

D. 考察

進行神経芽腫において、化学療法のみでの治癒率は30%にみえない。しかし、わが国における現行の化学療法である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。本研究では、欧米からの報告をあわせて検討した結果、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、その減量による治癒率の低下には十分な注意を払う必要がある。

また、外科療法、放射線療法についても統一されたレジメンを提言することで各施設間の差を減じ、治療成績の向上を図るものとした。

いまだに予後不良である進行神経芽腫の治療法について、新たな治療法を試みるためには、これまでの治療法の効果と毒性の評価が必須である。本研究では、現在の標準からみると遂行、評価ともに不十分な点がみられた過去の治療法を検討することにより、問題点を修正した。その治療法について整備された臨床試験体制の下で効果と毒性の再評価をおこなうことで、新規治療法の基礎を作りたいと考える。

E. 結論

本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を検討し、その議論をもとに修正を加えた治療レジメンを作成した。本臨床試験は本年度に設立された全国を網羅した神経芽

腫研究組織であるJNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）において施行される予定である。

【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.

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

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治療計画
(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験

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・移植医学教授

研究要旨

遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救療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及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療の安全性と有効性を評価するために、施設限定 9 施設 7 グループによる多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。今後 2 年間に 16 例を目標に臨床試験を行う。

分担研究者

研究代表者：麦島秀雄

日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学 教授

研究事務局：七野浩之

日本大学医学部小児科 助手

放射線療法研究事務局：正木英一

国立成育医療センター放射線診療部 部長

外科療法研究事務局：金子道夫

筑波大学臨床医学系小児外科 教授

中央病理診断事務局：秦順一

国立成育医療センター 総長

中央病理診断委員

秦 順一 国立成育医療センター総長

中川温子 国立成育医療センター臨床検査部病理検査室 医長

浜崎 豊 静岡県立こども病院臨床検査科

分子生物学的診断事務局：中川原 章

千葉県がんセンター研究局 局長

効果・安全性評価委員会

委員長 永利 義久

国立病院機構 九州がんセンター 小児科 部 部長

委員 石田 裕二

静岡県立静岡がんセンター小児科 部長

委員 細野 亜古

国立がんセンター中央病院小児科 医員

データセンター：小児がんデータセンター（国立がんセンター中央病院全国臓器がん登録室内）

データセンター長：牧本敦

国立がんセンター中央病院小児科医長

統計担当：大橋靖雄

NPO 日本臨床研究支援ユニット 理事長

データマネージャー：長谷川豊、塩川絵里佳

参加施設：京都府立医科大学附属病院＋国立病院機構舞鶴医療センター

研究責任医師： 杉本 徹 京都府立医科大学

小児科 教授

実務担当者： 家原知子 京都府立医科大学小児科 講師

外科治療担当者： 常盤和明 国立病院機構舞鶴医療センター 医員

放射線治療担当者： 小泉雅彦 京都府立医科大学放射線科 講師

参加施設：埼玉県立小児医療センター

研究責任医師： 菊地 陽 血液腫瘍科副部長

実務担当者： 菊地 陽

外科治療担当者： 岩中 督 小児外科 部長

放射線治療担当者： 関根 広 放射線科

参加施設：筑波大学附属病院

研究責任医師： 金子道夫 小児外科 教授

実務担当者： 福島 敬 小児科 講師

外科治療担当者： 金子道夫

放射線治療担当者： 大原 潔 放射線科 助教授

参加施設：東北大学医学部附属病院+宮城県立こども病院

研究責任医師： 土屋 滋 東北大学小児腫瘍科 教授

実務担当者： 久間木悟 東北大学小児腫瘍科 助教授

： 今泉益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科 部長

