

3. 許容される毒性の範囲と対処

1) 骨髄抑制と感染症：

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。また、初回化学療法による感染症合併例の報告がみられたことから、全身状態の不良な症例が存在する神経芽腫においては、治療開始基準、適格基準を設けるとともに、初回の化学療法を従来の A1 に準じたものに減量することとした。

2) 性腺障害：

神経芽腫において、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。

3) 腎障害：

前述のとおり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。現時点では CDDP の増量による利益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 $125\text{mg}/\text{m}^2$ から

$100\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

4) 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。

5) 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てい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。

4. stage 3 における問題点

stage 3 の神経芽腫は stage 4 とは異なり、1 歳以上に限定しても予後の大きく異なる対象が含まれる集団である。各国が共通して予後不良因子としてとらえているものは MYCN 増幅のみであり、1 歳以上の

MYCN 増幅を有する stage 3 症例は一般に高危険群として最も強力な治療が行われている。しかし、その他の予後因子については統一された見解はなく、欧米の各国では、それぞれ独自の予後因子により stage 3 を層別化し、治療強度が決定されている。MYCN 以外の予後因子として、イタリア⁹⁾では腹部原発を予後不良因子として採用し、米国¹⁰⁾では Shimada 分類 (unfavorable histology)、フェリチンの上昇 ($\geq 143\text{ng/ml}$) を採用してきた。しかしながら、stage 3 症例の稀少性から大規模な比較試験の報告はなく、各国の化学療法レジメンの間にも大きな開きがみられている。したがって、1歳以上の stage 3 症例に対して現時点で標準的治療法といえるものはなく、今後の臨床試験により至適な層別化と治療法を確立すべき段階にある。

わが国では stage 3 に対する治療戦略として、85-プロトコルでは stage 3 は stage 4 と同じ治療が行なわれ、5年 EFS69%と報告されている¹¹⁾。91-プロトコルからは stage 3 症例を MYCN の増幅の有無で層別化し、増幅例は stage 4 と同様の治療が行なわれ、非増幅例は治療強度を減じた化学療法が行なわれている。

米国との比較において現在の層別化の問題点をあげれば、Shimada 分類を予後因子として採用していないために、MYCN 非増幅例の中の unfavorable histology を有する症例に対して、過度の治療減弱が行なわれている可能性があり、逆に favorable histology を有する症例に対しては過剰な治療が行なわれている可能性がある。

今後、Shimada 分類を予後因子として採用するものと思われるが、1歳6ヵ月以上

の症例については「予後良好群」を選別するための有力な因子となるものと考えられるが、MYCN 増幅と並ぶ「予後不良因子」として採用する時には、最近の治療の強化により、予後不良因子としての独立性が減弱した可能性を考慮に入れる必要があるように思われる。

以上の理由から、stage 3 症例については MYCN 増幅例を高危険群として最も強度の高い治療を行なうことに問題はないが、MYCN 非増幅群に対しては、層別化する因子の確定を行った上で治療レジメンの決定を行ないたい。

以下に、米国、フランス、イタリアからの stage 3 に関する報告のまとめを示す。過去10年間にはこの3編以外にまとまった報告はみられなかった。

米国 CCG の成績¹⁰⁾: Evans の stage III 症例 228 例 (<1歳: 89 例、 ≥ 1 歳: 139 例) の報告。年齢、生物学的予後不良因子の有無 (MYCN 増幅、Shimada 分類 UH、フェリチン上昇) により 2 群に分けて治療が行われた。高危険群の定義は、1歳以上かつ予後不良因子を有する症例 (n=85)、低危険群はそれ以外の症例 (n=143、うち1歳以上は 54 例) とされた。治療は低危険群では CCSG3881、高危険群では CCSG3891 が用いられた。4年 EFS は、全体で 80%、低危険群のうち年齢を問わず生物学的予後不良因子を持たない症例で 100%、1歳未満の予後不良因子を持つ症例で 90%であった。一方、高危険群の EFS は 54%にとどまった。この結果から低危険群では 1歳未満の MYCN 増幅例を除けば治療の軽減が

可能であると結論されたが、高危険群については治療の強化が必要であると考えられた。また、1歳以上の症例では、治療の強化により MYCN 非増幅の Shimada 分類 UH における予後の改善がみられたが、MYCN 増幅例ではその改善は小さかったと考案に述べられている (Shimada 分類の UH を対象に予後をみたデータは示されていない)。1歳以上の stage 3 症例において、Shimada の FH であれば減弱した化学療法で 100% の EFS が達成されており、Shimada 分類は予後良好群の選別に大きな意味を持つものと考えられた。

- ・ フランスの成績¹²⁾：遠隔転移を持たない腫瘍切除不能例 130 例 (<1 歳：52 例、≥1 歳：78 例) の報告。全例に対して同じ化学療法 (CE×2+CaDO×2) で治療が行われた (乳児例および低体重児は減量)。5 年 EFS は、全体で 78%、MYCN 増幅 (-) 69 例で 89%、MYCN 増幅 (+) 17 例で 41%であった。この結果から、MYCN 増幅 (-) 例では、本報告で行なわれた治療は適当な強度と考えられた。乳児例については治療の軽減が可能とされた。予後不良因子としては、MYCN、年齢 (1 歳以上) が多変量解析で有意とされた。しかし、この報告では各年齢群内での解析は行われておらず、また、Shimada 分類は検討されていない。
- ・ イタリアの成績⁹⁾：遠隔転移を持たない腫瘍切除不能例 95 例 (<1 歳：35 例、≥1 歳：60 例) の報告。1 歳以上かつ腹部原発例を高危険群 (n=48)、それ以外を低危険群 (n=47、うち 1 歳以上は 12 例) として異なる化学療法で治療が行われた (低危険群：VCR1.5mg/m²、ADR35mg/m²、

CY1.05g/m² を 3-6 コース、高危険群は AIEOP NB89 または NB92)。5 年 OS は、低危険群で 91%、高危険群で 60%であった。多変量解析では MYCN 増幅のみが有意な予後因子とされた。Shimada 分類は検討されていない。この結果から、低危険群の設定および治療は妥当であったが、MYCN 等の生物学的特性を層別化に加味する必要性が考えられた。

