

けて三重大学とデータ解析を共同して行っている。CML08症例の解析では8例の難治症例を解析し、うち1例でE255KとT315I変異が、さらに1例でT315I変異を同定した。

D. 考察

世界的にもAMLの治療効果判定として広く用いられつつある多次元FCM法によるMRD同定システムの立ち上げを三重大学とともに行った。実効性につき検討できたが、今後、予後との相関を得る必要がある。さらにCML治療において問題となるTKI抵抗性の変異をもつ白血病細胞の診断システムを立ち上げた。

E. 結論

ML-DSを対象として、フローサイトメトリー法によるMRD測定系を立ちあげた。本邦小児AMLの新規予後因子と成り得るかの判定には今後の検討が必要であるが、今後、AMLにも同様の測定を行い、同様に症例を蓄積して、予後因子となり得るかにつき検討を行っていく予定である。またCML難治症例を対象として、チロシンキナーゼ(TKI)変異解析を行い、TKI抵抗性変異の検出システムを立ち上げた。今後の症例の蓄積を通して、両測定法が小児骨髄系腫瘍臨床試験の中央診断シス

テムの確立に貢献することが見込まれる。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Daifu, T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S. The clinical utility of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *Ped Hematol Oncol* 2014 Jul;36(5):e325-7.

2. 学会発表

才田 聡、梅田雄嗣、森あかね、八角高裕、平松英文、平家俊男、渡邊健一郎、足立壮一； Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for GATA2 deficiency 第37回日本造血細胞移植学会総会 (2015. 3. 5-7)

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 なし
3. その他 なし

小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する標準的治療法の確立に関する研究

担当責任者 高橋 浩之 東邦大学医学部 小児科 准教授

研究要旨：急性前骨髄球性白血病（APL）は、分化誘導剤である全トランスレチノイン酸（ATRA）が有効であることから、他のAMLとは異なった戦略により治療が行われる。本研究では、これまでの小児APLに対する臨床試験を継承し、よりよい治療法の開発を目指す。本年度は、すでに登録終了した臨床試験AML-P05の最終解析を行い、第56回米国血液学会（San Francisco）にて公表した。また新たに小児APL臨床試験AML-P13を開発し、登録を開始した。

A. 研究目的

急性前骨髄球性白血病（APL）は、前骨髄球段階での分化障害を特徴とする急性骨髄性白血病（AML）の一型であり、分化誘導剤である全トランスレチノイン酸（ATRA）が有効であることから、他のAMLとは異なった戦略により治療が行われる。本研究では、これまで我が国で行われてきた小児APLに対する全国規模の臨床試験を継承し、よりよ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に行われたAPLを対象とした「小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する多施設共同後期第II相臨床試験（AML-P05）」（平成26年3月31日試験終了）の最終解析と、新たに小児APL臨床試験AML-P13の開発（平成26年12月1日登録開始）を、いずれもJPLSG AML委員会主導で、高橋浩之が研究代表者となり、行った。

なおこれらの臨床研究ではいずれも、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、試験に参加することでの不利益と危険性の排除方法などについて、文書を用いて十分な説明を行った上で同意（代諾者および年長児では対象者本人）を得るなど、研究対象者への倫理的配慮を行っている。

C. 研究成果

1. AML-P05臨床試験の最終解析

総登録期間5年間での累積登録症例数は46例（予定登録数44例）で診断違いの3例を除く43例を対象として安全性および有効性に解析を行った。主要なエンドポイントに関する解析結果は以下のとおりで

ある。

1) 全体の3年無イベント生存率（主たるエンドポイント）

全適格症例(n=43)による無イベント生存率の観察期間（中央値[範囲]）は4.47 [0.00-7.45]年であり、全体の3年無イベント生存率[95%信頼区間: 95%CI]は83.6% [68.6-91.8%]であった。

2) 寛解導入第1相（ACD）でのDIC，RASの発生割合，および死亡割合

寛解導入第1相（ACD）でのGrade 4の播種性血管内凝固症候群（DIC）の発生割合は、3/43=7.0% (95%CI: 1.5-19.1%)，レチノイン酸症候群（RAS）の発生割合は、2/43=4.7% (95%CI: 0.6-15.8%)であった。寛解導入第1相（ACD）中にDICのため1例が死亡し、死亡割合は1/43=2.3% (95%CI: 0.1-12.3%)であった。

3) 各治療相におけるgrade 3以上の血液学的有害事象の発生割合

維持療法を除くすべての治療相において、ほぼすべての症例で認められた。寛解導入第2相（HCMA-I）中に好中球減少に伴い敗血症を発症した1例が死亡した。

4) 各治療相におけるgrade 3以上の非血液学的有害事象の発生割合

Grade 3以上の感染症は各治療相で約半数の症例で認められた。2)に記載した1例が敗血症で死亡した。他に、肝障害や頭痛などが約10%の症例に見られた。

5) 寛解導入率

全適格症例（n=43）による寛解導入率は36/43=83.7% [95%CI: 69.3-93.2%]，BMA-3の形態中央診断不検症例1例を除いた（n=42）寛解導入率は36/42=

85.7%[95%CI: 71.5-94.6%]であった。

6) 全体の3年全生存率

全体の全生存率の観察期間（中央値[範囲]）は4.83 [0.10-7.45]年であり，全体の3年全生存率[95%信頼区間: 95%CI](n=43)は，90.7% [77.1-96.4%]であった。

7) 3年中枢神経系再発率

中枢神経系再発率の観察期間（中央値[範囲]）は4.83 [0.10-7.45]年であり，3年中枢神経系再発率[95%信頼区間: 95%CI](n=43)は，2.4% [0.4-16.1%]であった。

8) FLT3-ITDの陽性率およびFLT3-ITD別3年無イベント生存率

FLT3-ITDの陽性率は6/40=15.0% (95%CI: 5.7-29.8%)で，FLT3-ITD 別無イベント生存率の観察期間（中央値[範囲]）は，FLT3-ITD陰性：4.29 [0.00-7.45]年，FLT3-ITD陽性：5.10 [1.26-7.27]であった。FLT3-ITD 別3年無イベント生存率[95%CI]は，FLT3-ITD陰性(n=34)：82.4% [64.9-91.7%]，FLT3-ITD陽性(n=6)：83.3% [27.3-97.5%] (p=0.601) とFLT3-ITDの有無による生存率の差はみられなかった。

9) サブグループ解析

初診時白血球数，初診時血小板数，付加的染色体異常の有無，PML-RARAキメラタイプなど既知の予後因子に関する解析では有意差は見られなかった。一方，新たな予後因子として，初診時年齢5歳未満および初回寛解導入療法後の骨髄の芽球残存率 \geq 5%が見出された。

