

- 発巣完全切除への挑戦:星野健, 小森広嗣, 大野道暢, 中尾志生子, 下島直樹, 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1-3日 千葉市
9. 内視鏡下縫合結紮操作を容易にする特殊形成針付き特殊加工糸の開発:小澤壯治, 森川康英, 古川俊治, 北川雄光, 才川義朗, 小熊潤也, 北島政樹
第60回日本消化器外科学会総会 平成17年7月20-22日 東京都
10. ロボットを用いた内視鏡下手術における力覚技術の開発 至適結紮力と創傷治癒の解析:小熊潤也, 小澤壯治, 森川康英, 古川俊治, 北川雄光, 上田政和, 北島政樹, 亀山香織
第60回日本消化器外科学会総会 平成17年7月20-22日 東京都
11. 成人生体肝移植の現状と問題点 当科における成人劇症肝炎に対する生体肝移植の現況:河地茂行, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 吉田昌, 阿部雄太, 森川康英, 北島政樹
第60回日本消化器外科学会総会 平成17年7月20-22日 東京都
12. Video Assisted Anorectoplasty (VAARP) とその治療成績:森川康英, 星野健, 淵本康史, 小森広嗣, 中尾志生子, 堀田亮, 山田洋平, 岡村淳
第16回日本小児外科 QOL 研究会 平成17年8月16日 徳島市
13. 胆道閉鎖症長期経過例の妊娠・出産と肝移植の役割:淵本康史, 河地茂行, 田辺稔, 星野健, 若林剛, 島津元秀, 森川康英, 北島政樹, 黒田達夫, 本名敏郎
第41回日本移植学会総会 平成17年10月28-30日 新潟市
14. 拒絶の遺伝子マーカーTAP1 および CTSS のラット移植モデルおよび生体肝移植症例における検討:大澤佳子, 池谷修, 三原潔, 早川智久, 河地茂行, 淵本康史, 田辺稔, 星野健, 若林剛, 島津元秀, 森川康英, 北島政樹, 谷川原祐介
第41回日本移植学会総会 平成17年10月28-30日 新潟市
15. 末梢血液中の拒絶の新規遺伝子マーカーIRF1 および PSMB9 の生体肝移植症例における検討:池谷修, 三原潔, 大澤佳子, 早川智久, 河地茂行, 淵本康史, 田辺稔, 星野健, 若林剛, 島津元秀, 森川康英, 北島政樹, 谷川原祐介
第41回日本移植学会総会 平成17年10月28-30日 新潟市
16. 成人生体肝移植の胆道再建法についての検討 胆管胆管吻合における工夫:高原武志, 島津元秀, 若林剛, 田邊稔, 河地茂行, 星野健, 森川康英, 北島政樹
第41回日本移植学会総会 平成17年10月28-30日 新潟市
17. 生体肝移植ドナー周術期の工夫と留意点:河地茂行, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田邊稔, 淵本康史, 森川康英, 北島政樹
第41回日本移植学会総会 平成17年10月28-30日 新潟市