表 3 : 各国の stage3 神経芽腫の層別化法と治療成績

	日本 (JANB85) ¹¹⁾	米国 (CCSG) ¹⁰⁾	イタリア ⁹⁾	フランス ¹²⁾
発表年	1990	1998	2002	1998
試験期間	1985-90	1991-96	1990-97	1990-94
症例数 (全体)	26	228	95	130
≥1 歳	26	139 高危険群 85	60 高危険群 48 (全て ≥1 歳)	78
<1 歳	0	低危険群 143 (<1 歳 89, ≥1 歳 54)	低危険群 47 (<1 歳 35, ≥1 歳 12)	52
High-Risk の基準		≥1 歳かつ MYCN 増幅、Shimada UH、フェリチン上昇のいずれかを有するもの (生物学的予後不良群: BU)	≥1 歳かつ腹部原発	全例で同じ治療
成績	5 年 EFS 69%	4 年 EFS 全体 80% 生物学的予後良好群 100% <1 歳 BU 90% ≥1 歳 BU 54%	5 年 OS 低危険群 91% 高危険群 60%	5 年 EFS 全体 78% MYCN (-) 69 例 89% MYCN (+) 17 例 41%
結論		≥1 歳 stage III の治療成績は治療の強化により大幅に改善した。BF 群は治療の軽減が可能 (12w を予定)、≥1 歳の BU は治療の強化が必要、<1 歳の BU は MYCN (-) ならば軽減 (28w を予定)、<1 歳の MYCN (+) についてはコメントなし	多変量解析 (全体) MYCN 増幅のみが有意	MYCN (-) には適当な治療である。乳児は軽減できる。腹部原発は予後不良。成績の向上の一部は BM、MIBG により stage 4 を除外できたこと。
化学療法	A1×6+α	低危険群: 3881 高危険群: 3891	低危険群: VCR1.5, ADR35, CY1050 3-6 コース 高危険群: AIEOP NB89/92	CE×2+CaDO×2
	日本 (JANB85)	米国 (CCSG)	イタリア	フランス
発表年	1990	1998	2002	1998
試験期間	1985-90	1991-96	1990-97	1990-94
症例数 (全体)	26	228	95	130

D. 考察

進行神経芽腫においても、化学療法のみでの治療率は 30% にみえない。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。この結果および欧米からの報告を検討し、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。しかし、その減量による治療率の低下には十分な注意を払う必要がある。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療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。進行神経芽腫のような低い治癒率しか得られていない疾患では、毒性の軽減のために用量の低減を行った結果、治癒率の低下した臨床試験結果も報告されている。したがって、治療毒性の評価には成人領域で採用されている基準と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、今後の継続的な検討が必要である。

一方、stage 3の神経芽腫症例においては一部に治療の軽減が可能な群が存在すると考えられる。したがって、今後、科学的に妥当な層別化の検討が必要である。

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、さらに慎重な検討と議論を重ねる必要がある。

【参考文献】

- 1) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al.: Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:613-621.
- 2) Matthay KK, et al.: Treatment of High-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165-1173.
- 3) Frappaz D, Michon J, Coze C, et al.: LMCE3 treatment strategy: Results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol* 2000;18(3):468-476.
- 4) Berthold F, Hero B, Kremens B, et al.: Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett.* 2003;18:197(1-2):11-7.
- 5) De Bernardi B, Nicolas B, Boni L, et al.: Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003;15:21(8):1592-601.
- 6) Frappaz D, Perol D, Michon J, et al.: The LMCE5 unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis. *Br J Cancer* 2002;87:1197-1203.
- 7) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al.: Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese Study Group protocol. *J Pediatr Hematol*

Oncol 1999;21:190-197.

8) Tweddle DA, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al.: OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. Med Pediatr Oncol 2001;36:239-242.

9) Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, et al.: Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. Ann Oncol. 2002;13(6):956-64.

10) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al.: Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol. 1998;16(4):1256-64.

11) Sawaguchi S, Kaneko M, Uchino J, et al.: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. A report from the Study Group of Japan. Cancer. 1990;66(9):1879-87.

12) Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al.: Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP). Br J Cancer 1998;77(12):2310-7

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

分担研究報告書

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究：

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う新規治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験計画の立案

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

研究要旨

少子化の進行する日本においては、尊い小児の命を奪う小児がんに対する標準的な治療法の確立は急務である。なかでも遠隔転移を有する神経芽腫は、世界的にも未だに 3 年無病生存率が 40%程度と極めて予後不良な疾患である。そこでこの状況を打開するために、従来日本で一般的に行われてきた治療方法の問題点を詳細に検討した。その結果、化学療法剤の使用量及び治療間隔が適正化されておらず、十分な治療強度が得られていないことが治療成績不良の原因の一つであることが明らかとなった。この問題点を解決するために、化学療法を先行させ最終的に外科療法を遅延させて行うことにより化学療法の治療間隔強度を減弱させないという、従来とは治療骨格を転換させた新規治療戦略の導入を進める必要があると考えた。この考えに基づくパイロット研究を分担研究者はこれまでに日本大学で行ってきている。今年度は、まずそのパイロット研究の中間解析を行い問題点を明らかにした。その結果症例数は 6 例であるが、外科療法を遅延させ化学療法を先行させる新規治療は 6 例全例で施行可能であった。しかしながら、薬剤使用量を従来の治療法と同量で行った場合では腎機能障害や骨髄抑制により治療間隔が遅延する症例が見られかえって治療強度が減弱する例がみられた。これらの新たに明らかになった問題点を改善し、その結果を踏まえて多施設共同早期第 II 相臨床試験計画を実施する計画を立案した。現在参加予定 7 施設の研究者の共同作業進行中であり近々に臨床試験の開始を予定している。

○パイロット研究協力研究者

七野浩之 日本大学医学部小児科
陳 基明 日本大学医学部小児科
梁 尚弘 日本大学医学部小児科
中村昌徳 日本大学医学部小児科
細野亜古 日本大学医学部小児科
後藤博志 日本大学医学部小児外科

杉藤公信 日本大学医学部小児外科
池田太郎 日本大学医学部小児外科
萩原紀嗣 日本大学医学部小児外科
越永従道 日本大学医学部小児外科
福澤正洋 大阪大学大学院医学部小児外科
田中良明 日本大学医学部放射線科
根本則道 日本大学医学部病理科

○多施設共同早期第 II 相臨床試験計画準備委員会協力研究者

家原知子	京都府立医科大学小児科
大橋靖雄	NPO 日本臨床研究支援ユニット
小川 淳	新潟県立がんセンター新潟病院小児科
加藤元博	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
金子道夫	筑波大学小児外科
北村正幸	国立成育医療センター放射線科
熊谷昌明	国立成育医療センター血液腫瘍科
久間木悟	東北大学小児科
小阪嘉之	兵庫県立こども病院小児科
諏訪部徳芳	東北大学小児科
常盤和明	国立病院機構舞鶴医療センター小児外科
福島 敬	筑波大学小児科
牧本 敦	国立がんセンター小児科
正木英一	国立成育医療センター放射線科
望月慎史	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
七野浩之	日本大学医学部小児科（事務局）

