

予備調査の結果により、RMS臨床試験とEWS臨床試験では三次元治療計画を推奨し、ICRU report62に対応した標的容積の定義を行った。とくにEWS臨床試験では、部分切除や辺縁切除など本試験で定義された切除状態別に肉眼的腫瘍体積の定義が必要であり、集学的治療のprotocol治療決定に際して必要な整形外科医・小児腫瘍内科医との協調について重要な経験を蓄積した。

放射線治療において総線量・1回線量・照射回数・治療期間が適切に実施されることは、臨床試験結果の信頼性に影響しうる重要事項であり、治療記載策定においては曖昧でない記載について十分な検討が必要である。RMS臨床試験およびEWS臨床試験においては放射線腫瘍医が誤解することなく適切な線量設定が可能であることに対し、整形外科医・小児腫瘍内科医の協力のもと慎重な記載を行った。

特に小児の放射線治療において十分な配慮が必要な正常組織の耐容線量に関し、RMS臨床試験およびEWS臨床試験では慎重に検討を行った結果を放射線治療記載としてprotocolに収載し、安全な治療の遂行が可能であることを担保した。

EWS臨床試験では品質保証を目的とする書類の提出について、放射線治療終了後2週間以内に照射録・照準写真・CT治療計画時の線量分布図やリスク臓器の線量評価が可能な資料の提出についてprotocol上の記載を行った。

適切な放射線治療の遂行について検討する組織として、RMS臨床試験およびEWS臨床試験では放射線治療事務局を設置し、品質保証活動の基盤を整備した。Case Report Form上で総線量・1回線量・照射回数・治療期間の確認を可能とし、放射線治療の内容と安全性について適宜調査可能な体制を構築した。

D. 考察

多施設共同臨床試験の結果が評価されるためには、protocolに適合した適切な治療が実施されることが必須である。参加施設の増加とともに施設により実施可能性の大きくことなる放射線治療では、protocol治療の策定にあたっては十分な配慮が必要である。本研究ではRMS臨床試験およびEWS臨床

試験の放射線治療記載策定をとおり、小児を対象とした集学的治療の臨床試験の実施において必要な基盤整備の一環として、放射線治療の標準化および適切な実施に関するモニタリングの方法を検討した。放射線治療記載のprotocol収載という明確かつ検証可能な手段により、現在実施可能な放射線治療の標準化を試行している。今後、治療内容の検証によりその設定が適切性を検討することとなる。また、治療のモニタリングシステムの構築は小児放射線治療においてはじめての試みであり、その内容については十分な関心を払いつづけることが治療の安全性の確保のために必要と考えられる。

成人のみならず小児の悪性腫瘍では放射線治療の技術的進歩により応用範囲が拡大し、治療成績の向上とともに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、正常組織の耐容線量を考慮し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、集学的治療の一環としてのevidence蓄積の重要性がますます高くなることが予想されている。

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体制の構築が急務である。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的向上に直結することが期待される。

E. 結論

多施設共同臨床試験においては参加施設の状態を把握し、実施可能な治療計画を立案するとともに実施状況を適切に把握可能

なシステムの構築が必要である。臨床試験における治療の適切な実施と安全性の評価は日常臨床における小児放射線治療の質の向上に寄与することが期待される。

放射線治療においては、治療装置・治療計画装置の進歩とともに治療方法が複雑化しており、内容の評価と安全性の担保に関して専門的な検討が可能なシステムの構築が、今後さらに重要となると考えられる。

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、臨床試験の進行に並行して放射線治療の品質保証活動の状況を追跡する必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 95(8): 691-695, 2004. Sekine I, Noda K, Oshita F, Yamada K, Tanaka M, Yamashita K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Sumi M, Saijo N.

Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999: changes from the preceding 10 years. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130(6): 351-356, 2004. Shibamoto Y, Tsuchida E, Seki K, Oya N, Hasegawa M, Toda Y, Takemoto M, Sumi M, Hiratsuka J, Oguchi M, Hosono M, Yasuda S, Sougawa M, Kakutoh Y, Hayabuchi N.

2. 学会発表

The Patterns of Care Study for Non-small Cell Lung Cancer Treated with Radiation Therapy in Japan; Analyses of Age. Sumi M, Uno T, Ikeda H, Teshima T, Sawa Y. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 46th Annual Meeting, October, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 用新案登録

なし

3. その他

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 日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)が主催する全国的臨床研究に用いる目的で外科治療法の指針を策定した。治療前の Staging、初回手術時の所見にもとづく Grouping、さらにその双方から判断されるリスク分類についての規定を示すとともに、腫瘍発生部位やリスク分類に応じて、具体的に推奨される外科治療法を示した。また、進行神経芽腫に関して、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、最後に原発巣ならびに連続したリンパ節転移巣に対して根治手術を行う治療法を提唱してきたが、この際の外科治療として原発巣の完全摘出と広範囲のリンパ節廓清を施行し、現時点では良好な予後を得ている。これらの小児固形腫瘍、肉腫に対する外科治療法に関する問題点や、今後の課題についても考察を行い検討した。