18. 成人生体肝移植における代謝拮抗剤, 特にミゾリビンの有用性についての検討:
小島正之, 田邊稔, 島津元秀, 若林剛,
星野健, 淵本康史, 河地茂行, 早川智
久, 池谷修, 谷川原祐介, 森川康英,
北島政樹
第41回日本移植学会総会 平成17年
10月28-30日 新潟市
19. 肝臓に対する生体肝移植の至適タイミ
ングに関する検討: 若林剛, 島津元秀,
田邊稔, 河地茂行, 宮田量平, 淵本康
史, 星野健, 森川康英, 北島政樹
第41回日本移植学会総会 平成17年
10月28-30日 新潟市
20. 小児生体部分肝移植症例の長期予後につ
いて: 星野健, 小森広嗣, 淵本康史,
河地茂行, 田邊稔, 若林剛, 島津元秀,
森川康英, 北島政樹
第41回日本移植学会総会 平成17年
10月28-30日 新潟市
21. 全結腸型ヒルシュスプルング病に重症
肺小動脈低形成を合併した1例: 堀田亮,
森川康英 ほか
第40回日本小児外科学会関東甲信越地
方会 平成17年10月29日 甲府市
22. Hypereosinophilic Syndrome を併発し
た胆道閉鎖症に対し ABO 不適合肝移植
を施行した一例: 山田洋平、森川康英
ほか
第40回日本小児外科学会関東甲信越地
方会 平成17年10月29日 甲府市
23. 十二指腸潰瘍出血に対して、内視鏡的ク
リップ術、コイル塞栓術、開腹術により
救命し得た小児の1例: 堀田亮、森川康
英 ほか
第25回日本小児内視鏡外科・手術手技
研究会 平成17年11月4日 新潟市
24. 全結腸型ヒルシュスプルング病に重症
肺小動脈低形成を合併した1例: 堀田亮、
森川康英 ほか
第16回日本小児呼吸器外科研究会 平
成17年11月4日 新潟市
25. 小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下ア
プローチ: 星野健, 山田洋平, 岡村淳,
堀田亮, 小森広嗣, 中尾志生子, 淵本
康史, 森川康英, 北島政樹
第67回日本臨床外科学会総会. 2005
年11月9-11日 東京都
26. 化学療法抵抗性の繰り返す肺転移巣に
対し, 複数回の外科的肺部分切除によっ
て長期生存を得た2症例: 山田洋平, 星
野健, 堀田亮, 岡村淳, 小森広嗣, 中
尾志生子, 淵本康史, 森川康英, 北島
政樹
第21回日本小児がん学会 平成17年
11月25-26日 宇都宮市
27. 画像上「治癒切除困難」と考えられた肝
芽腫に対する積極的な外科治療の適応:
小森広嗣, 星野健, 岡村淳, 堀田亮,
山田洋平, 大野通暢, 中尾志生子, 下
島直樹, 淵本康史, 森川康英, 北島政
樹
第21回日本小児がん学会 平成17年
11月25-26日 宇都宮市
28. 小児横紋筋肉腫に対する臨床試験
JRSG のこれまでの活動状況: 森川康英,

原純一，太田茂，細井創，秦順一，正木英一，牧本敦

第 21 回日本小児がん学会 平成 17 年
11 月 25-26 日 宇都宮市

29. 画像診断上の unresectable tumor に対し，左肝 3 区域切除による腫瘍全摘を施行しえた肝芽腫の 1 例：星野健，小森広嗣，大野道暢，中尾志生子，下島直樹，森川康英，北島政樹

第 21 回日本小児がん学会 平成 17 年
11 月 25-26 日 宇都宮市

30. ヒルシユスプルング病に対する腹腔鏡補助下根治手術の実際と術後排便機能

について：星野健、森川康英 ほか

第 18 回日本内視鏡外科学会総会 平成
17 年 12 月 7-9 日 東京都

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
分担研究「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の第Ⅱ相臨床試験」

分担研究者 麦島 秀雄 日本大学医学部 教授

研究要旨 日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)では、わが国における ESFT の治療成績の向上のために、多分野の専門家による有効かつ安全な化学療法レジメン、手術や放射線治療を含む集学的治療である「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月から開始した。

臨床試験プロトコルの施設 IRB 承認施設、症例登録、データセンターにおけるモニタリングは順調に行われている。また、プロトコルによる重篤な有害事象報告は、現時点では報告はない。しかし、トランスレーショナルリサーチにおける附随研究では、検体の集積が不十分であるため十分に行われていない。今後、検体の集積に関しては、参加施設への周知徹底とシステム上の改善が必要と考えている。

現在の臨床研究は「限局例」に限定したプロトコルであるが、今後、さらに予後の不良な「転移例」に対する臨床研究の検討を開始し、この臨床研究が、わが国における ESFT に対する全ての病期における標準的な治療の確立に寄与するもの考える。

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。

このため、今回、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)を設立し、欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療による「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に

に対する集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験」を行い、わが国での ESFT に対する標準的治療を確立する。

B. 研究方法

わが国における小児および若年成人の 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 JESS を設立し、標準治療の第 II 相試験を立案して 2005 年 1 月から多施設共同研究を開始した。

参加施設を限定し、外科療法、放射線療法のガイドラインを作成し、中央病理診断、組織バンク、登録センター、データセンター、データセンターでのデータ収集、解析、モニタリング、有害事象の報告のシステムを整備した。

C. 研究結果

(1) 『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 36 施設に限定 2005 年 1 月から開始した。

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。

附随研究は以下の課題である。

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。

(2) 登録状況(2005年12月現在)

[添付資料2参照]

