

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、そのもとで小児がん、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。本年は新たに再発ALLに対する臨床試験ALL-R08と慢性骨髄性白血病(CML)に対する観察研究 CML-08 を開始した。ALL-R08 では、PCR 法を用いた微小残存病変(MRD)を結果で造血幹細胞移植の適応を決定するとともに、免疫学的手法によるデータの集積を合わせて行っている。今年度の最大の成果は、小児がんを代表する急性リンパ性白血病(ALL)について国内 4 グループで統一治療研究を行うことが合意され、T-ALL および前駆 B 細胞性 ALL(BCP-ALL)についてそれぞれ臨床試験(ALL-T09, ALL-BCP10)が立案されたことである。ともに欧州の BFM プロトコルを基本として、T09 では放射線照射を回避してネララビンおよび L-アスパラギナーゼ頻回投与による治療強化の有用性の検証、BCP10 では、標準危険群での維持療法におけるビンクリスチン+デキサメサゾン強化治療の有用性の検証、中間危険群での L-アスパラギナーゼ頻回投与の有用性の検証、高危険群でのブロック型強化療法の有用性の検証を目的とした試験が計画されている。T09 臨床試験はフルプロトコルが、BCP10はプロトコルコンセプトが完成し、次年度に ALL の全国統一研究の開始が可能となった。これまでに行われた 14 の臨床試験の登録状況は、表1のごとくであり、実対象症例が極めて少ない LLB-NHL03とFM-05と無作為割付試験のB-NHL03 G-CSFを除いて登録ペースは比較的順調である。AML-05 は、低危険群の登録数が少ないために登録期間が延長されている。次年度には、B-NHL03, ALB-NHL03, AML-05, HLH2004 が登録終了になるものと期待される。

表1. 臨床試験の進捗状況

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	2002.6~(2006. 5割付終了)	96	400	135
2. MLL03	乳児ALL	2004.2~2009.1	63	70	152
3. Ph+ ALL04	Ph+ ALL	2004.11~2008.5	44	56	137
4. B-NHL03	Burkitt/DLBCL	2004.11~	291	308	170
5. B-NHL03 G-CSF	進行期B-NHL	2004.11~	52	90	105
6. LLB-NHL03	local LB-NHL	2004.11~	15	48	169
7. ALB-NHL03	進行期LB-NHL	2004.11~	147	124	169
8. AML-P05	小児APL	2006.4~	32	44	140
9. AML-05	小児AML	2006.11~	347	254	158
10. FM-05	AML, CML(BMT)	2006.8~	6	34	25
11.HLH2004(国際)	HLH	2006.12~	50	50	123
12. AML-D05	ダウン症AML	2008.1~	43	73	118
13. ALL-R08	再発ALL	2009.6~	13	157	58
14. CML-08	CML	2009.10~	0	75	9

(H21.11.30現在)

リンパ腫病理中央診断を 5 年間に 462 例(中間報告)で実施し、Group review によるコンセンサス診断を得た 323 例のうち 11 例(3.4%)が不適格例(診断違い)であった。プロトコル変更を要する中間報告からの診断変更例はなかった。NHL の次期臨床試験は、欧州グループと共同研究を推進する予定であり、

B-NHL は米國小児がんグループ(COG)も含めた3極共同臨床試験を計画中である。また、乳児 ALL、Ph+ ALL の次期試験、若年型骨髄単球性白血病、ランゲルハンス組織球症の新規臨床試験の立案を行い、次年度開始を目指している。造血細胞移植法の標準化のためにドナー選択指針、移植前処置法、GVHD 予防法、および早期合併症対策指針の作成に向けた後方視的解析を行った。長期フォローアップのためのガイドライン作成、サマリーの普及に尽力した。小児固形腫瘍の病理中央診断の一元化を図るため国立成育医療センター内に事務局を設置した。今年度これまでに 150 例の小児固形腫瘍の中央診断を実施した。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 14 施設で実施中である。

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。欧州と共同で未分化大細胞型リンパ腫に対してALCL99臨床試験を実施し、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が同等でより安全であることと、ビンブラスチンの維持療法としての1年間投与が再発を遅らせるものの長期生存率に影響を与えないことを明らかにした。乳児 ALL に対する臨床試験MLL03と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の登録が終了し、現在も経過観察中である。他の臨床試験は、現在のオープン中である。また、長期フォローアップガイドライン作成のために診療体制の実態調査を行った。小児がん領域の臨床試験として初めて施設訪問監査を11施設で行った。小児固形腫瘍の病理中央診断システムの枠組みを構築した。

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. 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. 2009

27(6):897-903.

2. Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; on behalf of the Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 52(5):591-5.
3. Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009 145(2):198-206.
4. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 27(24):4007-13.
5. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, Nagatoshi Y, Asami K, Horibe K, Makimoto A, Tsukimoto I. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009 90(4):492-500.
6. Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Hori H, Ito Y, Miyaji R, Oda M, Kato K, Hamamoto K, Osugi Y, Hashii Y, Nakahata T, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia study (JACLS) ALL F-protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):71-8.

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	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	生物学的リスク分類に関する研究 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
原 純一	小児がん臨床研究の質の向上に関する研究	大阪大学医学部・昭和55年卒・医博・小児がん	大阪市立総合医療センター・小児血液腫瘍学	副院長
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・小児血液学	明和会中通総合病院小児科・小児血液・悪性腫瘍学	入院総合診療部長
康 勝好	乳児白血病の標準治療確立ための研究	東京大学医学部・平成4年卒・小児血液腫瘍学	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科・小児血液腫瘍学	科長
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	医長
矢部善正	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
齋藤明子	小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究	東京大学大学院・平成16年卒・医博・内科学/生物統計学	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室・臨床試験の方法論	室長