2. AML-P13臨床試験の開発

AML-P05臨床試験で得られた研究成果を踏まえて，新規小児APL臨床試験（AML-P13）を開発した。本試験ではAML-P05の基本骨格を踏襲し，新たに（1）初発例での三酸化ヒ素（ATO）の使用，（2）微小残存腫瘍（MRD）を用いた治療介入，（3）難治例でのゲムツズマブオゾガミシン（GO）の使用，を導入した。小児血液がん学会および研究代表者施設の倫理審査委員会での承認を経て，平成26年12月1日に登録を開始した。

D. 考察

AML-P05臨床試験のプライマリーエンドポイントである全体の3年無イベント生存率[95%CI]は83.6% [68.6-91.8%]であり，95%信頼区間の下限（68.6%）は，当初予想した3年無イベント生存率に対する帰無仮説（60%）を上回った。またこの成績は，

類似の治療骨格を用いた諸外国の小児APL臨床試験（EFS=70~80%）に十分比肩できるものであり，このことから本試験による治療は有効であることが示された。

また，本試験ではアントラサイクリン系薬剤の総投与量を欧米の主要な研究と比べて減量しているにも関わらず，これらと同等の治療成績が得られている。アントラサイクリン系薬剤の後遺障害は小児がん治療における長期的な問題点の一つであり，この点に関して先進的な結果が得られたと考えられる。有害事象発生割合については本試験において点推定値が上回る有害事象は少数であり，これらの事象も本試験の発生率の95%信頼区間の上限が先行研究であるAML99-M3臨床試験における発生率を上回ることはなかった。また，寛解導入療法第1相でのDICとレチノイン酸症候群（APL分化症候群）の発生割合は，それぞれも7.0%，4.7%とAML99-M3研究と同等と考えられることから，本試験による治療は安全であると判断できる。

サブグループ解析では，従来APLでいわれている初診時白血球数や血小板数に関しては差が見られなかった。一方新たな予後因子として，初診時年齢5歳未満（3年EFS=54%）と寛解導入第1相後の非M1 marrow（骨髄芽球比率 \geq 5%，3年EFS=33%）が判明した。特に初診時年齢は他の研究でも示されており，年長児や成人のAPLと異なった特性を持つ可能性がある。今後は，この群のAPLに対してゲノムおよびトランスクリプトームを解析することで，APL発症のメカニズムに関わる検討を行う。

E. 結論

AML-P05臨床試験を遂行することで，小児APLにおける標準的治療の確立，特にアントラサイクリン系薬剤の適正な使用について先進的な結果が得られた。またサブグループ解析により新たな予後因子の同定がなされ，今後の臨床研究を計画する上で重要な知見が得られた。

また，新たにAML-P13臨床試験を実施することにより，小児APLに対する標準的治療法の開発と治療成績の向上が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi K, Mitsui K, Ichikawa H, Nakabayashi K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Iijima K, Ootsubo K, Oboki K, Okita H, Yasuda K, Sakamoto H, Hata K, Yoshida

- T, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ohara A. AT F7IP as a novel PDGFRB fusion partner in acute lymphoblastic leukemia in children. *Br J Haematol* 165, 836–841, 2014
- 2) Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Horii H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) and Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). *Br J Haematol* 166, 295-298, 2014
 - 3) Kenichiro Kobayashi, Naoyuki Miyagawa, Kazumasa Mitsui, Masaki Matsuoka, Yasuko Kojima, Hiroyuki Takahashi, Kaori Ootsubo, Junichi Nagai, Hitomi Ueno, Takeshi Ishibashi, Sara Sultana, Yoko Okada, Shingo Akimoto, Hajime Okita, Kimikazu Matsumoto, Hiroaki Goto, Nobutaka Kiyokawa, Akira Ohara. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014
 - 4) Akitoshi Kinoshita, Hayato Miyachi, Hiromichi Matsushita, Miharu Yabe, Tomohiko Taki, Tomoyuki Watanabe, Akiko M. Saito, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Hiroyuki Takahashi, Hidemasa Matsuo, Kumi Kodama, Kentaro Ohki, Yasuhide Hayashi, Akio Tawa, Keizo Horibe, Souichi Adachi. Acute myeloid leukaemia with myelodysplastic features in children: a report of Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 167:80-86, 2014
2. 学会発表
- 1) Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, Saito AM, Tomizawa D, Taga T, Takahashi H, Matsuo H, Kodama K, Ohki K, Hayashi Y, Tawa A, Horibe K and Adachi S. The prognostic relevance of the 2008 WHO classification of myeloid neoplasms in childhood acute myeloid leukemia. 19th Congress of EHA, Milan, 2014, 6
 - 2) Hiroyuki Takahashi, Tomoyuki Watanabe, Akitoshi Kinoshita, Yuki Yuza, Hitoshi Moritake, Kiminori Terui, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Akira Shimada, Kazuko Kudo, Tomohiko Taki, Miharu Yabe, Hiromichi Matsushita, Yuka Yamashita, Kazutoshi Koike, Atsushi Ogawa, Yoshiyuki Kosaka, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, Hayato Miyachi, Akio Tawa, and Souichi Adachi. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukemia: A nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th ASH Annual Meeting, San Francisco, 2014, 12
 - 3) Takashi Taga, Tomoyuki Watanabe, Kazuko Kudo, Daisuke Tomizawa, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Hiroyuki Takahashi, Akira Shimada, Tomohiko Taki, Tsutomu Toki, Etsuro Ito, Hiroaki Goto, Katsuyoshi Koh, Keizo Horibe, Tatsutoshi Nakahata, Akio Tawa, Souichi Adachi. Risk-oriented therapy for Myeloid leukemia of Down syndrome: A Nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th ASH Annual Meeting, San Francisco, 2014, 12
 - 4) Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Ryoji Hanada, Keizo Horibe, Yasuo Horikoshi, Shotaro Iwamoto, Akitoshi Kinoshita, Hiroshi Moritake, Hideki Nakayama, Akira Shimada, Takashi Taga, Hiroyuki Takahashi, Akio Tawa, Kiminori Terui, Hiroki Hori, Yoshifumi Kawano, Atsushi Kikuta, Atsushi Manabe, Souichi Adachi. Outcome of adolescent and young adults with acute myeloid leukemia treated with pediatric protocols: A report from the 3 Japanese cooperative studies. 56th ASH Annual Meeting, San Francisco, 2014, 12
 - 5) Akira Shimada, Yuka Yamashita, Daisuke Tomizawa, Norio Shiba, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Toshiya Yokozawa, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hiroaki Goto, Yoshiyuki Kosaka, Akiko Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Yusuke Hara, Kentaro Oki, Yasuhide Hayashi, Souichi Adachi. Pediatric AM with FLT3-ITD/MWT, NUP98-NSD1, NPM1, and WT1 mutations affected the clinical outcome. 第76回日本血液学会総会, 大阪, 2014年11月
 - 6) Yuka Yamashita, Hiroyuki Takahashi, Akira Shimada, Miho Yamada, Akitoshi Kinoshita, Yuki Yuza, Hiroshi Moritake, Kiminori Terui,

Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Keizo Horibe, Souichi Adachi. Incidence and clinical impact of FLT3 mutation in childhood acute promyelocytic leukemia; JPLSG AML-P05 study. 第 56 回日本小児血液がん学会総会, 岡山, 2014 年 11 月

- 7) Kenichiro Kobayashi, Sultana Sara, Ishibashi, Hitomi Ueno, Hajime Okita, Kazutoshi Iijima, Kazumasa Mitsui, Masaki Matsuoka, Yasuko Kojima, Hiroyuki Takahashi, Naoyuki Miyagawa, Hiroaki Goto, Junichi Nagai, Kimiko Matsumoto, Nobutaka Kiyokawa, Akira Ohara. Companion diagnostics for a patient with Ph-like ALL bearing the PDGFRB fusion gene and response to second-generation TKI

dasatinib. 第 56 回日本小児血液がん学会総会, 岡山, 2014 年 11 月

- 8) 高橋浩之, 羽賀洋一, 澤友歌, 松岡正樹, 小嶋靖子, 横須賀とも子, 小原明. APL に対する寛解導入療法中にカテーテル関連静脈血栓症を合併した 1 例. 第 56 回日本小児血液がん学会総会, 岡山, 2014 年 11 月
- 9) 高橋浩之. ATO についての解説. 東京小児がん研究グループ秋季セミナー 2014, 府中, 2014 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
なし

再発 AML に対する標準的治療法の開発に関する研究

担当責任者 中山 秀樹 国立病院機構福岡東医療センター 小児科部長

研究要旨：小児急性骨髄性白血病(AML)の再発例と寛解導入不能例の治療と予後について解析を行った。AML99 研究における再発例、AML05 研究における寛解導入不能例および同プロトコールからの再発例を対象とした後方視的検討によって、早期再発例や寛解導入不能例の再寛解率が低く、造血幹細胞移植を行っても予後が不良であることが明らかになった。新規薬剤の併用を含めた治療法の開発が望まれる。

A. 研究目的

小児急性骨髄性白血病(AML)における再発例と寛解導入不能例に対する治療とその反応性や予後について検討する。

B. 研究方法

対象は、小児 AML 共同治療研究会で実施された AML99 プロトコールに登録された AML 患者のうち再発を認められた患者、および日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) で実施された臨床試験 AML-05 研究に登録された AML 患者のうち寛解導入不能または再発を認めた患者である。

方法は、後方視的に対象患者に関する二次調査を行って、再発後の治療内容と転帰予後について臨床情報を回収して、治療法別の再寛解率、造血幹細胞移植の有無、生存率、死因等について統計学的に解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、福岡東医療センターおよび宮崎大学医学部の臨床研究審査委員会、および日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得て行った。この研究はすでに登録された臨床情報と、対象患者を診療した施

設への二次調査によって得られた再発後の臨床情報を収集したデータを解析した。すべて匿名化を行い、対象患者の個人情報適切に保護して実施した。

C. 研究結果

1. AML99 の再発例の検討

2000 年 1 月から 2002 年 12 月までの間に AML99 研究に登録された AML240 例のうち、2005 年 12 月までに、73 例が再発した。このうち 71 例を対象として解析した。

このうち、再寛解導入療法を受けたのは 66 例であり、そのうち 33 例(50%)が再寛解を得た。初回寛解より 1 年以降に再発した後期再発の 25 例中 22 例(88%)が再寛解を得たのに対して、1 年以内に再発した早期再発の 41 例では再寛解を得たのは 11 例(27%)と、有意差が認められた($p < 0.001$)。

再寛解導入療法の化学療法レジメンとして最も多く用いられた、etoposide (VP-16) 150mg/m²x5 日 + cytosine arabinoside (Ara-C) 200mg/m²x7 日 + mitoxantron (MIT) 5mg/m²x5 日=ECM による再寛解率は、早期再発例において 67%、後期再発例において 79%であった。第二寛

解の 29 例と非寛解の 35 例が同種造血幹細胞移植を受けたが、移植後の 5 年生存率は、第二寛解症例が 66%、非寛解症例が 17%と有意差が認められた。71 例全体の再発後の 5 年生存率は 37%であった。多変量解析によると、早期再発と FLT3-ITD 陽性が予後不良因子であった。

2. AML05 の再発例と寛解導入不能例の検討

2006 年 11 月から 2008 年 10 月までの間に AML05 研究に登録された AML 症例のうち、再発した 111 例と寛解導入不能 42 例を解析した。

ECM 群 (ECM、AML99B など N=54) と FLAG 群 (FLAG、FLA-IDA、FLAG-IDA、FLAG-IDA-GO など N=38) が代表的レジメンであった。再寛解率は ECM 群 65%、FLAG 群 66%と同等であった。早期再発例の再寛解率は ECM 群 48%、FLAG 群 50%、後期再発例では ECM 群 79%、FLAG 群 88%であった。

寛解導入不能例 (AML-05IF) に対する化学療法として用いられているのは、ECM 群 (N=4) は少なく、HDCA 群 (N=8) と FLAG 群 (N=22) が代表的レジメンであった。寛解率は HDCA 群 38%、FLAG 群 41%と同等であった。

D. 考察

小児の de novo AML は、強化された化学療法と支持療法の発達によって全生存率が 7 割を超える時代となっているが、寛解導入不能例と再発例の AML の予後は厳しい。小児 AML の再発時期の中央値は初回寛解の 10-11 か月後であり、初回寛解期間が 1 年以内の早期再発例が 60%前後を占める。また、第二寛解期 HSCT 症例は非寛解期 HSCT 症例より有意に予後が良く、第二寛解期移