1) 施設IRB承認施設数

全登録36施設中24施設

2) 症例登録数

15例

3) データセンター・モニタリング作業

・CRF回収状況チェック

・未回収CRFについての問い合わせ

・マニュアルチェック

・CRF不明点・未記入の問い合わせ

・データ入力

・集計、解析

上記のモニタリング作業内容に関して

CRFが未回収の施設は1例のみで、CRFの不明点、未記入の問い合わせは5施設にあったが、いずれも全ての施設で返事を得た。

以上からモニタリング作業としては良好であったと考える。CRFレビューに関しては事務局が2005年11月29日に行った。

(3) データ収集・解析結果

対象 15例 (2005年10月31日現在)

1) 治療経過要約

・プロトコール治療中

初期化学療法 8例

維持化学療法 3例

維持化学療法 0例

・プロトコール治療中止 4例

登録後不適格 1例

登録後進行例 2例

登録後転院例 1例

2) 背景因子

・発症年齢

0-10歳 4例
11-20歳 8例
21-30歳 3例

・性別

男：女＝3：2

・病理診断 対象13例

Ewing肉腫 11例

PNET 2例

Askin腫瘍 0例

Neuroepithelioma 0例

・原発部位

頭蓋骨 1例 硬膜 1例

胸椎 1例 右肺上葉 1例

肋骨 2例 傍脊髄 1例

椎体 1例 腸骨 1例

仙骨 1例 大腿骨 1例

脛骨 2例

3) プロトコール遵守

- ・治療コースに関する逸脱症例無し
- ・投与開始基準の不遵守無し
- ・投与量の不遵守例は全て許容範囲内
- ・投与量変更基準の不遵守例無し
- ・検査と評価項目スケジュール時期の不遵守例に対しては事務局から注意を喚起した。

4) 外科CRF

2症例返却有り。特に問題なし。

5) 放射線CRF

1症例有り。特に問題なし。

(4) 安全性の評価

1) 重篤な有害事象

- ・治療関連死と報告された症例
- ・治療期間中または終了後30日以内の

死亡

- ・Grade4の非血液毒性

以上の件についての報告はない。

2) 有害反応、有害事象

- ・検査値からのGrading
- ・担当判定医のGrading

Grade1-3 までの報告は、あったが、事務局では、全て想定範囲内と考えた。

(5) 中央病理診断

中央病理診断は必須となっているが、15例中13例に中央病理診断が行われている。

(6) トランスレーショナルリサーチ

- ・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に関しては、余剰凍結検体が2例/15例のみに行われている。

- ・附随研究2：骨髄・末梢血の微小病変（キメラ遺伝子）検出に関しては、末梢血は3件、骨髄血は4件送付されているのみであった。

- ・附随研究3：p27、SKP2、Ki-67 蛋白発現の解析と附随研究4：c-kit 蛋白発現及びc-kit 遺伝子発現／変異の解析は、検体が送付されていない。

(7) 委員会構成と委員の承認

2005年12月の総会で委員会構成と委員の承認が行われた。

- ・グループ代表者：麦島秀雄
- ・グループ副代表者：横山良平
- ・グループ事務局：陳基明
- ・運営委員会：麦島秀雄、横山良平、陳基明、牧本敦、秦順一、角美奈子、浅見恵子、

川井章、石井猛

尾崎敏文、大喜多肇

- ・外科治療委員会：横山良平、石井猛

川井章、尾崎敏文、田仲和宏

- ・内科治療委員会：陳基明、小川淳

牧本敦、細野亜古、渡邊健一郎

- ・放射線治療委員会：角美奈子、井上武宏

淡河恵津世、秋元哲夫

- ・中央診断委員会：秦順一、大喜多肇

石田剛、長谷川匡

- ・効果安全性評価委員会：金成元

井田孔明、川村眞智子

- ・データセンター：牧本敦

- ・検体センター：秦順一、大喜多肇

- ・組織バンク：藤本純一郎

- ・基礎研究協力者：西尾和人、鈴木孝

(8) 規約総則

2005年12月の総会で審議され承認された。

D. 考察

(1) 日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS) による「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月から開始した。

施設IRB承認施設数は、全登録36施設中24施設である。予定登録数と研究期間は、53例、3年であるが、2005年12月現在、登録例は15例となっている。登録は順調であるが、まだ、施設IRBの承認を得られていない施設が、12施設(30%)あり早急に承認を得ようよう指導する必要がある。