A. 研究目的

小児に発生する代表的な固形腫瘍や肉腫として、進行神経芽腫や横紋筋肉腫などが挙げられる。しかし未だこれらの疾患に対する治療成績は満足できるものではなく、生命予後の向上とともに機能的予後を考慮した至適な治療法の確立が急務であるとされている。

横紋筋肉腫については、日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)が設立され全国的臨床研究が開始された。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ため切除に関して一律の対応が困難で、症例により臓器や器官の機能性や美容上の問題を犠牲にせざるを得ない場合も生ずる。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。

本研究では、横紋筋肉腫に関わる種々の要因を考慮し、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、外科治療施行のタイミングなどについて、現時点で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、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左右される部分が多い。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、かかる遠隔病巣への治療効果が最大となるようにした上で、最後に原発巣局所に対する根治手術を行う戦略も、新しい治療概念として提唱されてきた。

本研究では、こうした進行神経芽腫の治療戦略における外科治療について、とくに根治手術の際の切除範囲についても考察を行い検討した。

B. 研究方法

JRSGの設立に参加した外科系専門医によって、全国的臨床研究に用いるプロトコルの外科治療指針が策定された。具体的には、まず治療前の Staging、初回手術後の Grouping について検討し、JRSG 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を検討するとともに、特に手術の際の切除範囲について考察を行った。

C. 研究結果

横紋筋肉腫に対する治療前のStagingについては、原発部位により予後良好部位(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手術所見により判定される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GroupIV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、病理医との連携の必要性とともに、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した。すなわち横紋筋肉腫の発生部位に応じた外科的治療の指針を示すよう試みた。

例として、男児の泌尿生殖系の臓器である、傍精巣や膀胱・前立腺についての扱いについては以下のごとくとした。

精巣、精索に隣接した傍精巣原発の病変では、腫瘍発見時に原発巣が腫瘍皮膜を破壊し周辺組織に浸潤していることは少ないため、原発巣の根治的手術が成立しやすく、またほとんどの症例で健側の精巣は温存でき機能的な予後も保たれることが多い。こ

のことから傍精巣病変では治療開始時の外科手術において、単径部の皮切で単径管を解放し、内単径輪部で近位精索の結紮切離を行う高位精巣摘出術が施行することを推奨し、単径部や陰嚢部再発の誘因となる腫瘍生検やいかなる様式の腫瘍散布(水腫切開などを含む)もこれを避けることを強調した。また、10歳以上の症例ではCTのみを用いた場合、リンパ節転移の検出精度が不十分で治療成績にも影響することから、リンパ節転移の範囲を明らかにした上でより適切な治療法を決定するために、全例で後腹膜リンパ節廓清を行うこととした。

一方、膀胱・前立腺では腫瘍摘出が可能と判断されこれを先行させた場合でも、膀胱機能の面からはこれを消失することが多い。そのため今回の外科治療指針では膀胱機能温存を優先事項とし、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ことを推奨した。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とした。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、遅滞なく積極的な根治手術を考慮することは重要である。

一方、進行神経芽腫症例の治療戦略に関しては、大阪大学での治療例6例を今回の研究対象としたが、いずれの例も3-6クルの導入化学療法の後、引き続いてTEPA 800mg/m²、LPAM 280mg/m²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。治療開始時には、骨・骨髄を中心とする遠隔転移巣を全例で有していたが、HDC終了時には画像上遠隔巣は消失しており、原発巣など局所病変に対する腫瘍縮小効果も著明であった。すなわち、遠隔転移巣への治療効果が最大となるよう導入化学療法と大量化学療法とを中断なく引き続いて施行することにより、本治療戦略の第一番目の目標とした遠隔転移巣のコントロールは、少なくとも画像検査上では最低限の目的は達せられていたと考えられた。

次に第二番目の目標である原発巣とこれに連続するリンパ節転移巣からなる局所病変のコントロールについては、治療の最後に施行する根治手術の切除・廓清部位をどの範囲に設定するかによって、治療の強度が左右されることとなった。先行した導入化学療法や HDC の効果によりこれら局所病変にも、かなりの腫瘍縮小効果が見られているだけに、過不足なく切除・廓清範囲を設定することは、本治療戦略上の外科治療法を確立する上で重要な事項と考えられた。

実際には、研究対象とした6例中5例で、原発巣の完全摘出と広範囲のリンパ節廓清が企画され、実際に施行可能であった。この際、手術の廓清範囲については、治療開始時の局所リンパ節転移巣の広がりを確認し、腫瘍縮小効果が得られた時点であってもこれに対応する範囲を症例ごとに検討し、切除・廓清の目安とした。6例中の残りの1例では、広範な骨・骨髄転移巣を有しており FISH 法にて MYCN 遺伝子の増幅が確認されていたものの、治療開始時の局所病巣については左副腎の原発巣以外には周辺に腫大した転移リンパ節は明らかではなかった。そのため手術に際しては縮小が得られた原発巣に対して周辺組織も含め全摘出を施行したものの、系統的なリンパ節廓清は行われなかった。しかしこの例においても、治療開始時に見られた局所病巣を根治手術時の切除範囲とする、という概念には適応しており、そういった観点からは他の5例と同等の強度の外科治療がなされたと考えている。

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2年3か月～11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

