

survival (5年)は93%と改善した。これらの結果から、治癒率でみる限りLow-Risk B群にはIRS-IIIのVA療法は充分ではなく、IRS-IVのVAC療法が標準的治療と考えられた。しかし、IRS-IVのVAC療法はほとんどの症例に不妊をもたらすCPAの投与量が用いられていることを考慮すると、71%か概ね不妊を免れながら生存するIRS-IIIと無病生存率の高かったIRS-IVの間に至適な治療が存在するものと考えた。以上から、JRSGはLow-Risk B群に対して、VAC療法8クール(CPA 2.2g/m²、24週)+VA療法8クール(24週)のレジメンを選択した。

Intermediate-Risk群

本リスク群に対する成績として、その大部分を占める中間危険群胎児型の3年無病生存率はIRS-IIIでは72%、IRS-IVでは75%であった。IRS-IVにおいて治療成績の明らかな向上はみられなかったもののIRS-IVでVAC療法の治療強度を増すことで治療期間の短縮が可能であったとも考えられた。IRS-IVのVACレジメンは前述の如く、大線量の照射とCPAに代表される抗癌剤の晩期障害を不可避のものとする問題を含んでいる。しかし、現時点ではIRS-IVの成績を上回る報告がみられていない。また、VAC療法はその優れた点として、アトリアマイシンなどによる心筋障害、シスプラチンなどによる腎障害等の晩期障害を回避できていることかあげられる。

以上から、JRSGは現時点で最も信頼できる治療成績と毒性が明らかとなっている

IRS-IVレジメン(VAC療法)を基本的に採用することとした。しかし、放射線の線量に関しては、化学療法と手術の結果により減量を行うIRS-Vの規定を妥当と考えて取り入れた。

また、Intermediate-Risk群の治療は予後の改善および合併症、晩期障害の軽減の点で更なる洗練を必要としていることは明らかであるため、一部の限定施設を対象に多剤併用化学療法を基本としたパイロトスタディを行うこととした。

5 臨床試験のあり方についての問題点

横紋筋肉腫のわが国における発生数は明らかではないが、大阪府の地域別がん登録から推計される年間発生数は98例であった。しかし、横紋筋肉腫は他の悪性腫瘍と異なり、その発生部位および組織型が多岐に渉ることから、全体を均質な集団として扱うことができないという特徴をもつ。IRSGのリスク群分類に従えば4つのサブグループに分けられ、各々に対して異なる治療法が選択されている。わが国に当てはめると発生する全ての症例が登録されたと仮定してもそれぞれの群には年間10-30例程度の症例数となる。このような少数の集団に対する臨床試験の標準的デザインは未だに確立されておらず、どのような試験デザインを用いて、評価するかは今後の課題である。

D 考察

横紋筋肉腫治療を考える上で、わか国独自の基礎となるべきデータは乏しく、欧米とくに最大の研究組織である米国 IRSG の成績をその基礎とせざるを得ない。また、後方視的に集められたわか国の成績ではほとんどの危険群において IRSG に劣ると報告されていることから、全国に統一された治療法を行うためには、まず IRSG に準じた治療を選択せざるを得なかった。今後は治療過程の厳格なモニタリングを通して、次代の治療に向けての基礎となるデータの蓄積を行い、わか国としての rationale を持った治療法の確立を目指す必要がある。

E 結論

全国で統一された治療法を行うべく日本横紋筋肉腫スタディグループ (JRSG) が組織され、横紋筋肉腫の治療法を標準化する

試みを行ったか、各施設独自の経験をもとにした「治療方針」を捨て、歩み寄った「統一された」化学療法に同意を得るためには大きな困難が伴った。本研究では諸外国の過去の研究による成果と問題点を検討し、その成果を導入して横紋筋肉腫の臨床研究を考案する上での科学的な手がかりとした。

F 健康危険情報

該当事項なし

G 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究 「小児固形悪性腫瘍の新規診断治療開発を目指した
特異的なキメラ遺伝子の細胞生物学的研究」

分担研究者 杉本 徹 京都府立医科大学小児科学教室教授

研究要旨 PAX3-FKHR 陽性横紋筋肉腫は予後不良であり、
その検討は診断と治療方針決定に不可欠である。

A 研究目的

胞巣型横紋筋肉腫に特徴的な染色体転座 $t(2,13)(q35,q14)$ 、 $t(1,13)(p36,q14)$ に起因するキメラ遺伝子 PAX3-FKHR、PAX7-FKHR が同定された。欧米ではそれらの発現の有無による予後の検討かなされ、PAX3-FKHR 陽性例が比較的予後不良であるとの中間報告がなされているか、本邦での解析の報告はない。我々は、横紋筋肉腫症例の腫瘍組織中のキメラ遺伝子の発現と予後との関係を検討し、治療指針に役立てることを目的とする。

B 研究方法

我々は、横紋筋肉腫症例の腫瘍組織、骨髄、採取末梢血幹細胞液中のキメラ遺伝子の発現を RT-PCR 法で検討し、その結果と予後との関係を検討した。

C 研究結果

検索し得た横紋筋肉腫 35 例中、PAX3-FKHR 陽性は 9 例であった。陽性 9 例の施設病理診断は、胞巣型 4 例、胎児型 2 例、亜型分類不明 3 例であった。陽性例 9 例中予後が判明しているのは 4 例であった。2 例が早期に再発死亡し、1 例は治療終了後に局所再発し再寛解。1 例は治療終了、寛解を維持している。陰性例は 26 例で、施設病理診断は、胞巣型 3 例、胎児型 7 例、未分化肉腫 5 例、亜型分類不明 4 例、横紋筋肉腫疑い 7 例であ