A. 研究目的

少子化の進行する日本においては、尊い小児の命を奪う小児がんに対する標準的な治療法の確立は急務である。なかでも遠隔転移を有する神経芽腫は、世界的にも未だに 3 年無病生存率が 40%程度と極めて予後不良な疾患である。そこでこの状況を打開するために、従来日本で一般的に行われてきた治療方法の問題点を詳細に検討した。その結果、化学療法剤の使用量及び治療間隔が適正化されていず、十分な治療強度が得られていないことが治療成績不良の原因の一つであることが明らかとなった。すなわち、

化学療法剤の使用量は、従来日本で遠隔転移を有する神経芽腫に対し一般的に行われている厚生省がん助成金班研究による班プロトコール A3 療法或いは 98A3 療法は、薬剤使用量の点では十分な強度を有していると考えられるが、その強度ゆえに骨髄抑制が強く出現し、4 週間ごとの定期的な化学療法は施行が困難なことが多く見られる。また局所療法である外科療法や放射線療法後に化学療法開始が速やかに行われずに化学療法の中断が起こり、この期間が長期間にわたることにより、化学療法の治療間隔強度が減弱していることが明らかとなった。

これらの問題点を解決するためには、①化学療法の治療間隔遅延の原因の一つである局所の外科療法や放射線療法を、従来のように化学療法の中に挟んで（neoadjuvant 化学療法→外科療法→adjuvant 化学療法→大量化学療法の順）行うのではなく、化学療法を先行させ最終的に外科療法を遅延させて行い（化学療法→大量化学療法→外科療法の順）化学療法の治療間隔強度を減弱させないという、従来とは治療骨格を転換させた新規治療戦略の導入を進める必要があると考えた。また併せて、②化学療法の治療間隔遅延の原因である化学療法剤の使用量が適正化されていない点を改善するために必要な情報を収集し化学療法の適正化を行う必要があると考えた。

この仮定に基づき、化学療法の適正化を行い、その化学療法を先行させ外科療法を遅延させて行うことにより化学療法の治療間隔強度を減弱させない治療計画の安全性と施行可能性を検証することを研究目的とした。

B. 研究方法

上記の目的を明らかにするために、①上記の仮定に基づいて日本大学ですすでに行われている

パイロット研究の中間解析を行い、安全性について検討を行う。またあわせて実施可能性についても検討する。②この中間解析を受けて、さらに多施設共同早期第 II 相臨床試験計画を実施し、上記の目的を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究で扱う臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究の倫理指針」を遵守して行う。データ管理の質の確保のため、厚生労働科学研究牧本班のデータセンターに本研究専任のデータマネージャーを置いてデータ管理を行い、科学性を確保する。

以下①パイロット研究、②多施設共同早期第 II 相臨床試験計画に分けて記載する。

①パイロット研究

A. 研究目的

パイロット研究として、日本大学医学部小児科、小児外科、放射線科、病理科の共同研究として、自家末梢血幹細胞救済療法を導入し初期化学療法から大量化学療法までを4週間毎の集中度(time intensity)を維持して一気にいき、外科療法を大量化学療法終了後に行う集学的治療法の有効性と安全性を評価した。

B. 研究方法

対象は6例の進行神経芽腫症例。男3例、女3例。年齢2~8歳(平均5.2歳)。Stage3:1例、stage4:5例。原発部位:後腹膜2例、副腎4例。転移部位:骨5例、骨髄5例、眼窩1例。

治療計画 1. 初期化学療法(厚生省神経芽腫班プロトコール98A3)毎に末梢血幹細胞救済療法を行い初期化学療法を定期的に継続施行する。2. HiMECを前処置としたPBSCTを初期化学療法6コース後に引き続いて行う。3. 外

科療法はPBSCT後に行う。4. 全身または局所の放射線療法を可能な限り施行する。

方法 上記治療計画を施行し、その安全性と実施可能性について検討する。

C. 研究結果

PBSC採取回数:14回、2~3回/例(平均2.3回)。1コース後2例、2コース後6例、3コース後6例、4コース後2例(採取不成功)、採取日数/回:1~3日。各コースの採取CD34+細胞数1.40~80.56(median6.54)×10⁶/kg。12回のPBSC中のPGP9.5mRNAは全て陰性。2回は測定不能。

PBSC救済療法:延べ22回(平均3.7回)。

初期化学療法の間隔:28~50日(平均32.8日)、3日以上の治療延期回数:延べ9回(平均1.5回)

治療延期の理由:血小板回復遅延1例2回、腎障害4例5回、肝障害1例1回、出血性膀胱炎1例2回、社会的理由1例1回。

予後:現在観察期間は最長で3年4か月で、6例とも無病生存中である。

安全性:本研究中の有害事象による死亡例はなかった。外科療法施行前に原疾患が増悪しコントロール不能となった症例はなかった。

D. 考案

PBSC救済療法を施行しながらの98A3療法は、3コース目までは28日前後で施行可能であり、治療強度の確保は行えたが、4コース目以降では遅れる症例が多く見られた。PBSC救済療法をしていても遅れる理由としては、血小板回復の遅延、腎機能障害、出血性膀胱炎などの有害事象である。また、98A3療法の治療効果は良好と考えられ、6コースは不要の可能性がある。有害事象、安全性の観点からは化学療法の最適化の方法として、大量化学療法前の治療コース数を5コースとし、1回の治療強度を腎

機能障害を緩和できるような組み合わせの治療計画を考案する必要がある。ただし、PBSC 救済療法は管理高度な治療技術であり、多施設で行う臨床研究には採用することは難しいと考えられる。局所療法としての外科療法を最終に行うことは施行可能であった。本パイロット研究での治療法により進行神経芽腫の予後の改善が期待されるが、今後さらに多施設による多症例の検討が必要であり、その場合には PBSC 救済を必要とせず、4 週間ごとに行える治療法の開発が必要である。

E. 結論

本パイロット研究よりさらに最適化された化学療法を考案し、外科局所療法を遅延させた新規治療骨格の第Ⅱ相臨床研究を多施設で行いさらに安全性を確認する必要がある。PBSC 救済療法は多施設で行うことは困難であると考えられる。