データセンターでのモニタリング作業は順調で、これまでの所、治療プロトコール

上、重篤な有害事象は発生していないので、安全性に関しては遂行可能なプロトコールと考えられる。

中央病理診断は、15例中13例(87%)に中央病理診断が行われているが、プロコール上は必須条項となっているため100%の中央病理診断を目標とする必要がある。

トランスレーショナルリサーチにおける附随研究であるが、腫瘍検体の特殊性(非常に柔らかい腫瘍)もあるが、検体の集積状況が悪く十分に行われていない。これには、先に述べた腫瘍検体の特殊性以外に、参加施設に十分に附随研究の重要性が伝わっていない事や検体を送付する際のシステムの不都合などが要因と考えられる。

今回の総会において、委員会構成、各委員、規約総則について承認され、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)として十分に機能する研究グループとなった。

(2) 今後の方向性

現在、進行中の『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』に関しては、まず施設IRB承認施設数を100%にすることと附随研究の遂行率を上げることが目標になる。

今後、臨床試験を「限局例」に限らず「転移例」も含めた臨床試験に移行する必要がある。転移例の外科療法、放射線療法のガイドラインを作成し、中央病理診断、組織バンク、登録センター、データセンター、データセンターでのデータ収集、解析、モニタリング、有害事象の報告のシステム

などを完成させ次期の臨床試験の検討に入る必要がある。

E. 結論

ESFT に対する全国的な前向き臨床研究の第Ⅱ相試験が開始されて1年が経過した。症例登録は順調で、データセンターでのモニタリングも順調に行われ、重篤な有害事象は報告されておらず、安全性に関しては、現時点では、問題がないと考える。しかし、附随研究の検体の集積率が悪く、参加施設への周知徹底の必要があると考えている。現在の臨床研究は「限局例」に限定したプロトコールであるが、今後、さらに予後の不良な「転移例」に対する臨床研究の検討を開始する。トランスレーショナルリサーチ、附随研究を含めたこの臨床研究がESFTに対する予後の改善に寄与するものと確信する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto T, Bohman S, Dixelius J, Berge T, Dimberg A, Magnusson P, Wang L, Wikner C, Qi JH, Wernstedt C, Wu J, Bruheim S, Mugishima H, Mukhopadhyay D, Spurkland A, Claesson-Welsh L. : VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSAd in tumor angiogenesis. EMBO J. 24(13):2342-53 2005

2. Yusa J, Fukuda N, Sato S, Matsumoto K, Mugishima H, Kamoi K : Inhibition of growth of human gingival fibroblasts by chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting transforming growth factor-beta 1 Journal of Periodontology 76 (8): 1265-1274 2005
3. Lu M, Tayu R, Ikawa T, Masuda K, Matsumoto I, Mugishima H, Kawamoto H, Katsura Y. : The Earliest Thymic Progenitors in Adults Are Restricted to T, NK, and Dendritic Cell Lineage and Have a Potential to Form More Diverse TCR{beta} Chains than Fetal Progenitors. J Immunol. 175(9):5848-5856 2005
4. Nagata T, Takahashi T, Ishii Y, Asai S, Sugahara-Kobayash M, Y, Nishida Y, Murata A, Yamamori S, Ogawa Y, Nakamura Y, Murakami H, Nakamura M, Shichino H, Chin M, Sugito K, Ikeda T, Koshinaga T, Mugishima H: Molecular genetic alterations and gene expression profile of a malignant rhabdoid tumor of the kidney Cancer Genetics and Cytogenetics 163:130-137 2005
5. 陳 基明、麦島秀雄、牧本 敦、横山良平：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療成績と問題点 小児科 46 (12) : 1970-1983, 2005
6. 麦島秀雄、中馬一広、横山良平、陳基明：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) 小児がん 42(2):357 - 366 2005

