

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 細井 創 京都府立医科大学小児科学教室講師

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がなされ、*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が、本邦での大規模な解析の報告はない。横紋筋肉腫症例の腫瘍組織中のキメラ遺伝子の発現を解析し、層別化治療に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

全国の施設から依頼を受け、送付された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 法で解析し、その結果と予後との関係を予備調査として検討した。

C. 研究結果

1. 47 症例の腫瘍、骨髄、転移リンパ節、PBSC 等の *PAX3-FKHR*、*PAX7-FKHR* を RT-PCR を用いて検索した。*PAX3-FKHR* は 9 例に陽性を、*PAX7-FKHR* は陽性例を認めなかった。

2. *PAX3-FKHR* 陽性横紋筋肉腫例は、治療の終了した 8 例中 4 例が死亡し、死亡例は全例が超大量療法後早期に再発していた。生存例でも再発などで侵襲的手術を要するものがあつた。

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、リスク別層別化診断と治療方針決定に不可欠であると考えられ、横紋筋肉腫を対象とした前向き研究の科学性保持のためには、当該キメラ遺伝子の検査を含めた精密な診断確定が必要である。

この目的のために、国立成育医療センターに遺伝子診断を含む小児固形腫瘍中央病理診断センターおよび検体バンクを設立し、中央診断体制を整えつつある（この具体的内容に関しては、分担研究報告 VI-3 および資料 VII-5 を参照のこと）。

#### E. 結論

*PAX3-FKHR* 陽性横紋筋肉腫は予後不良であり、その検討は、リスク別層別化診断と治療方針決定に不可欠であると考えられた。今後、この遺伝子検査を導入した中央診断体制を整備する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 杉本 徹、近江園善一、細井 創. 特集「小児医療-最近の進歩-」小児固形悪性腫瘍の治療の進歩. 京都府立医科大学雑誌 112 (4) : 211-221, 2003.
2. 細井 創、杉本 徹. 特集「横紋筋肉腫」諸外国における横紋筋肉腫治療の現況—とくに IRS グループスタディの運営組織と最近の結果について—. 小児外科 35(1) : 13-20, 2003.
3. 牧本 敦、細井 創. 横紋筋肉腫. 小児内科 35 (増刊号) : 1265-1272, 2003.

#### H. 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 「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系研究科 小児外科 助手

研究要旨 小児における肉腫等の腫瘍に対する外科治療を開発するにあたり、日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)にて作成された統一プロトコールでの使用を目的として、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した。治療前の Staging、初回手術時に得られた所見にもとづく Grouping、さらにその双方から判断される JRSG リスク分類についての規定を示すとともに、種々の身体部位や年齢層に発生し、異なる組織型をとり得る横紋筋肉腫について、発生部位やリスク分類に応じた外科治療戦略を考える上での指針となるものである。一方、進行神経芽腫に対する外科治療として、導入化学療法と大量化学療法(HDC)を先行して遠隔巣への治療効果を最大とした上で、最後に局所治療としての根治手術を行う戦略についての検討を行った。

A. 研究目的

小児に発生する肉腫のなかでも主たるものである横紋筋肉腫に関しては、その治療成績の向上を目的として、全国的に展開する臨床研究が計画され日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)が設立された。実際の治療は化学療法、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が、この中で外科治療は、組織採取など診断に関わる事項と根治的病変切除という重要な役割を担う。しかし横紋筋肉腫の発生部位は多岐にわたることから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、美容上の事項が大きな問題となることも多く、また病期、組織型、年齢などの因子によっても予後に違いがみられる。こうした種々の要因のために、適切な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、またその他の治療との組み合わせの中での外科治療施行のタイミングなどについては、これらの判断や決定に苦慮する場合がある。

本研究では、これら外科的治療に関わる諸事項について、関連分野の専門医の参加のもとに現時

点で最も適切と考えられる具体的な治療指針を策定することを目的とした。

また一方、その他の重要な小児腫瘍である進行神経芽腫については、その最終的な予後は遠隔転移巣のコントロールの是非によっても左右される。このことを重視して導入化学療法から大量化学療法(high dose chemotherapy: HDC)までを手術による中断なく施行してかかる病巣への治療効果が最大となるようにした上で、最後に根治手術を行う戦略も提唱されてきた。ここではこうした戦略についての考察や、今後の方向性について検討することも目的とした。

B. 研究方法

JRSG 内の 16 名の外科関連分野の専門医（小児外科 8 名、整形外科 5 名、泌尿器科 2 名、頭頸部外科 1 名）により、JRSG にて行う臨床研究の、診断ならびに治療のプロトコールに用いる外科治療指針について策定した。具体的には既に米国で採用されている同様のプロトコールを参考として、まず、治療前の Staging、初回手術後の

Grouping について検討し、治療法選択の根拠となる JRSRG リスク分類が得られるようにした。また、総論的に外科治療に関する一般的事項について説明を行うとともに、各部位別の腫瘍に関しては、実際の外科治療を施行するにあたってより具体的な方針が理解される様、原発部位ごとに生検、根治手術、リンパ節に対する取り扱い等についての説明を試みた。