った。予後の判明している 7 例中、未分化肉腫の 2 例は死亡したが、残りは治療中ないしは寛解を維持している。

D 考察

PAX3-FKHR 陽性横紋筋肉腫は予後不良であり、その検討は診断と治療方針決定に不可欠であると考えられる。

E 結論

横紋筋肉腫の治療方針決定にはキメラ遺伝子 PAX3-FKHR の検討は必須である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1 細井 創、杉本 徹 横紋筋肉腫 白木和夫、前川喜平監修 小児科学 第 2 版 東京 医学書院、1203-1207、2002
- 2 細井 創、家原知子、近江園善一、杉本 徹 横紋筋肉腫診断法の最新知見— 病理組織化学的診断法— 小児外科 34 429-433、2002
- 3 中瀬葉子、細井 創、勝見良樹、加納 原、杉野由里子、三沢あき子、松本良文、家原知子、橋田哲夫、大塚拓治、杉本 徹 自家末梢血幹細胞移植による double megatherapy を施行した傍髄膜胞巣型横紋筋肉腫の 1 例 小児がん、39 (2)、133-、2002

厚生労働省科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班

分担研究者 角 美奈子 国立がんセンター中央病院 放射線治療部医長

研究要旨 放射線治療の高精度化および複雑化により実施内容を把握するためには、より専門的な知識が必要となっている。小児肉腫に対する至適治療の確立には、治療の一端を担う放射線治療の標準化および適切な実施が必要となっている。放射線治療の精度の向上は、有害事象の軽減と治療効果の向上には必要欠くへからざる項目であり、臨床試験における適切な治療の実施か、日常臨床における治療全体の質の向上に直結することが期待される。

A 研究目的

小児肉腫に対する至適治療の確立には、治療の一端を担う放射線治療の標準化および適切な実施が必要となっている。本研究は、有害事象の軽減と治療効果の向上を目指し、多施設共同臨床試験における放射線治療の標準化を図ることを目的とする。

B 研究方法

放射線治療を含む多施設共同臨床試験に関し、欧米の臨床試験を review し、本邦での実施に必要な放射線治療の問題点を検討した。特に現在臨床応用が進行している三次元放射線治療をとりいれたガイドライン作成を、臨床試験が計画されている小児肉腫に関し検討した。

C 研究結果

放射線治療は 1895 年のレントゲンによる X 線の発見にはじまる放射線の医学利用の代表として、手術 化学療法とともに腫瘍治療の一環として、放射線生物学・物理

学の研究および治療技術 装置開発を重ねている。

その特徴である以下の 3 点が小児の治療に関しては特に重要と考えられる。

- 1 機能・形態の温存
- 2 治療対象部位の制限が少ない
- 3 合併症を有する患者など対象患者の制限が少ない

しかし、これらの特徴は局所制御率のさらなる向上と有害反応のさらなる軽減かあってこそ、臨床においてその有用性を発揮すると考える。その方法論として放射線生物学の進歩は分割照射方法・放射線増感剤と防護剤 chemoradiation の研究により成果をあげ、一方で放射線物理（工）学は小線源治療 粒子線治療 三次元照射の開発および進歩をもたらした。

三次元放射線治療（3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT）は、放射線腫瘍医の追及する理想を CT や MRI、PET などの放射線診断学と治療装置に関するテクノロジーの進歩が支え、実現した治療方

法である。その応用と成果は重要臓器に囲まれた、従来の二次元放射線治療では正常組織の有害反応ゆえに放射線治療にとり困難が多かった領域、脳腫瘍・頭頸部腫瘍や骨盤内腫瘍などの治療でまずその成果が報告され、諸臓器の治療でその応用が進行している。

小児の臨床試験においても、放射線治療の標準化と品質管理は計画された治療が適切に施行されていることの評価を含め、臨床試験の質を管理するうえで重要な鍵となっている。

全ての治療が意図とおりに計画され、施行されることを保証するために放射線治療に関しては治療計画の用語が統一された。すなわち、放射線治療にかかわる照射範囲の決定においては ICRU Report62 にしたかい対象を決定していくことが標準化されつつある。Protocol の記載内容もこの規定に従うことで、共通の理解を成立させることに成功している。

本研究は、臨床試験における放射線治療の記載に関して共通認識をもって実行可能な内容とし、その実施状況を把握検討することにより適切な治療の実施を企図することを目的としている。さらに、問題点を抽出し解決することにより、より高精度な最適化された放射線治療の普及を、小児領域において実現することを目指すものである。

3D-CRT の普及に従い、臨床試験の放射線治療に関する記載は大きく変化を遂げた。3D-CRT とは、“薄い間隔で撮像された複数枚の CT 画像に基づいて、正確なターゲット領域 (CTV PTV) とリスク臓器 (organs at risk OAR) の幾何学的配置を決定し、それらを画像処理した種々の三次元画像を用い

たうえで、適切な三次元線量計算に基づく正確な放射線治療計画”とされている。従来の放射線治療が“照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する”のに対し、“ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから、計算された三次元画像を利用することによって、照射方向や照射門数を決定する”ように、治療計画は大きな変化を遂げた。さらに、強度変調放射線治療 (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT) では“ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義 (prescribe) した後に、治療計画装置によって最適な照射方法を決定する”こととなり、望ましい線量分布の実現が治療計画装置の進歩により可能となりつつある。