②多施設共同早期第Ⅱ相臨床試験計画

前述のパイロット研究を基に、本年度数回に渡り作業部会を開催し、第Ⅱ相臨床試験の準備計画を行った。研究報告書執筆時点で準備中であり、近々に臨床試験を開始できる見込みである。以下に臨床研究コンセプトを記載する。データセンターは厚生労働科学研究牧本班のデータセンターに本研究専任のデータマネージャーを置いてデータ管理を行い、科学性を確保する。現時点での参加予定施設は、京都府立医科大学小児科・放射線科、国立病院機構舞鶴医療センター小児外科、埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科・小児外科・放射線科、筑波大学小児科・小児外科・放射線科、東北大学小児科・小児外科・放射線科、新潟県立がんセンター新潟病院小児科・放射線科、新潟大学小児外科・放射線科、日本大学医学部小児科(事務局)・小児外科・

放射線科、兵庫県立こども病院小児科・小児外科・放射線科、国立成育医療センター血液腫瘍科(標準的治療法開発事務局)・小児外科・放射線科、国立がんセンター小児科(データセンター・牧本班データセンター)、NPO 日本臨床研究支援ユニット(生物統計)

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う新規治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験計画

A. 研究目的

遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の神経芽腫患者に対する、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救済療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法を大量化学療法後に遅延させて行う新規治療(遅延局所療法(delayed local therapy))の安全性と有効性を評価するための多施設共同臨床研究を行う。

endpoint

- (1) Primary endpoint : 治療第 12 週を起点とした 1 年無増悪生存割合
- (2) Secondary endpoints : 治療完遂割合、2 年無増悪生存割合、治療第 12 週および外科治療前における奏効割合、有害事象発生割合、切除標本における病理学的奏効割合

B. 対象

本試験では、遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の神経芽腫患者を対象とする。

対象の設定根拠 : (1)神経芽腫は、これまでの集積された経験により、診断時の「1 歳以上という年齢」と「ステージ 4」により予後不良の比較的均一な集団を定義できる。後に判明する

MYCN 増幅という病理遺伝子学的マーカーも重要な予後因子ではあるが、年齢と stage を凌駕するものでない。(2)遠隔転移のある症例では、本試験治療(遅延局所療法)による「原発巣に対する局所療法の遅延」が患者に与える悪影響はわずかであると見なせる。(3)限局性腫瘍の高リスク例は頻度が少なく、かつ、遠隔転移を有する症例に比べてエンドポイントとなる無増悪生存割合が明らかに良好で、これを対象に加えた場合、プロトコル治療の評価が困難となる。以上の理由により、対象集団を設定した。

対象の頻度：我が国には信頼性の高い登録データは存在しない。がん研究助成金金子班研究への進行神経芽腫(ステージ III と IV)の登録数は、1998~2003 年の 5 年間で約 30 例/年であり、ステージ 4 例はこの 8-9 割を占める。25 例前後と推測される。

C. 標準治療

ステージ 4 例では 3 年無増悪生存割合が 40% 前後に留まり、現時点で世界的な標準治療と呼べるものは存在しないが、欧米および日本では以下のような順序で集学的治療法が行われている。

(1) 寛解導入化学療法(初期化学療法)：神経芽腫に対して第一選択として使用される薬剤は、シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、ドキシソルビシン(または類似薬剤)、エトポシド(または類似薬剤)、イホスファミドである。欧米の様々な研究でも、これらの薬剤を様々な用量と組み合わせで用いており、4 剤以上を併用したレジメンでは寛解導入率は 76-93% である。治療コース数は、間に外科手術や放射線治療を挟む形で 5-7 コース行われるのが標準的である。

(2) 外科手術療法：有効な化学療法が開発される以前は、初期治療として手術が行われてい

たが、近年は 2-3 コースの化学療法の後、縮小した原発巣を外科手術(セカンドルック手術)で切除する事が標準的である。良好な局所コントロールを得るために完全切除が必要か、部分切除でもコントロール可能なのか、という命題に関しては様々な報告があるものの、前方視的研究に登録された患者群における解析では切除様式による生存率の差は認めず、化学療法の強化によって全体の治療に占める外科手術の比重は小さくなっていると考えられている。

(3) 放射線療法：外科治療に引き続いて行われる事が標準的であるが、転移巣に対する治療は化学療法終了後に行われる事も多い。CCG-3891 研究では、放射線照射を行った群が、行わなかった群よりも 5 年生存割合が有意に優れていた事から、標準治療の一環であると考えられる。線量は 15-30Gy が用いられている。

(4) 大量化学療法及び自家造血幹細胞移植：1 歳以上のステージ 4 の症例では、局所療法を挟んで寛解導入化学療法を終了した後、強化療法として大量化学療法を選択する事が標準的である。ENSG-1 研究及び CCG-3891 研究では、自家移植を施行した群と化学療法のみで治療した群の 2 群でランダム化比較試験を行い、共に、自家移植群に生存利益を認めた。大量化学療法レジメンは、前者は全身放射線照射(TBI)を用いず、後者は TBI を併用している。TBI 併用レジメンのリスク・ベネフィットを科学的に結論づける臨床試験はなされていない。米国では、CCG-3891 研究において TBI 併用レジメンを用いた自家移植の効果を証明しておきながら、必発する晩期障害を重視して、TBI を使用しないレジメンを選択して新たな臨床試験を進めている。欧州もこれに追随し、TBI を用いないレジメン(non-TBI レジメン)による自家移植の有効性を示唆するデータが報告されつつある。

D.治療計画設定の根拠

本試験治療は、上記対象に対して、日本で標準的に行われてきた化学療法及び大量化学療法併用の自家移植を連続的に行い、自家移植後の回復期に手術および放射線治療（遅延局所療法）を施行して治療を終了する。以下の4つの事実から、この「遅延局所療法」は、本対象に対する試験治療として、十分に安全かつ有望な治療方針であると考えられる。(1)「対象」の項で述べたように、遠隔転移を有する症例のみを対象とするので、本試験治療による「原発巣に対する局所療法の遅延」が患者に与える悪影響はわずかであると思なせる。(2)「標準治療(2)外科手術療法」の項で述べたように、元来、当該疾患に対する初期治療として行われてきた外科手術は、化学療法の強化・最適化によって、その比重を軽くし、次第に二次的なものとなりつつある。(3)「遅延局所療法」を採用する事によって、寛解導入化学療法および大量化学療法を、連続して短い間隔で行うことが可能となり、化学事療法の治療密度を上げ、有効性を高める事につながるという仮説がある。(4)このような「遅延局所療法」は、日本大学および大阪大学にてそれぞれ6例の患者に対して行われており、観察期間は短いものの良好な成績を示している。以下、具体的な各治療の設定根拠を述べる。