外科治療担当者： 林 富 東北大学小児外科 教授

放射線治療担当者： 根本健二 東北大学放射線治療科 助教授

参加施設：新潟県立がんセンター新潟病院+新潟大学歯学総合病院

研究責任医師： 浅見恵子 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長

実務担当者： 小川 淳 新潟県立がんセンタ

一新潟病院 小児科部長

外科治療担当者： 窪田正幸 新潟大学小児外科 教授

放射線治療担当者： 笹井啓資 新潟大学放射線科 教授

参加施設：日本大学医学部附属板橋病院

研究責任医師： 麦島秀雄 細胞再生・移植医学 教授

実務担当者： 七野浩之 小児科助手

外科治療担当者： 越永従道 小児外科助教授

放射線治療担当者： 田中良明 放射線科教授

参加施設：兵庫県立こども病院

研究責任医師：小阪嘉之 血液腫瘍科 部長

実務担当者：長谷川大一郎 血液腫瘍科 医長

外科治療担当者：連 利博 小児外科外科部長

放射線治療担当者：金川公夫 放射線科 部長

プロトコール作成

家原知子：京都府立医科大学小児科

今泉益栄：宮城県立こども病院血液腫瘍科

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医員

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診療部放射線治療科 医員

熊谷昌明：国立成育医療センター血液科医長

久間木悟：東北大学小児腫瘍科

小阪嘉之：兵庫県立こども病院血液腫瘍科

七野浩之：日本大学小児科

諏訪部徳芳：東北大学小児腫瘍科 助手

秦 順一：国立成育医療センター

福島 敬：筑波大学小児科

牧本 敦：国立がんセンター中央病院小児科

正木英一：国立成育医療センター放射線診療部

望月慎史 : 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科医員

A. 研究の目的・背景 :

1. 目的 :

遠隔臓器転移を有する（神経芽細胞腫国際病期分類（INSS）ステージ 4）1歳以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救援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及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療（遅延局所療法〔delayed local therapy〕と呼ぶ）の安全性と有効性を評価する。

2. 背景 :

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中で脳腫瘍について多く発生し、年齢、病期、発生部位、病理学的特徴、遺伝子異常の増幅の有無などにより著しく予後が異なる。進行神経芽腫の予後は近年の化学療法、骨髄破壊的大量化学療法+造血幹細胞救援療法及び支持療法の進歩により改善がみられるようになったが、いまだに世界的にも3年無増悪生存割合（Event Free Survival（EFS））は20~40%台に過ぎず、現在でも治療法開発段階の疾患である

標準的治療法 :

いわゆる標準治療法は確立されていない。現在日米欧で一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略では、初発時には原発巣が全摘出できる症例がほとんどないこと、および骨・骨髄転移例が多く速やかな全身化学療法の開始が必要であることから、初回手術は診断目的の生検に留められ、寛解導入療法としての化学療法（Neoadjuvant）を数コース行った後、局所療法として外科切除術および局所放射線療法を組み合わせ合わせた治療を行い、その後強化した化学療法かあるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法（Adjuvant）を行うものが多い。すなわち多剤併用寛解導入化学療法→二期的外科切除術

（→放射線療法）→多剤併用強化化学療法→地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線療法を用いた造血細胞救援療法という治療骨格である。

本試験の治療レジメンと設定根拠

遅延局所療法（delayed local therapy）の概念と根拠

日本のこれまでの研究では、寛解導入率は90%台と非常に高率であったが、その後の増悪、再発率が高く、最終的にEFSは23~49%と低下している。米国CCGの結果でも高い寛解導入率に比べEFSは40%台以下であり、長期無増悪生存割合、全生存割合はいまだ満足のいく結果ではない。日米欧ともに、完全または部分寛解を達成した後も短期間のうちに再発する例が多く、特に*MYCN*増幅例では1~1.5年の間の再発割合が非常に高い。これは、寛解導入後の地固め療法などにさらに改善が求められることを示唆している。また寛解導入後の局所療法中及びその後の化学療法中の再発も多く認められる。これらの原因としては、寛解導入療法を強化したことに起因する臓器障害により予定した治療継続が妨げられ、かえって治療軽減を行わざるをえないことや、骨髄回復遅延による治療間隔の延長が一因と考えられる。