3D-CRT は、ターゲットへの線量の集中を可能とし有害反応の軽減をもたらすのが、総線量の増加により局所制御率の向上が望みうる領域においては局所制御率をも期待させることとなっており、小児領域の放射線治療においても、その応用がすすめられている。

D 考察

放射線治療における品質管理は現在発展途上にあり、ことに医学物理士などの専門職の少ないわが国においては、日々の放射線治療の精度管理を含めた QA/QC に十分な保証を行うことが難しい現状がある。本研究では、小児の臨床試験における放射線治療の品質管理において、最低限必要な事項を確実に実施し、その内容を漸次更新していくことにより、より高度な治療技術が臨床応用可能となることを目指している。放

放射線治療の精度の向上は、有害事象の軽減と治療効果の向上には必要欠くへからざる項目であり、臨床試験における適切な治療の実施か、日常臨床に直結する分野においては治療全体の質の向上に直結することか期待される。

E 結論

現在立案中の臨床試験において、放射線治療が適切かつ評価可能な状態で実施できるよう、ガイドラインを策定することは、3D-CRT の概念を適切にガイドラインに取り込む事により可能と考えられる。とくに、照射体積に関する用語の統一は、研究者ごとの概念の齟齬を減少させ、客観的に評価可能な治療計画の立案を可能とすることか期待される。さらに、実施される放射線治療の内容に対し、protocol に規定された内容が適切に実施されているかの評価を行うことにより、治療の質の向上につながる事か期待される。

F 健康危険情報

該当事項なし。

G 研究発表

1 論文発表

手島昭樹、井上俊彦、角美奈子、他
日本 PCS 作業部会 医療実態調査研究による放射線治療施設の基準化（案）の検証。
日本放射線腫瘍学会誌、13 175-179、2002
角美奈子 放射線治療最前線-放射線治療のEBM-非小細胞肺癌。日本医学放射線学会雑誌 62(5) 188-193、2002
Uno T, Sumi M, Ikeda H, et al Subgroup of Lung Cancer JP

Radiation therapy for small-cell lung cancer results of the 1995--1997 patterns of care process survey in Japan Lung Cancer 35(3) 279-285、2002

2 学会発表

The Patterns of Care Study for Non-small Cell Lung Cancer Treated with Radiation Therapy in Japan, Age Analyses

American Society of Clinical Oncology, 38th Annual Meeting
May 18-21, 2002
Orlando, Florida, USA

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫に対する外科治療の開発」

分担研究者 草深竹志 大阪大学大学院医学研究科 小児外科 助手

研究要旨 横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫における外科治療の開発を行なうにあたり、まず本邦での外科的治療の現状を把握する目的で日本小児外科学会評議員に対し外科治療に関するアンケート調査を施行した。結果として施設間にあるいは個々の外科医に方針や手技に関わる多くの点で違いが見られ、それぞれの違いについていずれか適当であるかの評価も現在では容易ではないと考えられた。これらの問題を解決しより治療成績を向上させるために、外科的関連分野の専門医の参加のもとに外科治療ガイドラインを策定中である。これを全国レベルの多施設共同研究に参加する施設に対してこれを提供することにより、前方視的な症例の蓄積が可能となり、エビデンスに基づいたより適切な外科治療法の開発と、集学的治療における外科治療の役割と有用性が明らかになることが期待される。

A 研究目的

小児に発生する固形腫瘍のなかでも横紋筋肉腫を中心とした肉腫に関しては、本邦における成績は未だ満足のできるものではなく、特に進行例におけるそれは米国のものに比して劣っている。現行の治療は施設ごとに方針に違いがあるものと考えられるが、治療成績改善のためには、症例の蓄積に基づいた治療法の評価と選択が必要であり、全国的に施行される臨床研究が望まれている。実際の治療に際しては、化学療法、放射線療法、さらに外科治療を駆使した集学的治療が行われる。このなかで外科治療は、診断に関わる組織採取ならびに根治的な病変切除という欠かせざる役割を担っている。しかし小児に発生する肉腫の発生部位は多岐にわたり、切除に際しては臓器や器官の

機能性を犠牲にせざるを得ない場合や、美容的事項が大きな問題となることも多い。さらに病期、組織型、年齢などにより予後に違いが見られることから、こうした要因に応じて病変の切除範囲や、リンパ節の廓清領域 サンプリングの要否などを考慮する必要性もある。また集学的な他の治療との組み合わせの中で、外科治療をとの時点で行うかというタイミングについてもその指針を示すことが求められる。

この様な現状と問題点を鑑み、本研究では現時点で最も適切と考えられる具体的な外科治療方針を策定し、前方視的に症例を蓄積する。こうして集積される結果をもとに、より適切な外科治療法を開発すると共に、集学的治療における外科治療の役割と有用性を明らかにする。また これらの

作業に先立ち現行での本邦における外科的治療の実態をより正確に把握するために日本小児外科学会評議員を対象とした外科治療に関するアンケート調査も施行する。

B 研究方法

横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫に対する外科治療の開発を目指した作業の一貫として、日本小児外科学会評議員 421 名を対象として、外科治療に関するアンケートを行なった。進行度、発生部位のことなる 2 例のサンプルケースに対して計 10 項目からなる質問を行なった。

また、アンケート結果をふまえて、より適切でコンセンサスの得られる外科治療ガイドラインの策定を行なう。この際には世界的にこの分野で症例経験数、登録数において先行している米国で用いられているものについて研究を行ない参考として用いる。

(倫理面への配慮)