(1) 寛解導入化学療法（初期化学療法）：我が国の神経芽腫治療で1985年以降に用いられてきた、シスプラチン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシンの4剤併用レジメンの骨格を踏襲して用いる。85年のA1レジメンは、シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 、ビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2$ の4剤併用療法で、寛解導入率は93%、4年生存率はstage III症例が75%、stage IV症例で39%と、当時、世界で

も最善の成績を報告した。これを受けて1991年から開始されたJANB-91研究では、シクロホスファミドを倍増、シスプラチンを $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間に増量し、かつビンクリスチンの代わりにエトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間を採用して治療強度を強化したA3療法を考案し、MYCN増幅例の5年無病生存率を49.0%まで改善した。しかし、MYCN非増幅例においては生存率の改善が見られず、さらにエトポシドに関連すると考えられる二次性白血病/骨髄異形性症候群の発生をみた。以上より、1998年から採用された98A3レジメンでは、エトポシドを再びビンクリスチンに変更したが、125例中6例(5%)が寛解導入化学療法による治療関連死を来したのをはじめ、化学療法の減量や治療中止を余儀なくされるような腎障害が125例中35例(28%)に見られた。これらの結果を受けて、がん研究助成金金子道夫班で協議した結果、本試験においては、シスプラチンを減量した05A3療法を採用することに決定した。治療コース数は、世界標準と考えられる5コースを採用した。

(2) 外科手術療法：最大限の化学療法を行い最善の奏効を得た後に外科手術を行うのが、本試験治療の遅延局所療法である。上記「標準治療」で述べたように、化学療法の強化によって全体の治療に占める外科手術の比重は小さくなっていると考えられるため、Kanekoらの14例のケースシリーズの結果を受け、必ずしも完全切除を目指さない手術方法を採用して「外科治療ガイドライン」を設定した。

(3) 放射線療法：当該臨床試験に参加する予定の施設では、臨床実践として術中放射線照射(IOR)を行っている施設も複数存在するため、IORの使用を許容する。線量はIORで10Gy、体外放射線照射で20Gyと規定する。(転移巣に対する照射について：補足が必要)

(4) 大量化学療法及び自家造血幹細胞移植：上記「標準治療」の項で述べたように、non-TBI レジメンによる自家移植が世界中で主流となりつつある。このような大量化学療法レジメンとして日米欧で最も多く使用されてきたのはメルファラン、エトポシド、カルボプラチンの組み合わせによる MEC (HiMEC) レジメンである。これら 3 つの薬剤は、A3 レジメンで用いられる薬剤と重ならず、交差耐性を回避するという点からは望ましいと考えられる。近年欧米でも CEM レジメンが主流となっており、TBI を含まない分だけ治療強度の低下にならないようにとの考えから、COG-A3973 研究や GPOH 研究ではエトポシドの増量が行われている。これらの研究と、日本でこれまで使用経験のある HiMEC 療法の用量を比較しつつ、本試験治療における大量化学療法の用量を設定した。

E. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠
本試験は、化学療法レジメンや外科手術、放射線治療のそれぞれの治療コンポーネントの内容は変えず、外科手術を治療の最後に遅延させて行う事により、術前化学療法としての寛解導入療法+大量化学療法を連続して治療強度を保ちながら行う事で、有効性を高める事が出来るという仮説を証明するため、その第一段階として、この「遅延局所療法」の実行可能性をみるための早期第 II 相試験である。有効性のエンドポイントを、治療第 12 週を起点とした 1 年無増悪生存割合としたが、これは、治療初期から化学療法に不応な一群を除いた対象症例において、外科手術を遅延させて原発巣を長期に残すことによって治療後半の増悪・再発が増加しないことを確認するために設定した。また、セカンダリエンドポイントとして、奏効率、治療完遂割合、有害事象発生割合、及び手術標本における病理学的奏効割合、を設定した。奏効率は治療

第 12 週（寛解導入療法 3 コース終了後）及び大量化学療法終了後の 2 ポイントで評価し、それぞれ、寛解導入療法および大量化学療法の有効性の指標とする。治療完遂割合は、局所遅延療法そのものの実行可能性を測るエンドポイントとして設定したが、「治療完遂」そのものの定義は、外科手術の完遂とも関係し、評価に大きな誤差を含み得るものであるため、セカンダリエンドポイントとした。有害事象発生割合は安全性のエンドポイントとして設定し、化学療法のコース毎に評価を行う。病理学的奏効割合は、「局所遅延療法」でなければ解析不可能なエンドポイントであり、寛解導入化学療法+大量化学療法の一連の化学療法の有効性評価の指標として設定した。

本試験と平行して、寛解導入療法の途中で外科手術を行う標準治療の後期第 II 相試験が施行され、標準治療の確認と最適化を行う予定である。本試験治療の実行可能性が示されれば、次期臨床試験として、本試験治療が標準治療になり得るかどうか、標準治療とのランダム化第 II 相比較試験を行って決定する予定である。さらに、研究期間内により別の有望な治療が開発されれば、それも取り入れた形のランダム化第 II 相試験を企画する可能性もある。

F. 対象集団

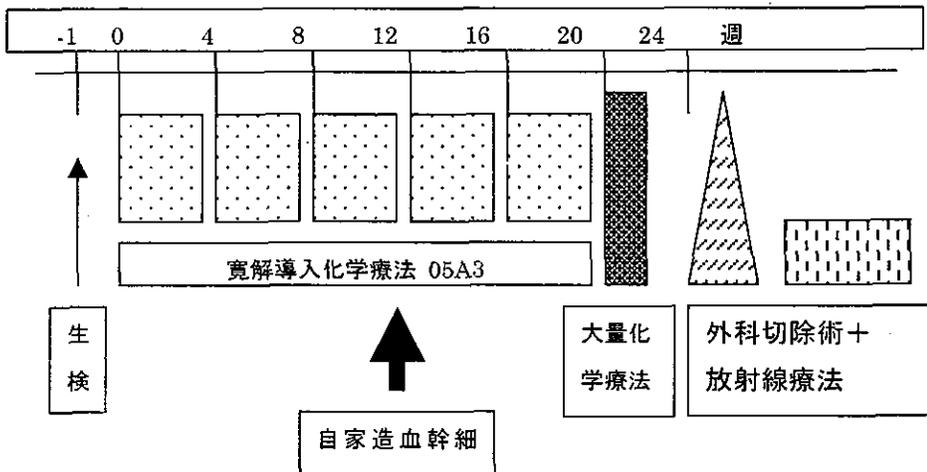
- 1) 組織病理学的に神経芽腫の確定診断がついている INSS ステージ 4 の患者
- 2) 年齢 1 歳以上 18 歳未満
- 3) 先行する化学療法の既往がない
- 4) 治療の妨げとなる重篤な心・腎機能障害がない
- 5) 法的な資格を持つ代理人（親権者等）により試験参加について文書による同意が得られている。また同意取得が可能であれば患者本人により試験参加に

