

研究課題 小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究
課題番号 H17-がん臨床-004
主任研究者 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
堀部 敬三

1. 本年度の研究成果

本事業において8つの臨床試験、乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する早期移植の有効性に関する臨床試験MLL03、フィラデルフィア染色体陽性ALLに対するイマチニブの有用性に関する臨床試験Ph⁺ALL04、成熟B細胞性リンパ腫に対する臨床試験B-NHL03、リンパ芽球型リンパ腫に対する臨床試験ALB/LLB-NHL03、急性前骨髄球性白血病に対する臨床試験AML-P05、急性骨髄性白血病(AML)に対する臨床試験AML-05、骨髄性白血病の移植前処置法に関する臨床試験FM-05を実施中である。本年11月末時点の登録症例数と達成率は、それぞれ、目標55例中47例(85.5%)、56例中36例(64.3%)、308例中153例(49.7%)、124例中77例(62.1%)、48例中6例(12.5%)、44例中9例(20.5%)、254例中103例(40.6%)、34例中3例(8.8%)である。実対象症例が極めて少なかったLLB-NHL03とFM-05を除いて登録は順調である。また、新たに平成20年1月からダウン症に伴うAMLに対する臨床試験AML-D05を開始する。欧州との共同研究である未分化大細胞型リンパ腫に対するALCL99は、割付登録を終了し、MTX 1 g/m² 髄注あり群とMTX 3 g/m² 髄注なし群のR1比較試験結果について現在論文作成中である。また、データ管理手順の確立のモデルとなった小児白血病研究会のALL-02臨床試験は、1217例中1148例(94.3%)が登録され、HR群を除いて目標症例数に到達した。

また、これまでの免疫学的マーカー中央診断データと海外のガイドラインを検討して我が国の白血病の免疫学的診断基準を策定した。臨床試験に参加したリンパ腫317例のうちこれまでに265例(79.9%)に中央病理診断を実施し、診断精度の向上に寄与した。日本小児血液学会と連携して立ち上げた小児造血器腫瘍のWeb登録システムが稼動し、895例の2006年診断の造血器腫瘍症例が登録された。

2. 前年度までの研究成果

平成14年から本臨床研究事業で、小児造血器腫瘍の臨床研究の基盤整備と質の高い臨床試験を実施してきた。より質の高い臨床試験を行うためにデータセンターを設立してデータ管理システムを構築し、マニュアルによる研究計画書と試験の実施手順の標準化を行った。また、免疫学的診断、分子・細胞遺伝学的診断、病理学的診断の標準化のためのガイドライン作成を行い、臨床試験の質の向上を図った。これらの体制の永続的に発展させるために日本小児白血病リンパ腫グループ(JPLSG)を設立し、ほぼ全国の症例が登録可能な研究基盤を確立し、その下に、欧州グループとの国際共同研究ALCL99のほか国内独自に8つの臨床試験を開始した。倫理審査の承認とともに登録数が伸びて乳児ALLのMLL03で目標登録数の85.5%をはじめ、2004年に開始したPh⁺ALL、各リンパ腫臨床試験もLLB-NHL03を除いて登録数が目標の49.7%~64.3%に達した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

小児造血器腫瘍は稀少疾患であるため、治療法確立のための研究を行うには全国から可能な限りの症例を集積する必要がある。JPLSGによるグループ間共同研究システムの構築により全国規模の質の高い臨床試験が可能となり、ほぼすべての患者に試験参加の機会が

与えられている。これまでに悪性リンパ腫、AML のすべての治療研究が全国統一され、治療の均てん化が直接的に可能となった。現在、T-ALLと再発 ALL の臨床試験が準備されており、引き続き前駆 B-ALL 臨床試験が実施されれば、我が国のすべての小児造血器腫瘍において標準治療の統一化・均てん化が期待される。また、各種中央診断体制が確立されたことで小児造血器腫瘍の診断精度が向上し、正確な診断に基づいた最も効果的な治療法の選択・施行が可能となることが期待される。さらに、こうした研究基盤のもとに今後の国際共同研究の推進が期待される。

4. 倫理面への配慮

臨床試験実施にあたっては、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得て行い、症例登録には施設倫理審査委員会の承認を必須とし、統一した研究説明文書を用いて自由意志のもとに文書による同意を得て行う。また、個人情報保護を厳重に行い第三者による監視を得て実施する。検体保存および解析は、研究目的と保存期間、目的外に使用しないこと、プライバシーを保護することを記した説明文書を別途用いて文書による同意を得ることとした。

5. 発表論文

1. Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia*. 2007 Jun;21(6):1307.
2. Tsuzuki S, Karnan S, Horibe K, Matsumoto K, Kato K, Inukai T, Goi K, Sugita K, Nakazawa S, Kasugai Y, Ueda R, Seto M. Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*. 2007 May;98(5):698-706.
3. Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia*. 2007 Oct;21(10):2218-9.
4. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. 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 Aug 9; [Epub ahead of print]
5. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug 30; [Epub ahead of print]
6. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I. Prospective Study of a Pirarubicin, Intermediate-Dose Cytarabine, and Etoposide Regimen in Children With Down Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: The Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5442-7.

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
堀部敬三	研究の総括・	名古屋大学大学院・昭和61年卒・医博・小児科学	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター・血液腫瘍学	臨床研究センター長
瀧本哲也	小児がん臨床試験の質の向上に関する研究	京都大学医学部・昭和58年卒・医博・小児科学	国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・小児血液腫瘍学	室長
土屋 滋	小児の臨床研究における倫理的事項に関する研究	東北大学医学部・昭和47年卒・医博・小児科学	東北大学大学院医学系研究科・小児科学	教授
駒田美弘	小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究	三重大学医学部・昭和51年卒・医博・小児科学	三重大学大学院医学系研究科・血液腫瘍学	教授
林 泰秀	小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究	東京大学医学部・昭和49年卒・医博・小児科学	群馬県立小児医療センター・小児腫瘍学	院長
藤本純一郎	小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究	岐阜大学医学部・昭和52年卒・医博・病理学	国立成育医療センター研究所・血液病理学	副所長
石田也寸志	小児造血器腫瘍患者の長期フォローアップシステムの確立に関する研究	愛媛大学医学部・昭和58年卒・医博・小児科学	愛媛大学大学院医学系研究科小児医学・小児血液腫瘍学	准教授
渡辺 新	小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	秋田大学医学部・昭和56年卒・医博・小児科学	明和会中通総合病院・小児血液・悪性腫瘍学	診療部長
真部 淳	小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	北海道大学医学部・昭和60年卒・医博・小児科学	聖路加国際病院小児科・小児血液腫瘍学	医長
石井榮一	乳児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	九州大学医学部・昭和54年卒・医博・小児科学	愛媛大学大学院医学系研究科小児医学・小児科学	教授
小川千登世	再発急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	福島県立医科大学医学部・平成2年卒・小児科学	聖路加国際病院小児科・小児血液腫瘍学	医幹
多和昭雄	小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究	大阪大学医学部・昭和50年卒・医博・小児科学	国立病院機構大阪医療センター小児科・小児血液腫瘍学	医長
鶴澤正仁	小児悪性リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究	京都大学医学部・昭和48年卒・医博・小児科学	愛知医科大学医学部小児科・小児血液腫瘍学	教授
加藤剛二	小児造血器腫瘍に対する晩期毒性を低減した造血幹細胞移植前処置法の開発に関する研究	名古屋大学大学院・昭和60年卒・医博・小児科学	名古屋第一赤十字病院第三小児科・小児血液腫瘍学	部長