本研究で策定した横紋筋肉腫に対する外科治療方針に関しては、既に昨年より開始となった JRSG の全国的臨床研究に応用されている。すなわち今後の研究の進行とともに、本邦においても多数例のエビデンス

に基づいた所見が集積されると予想される。将来これらを綿密に検討することにより、策定された外科治療方針の妥当性や有用性について客観的な評価を行い得て、改善の余地がある場合にも、それを行うにあたりより適切な方向性を示唆できるものと考えられる。特に今回の研究で例として詳述した、男児の泌尿生殖系臓器である膀胱・前立腺については、膀胱機能の温存の可否が患者にとっては重大事項であるが、生命予後を犠牲にすることは容認できない。こうした背景を含めて、本研究の結果と評価は、より適切な治療体系を構築していく上で大きな効果を発揮するものと期待される。

進行神経芽腫の治療に関しては、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は、治療概念として新しいもので、またその有効性や妥当性を検討することは重要であると考えられる。外科治療法の確立という視点からは、HDC 終了後の根治手術の切除・廓清範囲をどのように設定するかが勘案事項となるが、従来の進行神経芽腫の治療成績が未だ十分ではなく向上を目指す必要があることことから、現行では局所の外科治療においても最も強力といえる内容を企画し、またこれは実際に施行が可能であった。経過観察期間は十分ではないが現在までのところ良好な予後を示しており、有効な進行神経芽腫の治療法の一つとして考慮されるべきものと期待している。しかし同時に、広範囲廓清領域が実際にどの程度必要であるかについて、また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否かなど、検討・解決が望まれる事項も存在する。今後これらを視野に入れた臨床試験を進めることが課題の一端であると思われる。

E. 結論

小児固形腫瘍や肉腫に対する外科治療の開発にあたり、横紋筋肉腫に関しては JRSG で用いる外科治療指針の策定を行い、また進行神経芽腫については根治手術の際の局所病変の切除・廓清範囲に関する検討を行った。いずれも現時点では外科治療として至適かつ現実的なものであると考えるが、今後、本研究の成果を足がかりに双方の腫

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, 41:65-70, 2004

(学会発表)

草深竹志、米田光宏、黒田征加、Miao Jiangyong、Sangkhathat Surasak、原 純一、福澤正洋

進行神経芽腫ならびに進行肝芽腫に対する当施設における治療戦略

第104回日本外科学会定期学術集会

於大阪 2004年4月7-9日

草深竹志、米田光宏、原 純一、福澤正洋
小児固形腫瘍に対する治療法と成績 -進行神経芽腫を中心に-

第29回日本外科系連合学会学術集会

於東京 2004年7月2-3日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. ユーイング肉腫プロジェクト・神経芽腫プロジェクトに関する

分担研究報告書

1. 小児悪性固形腫瘍に対する新規内科治療の開発
日本大学医学部 麦島 秀雄
2. Ewing肉腫をはじめとする難治性小児骨・軟部肉腫に対する
標準的治療の確立
国立がんセンター中央病院 川井 章
3. 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
筑波大学医学群臨床医学系 金子 道夫
4. 小児がん臨床試験における毒性評価ガイドラインの確立
国立成育医療センター血液腫瘍科 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「小児悪性固形腫瘍に対する新規内科治療の開発」

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

研究要旨 わが国における ESFT の治療成績の向上のためには、有効かつ安全な化学療法レジメンを開発すると同時に、手術や放射線治療を含む集学的治療を最適化して効率的に行うために多分野の専門家による連携を強め、さらに、各施設における ESFT の診断能力を高める事が必要である。この為、本研究では①小児および若年成人における ESFT に対する標準治療法を確立すること②小児内科医、整形外科医、放射線治療医、病理診断医、その他専門家の集学的連携に基づく治療研究の基盤を整備することの 2 点を目標とした。

多施設共同研究を進めるための ESFT 臨床研究グループを 2004 年 9 月に設立した。また、多施設共同研究として 2005 年 1 月から限局性 ESFT に対する標準治療の第 II 相試験を開始し、2005 年 3 月までに 2 例を登録した。

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臨床試験を実施する。

B. 研究方法

わが国における小児および若年成人の Ewing's sarcoma family of tumors: ESFT の治療成績を欧米並みに向上させる為には本症に対する標準治療法を確立すること及び小児内科、整形外科医、放射線治療医、病理診断医、その他専門家の集学的連携に基づく本疾患の治療研究の基盤整備をすることである。

そこで欧米のような多施設共同研究を進めるための ESFT 臨床研究グループの設立を目標とした。また、標準治療の第 II 相試験を立案して多施設共同研究を計画した。

C. 研究結果

(1) 日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS) の設立経緯は下記の通りである。

2003 年 2 月 ESFT 研究会発足
2003 年 5 月 プロトコルコンセプトを
牧本班 PRC で審議
2003 年 8 月 第 1 回コアメンバー会議
(メーリングリストの開設)
2003 年 10 月 第 1 回 ESFT 研究会
2004 年 1 月 第 2 回 コアメンバー会議
2004 年 9 月

日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS)『限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相臨床試験』キックオフミーティング
2004 年 12 月 JESS 04 附随研究審査
2005 年 1 月 JESS 04 研究プロトコル開始

(2) 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相臨床試験』

目的：限局例のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family of tumors: ESFT) に対して、標準化学療法及び必要な

