

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

(小児疾患臨床研究分野)

〈研究課題名〉

小児肉腫等に対する治療開発を意図した

多施設共同臨床試験に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 牧本 敦

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成18年(2006年)3月

平成17年度 厚生労働科学研究費補助金
小児疾患臨床研究事業：小児疾患臨床研究分野

総括研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

目次

I. 総括研究報告書	1
小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究	
国立がんセンター中央病院	牧本 敦
	2
II. 分担研究報告書	7
1. 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相臨床試験	
大阪市立総合医療センター	原 純一
	8
2. 横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究	
慶応義塾大学医学部	森川 康英
	12
3. 限局性ユイグ [®] 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療の第II相臨床試験	
日本大学医学部	麦島 秀雄
	21
4. ユイグ [®] 肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化に関する研究	
国立病院機構九州がんセンター	横山 良平
	28
5. 小児肉腫に対する放射線治療の標準化に関する研究	
国立がんセンター中央病院	角 美奈子
	32

6. 小児急性リンパ性白血病に対する早期治療フェーズの	有効性・安全性に関する研究	
東邦大学医療センター	小原 明	37
7. 小児がんの臨床試験における中央診断と検体二次利用による	トランスレーショナルリサーチに関する研究	
国立成育医療センター研究所	秦 順一	45
8. 小児がんの多施設共同臨床試験におけるデータマネジメント方法論の研究		
国立がんセンター中央病院	牧本 敦	49

III. 添付資料 53

1. 「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢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」		
モニタリングレポート		54
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」		
モニタリングレポート		73
3. 「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験」		
モニタリングレポート		82
4. インフォームドアセント		103
5. ホームページ見本		112
6. 電子 CRF サテライト		114

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 154

V. 研究成果の刊行物・別刷り 156

I. 総括研究報告書

小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

国立がんセンター中央病院

牧本 敦

総括研究報告書

「小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究」

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 医長

研究要旨 小児悪性腫瘍の治療開発を目的として、多施設共同臨床試験の効率的運営と実践のために必要な研究を開始した。中心基盤であるデータセンターおよび検体センターの拡充と各種手順のさらなる整備を行い、その上に、進行横紋筋肉腫の第Ⅱ相試験、ユーイング肉腫に対する第Ⅱ相試験、および急性リンパ性白血病に対する第Ⅱ相試験を計画、実行した。前2つの試験は現在症例登録を進めているが、急性リンパ性白血病の第Ⅱ相試験に関しては、予定症例数150例を登録終了し、現在、観察期間である。

分担研究者

を推進する事を本研究の目的とする。

秦 順一 国立成育医療センター

麦島秀雄 日本大学医学部

原 純一 大阪市立総合医療センター

森川康英 慶應義塾大学医学部

角美奈子 国立がんセンター中央病院

横山良平 九州がんセンター

小原 明 東邦大学医学部

B. 研究方法

3つの自主研究グループ（日本横紋筋肉腫研究グループ [JRSG]、日本ユーイング肉腫研究グループ [JESS]、東京小児がん研究グループ [TCCSG]）と共同して、異なる疾患を対象とした具体的な3つの臨床試験を実践し、全国多施設の臨床医のトレーニングを行うと共に、抗がん剤併用療法、手術療法、放射線療法に係る有効性・安全性データを集積し、最終解析に基づく治療評価を行う。

全国多施設の臨床医は、具体的な試験計画を実行し、正確なデータを積み重ね、データを解析して結論づける、という実際のプロセスを経て、EBM・臨床試験と治療開発

A. 研究目的

欧米に比して立ち遅れている我が国の小児がん臨床試験体制を改革し、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し、その基盤の上に、臨床試験を体系的・効率的に運用、実践し、その有効性・安全性データを基に治療開発

について学習していく。一方、データセンターは、診療で多忙な臨床医が、効率よく試験データを送付・蓄積できるような支援を行うと共に、利用者の負担の少ない電子CRFシステムの開発研究を行う。

さらに、試験の結果として、新規の抗がん剤併用療法の有効性と安全性が確認された場合には、医薬審第104号通知等に基づいた承認申請を考慮する。これによって厚生労働行政上の課題解決に貢献する。

本研究で行う具体的な臨床試験は、以下に示す3つであり、患者由来検体のうち、研究利用の同意が得られたものを利用して行う附随研究もこれに含める。詳細は、対応する分担研究報告書を参照のこと。

1. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法の第II相試験 (JRSO-HR03)

18歳未満で新規発症した高リスク横紋筋肉腫患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を包含する集学的治療の有効性と安全性を評価する。3年間で40例を登録し、主要評価項目である3年無増悪生存割合を算出する。

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相試験 (JESS04)

30歳未満で新規発症した限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の患者を対象として、多剤併用化学療法、手術、局所放射線療法からなる集学的治療法を施行し、標準治療としての妥当性をみる。3年間で53例を登

録し、主要評価項目である3年無増悪生存割合を算出する。

3. 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験 (TCCSG L04-16)

1歳以上18歳未満の小児急性リンパ性白血病の患者を対象に、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法と強化療法(約3ヵ月)の有効性と安全性を厳密に評価する。全150例を1.5年で集積し、寛解患者割合で評価をする。副次的目的として、データ収集システムとしての電子CRFの妥当性を検討する。

(倫理面への配慮)

「牧本班の活動原則」の第一条において、臨床試験におけるヘルシンキ宣言の遵守を謳っている。この活動原則の基に、次のような倫理面への配慮を行う。

本研究では、臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させると同時に、各方面からの委員を糾合して適正な指針の確立を目指す。具体的には、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則、および臨床研究倫理指針を遵守する。

試験プロトコールについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プ

ライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

以下の1~3の臨床試験において、試験実施計画書の作成、症例報告書(CRF)と電子データベースの構築、各種データマネージメント手順を示したマニュアルや帳票類の整備を行った。データベースは、試験1,2に関しては、統計ソフトウェアのSASをエンジンとして(有)電助システムズの開発したデータベース管理ソフトDEMAND、試験3に関しては、電子CRF-Satelliteを使用してカスタマイズした。さらに、分担研究者の秦氏と協力して3つの臨床試験で共用する中央病理診断システムと検体保存・二次利用のシステムを確立した。

このような準備の完了後に、参加医療機関の代表者を招集して、キックオフミーティングを行い、臨床試験計画書と関連書類を配布し、試験計画、患者登録方法、評価方法などの詳細な説明を行って臨床試験計画と方法を周知させた。これらの手続きの後、各臨床試験への患者登録を開始した。詳細な進捗状況は、6ヵ月に1回発行するモニタリングレポートによって、参加医療機関と効果・安全性評価委員会に報告している。添付資料1~3としてそれぞれのモニタリングレポートの最新版を添付した。

1. 進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法の第II相試験(JRSG-HR03)

予定登録患者数40症例のうち、15症例の登録を完了している。3年間で40症例を集積する予定であるが、平成16年度から継続の研究であることを考慮すると、効果的な患者リクルートのために、参加医療機関以外の施設からの協力など、さらなる工夫と努力が必要である。

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相試験(JESS04)

予定登録患者数53症例のうち、16症例の登録を完了している。3年間で53症例を集積する予定であるが、研究開始時期を考慮すると、概ね予定通りの症例集積状況である。

3. 小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験(TCCSG L04-16)

予定登録患者数150症例のうち、平成18年1月に150例全例の登録を完了した。当初の計画(これまでの実績から症例集積に1.5年必要と考えていた)よりも症例集積は迅速であり、参加医療機関に対する教育効果の実績と考えられる。このため、次期臨床試験計画の策定を急いでいる状況である。

詳細はそれぞれの分担研究報告を参照されたい。

D. 考察

内科領域に比べて稀少かつ多様な疾患群を取り扱う小児領域では、統計学に基づいた臨床試験を通して治療開発を進めるために、正しい臨床試験方法論に基づいた多施設共同臨床試験体制を組織し、それぞれの施設が研究計画書に沿った厳密な手順を踏んで治療を行っていく必要がある。小児悪性腫瘍の領域では、多施設共同研究の素地は存在したものの、正しい臨床試験方法論に基づいた試験が行われた事はなく、従来の研究は単なる医療実践の後方視的解析に過ぎず、治療開発はおろか将来の医療の発展に資するレベルのものではなかった。本研究の目的達成のためには、データセンターを中心とした臨床試験体制を整備し、正しい方法論に基づく臨床試験の実践を通じた全国施設・臨床医のトレーニングが不可欠である。