本研究では外科治療ガイドラインの策定後、全国レベルの多施設共同研究に参加する施設に対してこれを提供し、前方視的な症例の蓄積を行なうことを予定している。このガイドラインに示された外科治療は集学的治療の一端をなすが、この際患者さんに対しては文書と説明により現在の横紋筋肉腫に対する一般的治療法とその成績を示したうえで、本研究に参加の意志を確認する。参加施設は予め本研究への参加と説明及び同意文書については夫々の倫理委員会における承認を得る。また研究への参加の有無が患者さんの治療にとって不利益を及ぼさないこと、承諾はいつでも取り消すことか出来ることを文書及び口頭で説明を行い

承諾を得る。承諾書の形式、内容については当該施設の倫理委員会て予め審査をうける。

C 研究結果

日本小児外科学会評議員を対象としたアンケートに関しては、142 名 (33.7%) から回答を得た。

大腿部に発生した臨床的に所属リンパ節転移を認めないとしたサンプルケース 1 に関しては、1) 術前カンファレンスの施行について、2) 初回手術の切除範囲について、3) 所属リンパ節に対する扱いについて、また 4) 初回手術で組織学的遺残を認めた場合の再切除について、の 4 項目の質問を行なった。

1) については 82% がカンファレンスを行なうとの結果で大方の一致をみたが、以降の 2)、3)、4) 質問については、2～4 種の選択肢に関して 10% から 48% の選択があり、それぞれの回答に分散がみられた。

後腹膜に発生し局所進展度が高く、また肺に遠隔転移を疑うとしたサンプルケース 2 に関しては、1) 原発巣に対する初回手術について、2) 初回手術時の局所リンパ節の取り扱いについて、3) 肺転移巣に対する外科的取り扱いについて、4) 2nd look operation の要否について、5) 2nd look operation の時期について、また 6) 2nd look operation の内容について、の 6 項目の質問を行なった。

1) については 83% が生検を行なうということ、3) については生検は行なわない (88%) ということで、また 4) については 2nd look operation はおこなう (91%) ということで大方の一致をみた、2)、5)、6) の質問については 2～4 種の選択

肢に関して 13%から 60%の選択があり、それぞれの回答に分散がみられた。

外科治療ガイドラインについては、腫瘍の発生部位が身体の様々な部位におよび、また部位により組織型や予後に違いが見られることから、小児外科医、整形外科医、泌尿器科医、形成外科医など関連診療科の専門医の参加のもとに現在策定中である。

D 考察

日本小児外科学会評議員を対象としたアンケート結果からは、多くの質問において各施設あるいは各外科医においてその方針や、考え方、手技に違いがあることか把握された。それぞれの違いについていずれか適当であるかについて簡単にコンセンサスを得ることは困難であると考えられる。またエビデンスに基づいた評価もそのようなデータが集積されていない現在では容易ではない。しかしこのような治療法に関して意見の分散がみられ、また成績に満足できるものかない疾患においては、病変の切除範囲や、リンパ節の廓清領域・サンプリングの必要性などの指針や、また集学的な他の治療との組み合わせの中で、外科治療をとの時点で行うかというタイミングについての指針を示すことが求められる。

現在、各関連分野の専門医の参加のもとに外科治療ガイドラインを策定中であるが、これは腫瘍の発生部に応じた最も適切と考えられる具体的な外科治療方針を記載するよう試みられている。策定後には全国レベルの多施設共同研究に参加する施設に対してこれを提供することにより、前方視的な症例の蓄積が可能となる。もちろん質の高い

データコントロールが求められるか、このようにして得られたデータの集積から、エビデンスに基づいたより適切な外科治療法の開発と、集学的治療における外科治療の役割と有用性が明らかになることが期待される。

E 結論

横紋筋肉腫を中心とした小児肉腫における外科治療に関しては、本邦における現状は、施設間にあるいは個々の外科医に方針や手技に関わる多くの点で違いが見られる。これらの問題を解決し、より治療成績を向上させるためには、現時点で最も適切と考えられる具体的な外科治療方針を策定し、前方視的に症例を蓄積することが重要であると考えられる。またこうして得られたデータが、さらに適切な外科治療法の開発とその有用性を明らかにする上で大きな貢献をすると期待される。

G 研究発表

1 論文発表

横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート調査
日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) 日小外会誌 38, 792-796, 2002

2 学会発表

なし

F 知的財産権の出願 登録状況

なし

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究「ユーイング肉腫に対する集学的治療の成績と今後の問題点」

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学大学院医学研究科細胞再生 移植医学講座 教授

研究要旨 ユーイング肉腫は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。欧米では 1980 年前半から多施設共同研究が開始され、現在では 5 年生存率が約 70%に達している。我が国では、1996 年から任意団体である小児 PBSCT 研究会によって、ユーイング肉腫を対象に大量化学療法を併用した集学的治療のコホート研究が行われた。我が国の本研究の成績の追跡調査を行い、我が国の治療成績の把握と問題点の抽出を行った。

A 研究目的

1996 年から任意団体である小児 PBSCT 研究会によって、ユーイング肉腫を対象に実施された集学的治療成績の後方視的追跡調査を行い、我が国の治療成績および今後の問題点を明らかにする。