症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価することである。今回、『限局性』に限定した理由は、『転移性』ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しての大量化学療法を併用した欧米の成績でも、まだ 20-30% 前後であるため、標準的治療法は未だ確立されていないと考え今回の臨床試験は『限局性』に限定した。参加施設は、全国 37 施設に限定して行われる。

- ① Primary endpoint
3 年間無増悪生存割合
- ② Secondary endpoints
有害事象の種類と割合
3 年間全生存割合
初期化学療法における奏効割合
(治療第11 週時点)
- ③ その他のendpoints
5 年無増悪生存割合および5 年全生存割合
手術可能症例における病理組織学的奏効割合
(治療第15 週時点)

予定登録数と研究期間

予定登録数：53 例

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後3 年

総研究期間：6 年

なお、3 年間の経過観察終了後、1 年毎に2 年間の追跡調査を行って5 年全生存割合及び無増悪生存割合を算出する。

おもな治療骨子は、

- (1) 標準的化学療法として用いる薬剤は、Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Etoposide を選択し、約 50 週の治療期間とする。
- (2) 局所療法では、原則的に可能な限り原発巣の外科的切除を行い、術後に放射線照射を行う。原発巣の外科的切除が難しい場合は術前に放射線照射を行う。
- (3) 放射線照射では、原発巣の切除後の切除程度および病理組織学的治療奏効率により照射線量を減量する。

診断に関しては、施設病理診断で治療を開始するが、中央病理診断を併せて行うこととした。また診断時に採取した生検病理

検体を患者の同意を得られれば二次利用のため国立成育医療センター研究所内の組織バンクに保存しトランスレーショナルリサーチを行う。

附随研究としては以下の課題を予定している。

附随研究1.

腫瘍組織における新たな腫瘍関連遺伝子変異の探索

附随研究2.

骨髄・末梢血の微小病変 (キメラ遺伝子) 検出

附随研究3.

p27, SKP2, Ki-67 蛋白発現の解析

附随研究4.

c-kit 蛋白発現及びc-kit 遺伝子発現/変異の解析

プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

本研究では最小限の識別情報を用いるが、本研究グループのすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

JESSでは、『限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験』を2005年1 月からの開始を予定している。この臨床試験は、各施設の倫理審査委員会での承認が必要である。承認後、症例登録が行われ、臨床試験がそれぞれの施設で開始する予定である。グループ代表者の所属している日本大学では2005年3月22日に倫理審査委員会承認されており、2005年3月現在、全国で2症例が試験登録されている。

JESS の研究組織は、資料集 V-2. (1) 試験

実施計画書 (p138-140) を参照のこと。

D. 考察

Ewing sarcoma/PNET(primitive neuroectodermal tumor)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。近年、染色体分析や分子生物学の進歩により、これらおよび neuroepithelioma、Askin 腫瘍は、t(11;22)(q24;q12)などの共通の染色体転座を有することが明らかになりユーイング肉腫ファミリー腫瘍：

ESFT(Ewing sarcoma family of tumors)と呼ばれるようになった。しかし、これら疾患は発生数が少ないため我が国では一定の治療法は確立されていない。

ESFTは極めて予後不良の疾患群であり、全身化学療法が導入される以前の5年生存率は10%以下であった。1960年代にウィルムス腫瘍や、横紋筋肉腫の予後が化学療法によって改善されるようになったことから、ユーイング肉腫にも化学療法が行われるようになり予後の改善が期待されるようになった。1973年に米国で初めてCCG(Children's Cancer Group)とPOG(Pediatric Oncology Group)による全国規模のプロトコールスタディ(Intergroup Ewing Sarcoma Study; IEES)が始められたのを皮切りに、ヨーロッパでも1980年代初頭から多施設が参加するグループスタディが開始され、欧米のESFTの治療成績は着実に向上し、約60%の5年生存率を得られるレベルに達しているが、本邦での治療成績は、依然として不良である。

本邦では、これまでは、欧米のような多施設共同研究は行われておらず、小児科医、あるいは整形外科医が独自の治療プロトコールを用いて行ってきた。これまでのまとまった報告例では、麦島等の小児科医が中心となって行われた24施設のPBSCT研究会の治療成績、横山等の2施設の整形外科医が中心となって行われた治療成績の報告が散見されるのみである。PBSCT研究会の治療成績では、評価可能な42例の5年全生存率は49.4%、5年無病生存率は37.8%であった。診断時、遠隔転移を認めない症例(34例)の5年無病生存率は35.9%、遠隔転移を認めた症例(9例)の5年無病生存率は16.7%であった。横山等の報告では、評価可

能な16例の中で診断時に転移を認めない12例の3年無病生存率は60%で、診断時に転移を認める4例とも再発している。我が国での治療成績が不良なことの要因としては、

1. 実行可能な標準的治療が周知徹底していないこと
2. エビデンスに基づいて統一された化学療法レジメン、外科および放射線治療ガイドラインに基づいた局所療法が不完全であったこと
3. 効果判定基準に基づいた評価体制(中央病理診断)が不十分であったこと
4. データセンターなどの登録システムとサポート体制が不十分なこと
5. トランスレーショナルリサーチの未整備