平成14年度からの研究活動「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験とその基盤整備に関する研究」によって、小児がん領域における臨床試験体制を整備し、臨床試験に対する全国の臨床医の意識も高めてきた。本研究では、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、および急性リンパ性白血病に対する臨床試験を、この基盤の上でそれぞれ実走させる。これによって、小児科、外科、整形外科、放射線科、等、小児がん治療に携わる多くの医師が、臨床試験に参加して EBM および治療開発について実践的に学習する事が可能となる。また、各々の試験が持つ研究仮説の検証は、

新たな研究仮説を生む事になるため、全体として臨床試験に関する動きを活性化し、小児がん分野における治療開発活動を質・量共に高めていく事につながる。さらに、3つの臨床試験はそれぞれの抗がん剤併用療法等の治療法の有効性と安全性を評価するという目的を持っており、信頼性の高い試験結果を還元する事によって厚生労働行政に貢献できると期待される。

次年度は、3つの臨床試験について、これまでのモニタリング結果を基に、進捗状況とデータ品質を厳密に管理する。希少疾患であるために症例リクルートが予定通りに進まない臨床試験においては、参加医療機関以外の施設からの症例の紹介を促す等、積極的な介入を考慮する。

E. 結論

小児がんの臨床試験基盤の上に、複数の疾患別プロジェクトを同時進行させ、3つの臨床試験「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法第II相試験」、「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第II相臨床試験」、「小児急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法と早期強化療法の有効性・安全性に関する検討試験」を施行し、2試験は現在進行中、1試験では合計150例の症例登録を終了した。

F. 健康危険情報

現時点で報告すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告書

1. 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
大量化学療法第Ⅱ相臨床試験
大阪市立総合医療センター 原 純一
2. 横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究
慶応義塾大学医学部 森川 康英
3. 限局性ユイグ肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療第Ⅱ相臨床試験
日本大学医学部 麦島 秀雄
4. ユイグ肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化に関する研究
国立病院機構九州がんセンター 横山 良平
5. 小児肉腫に対する放射線治療の標準化に関する研究
国立がんセンター中央病院 角 美奈子
6. 小児急性リンパ性白血病に対する早期治療フェーズの
有効性・安全性に関する研究
東邦大学医療センター 小原 明
7. 小児がんの臨床試験における中央診断と検体二次利用による
トランスレーショナルリサーチに関する研究
国立成育医療センター研究所 秦 順一
8. 小児がんの多施設共同臨床試験における
データマネジメント方法論の研究
国立がんセンター中央病院 牧本 敦

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

小児肉腫に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究
分担研究「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 相臨床試験」

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科部長

研究要旨 小児横紋筋肉腫のうち予後不良群（高リスク群）に対して、チオテパ・メルファラン大量化学療法を用いた第 II 相試験を継続中である。平成 18 年 3 月現在、16 例が登録された。国立がんセンター内小児がんセンターデータセンターでデータ管理を行っており、順調にデータ収集、管理が行われている。大量化学療法時のチオテパ、メルファランの臨床薬理動態の検討も同時に行っており、症例により C_{max} のばらつきが大きいことが確認された。今後は、各種臨床薬理動態のパラメーターと臨床的効果、薬物有害反応の検討を行い、より安全で効果的な薬剤投与法を開発することを計画している。

A. 研究目的

小児横紋筋肉腫のうち 3 年無増悪生存率が 50% 以下である高リスク横紋筋肉腫に対して、予後の改善を目指して、強化寛解導入療法と自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の安全性と有効性を評価する。

術後残存病変を有する胞巣型横紋筋肉腫およびすべての遠隔転移を有する横紋筋肉腫は現時点で最も優れた米国 IRS の治療法でも 30-50% の 3 年無病生存率にとどまる。これらに対して安全性と高い有効性を有する治療法を開発することは世界的にも極めて意義が大きい。

B. 研究方法

1. 臨床試験

高リスク群 (Group IV および胞巣型 Group III) に対し、これまでに海外で行われたパイロット試験、第 II、III 相試験およびわれわれの自験例に基づいて大量化学療法を組み込んだ第 II 相臨床試験計画を作成し、平成 15 年 12 月より開始した。

寛解導入療法として、ビンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン、シクロフォスファミドよりなるレジメン A とエトポシド、アクチノマイシン、イフォスファミドよりなるレジメン B を交互に合計 5 コース行う。局所療法終了後に当科で開発したチオテパ・メルファラン大量化学療法（自家