進行神経芽腫例については、大阪大学において 1993 年以降の 10 年間に治療された症例のうち、根治的外科手術が HDC の後に行われた 6 例を中心に全体の治療法や手術法について検討を行った。これら 6 例中 3 例は MYCN 増幅症例であった。

### C. 研究結果

横紋筋肉腫に対する外科治療指針の治療前の Staging については、原発部位がその分類上主要な因子であり予後良好部位（眼窩、傍髄膜を除く頭頸部、膀胱・前立腺を除く泌尿生殖器、胆道）と予後不良部位（膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、肝臓）に分けることが明記された。生検を含む初回手術後に術中所見と病理所見から判定される Grouping については、領域リンパ節転移の有無の判定や切除断端の所見の判定が重要であること、脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在する場合や、胸膜播種、腹膜播種を伴う場合には Group IV として扱うことが明記された。また、身体各所に発生し得る腫瘍の原発部位について、それぞれの範囲や領域についての定義を示し、さらに各原発部位に対応する領域リンパ節についても詳細にこれを示した。

外科治療に関する一般的事項としては、病理医との連携による切除標本の扱い方や検索事項の内容を示すとともに、診断と病期決定に果たす外科的役割の重要性が強調された。また、治療上原発巣摘除の可否が予後に関連するとの仮説のもとに、こうした局所コントロールが外科治療の重要な役割であると位置づけるものの、腫瘍の完全摘除が組織の形態や臓器の機能を著しく損なう

場合には、これらの温存を優先して外科治療の内容と、施行の時期を検討するとの指針を示した。

横紋筋肉腫の発生部は多岐にわたるため、原発部位に応じた外科的治療の指針が必要であったが、各分野の専門医により部位に伴う特異性に留意して指針が示された。頭頸部、傍髄膜では、化学療法・放射線療法後に整容的、機能的側面に考慮した上での全摘手術が可能であるとされ、眼窩については、生検のみで以後は化学療法・放射線療法で治療し、眼球摘出は再発例に適応とするとされた。膣・子宮については、まず化学療法を先行した後に手術を行うが、膣遠位側の病変では子宮・卵巣は温存し、子宮の病変では卵巣・膣遠位側は温存するなど骨盤内臓全摘術等は不要であるとされた。傍精巣の病変では高位精巣摘出術を行うとし、腫瘍生検やいかなる様式の腫瘍散布もこれを避けることとされた。また、10 歳以上の症例では全例で後腹膜リンパ節廓清を行うこととされた。膀胱・前立腺では膀胱機能温存を目標として治療され、保存的治療で腫瘍縮小効果が見られる限りは骨盤内臓器全摘術や膀胱全摘術は見合わせるとされた。すなわち化学療法・放射線療法にて腫瘍が画像上限りなく縮小したと考えられたならば、そのまま経過を見ることを第一選択とし、機能温存が見込まれる膀胱部分切除により根治性が期待される場合にはこれを施行することが推奨された。しかし、保存的治療が終了した後も臨床的寛解に至らない場合や早期に治療抵抗性を示す場合には積極的な根治手術を考慮するとされた。四肢原発の場合には、リンパ節や遠隔の転移頻度が高く、組織型も予後不良の頻度が高いため、これらについての検索にはより注意を要するとされた。初回手術である程度の四肢の機能障害を被っても完全摘除を行うことが推奨され、また臨床的にリンパ節転移がないものでも積極的な領域リンパ節の廓清が必要であるとされた。

大阪大学において治療された神経芽腫症例のうち、根治的外科手術が HDC の後に行われた 6 例については、いずれも 3-6 クールの導入化学療法

の後、引き続いて TEPA 800mg/m<sup>2</sup>、LPAM 280mg/m<sup>2</sup> からなる HDC を施行され、その回復後に根治手術が施行されていた。全例骨を中心とした遠隔転移を有していたが、HDC 後には画像上遠隔巣は消失しており、原発巣に対する腫瘍縮小効果も著明であった。後腹膜リンパ節転移についても同様であった。手術に際しては原発巣の摘出とともに初診時に認められていたリンパ節転移の範囲については広く廓清を行う根治手術を施行した。摘出標本の病理所見では、全例で原発巣の一部に生存腫瘍細胞を認め、廓清組織のリンパ管内にも腫瘍細胞を認める症例も見られた。6 例とも根治手術に施行により全治療を終了しており、治療経過中に放射線治療は全く行われなかった。治療終了後 1 年 3 か月～10 年を経過しているが、全例とも無病生存を続けている。

#### D. 考察

本邦での現行の横紋筋肉腫に対する外科治療に関しては、昨年度に報告した日本小児外科学会評議員を対象としたアンケート調査の結果が示す通り、施設間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。今回策定された外科治療指針によりこれらの問題に改善が得られることが期待され、また内容に関しても現時点では最も適切と考えられるものが示されている。しかしこれととも、本邦における横紋筋肉腫の症例数は少ないこともあり、多数例のエビデンスに基づいた十分に確立されたものとは言い難い。今後は JRSJG における臨床研究の一環として、外科治療に関しても登録を行い、詳細な内容の検討とともに症例を積み重ね、より適切な外科治療法を開発し、その有用性を示して行く必要がある。