また、局所の外科療法と放射線治療を行うことによる化学療法の中絶期間の存在も一因と考えられる。従来、手術を徹底的に行うと術後大量リンパ漏が続き、引き続いて施行しなければならない化学療法の開始が遅れる。また、大動脈とその分枝の自律神経が切除されることによって引き起こされる腸管の運動異常が長期化し、骨髄抑制時にうっ滞した腸内容からのbacterial translocationにより敗血症を来しやすくなり、このことによりさらに化学療法継続が妨げられる。また、放射線療法を術中照射のみで行う場合にはそれ

による術後化学療法の遅延は少ないが、体外照射を行う場合には化学療法の継続に支障が出るのが度々である。一方、前述のように、近年の各臨床研究では寛解導入化学療法の強化と地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法の強化及び局所放射線療法の徹底や13cis RA療法などいわゆる集学的な治療が1980年代に行われた各臨床研究よりもはるかに強化されており、局所外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると推測され、このような状況で局所外科療法による合併症で化学療法が遅延することは望ましくないと考えられる。

これらの問題に対し、外科療法及び放射線療法などの局所療法を骨髄破壊的大量化学療法＋自家造血幹細胞救済療法の後に行うという治療計画＝「遅延局所療法」は一つの解決方法と考えられる。すなわち、全ての化学療法を先行させ、化学療法完了後に待機的に原発巣を切除する治療法である。

以下の事実から、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見なせる。2) 外科療法については元来、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である。

この「遅延局所療法」は、すでに日本大学、筑波大学、および大阪大学で20例ほどに試行されて

いる。その結果は小児がん学会や金子班班会議などで報告されている。日本大学では9例の進行神経芽腫症例に対し、遅延局所療法による集学的治療を行った。対象の性別は男5例、女4例で、年齢は2～8歳、病期はStage3が1例、stage4が8例、Shimada分類でUFHG7例、FHG2例、不明1例であり、COG risk分類でHigh-risk9例であった。MYCN増幅は3例であった。これらの症例に対し、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可能な限り4週間毎の集中度(time intensity)を維持して連続的に行い、外科療法を大量化学療法終了後に行った。初期化学療法には厚生省神経芽腫班プロトコール98A3療法を採用した。98A3療法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を目指した。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った。外科療法はPBSCT後に行った。全身または局所の放射線療法を可能な限り施行した。その結果、外科療法は7例で治療最終に行えた。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。他の2例は外科療法施行前に感染症で死亡したため外科療法を行えなかった。治療評価可能7例のPBSCT後の評価は、7例中3例がVGPR、3例がNR、1例は評価不能であり、転移巣は5例がCR、1例がPD、1例は転移無しであった。死亡例は2例で、1例は初期化学療法中の α 溶連菌による敗血症性ショックで発熱出現後24時間で死亡した。この感染以前に α 溶連菌の感染既往はなかった。1例はPBSCT中の敗血症での死亡である。有害事象としてはCCr70ml/分/1.73m²未満への低下等の腎機能障害が4コース後に見られる症例が3例あった。現在観察期間は1年3か月から6年4か月で、6例が無病生存中で1例が再発死亡し、2例が治療関連死した。再発の1例は原発巣からの再発ではなく骨再発である。また大阪大学では6例中6例が無病生存(15か月～127か月)しているなど、観察期間は短いながら一定の安全性と有効性が報告されており、有望な治療戦略と考えられる。

B. 研究方法

1. プロトコール治療の概要

以下の(1)～(5)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として 05A3 療法を 5 コース繰り返す。
- (2) 05A3 療法 3 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家造血幹細胞採取を施行する。
- (3) 寛解導入療法終了後、大量化学療法+自家造血幹細胞移植療法を施行する。
- (4) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。
- (5) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

2. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則を遵守して実施する。被験者のプライバシーの保護には十分配慮し、症例登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへは知らされることはない。登録患者の同定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。本研究の実施には本研究実施計画書および患者への説明文書が実施施設の臨床研究審査委員会 (IRB) または倫理委員会で承認されなければならない。

3. 研究実施計画

①対象疾患

遠隔臓器転移を有する (INSS ステージ 4) 1 歳以上の神経芽腫

②対象者 (選択基準・除外基準)

患者選択基準

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

i. 適格基準

(1) 年齢

登録時の年齢が 1 歳以上 18 歳未満である。ただし 18 歳 0 日を含む。

(2) 組織学的診断

原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫と診断されており、治療開始前に原発巣の完全切除が不適切であると判断される例。

(3) 病期、予後因子

神経芽細胞腫国際病期分類 International Neuroblastoma Staging System (INSS) で病期 4 の患者である。MYCN 増幅や INPC 分類などの生物学的な予後因子は問わない。

(4) 先行治療

他のがん種に対する治療も含め、化学療法および放射線照射の既往がないこと。

(5) 臓器障害

本試験におけるプロトコール治療の妨げとなる重篤な臓器障害がないこと。

1) 全身状態: performance status (PS) Karnofsky/Lansky PS で 30 以上であること。

2) 造血機能
白血球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$ であること。

3) 肝機能
ALT が 300 IU/L 以下かつ T.Bil が 2.0 mg/dl 以下であること。
ただし体質性黄疸による T.Bil の上昇と判断される場合はこの制限の外とする。

4) 腎機能
血清クレアチニンが下記の年齢別血清クレアチニン規準値以下であること。

5 歳未満 : 0.8 mg/dl

5 歳以上 10 歳未満 : 1.2 mg/dl

10 歳以上 18 歳未満 : 1.5mg/dl

5) 心機能

治療が必要な心疾患がないこと。

(6) 感染症

活動性感染症がないこと。

(7) 文書による同意

患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られていること。また、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するように努力する。

ii. 除外規準

(1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん）。

(2) 妊娠中の女性・妊娠している可能性がある女性・授乳中の女性。

(3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

(4) その他、本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している。

③治療計画

プロトコール治療の概要

以下の(1)～(5)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として05A3療法を5コース繰り返す。
- (2) 05A3療法3コース目が終了した後の骨髄回復期に自家造血幹細胞採取を施行する。
- (3) 寛解導入療法終了後、大量化学療法+自家造血幹細胞移植療法を施行する。
- (4) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。
- (5) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

寛解導入化学療法

4週（28日）ごとに定期的に5回（第0

週、第4週、第8週、第12週、第16週にそれぞれ開始する）繰り返す。

《05A3療法》

シクロホスファミド（CPA）

***mg/m²/日：第1,2日；点滴静注

ビンクリスチン（VCR）

**mg/m²/日：第1日；静注（緩徐に静注）

ピラルビシン（THP）

**mg/m²/日：第3日；静注

シスプラチン（CDDP）

**mg/m²/日：第1-5日；24時間持続点滴静注

大量化学療法

《MEC療法》

メルファラン（L-PAM）

***mg/m²/日：第-5,-4日；静注 or 点滴静注

エトポシド（VP-16）

***mg/m²/日：第-7,-6,-5,-4日；点滴静注

カルボプラチン（CBDCA）

***mg/m²/日：第-7,-6,-5,-4日；24時間持続点滴静注

外科療法

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存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目指す。

放射線療法

原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法を以下のように計画する。肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では**Gy、照射はすべて1日1回**Gyで週5回行なう。術中照射では総線量**Gyとし、電子線

エネルギーは放射線腫瘍医が手術所見を勘案し腫瘍背側が 95%領域に入るように決定する。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合にはブーストとして体外照射で** Gy 追加照射を行う。