造血幹細胞救援併用)を用いる。

2. チオテパ、メルファラン血中濃度測定
一部症例および他疾患で本試験と同様の大量化学療法レジメン実施例でチオテパとメルファランの血中濃度測定を行った。チオテパは48時間持続静注で投与し、開始後より56時間後まで測定した。メルファランは1時間持続静注で投与し、投与開始0.5, 1, 2, 3時間後に測定を行った。

(倫理面への配慮)

横紋筋肉腫に対する試験では倫理的、科学的に整合性のとれた試験計画書、および試験参加と腫瘍検体提供についての同意書による同意のもと実施している。施設倫理審査委員会またはIRBの許可が得られた施設からのみ患者登録を受理している。血中濃度測定においては患者または代諾者から書面による承諾を得て行った。

C. 研究結果

1. 臨床試験

平成17年12月22日までに52施設でIRBの承認が得られ、患者登録が開始されている。平成16年5月に第一例目が登録されて以来、平成17年12月の時点で15例の患者が登録された。平成17年6月まではほぼ予定された集積ペースで登録されていたが、その後登録数が伸び悩んでおり、3年間で40例の目標登録数は達成困難であり、このままのペースでは1年ないし2年の登録期間の延長が必要な状況である。国立がんセンター内の小児がんデータセンターでデータ管理を行っており、これまでに4回(年

2回)の定期モニタリングが行われレポートが作成、提出された[添付資料1]。これまでのところ、データ収集と管理についてはおおむね順調に推移しているが、一施設においてCRFの回収の協力が得られず、委員会として対応を協議中である。重篤な有害事象については治療関連死はなく、Grade4の非血液毒性が9件報告されている。内訳は疲労3件、放射線皮膚炎2件、アナフィラキシー1件、口内炎3件であり、このうち治療開始直後のエトポシドによるアナフィラキシーを生じた1例でプロトコル治療が中止されている。なお、平成18年1月29日に日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)の研究会が開催され、登録例全例の症例提示と検討が行われた。

2. 血中濃度測定

チオテパは15回で測定した。Cmaxの平均値は612 ng/ml (286~989 ng/ml)であった。投与開始30分後には濃度は定常状態に達し、濃度曲線は多くの場合、台形状となった。メルファランは23回の投与で測定を行った。薬物濃度のピークは0.5時間後であったのが6回、1時間後が17回であった。Cmaxの平均値は1955 ng/mlであったが、405~3175 ng/mlとばらつきが大きかった。

D. 考察

わが国で初めての小児横紋筋肉腫に対する新規治療法開発のための臨床試験を継続中である。登録数の伸び悩みがあるが概ね順調に経過している。しかし、一部施設においては臨床試験の精神、原則が理解され

ていないという問題点も浮上した。これら施設への臨床試験の意義の啓蒙も引き続き行っていく必要がある。来年度には中間解析が予定されており、試験の継続の可否が判断される。

本試験で用いているチオテパ、メルファランによる大量化学療法の薬理動態の検討では症例間の血中濃度のばらつきが予想以上に大きいことが判明した。現在、AUCなどの各種パラメーターの算出を行っているが、次年度はこれらのパラメーターと効果、有害反応、腎機能などとの相関を検討する予定である。大量化学療法では少なくとも有害反応の程度が症例間でかなり異なることが知られているが、これらの検討により症例毎に腎機能などの臨床的パラメーターに基づいて至適薬剤投与量を決定することができれば、本大量化学療法の安全性が向上するものと思われる。

E. 結論

高リスク横紋筋肉腫に対し、チオテパ・メルファラン大量化学療法を用いた高い有効性と安全性を備えた治療法を開発するための臨床試験を遂行中であり、ほぼ順調に経過している。同試験で用いるチオテパ、メルファラン大量化学療法の薬理動態の検討では、症例ごとに血中濃度のばらつきが大きいことが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanekiyo T, Hara J, Matsuda-Hashii Y, Fujisaki H, Tokimasa S, Sawada A, Kubota K, Shimono K, Imai K, Ozono K. Tacrolimus-related encephalopathy following allogeneic stem cell transplantation in children. Int J Hematol. 81:264-8, 2005.
2. Mayer DK, Parsons SK, Terrin N, Tighiouart H, Jeruss S, Nakagawa K, Iwata Y, Hara J, Saiki-Craighill S. School re-entry after a cancer diagnosis: physician attitudes about truth telling and information sharing. Child Care Health Dev. 31:355-63, 2005.
3. 原 純一：進行神経芽腫の治療成績と問題点 小児科 46:1961-9, 2005