などが挙げられる。以上のことを踏まえて、本研究では中央病理診断、標準的化学療法、放射線療法、外科療法の選択、データセンターの活用、さらには組織バンクを中心とした検体管理、それらを用いたトランスレーショナルリサーチの充実等を取り入れた新たな日本ユーイング肉腫研究グループが発足した。現在、多施設共同研究として2005年1月から限局性ESFTに対する標準治療の第II相試験を開始しておりその成果に期待が寄せられている。

E. 結論

ESFTに対する全国的な前向き臨床研究は、本邦では初めてで、今回は「限局例」に限定したプロトコールであるが、さらに予後の不良な「転移例」に対する臨床研究を開始する準備が必要であると考えている。今回の臨床研究により「限局例」の予後が改善され、さらにトランスレーショナルリサーチ、附随研究により将来的に新規治療に役立つ所見が明らかになることを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Mugishima H: Treatment of Ewing's Sarcoma Family Tumor The Korean

- Journal of Pediatric
Hematology-Oncology 11(1):111
2004
- 2) Lin Z. H, Fukuda N, Suzuki R, Takagi H, Ikeda Y, Saito S, Matsumoto K, Kanmatsuse K, Mugishima H: Adenovirus-encoded hammerhead ribozyme to PDGF A-chain mRNA inhibits neointima formation after arterial injury, J Vasc Res. 41(4)305-313 2004
 - 3) 麦島秀雄、陳基明、横山良平、牧本敦：グループスタディ運営の実際と実績報告 小児がん 41(1):30-34 2004 5
 - 4) Ito R, Asami S, Kagawa S, Motohashi S, Shichino H, Chin M, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T.: Usefulness of tyrosine hydroxylase mRNA for diagnosis and detection of minimal residual disease in neuroblastoma. Biol Pharm Bull. 27(3):315-8. 2004
 - 5) 麦島秀雄、陳基明、横山良平、牧本敦：【日本の小児がん(特に複数科集学的治療を要する固形腫瘍)グループスタディ事務局の過去の実績と未来への提言】グループスタディ運営の実際と実績報告 Ewing sarcoma family 腫瘍 小児がん 41(1) 30-34 2004
 - 6) 浅見恵子, 麦島秀雄, 土田嘉昭, 金子道夫：小児固形腫瘍患者に対する塩酸イリノテカンの第I相臨床試験の実施 日本小児臨床薬理学会雑誌 16(1)108-110 2004
 - 7) 梁尚弘, 麦島秀雄, 七野浩之, 中村昌徳, 陳基明, 原田研介：骨再発ユーイング肉腫症例に対するCPT-11療法の経験 日本小児科学会雑誌 108(2)222 2004
 - 8) 麦島秀雄、陳基明、横山良平、牧本敦：PNET、Ewing肉腫の治療成績 小児外科 36(1) :124-132 2004
 - 9) 麦島秀雄、陳基明、横山良平、牧本敦：【固形腫瘍の新しい治療】 Ewing肉腫の治療 小児科診療 67(4) 607-614 2004

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「Ewing 肉腫をはじめとする難治性小児骨・軟部肉腫に対する標準的治療の確立」

分担研究者 川井 章 国立がんセンター中央病院 整形外科 医員

研究要旨 ユーイング肉腫に対する標準治療確立の一環として、同腫瘍に対する局所治療の重要な柱である外科治療の標準化と補助療法の適応を明らかにすることを目的として研究を行なった。手術可能性を判定するための腫瘍切除達成度の評価法として、日本整形外科学会による骨・軟部肉腫切除縁評価法を採用した。プロトコル研究では、許容範囲内の機能障害で広範以上の切除縁をもって手術を行なうことが可能と考えられる症例を手術可能と定義し、手術可能例（A arm）と手術不可能例（B arm）の2通りの治療 arm を設定した。これら治療 arm は、プロトコル治療の実施を通してその妥当性について検討される予定である。

A. 研究目的

ユーイング肉腫に対する局所治療としては、頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、切除度に応じて最適な放射線治療を行うのがよいとされている。しかし、どのような症例が切除対象となるのか、また、いかなる切除度の場合に放射線治療を行なうのか等、具体的な指針が確立されていなかったため、手術適応、方法、放射線治療のタイミングなど重要な治療方針決定は、これまで施設ごとに経験則的に行なわれてきた。本研究は、ユーイング肉腫に対する標準治療確立の一環として、同腫瘍に対する局所治療の重要な柱である外科治療の標準化と、放射線照射など補助療法の適応を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ユーイング肉腫に対する外科治療ガイドライン（案）を基にした外科的切除と放射線照射の適応の検討：ガイドラインには、治療全体の中での手術、放射線治療の適応、各々のタイミング等についての詳細な規定がないため、そのまま臨床試験プロトコルとして用いることは不可能であった。治療に関する整形外科医、放射線科医、小児科医の間でメーリングリスト、予備会議等を利用した討論を重ね、局所治療として手術を選択する症例の選択基準、放射線照射を

行う症例の選択基準、照射線量などについて意見の統一を図った。

C. 研究結果

ユーイング肉腫に対する局所治療として手術を選択するか否かを判断する際に考慮すべき点は、腫瘍切除の達成度と、手術に伴う機能障害の程度である。

1. 切除縁の定義

腫瘍切除の達成度の評価のため、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会による骨・軟部肉腫切除縁評価法に準拠して以下の定義を採用した。

