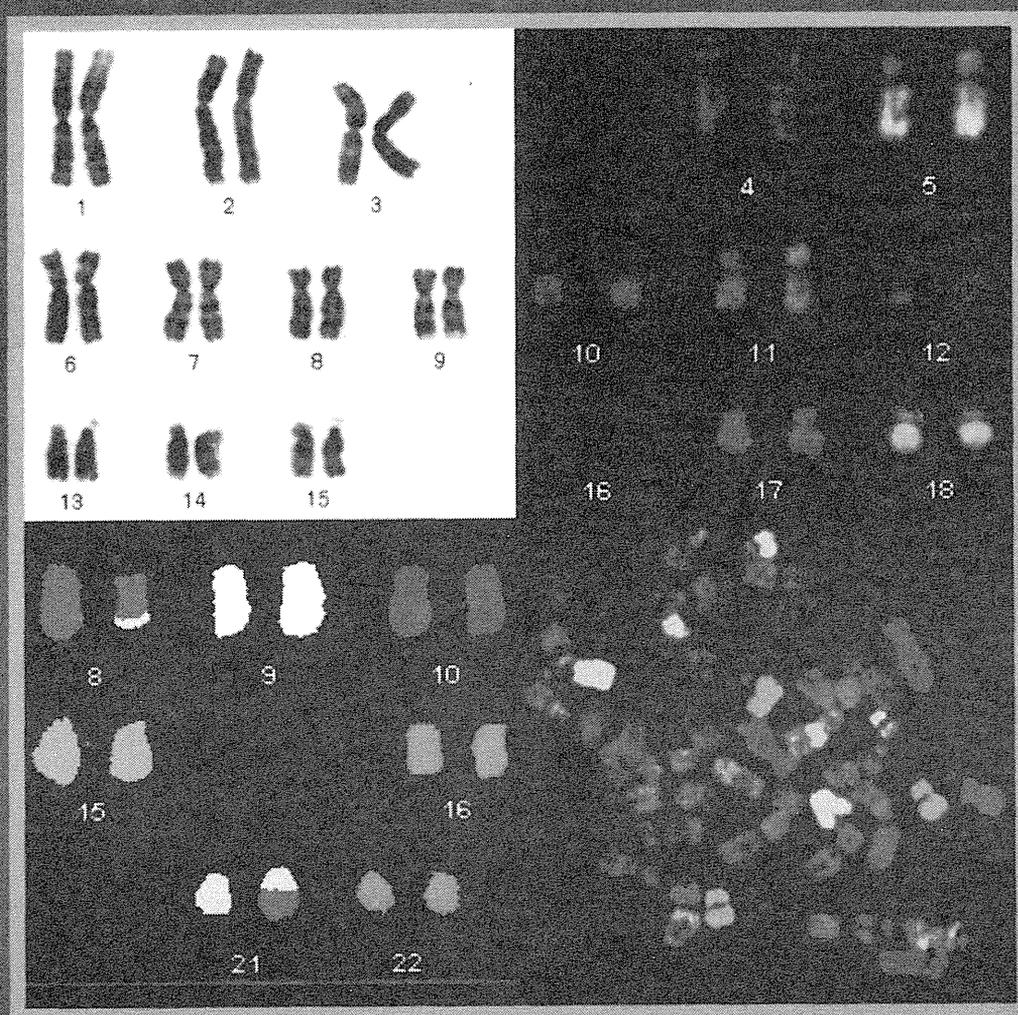
Key words : Hodgkin lymphoma, Children, Retrospective study

Hodgkin lymphoma is an easily curable malignancy in the pediatric age group and is less frequently observed in Japan. No study with a large sample size of Japanese patients has been conducted. From 1985 to 2000, 157 Japanese patients with Hodgkin lymphoma were retrospectively analyzed based on their clinical characteristics, treatment regimen, and treatment outcome by 4 pediatric cancer study groups. There were 107 male and 50 female patients with a median age of 10 years 1 month (range: 1 year 8 months to 17 years 8 months). Clinical stage I lymphoma was observed in 37 patients, stage II in 62, stage III in 40, and stage IV in 18. Fifty patients presented with B symptoms (32%). Most patients (n=125, 82%) received more than 6 courses of combination chemotherapy mainly comprising cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone (COPP), doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD). The 5-year overall and event-free survival rates were 81.5% and 94.8%, respectively. High-risk disease and age (>10 years) were considered to be poor prognostic factors.