2. 学会発表

1. 中村昌徳, 麦島秀雄, 梁尚弘, 七野浩之, 陳基明, 原田研介, 吉田行弘: 骨肉腫15例の臨床的検討 第108回 日本小児科学会総会 2005.4 東京
2. 陳基明, 麦島秀雄, 牧本敦, 横山良平, 秦順一: 小児がんはどこまで治るようになったか ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療成績と問題点 第108回 日本小児科学会総会 2005.4 東京
3. 浅見覚, 加藤祥子, 佐々木孝江, 岩石季里子, 三浦基文, 田畑恵市, 大幸英至, 鳥山正晴, 小野真一, 七野浩之, 吉田行弘, 陳基明, 本橋重康, 内倉和雄, 麦島秀雄, 鈴木孝: Ewing's sarcoma family腫瘍中の融合遺伝子に対するantisense oligonucleotideの影響 第21回日本小児がん学会・第47回日本小児血液学会 2005.11 宇都宮
4. 陳基明, 牧本敦, 横山良平, 角美奈子, 秦順一, 麦島秀雄: <守る会助成課題> 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 第21回日本小児がん学会・第47回日本小児血液学会 2005.11 宇都宮

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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
分担研究「ユーイン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」

分担研究者 横山 良平 国立病院機構九州がんセンター 整形外科医長

研究要旨 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の標準化を目的として研究を行った。内外の文献の精査により、本疾患に対する局所治療としては放射線単独よりも外科治療もしくは外科的切除と放射線治療の併用の方が局所根治性が高いことが示唆された。一方、これまで解剖学的、技術的に外科的切除困難と考えられてきた部位についても切除可能であることが認識し始められているが、その適応には施設間格差が大きい。したがって、外科的治療の標準化には、治療方針決定の中央化と、外科的切除が可能な施設への患者集積も考慮する必要があると考えられる。

A. 研究目的

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する局所治療における外科治療の役割の明確化と標準的外科治療の確立。

B. 研究方法

内外の研究のレビューと、自験例の後方視的解析。並びに、プロトコール治療登録例の検討。

C. 研究結果

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は放射線治療や化学療法に感受性が高いことから局所治療としては放射線照射を選択されることが多かった。しかし、骨・軟部腫瘍領域における外科治療に、患肢温存を意図した切除縁の概念が導入され、化学療法の進歩

と相俟って本腫瘍においても、切断することなく安全な切除が可能な部位においては外科的切除が選択されるようになってきた。近年、本腫瘍に対して集学的治療が行われた患者について放射線照射と外科的切除、および双方の組み合わせによる局所治療の結果を比較した報告が相次いでなされるようになってきた。これらはいずれも無作為に治療法が割り付けられたものではないため、治療法の選択には大きなバイアスがかかっているが、いずれの研究結果も外科的切除（単独もしくは併用）の方が放射線単独よりも局所再発の割合が低かったことを示している。また、本腫瘍の治療後に放射線照射野内の二次がんの発生も報告されている。従って、四肢や体幹であっても鎖骨、肩甲骨、骨盤の一部などの切除可能部位に

対しては、原則として外科的切除が標準的と考えられるようになってきている。本邦の「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」でもこの考え方を基本として局所治療を設定した。

一方、これまで外科的切除は困難と考えられていた脊椎や縦隔、頭頸部などに対して外科的切除を行い良好な結果を得たことが、症例報告レベルではあるが散見されるようになってきた。

2002年以降に九州がんセンターで治療した、登録患者1名を含む6人について外科的治療の面から検討した。2名の腫瘍は骨盤発生で、いずれも仙腸関節に及んでいたため、他院で切除不能部位と判断されて放射線照射を受けており、1人は再発、他の1人は治療抵抗性の状態であった。これらに対し外科的切除を行った。最小切除縁は辺縁切除となったが、それぞれ切除後12ヶ月と30ヶ月の経過で局所再発は認めない。ともに再手術を要する術後合併症を生じたが、それに基づく後遺症はない。一方腫瘍とともに神経の合併切除が必要であり、これによる坐骨神経の部分あるいは完全麻痺、股関節周囲筋群の切除による歩行障害は遺残している。

登録例は、脛骨骨幹部発生であり、血管神経を犠牲にすることなく切除可能と判断され、プロトコールに従って外科的切除を行った。切除縁は広範切除縁であった。血管柄付き腓骨移植で再建したが、術後移植片の血行障害を生じ、再手術を行った。再

手術後の経過には問題なく術後化学療法開始の遅延には至らなかった。

D. 考察

四肢に限局したユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、外科的切除によって比較的高い機能を温存しながら、高い局所根治性を得ることが可能である。人工関節を用いた再建では、将来的に人工関節の弛緩とこれに対する再手術が必要となる可能性はあるが、放射線に見られるような重篤な長期的な副作用はない。