B 研究方法

対象は 1996 年 4 月～2002 年 9 月までに 26 施設から登録された 53 名中で、そのうち評価可能な患者は 42 名である。内訳は Ewing 肉腫 20 名、PNET15 名、Askin 腫瘍 7 名である。診断時年齢は 9 か月～27 歳、原発部位は胸壁 10 名 (24%)、骨盤 9 名 (21%)、傍脊椎（縦隔 頸椎・腰椎）7 名 (17%)、長管骨 7 名 (17%)、その他（肺腎 頭頂骨・など）9 名 (21%)。診断時遠隔転移例（肺・リンパ節）は 9 名 (21%) である。

化学療法は小児 PBSCT 研究会プロトコールに準じて行った。すなわち VCR 20 mg/m² (day1, 8, 15), THP-ADM 40 mg/m² ×2 (day1, 2), CPM 22 mg/m² (day1), VP-16 120 mg/m² ×5 (day21~25), IF02 8 g/m² ×5 (day21~25) を術前 2 コース、術後 3 コース、局所放射線照射 (50Gy/25f) 期間中に ActD 600 μg/m², CPM 600 mg/m² を 2 コース併用。PBSC 採取は VP-16+IF0 施行後に行い PBSCT の前処置は原則として H1MEC (VP-16 200mg/m² ×4 CBDCA 400mg/m² ×4 L-PAM 90 mg/m²) を用いた。

一連の治療計画のなかで VCR/THP-ADM/CPM のコースが規定通り行われなかった患者は 5%、VP-16/IF0 のコースが規定通り行われなかった患者は 14%であった。局所照射が規定通り行われなかった患者は 19%であった。外科手術に関しては一期的切除例が 10 名、切除不能例が 4 名、未切除例が 4 名であった。評価可能な患者 42 名のうちで抗腫瘍効果が観察できた新の評価可能な患者は 24 名であった。今回これらの患者を対象に治療内容に関して解析した結果、CR 例(壊死

C 研究結果

CR 例(壊死

率 90%以上)は化学療法のみでは 62.5%、化学療法+局所照射では 87.5%と局所照射を併用した患者の予後が良好であった。ちなみに PR 例(壊死率60%以上90%未満)は化学療法のみでは 12.5%、化学療法+局所照射では 12.5%、NR 例(壊死率60%未満)は化学療法のみでは 25%であった。治療関連副作用として尿細管性アシトシスを含め Grade3 の腎障害が 7%、二次がん(急性白血病)が 1 名に認められた。

診断時に遠隔転移のある患者の無病生存率は 16.7%で遠隔転移のない患者では 35.9%であった。腫瘍が完全に切除された患者の無病生存率は 60.2%で不完全あるいは切除不能の患者では 23%であった。原発部位の違いによる予後は骨盤または傍脊椎で不良であった。PBSCT 併用大量化学療法は 29 名に診断後 12 ヶ月(4~20 ヶ月)に行われているか、今回の解析結果からはその有用性については不明である。

D 考察

全体的には初期治療抵抗症例、診断時からの遠隔転移症例、巨大腫瘍で外科切除不能症例などは予後不良でありさらに強力な治療が必要であるが、治療効果の程度によっては不要な局所照射を避けることも必要と考えた。また、治療関連副作用が高かったことから、今後は薬剤の使用量などについても検討が必要であると考えた。

今回の治療成績を検討してみると欧米と比較して、併用薬剤の種類には相違がないにもかかわらず、成績が極めて不良である。その要因の一つとしては、研究体制が未整備なため、専門家による手術や放射線照射を含む集学的治療が十分に機能していなかった事が推察された。このため、今後はしっかりと研究デザインを立案し統一された治療レジメンとガイドラインに基づいた集学的治療による研究を推進すると

同時に、わが国の本症に対する治療研究の基盤整備を進めることが不可欠である。

今回の臨床研究から学んだ反省点は研究デザインが不確実であったことに加え、研究計画書のプロトコール運用手順が不明瞭であったこと、症例登録票の記載内容が不十分であったこと、さらにはデータの収集、解析が不確実であり有害事象の報告システムも確立していなかったことなど数多くあげられる。

今後は、米国で行われている臨床試験の標準的化学療法レジメンの確立やデータ管理の方法を積極的に取り入れ、わが国の研究者指導による臨床試験の模範になる活動を目指すべきである。具体的には本症に対する集学的治療体制の構築、質の高い研究者指導臨床試験の実施、さらには臨床試験に沿ったトランスレーショナルリサーチの遂行が不可欠である。

E 結論

我が国のユーイング肉腫の治療成績は、大量化学療法を併用した集学的治療法を用いても依然不良であり、今後は治療方針と同様に臨床試験の方法論を含めた包括的な精度管理が必須であると考えられる。

F 健康危険情報

上記の通り、治療関連副作用として Grade 3 の腎障害が 7%、二次がん(急性白血病)が 1 名に認められた。

G 研究発表

(論文発表)

Mugishima H, Tsuchida Y, Kaneko M et al Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors Journal of Pediatric Hematol Oncol 24(2) 94-100, 2002

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「ユーイング肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立」

分担研究者 横山良平 国立病院九州かんセンター整形外科医長

研究要旨 ユーイング肉腫に対する至適治療の確立を目的とした前方視的臨床試験を行うためのプロトコール作成を目的として、資料収集・解析を行った。これを基に整形外科的治療の標準化を目的としたガイドラインを作成した。

A 研究目的

欧米に比べて立ち遅れているユーイング肉腫に対する治療研究体制の確立、それによる治療成績の向上を目的とする。その中で、局所治療の重要な位置を占める整形外科的治療の標準化を図る。

