

研究課題：小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究

課題番号：H20—がん臨床—一般-017

研究代表者：国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長
堀部 敬三

1. 本年度の研究成果

本研究は、全国共同研究組織として設立された日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに小児がんの中央診断システムと臨床研究基盤の整備を行い、その下で小児がん、特に造血器腫瘍の標準治療の確立を目指した質の高い臨床試験を実施してエビデンスを創出し、根拠に基づいた医療の普及を図ることを目的としている。小児がんは、稀少かつ多種の疾患からなり、生存率の向上とともに個々の疾患でリスク別治療法が行われるため、各臨床試験の対象症例発生数は全国で年間30例以下が多い。そのため、臨床試験には長い年月を要する。平成14年度以来、昨年度までに12の臨床試験を実施し、今年度もそれらを継続した。本年10月末時点の登録状況は、表1のごとくであり、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。リンパ腫病理中央診断を415例中368例(88.7%)に実施した。乳児急性リンパ性白血病(ALL)に対する早期造血幹細胞移植の有効性を検証する臨床試験MLL03は、予定通り2009年1月に登録終了予定である。フィラデルフィア染色体陽性(Ph⁺)ALLに対するイマチニブの有用性に関する臨床試験Ph⁺ ALL04は、海外からのイマチニブ連用の有用性の報告や予想以上の初期化学療法の奏効により主要評価項目が評価困難なため試験中止となった。

表1. 研究班で実施中の臨床試験

臨床試験名	対象疾患	登録期間 (年月)	登録 症例数	予定 症例数	IRB承認 施設数
1. ALCL99(国際)	anaplastic LCL	2002.5~(2006. 5)	84	454	132
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~	61	70	153
3. Ph ⁺ ALL04	Ph ⁺ ALL	2004.11~2008.5	44	56	138
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~	210	308	170
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	40	90	105
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	9	48	170
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~	112	124	169
8. AML-P05	小児APL	2006.2~	18	44	131
9. AML-05	小児AML	2006.11~	213	254	150
10. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~	13	73	82
11.HLH2004(国際)	HLH	2006.11~	31	50	107
12. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.12~	5	34	23

(H20.10.31現在)

新たに再発ALLおよびT-ALLに対する各臨床試験、慢性骨髄性白血病(CML)に対する臨床研究の計画書を作成し、次年度に開始予定である。これと並行してALLの微小残存病変(MRD)の免疫学的・分子生物学的手法による検出系の確立を図った。また、新たに前駆B-ALL、若年性骨髄単球性白血病、ランゲルハンス組織球症の臨床試験の検討を開始した。造血細胞移植法の標準化のために施設間較差に繋がる要因分析を開始した。長期フォローアップガイドライン作成の基礎資料として診療体制の実態把握のための調査を行った。小児固形腫瘍の病理中央診断システムを既存の固形腫瘍研究グループと連携して日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が主体となって構築することとし、分子中央診断と合わせて現状把握を開始した。小児臨床試験の質を向上させるため施設訪問監査を今年度は登録数の多い11施設に対して実施した。

2. 前年度までの研究成果

小児造血器腫瘍の臨床研究基盤の整備としてJPLSGを設立し、その下にデータセンター、倫理審査システム、骨髄形態診断・免疫診断・分子診断・病理診断の各中央診断システム、検体保存と研究利用に関する規定の整備を行い、質の高い臨床試験の実施を可能にした。また、日本小児血液学会疾患登録事業と連携した小児造血器腫瘍のWeb登録システムを構築した。これらの基盤の上で国際共同研究を含め急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、乳児ALL、Ph+ ALL等を対象とした12の臨床試験を実施した。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では、割付試験の登録を終了し、R1比較試験においてMTX 3 g/m² 髄注なし群がMTX 1 g/m² 髄注あり群に比べて有効性は同等で安全性が優ることが明らかになった。他の臨床試験は、倫理審査の承認とともに順調に登録数が増加したが、登録終了には至らなかった。また、晩期合併症の把握と予防・治療のために長期フォローアップの現状把握と体制作り着手した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究には国内の大多数の小児がん診療施設および当該患者が参加すると予想されるため、わが国の小児がん医療の標準化および均てん化に直接的に寄与することができる。病理診断をはじめとする中央診断システムを確立することで、臨床試験の質のみならず稀少な小児がん診療の質の向上が期待できる。質の高い臨床試験の遂行により国際評価に耐えうるエビデンスの創出と根拠に基づく医療の確立が期待される。また、こうした研究基盤のもとに今後の国際共同研究の推進も期待される。さらに、予後の把握を含めた小児がん登録データベースの確立にも貢献できるため小児がん領域の医療の動向の把握と政策提言に寄与すると考えられる。