骨盤は、解剖学的に複雑で、重要臓器も隣接することから十分な切除縁の確保が困難か、あるいはそれらの合併切除による機能障害が大きいこと、切除と再建に熟練した技術を要すること、合併症のリスクが高いことから、熱心な外科医がいる施設を除いては外科的切除に消極的である。しかし、骨盤発生例は一般に腫瘍体積が大きく、放射線照射後の再発も高い傾向がある。これらの点を考慮すると、手術と放射線の併用が望ましいと考えられる。

脊椎についても、頸椎を除いては根治性の高い切除が可能になりつつある。頭頸部においても、形成外科的再建法の進歩により切除可能例が増加すると考えられる。

ただし、整形外科以外の外科系診療科では、本疾患に対する認識が不十分であり、それらの診療科に対する啓発が必要である。

E. 結論

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に

対する局所治療は、四肢においては外科治療を原則とすることに異論は少ないが、骨盤、脊柱、頭頸部などにおいては外科治療の標準化にはいまだ遠いのが現状である。従って、これらの外科的切除困難例については、グループ全体での討議による治療方針の決定と、外科的切除が可能な施設への患者の移動も考慮すべきであろう。そうすることで、切除可能部位の明確化と外科治療の標準化が可能となるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 横山良平：軟部腫瘍（良性・悪性）の手術適応と術式選択 骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点 107-111, 2005
2. 横山良平：Ewing肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法 NEW MOOK 整形外科 No. 18「骨・軟部腫瘍」201-210, 2005
3. Oda Y, Yokoyama R. ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human soft tissue sarcomas. Int J Cancer. Vol. 114: 584-862, 2005
4. Tateishi U, Yokoyama R. Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. Jpn J Clin Oncol. Vol. 35 No. 8:444-452, 2005
5. Oda Y, Yokoyama R. Frequent alteration

of p16^{INK4a}/p14^{ARF} and p53 pathways in the round cell component of myxoid/round cell liposarcoma: p53 gene alterations and reduced p14^{ARF} expression both correlate with poor prognosis. J Pathol. Vol. 207 September : 410-421, 2005

2. 学会発表

1. 芳田辰也、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、横山良平、中馬広一、岩本幸英：骨軟部腫瘍に対する複合組織移植術を用いた再建例の検討。第78回日本整形外科学会総会 横浜 2005年5月12日
2. 横山良平、平本貴義、朝倉透：骨・軟部肉腫手術の切除縁評価における筋膜などのバリアの取り扱いについての検討。第38回日本整形外科学会 骨・軟部学術集会 横浜 2005年7月22日
3. 津嶋秀俊、横山良平、高比良知也：腓転移を来した軟部肉腫の2症例。第110回 西日本整形・災害外科学会 宇部 2005年11月5日
4. 高比良知也、横山良平、津嶋秀俊：初診時に原発不明癌骨転移と診断された症例に関する検討。第110回 西日本整形・災害外科学会 宇部 2005年11月6日
5. 高橋大二郎、永利義久、斉藤祐介、稲垣二郎、永山淳、新小田雄一、横山良平、岡村純：下肢対麻痺・膀胱直腸障害で発症した骨盤内未分化肉腫の1女

見例. 第21回日本小児がん学会 宇
都宮 2005年11月25日

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

分担研究「小児肉腫に対する放射線治療の標準化に関する研究」

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 小児の肉腫をはじめとする悪性腫瘍に対する至適治療の確立には、問題を解決するためのよく吟味された臨床試験による治療方法の検討が必要である。本研究では小児肉腫における臨床試験実施の基盤整備の一環として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の第 II 相臨床試験を対象に、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についてシステム化を行った。多施設共同臨床試験においては参加施設の状況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。さらに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も期待される。

放射線治療においては、治療装置および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。

A. 研究目的

小児肉腫をはじめとする悪性腫瘍に関する治療方法の検討においては、治療成績の向上とともに副作用の軽減が重要な課題である。至適治療の確立には、問題を解決するためのよく吟味された臨床試験による治療方法の検討が必要である。なかでも治療の一端を担う放射線治療については、治療方法を適切に策定し実施することが重要である。特に複数の施設が参加する多施設共同臨床試験では放射線治療の品質が確保されていない場合、患者さんの治療の安全性