植例の移植後無病生存率は 44~65%と報告されている。小児 AML の再発後の OS は 40%以下であり、第二寛解期の同種 HSCT が勧められている。一方、再発後の予後因子は、多変量解析により HSCT 後再発、早期再発、10 歳以上、初期治療反応不良が複数の報告で指摘されているが、それらの因子の分子遺伝学的な背景は不明である。さらに、初回寛解期間が 1 年未満の早期再発例は、1 年以降に再発した後期再発例に比べて、再寛解率が低い。早期再発例や寛解導入不能例は、従来の化学療法に反応しない症例が多く、極めて予後不良である。初発時の染色体異常と遺伝子異常は再発後の予後を必ずしも反映しておらず、寛解導入不能や早期再発の原因となる細胞遺伝学的異常は明らかではないため、症例を集めて細胞遺伝学的検討が必要である。

AML99 の再発例においてはフルダラピンを用いた再寛解導入療法が行われた症例は 1 例のみであったが、AML05 の再発および寛解導入不能例においては、AML の適応外薬であるフルダラピンと Ara-C を併用する FLAG 療法が行われた症例が増えており、一定の治療効果を発揮している実態が明らかになった。

また、我が国では小児の再発 AML の 9 割近い症例に対して同種 HSCT が行われているが、移植前処置に関しては移植施設の独自性が強く、全国统一のレジメンは使われていない。現状では、第二寛解期に HSCT を受けた症例の 3 割以上が再び再発して予後不良である一方、非寛解期の移植例においてもその 2 割前後は寛解を得て長期生存を得ており、前処置レジメンの有効性評価が必要と思われる。

E. 結論

AMLの後期再発例では、初回治療と同じ寛解導入療法(ECM等)が約7割の症例に有効であるが、早期再発例や寛解導入不能例においては、AMLの適応外薬であるフルダラビンとAra-Cを併用するFLAG療法が一定の治療効果を発揮している。AMLの再発例や寛解導入不能例には、未承認薬や適応外医薬品を用いる治療が必要となっており、承認を目指した臨床試験の実現が望まれる。

F. 健康危険情報

本研究による直接的な健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S:

Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol.

Int J Hematol 100: 171-179, 2014

Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Shiba N, Ohki K, Hayashi Y, Yamashita Y, Shimada A, Tanaka S, Adachi S. :

EVII overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia.

Haematologica. 99(11): e225-7, 2014

Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, Nakayama H, Suminoe A, Inada H, Inagaki J, Yanai F, Okamoto Y, Shinkoda Y, Shimomura M, Itonaga N, Hotta N, Hidaka Y, Ohara O, Yanagimachi M, Nakajima N, Okamura J, Kawano Y:

Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group.

Int J Hematol. 100: 70-78, 2014

2. 学会発表

Nakayama H, Kudo K, Shimada A, Yabe H, Horibe K, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S:

Hematopoietic stem cell transplantation for children with relapsed AML in Japan. 25th Annual Meeting of I-BFM Study Group 2014. 4.27, Prague

Nakayama H, Kudo K, Shimada A, Yabe H, Horibe K, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S:

Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy by Japanese AML99 protocol. 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium 2014. 4.28, Prague

Tomizawa D, Tawa A, Taga T, Horikoshi Y, Nakayama H, Kinoshita A, Hanada R, Horibe K, Kikuta A, Kawano Y, Hori H, Manabe A, Adachi S:

Outcome of adolescent and young adults

with AML: A report from the 3 Japanese cooperative studies

第76回日本血液学会学術集会 2014. 11. 2.
大阪

Tomizawa D, Watanabe T, Hanada R, Horibe K,
Horikoshi Y, Iwamoto S, Kinoshita A,
Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Taga T,
Takahashi H, Tawa A, Terui K, Hori H,
Kawano Y, Kikuta A, Manabe A, Adachi S:

Outcome of Adolescent and Young Adults
with AML: A Report from the 3 Japanese
Cooperative Studies

American Society of Hematology, 56th
Annual Meeting & Exposition December 6-9,
2014. San Francisco, CA

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

晩期合併症を軽減する小児 *de novo* AML に対する移植法の開発に関する研究

担当責任者 高橋 義行 名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授

研究要旨：小児急性骨髄性白血病に対する標準治療法を確立するため、第1・第2寛解期小児急性骨髄性白血病、高リスク骨髄異形成症候群を対象とした骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植の安全性・有効性についての臨床試験を立案し、小児血液がん学会の倫理審査を受けた。我が国における小児白血病治療研究の全国組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group：JPLSG）において開始予定である。

A. 研究目的

本研究では強力な前処置による晩期合併症の軽減のため、第1寛解(1CR)を維持している高リスク(HR)群の小児急性骨髄性白血病(AML)症例の低微小残存病変(MRD)群と、第2寛解(2CR)を維持しているAML症例、およびHR-骨髄異形成症候群(MDS)に対する初回移植として骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植(Reduced toxicity stem cell transplantation; RTST)を行い、その安全性と有効性を検討する。

B. 研究方法

1CR/2CR期の小児AML、HR-MDSに対してFludarabine(Flu)+melphalan(Mel)+cytarabine(AraC)+低線量全身放射線照射(total body irradiation, TBI)からなるRTSTを計画した。また、造血幹細胞移植における同種反応性NK細胞のGVL効果を期待してKIRリガンド不一致臍帯血移植を治療選択肢の一つとして、移植後の同種反応性NK細胞分画の推移を解析する。

(倫理面への配慮)

日本小児血液学会臨床研究審査委員会の審査を受けた臨床研究を、各施設の倫理委員会で審査承認をうける。患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について年齢に応じた説明を行う。

C. 研究結果

プロトコル・コンセプトを作成して審議を重ね、2013年12月24日第1版作成、2014年9月16日第2版作成、2015年1月16日第3版作成と進んでいる。AML委員会、SCT委員会で会議を開催し詳細に検討した。日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)合同班会議において進捗状況を報告した。今後、日本小児血液・がん学会の臨床研究審査委員会で審査を受けたのち、プロトコル開始予定である。

D. 考察

これまでの骨髄破壊的前処置を用いた移植(Myeloablative stem cell transplantation; MAST)により予後不良と言われてきた小児AMLにおいても無病生存率の向上が得られてきているが、長期生存者は晩期合併症の発症リスクが高く、今後の小児移植領域における大きな課題の一つとなっている。前処置軽減に伴い移植関連合併症率は減少し、長期的には成長障害・性腺障害・甲状腺機能障害などの内分泌障害、歯牙発育障害、二次がんなどの晩期合併症の軽減が期待できると考えられる。