進行神経芽腫の治療に関しては、一施設の極少数例の検討ではあるが、導入化学療法と HDC を一連の治療として行い、最後に根治手術による局所治療を施行する戦略を試み、治療が完遂された 6 例では全例で無病生存が得られている。この治療戦略の有用性を示唆する結果ではあるが、こうし

た概念の治療においても、具体的には HDC の内容や、外科治療の内容、さらに放射線治療の併用の是非などについて異なる option が考えられる。本研究で示した外科治療は、広範囲リンパ節廓清をとまなうものの局所放射線治療は全く行わないものであった。切除標本には一部に残存する腫瘍細胞を認めこうした外科切除が必要であったことも示唆している。今後、こうした広範囲廓清の必要性や、局所放射線治療を併用してこれに代わる治療効果を得ることが可能かなどを考慮しつつ臨床試験を進めて行くことも必要かと思われる。

#### E. 結論

小児肉腫や進行神経芽腫の適切な外科治療の開発にあたり、横紋筋肉腫では施設や個々の外科医の間での治療法の選択や手技に関わる違いを解決し、より良い治療効果を期待して外科治療指針を策定した。また、進行神経芽腫においては、導入化学療法と HDC を一連の治療として行い、最後に根治手術による局所治療を施行する戦略を示した。今後、双方の腫瘍でさらに症例が蓄積され、より有効で適切な外科治療の開発に結びつくことが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文発表)

橋井桂子、窪田恵子、金 智裕、草深竹志、他 当院における腹部原発 INSS4 期神経芽腫に対する大量化学療法を用いた治療戦略. 小児がん in press.

(学会発表)

草深竹志、米田光宏、黒田征加、他 小児悪性固形腫瘍における大量化学療法を併用した集学的治療.

第 103 回日本外科学会定期学術集会  
於札幌 平成 15 年 6 月 4～6 日

H. 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 「小児がん治療における放射線治療の最適化」

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** 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である。本研究では小児肉腫に対する放射線治療の質の検討と、protocol に則した治療の実施を進めることを目的としたシステムの構築を検討した。多施設共同臨床試験における安全性の確立と適切な治療の実施が、日常臨床における放射線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である。本研究では小児肉腫に対する放射線治療の質の検討と、protocol に則した治療の実施を進めるためのシステムの構築を目的とした。

**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、現在進行中または終了した欧米の小児に関する臨床試験を 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（3D-CRT）をとりいれた放射線治療規定作成を、臨床試験計画が進行中の小児横紋筋肉腫に対し検討した。

**C. 研究結果**

横紋筋肉腫の治療は、1970年代より集学的治療が積極的に進められており、臨床試

験の結果による治療成績の改善が進められてきた分野の一つである。Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Groupにより計画されてきた。集学的治療の経過では、放射線治療は、化学療法との併用薬剤の変化とともに総線量の軽減が図られた。総線量および分割方法の検討では、IRS-IV では Group III において 50.4 Gy の通常分割照射と 59.4 Gy の多分割照射(1.1 Gy、1日2回照射)が比較検討された。Donaldson らの報告では、failure-free survival および overall survival とともに通常分割照射と多分割照射で有意差を認めていない。現在進行中の IRS-V では、1日1回 1.8Gy/回の通常分割照射が採用された。新たに IMRT を含む 3D-CRT が推奨されており、小線源治療や陽子線治療を含む正常組織の線量を軽減した放射線治療が放射線治療ガイドラインに取り入れられている。IRS-V 放射線治療 Guidelines において、正常組織の耐容線量と Dose Volume Histogram による評価が必要な正常組織が

明示されている。

そこで、現在わが国で臨床試験計画が進行中の“進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第 II 相試験”において、IRS-V 放射線治療 Guidelines を反映した放射線治療規定の作成を行った。臨床試験の安全性を確保することを目的に、治療開始時期や総線量および 1 回線量に関する記載を明確化し、protocol にリスク臓器の耐容線量および DVH の必要性を記載した。

放射線治療の品質保証に関しては、従来のわが国における臨床試験では十分な配慮がなされてきたとはいえない。近年、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では、放射線治療品質保証センター(RTQAC)を設立し、放射線治療の品質管理・品質保証活動を行っている。すなわち、登録全症例に対し放射線治療開始後早期の段階と、治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を実施した。治療開始早期の評価は各施設での放射線治療計画が protocol 規定通りになされたかどうかをチェックし、問題点を早期にフィードバックすることを目的としている。治療終了後の評価は、実際の治療が正しく行われたかをチェックし、その後の登録症例に対してフィードバックすることを目的とする。RTQAC は各臨床試験の放射線治療研究事務局とともに、資料を用いて、症例ごとの放射線治療に関して protocol が遵守されたかどうかを評価している。ここで得られた結果は定期的なモニタリングとして報告されている。