骨転移巣は放射線治療を必要とする。

④中止基準

プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。治療中止の判断に迷う場合は研究事務局に相談する。

- (1) 治療開始後に進行病変 (PD) と判定された場合
- (2) 有害事象などによりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade4 の非血液毒性によりプロトコール治療が継続できない場合
(非血液毒性：CTCAEver3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - ② 有害事象により次コース開始が29日以上遅延した場合
 - ③ 造血幹細胞採取が不可能などの理由により大量化学療法・自家造血幹細胞救援の施行が不可能な場合
 - ④ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- (3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (5) プロトコール治療中の死亡
- (6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始で

きなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/終了日は、(1)～(4)と(6)の場合プロトコール治療中止と判断した日、(5)の場合死亡日とする。

⑤実施期間

登録期間：2年。観察期間：15か月。総研究期間：3年3か月

⑥目標症例数

この臨床研究を行う全施設で16例

⑦評価方法（主たる評価項目・有効性の評価基準）

- (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：2年無増悪生存割合および全生存割合、治療第12週および外科療法前における奏効割合、有害事象発生割合

⑧本臨床研究施行中に予測される副作用

主な副作用として、本試験において予測される有害反応については以下のとおりである。薬剤別の予測される薬物有害反応については割愛する。それらも予測される有害反応として扱う。

化学療法により予測される薬物有害反応

骨髄抑制、脱毛、感染/発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、イレウス（神経性便秘）、下痢、口内炎、血尿（出血性膀胱炎）、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常、神経障害、けいれん、意識障害、不随意運動、聴器障害、心筋障害、不整脈、SIADH、尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、肝中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固症候群、腫瘍崩壊症候群、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

外科的切除術により予期される有害反応/手術合併症

手術部位の機能障害、出血、臓器損傷、合併切除、低血圧、高血圧、換気障害、無呼吸、悪性高熱症、低体温、無気肺、嘔吐・誤嚥、過剰輸血、過少輸血、創感染、イレウス、術後出血、消化管の瘻孔、消化管縫合不全、消化管穿孔、血腫、疼痛、水腎・水尿管、無機能腎

放射線照射により予期される急性期有害反応

粘膜炎、神経障害、放射線皮膚炎、肝機能障害、腎機能障害、イレウス、心筋障害、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

大量化学療法により予期される急性期有害反応

発疹・皮膚炎、感染/発熱性好中球減少、便秘、下痢、口内炎・咽頭炎、悪心・嘔吐、肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、肝中心静脈閉塞症、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群、造血細胞生着症候群

⑨ 遺伝子情報の場合、研究終了後の管理方法

別に定める実施計画書の腫瘍検体の取扱いに従って、分子生物学的診断事務局に集積された腫瘍検体のうち、附随研究プロトコルに定める附随研究の同意が得られたものに関しては、プロトコルに基づいた研究に利用される。また、説明文書によって検体保存と二次利用の同意が得られた検体については、検体保存と二次利用の規定に基づき、国立成育医療センター研究所内の組織バンクへ移送、保存される。附随研究を含む保存・二次利用に対する同意の得られなかった検体に関しては、研究事務局の指示に従って、分子生物学的診断事務局がこれを破棄する。

C. 研究結果

上記のごとく多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、施設限定 9 施設 7 グループに周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。今後 2 年間に 16 例を目標に臨床試験を行う。現在 5 施設で IRB 承認が得られ、登録が開始されたところである。

D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する標準治療の確立を目指す初めての本格的 controlled clinical trial として行うものであり、その意義は以下の 3 つである。