E. 結論

臨床研究開始に向けて順調にプロトコル作成が進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):557-63.
 - 2) Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Feb;21(2):319-25.
 - 3) Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1145-1149.
 - 4) Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:291-298.
 - 5) Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014 Dec;99 (12) : 1784 -1791.
 2. 学会発表
 - 1) Takahashi Y. Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor for childhood aplastic anemia: HLA haploidentical family donor vs HLA mismatched unrelated donor. 40th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2014. Milano, Italia.
 - 2) 高橋 義行. 造血細胞移植後にみられる感染症に対する治療の進歩. 第117回日本小児科学会学術集会. 2014年4月11日. 名古屋.
 - 3) 高橋 義行, 関屋 由子, 川島 希, 成田 敦, 土居崎 小夜子, 奥野 友介, 入江 正寛, 村松 秀城, 濱 麻人, 小島 勢二. Unmanipulated HLA haploidentical bone marrow transplantation combined with PBSC using high dose ATG. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日. 大阪.
 - 4) 高橋 義行. KIR ligand incompatible allogeneic cord blood transplantation for high risk neuroblastoma as an KIR mismatched NK cell immunotherapy. 難治性神経芽腫に対するKIRリガンド不一致性同種臍帯血移植を用いたアロNK細胞免疫療法の試み. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014年11月30日. 岡山.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) なし

小児慢性骨髄性白血病（CML）患者に対する標準的治療法の確立に関する研究

担当責任者 谷澤 昭彦 福井大学医学部 小児科 准教授

研究要旨

診断時慢性期の小児 CML に対してチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブを用いた標準的治療法の確立を目的とした「小児慢性期慢性骨髄性白血病（CML）に対する多施設共同観察研究」の予備解析を行った。また診断時移行期および急性転化期 CML 症例の臨床像を把握するために、後ろ向き疫学調査「小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査小児 CML-11」登録例のうち進行期 CML の臨床的解析を行った。

A. 研究目的

チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるイマチニブの治療効果に加え、有害事象も考慮した小児 CML 患者に対する標準的治療法を確立する。また、同種造血細胞移植（allo-HSCT）が必要と考えられている進行期 CML の治療成績向上を目指した治療法を開発する。

B. 研究方法

1. 診断時慢性期（CP）CML

治療ハンドブック（ガイドライン解説）を用いてイマチニブによる治療を行い、規定の時期に治療効果判定と長期毒性を含めた有害事象の評価を行う多施設共同前方視的観察研究（CML-08）の平成 26 年度予備解析を行った。治療効果に加え、表面マーカーと治療効果との関連、イマチニブ血中濃度、有害事象、変異解析に焦点をあてた解析を行った。

2. 移行期（AP）・急性転化期（BC）CML

後方視的疫学調査である「小児慢性骨髄性白血病の臨床像に関する疫学調査（CML-11）」のなかで、診断時 AP または BP の症例と、治療経過中に病期進行をきたした症例の臨床像を解析した。

C. 研究結果

1. 診断時 CP-CML

CML-08 観察研究は 2014 年 9 月で登録が終了したが、79 例が登録され、登録後不適

格症例が 1 例あった。2014 年 7 月 31 日までのデータで平成 26 年度予備解析を行った。解析対象は 74 例（男子 45 例、女子 29 例）、登録時年齢中央値は 10 歳（1～17 歳）、白血球数 279,600（8,100～765,000）、血小板数 56.0 万（11.0 万～288 万）、ヘモグロビン 9.3（5.8～14.6）であった。脾腫は 56 例（76%）で認め、高リスク群は Sokal score で 15 例（20%）、Hasford score 9 例（12%）、EUTOS スコア 21 例（28%）であった。66 例（89%）がイマチニブで治療を開始されたが、解析時までイマチニブを継続していたのは 66 例中 34 例（52%）であった。反応不良や不耐容などでダサチニブまたはニロチニブに変更（30 例）、もしくは allo-HSCT（2 例）が行われた。最終的にはイマチニブ治療開始 66 例中 5 例で allo-HSCT が実施された。4 年無増悪生存率は 97.9%（95% CI, 86.1～99.7）、4 年全生存率は 97.1%（81.4～99.6）であった。治療開始 3 か月後の BCR-ABL/ABL mRNA 比が 10%以下の症例は、その後の分子遺伝学的寛解（MMR）達成が 10%を超える症例に比べて有意に早かった。

経時的な比較が可能であった 44 例で骨髄検体での表面マーカー解析を行った。治療開始前骨髄の Lin⁺CD34⁺細胞集団を CD123 と CD45RA で展開し、GMP/CMP/MEP の細胞集団の変化を検討したところ、診断時 GMP 分画の比率が高い症例は 3 か月時の

BCR-ABL/ABL mRNA 比の減少は軽度であった。3 か月時の BCR-ABL/ABL mRNA 比 10%以下群では診断時に比べ Lin⁺CD34⁺CD38⁺Mpl⁺ 細胞集団の有意な減少が認められ、同細胞集団とイマチニブへの反応性が関連していることが示唆された。

イマチニブの投与量に差はなかったが、治療開始 12 か月後のイマチニブトラフ値は MMR 達成群[1160 (659-4490) ng/ml] が未達成群[579 (182-2000) ng/ml]に比べ優位に高かった ($p = 0.0156$)。ROC analysis (sensitivity = 0.833, specificity = 0.778)で、カットオフ値は 883 ng/ml となり、成人で報告されている値と近似していた。

イマチニブ関連の有害事象の 80%以上は治療開始 6 か月以内にみられ、多くは減量や休薬で対応可能であった。貧血、好中球減少、白血球減少、悪心、CPK 上昇、関節痛、血小板減少が頻度の高い有害事象であり、グレード 3/4 に限ると貧血、好中球減少の頻度が高かった。ニロチニブは高ビリルビン血症、AST/ALT 上昇など肝機能障害が他の TKI に比べて特徴的であった。

変異解析は病期進行を含めた治療反応不良症例を対象に、末梢血 DNA を用いるクエンチングプローベ法 (QP 法) と RNA を用いるダイレクトシーケンス法 (DS 法) の二つの方法で行った。74 症例中 24 症例でのべ 29 回の変異解析が行われた。QP 法で変異が検出された例はなく、DS 法で 1 例のイマチニブ耐性の変異と、8 例 (9 検体) から exon8/9 35bp insertion (35INS) が検出された。

2. AP-/BP-CML

CML-I1 登録 256 例中には、診断時 AP 11 例、BP 17 例が含まれていた。また診断時 CP 症例が治療中に病期進行したものが 22 例あった。診断時 AP は生存率 91%であり、CP (94%) とほぼ同等の値であった。うち 2 例は移植治療を行わず長期生存が得られていた。CP より移行した AP は、診断時 AP に比し生存率が低い傾向を示した。