2. 学会発表

1. 原 純一：分野別シンポジウム小児がんはどこまで治るようになったか「進行性神経芽腫の治療成績と問題点」第108回日本小児科学会学術集会、平成17年4月22日 東京
2. 原 純一：シンポジウム小児脳腫瘍に対する集学的治療「小児髄芽腫/PNET、胚細胞腫に対する化学療法と大量化学療法」第33回日本小児神経外科学会、平成17年5月27日 奈良
3. 原 純一：合同シンポジウムトータルケアの心と実践「脳腫瘍の集学的治療と支援の実践・手術、放射線、化学療

法の分担と支援グループの共有」第21
回日本小児がん学会、平成17年11月
26日 宇都宮

4. Okada K, Takizawa S, Kusuki S,
Tokimasa S, Hashii Y, Ohta H, Hara J.
Natural Interferon-beta for
Children with Recurrent/Refractory
Brain Tumors. International Society
of Paediatric Oncology SIOP XXXVII
Congress Meeting, September 21-24,
2005, Vancouver, Canada

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（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

小児肉腫に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究

分担研究「横紋筋肉腫に対する外科治療の標準化に関する研究」

分担研究者 森川康英 慶應義塾大学小児外科 教授

研究要旨 わが国における横紋筋肉腫に対する臨床試験の開始に当り、外科治療のガイドラインを構築するために1) 日本小児外科学会評議員に対する切除方針に関するアンケート調査2) 外科治療に関する文献調査と米国 IRS ガイドラインの検討3) sentinel node navigation surgery の導入に関する pilot study を行った。リンパ節郭清の範囲、surgical margin, 化学療法と二期手術の関係については意見が分かれた。外科治療に関するエビデンスレベルの高いメタアナリシスは見られず、当面米国 IRS のガイドラインを採用すべきと考えられた。Sentinel node navigation は転移リンパ節の検出と切除にとって有用であることが示された。

A. 研究目的

横紋筋肉腫は小児期に発生する軟部腫瘍のうち最も頻度が高い。そのわが国における治療成績は米国 IRS における4次に渡る臨床試験で示された成績に比べ、約15%低い5年全生存率である。これは他の小児固形腫瘍（神経芽腫、腎芽腫など）に比して特異的である。その原因として、本腫瘍の発生部位がさまざまな部位に渡るため、眼科、耳鼻科、整形外科、小児外科、小児科などの異なる診療科で別個に治療が行われていること、個々の施設における診療経験が少ないこと、統一した治療プロトコルが採用されておらず、主として治療担当医の裁量とこれまでの経験に任されている

ことなどが想定される。しかもこれまでわが国では横紋筋肉腫に対してはガイドライン治療による outcome study が行われたのみであり、厳密な意味での臨床試験が行われていない。米国における本腫瘍の臨床試験は COG で第5次臨床試験（IRS V）が現在行われているが、化学療法のプロトコルに加えて、外科治療についても原発部位と腫瘍進展度に対応したガイドラインが示されている。一方、わが国の小児固形腫瘍のグループスタディではこれまで化学療法のプロトコルのみが規定され、局所治療についての具体的なガイドラインあるいはプロトコルは全く示されていない。局所治療が全体の治療成績に及ぼす影響に関する

エビデンスがないままに行われる臨床試験はきわめて不完全であり、その成績の解析にあたってはデータの信頼性に問題が生じる。本研究では横紋筋肉腫における外科治療の標準化を目的として、わが国における実情を調査し、さらに新規治療として sentinel node navigation surgery の可能性についても pilot study をおこなう。これらを通じて日本横紋筋肉腫研究グループにおける外科治療ガイドラインを構築する。

B. 研究方法

1) 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) ではわが国におけるエビデンスにもとづく外科治療のガイドラインを策定するために、日本小児外科学会評議員を対象としてアンケート調査を行うこととした。421 名を対象に「横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート」を実施し、142 名から回答が得られた。アンケートの内容は四肢原発および後腹膜原発横紋筋肉腫について、切除範囲と切除の時期、リンパ節郭清の有無および範囲について問うものである。