4. 倫理面への配慮

臨床試験はヘルシンキ宣言に則って実施した。日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得るとともに、症例登録には施設倫理審査委員会の承認を必須とし、統一した同意説明文書を用いて文書による同意を得て行った。個人情報保護を厳重に行い第三者による監視の下に臨床試験を実施した。また、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、研究期間を過ぎれば検体を破棄することを記した説明文書を用いて文書による同意を得て行った。

5. 発表論文

1. 堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊 わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態 日本小児科学会雑誌(印刷中)
2. Brugières L, Horibe K, et al. for the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. The impact of the methotrexate administration schedule and dose on the treatment of children and adolescents with anaplastic large cell lymphoma : results of a randomized trial of the EICNHL group. J Clin Oncol. (in press)
3. Tauchi H, Horibe K, et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. Leuk Res. 2008;32(10):1523-9.
4. Fujita N, Horibe K, et al.; Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell

leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):188-92.

5. Shimada A, Horibe K, et al. 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*. 2008;50(2):264-9.

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・血液腫瘍学	臨床研究センター長
鶴澤正仁	小児造血器腫瘍微小残存病変の分子診断システム確立ための研究	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
出口隆生	小児造血器腫瘍微小残存病変の免疫学的診断システム確立ための研究	三重大学医学部・平成 2 年卒・医博・小児科学	三重大学医学部附属病院小児科・小児血液腫瘍学	助教
中川温子	小児造血器腫瘍の病理中央診断システム確立のための研究	名古屋大学大学院・平成 2 年卒・医博・病理学	国立成育医療センター臨床検査部・病理学	医長
林 泰秀	小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	東京大学医学部・昭和 49 年卒・医博・小児血液腫瘍学	群馬県立小児医療センター・小児腫瘍学	院長
堀江 弘	小児固形腫瘍の病理中央診断システムの確立と病理診断の標準化に関する研究	千葉大学医学部・昭和 44 年卒・医博・病理学	千葉県こども病院検査部病理科・病理学	検査部長
大喜多 肇	小児固形腫瘍の分子・細胞遺伝学的中央診断システム確立のための研究	慶應義塾大学大学院・平成 11 年卒・医博・病理学	国立成育医療センター研究所・分子生物学	室長
中川原 章	小児固形腫瘍の中央診断システムに基づく分子遺伝学的予後因子の探索と生物学的リスク分類に関する研究	九州大学医学部・昭和 47 年卒・医博・がんの分子生物学	千葉県がんセンター研究局・分子生物学	研究局長
藤本純一郎	小児がん患者の臨床検体の保存と研究利用システム確立のための研究	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・病理学	副所長
瀧本哲也	小児がん臨床研究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	国立成育医療センター研究所ラジオアイソトープ管理室・小児血液腫瘍学	室長
小田 慈	小児がん臨床研究の監査システム確立のための研究	岡山大学医学部・昭和 51 年卒・医博・小児科学	岡山大学大学院保健学研究科・小児血液腫瘍学	教授
石田也寸志	小児がん患者の長期フォローアップシステム確立のための研究	愛媛大学医学部・昭和 58 年卒・医博・小児血液腫瘍学	聖路加国際病院小児科・小児血液腫瘍学	医長
石井榮一	小児組織球性疾患の標準治療確立のための研究	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分野・小児科学	教授
渡辺 新	小児急性リンパ性白血病の標準的治	秋田大学医学部・昭和 56 年	明和会中通総合病院小児	入院総合

康 勝好	療法の確立に関する研究 乳児白血病の標準治療確立のための研究	卒・医博・小児血液学 東京大学医学部・平成 4 年卒・小児血液腫瘍学	科・小児血液・悪性腫瘍学 東京大学大学院医学系研究科小児医学・小児血液腫瘍学	診療部長 助教
小川千登世	小児急性リンパ性白血病再発例の標準治療確立のための研究	福島県立医科大学医学部・平成 2 年卒・小児血液腫瘍学	聖路加国際病院小児科・小児血液腫瘍学	医幹
森 鉄也	小児悪性リンパ腫の標準治療確立のための研究	北海道大学医学部・平成 2 年卒・医博・小児科学	国立成育医療センター特殊診療部小児腫瘍科・小児血液腫瘍学	医長
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
嶋田博之	小児慢性骨髄性白血病の標準治療確立のための研究	慶應義塾大学医学部・平成 4 年卒・医博・小児科学	慶應義塾大学医学部・小児腫瘍学	講師
真部 淳	若年性骨髄単球性白血病の標準治療確立のための研究	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	副医長
矢部普正	小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療確立のための研究	三重大学医学部・昭和 57 年卒・医博・小児科学	東海大学医学部基盤診療学系再生医療学・小児血液腫瘍学	准教授