BP においても、診断時 BP の生存率は 71%

であるのに対し、CP より移行した BP の生存率は 53%と低い傾向であった。BP において、芽球の増加を認めて診断された BP の生存率は 70%、芽球の増加は認めず髄外腫瘍の存在により診断された BP の生存率は 71%であり、両者ともほぼ同等の値であった。AP/BP 全体で TKI 使用例の生存率は 77%であり、TKI 非使用例の 50%に比し高い傾向があった。特に、診断時 AP で TKI 使用例は全例生存していた。

D. 考察

CML-08 研究はイマチニブの早期治療反応性が成人と同様にその後の治療効果のサロゲートマーカーになる可能性を示している。追跡調査により小児期発症の CP-CML の予後因子を明らかにすることが、今後の課題である。

表面マーカー解析は今後解析対象検体が増えることでその傾向がさらに明らかになる可能性が期待できる。また血中イマチニブ濃度は治療反応不良時に加え、有害事象で減量を要する場合においても、小児 CML で臨床的な治療変更を行う際に有用であると思われる。有害事象はイマチニブと第 2 世代 TKI に共通するものもあるが、薬剤に特徴的な事象も観察され、今後それぞれの TKI に応じた有害事象のモニタリングが望まれる。変異解析では RNA を用いる DS 法が DNA を用いる QP 法より検出例が多かった。7 例で 35INS が検出されたが、継続的な検討が行われていないために耐性における意義は不明であり、経時的な検討を行うことでイマチニブ耐性との関連が明らかになると思われる。

症例数は多くはないが、進行期症例に関する解析で、診断時 AP については TKI により予後の改善が期待できる可能性が示された。また診断時 BP において、TKI 使用例では全例が生存していたことから、TKI により予後の改善が期待できる例が含まれている可能性がある。診断時進行期例の中には allo-HSCT を行わず TKI のみで長期生存が期待できる症例が存在すると考えられ、今後検討すべき課題である。

これまでの成果を踏まえ、今年度 TKI に

より長期に分子遺伝学的完全寛解を達成維持している症例を対象とした TKI 中止試験 (STKI-14) を準備し、平成 27 年度から開始予定である。将来的に TKI の中止も含めた標準治療の確立に大きく貢献できる研究と考えられる。また CML-08 予備解析、CML-11 の AP 症例の成績を踏まえ、第 2 世代 TKI を初期治療に採用した多施設共同第 II 相臨床試験を計画中である。

E. 結論

診断時 CP-CML 症例のイマチニブによる治療成績や有害事象が明らかになりつつある。今後、4 年半の追跡調査を予定しており、より詳細な長期毒性の実態が明らかになると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) A. Watanabe, A. Tanizawa, C. Tono, H. Shima, H. Muramatsu, H. Kurosawa, M. Ito, Y. Yuza, N. Hotta, M. Okada, H. Hosoi, A. Saito, S. Adachi, K. Horibe, S. Mizutani, H. Shimada

Accelerated and blast phase of pediatric chronic myeloid leukemia: Report from JPLSG CML-11 study (ポスター)

第 76 回日本血液学会学術集会 2014.10 大阪

2) 嶋 晴子, 清河 信敬, 谷澤 昭彦, 黒澤 秀光, 渡辺 輝浩, 伊藤 正樹, 遠野 千佳子, 湯坐 有希, 村松 秀城, 堀田 紀子, 岡田 雅彦, 嶋田 博之
小児慢性期 CML における治療反応性予測因子としての細胞表面マーカー解析 (口演)
第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014.11 岡山

3) 谷澤 昭彦, 黒澤 秀光, 渡辺 輝浩, 伊藤 正樹, 遠野 千佳子, 嶋 晴子, 湯

坐 有希, 村松 秀城, 堀田 紀子, 岡田 雅彦, 平位 秀世, 嶋田 博之

小児慢性期慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 (CML-08) 平成 26 年度予備解析: 変異解析について (口演)

第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014.11 岡山

4) 湯坐 有希, 谷澤 昭彦, 黒澤 秀光, 渡辺 輝浩, 伊藤 正樹, 遠野 千佳子, 嶋 晴子, 村松 秀城, 堀田 紀子, 岡田 雅彦, 嶋田 博之

JPLSG CML-08 予備解析報告: 急性有害事象について (口演)

第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014.11 岡山

5) H. Muramatsu, A. Tanizawa, H. Kurosawa, A. Watanabe, M. Ito, C. Tono, H. Shima, Y. Yuza, M. Okada, N. Hotta, H. Shimada
Impact of imatinib mesylate trough blood level on the clinical outcome of children with chronic myeloid leukemia (JPLSG CML-08 study) (口演)

第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014.11 岡山

6) H. Shimada, H. Kurosawa, A. Watanabe, M. Ito, C. Tono, H. Shima, Y. Yuza, H. Muramatsu, N. Hotta, M. Okada, A. Tanizawa

A multicenter, prospective observational study for pediatric CML in CP (JPLSG CML-08): preliminary analysis 2014 (口演)

第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014.11 岡山

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

小児若年性骨髄単球性白血病（JMML）に対する標準的治療法と新規治療法の開発に関する研究

担当責任者 真部 淳 聖路加国際病院 小児科 医長

研究要旨

本研究では小児特有の稀な骨髄増殖性疾患である若年性骨髄単球性白血病（JMML）に対する標準治療を開発することを目標とする。国内の代表的な小児がん治療施設をカバーする日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）において委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験 JMML11 を2011年11月に開始し、現在も登録を継続している。JMMLは1990年代後半に確立された疾患概念であるが、診断のためには臨床情報のみならず遺伝子検索および特徴的なコロニーアッセイ所見を得ることが必要である。そのため統一された検査を組み込んだ診断プロセスを小児血液学会再生不良性貧血・MDS 委員会の中央診断システムに委託する。治療は同種造血幹細胞移植を統一されたレジメンとして Busulfan、Melphalan、Fludarabine から成る非照射レジメンを用いる。国内の過去の症例を検討した結果、CMLと類似した Blast crisis を来す例が約10%存在し、核型異常を来すことが多いことがわかった。また、国内から予後不良因子として SETBP1 遺伝子あるいは JAK3 遺伝子の付加的な変異を見つけた。これらの知見が今後、予後因子の同定および新治療の開発につながることを期待される。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