B 研究方法

前方視的臨床試験プロトコールの合理的根拠を得るために、1970年以降の国内外の主要な135文献とMuenster大学小児科Juergens教授より恵与されたCooperative Ewing Sarcoma Study (CESS) 86の登録ならびに解析データ、およびEuropean Intergroup CESS (EICESS) 92の中間解析データをレビューした。また現在進行中のプロトコールとして、NCI (National Cancer Institute)のwebsite上のPDQより得られた、米国で進行中のChildren's Oncology Group (COG)のプロトコールと、Muenster大学小児科のPaulussen博士よりアクセスの許可を頂いて得られたEURO-E W I N G 99のフルプロトコールを参照した。

C 研究結果

ヒンクリスチン、トキソルヒシン、シクロフォスファミト、アクチノマイシン D、イフォスファミトおよびエトポシトを用いた化学療法と適切な局所治療により、診断時に遠隔転移がない症例の5年無病生存率は50~60%に達し、COGからの最も新しい報告では、72%の5年累積生存率および69%の5年無病生存率が達成されていた。

局所治療は、切除が可能な部位では腫瘍を周囲の健常組織とともに一塊として切除することであり、もし切除断端に腫瘍が露出した場合や、十分な健常組織で覆うことができなかった場合には放射線を追加照射する、解剖学的に切除が不可能な部位においては放射線照射を行うことであり、この内容にしたがって整形外科ガイドラインを作成した(資料6 p78)。

D, E 考察および結論

日本においても、ヒンクリスチン、ドキノルヒシン、シクロフォスファミト、イフォスファ

ミトおよびエトポシドを用いた化学療法と手術、放射線を適宜組み合わせた局所治療を骨格とする臨床試験プロトコールの作成し、全国規模で共同研究をすることが急務である。

F 健康危険情報

該当事項なし

G 研究発表

- 1 横山良平, 石井猛, 荒木信人, 吉川秀樹, 高山順, 内田淳正 日本における Ewing 肉腫 / Primitive neuroectodermal tumor 治療の現状
日本小児がん学会雑誌 37 497-501, 2000
- 2 横山良平, 松原央, 牧本敦, 大平睦郎 小児悪性骨 軟部腫瘍治療後の四肢・脊柱変形と機

能予後 日本小児がん学会雑誌 39 177-181, 2002

3 Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Takayama J, Ohira M, Yokoyama R, Beppu Y, Takaue Y

Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy Pediatric Hematology and Oncology 20 201-210, 2003

H 知的財産権の出願 登録状況

該当せず

III 分担研究報告その2

(小児がん多施設共同臨床研究の基盤整備)

- 1 小児がん多施設共同臨床研究の質的向上のための研究体制の確立
国立がんセンター中央病院 牧本 敦
- 2 臨床試験プロトコール審査, 臨床試験モニター, データ解析
東京慈恵会医科大学 浦島 充佳
- 3 病理中央診断およびトランスレーショナルリサーチ体制の確立
国立成育医療センター研究所 秦 順一
- 4 小児がん臨床試験における倫理指針の確立
聖路加国際病院 細谷 亮太
- 5 小児がん臨床試験における国際協力体制の構築
鹿児島大学医学部 河野 嘉文

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究
分担研究「小児がん多施設共同臨床研究の質的向上のための研究体制の確立」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医員

研究要旨 小児がん領域の多施設臨床研究の質的向上のために「小児がんデータセンター」、「臨床試験審査委員会」、「効果安全性評価委員会」という三本柱の設立準備を行った。小児がんデータセンターは国立がんセンター内に設立し、専任のデータマネージャーを雇用して体制整備を完了した。臨床試験審査委員会は、日本小児がん学会の臨床研究評価委員会と手順を共有して活動する方針である。効果安全性評価委員会については、そのメンバーおよび活動内容について考察を行っている段階である。

A 研究目的

質の高い臨床試験遂行のためには、ヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCP に沿った臨床試験を行える環境を構築する必要がある。既に高い実績をあげている日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の組織を参考に、小児がん臨床試験の基盤となる三本柱（データセンター、臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会）を確立し、小児がん臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することを目的とする。

B 研究方法

1 小児がんデータセンターの設立

臨床試験から得られるデータを集積し、クリーニングし、解析を行うためのデータセンターを国立がんセンター内に、JCOG とは独立に設立した。

当該研究補助金および臨床研究実施チーム事業補助金、ヒューマンサイエンス財団による治験体制整備支援事業の助成金を利用して、ハード、ソフトの整備、および人材確保を行い、活動を開始した。

2 臨床試験審査委員会の設立

具体的な臨床試験プロトコルの倫理性と科学性を第三者的に審査する機関であり、実際に試験に参加する施設・医師から独立した第三者で構成されることが望ましい。この観点から、当該研究班発足時に既に動きのあった日本小児がん学会（河敬世理事長）の臨床研究評価委員会と協力して活動することによって、公正さを保つこととした。

3 効果安全性評価委員会

従来の自主研究では認識度の低かった委員会であるが、臨床試験が始まってからその妥当性

をモニターする役割を担い、臨床試験の倫理性を確保するための重要要件のひとつである。前述の JCOG における効果安全性評価委員会の役割は以下の 4 点であり、小児がんの特性を考慮した形でこの委員会を作り上げる必要がある。

- 1) 各試験における中間解析の評価
- 2) 上記を受けてのプロトコル改正
- 3) 定期的なモニタリングレポートの発行
- 4) 急送報告および通常報告義務のある有害事象の検討

主任研究者は、3 カ月に一回開催される JCOG 委員会および運営委員会にオブザーバー参加し、これらのシステムを実際に見学し、効果安全性評価委員会のあり方に関する考察を行った。

