

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

小児悪性リンパ腫の標準治療の確立

担当責任者 札幌北榆病院小児思春期科 小林良二

研究要旨 小児リンパ腫の本邦における標準治療を確立するために小児白血病研究会、さらに発展して小児白血病リンパ腫研究グループとして治療研究を行いリンパ芽球性リンパ腫においては欧米の報告と異なり病期 III が予後不良であることが明確となった。一方、成熟 B 細胞性リンパ腫においては海外の標準的な治療にて治療成績の向上を望めることが明らかとなった。両者の結果より、今後の我が国の現状に即した治療研究開発を推進する予定である。

A. 研究目的

小児のリンパ腫は小児がん全体の 10%前後と必ずしも多くなく、非ホジキンリンパ腫(NHL)が多くを占め、海外の小児の疫学データとは大きく異なっている。また成人においては、様々な病型があるのに対して小児 NHL ではリンパ芽球性リンパ腫・びまん性 B 細胞性大細胞リンパ腫・バーキットリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫の 4 型で 90%をしめており大きく異なる。このため、本邦の小児悪性リンパ腫の標準的治療の確立が強く求められている。従来の研究で欧米小児との類似点・相違点が明らかとなりつつあり新たな治療研究で予後因子を明らかにすることによりさらなる治療成績の向上、予後良好の症例においては医療費軽減が見込まれる。本研究は小児悪性リンパ腫に対して晩期合併症軽減と高い長期生存率が見込める標準治療を確立するために、治療層別化のための診断体制を含めた臨床研究体制を整備し質の高い臨床試験を実施してエビデンスの創出を図ることを目的とする。

B. 研究方法

従来行われた小児白血病研究会(JACLS)および日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)におけるリンパ腫治療研究(NHL-T98、ALB03、B-NHL03)において治療成績の解析に加え予後因子や治療の安全性を確保するための解析を加えた。

（倫理面への配慮）

本治療研究は研究代表者施設での IRB 審査を受けた後、参加各施設の IRB 審査を行い、さらに患者家族(可能であれば患者本人)の文書での同意の下に行われた。

C. 研究結果

B-NHL03 においては 321 例が登録され 4 年生存率が 92.7%で、4年無イベント生存率が 87.4%であった。進行病期のグループ 3,4 においても 4 年無イベント生存率は、それぞれ 84%、78%と比較的良好な成績が示された。

一方、JACLS NHL-T98 研究では、T リンパ芽球性リンパ腫の病期 III の成績が病期 IV や急性リンパ性白血病に劣ることが示された。すなわち、5 年無イベント生存率が前者は 44.4%であるのに対して後者はそれぞれ 70.0%、70.7%で

あった。このことから本邦の T リンパ芽球性リンパ腫の性質が欧米のものとは異なる可能性も考えられた。

ALB03 研究においてもやはり JACLS NHL-T98 研究と同様に病期 III の成績が劣る傾向があり (5 年無イベント生存率病期 III:70.6%,病期 IV 88.9%)、前述の可能性が示唆された。

D. 考察

小児リンパ腫は本邦における成人あるいは海外の小児と全く同じ病気とは言い切れない部分がある。同様の治療を行っても T リンパ芽球性リンパ腫の病期 III の群は治療成績が改善していない。今後、分子生物学的にもこれらの違いを明確にしていくことが必要である。

E. 結論

治療研究により成熟 B 細胞性リンパ腫においては治療成績の向上を認めた。一方で T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫においては十分とはいえない治療成績である。この海外と本邦との違いを明確にしていくことが治療成績の向上、ひいては国民の福祉の改善につながるものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K. Improved Treatment Results of Children with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study. *Pediatric Blood & Cancer* 61: 1215-1221, 2014

Kobayashi R, Takimoto T, Nakazawa A, Fujita N, Akazai A, Yamato K, Yazaki M, Deguchi T, Hashii Y, Kato K, Hatakeyama N, Horibe K, Hori H, Oda M. Inferior outcomes of stage III T lymphoblastic lymphoma relative to stage IV lymphoma and T-

acute lymphoblastic leukemia: Long-term comparison of outcomes in the JACLS NHL T-98 and ALL T-97 protocols. *Int J Hematol* 99: 743-749, 2014

Tsurusawa M, Gosho M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma *Pediatr Blood Cancer in press*

2. 学会発表

Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Fukano R, Mori T, Kikuta A, Koh K, Imamura T, Saito A, Watanabe t, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsurusawa M. Outcome of 136 Children with Advanced Lymphoblastic lymphoma Receiving an BFM-Type Therapy with Intensified Maintenance: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. 56th Annual meeting of American Society of Hematology

Fukano R, Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, Mori T, Mitsui T, Mori T, Mitusi T, MOri T, SaitoMA, Watanabe T, Ohshima K, Fujimoto J, Nakazawa A, Kiyokjawa N, Kobayashi R, Horibe K, Tsurusawa M. The Clinical Features and Prognosis of Early T-Cell Precursor Subtype of Lymphoblastic Lymphoma in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study. 56th Annual meeting of American Society of Hematology

Osumi T, Sekimizu M, Mori T, Fukano R, Koga Y,

Ueyama J, Tanaka F, Ohki K, Mitsui T, Mori T,
Sunami S, Kada A, Saito MA, Horibe K, Koh K,
Komada Y, Kosaka Y, Ohshima K, Nakazawa A,
Tsurusawa m, Kobayashi R, Adachi S.
Differentiating Burkitt Lymphoma from Burkitt -
like Lymphoma in Pediatrics: Report from the
Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study
Group B - NHL03 Study. 56th Annual meeting of
American Society of Hematology

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