小児造血器腫瘍の 診断の手引き

編集

堀部敬三・鶴澤正仁



日本医学館

小児造血器腫瘍の診断の手引き

目次

1 病理診断

1	病理診断	1
2	生検の方針および検体の取り扱い	2
3	リンパ節あるいは腫瘍の切り出し方法	3
4	病型概説およびマーカー所見	4
	■ 4-1. 総論	4
	■ 4-2. リンパ芽球性白血病/リンパ腫	4
	■ 4-3. 成熟B細胞性腫瘍	6
	■ 4-4. ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫	8
5	診断・測定困難例の実際とその解説	10

2 免疫学的診断

1	検査材料(末梢血, 骨髓血, 髄液, リンパ節など)の採取方法, および送付方法	11
	■ 1-1. 検体取り扱いの注意	11
	■ 1-2. 検体の種類と量	11
	■ 1-3. 抗凝固剤と検体の採取方法	12
	■ 1-4. 検体の送付方法	12
2	解析パネルの紹介と解説, 診断基準	13
	■ 2-1. 一次パネル(primary panel)	13
	■ 2-2. 二次パネル(secondary panel)	14
	■ 2-3. 追加パネル	16
	■ 2-4. 免疫学的診断基準	16
	■ 2-5. JPLSG 中央診断の解析パネル	17
3	FCM データの解析方法	18
	■ 3-1. FCM 測定で得られる情報	18
	■ 3-2. 測定対象となる細胞の絞り込み	21
	■ 3-3. 測定細胞数	24
	■ 3-4. 蛍光ヒストグラムの解析(陽性率の測定)	24
4	分析結果の報告とその解釈	25
	■ 4-1. 分析結果の報告	25
	■ 4-2. 分析結果の解釈	26
5	診断困難例の実際とその解説	28

3 細胞遺伝学のおよび分子生物学的診断

1	検体採取, 送付, 保存	33
	■ 1-1. 検体の採取	33
	■ 1-2. 検体の送付	34
	■ 1-3. 検体の保存(自施設で保存する場合)	34
2	検査法の実際と注意点	35
	■ 2-1. 染色体分析	35
	■ 2-2. FISH (fluorescence <i>in situ</i> hybridization) 法	35
	■ 2-3. SKY (spectral karyotyping) 法または mFISH (マルチカラー FISH) 法	36
	■ 2-4. サザンブロット法	36
	■ 2-5. 定性 PCR 法と定量 PCR 法	37
	■ 2-6. マルチプレックス定量 PCR 法	37
3	代表的な染色体異常, 遺伝子異常の意義と診断時の注意点	37
	■ 3-1. 確定診断の原則	37
	■ 3-2. 代表的な染色体・遺伝子異常の診断において考慮すべき注意点	38
4	再発の診断	43
	■ 4-1. 再発時の clonality 診断	43
	■ 4-2. 再発の早期診断と治療効果の判定	44
5	その他の注意点	44

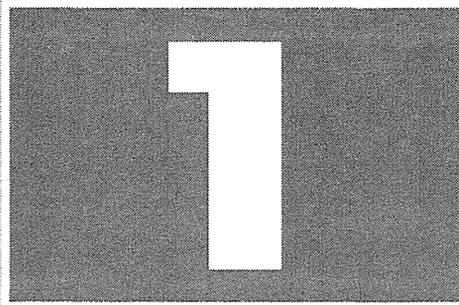
4 PCR による MRD 測定

1	検体の取り扱い	47
2	Ig/TCR 遺伝子再構成のスクリーニング	47
3	Real-time quantitative PCR 法を用いた MRD 定量	49

5 フローサイトメトリーによる MRD 測定

1	検体の採取, 運搬, 保存	53
	■ 1-1. 検体の採取	53
	■ 1-2. 検体の運搬	54
	■ 1-3. 検体の保存	54
2	試料の調整方法	54
3	抗体パネルと定量の実際	55
4	診断・測定困難例の実際とその解説	57
	■ 4-1. 【症例 1】 生後 6 カ月の男児, t(9; 11) 陽性の乳児 ALL	57
	■ 4-2. 【症例 2】 14 歳の男児, T-ALL	59

索引 (和文索引, 英文索引)	59
-----------------	----



病理診断

WHO 分類

- 現在のリンパ腫病理診断は、2008年に刊行されたWHO分類(第4版)に従っている。染色技術の進歩で、病理診断を行う際に必要な免疫染色は、おおむねパラフィン切片で実施可能となってきた。
- ただし、WHO分類(第4版)に従った正確な病理診断を行うためには、必要十分な臨床情報、染色体分析や表面マーカー解析結果とともに、質の高い標本が必要である。
- 病理診断は、手術後すみやかにホルマリン液で適切に固定された組織から作成されたパラフィン切片におけるヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、免疫組織化学染色標本を使用して行うことを原則としている。
- 検体採取、搬送、肉眼的観察、切り出し、固定、パラフィンブロック作成、薄切、染色のすべての過程でなんらかの不具合があれば、質の高い標本を作成することが出来ないため、病理診断も不可能となる。
- このため、病理医との連携・協力が不可欠である。