ついて文書による同意が得られている。

G. 本試験のプロトコル治療概要

下図のごとく寛解導入化学療法として 05A3 療法を 5 コース繰り返し、その後に地固め療法としての大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法を施行し、大量化学療法+造血幹細胞移植後の回復期に外科切除術及び局所放射線治療を行

う。造血幹細胞移植に必要な自家造血幹細胞採取は、末梢血幹細胞採取を基本とし、04A3 療法 3 コースが終了した後の骨髓回復期に行う。放射線療法が終了するまで（術中照射を行う例では手術終了まで）の一連の治療をプロトコル治療と規定する。



寛解導入化学療法（05A3療法）

05A3療法

vincristine (VCR) 1.5 mg/m²
 cyclophosphamide (CPM) 1,200 mg/m²/日
 cisplatin (CDDP) 20 mg/m²/日
 pirarubicin (THP) 40 mg/m²

大量化学療法と自家造血幹細胞移植

以下のスケジュールで大量化学療法を行い、Day 0に自家造血幹細胞移植を行う。

Etoposide (VP-16) 200 mg/m²
 Carboplatin (CBDCA) 400 mg/m²
 Melphalan (LPAM) 100 mg/m²

外科切除

外科切除の時期は大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法後の血球回復後に行う。別途定める外科治療ガイドラインに沿って施行する。また、

ガイドラインを補完する目的で外科治療委員会へのコンサルテーションシステムを機能させ、一定の品質の外科治療がなされるように配慮する。

放射線治療

原発巣及び転移巣に対する局所放射線治療は、外科切除が終了して全身状態が安定してから、分割外照射を行う。外科切除術中に術中放射線照射（Intraoperative radiation:IOR）を行うことは可とする。線量は、IORの場合は10Gy、体外照射の場合は20Gyとする。放射線治療計画およびその施行は、別途放射線治療ガイドラインを設定し、さらにガイドラインを補完する目的で放射線治療委員会へのコンサルテーションシステムを機能させ、一定の品質の放射線治療がなされるように配慮する。

プロトコール治療の完了（完遂）

本試験の治療プロトコールに基づき、寛解導入化学療法、自家造血幹細胞採取、大量化学療法および自家造血幹細胞救済療法、外科手術及び局所放射線治療が全て行われた時点を、治療完了（完遂）とする。

H. 研究発表

1.論文発表 なし

2.学会発表

- 1) 七野浩之、麦島秀雄、陳基明、梁尚弘、中村昌徳、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、田中良明、根本則道、原田研介：進行神経芽腫に対する局所療法を遅延させた集学的治療 14 例の経験、第 20 回小児がん学会総会 2004 年 10 月 京都
- 2) 七野浩之、麦島秀雄、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介：進行神経芽腫に対し化学療法毎の自家末梢血幹細胞救済療法を導入した新たな集学的治療法の試み、第 27 回日本造血細胞移植学会総会ワークショップ 2「自己移植」2004 年 12 月 岡山

I. 知的財産権の出願・登録状況なし。

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究

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：[目的] 神経芽腫患者の血中遊離 DNA を用いて、腫瘍の *MYCN* 増幅の判定が可能かを検討した。[対象と方法] 神経芽腫 57 例の治療前血清にて、N-acetylglucosamine kinase(*NAGK*)を内部標準とし TaqMan 法による Real-time PCR を用い、血中遊離 DNA の *MYCN* 増幅の有無を検討した。[結果と考察] *MYCN/NAGK* 値は増幅例(median=194.1)で 非増幅例(median=0.85)に比べ有意に高く ($p<0.005$, Welch's *t*-test)、血中遊離 DNA の *MYCN/NAGK* 値測定によって増幅例を判別できる可能性が示された。

英文抄録：[Aim] To develop a new method to predict *MYCN* status of a tumor using the serum DNA of the patients diagnosed with a neuroblastoma. [Materials and Methods] Serum DNA was extracted from 58 patients diagnosed with a neuroblastoma. *MYCN* status in serum DNA was evaluated using real-time quantitative PCR (TaqMan). [Conclusion] Measurement of the *MYCN/NAGK* ratio in serum DNA could predict *MYCN* status and may provide a new noninvasive approach for assessment of *MYCN* status in neuroblastoma.

A. 研究目的

MYCN 増幅は神経芽腫の早期例の 2~8%、進行例の約 30%に認め、増幅例は悪性度が高く、その評価はリスク分類に基づく治療プロトコール選択に不可欠となっている。一方、担癌患者の血液中には、正常人の数十倍量の遊離 DNA が存在し、そのほとんどは腫瘍由来であることを示唆する報告がある。この血中遊離 DNA を用いて、腫瘍の *MYCN* 増幅の判定が可能かを検討した。[対象] 京都府立医科大学小児科に入院し、治療前の保存血清が利用の同意がとれた神経芽腫 57 例； *MYCN* 増幅 14 例、非増幅 43 例（サザンプロット法、あるいは FISH 法）； Stage 1（16 例）、2（12 例）、4S（3 例）、

3（5 例）、4（21 例）を対象とした。

B. 研究方法 染色体の数的変化の影響を避けるため、*MYCM*(2p24.1)と同じ 2 番染色体上 2p12 に存在する遺伝子 N-acetylglucosamine kinase (*NAGK*) を内部標準とし、TaqMan 法による Real-time PCR を用い、血中遊離 DNA の *MYCN*、*NAGK* を定量し、*MYCN/NAGK* 値から *MYCN* 増幅の有無を検討した。血中遊離 DNA の抽出は QIAamp blood kit(QIAGEN)を用いた。

C. 研究結果 *MYCN/NAGK* 値は増幅例 (median=194.1) では 非増幅例 (median=0.85) に比べ有意に高く ($p<0.005$, Welch's *t*test)、ROC (Receiver operating characteristic

curve)の AUC (area under curve)は 0.998 (95% CI: 0.97-1.00)と識別能力の高さが示唆された。specificity=100%を前提に、*MYCN/NAGK*値の cutoffを 2.74 に設定した場合、sensitivity=92.9%, positive prediction value=100%, negative prediction value=97.7%をえた。