治療方法を決定するため国内および海外の先

行臨床研究のレビューを行った。その結果、同種造血幹細胞移植を統一されたレジメンを用いて行うことになった。具体的には国内の小児MDS 治療研究会で2001年から行われている Busulfan、Melphalan、Fludarabine から成る非照射レジメンを採用する（文献5）。JMML 委員会において研究計画が確定し、JPLSG 内の審査委員会で承認された。小児血液・がん学会の臨床研究審査委員会において承認され、2011年11月から JMML11 試験として患者登録が行われている。予定登録数は43であり、2014年末までに19例が登録されている。現在のところ、試験の遂行に問題を与えるような重篤な有害事象は報告されていない。

本試験の第1の目的は同種移植を安全に実施し、有効性を確認することである。そのために Busulfan の血中濃度を測定し、個別に投与量を決定する。また移植後のキメリズムを測定し、免疫抑制剤の減量の速さを調節する。そのほか、PTPN11 あるいは RAS 変異を有する例では PCR

を用いて微小残存病変を測定し、予後との相関を検討する予定である。

D. 考察

JMMLを含む小児骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患は稀な上に診断が難しい。国内で小児血液学会の MDS 委員会が1999年から患者発生時の中央診断を行っており、診断精度は高まってきた。JMML の治療法としては欧州でも米国でも同種造血幹細胞移植が行われている。今回はこれまでの国内の研究をもとに同種造血幹細胞移植レジメンを決定した。次の研究への継続性が持てるよう、分子生物学的検索等により病勢をモニターし、治療反応の評価を科学的に行う本試験 JMML11 が行われる意義は大きいと思われる。

近年、JMML の遺伝子型による病勢の違いが明らかになってきた。現在、PTPN11 の体細胞変異あるいは NF1 を有する症例は移植の絶対適応と考えられているが、RAS 変異では経過をみながら移植を考慮するような例もある。CBL 変異例は移植を要しない例もあることもわかってきた。今後は遺伝子型により異なった治療法を提案する必要があると思われる。

過去 20 年間の国内の症例を検討した結果、JMML にも CML と類似した Blast crisis を来す例が約 10%存在し、核型異常を来すことが多いことがわかった(文献番号1)。また、名大を中心とするグループは 2013 年に予後不良因子として SETBP1 遺伝子あるいは JAK3 遺伝子の付加的な変異を発見している。これらの知見が今後、予後因子の同定および新治療の開発につながることを期待される。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、JPLSG データセンターを活用している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Honda Y, Tsuchida M, Zaike Y, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahara T, Manabe A: Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Br J Haematol 165:682-687, 2014

2) Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi H, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. Br J Haematol 166:758-766, 2014

3) Moriwaki K, Manabe A, Taketani T, Kikuchi A, Nakahata T, Hayashi Y: Cytogenetic and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. Int J Haematol 100:478-484, 2014

4) Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dvorak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dworzak M, De Moerloose B, Sary J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cave H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Yoshimi A: Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica 100:17-22, 2015

5) Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A: Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: A retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. Int J Hematol 101:184-190, 2015

2. 学会発表

1) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Central Morphology Review in Childhood Bone Marrow Failure in Japan. アメリカ血液学会、2014年12月、サンフランシスコ

2) Hasegawa D, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. アメリカ血液学会、2014年12月、サンフランシスコ

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

小児骨髄系腫瘍患者の QOL 評価と長期フォローアップ体制の確立に関する研究

担当責任者 石田也寸志 愛媛県立中央病院小児医療センター センター長

研究要旨 本邦で小児がんと診断された 10,073 例のレトロスペクティブコホート研究の結果、二次がん発症を 135 例で観察し、診断後 10 年と 20 年累積発症割合は、1.1% (95%CI, 0.9-1.4) と 2.6% (95%CI, 2.0-3.6) で、SIR は 12.6 (95%CI, 10.1-14.4) であった。また若年成人期の小児がん経験者（男 123 人、女 116 人）で、障害者手帳を取得していたのは 29 人で、現在の悩み事や心配事は、健康に関するものや就職・仕事に関するものが多く、それらの頻度は晩期合併症・就労・手帳必要性の有無に強く関連が見られた。就労者(n=131)の 41% が仕事への影響があると答えていたが、一部はプラスの影響であることが注目された。

研究協力者

日本医科大学小児科 前田美穂
神戸大学小児科学 早川 晶
四国こどもとおとなの医療センター小児血液・腫瘍内科 岩井艶子
名古屋医療センター小児科 前田尚子
国立成育医療研究センター小児がんセンター 清谷知賀子
東北大学小児科 力石 健
国立国際医療センター小児科 瓜生英子
久留米大学小児科 大園秀一
広島大学小児科 川口浩史
大阪市立大学大学院医学研究科医療安全管理学 山口悦子
東京大学大学院医学系研究科家族看護学 上別府圭子

A. 研究目的

本邦で小児がんと診断された症例の二次がんに関する累積発生率と二次がん症例の特徴を解明する。小児がん経験者自身の自立や就労に関する考えを、アンケート自由記載欄から明らかにする。

B. 研究方法

1) 二次がん研究：レトロスペクティブコホート研究、研究参加施設で対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、診断後 2 ヶ月以上生存しているものを選び、レトロスペクティブコホートを設定し、死亡を競合リスクとして二次がんの累積

発生率と地域がん登録の全国データを用いて標準化罹患比 (SIR) を算出する。二次がんを発生した症例の診断・治療内容の詳細と二次がんの情報を調査する。

2) 自立就労研究：研究デザインは、自記式の紙を媒体とした調査と Web 調査を併用した横断研究で、対象はハートリンク共済保険加入者または問い合わせした方または小児がん患者会ネットワーク登録者で研究に同意した小児がん経験者である。(倫理面への配慮)

本研究実施に際しては、あらかじめ倫理審査の承認を得た(承認番号 9-124 と 12-R046)。また、ヘルシンキ宣言に則り、個人情報保護し、患者の利益を最優先に考えて実施した。

C. 研究結果

1) 二次がん研究：研究参加 15 施設で対象期間に小児がんと診断された症例で二ヶ月以上生存していたのは 10,073 例で、診断時年齢の平均は 5.5 歳、フォローアップ期間は 2 か月-31 年(生存者の中央値 8 年 5 か月)、原発がんの種類は血液がん 55.5%、脳腫瘍 6.7%、網膜芽細胞腫 2.1%、固形腫瘍 22.3%、肉腫 8.3%、その他 5.0% であった。

このコホート集団で、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは 135 例(1.4%) であった。二次がん累積発症割合は、診断後 10 年で 1.1% (95% CI, 0.9-1.4)、20 年で 2.6% (95% CI, 2.0-3.6) であった。SIR は 12.6 (95% CI, 10.1-14.4) であった。