- 1) 1985 年以来、我が国の地域標準として行われてきた化学療法レジメンを基本としながら、既にわかっている毒性のプロファイルを基に修正を施した 05A3 レジメンの安全性評価を行い、寛解導入療法の最適化を図る。
- 2) 局所遅延療法という新たな概念を適用する事によって、化学療法の治療強度を上げるという戦略の実行可能性を検討し、可能であれば「2.7 検討中の次期試験」に記載するように、検証的デザインの試験によってこの有効性を評価する事を目指す。
- 3) 外科療法および放射線療法などの治療方針を可能な限り統一したガイドラインを設定し、施設間の手技格差によるバイアスを最小化するとともに、従来、臨床試験に慣れていなかった当該分野の専門医師の意識を高め、今後の臨床試験の礎とする。

E. 結論

今後登録例が増え研究結果が得られた時点で有効性安全性が評価される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Ito R, Asami S, Motohashi S, Ootsuka S, Yamaguchi Y, Chin M, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T. Significance of survivin mRNA expression in prognosis of neuroblastoma. Biol Pharm Bull. 2005 Apr;28(4):565-8.

② 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. 2004 Mar;27(3):315-8.

2. 学会発表

① 七野浩之、麦島秀雄、今井由生、児玉律子、菅御也子、梁尚弘、中村昌徳、鈴木孝、陳基明、原田研介. 単一施設における進行神経芽腫 57 例に対する集学的治療法の検討. 第 108 回日本小児科学会. 平成 17 年 4 月 22～24 日. 東京

② 七野浩之、麦島秀雄、今井由生、児玉律子、菅御也子、梁尚弘、中村昌徳、鈴木孝、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、斎藤勉、田中良明. 単一施設における進行性神経芽腫の治療成績. 第 21 回日本小児がん学会. 17 年 11 月 26～27 日. 宇都宮

③ 菅御也子、麦島秀雄、七野浩之、今井由生、児玉律子、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道. 13-cis-レチノイン酸投与中に高カルシウム血症を認めた神経芽腫の一例. 第 21 回日本小児がん学会. 17 年 11 月 26～27 日. 宇都宮

④ 川島弘之、麦島秀雄、七野浩之、今井由生、児

玉律子、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道. CDDP による聴力障害についての検討. 第 21 回日本小児がん学会. 17 年 11 月 26～27 日. 宇都宮

⑤ 杉藤公信、越永従道、小沼憲祥、井上幹也、池田太郎、萩原紀嗣、中村昌徳、七野浩之、陳基明、麦島秀雄. 難治性小児がん・白血病の治療戦略 進行神経芽腫に対する治療戦略 当院における術中開創照射後の治療について. 第 21 回日本小児がん学会. 17 年 11 月 26～27 日. 宇都宮

H. 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 「乳児例を中心とした低リスク群の治療開発に関する研究」

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] 担癌患者の末梢血中には癌由来の遊離 DNA が優勢に存在する点に着目し、血清遊離 DNA を用いた *MYCN* 増幅判定法を開発したので、実用性を検討する。[対象と方法] 血清遊離 DNA 中の *MYCN*(2p24.1)および対照遺伝子 *NAGK*(*N-acetylglucosamine kinase*, 2p12)を Real-time PCR で定量し、*MYCN/NAGK* 値から *MYCN* 増幅の有無を検討した。対象はサザンブロット法によって *MYCN* 増幅の有無が確認されている 87 例の神経芽腫症例である。さらに細胞培養液中の *MYCN* DNA の安定性について検討した。[結果] *MYCN/NAGK* 値は増幅例 (median 199.3, range 17.1-901.6) では非増幅例 (median 0.87, range 0.25-4.6) に比べ有意に高く ($p < 0.001$)、*MYCN/NAGK* 値の cutoff を 10 とした場合、sensitivity, specificity, PPV, NPV ともに 100%をえた。6 例の *MYCN* 増幅患者について、経過を追って血清中の *MYCN/NAGK* 値を測定し得た。その結果、臨床経過に一致して上昇、低下を示した。なお血清中 *MYCN* DNA の安定性は、培養液上清を -80°C から 25°C に保存後に処理しても変化せず、測定可能であった。[考察] 血清遊離 DNA の *MYCN/NAGK* 値の測定は *MYCN* 増幅の有無を判定できる精度の高い手法として期待される。英文抄録：[Aim] We aimed to develop a diagnostic tool to predict *MYCN* status using serum DNA, which, in cancer patients, predominantly originates from tumor-released DNA. [Materials and Methods] *MYCN* status in serum DNA from 87 neuroblastoma patients was evaluated using real-time quantitative PCR (TaqMan). And, stability of *MYCN* DNA in culture supernatants from NB cell lines with *MYCN* was examined. [Conclusion] Measurement of the serum *MYCN/NAGK* ratio appears to be a promising method for accurately assessing *MYCN* status in NB.