治癒的切除

腫瘍の反応層から 5cm 以上の切除縁をつけた切除。横断面については筋膜などの結合組織が barrier として機能する。薄い筋膜は便宜上 2cm と算定し、厚い筋膜は 3cm と算定する。反応層から離れ、正常組織を介して barrier が存在すれば、その外側で切除した場合、治癒的切除縁が確保できたと判定する。

広範切除

腫瘍の反応層から離れた正常組織を通る面で切除できた場合で、その正常組織の厚さが 5cm 未満であれば広範切除と判定する。さらに、切除縁が 1cm を超えているものは充分 (adequate) とし、1cm 以下の場合には不十分 (inadequate) とする。

辺縁切除

切除線が反応層を通過した場合は辺縁切除と判定する。

腫瘍内切除

搔爬など腫瘍実質に手術操作が及んだ場合腫瘍内切除と判定する。

2. 局所治療としての手術可能性の基準

手術に伴う機能障害が許容範囲と考えられる予定手術で、広範以上の切除線をもって手術を行なうことが可能であると予想される症例を手術可能と定義した。

3. プロトコール治療における外科手術

ユーイング肉腫に対するプロトコール治療（初期化学療法→外科的切除術→放射線治療および維持化学療法→維持化学療法の継続）の中で、外科的切除術は治療第15週を目安に行う。このタイミングで、前述の定義に従って外科手術が可能な患者はA arm、外科手術が不可能な患者はB armとして治療を行う。

A arm：治療第15週に手術可能な患者

初期化学療法3コース終了後の治療第8週、4コース終了後の第11週に画像検査を行い、手術可能と判断された症例はA armに入り、治療第15週に手術を施行する。

① A-1 arm：放射線治療なし

手術の切除線が、治癒的切除、広範切除、および不十分な広範切除で病理組織学的効果良好な患者は、放射線治療は行わず、維持化学療法を17週目より開始する。

② A-2 arm：放射線治療あり

手術の切除線が、不十分な広範切除で病理組織学的効果不良、辺縁切除、腫瘍内切除の患者は、術後放射線照射を17週目より開始する。

B arm：治療第15週に手術不可能な患者

初期化学療法3コース終了後の治療第8週、4コース終了後の第11週に画像評価を行い、予定されている手術術式では辺縁切除または病巣内切除にとどまることが予想される症例はB armに入る。この場合、局所治療としては放射線治療を行なう。放射線治療は、12週目のVDC化学療法のドキソルビシン投与終了直後より開始する。照射線量は根治的線量の55.8Gy(31回)とする。

① B-1 arm：放射線治療後も手術不可能

放射線治療の後半（治療第19週頃）に再評価を行い、手術不可能であれば、治療第21週から、引き続き維持化学療法を施行する。尚、B-1 armとなった場合には、適切な時期に生検を行って病理組織学的効果を治療の参考とすることが望ましい。

② B-2 arm：放射線治療後に手術可能

放射線治療の後半に再評価を行い、手術可能と評価された例はB-2 armとして、治療第21週を目安に手術を施行する。維持化学療法開始は23週目より行う。また、骨盤や脊椎など、手術は可能であっても術後の創の回復に時間を要し、術後の化学療法が遅れる危険性が高いと判断される場合には、B-2 armとして術前放射線治療を行い、予定された放射線療法が終了した後に手術を行うべきか否か再度検討する。

D. 考察及び結論

ユーイング肉腫の治療においては、全身化学療法とともに局所の適切な手術（切除）を行なうことが治療成績向上のために極めて重要であるという共通認識の下に、プロトコール治療におけるユーイング肉腫の外科的治療指針を策定した。

本指針では、統一された切除線定義に基づいて、手術可能性を判定することとし、手術可能例（A arm）と手術不可能例（B arm）の2通りの治療 arm を設定した。これら治療 arm は、プロトコール治療の実施を通してその妥当性について検討される予定であり、その結果は我が国におけるユーイング肉腫に対する標準治療の確立に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. Tateishi U, Kawai A, et al. Prognostic significance of MRI findings in patients with myxoid-round cell liposarcoma. AJR 182: 725-731, 2004

2. Kawai A, et al. Establishment and characterization of a biphasic

synovial sarcoma cell line, SYO-1.
Cancer Letters 204: 105-113, 2004

3. Ida K, Kawai A, et al. Crisscross CTL induction by SYT-SSX junction peptide and its HLA-A 2402 anchor substitute. Journal of Immunology 173: 1436-1443, 2004

4. Yamaguchi U, Kawai A, et al. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. Virchows Arch 445: 142-150, 2004

5. Ito T, Kawai A, et al. SYT, a partner of SYT-SSX oncoprotein in synovial sarcomas, interacts with mSin3A, a component of histone deacetylase complex. Laboratory Investigation 84: 1484-1490, 2004

6. Kawai A, et al. Ifosfamide-etoposide chemotherapy in patients with advanced adult soft tissue sarcomas. Proceedings ASCO 9062, 829. 2004

