

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：H20-がん臨床-一般-007

研究代表者：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、フィラデルフィア(Ph)染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては前試験で明らかとなった寛解後の再発を克服するため、より強化した Ph<sup>+</sup>ALL208 試験を、慢性骨髄性白血病に対してはイマチニブ治療の最適化のため CML-DR1 試験を、高齢者白血病に対しては標準療法を求めて GML208 試験を新たなプロトコールとして策定し、症例登録を開始した。一方、急性前骨髄球性白血病 (APL202 試験：現在の登録症例数：230 例)、急性リンパ性白血病 (ALL202 試験：484 例)、高リスク骨髄異形成症候群 (MDS206 試験：80 例)、慢性骨髄性白血病 (CML207 試験：71 例)、また急性骨髄性白血病全体に対する前方向コホート研究 (登録症例数：534 例) はそれぞれ登録を継続中である。APL205R 試験は 40 例で、再発難反応性白血病 FLAGM 試験は 41 例で登録を終了した。

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。Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する Ph<sup>+</sup>ALL202 試験においては、網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的効果予測が可能な 6 遺伝子が抽出され、PQ-PCR 法を用いた予測システムが開発された (Int J Oncol 誌)。また診断時の付加的染色体異常は無再発生存率に対する独立した予後予測因子である事 (Haematologica 誌)、一方寛解導入療法終了直後の早期の分子寛解は必ずしも無再発生存率に相関しない事が明らかにされた (Brit J Haematol 誌)。急性骨髄性白血病 AML97 試験においては、染色体分析と長期予後との相関が検討され、特定の染色体異常、WHO 分類による病型、芽球のミエロペルオキシターゼ陽性率が生存率と有意に相関する事が確認された (Int J Hematol 誌)。

### 2. 前年度までの研究成果

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と同等以上の結果を示し、さらに初期 2 年間の平均投与量の 300mg 群と 400mg 群との比較では、300mg の低用量群でも治療効果、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。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

これまでの当班の白血病研究により、欧米人から割り出された予後因子、薬

剤の用量は必ずしも日本人に合致しない事が示されてきた。急性骨髄性白血病では AML97 試験において染色体異常と予後との相関を解析し、従来予後中間リスクや不良とされる異常においても多様性がある事が示された。さらに予後中間リスクとされる正常核型をもつ群において、FLT3、MLL 遺伝子変異のある群では予後不良が示された。本研究においては、こうした日本人における研究成果から割り出された詳細な遺伝子異常に基づき、造血幹細胞移植の適用を含めた新しい層別化治療を実施し、予後予測因子を確立する。それにより予後に即した的確な治療法の選択が可能となり、より高い効果を期待する事ができる。さらに数多くの新たな分子標的薬が開発中であり、それらを用いた各種白血病に対する併用試験を行い、分子標的薬の位置づけ、使用法を確立する。また高齢者や骨髄異形成症候群では真に治療の有効な患者の抽出を行う事により医療資源の効率的な活用と、日本人に適した QOL 指標の作成により QOL の改善を含めたアウトカム評価を行う。これらは年間約 700 例の症例登録が見込まれる高い症例集積能力を持つ JALSG との共同研究により、精度の高いエビデンスをもつ標準治療が確立できるものと期待される。

#### 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の保護を行っている。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, Naoe T. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. JALSG. Br J Haematol. 2008;143:503-10.
2. Yanada M, Ohtake S. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. JALSG. Haematologica. 2008;93:287-90.
3. Wakui M, Miyazaki Y. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. Int J Hematol. 2008;87:144-51.
4. Nakamura S, Ohnishi K. KIS induces proliferation and the cell cycle progression through the phosphorylation of p27(Kip1) in leukemia cells. Leuk Res. 2008;32:1358-65
5. Zembutsu H, Ohno R. Prediction of risk of disease recurrence by genome-wide cDNA

microarray analysis in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. Int J Oncol. 2007;31:313-22.

## 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
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
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
竹内 仁	急性リンパ性白血病の標準療法法の確立	東北大学医学部・昭和48年卒、医学博士、血液内科	日本大学医学部内科学系血液膠原病内科、血液内科学	教授
伊藤 良和	高齢者白血病の標準治療法の確立	東京医科大学大学院医学研究科・平成2卒・医学博士・内科学専攻	東京医科大学内科学第一講座血液内科学	講師
熱田 由子	臨床試験のデザインおよび生存解析	名古屋大学医学部・平成16年卒・医学博士・予防医学/医学推計、判断学	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学・データ管理、臨床試験デザイン	助教