2) これまでの局所治療に関する文献調査を行い、現時点における米国 IRS の外科治療ガイドラインとの比較を行う。その結果に基づき、あらたに外科治療ガイドラインを設定する。

3) sentinel node navigation によるリンパ節郭清の妥当性の検討を行うために、体表に腫瘍が存在する臨床例についてフチン酸を注入し、ガンマカウンターおよびガンマカメラによる検出を術中に行う。さらに

切除後に同様の検討を行うとともに、組織学的検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はこれまでの報告された文献調査と小児外科医に対するアンケート調査を行うものであり、患者個人情報や患者試料、遺伝子情報を取り扱わない。また、sentinel node navigation の為の RI は現在乳癌、悪性黒色腫、辜丸腫瘍、消化器癌などにおいて日常臨床に用いられているものであり、患者に対する説明と同意を文書により得て行われる。

C. 研究結果

1) 局所治療に関する小児外科学会評議員に対するアンケート調査結果

小児外科医の考え方は全ての項目について二分されており、これは神経芽腫などに適用されているリンパ節郭清と切除範囲に関する考え方が反映されているものと思われる。手術術式の決定に先立って小児科(腫瘍科)、病理、放射線科等の関連各科と術前のカンファレンスを行うとの回答は 107 名から得られた。術中の迅速診断で“small round cell sarcoma”と診断が得られた場合の切除範囲に関する問いに対して、腫瘍のみならず周囲筋組織を含めて切除を行うとの回答が計 113 名に得られた。リンパ節に関してはサンプリングも郭清も行わないと回答した者が 58 名、深部鼠径リンパ節のサンプリングを行うと回答した者が 63 名であった。組織学的腫瘍遺残に対しては術後の放射線療法や化学療法に治療を委ね再切

除を行わないと回答した者が 63 名であり、原発巣の初回手術に関して生検を行うと回答した者は 109 名で、部分切除を行うとの回答は 4 名から、肉眼的全摘を試みるとの回答は 17 名から得られた。肺の病巣に関しては生検を行うと回答した者は 15 名であった。一方、治療後の second-look operation に関しては 119 名が実施すると回答した。Second-look operation の内容に関しては組織学的に腫瘍の遺残を確認すると回答した者は 9 名のみであった。

2) 外科治療に関する文献調査と IRS ガイドラインの検討およびあらたなガイドラインの構築

横紋筋肉腫の外科治療に関するメタアナリシスはこれまで見当たらず、個々の原発部位に関する報告にもとづくガイドラインが示されている。外科治療を対象とした RCT は行われておらず、ガイドラインの基礎となっている四肢原発腫瘍に対する報告も 30 年以上前のものがそのまま採用されている。一方、小児固形腫瘍における術前化学療法の重要性が明らかになるにつれ、初回手術で一次的根治手術を行うよりも、初回手術は生検にとどめ、化学療法後に二次的根治手術を行うことにより切除率と根治性が向上することが報告されている。一方、リンパ節郭清の範囲と治療成績に関する比較検討の報告は見当たらない。わが国においてはこれまで横紋筋肉腫の外科治療に関するエビデンスレベルの高い報告はなく、今後のわが国における臨床試験においては現在の米国 IRS の外科治療ガイドラインを採用

することが妥当であると結論された。

3) sentinel node navigation surgery の導入に関する pilot study

会陰原発胞巣型腫瘍に対して二次的根治手術に先立ち 12 時間前に I¹³¹ フチン酸を腫瘍内に注入した。ガンマカメラによる撮像では左右鼠径部に集積を認めた。切除後にガンマカウンターにより部位を確認し、切除後の撮像で集積がないことが認められた。迅速組織診断によりリンパ節転移が認められた。

D. 考察

米国 IRS ではこれまで横紋筋肉腫の病期分類として、腫瘍の切除の程度により行われる post surgical grouping を採用してきた。この分類により group I, II, III および IV に分類された対象症例がそれぞれに該当する治療プロトコールにより取り扱われてきた。しかし IRS IV 以降では腫瘍発生部位、組織型と術前の stage を加味した risk 分類による治療が採用されている。依然として初回外科治療の内容はリスク分類の重要な規定因子であることに変わりはなく、外科治療ガイドラインとその遵守状況は臨床試験全体にとって極めて大きな影響を及ぼしている。

横紋筋肉腫の外科治療の原則は初回手術で出来るだけ腫瘍の完全切除をおこない、post surgical grouping を down grouping することであるが、ここで問題となるのは、手術侵襲と機能温存、形態の温存と根治性をどのようにバランスよく選択し治療成績