7. 川井 章, 他. がん骨転移の疫学. 骨・関節・靭帯 17: 363-367, 2004

8. 川井 章. 骨のがんのお話. 診療と新薬 41(7): 645-676, 2004

9. 川井 章, 他. 高齢者悪性骨・軟部腫瘍の治療成績－わが国の現状. 日整会誌 78: 377-381, 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外科治療ガイドラインと評価システムの構築」

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 進行神経芽腫の臨床試験を目的に、手術検討委員会を立ち上げて外科治療ガイドラインを策定した。これまで手術の統一化・標準化はきわめて困難であったが、全例局所放射線療法を併用することにより、1)原発巣は切除すること、2)リンパ節の系統的郭清は行わず、2cm以上のリンパ節のみ切除を必須のものとした。放射線療法もガイドラインを併せて策定し、局所治療の統一化・標準化を可能とした。欧米でも我が国でも完全切除を目指した手術が現時点では主流であるが、このような標準化ができたことにより、局所治療の意義が明らかに出来る臨床試験となった。

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. 進行神経芽腫に対する外科治療のガイドラインの作成

神経芽腫の診断・治療において外科治療の果たす役割は生検による組織採取にとどまらず、化学療法や放射線療法とならび根治的治療に関わる積極的な役割を担っていることは本腫瘍を扱う治療医の多くが認め

るところである。しかし、進行神経芽腫に対する外科治療の実際は個々の症例やそれぞれの外科医によりばらつきがあり、わが国では進行神経芽腫自体の症例数が多くないこともあり、エビデンスに基づいた同腫瘍の外科治療指針が示しえない。従って、そのエビデンスを作ることも神経芽腫に対する臨床試験の目的とするところである。そこで、小児腫瘍外科医6名からなる手術検討委員会を組織し、進行神経芽腫に対する外科治療のガイドラインを作成すべく、4回にわたり委員会を開催し案を得た。

神経芽腫は発生部位やリスク分類に応じた綿密な治療戦略を立てることが重要である。従って、治療前の腫瘍生検は従来から必須とされてきた。一方、high-risk群に分類される1歳以上の病期3,4の神経芽腫は化学療法で腫瘍の縮小が得られても完全摘除が非常に難しく、厳密には完全摘除は不可能といっても誤りではない。しかし、より高い根治性を目指して可能な限り切除を行うことに国内外を問わず、多くの施設で努力してきた。しかし、神経芽腫の進展様式からいって、完全切除を目指す手術には、血管およびその周囲の神経組織、リンパ管の腫瘍が浸潤・進展していることから、それらの合併切除が必要で、それに伴い、術後腎や腸管など腹部腫瘍臓器の血行障害、腸管の運動障害、術後の大量リンパ

瘻、呼吸不全の問題が常に伴っていた。そのため、術後化学療法の開始時期の遅れ、投与抗癌剤の減量、腎障害による治療の変更など術後治療のばらつきの大きな要因になっていた。腎の血行障害は化学療法剤の変更、減量さらに引き続いて施行される大量化学療法のリスクを大きく増加させる。このことは、より適切な治療法を明らかにする臨床試験の遂行を妨げる大きな要因となった。いくつかの施設では術中照射法や術後照射と組み合わせて手術をより侵襲の少なくする方針をとり、局所再発率を高めることはないとの報告が見られる。今回、局所療法を可能な限り同一化することとし、プロトコール全体での揺らぎをより少なくし、プロトコールの遂行性と効果の評価をより客観的にできることを目的とし、従来局所根治を目指した手術にかわってより軽減化した手術法に統一し、その局所再発に対する影響、大量化学療法の遂行可能性の評価を行うこととした。

2. 進行神経芽腫に対する外科治療のガイドライン

1) 生検

治療に先立って組織学的診断と同時に腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のため、凍結保存などが行えるよう可能な限り十分量の組織の採取を行う。すなわち少なくとも1cm角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる（白色部と赤色部）と判断される場合には、両者から生検を行う。中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に（腫瘍挫滅を避けるため）採取する。生検に先立ち、被膜に針糸を掛け、被膜を切開して腫瘍組織を採取し、出血はオキシセル綿を詰めて被膜を縫合し、圧迫すると多くの出血はコントロール可能である。

2) 原発巣摘除と機能温存

進行神経芽腫は治療成績がまだ不良とはいえ、5年生存率は40%に達する。従って、局所再発の頻度を上げることなく機能

温存を考慮することは重要である。また、治療中の合併症を少なくし、治療を予定通り完遂するためにも短期合併症を防止することは治療成績向上に資すると考えられる。以下に進行神経芽腫の外科治療ガイドラインを掲げる。

1 原発巣に関して

原発部位に拘わらず、原則として原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除をめざす。

1-1 副腎・後腹膜原発

1-1-1 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

1-1-2 機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を続行し、腎温存に努める。

1-1-3 広範な腎実質浸潤がある場合には、腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合は、腎を温存して、できるだけ腫瘍切除を行う。

1-1-4 腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合は、腫瘍被膜内切除にて血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。

1-1-5 脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動静脈を巻き込んでいる場合、5才以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5才未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

1-2 縦隔

1-2-1 ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、合併症を避ける。

また、椎弓切除は原則的には行わない。（後腹膜原発の場合も同様とする）

ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常72時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