二次がん 135 例の内訳は AML31 例、MDS 22 例、ALL/リンパ腫 8 例、脳腫瘍 19 例、骨軟部腫瘍 17 例、甲状腺癌 13 例、腎癌 4 例、乳癌 3 例、消化器癌 3 例、口腔・唾液腺癌 4 例、神経鞘種 3 例、肺癌 2 例、その他 6 例であった。

二次がん発症に関して Cox 回帰分析を行ったところ、網膜芽細胞腫のハザード比は 3.98 (95%CI:1.98-10.0)、骨軟部腫瘍 3.02 (95%CI, 1.57-5.84)、同種移植 2.27 (95%CI, 1.47-3.50) が二次がんの有意のリスク因子であった。

2) 自立就労研究：小児がん経験者は、男性 123 人、女性 116 人で、調査時年齢の中央値は 24 歳 (14 歳～42 歳) であった。障害者手帳を取得していたのは 29 人で脳腫瘍経験者が多く (35%)、次いで骨軟部組織腫瘍 (15%) であった。現在の悩み事や心配事は、健康に関するものや就職・仕事に関するものが多く、それらの頻度は晩期合併症・就労・手帳必要性の有無に強く関連が見られた。就労者 (n=131) の 41% が仕事への影響があると答えていたが、一部はプラスの影響であることが注目された。一方学生を除く未就労者 (n=31) の多くは晩期合併症を有しており、未就労の理由も身体的・体力的な理由が多く、74% は配慮があれば働きたいと答えた。学生 (n=69) の 54% は将来就職するにあたって漠然とした不安を有していた。

D. 考察

本邦の小児がん診断例の二次がん調査における、累積発症割合は欧米に比べて比較的良かったものの、SIR は 12.6 とそれほど低いものではなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishida Y. et al (2014) Recent employment trend of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional survey. *Int J Clin Oncol.* 19(6):973-81.
2. Ishida Y. et al (2014). Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. *British Journal of Haematology*, 164, 101-112.
3. Ishida Y. et al (2014) Factors influencing timing of neonatal discharge in Japan: Retrospective study. *Pediatrics International*, 56, 382-388.

原発がんと二次がんの種類の間には密接な関係が見られ、二次がんの種類による発症時期や好発年齢の差が明らかとなり、二次がん発症後の生命予後も大きく異なることが判明した。

自立就労に関するアンケート解析の結果、現在の悩み事や心配事も健康に関するものや就職・仕事に関するものが多く、それらの頻度は晩期合併症・就労・手帳の有無に大きく関連が見られた。就労者も 41% が仕事への影響があると答えていたが、一部はプラスの影響であることが注目された。一方学生を除く未就労者の 70% は晩期合併症を有しており、未就労の理由も身体的・体力的な理由が多かった。今回の結果の多くは、十分予想されていたことではあったが、具体的な小児がん経験者の声として意見を収集できた意義は大きい。

E. 結論

本邦で小児がん診断された 10,073 例のレトロスペクティブコホート研究の結果、二次がん発症を 135 例で観察し、診断後 10 年と 20 年累積発症割合は、1.1% と 2.6% で、SIR は 12.6 (95%CI, 10.1-14.4) であった。

また本アンケート研究の結果は、小児がん経験者の就労の実態を経験者自らの回答により比較的多数例で明らかにしたものであり、小児がん経験者の就労における問題点を整理し、支援の方向性を決めるのに役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

4. Ishida Y et al (2015) Novel equations better predict lung age: A retrospective analysis using two cohorts of participants with medical checkup examinations in Japan. *Primary Care Respiratory Medicine* (In Press)
5. Kato Y, Maeda M, Aoki Y, Ishii E, Ishida Y et al 2014. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediatr Int.* (Epub)
6. Ozono S, Ishida Y et al (2014) General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 44(10):932-40.

7. Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y et al (2014) Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *British Journal of Haematology*, 166, 758-766.
 8. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K (2014) Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nurs.* 37(6):E1-E14.
 9. Takei Y, Ozawa M, Ishida Y, et al (2014) Clinicians' perspectives on support for children with a parent who is diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer*, 21, 463-471.
 10. Nakagawa M, Ishida Y et al (2015) Correlation between umbilical cord hemoglobin values and phototherapy rate in healthy newborns. *Pediatr Int.* (In Press)
2. 学会発表(国際学会のみ)
1. Ishida Y (2014) Current status of cancer survivorship research in Japan (focused on the secondary cancers) Society of International Pediatric Oncology (SIOP) Asia Congress, 4月、Seoul
 2. Ishida Y, Hayashi M, Inoue F and Ozawa M (2014) Recent employment trend of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-Sectional Survey. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)、10月、Toronto
 3. Y. Ishida et al (2014) Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: a hospital-based retrospective cohort study in Japan. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)、10月、Toronto
 4. Hayashi M, Inoue F, Ishida Y and Ozawa M (2014) A Support System for Childhood Cancer Survivors with Job-Hunting Difficulty. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)、10月、Toronto
5. Kamibeppu K, Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Toshihiro Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, and Ishida Y (2014) Impact of posttraumatic growth on self-esteem among survivors of childhood brain tumors. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)、10月、Toronto
3. その他の発表
1. 石田也寸志他(2014) 本邦の自家および同種造血細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する調査研究. 平成 25 年第 2 回移植合同班会議、1月、東京
 2. 石田也寸志 (2014) 小児がん経験者の自立・就労実態調査と支援システムの構築. 第 4 回がん患者・経験者の就労支援のあり方に関する検討会、5月、東京(厚生労働省会議室)
 3. 石田也寸志 (2014) QOL 研究の重要性—イントロダクション—平成 26 年度第 1 回 JPLSG 全体会議、6月、名古屋
 4. 石田也寸志、他 (2014) 本邦の自家および同種造血細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する調査研究. 平成 26 年第 1 回移植合同班会議、7月、名古屋
 5. 石田也寸志 (2014) 小児固形腫瘍における晩期合併症の特徴、第 19 回西日本小児がんセミナー 3月 大阪
 6. 石田也寸志 (2014) 小児がんの長期フォローアップの現状と今後の課題、第 36 回近畿小児がん研究会 2月、滋賀県(滋賀医科大学)
 7. 石田也寸志 (2014) 小児がん長期ケアと成人医療移行. 第 16 回静岡がん治療フォーラム、10月、静岡(浜松)
 8. 石田也寸志 (2014) 白血病治療の進歩と現在の課題—晩期合併症—. 宇摩地区小児科医会、12月、四国中央市
- 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