小児の臨床試験における放射線治療の品質保証活動は、わが国では例がない。“進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹

細胞救援療法を併用した大量化学療法の第 II 相試験”においては、放射線治療研究事務局を設置し、総線量および 1 回線量に関する protocol の遵守状況を検討することとした。

今後、①病巣部を示す診断画像②治療方法を示す情報としての線量分布図③照射体積を示す情報④照合画像⑤照射録⑥DVH などの評価による、品質保証活動の可能性を検討予定である。

#### D. 考察

小児の悪性腫瘍において、放射線治療の技術的進歩により応用範囲が拡大し、有害事象の軽減を目指したさまざまな試みが行われている。小児に対する放射線治療は、リスク臓器の線量に細心の注意を払った治療が実施されるべきであり、さらに有害事象の経過観察が長期に必要である。今後、線量分布の最適化による治療成績の向上と有害事象の軽減や、分割照射方法の検討、化学療法や手術との併用の工夫に関する evidence の蓄積が求められている。

放射線治療における品質保証活動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品質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保証において、最低限必要な事項を検討し、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標としている。放射線治療の質的向上は、有害事象の軽減と治療効果の向上には必要欠くべ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が、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が期待される。

#### E. 結論

小児の放射線治療に関する多施設共同臨床試験の実施における安全性の確立と、臨床試験における適切な

治療の実施は放射線治療規定の策定と規定の遵守に関する評価が重要と考えられる。

今後、臨床試験の進行に平行して、放射線治療の品質保証活動の状況を検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文発表)

Sugiyama H, Teshima T, Ohno Y, Inoue T, Takahashi Y, Oshima A, Sumi M, Uno T, Ikeda H; Japanese PCS Working Subgroup for Lung Cancer: The Patterns of Care Study and Regional Cancer Registry for non-small-cell lung cancer in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1005-12.

Tateishi U, Hasegawa T, Miyakawa K, Sumi M, Moriyama N: CT and MRI features of recurrent tumors and second primary neoplasms in pediatric patients with retinoblastoma. *Am J Roentgenol.* 2003 Sep;181(3):879-84.

Uno T, Sumi M, Sawa Y, Teshima T, Hara R, Ikeda H, Inoue T; Japanese PCS Working Subgroup of Lung Cancer: Process of care and

preliminary outcome in limited-stage small-cell lung cancer: results of the 1995-1997 patterns of care study in Japan.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 1;55(3):626-32.

(学会発表)

The patterns of care study for non-small cell lung cancer patients treated with radiation therapy in Japan: comparison of the process between 1995-1997 survey and 1999-2001 survey. Sumi M, Uno T, Ikeda H, Teshima T, Inoue T, Sawa Y, Suzuki Y. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 45th Annual Meeting, October 19-23, 2003

## 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

#### IV. 神経芽腫プロジェクトに関する分担研究報告書

1. 小児がん臨床試験における外科治療ガイドラインと  
評価システムの構築ー進行神経芽腫グループスタディを中心にー  
筑波大学医学群臨床医学系小児外科 金子 道夫
2. 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン  
ー横紋筋肉腫と神経芽腫に関してー  
国立成育医療センター小児腫瘍科 熊谷 昌明

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 「小児がん臨床試験における外科治療ガイドラインと評価システムの構築  
—進行神経芽腫グループスタディを中心に—」

分担研究者 金子 道夫 筑波大学臨床医学系 小児外科 教授

**研究要旨** 現時点で進行神経芽腫の全国的なグループ・スタディは、98年に策定されたいわゆる98プロトコールが施行されている。初期の寛解導入率は良好だが、その後の再発再燃をいかに防ぐかが、課題であった。そこで、初期治療と大量化学療法を期間の延長なく短期集中で施行し、その後に手術・放射線療法を施行することにより、寛解率向上と再発減少を期待し、また、ほぼ同一時期に行う手術による摘出標本で初期治療の評価を行うというコンセプトで、施設限定型の第II相臨床試験を準備中である。

A. 研究目的

モデルケースとしての「進行神経芽腫に対する第II相試験」の実行を通して、小児がんの臨床試験における局所治療の位置づけ、特に手術治療の時期・術式の相違が効果に与える影響を調査し、切除標本等による治療効果の客観的評価の方法論を構築し、臨床試験結果に基づいた外科治療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

1. 進行神経芽腫に対して、日本の標準治療として行われている98レジメンの集計結果から、現在の進行神経芽腫治療の妥当性を検証する。
2. 研究グループの話し合いにより、将来の神経芽腫治療開発の方向性を決め、それに基づいて具体的な臨床試験計画の作成作業を行う。

C. 研究結果

1. 現在の治療成績について

進行神経芽腫に対して、現在は1998年に改訂されたいわゆる98プロトコールによる治療が行われ、年に2回集計報告がなされている。これはシスプラチンを含んだ初期治療98A3レジメン6コースの間に腫瘍切除が行われる。さらに0-4コースの地固め療法の後、多くの患者では大量メルファランを中心とした前処置の後に自家造血幹細胞移植が行われる。初期治療と手術で68%の患者が完全寛解に入り、総計88%がいったんは部分寛解ないし完全寛解となる。この初期治療は有効性が高いが、臨床試験に取り入れる際の問題点は以下の通りである。