を向上させるかということである。横紋筋肉腫は腫瘍の原発部位が多岐にわたるために、その部位に応じた初回手術と二期手術のあり方が提示されている。また、原発部位により予後に差があることから、眼窩のように favorable site にたいする初回外科治療には可能であっても腫瘍全的は適用されない。これはいうまでもなく眼球温存を優先することと化学療法の有効性がともに目的を達成するからであるが、四肢の場合には術前化学療法と初回手術としての根治的切除の比較試験は行われていない。切除範囲をどのように設定するかについてもこれまで一定のルールが設定されていない。以上のような状況から、初回外科治療として生検のみにとどめるべきとされるものと、初回手術で可及的切除を目指すものが原発部位により一応分けられているもののその境界は不明瞭である。リンパ節郭清の範囲、surgical margin についてはこれまでわが国では基準となるガイドラインは見当たらない。このように外科治療については米国 IRS ガイドラインのエビデンスとしての脆弱さと、根治的切除と機能、形態温存という相反する考え方を取り入れている矛盾が包含されている。

横紋筋肉腫以外の小児固形腫瘍の治療成績は欧米に比べて遜色がないこと、および VAC を主体とする化学療法はわが国においてもこれまで行われていることから、これまでの治療成績の差異には少なからず外科治療のレベルにも差があるのではないかということが推定される。JRSG では米国 IRS

の外科治療ガイドラインをまず採用することとし、初回および二期手術の手術記録の提出をもとめてとくに皮膜破綻の有無を含む腫瘍の状況、切除マージン、リンパ節郭清の範囲と肉眼的転移の有無について3年無増悪生存率との関連から今後解析を行うこととした。

E. 結論

日本横紋筋肉腫研究グループによる臨床試験を行うにあたり、外科治療のガイドラインを策定するために、現時点における小児外科医のもつ手術方針につきアンケート調査を行った結果、リンパ節郭清範囲、切除範囲および時期につきコンセンサスが認められず、当面わが国では米国 IRS の外科治療ガイドラインを採用することとした。将来の低侵襲治療への取り組みとして sentinel node navigation に関する pilot study を行い、その有用性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, et al. : Imatinib blocks spontaneous mechanical activities in the adult mouse small intestine: possible inhibition of c-Kit signaling. Pharmacology. 2005 May;74(2):95-9. Epub 2005 Feb 17.

2. 内川伸一, 柳本繁, 堀田拓, 戸山芳昭, 森川康英, 渡邊稔彦: 巨大な髄膜瘤を伴う総排泄腔外反症の恥骨結合離開に対し腸骨前方骨切り術を施行した1例
日本小児整形外科学会雑誌 14 巻 1 号
Page52-56(2005. 01)
3. 添田英津子, 田辺稔, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 河地茂行, 森川康英, 北島政樹
【肝移植の最新の進歩と問題点】 ドナーをめぐる諸問題 生体肝移植のコーディネート 肝・胆・膵 50 巻 1 号
Page161-167(2005. 01)
4. 河地茂行, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 森川康英, 北島政樹: 原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植肝・胆・膵 50 巻 1 号
Page97-101(2005. 01)
5. 大野晃子, 古道一樹, 松崎陽平, 飛彈麻里子, 星野健, 森川康英, 池田一成: 目でみる新生児疾患 臍腸瘻遺残症 周産期医学 35 巻 3 号
Page302-303(2005. 03)
6. 森川康英: 内視鏡外科における robotic 鉗子と haptic 鉗子の開発 日本外科系連合学会誌 30 巻 2 号
Page220-221(2005. 04)
7. 平林健, 松藤凡, 羽金和彦, 星野健, 森川康英: 排便に対する仙骨神経の役割
小児外科 37 巻 4 号
Page461-465(2005. 04)
8. 早川智久, 星野健, 山吉康子, 池谷修, 三原潔, 森田邦彦, 芳賀純子, 河地茂行, 田邊稔, 若林剛, 島津元秀, 森川康英, 北島政樹, 谷川原祐介: 生体肝移植小児症例におけるシクロスポリンの体内動態と肝グラフトサイズとの関係解析 TDM 研究 22 巻 2 号
Page89-90(2005. 04)
9. 土田嘉昭, 森川康英, 秦順一, 細井創, 原純一, 太田茂, 池田均, 正木英一, 岸本誠司, 熊谷昌明, 川口智義: 横紋筋肉腫の集学的治療に関する研究 小児がん 42 巻 1 号 Page11-17(2005. 05)
10. 小澤壯治, 森川康英, 古川俊治, 小熊潤也, 北島政樹: 一般外科領域でのロボット手術 新医療 32 巻 5 号
Page113-116(2005. 05)
11. 森川康英: 小児の消化器疾患に対する内視鏡下手術 G. I. Research12 巻 3
Page215-221(2004. 06)
12. 森川康英, 小澤壯治, 小熊潤也, 古川俊治, 北島政樹, 大西公平, 中澤和夫, 神野誠, 松平楽信人: 小児内視鏡外科とトピック robot 鉗子と haptic 鉗子の開発 日本内視鏡外科学会雑誌 10 巻 3 号 Page312-315(2005. 06)
13. 星野健, 森川康英, 北島政樹: 肝・胆道疾患における腹腔鏡下検査と手術 日本内視鏡外科学会雑誌 10 巻 3 号
Page295-299(2005. 06)
14. 渡邊稔彦, 星野健, 田辺稔, 朝原崇, 野本康二, 諸富正己, 森川康英, 北島政樹