1. 病理診断

病理診断

- 病理診断の対象は、初発時治療開始前の生検を原則とし、できるだけ細胞診断と組織診断を併せて行ない、生検組織から可能な限りの情報を得て診断する。

表面マーカー解析

- 細胞診断には、捺印(スタンプ)細胞診(ギムザ染色、パパニコロー染色)、表面マーカー解析、染色体検査、捺印標本を用いたFISH法による遺伝子解析を用いる。

染色体検査

捺印標本

FISH法

免疫組織化学染色

- 組織診断には、HE染色、免疫組織化学染色、*in situ* hybridization法などを用いる。

細胞診断

- 細胞診断は、腫瘍細胞のある骨髓血、末梢血、胸水、腹水でも可能であるが、WHO分類に従った病理組織診断の代用にはならない。また、非血液疾患との鑑別やBurkitt lymphomaとdiffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)との鑑別を正確に行うためには、組織診断が必要となる。

- 胸水、腹水の表面マーカー解析を行う場合には、搬送中に細胞のviabilityが落ちることが多いため、中央診断施設とともに自施設(あるいは検査業者)で実施することが望ましい。その際に検査すべきマーカーは、可能な限り広範であることが

望ましいが、解析パネルの決定については、次項(②免疫学的診断, p11)を参照されたい。

2. 生検の方針および検体の取り扱い

経皮的針生検

- 生検するときは、事前に外科医・病理医と密接に連絡をとり、できるだけ手術に立ち会う。
- 検体処理(後述)は、病理医に希望をきちんと伝えておき、病理医に願います。外科医、病理医との連絡が不十分であると、すべてホルマリン固定されてしまうこともある。
- 病理組織診断、表面マーカー解析などの細胞診断には、十分な組織を得ることがきわめて重要である。経皮的針生検は、採取される組織量が少ないばかりでなく、挫滅により組織診断ができない、肝心の腫瘍細胞が含まれていない、腫瘍細胞が多数あっても viability がわるいなどの問題が多いため極力避けるべきである。
- 表在リンパ節の腫脹がない場合には、開胸、開腹生検が必要となる場合もある。
- リンパ節生検に際しては、最も大きなリンパ節を採取する。周囲の小さいリンパ節はたんなる反応性のリンパ節腫脹であることが多く、このようなリンパ節を採取してしまうと正確な診断が得られない場合もあるため、手術前に外科医と入念に打合せをしておく。

免疫組織化学染色

- 採取されたリンパ節、腫瘍は、最大断面をただちにホルマリン固定し、組織診断用とする(詳細は後述)。採取してからホルマリン固定液に入れるまでの時間が長いと固定不良となり、腫瘍細胞の形態が変わってしまうだけでなく、免疫組織化学染色が染まらない原因にもなる。最大断面での組織標本でない場合には、検体不良となり、正確な組織診断が得られないこともある。
- 小児のリンパ節腫脹はもともとリンパ組織の反応性増殖が起こりやすい年齢的な背景があるため、不十分な組織標本による診断は、反応性増殖をリンパ腫と誤診したり、逆にリンパ節のごく一部に増殖するリンパ腫を見逃したりしてしまう危険をはらんでいることを充分認識しておく必要がある。

中央病理診断施設
パラフィンブロック

- 他施設ですでに生検された場合も、治療方針決定のために特殊な抗体を用いた免疫組織化学染色が病理組織診断に不可欠であることをよく説明し、できるだけパラフィンブロック(または未染標本 20 枚)を作成してもらい、中央病理診断施設に送付する。
- 検査センターなどの検査会社に病理診断が委託されている場合は、費用の関係でパラフィンブロックを貸してもらい、中央病理診断施設で標本作成を行うほうがよいこともあるので、とりあえずパラフィンブロックを貸してもらえるかどうか確認してみる。
- 一般病院や検査センターの免疫組織化学染色は、B細胞マーカーとしてCD20(L26)、T細胞マーカーとしてCD45RO(UCHL-1)を使用し、cCD3、CD79a、TdTといった小児リンパ腫に必須の染色がなされていないことが多い。これは成人ではリンパ芽球性リンパ腫がほとんどみられないため、成熟T、Bリンパ球のマーカーのみで十分と考えられているからであると推測される。