- 1) 作用が非常に強いこと
- 2) 施設ごとプロトコールの改変が多いこと、
- 3) 全身放射線照射の有無を含めて幹細胞移植の前処置がまちまちなこと

2003年9月の集計では41施設から163例が登録され、解析可能な適格例は147例であった。

このうち 26 例は効果不十分、副作用で継続困難、治療拒否などで脱落し、プロトコルを完遂できたのは 121 例であった。現在 48 例が死亡し、そのうち腫瘍死は 28 例で再発に対する治療症例を含め、20 例が治療関連死であったこのうち、初期治療に関連する死亡は 6 例であった。

34 例が現在治療中、65 例治療終了後であり治療成績はこの治療困難な進行神経芽腫としては比較的良好的な治療成績である。病期別では病期 3 の 2 年無増悪生存割合が 66% と不良であった。これは施設判断で治療を軽減するケースに再発例がみられたことに主因がある。N-myc 増幅のない病期 3 は治療の軽減化を目指しているが、規定以上に軽減化する傾向がありこれは許容されない。患者の 85% 以上を占める病期 4 では 2 年 progression free survival が 71% で病期 3 よりむしろ良かった。この治療法の導入により予後不良といわれた N-myc 増幅例の治療成績が向上し、N-myc 増幅は重要な予後因子ではなくなりつつある。逆に N-myc 非増幅例の治療成績向上は容易ではなく、現時点で非増幅例の有意な治療成績向上は得られていない。今回、前処置に全身放射線照射を併用したか否かで治療成績を比較したが、有意な差はみられなかった。

初期治療 98A3 の問題点の 1 つに第 1 クールでの重篤な合併症の出現が上げられる。初期治療による非腫瘍死は 6 例であるが、そのうち 5 例は第 1 クールで起こった。2 例が R S 肺炎、1 例がアスペルギルス肺炎、3 例が敗血症・DIC であった。R S 肺炎は冬季で、1 例は 8 ヶ月の乳児例で投与量は減量されており、特殊例と考えられた。同様にアスペルギルス肺炎が 1 クール目で起こることもきわめて異例と考えられた。3 例の敗血症のうち 1 例は腫瘍量が極めて多い末期症例であった。

## 2. 今後の治療開発方針と次期臨床試験

臨床試験のデザインにおいて、今後の 10 年の治療開発の方向性を見越した計画が必要と考え、10 カ年計画を策定した。これに関しては、資料 VII-3 を参照されたい。この大枠の中で、平成 16 年度には新たな臨床試験を組むべく、4 回にわたりプロトコル検討委員会を開催し、現プロトコルの問題点を討議し、施設限定型の臨床試験デザインを追求した。

初期治療 98A3 の有効性は高く評価されたが、骨髄抑制が遷延し、規定通りの初期治療の完遂が困難で、施設の判断での軽減化が広く行われた。さらに、一過性腎毒性が 30% の症例でみられ、これはその後の移植時の合併症の増加と密接に関連していると考えられた。そこで初期治療の遂行可能性を考慮に入れた改訂案をまとめた。

これは初期治療レジメンの問題点と考えられたので、新規の臨床試験のためにとどまらず、初期治療も変更することにした。すなわち大量療法の際の合併症と密接に関連し、かつ 98A3 レジメンでは総量  $725\text{mg}/\text{m}^2$  と多いシスプラチンを減量することとした。また、dose intensity とともに dose density を高め、短期に大量療法まで持つてゆくため、初期治療はこれまでの 6 回を 5 回とした。

新たな臨床試験では治療対象を全身に転移をした病期 4 とし、転移巣の完全なコントロールを目指して、はじめに初期治療から幹細胞移植まで期間を厳守して施行し、局所療法すなわち手術と放射線治療は幹細胞移植を伴う大量療法後に行う治療方式の評価を行うこととした。

局所療法は施設間で術式、手術時期、術後の化学療法再開の時期などにばらつきが多かった。そのため、治療の均質性を保つことが困難であった。放射線治療にも同様のことがいえた。今後はこれらを治療の最後にもってくることにより、局所療法の意義がより明らかになるとも

に、摘出腫瘍の状態と再発の関連をきわめて明瞭に示すことが可能性とある。さらに、初期治療と大量化学療法を連続して治療することにより、治療密度を増し、治療の均一性をより高め、臨床試験としての科学性をより担保することが可能である。

大量化学療法は従来ばらつきの大きな要素となっていたが、これを統一することにした。全身放射線照射 (TBI) を施行するか否かは特に意見の大きく分かれるところであった。98 プロトコルでは TBI の有無で差が認められなかったこと、ドイツからも同様な新たなエビデンスが出されたこと、TBI の有用性の根拠となった米国で今は TBI を行わない治療が行われていることから、当初は TBI を施行する方式で意見の統一が図られたが、結局、後障害の明らかな TBI は行わないことで意見の一致を見た。