A. 研究目的

MYCN 増幅は神経芽腫患者の予後不良因子とされ、治療指針を決定するために、必須の検査項目となっている。担癌患者の末梢血中には癌由来の遊離 DNA が優勢に存在する点に着目し、血清遊離 DNA を用いた *MYCN* 増幅判定法を開発したので、その実用性を検討する。

B. 研究方法

血清中に遊離した DNA 中の *MYCN*(2p24.1)および対照遺伝 *NAGK* (*N-acetylglucosamine kinase*, 2p12)を TaqMan 法による Real-time PCR で各々定量し、*MYCN/NAGK* 値から *MYCN* 増幅の有無を検討した。

対象は京都府立医科大学小児科及び他施設に

入院し、治療前の保存血清が利用の同意がとれた 87 例の神経芽腫症例で、サザンブロット法によって 17 例が *MYCN* 増幅、70 例が *MYCN* 非増幅を確認されている。さらに、*MYCN* 増幅神経芽腫細胞株を培養して培養液中の *MYCN* の DNA の安定性を検討した。神経芽腫細胞株を培養し 0, 4, 7 日後に細胞成分を遠心して取り除いた後の培養液を $-80, -30, 4, 25^{\circ}\text{C}$ に 7 日間保存しその後、DNA を抽出し *MYCN/NAGK* 値から *MYCN* 増幅の有無を検討した

C. 研究結果

MYCN/NAGK 値は増幅例 (median 199.3, range 17.1-901.6, 99% C I 107.0-528.7) では非増幅例 (median 0.87, range 0.25-4.6, 99%

C I 0.82-1.26) に比べ有意に高く ($p < 0.001$, Mann-Whitney U test)、*MYCN/NAGK* 値の cutoff を 10 とした場合、sensitivity, specificity, PPV, NPV とともに 100%をえた。6 例の *MYCN* 増幅患者について、経過を追って血清中の *MYCN/NAGK* 値を測定し得た。その結果、3 例は寛解に伴い *MYCN/NAGK* 値は低下し、再発した 2 例と寛解に達しなかった 1 例で上昇した。*MYCN* 増幅患者における血清中の *MYCN/NAGK* 値は、尿中の VMA, HVA 値や血清の NSE 値の動きよりも早期に臨床経過を予見することができた。なお *MYCN* DNA の安定性を調べる検討では、神経芽腫細胞株を培養した培養液上清を $-80, -30, 4, 25^{\circ}\text{C}$ に保存後に DNA を抽出して *MYCN/NAGK* 値を測定しても、培養液を採取直後の測定値と変化せず、測定可能であった。

D. 考察

血清遊離 DNA の *MYCN/NAGK* 値の測定は *MYCN* 増幅の有無を判定できる精度の高い手法として期待される。メリットとして、1) 術前に非侵襲的に判定可能、2) 従来のサザンブロット法や FISH 法より手技が容易かつ短時間 (約 3 時間) で測定可能、3) 全身状態が悪く Biopsy に耐えられない症例に対しても *MYCN* 増幅判定が可能、などがある。

E. 結論

血清遊離 DNA の *MYCN/NAGK* 値の測定は *MYCN* 増幅の有無の検討に有効である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Methylation-associated silencing of the nuclear receptor 1I2 gene (NR1I2) in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J. *Cancer Res* 65:10233-10242, 2005.
- 2) Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. *J*

Clin Oncol 23: 5205-5210, 2005.