のみでなく治療成績に影響する可能性が危惧されるため、実施状況の的確な把握が必要となってくる。

小児に対する治療では、放射線腫瘍学においても腫瘍のみでなく急性・遅発性放射線反応における小児の特徴を十分熟知し治療にのぞむ必要がある。また、治療施設においては小児放射線治療に必要な装置および備品の整備や、治療に携わるスタッフの育成、治療計画や治療実施に要する時間の確保が必要である。

本研究では小児肉腫に対する臨床試験

実施の基盤整備の一環として、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の第II相臨床試験（以下、JESSpII）を対象に、放射線治療方法の実施状況把握に関するモニタリングについてシステム化を行い、臨床試験の進行に応じた品質保証活動について検討した。

B. 研究方法

研究開始時点で JESSpII について、参加予定施設の放射線治療の現状把握を目的として実態調査を行い、全施設で実施可能な放射線治療記載を策定した。本年度は、進行中の臨床試験である JESSpII に関するモニタリングシステムの構築を検討した。

臨床試験参加予定症例の治療計画に関する問題点を早期に把握し、担当医とともに適切な放射線治療の実施を図る目的で放射線治療事務局機能の明確化を検討した。放射線治療に関する品質管理・品質保証活動を担当する放射線治療委員会を組織し、品質管理・品質保証活動の内容について日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験および JESSpII に関して検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床試験計画書は IRB の審査を経ており、十分に倫理的な配慮を尽くして行うことを計画している。

C. 研究結果

1. 放射線治療事務局機能の明確化

JESSpII における放射線治療事務局は、参加予定症例の放射線治療実施上の問題点

の把握と治療実施の援助、放射線治療内容の品質管理・品質保証を活動内容としている。放射線治療実施上の問題点の把握のために、登録を検討中の症例に関する相談および助言を業務として明確化した。さらに、放射線治療担当医との連携の手段としてメーリングリストによる情報の共有を図ることとした。放射線治療事務局にはメールおよび電話等により、JESSpII に関しては4例で相談及び治療方法に関する質問が寄せられており、いずれも臨床試験の円滑な遂行に至っている。

2. 放射線治療に関する品質管理・品質保証活動

JESSpII に参加予定施設と参加施設外の小児の放射線治療に経験の深い放射線腫瘍医により、放射線治療委員会を組織した。活動内容としては、放射線治療に関する品質管理・品質保証活動を担当し、放射線治療規定遵守判定基準を策定し、評価を実施することとした。具体的には①全放射線治療例に対し放射線療法終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う、②参加施設の放射線腫瘍医に対し問題点をフィードバックすることを活動内容として規定した。

3. 放射線治療規定遵守判定基準の策定

予備調査の結果により JESSpII では三次元治療計画を推奨し、ICRU report62に対応した標的体積の定義を行っている。この定義により従来客観的な評価が困難であった

標的体積を含む治療計画に関し、客観的な評価が可能となっている。

放射線治療規定遵守判定基準においても、総線量のみでなく標的体積の設定に関しての評価を行い、放射線治療の適切な実施に関する客観的評価を行うことを想定した。Case Report Form 上での標的体積や線量設定根拠の確認、および治療に使用した X 線のエネルギー・総線量・1 回線量・照射回数・治療期間・休止期間の確認を可能なシステムを策定した。

放射線治療規定遵守判定基準の内容に①治療装置、②標的体積の設定、③線量分布、④総線量・1 回線量・治療期間、⑤Risk 臓器の線量の評価を盛り込むことにより、客観的な評価を可能とした。

放射線治療規定遵守判定基準の評価は全症例に実施することとし、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の構築を試みた。放射線治療品質管理・保証に関する提出資料としては、①照射録、②治療計画および照射野確認のための照準写真、③CT による三次元治療計画の場合 DR 画像、Beams Eye View、GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料、線量分布図、リスク臓器の線量が評価できる DVH と明確化し、終了日から 2 週間以内に事務局に提出された資料の review により、早期に問題点の把握と対応を可能とするシステムの構築を行った。

日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験においては、2 症例で標的体積の設定に関する問題点を指摘し、参加施設へ