1 クール目での死亡例が多かったことから、1 クール目は シクロホスファミド を1日とする減量案が出された。しかし、初期治療全体で見るとかなり減量されており、これ以上の減量は治療成績を下げる恐れがあり、performance status に大きな問題がなければ通常量で投与することとした。

#### D. 考察

1月に行われた拡大プロトコル検討委員会において、初期治療レジメン、大量化学療法+幹細胞移植の基本案の一致が得られた。大量化学療法の後に局所治療を行う新たな治療方式を、施設限定型で、かつ牧本班によるデータセンターを用いた厳密な第2相試験を行うことが了承された。初期治療の間に局所治療を行う現行の治療方式は、当初、ガイドライン治療として行い、新たな第2相試験のコントロール群とする予定であったが、より高度のエビデンスレベルを目指してこれも同様な臨床試験として行うこ

ととなった。さらに、次の臨床試験にむけて大阪大学を中心に preconditioning の新たな pilot study を行うことが承認された。以上の結果、進行神経芽腫の治療研究体制の基礎作りがほぼできたと考えられる。その実現にむけて、財政基盤、データセンター、中央病理診断の体制作りを急ぐとともに、プロトコルの作成作業に着手した。このスタディが成功すれば、次のステップとして小児固形腫瘍領域で念願の randomized clinical trial (RCT) が現実化する。この基盤の完成により、新たな治療法や治療薬の臨床導入が神経芽腫のみでなく、小児固形腫瘍全体で遂行可能となるので、今後10年間で正念場となるという認識で臨床試験の成功に向けて邁進する。

#### E. 結論

進行神経芽腫を対象とした長期の治療開発計画を策定し、その大枠の中で新たな臨床試験を計画し、デザインを決定した。手術タイミングを治療の最後に位置づけることで、化学療法の dose-density を高め、有効性を上げる、という仮説を証明する目的である。この治療方針は、同時に化学療法、手術療法などに係るバイアスを排除し、それぞれの治療コンポーネントの治療効果を推測するにも適している。次期臨床試験をベースに質の高い臨床試験を積み重ねる事で、本研究の目的である神経芽腫治療における手術治療開発に貢献できると期待される。

#### F. 健康危険情報

上記 C. に記述の通り、1998 年以降に国内で治療された進行神経芽腫例の後方視的研究の結果、全 163 例 (解析可能 147 例) 中、20 例に治療関連死亡を認めた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Araya N, Kaneko M, et al. Cooperative interaction of EWS with CBP selectively activates HNF4-mediated transcription J Biol Chem 278(7):5427-5432, 2003.

Kuroiwa M, Kaneko M, et al. Continuous versus intermittent administration of human endostatin against xenografted human neuroblastoma. J Pediatr Surg 38(10):1499-1505, 2003.

Yoshino N, Kaneko M, et al. Diagnostic significance and clinical application of chimeric genes in Ewing's sarcoma. Biologica and Pharmaceutical Bulletin 26(5):585-588, 2003.

Nakanishi Y, Kaneko M, et al. Tissue-engineered urinary bladder wall using PLGA-collagen hybrid scaffold: A comparison study of collagen sponge and gel as a scaffold. J Pediatr Surg 38:1781-1784, 2003.

Isobe K, Kaneko M, et al. Expression of the human telomerase reverse transcriptase in pheochromocytoma and neuroblastoma tissue. Endocrine Journal 51(1):47-52, 2004.

Hiyama E, Kaneko M, et al. High expression of telomerase is an independent prognostic indicator for poor outcome in hepatoblastoma. Br J Cancer (in press)

福島 敬、金子道夫、他：  
進行神経芽腫幼児例における DNA/RNA 迅速診断の有用性と白金製剤を含まない多剤併用療法の有用性について  
小児がん 40(4):578-581, 2003.

中尾朋平、金子道夫、他：  
上咽頭癌の2小児例  
小児がん 40(4):600-606, 2003

金子道夫、平井みさ子：  
日本における進行神経芽腫の治療成績  
小児外科 36(1): 11-15, 2004

H. 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「小児がん臨床試験における毒性評価ガイドライン  
-横紋筋肉腫と神経芽腫に関して-

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 小児腫瘍科 医員

**研究要旨** 小児がんの治癒率を向上させた最も大きな要因は、支持療法の洗練に支えられた抗がん剤治療の強化である。しかし、いまだに予後不良である進行神経芽腫、横紋筋肉腫に対して現在用いられている抗がん剤の用量はほぼ限界まで強化されており、そのため、化学療法の各コースの急性合併症、あるいは抗がん剤の蓄積毒性による腎障害、性腺障害、聴力障害などの晩期障害を避けることができない。このような疾患に対する臨床試験では、従来成人に対する安全性の基準を当てはめることが妥当であるか否かが、治療計画の立案において問題となった。われわれはこれまでに報告された両疾患における重篤な合併症・晩期障害と治療法・治癒率を検討することにより両疾患の治療における安全性の許容範囲を考察し、治療プロトコールに反映させた。