小腸移植と機能性食品 特に probiotics との関係 機能性食品と薬理栄養 2 巻 6 号 Page349-354(2005.07)

15. 森川康英：横紋筋肉腫

日本外科学会雑誌 106 巻 7 号 Page431-436(2005.07)

16. 森川康英, 細井創, 大浜和憲：小児横紋筋肉腫 小児がん 42 巻 2 号 Page342-349(2005.10)

2. 学会発表

1. 肝虚血再灌流障害における HMGB-1 の役割:清水裕智, 河地茂行, 田辺稔, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 森川康英, 山田晋吾, 丸山征郎, 石坂彰敏, 北島政樹

第 41 回日本腹部救急医学会総会 平成 17 年 3 月 10 -11 日 名古屋市

2. 肝虚血再灌流障害と HMGB-1 の関与における実験的検討:清水裕智, 河地茂行, 田辺稔, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 森川康英, 山田晋吾, 丸山征郎, 石坂彰敏, 北島政樹

第 105 回日本外科学会総会 平成 17 年 5 月 11-13 日 名古屋市

3. 成人生体肝移植後のグラフト再生に伴うシクロスポリン代謝能の変化及びシクロスポリン血中濃度とグラフトサイズとの関連:河地茂行, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 吉田昌, 三原潔, 森田邦彦, 谷川原祐介, 森川康英, 北島政樹

17. 第 105 回日本外科学会総会 平成 17 年

5 月 11 日—13 日 名古屋市

4. 上部消化管潰瘍の穿孔機序および術後合併症における Candida 感染の重要性:中村哲也, 吉田昌, 石川秀樹, 久保田哲朗, 島津元秀, 熊井浩一郎, 森川康英, 大谷吉秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 才川義朗, 河地茂行, 北島政樹

第 105 回日本外科学会総会 平成 17 年 5 月 11 日—13 日 名古屋市

5. 成人生体肝移植における工夫 術前 CT シミュレーションによる前区域静脈再建と T-tube 挿入 duct-to-duct 吻合:若林剛, 島津元秀, 田辺稔, 河地茂行, 高原武志, 星野健, 森川康英, 添田英津子, 北島政樹

第 105 回日本外科学会総会 平成 17 年 5 月 11 日—13 日 名古屋市

6. 肛門機能温存による会陰肛門周囲原発横紋筋肉腫の治療成績 sentinel lymphnode biopsy の有用性について:大野通暢, 森川康英, 中尾志生子, 小森広嗣, 星野健

第 42 回日本小児外科学会総会 平成 17 年 6 月 1 日—3 日 千葉市

7. 小児生体部分肝移植後の合併症と長期的予後:星野健, 小森広嗣, 大野道暢, 中尾志生子, 下島直樹, 田辺稔, 若林剛, 島津元秀, 森川康英, 北島政樹

第 42 回日本小児外科学会総会 平成 17 年 6 月 1 日—3 日 千葉市

8. 難治性腎芽腫・難治性肝芽腫に対する治療の工夫 画像上 'unresectable tumor' と考えられる肝芽腫に対する原