D. 考察 血中遊離 DNA の *MYCN/NAGK* 値測定によって増幅例を判別できる可能性が示された。

E. 参考文献

1. Osone S, Hosoi H, Kuwahara Y, Matsumoto Y, Iehara T, Sugimoto T. Fenretinide induces sustained-activation of JNK/p38 MAPK and apoptosis in a reactive oxygen species-dependent manner in neuroblastoma cells. *Int J Cancer* 112 (2) : 219-224, 2004
2. Kuwahara, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor activity of Gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 10 (17) : 5940-5948, 2004
3. A. Misawa, H. Hosoi, I. Imoto, T. Iehara, T. Sugimoto, J. Inazawa . Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del(22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of SNF5/INI1 in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor . *Journal of Human Genetics* 49:586-589, 2004
4. Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, Hosoi H, Nakagawara A, Sugimoto T, Inazawa J. PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma. *Cancer Res*, 63: 1876-1883, 2003
5. Misawa A, Hosoi H, Tsuchiya K, Sugimoto T. Rapamycin inhibits proliferation of human neuroblastoma cells without suppression of MycN. *Int J Cancer*, 104:233-237, 2003
6. Moritake H, Sugimoto T, et al (n=7). Newly established Askin tumor cell line and overexpression of focal adhesion kinase in Ewing sarcoma family of tumors cell lines. *Cancer Genet Cytogenet*, 146:102-109,2003
7. Misawa A, Hosoi H, Tsuchiya K, Iehara T, Sawada T, Sugimoto T. Regression of refractory rhabdomyosarcoma after allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*, 20:151-155, 2003
8. Moritake H, Sugimoto T, Asada Y, Maekawa Y, Epstein A L, Kuroda H. A newly established clear cell sarcoma (malignant melanoma of softparts) cell line expressing melanoma-associated Melam-A antigen and overexpressing c-myc oncogene. *Cancer Genet Cytogen*, 135: 48-56, 2002
9. Tajiri T, Suita S, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Kurosaki N, Handa N, Hara T, Okamura J, Miyazaki S, Sugimoto T, Kawakami K, Eguchi H, Tsuneyoshi M. Clinical and biological characteristics for recurring neuroblastoma at mass screening cases in Japan. *Cancer*, 92: 349-353, 2001

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児の臨床試験における放射線治療の品質管理に関する研究
分担研究者 正木英一 国立成育医療センター放射線診療部長

研究要旨

日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG 仮称）発足に当たり、全身療法としての化学療法を第Ⅱ相試験として行う治療研究を行うこととし、その際の局所療法としての放射線治療に関して小児進行神経芽腫放射線治療ガイドライン案を策定した。参加予定施設の放射線治療医に周知徹底させるためと、ガイドライン内容を確認する調査を行った。神経芽腫放射線治療件数が年間1件以下の施設が74%にも達し、この治療経験が少ないことが判明した。今後、神経芽腫治療研究を行ううえで放射線治療精度を上げるためには放射線治療セントラル・レビュー・センターが必要と考えなければならない。その準備として小児放射線治療委員会を制定した。

A. 研究目的

日本における小児放がん治療は、全国レベルでの統一治療プロトコルがなかったが、平成16年になって初めて日本横紋筋肉腫研究グループが4年の歳月をかけての統一プロトコルによる治療研究を開始した。

更に、本邦において世界に先駆けて行われていた神経芽腫の骨髄破壊的化学療法は、その治療成績があまりに良好なため、研究者からは疑いの目で見られ、その結果スタディ・デザインの貧弱さが指摘されるに至った。しかし、その日本の化学療法プロトコルを模倣した、アメリカなどのしっかりとしたスタディ・デザインにより神経芽腫の骨髄破壊的化学療法は標準的治療と認められるようになった。ここにおいて、本邦でも全国的な治療研究を始める機運が高まり、小児科、小児外科、放射線科、病理が一同に介しての全国レベルでの日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG 仮称）による治療研究準備が開始されようとしている。

このJNBSG発足に当たり、全身療法としての化学療法を第Ⅱ相試験として行う治療研究を行うこととし、その際の局所療法としての放射線治療に関して小児進行神経芽腫放射線治療ガイドラインを策定する。

この放射線治療ガイドラインの策定にあたり、これを検討する小児放射線治療委員会としてのJROSG小児腫瘍グループを設立した。この

委員会は「日本放射線腫瘍学研究グループ（Japanese Radiation Oncology Study Group）: JROSG」の承認を受け、JROSG小児腫瘍グループとして専門委員会となり、全国の放射線治療医に承認して頂いた。その小児放射線治療委員会が策定した「小児進行神経芽腫放射線治療ガイドライン（案）」を、JNBSGに参加予定施設の放射線治療医に周知徹底させるためと、ガイドライン内容を確認する調査を行った。

B. 研究方法

小児進行神経芽腫放射線治療ガイドライン策定に関しては国立小児病院における神経芽腫の臨床データ解析と文献から得られたデータをもとに前向き試験に有効と考えられる放射線治療ガイドラインを策定した。また、このガイドラインに関する記述に関して、放射線治療医（JROSG参加登録施設）に対する調査を行った。また、放射線治療医が登録されていない施設に対しては、放射線治療医に調査用紙が手渡すように配慮して頂いた。

1) 小児進行神経芽腫放射線治療ガイドライン策定

a) 自経例の神経芽腫放射線治療解析

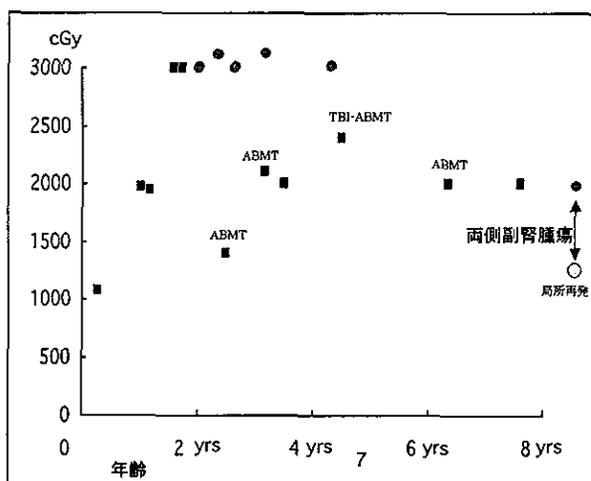
昭和57年4月～平成10年1月、国立小児病院における神経芽腫放射線科初診症例は、術後照射18例（TBI併用2例）、術中照射24例（TBI併用5例）、術前照射3例、術前・術