A. 研究目的

強化された化学療法により達成された横紋筋肉腫、進行神経芽腫の治癒率の向上と、そのために生じている合併症のバランスを検討し、毒性および安全性の観点から治療の最適化を行う。

B. 研究方法

わが国および欧米の治療レジメンにおいて、これまでに報告されている治癒率、それに伴って生じている合併症、予測される晩期障害、および科学的に許容され得る重症度を検討する。

C. 研究結果

1. 各疾患の治療における合併症、晩期障害およびその原因

【横紋筋肉腫】

1) 骨髄抑制と感染症

原因：ビンクリスチン（VCR）、アクトキノマイシンD（Act-D）、シクロホスファミド（CPA）

2) 肝静脈閉塞症（Veno-occlusive disease: VOD）

原因：CPA または Act-D（特定できていない）

3) 性腺障害

原因：CPA、骨盤腔への放射線照射

4) 放射線による局所の変形・機能障害、成長障害

原因：大線量の局所照射

【進行神経芽腫】

1) 骨髄抑制と感染症

原因：シスプラチン（CDDP）、ピラルビシン（THP-ADR）、CPA

## 2) 腎障害

原因：CDDP

## 3) 聴力障害

原因：CDDP

## 4) 性腺障害

原因：CPA、メルファラン (L-PAM)、全身放射線照射、(CDDP、カルボプラチン、エトポシド、THP-ADR)

## 5) 成長障害

原因：造血細胞移植における超大量化学・放射線療法

## 2. 許容される毒性の範囲と対処

### 1) 骨髄抑制と感染症：

横紋筋肉腫治療における VAC 療法での骨髄抑制は高度 (ANC<100) ではあるものの、感染症の合併は比較的少なく、また、末梢血の回復も早いため許容できる範囲であると考えられた。神経芽腫における 98A3 レジメンでの骨髄抑制は、高度かつ遷延するため、同療法を 4 週ごとに規定の回数を遂行することは困難であると結論された。対処としては、CDDP の 1 回量を減量することで、骨髄抑制と腎障害の軽減をはかるとともに、化学療法の回数を 5 回に減らし、晩期障害としての腎障害の軽減をはかるとした。

### 2) 肝静脈脈閉塞症：

米国 IRS 第 5 次研究において VOD の発症が報告された。本邦での調査ではその発症率は明らかではないが、VOD 予防のため、IRS の年齢に応じた VAC 療法の減量法に従うこととした。

### 3) 性腺障害：

横紋筋肉腫の高リスク群では、低い治癒率を考慮して超大量化学療法を導入した。

したがって、性腺障害は不可避である。中間リスク群の VAC 療法において CPA の総量は  $30\text{g}/\text{m}^2$  を超える。その結果として性腺障害は多くの症例で生ずるものと考えられる。しかし、これまでの報告では CPA の総量の減量が可能であるとの根拠は得られておらず、代替される抗がん剤への変更あるいは CPA 自体の減量は今後の課題と考えられた。低危険群に対しては、過去の治療成績が良好であること、また、シクロホスファミドの減量が IRS においても試みられつつあることを考慮して、 $2.2\text{g}/\text{m}^2$  から  $1.2\text{g}/\text{m}^2$  への減量を行った。神経芽腫においては、98A3 のみによる性腺障害の頻度の予測は困難である (CPA 総量  $12\text{g}/\text{m}^2$ 、+THP-ADR+CDDP+VCR)。しかし、超大量化学療法 (造血細胞移植) を併用する限り、性腺障害はほぼ必発であると考えられる。進行神経芽腫の治癒率が 30% 程度に留まっていることを考慮すれば、生命予後を優先せざるを得ないと結論した。

### 4) 放射線による局所障害：

横紋筋肉腫において放射線照射を省略することは、腫瘍が全摘された一部の症例に限られている。IRS-V では二期的手術後の腫瘍残存の状態に応じて照射線量の減量を試みている。JRSJG においてもこの戦略を用いることで局所の障害を減らす試みを採用した。顔面に対する照射では、高度の変形が生じ、患児の QOL を大きく損なう障害となっている。この問題については、結論が出ず、さらに検討が必要である。

### 5) 腎障害：

神経芽腫治療におけるもっとも重要な薬剤である CDDP により腎障害が生ずる。これまでの経験では血液透析に至るまでの高度の腎障害の報告は少ないが、クレアチニン



クリアランス低下の個人差は大きいものの多くの症例で経験されている。CDDPの増量による治療効果が明らかではないことから、次期レジメンにおいてはCDDPの1回量を125mg/m<sup>2</sup>から100mg/m<sup>2</sup>に減量し、かつ総回数を5回に制限することにより、一般に安全域と考えられている総投与量である500mg/m<sup>2</sup>に減量を行うこととした。しかし、この減量による治癒率の低下には十分な注意が必要である。

#### 6) 聴力障害：

腎障害と同様にCDDPで生ずる。多くは2000Hz以上の高音域の障害にとどまるが、少数例に補聴器を要するまでの難聴が生じていた。CDDPについては上記のとおり減量を行うことで対処することとした。