- 1-2-2 横隔膜は、できるだけ温存するが、active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- 1-3 頸部
- 1-3-1 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けてできるだけ腫瘍の切除を行う。
- 1-3-2 気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- 1-4 仙骨前
内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけてできるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。
- 1-5 腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする。
- 2 リンパ節に関して
- 2-1-1 原則として系統的リンパ節郭清は行わないものとする。
- 2-1-2 転移リンパ節と思われる 2.0 cm 以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。
- 2-1-3 2.0 cm 以上のリンパ節の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。
- 3) 外科登録と central review
本プロトコールに従い治療を行い生検以上の手術を行った場合、担当の外科医は手術記録と外科登録用紙（原発部位、病期、初回手術の内容などを記載）を手術後 10 日以内に事務局あてに送付する。提出されたこれらの書式はその登録内容に関し central review の対象となる。
- 4) ガイドライン作成において参考とした主要文献一覧
- Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for the treatment of advanced neuroblastoma?

J Pediatr Surg 32:1616-1619, 1997.

Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. Eur J Pediatr Surg. 12(6):402-9, 2002.

Tokiwa K, Fumino S, Ono S, Iwai N. Results of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of abdominal neuroblastoma. Arch Surg. 2003 138(7):711-5, 2003.

Kuroda T, Saeki M, Masaki H et al Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? J Pediatr Surg. 38(12):1735-8, 2003

La Qualia MP, Kushner BH, Su W et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg 39. 412-417, 2004.

Adkins ES, Gerbing RB, London WB et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: A Children's Cancer Group Study J Pediatr Surg 39. 931-936, 2004

Shamberger, RC, Smith, EI, Joshi, VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. J Pediatr Surg, 33: 161-164, 1998.

Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. J Pediatr Surg, 39:931-936, 2004

La Qualia MP, Kushner BH, Su W et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg, 39:412-417, 2004

Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? J Pediatr Surg, 38:1735-1738, 2003

Von Schewenitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. Eur J Pediatr Surg 12:402-409, 2002

Castel V, Tovar E Costa J, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma J Pediatr Surg, 37:1574-1578, 2002

Rees H, Markley MA, Kiely EM et al. Diarrhea after resection of advanced neuroblastoma: A common management problem. Surgery 123:568-572, 1998

D. 研究発表

金子道夫、平井みさ子：
神経芽腫の治療
小児科診療 67(4)：, 2004

松永真紀、金子道夫、他：
HiMEC を前処置とした自家骨髄移植後に重度の Fanconi 症候群を発症し、片腎萎縮を来した肝芽腫の1例
小児がん 41(4):850-853, 2004

堀 哲夫、金子道夫、：
胆道閉鎖症に肝細胞癌を合併し生体肝移植後5年後に後腹膜リンパ節に再発を認めた1例
小児がん 41(4):854-858, 2004

田中丈夫、金子道夫、他：
神経芽腫進展リスク評価の特異性と感度—臨床診断神経芽腫での検討—
小児外科 36(1): 71-75, 2004

Hiyama E, Kaneko M et al. :
High expression of telomerase is an independent prognostic indicator or poor

outcome in hepatoblastoma.
Br J Cancer. 2004 31;91(5):972-9.

Yamada S, Kaneko M et al. :
Expression profiling and differential screening between hepatoblastoma and normal infant's liver: Identification of preferential expression of PLK1 oncogene in hepatoblastoma.
Oncogene 2004 5;23(35):5901-11.

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

Isobe K, Kaneko M, et al. .
Expression of mRNAs for PACAP and its receptor in human neuroblastoma and their relationship to catecholamine synthesis.
Regulatory Peptides. 123:29-32, 2004

Inoue S, Kaneko M, et al :
Gene therapy for organ grafts using rapid injection of naked DNA: application to the rat liver.
Transplantation. 2004 15;77(7):997-1003.

Inoue S, Kaneko M, et al. :
Long-lasting donor passenger leukocytes after hepatic and intestinal transplantation in rats.
Transpl Immunol. 2004 Jan;12(2):123-31.

Komuro H, Kaneko M et al :
Tissue-engineered urinary bladder wall using scaffold construction. Am J Urolog Rev 2(6):289-292, 2004

Kubota M, Kaneko M et al. :
Effect of postoperative chemotherapy on the serum alpha-fetoprotein level in hepatoblastoma.
J Pediatr Surg 39:1775-1778, 2004

Tomita T, Kaneko M et al. :
Effects of hematocrit value on
microparticle enzyme immunoassay of
tacrolimus concentration in therapeutic
drug monitoring.
The Drug Monit 27(1):1-4, 2005

E. 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の確立」

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、支持療法の進歩に支えられた抗がん剤治療の強化である。その中で、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いる。そのため、これらの疾患においては、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が不可避である。われわれは、昨年度は横紋筋肉腫の、本年度は進行神経芽腫の統一プロトコルを検討した。その作成に当たり、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、治療の最適化を目指した。

A. 研究目的

強化された化学療法により達成された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. 進行神経芽腫治療における合併症、晩期障害およびその原因

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)、シクロホスファミド (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. 本邦および欧米の化学療法レジメン、治療成績、合併症の頻度 (表1)