後照射 3 例、肝転移照射 (stage 4s) 3 例、腫瘍・転移のみ照射 7 例 (TBI 併用 1 例)、TBI 2 例、総計 60 例であった。

このうち、神経芽腫術後照射線量 17 症例を検討したところ、両側副腎原発腫瘍 1 例のみにおいて照射野局所より局所再発を認め、他の全例において局所再発を認めていない。この局所再発を認めていない症例には骨髄破壊的化学療法を施行した 4 例 (全例無病生存中) を含んでいる。

このことから、術後照射線量として、少なくとも骨髄破壊的化学療法を施行した症例においては 20Gy で十分であることが明らかとなった。

図 1 神経芽腫術後照射線量
 ■ 生存例局所コントロール
 ● 死亡例局所コントロール
 ○ 死亡例局所再発



b) 文献的考察

1980 年代、骨髄破壊的化学療法を用いない旧来の治療法では、POG staging system C 1 歳以上の予後不良群の化学療法 ADR、CPM、CDP、VM-26(あるいは VP16)後の手術とその 3 週間以内の術後照射 (1 歳以上 2 歳までは 24Gy/3 週間、2 歳以上は 30Gy/3~4 週間) により、術後照射を行わない群より明らかに予後が改善した 1)。

1990 年代になり、骨髄破壊的化学療法を用いるようになると、術後残存腫瘍および骨転移部へ 10Gy/5 分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提とした TBI (12Gy/6 分割) を行うことにより予後が改善された 2)。初診時の腫瘍

巣を術後照射野とする術後照射 20Gy 以上では局所再発率が 10%であった 3)。また、術後照射 10Gy のみでは局所再発率が 52%と高く、TBI 10Gy 加えることにより局所再発率が 22%と下がることも明らかとなった 4)。最近では、遅延一期的手術に引き続き、TBI を用いない骨髄破壊的化学療法後の末梢血幹細胞移植療法を行うプロトコルが提案されている。その時に用いられる術後放射線治療は骨髄破壊的化学療法の影響を避けるため、末梢血幹細胞移植療法後に行われることとなり、さらに照射野として化学療法により縮小した腫瘍巣を GTV とし、腫瘍巣に 1cm マージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾側 1.5cm、側方 1cm マージンを設けた CTV、さらに 0.5cm マージンを設けた PTV にて 21Gy/14 分割 (肉眼的残存腫瘍には 9Gy ブースト照射) を行う。13-cis-retinoic acid にて維持療法とすることにより進行神経芽腫であっても 2 年期待局所再発率を 7%に落とすことが出来ている 5)。

化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射では、電子線エネルギー 6MeV 10~12Gy にて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている 6,7)。

骨転移巣に対する放射線治療は TBI 10Gy のみでは転移局所再発率が 31%と高く 8)、転移局所へ多分割照射 21Gy/14 分割/7 日間が 7.7%と局所再発率を下げる事が可能となった 3)。

このように予後不良因子である MYCN 癌遺伝子の増幅が認められた stage 3 および全ての stage 4 の進行期には骨髄破壊的化学療法と併用する腫瘍巣術後照射あるいは術中照射と骨転移部への放射線治療を局所療法として採用することにより局所制御率が高まっている。

文献

1. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al: Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:789-795, 1991.
2. Evans AE, August CS, Kamami N, et al: Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol* 23:323-327, 1994.
3. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP,

et al: Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. J Clin Oncol. 19(11):2821-8. 2001.

4. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al: Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 56(1):28-39. 2003.

5. Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al: Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer. 100(6):1268-75. 2004.

6. 正木英一: 特集 神経芽腫治療の進歩と問題点—症例から学んだ教訓を中心として— 進行神経芽腫における術中照射療法. 小児外科 27(5):557-563. 1995.

7. Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al: Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(4):985-992, 2000.

8. Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, et al: Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. J Clin Oncol. 11(11):2226-33. 1993.

2) 全国調査

a) 調査依頼状

「日本横紋筋肉腫研究グループ」に参加予定の施設責任者(放射線腫瘍医) 各位

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金(第 3 次対がん総合戦略研究事業) 進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究(課題番号 H16-がん臨床-039)(金子班)にて進行神経芽腫治療プロトコルを全国的に展開する予定になっております。Phase II study になる予定ですが、かなりの施設の参加が予定されています。そこで JROSG 小児腫瘍グループで検討してきた神経芽腫放射線治療ガイドライン案を皆様にご覧頂き、ご意見を頂きたいと思ひご連絡する次第です。

なお、現在まで各施設で行われてきた神経芽腫の放射線治療を集約したプロトコルにしたいと考えておりますので、その調査も行うことと致しました。

この調査は JROSG 施設会員に発送しておりますが、放射線治療医以外の JROSG 施設会員にこの調査表が届きました場合には、放射線治療医にお届け願ひ、調査にお答え頂きますよう、ご配慮願ひ致します。

平成 15 年厚生労働省癌研究助成金「難治性小児悪性固形腫瘍に対する新たな治療法の臨床への導入に関する研究(課題番号 13-19)」(主任研究者 金子道夫)により、「神経芽腫プロトコル検討委員会」が開かれ、新たな第 II 相臨床試験をコアにして神経芽腫グループを立ち上げることが決定されました。

今後、日本神経芽腫研究グループ: 仮称 (JNBSG) が神経芽腫の全国組織として形成され、今まで検討されてきた進行神経芽腫臨床試験を継承することになりました。

この JNBSG により「標準治療と考えられるであろう治療」と「化学療法と大量化学療法/自家造血幹細胞移植を先行させ手術を最後に持ってくる(通称「ローカル飛ばし」) 第 II 相臨床試験」の 2 種類の治療研究を行う予定であります。

2004 年 7 月 3 日日本神経芽腫研究グループ: 仮称 (JNBSG) の立ち上げに関する打ち合わせ会では、全国の小児科、小児外科が参集し、活発な議論が行われており、そこにおいて局所治療としての手術療法および放射線療法も話し合われました。

それに先立ち、JROSG 小児腫瘍グループが文献と国立小児病院での治療成績を参考に進行神経芽腫放射線治療に対する放射線治療ガイドライン案を作成いたしました。

この放射線治療ガイドライン案を JASTRO 会員である皆様にご覧頂き、ご意見を頂きたいと思ひ、別紙の調査用紙に記載して頂くことを願ひ申し上げます。

また、貴施設で今まで神経芽腫の放射線治療を行って来られたと思ひますので、その治療内容も記載して頂くことを願ひ申し上げます。

このような全国的な治療プロトコルが開始される前に、JASTRO 会員の皆様にご覧頂くことが肝要と考え、日常臨床のお忙しいところを取ってお時間を割いて頂くことを願ひ申し上げる次第です。

JROSG 小児腫瘍グループ代表 正木英一