のフィードバックを行っている。JESSpII に関しては、線量設定根拠について確認作業を行っている。

D. 考察

放射線治療の品質管理・品質保証に関する研究は発展途上にあり、臨床試験の実施においても確立されたシステムは存在していない。一方で、わが国を代表する多施設共同臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では、放射線治療を実施する全治療例に対し放射線治療開始時または終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を実施している。実際の治療が protocol 規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックすることを目的とするものである。評価は protocol 上で規定した送付資料を用いて、放射線治療事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行っており、評価規準は放射線治療事務局が作成する「放射線治療規定遵守判定規準」に従っている。評価の結果は当該施設の放射線治療担当医のみでなく JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通して、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会、グループ代表者に報告されるシステムとなっている。

本研究においても、日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験につづき、JESSpII を対象とした放射線治療の品質管理・品質保証のシステム化を検討している。小児の放射線治療の問題点である、放射線

腫瘍医・放射線治療技師をはじめとするマンパワーの脆弱性を考慮すると、JCOGのシステムより弾力的な運用が可能なシステムの開発が求められる。

本年度の成果としての放射線治療事務局機能の明確化と放射線治療委員会の活動および放射線治療規定遵守判定基準の策定により、JESSpIIにおける放射線治療の実施状況の実態把握が可能となった。今後の臨床試験の進行に追従した品質管理・品質保証活動により、JESSpIIにおける放射線治療が客観的に評価されることとなる。放射線治療に関する品質管理・品質保証システムは、本研究で対象としている日本横紋筋肉腫研究グループ高リスク群臨床試験およびJESSpIIのみでなく、多様な臨床試験で応用可能なシステムであり、小児の肉腫をはじめとする悪性腫瘍に対する至適治療の確立を目的として実施される臨床試験で幅広く応用可能である必要がある。

今後、本研究の結果を解析し、問題点の抽出と対応を進めることにより、さらに適切な放射線治療の品質管理・品質保証システムを構成し、普及につとめることが重要と考えられる。

E. 結論

本研究では小児肉腫における臨床試験実施の基盤整備の一環として、JESSpIIを対象に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についてシステム化を行った。多施設共同臨床試験においては参加施設の状況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。さらに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も期待される。

放射線治療においては、治療装置や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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yonemori K, Sumi M, Fujimoto N, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Ikeda H. Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer*. 104(4):811-6, 2005.
2. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Sakiyama S, Hosono A, Takayama J, Takaue Y, Murayama S, Sumi M, Kaneko A, Ohira M. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose

chemotherapy for metastatic
retinoblastoma without CNS
involvement. Bone Marrow Transplant
35(8):763-6, 2005.

2. 学会発表

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（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

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
分担研究「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 L0416）」

分担研究者 小原 明 東邦大学医療センター大森病院 輸血部 部長・教授

研究要旨 小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療確立のため、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法および早期強化療法の有効性と安全性の評価を目的に、多施設共同早期第二相臨床試験を実施した。平成17年12月に第一例が組み入れられ、1年1か月で目標症例数150症例を達成した。白血病免疫細胞学的診断を中央診断し、さらに中央データ管理を電子CRFで実施して成果を挙げた。小児被検者に対してアセントの取得を実施し、倫理的な配慮を行なった。

A. 研究目的

小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する標準的治療確立のための第一歩をとして、最も重要な治療フェーズである寛解導入療法および早期強化療法の有効性と安全性を評価する。

Primary End Point：早期強化療法治療終了時における完全寛解割合

Secondary End Points：1) 寛解導入療法治療終了時における完全寛解割合、2) 寛解導入療法および早期強化療法治療の有害事象発現割合。

B. 研究方法

本研究は多施設共同早期第二相臨床試験として2004年11月から実施した。

1) 試験登録：

試験登録は2段階で行った。第一段の

登録（TCCSG登録）は、年齢1歳以上18歳未満の急性リンパ性白血病であり、かつ前治療が無く、試験参加を前提としたTCCSGグループ登録と白血病中央診断（免疫細胞学的・細胞遺伝学的診断）検体送付の同意が代諾者から得られている者であり、かつプレドニゾン単独7日間先行投与が行える症例とした。

第二段登録（day8登録）は、プレドニゾン単独7日間投与を行った後、末梢血白血病芽球絶対数、白血病細胞免疫診断、白血病細胞遺伝子染色体情報を用いたリスク層別化を行い登録する。リスク層別化は3群（標準危険群SR・高危険群HR・超高危険群HEX）であり、以後の寛解導入療法、早期強化療法はこの層別化に基づいて行われた。

2) 中央診断：