

研究課題名： 難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号： H17-がん臨床-002

主任研究者： 浜松医科大学医学部附属病院 教授

大西 一功

1. 本年度の研究成果

本年度は、急性骨髄性白血病では新規分子標的薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンと化学療法との併用による第 2 相試験に先行し、用量決定のための試験を行った。フィラデルフィア染色体(Ph)陽性急性リンパ性白血病に対しては、再発をより少なくする目的で新たなイマチニブ併用化学療法プロトコール Ph+ALL207 を策定した。慢性骨髄性白血病についてはイマチニブの至適投与方法決定のための CML207 試験プロトコールを策定し症例登録を開始した。一方、これまで白血病の臨床試験に登録される症例は全体の 40%以下であったことから、急性骨髄性白血病患者全体の治療・生存実態、移植療法の実情を把握するため前向きコホート研究を実施中である。現時点での各病型別試験に対する登録状況は、急性前骨髄球性白血病 APL204 (登録数 178 例)、急性リンパ性白血病 ALL202 (388 例)、急性骨髄性白血病 AML-CS 試験 (45 例)、再発・難治急性前骨髄球性白血病 APL205R (30 例)、慢性骨髄性白血病 CML207 (24 例)、骨髄異形成症候群 MDS206 (51 例)、再発・難治性急性骨髄性白血病 FLAG-IDA (33 例) である。

さらに本年度は以下の試験について長期成績の解析を行った。急性骨髄性白血病 AML97 試験では、50 歳以下の予後中間群および不良群に対しては同種移植が化学療法に勝る事が示された。また急性前骨髄球性白血病 APL97 試験では、分子寛解症例に対して維持療法追加の成績はむしろ有意に悪いことが判明した。慢性骨髄性白血病 CML202 試験の長期成績は欧米の大規模試験以上の結果を示し、さらに初期 2 年間の平均投与量が 300mg 群と 400mg 群との比較では、300 群は治療効果、生存率ともに標準とされる 400mg 群と同等である事が示された。

2. 前年度までの研究成果

前年度までは、AML201、APL204、APL205R、ALL202、CML202、MDS206、GML200、FLAG-IDA の各試験において登録を継続した。また中間解析が行われた試験においては、AML201 試験では増量ダウノマイシンがイダルビシンと同等の効果をもたらす事が示された。Ph 陽性 ALL202 試験ではイマチニブ併用化学療法によりイマチニブ使用前に比べて著明な予後の改善が得られ、イマチニブ併用化学療法は今後の標準とされるべきと考えられた。この結果は JCO 誌に掲載された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

現在白血病の WHO 分類の改定作業が進行中であり、白血病の病型は分子病態に基づく疾患細分類が更に進むと予想される。新たな分子標的薬の導入もあいまって分子病態に基づく層別化治療の重要性がさらに高まっている。本年度は、急性前骨髄球性白血病の AML97 試験の解析により 50 歳以下で HLA 一致同胞が得られる予後中間群、不良群では同種移植の優位性が示された。また急性前骨髄球性白血病 APL97 試験の解析により、分子寛解が得られた症例では維持療法は不要であると結論付けられた。この結果は Blood 誌に掲載された。これらは層別化治療の重要性を裏付けるものと考えられる。また CML202 試験では低用量のイマチニブ 300mg でも標準用量と同等の効果が示され、日本人においては 300mg が十分な投与量となる可能性が示唆された。

白血病に対する数多くの新規分子標的薬剤の開発が進められており、いくつは近く承認が予定されている。こうした薬剤をどの様に位置づけ、従来の化学療法とどう組み合わせるかが当班に与えられた大きな課題である。そのため成人白血病治療共同研究グループ JALSG との共同により研究を継続して行う。

4. 倫理面への配慮

被験者の臨床情報の収集にあたっては連結可能匿名化を行い、「臨床研究に関する倫理指針」の定めるところに従い個人情報保護を行っている。本研究の各プロトコールは各施設の倫理委員会の承認のもとに行われている。また研究の安全性については、効果・安全性評価委員会により客観的に評価されている。

5. 発表論文

1. Yanada M, Ohno R. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL+ALL: a phase II study by the JALSG. J Clin Oncol 24:460-466, 2006
2. Yanada M, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk ALL: a meta-analysis. Cancer 106:2657-63, 2006
3. Fujisawa S, Ohnishi K. Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory APL treated with arsenic trioxide. Cancer Chemother Pharmacol 59:485-93, 2007
4. Yoshida H, Ohnishi K. PML-retinoic acid receptor α inhibits PML IV enhancement of PU.1-induced C/EBP ϵ expression in myeloid differentiation. Mol Cell Biol 27:5819-34, 2007
5. Asou N, Ohno R. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with APL who have become negative for PML-RAR α

transcript after consolidation therapy: the JALSG APL97 study. Blood 110:59-66, 2007

6. Zembutsu H, Naoe T. Prediction of risk of disease recurrence by genome-wide cDNA microarray analysis in patients with Ph+ALL treated with imatinib-combined chemotherapy. Int J Oncol 31:313-22, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
大西 一功	多施設共同研究の推進と研究の統括 慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	名古屋大学医学部・昭和50年卒・医学博士、血液学・腫瘍内科学	浜松医科大学医学部 血液学・腫瘍内科学・内科学	教授
大野 竜三	効果・安全性評価による安全性の確立	名古屋大学医学部・昭和39年卒・医学博士、血液学・腫瘍内科学	愛知淑徳大学 内科学・血液学・腫瘍内科学	教授
大竹 茂樹	データ管理プログラムの作成と急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	金沢大学大学院・昭和58年卒・医学博士、血液内科学	金沢大学大学院医学系研究科病態検査学講座 血液内科学、医学情報学	教授
直江 知樹	急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立	名古屋大学医学部・昭和51年卒・医学博士、血液内科学	名古屋大学大学院医学系研究科 血液内科学	教授
宮崎 泰司	データ・マネージメントと病型の中央診断	長崎大学医学部・昭和61年卒・医学博士、血液学	長崎大学医学部歯学部附属病院 血液内科	講師
本田 純久	症例数の推計・統計解析と登録用サーバーの管理	東京大学医学部・昭和63年卒・医学博士、疫学	長崎大学熱帯医学研究所 生物統計学	准教授
小林 幸夫	良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査	東京大学医学系大学院・平成元年卒・医学博士、血液内科学	国立がんセンター中央病院 血液腫瘍学	医長
金丸 昭久	進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	大阪大学医学部・昭和43年卒・医学博士、血液内科学	近畿大学医学部 血液内科	教授
品川 克至	急性前骨髄球性白血病の標準的治療法の確立	宮崎医科大学医学部・昭和59年卒・医学博士、造血幹細胞移植・血液学	岡山大学医学部歯学部附属病院 血液・腫瘍内科	助教
脇田 充史	高齢者白血病の標準的治療法の確立	名古屋市立大学医学部・昭和58年卒・医学博士 血液内科学・輸血学	名古屋市立東市民病院 血液内科	診療科部長
宮脇 修一	再発急性骨髄性白血病の治療法の確立	群馬大学医学研究科・昭和54年卒・血液学、内科学	群馬県済生会前橋病院 血液内科	主任部長
薄井 紀子	急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	東京慈恵会医科大学医学部・昭和54年卒・医学博士、血液学・内科学	東京慈恵会医科大学医学部 血液・腫瘍内科	診療部長