C 研究結果

1 小児がんデータセンターの設立

国立がんセンター内に設立したデータセンター (JCOG とは独立) に、本研究補助金を用いて、専任の事務取扱者 1 名、3 名のデータマネージャー、1 名のシステム担当者を雇用し、次に掲げる活動を開始した。

- (1) NPO 日本臨床研究支援ユニットの見学および実際のデータマネージメント作業参加による研修
- (2) 「進行横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救済を併用した大量化学療法第 II 相試験」のプロトコル・CRF 作成およびデータベース作成
- (3) 「小児小円形細胞肉腫に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」を医師主導治験として行うための法的要件の学習、手順書作成、製薬メーカーとの打ち合わせ会議への出席

(4) 班会議および作業部会会議、メーリングリストへの参加

さらに、平成 15 年 1 月の臨床研究実施チーム事業の開始後、若手医師 3 名、CRC 候補者 3 名がこの活動に加わっている。

ハード面は、施設が既に所有していたコンピュータに加えて、ヒューマンサイエンス振興財団による治験体制整備支援事業の助成金を利用してシステム拡張を図り、さらに(株)ヒューマンネットに委託して当該システムの最適化を行った (p36 の図)。実際に臨床試験のデータベースの構築に関しては、統計ソフトウェアの SAS をエンジンとして(有)電助システムスの開発したデータベース管理ソフト DEMAND を使用して、データセンターと同社との協力の上でカスタマイズを進めている。

2 臨床試験審査委員会の設立

日本小児がん学会 (河敬世理事長) の臨床研究評価委員会と協力し、臨床試験の審査手順 (案) を作成 (資料 4、p58)、検討した。当該研究班で運用予定である「進行横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救済を併用した大量化学療法第 II 相試験」プロトコルコンセプトは、この日本小児がん学会臨床研究評価委員会の第二回会議で検討され、暫定承認を受けた。

さらに、このプロトコル審査時に検討すべき問題点を明らかにし、プロトコルを読んで試験の重要性を理解するための情報収集を十分に行うこと、を目的に、牧本班作業部会 (p37、p53 参照) 内にプロトコル検討小委員会を形成し、臨床試験審査を補助することとした。

3 効果安全性評価委員会

上記の臨床試験審査委員会と同様、第三者的

評価が原則であるため、小児がん領域のようにその分野のほとんどの研究者が全ての疾患別臨床試験に関わるような状況では、その委員会メンバーの構成に苦慮することが判明した。この解決法として、他の小児領域またはがん領域の厚生労働省研究班との協力体制を構築することが考えられるため、次年度以降の協力実現を目指して2つの研究班と協議を開始した。

また、有害事象の報告に関しては、まず、テータセンターがこれを取りまとめ、急送報告の必要性のある重篤な有害事象はリアルタイムに研究代表者と当該委員会へ報告して判断を仰ぐが、通常報告に関しては6カ月に一回のモニタリングレポート提出時に定期的に検討することにより、当該委員会メンバーの負担を最小限にとめられると考えている。

(倫理面への配慮)

本分担研究内容そのものか、臨床試験の倫理性を確保するための具体的な対策であるため、改めて記載する必要はないと判断し、割愛する。

D 考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものかほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者

的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができていなかった。

このような状況を鑑み、倫理性と科学性の保証された質の高い臨床試験を複数同時進行させるためには、各自研究グループか共同利用可能な共通の臨床試験基盤を作り上げることであると考え、本研究を進めてきた。

現時点では、小児がんデータセンターの体制整備は完了した。臨床試験審査委員会は、日本小児がん学会の臨床研究評価委員会と手順を共有して、具体的な活動を開始した。効果安全性評価委員会については、その活動内容についてまだ考察を行っている段階であるか、各々の臨床試験に関しては3-4名の委員を指名し、段階的に手順を確定していく予定である。

当該研究班で予定している三つの臨床試験の実施を通してこれらの基盤を運用し、その経験のフィードバックにより、さらに具体的な改善が得られるものと考えている。

E 結論

小児がん領域において、質の高い臨床試験を複数同時進行させるために必要な基盤として、臨床試験の倫理性と科学性を保証するための三本柱であると考えられる「テータセンター」「臨床試験審査委員会」「効果安全性評価委員会」の整備を行った。平成15年度より、具体的臨床試験を開始するに当たってこれらの基盤を実際に運用していく予定である。

F 健康危険情報

なし。

G 研究発表

論文発表

- 1 Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al
Possible benefits of high-dose chemotherapy
as intensive consolidation in patients with
high-risk rhabdomyosarcoma who achieve
complete remission with conventional
chemotherapy *Pediatr Hematol Oncol*
2003,20(3) 201- 210
- 2 Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al
Meningoencephalitis caused by
methicillin-resistant *Staphylococcus*
aureus in a recipient of allogeneic
peripheral blood stem cell transplantation
Bone Marrow Transplant 2003,31(1) 65-67

学会発表

- (1) 小児悪性腫瘍領域における取り組み（シン
ポジウム「エヒテンス収集のための小児多施設
共同臨床試験の推進」）
牧本 敦
第29回日本小児臨床薬理学会 於東京
平成14年9月19日、20日
- (2) 薬事法改正に伴う医師主導治験への取り組
みについて 悪性腫瘍領域より
牧本 敦、高上洋一
第29回日本小児臨床薬理学会 於東京
平成14年9月19日、20日
- (3) 固形がんに対するミニトランスプラントの
現状と将来（シンポジウム「細胞療法 現時点
での治療成績と今後の展開」）
牧本 敦
第11回日本組織適合性学会 於川越市