#### 7) 成長障害：

主に造血細胞移植における超大量化学療法および全身照射(TBI)が原因となっている。造血細胞移植の併用が治癒率を向上されると報告されているため、われわれの治療レジメンにおいても引き続き造血細胞移植を導入した。前処置においては、全身照射が成長に対してもっとも大きな影響を与えると考えられているため、その併用と治癒率への影響を検討した。本邦ではTBIを併用した移植例の成績が良好であるとされたが、欧米では非照射の前処置での移植が主流となっており、中間報告ながら、その成績は必ずしも従来との成績と比べて劣るものではなかった。以上から、次期神経芽腫レジメンでは、移植前処置を非照射とすることとした。

### D. 考察

遠隔転移を有する横紋筋肉腫症例の治癒

率は30%に満たない。したがって、現時点では患児の生存を優先せざるを得ず、直接生命に関わるものあるいは心不全、呼吸不全、腎不全、など患児のQOLを著しく損なう晩期障害を生じない限り、その他の合併症、晩期障害は許容せざるを得ないと考えられた。その方針に基づき、JRSGでは高危険群の横紋筋肉腫症例に対して造血細胞移植を併用した超大量化学療法を導入した。

進行神経芽腫においても、化学療法のみでの治癒率は30%に満たない。しかし、98A3レジメンではシスプラチンによる腎障害が高頻度に生ずると報告され、治療遂行の障害となっていることが明らかとなった。この結果に基づき、次期治療レジメンではシスプラチンの減量を行うことで、腎障害の軽減をはかるとともに、高度の骨髄抑制から生ずる感染症の合併頻度の低減と化学療法の遅延および聴力障害の軽減をはかることとした。

小児がんの多くが抗がん剤に感受性が高く、その増量によって治癒率が向上してきたことは明らかである。しかし、近年の大きな課題として、治癒率と治療による合併症・晩期障害のバランスをとること、すなわち「治療の最適化」があげられている。その典型例として、治癒率90%以上が達成されたホジキンリンパ腫をあげることができる。ホジキンリンパ腫では放射線照射による局所障害と二次がん、化学療法による性腺障害、心肺障害の軽減を目的とした臨床試験が進行中である。一方、進行神経芽腫および進行横紋筋肉腫のような低い治癒率しか得られていない疾患での治療毒性の評価には異なった指標が必要と考えられた。われわれは、QOLを著しく損なわない限り

合併症、晩期障害を許容せざるを得ないと考えたが、「最適化」および毒性をどこまで許容するかについては、さらに議論を重ねる必要がある。

#### E. 結論

小児がん治療実践においては、高い有効性・治癒率と引き替えに高率の毒性を許容してきた背景があり、小児がん臨床試験における毒性評価の規準を成人と同じ規準で論じるべきかどうか、に関しては、さらに検討と議論を重ねる必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

#### V. ユーイング肉腫プロジェクトに関する分担研究報告書

1. ユーイング肉腫に対する新規内科治療の開発  
日本大学医学部細胞再生・移植学講座 麦島 秀雄
2. ユーイング肉腫に対する標準的な整形外科治療の確立  
国立がんセンター中央病院整形外科 川井 章

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新規内科治療の開発」に関する研究

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

**研究要旨** Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)に対する治療成績の向上を目的に、国内外のエビデンスを収集し、標準治療の候補となる治療方針を考案し、その有効性と安全性評価のための第 II 相臨床試験計画を策定した。さらに、本試験計画を実践するための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について検討した。

A. 研究目的

Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)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。

わが国でも 1996 年から任意団体である小児 PBSCT 研究会で本症に対する治療研究が行われ、その後方視的解析結果は昨年度報告した。このデータを踏まえ、わが国で ESFT に対する標準的治療を確立するための具体的な基盤整備の方法について検討する。

B. 研究方法

ユーイング肉腫の治療および臨床試験に関する国内および海外のエビデンスを調査し、我が国の標準治療となりうる治療方針を決定し、その有効性と安全性を評価するための第 II 相試験を計画する。

同時に、この臨床試験計画を実行するための研究体制および基盤の整備を行う。

C. 研究結果

ユーイング肉腫の治療および臨床試験に関する国内および海外のエビデンスを調査すると共に、これまでに PBSCT 研究会に症例登録した施設と骨腫瘍を専門とする整形外科医のいる施設を中心にアンケート調査を行い、その結果をもとに 2003 年 8 月と 10 月に研究会を開催した。また 9 月からはメーリングシステムを開設し、臨床試験デザインについて、活発な意見交換を行い、第 II 相試験の計画書案をほぼ完成した。

概要は以下の通りである。対象は ESFT の限局例とし 3 年間で約 50 例を考えている。Primary endpoint を 3 年無増悪生存割合とし Secondary endpoints は治療第 15 週時点の病理組織学的奏効割合、有害事象の種類と割合、3 年全生存割合、5 年無増悪生存割合及び 5 年全生存割合とした。患者の選択規準、登録手順を定め、化学療法(治療期間 48 週)に用いる治療薬剤は VCR, DXR/ADR,