平成14年9月24日、25日

- (4) 固形腫瘍および小児腫瘍に対するミニ移植
（シンポジウム）

牧本 敦、峯石 真、上 昌広、他
第25回日本造血細胞移植学会総会
於大阪市 平成14年10月24日、25日

- (5) Protracted CPT-11の使用経験—毒性と有
効性の評価—

細野 亜古、牧本 敦
第18回日本小児がん学会 於九州
平成14年11月28日、29日

- (6) Tandem自家末梢血幹細胞移植を施行した
Ewing肉腫/PNETの8例

牧本 敦、横山良平、細野亜古、他
第18回日本小児がん学会 於九州
平成14年11月28日、29日

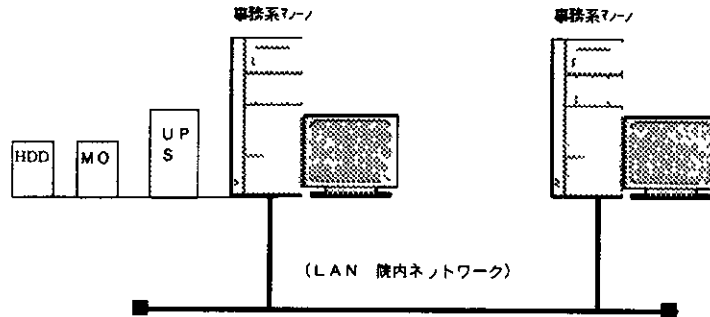
- (7) 小児血液腫瘍領域における取り組み（シン
ポジウム「小児臨床試験の現況とこれから」）

牧本 敦
第23回日本臨床薬理学会年会 於大阪市 平
成14年12月10日、11日

- ## H 知的財産権の出願 登録状況
- なし。

データセンター システム構成

事務系マシーン 院内ネットワーク接続



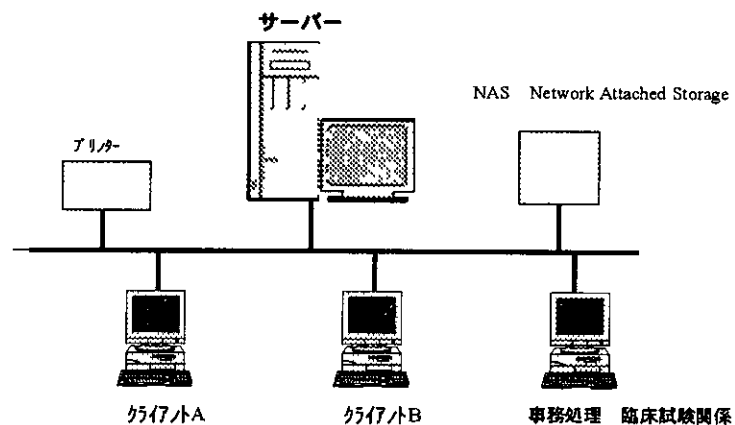
OS Windows XP

周辺機器追加におけるシステム最適化

ネットワーク設定 院内ネットワーク 最適構成

アプリケーションソフトウェアの最適化設定

独立系臨床試験データシステム構成 サーバー&クライアント



OS サーバ Windows 2000 Server クライアント Windows 2000 Pro

ソフトウェア 統計用ソフト SAS 臨床試験データ管理ソフト DEMAND

ネットワーク接続ストレージ (ファイルサーバ) NAS (Network Attached Storage)

分担研究報告書

小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究

分担研究 「臨床試験プロトコール審査、臨床試験モニター、データ解析」

分担研究者 浦島 充佳 東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室 講師

研究要旨 第1回班会議(平成14年10月5日)の際、「質の高い小児がん多施設臨床試験を実施しうる基盤の構築」を推進するため、運営委員会の活動を補助する目的で若手実力派医師の有志を募り作業部会を結成した。その後2回の会合を持ち、作業部会の規約(案)を作り、具体的な活動として、データセンターおよび各種委員会の手順書作成、プロトコールコンセプトならびにプロトコールの予備審査を補助することとした。

A 研究目的

小児がんの臨床試験基盤であるデータセンター、臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会における各種手順を確定すると同時に、具体的なプロトコールの評価を通して臨床試験の要件を学習し、小児がん臨床試験における将来のリーダーを育成することを目標に「牧本班作業部会」を結成した。

B 研究方法

第1回班会議(平成14年10月5日)の際、「質の高い小児がん多施設臨床試験を実施しうる基盤の構築」のため、運営委員会の活動を補助する目的で有志を募り作業部会を結成することが決定された(資料3、p53)。その後、2回の会合を持ち、メーリングリストの設立、作業部会の規約(案)の作成、臨床試験審査の手順書のたたき台作り、等

を行った。今後、データセンターおよび各種委員会の手順書作成、プロトコールコンセプトならびにプロトコールの予備審査を補助していくこととした。

C 研究結果

2回の作業部会会合およびメーリングリストにおいて、以下の事項に関する議論を重ねた。

- (1) データセンターによる臨床試験参加施設の相互モニタリングの具体的手順
- (2) 臨床試験審査委員会プロトコールコンセプト審査手順のたたき台作成(資料4 p58)。
- (3) プロトコールコンセプト予備審査としてのプロトコール検討小委員会の結成および作業手順の作成。
- (4) 小児がん領域の適応外使用解決法の模索。