- 3) Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress. Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamasaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kneko M, Sawada T. *Sawada T. Cancer Lett* 228:267-270, 2005.
- 4) Epidural compression in neuroblastoma : Diagnostic and therapeutic aspects. Bernardi BD, Balwierz W, Bejent J, Cohn SL, Garre ML, Iehara T, Plantaz D, Simon T, Angelini P, Cama A, London WB, Kramer K, Katzenstein HM, Tortori-Donati P, Rossi A, D'Angio GJ, Evans AE. *Cancer Lett* 228:283-299, 2005

2. 学会発表

- 1) 乳児神経芽腫プロトコール登録例における再発症例の検討、家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原 章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳、杉本徹、小児がん学会、11月25日-26日 (宇都宮、栃木県)、2005
- 2) 乳児神経芽腫全国統一治療プロトコールの実施、杉本 徹、家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳、小児がん学会、11月25日-26日 (宇都宮、栃木県)、2005
- 3) MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma, Iehara T, Sugimoto T, Sawada T. et al. SIOP 22th-25th September (Vancouver, Canada) 2005
- 4) Determination of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA by real-time quantitative PCR, Sugimoto T, Gotoh T, Iehara T, et al. SIOP, 22th-25th September (Vancouver, Canada) 2005.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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

分担研究「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）発足に当たり、局所療法を最終治療とする「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治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」を行うことになった。そこで、「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を策定し、参加施設の放射線治療医に周知徹底させ、ガイドライン修正を行った。更に、この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、国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療セントラルレビュー・センター機能を持つ放射線治療相談システムを構築する

A. 研究目的

日本における小児がん治療は、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）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、局所療法を最終治療とする「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治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」が策定され、施設限定で早期第 II 相臨床試験が開始された。その準備として、局所療法としての放

射線治療に関して昨年度策定した神経芽腫放射線治療ガイドライン（案）を小児放射線治療委員会（日本放射線腫瘍学研究グループ（Japanese Radiation Oncology Study Group : JROSG）小児腫瘍グループ）および早期第 II 相臨床試験参加予定施設の放射線腫瘍医に提示し、意見を聴取し、早期第 II 相臨床試験プロトコルとしての神経芽腫放射線治療ガイドラインを策定する。

その神経芽腫放射線治療ガイドラインに関して周知徹底させる目的と、ガイドライン遵守ができる修正案を検討するために、参加 7 施設の放射線腫瘍医、放射線診断医および施設責任者（小児腫瘍医）に参加を求め、さらにそこでの討議に小児放射線治療委員会委員も参加することにより、神経芽腫放射線ガイドライン修正を行う。

また、全国治療研究における放射線治療の精度管理に必要な小児放射線治療セントラルレビュー・センター構想を参加施設に紹介し、その意義を確認する。

B. 研究方法

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用に策定された神経芽腫放射線治療ガイドライン（案）を、小児放射線治療委員会委員および早期第 II 相臨床試験参加予定施

設の放射線腫瘍医の検討を経て正式なプロトコール内の放射線治療ガイドラインとする。

今回、施設限定で早期第 II 相臨床試験が行われることとなっており、各施設の放射線腫瘍医がこの放射線治療ガイドラインを理解することが肝要と考え、早期第 II 相臨床試験プロトコールの放射線治療ガイドラインに関する検討会を開催し、このガイドラインに関する記述に関して確認を行う。

記述内容の確認と同時に参加施設が放射線治療を施行できる内容にする為の修正も加えることとする。

現在進行中の横紋筋肉腫治療研究グループの問題点である放射線治療の精度管理に必要な小児放射線治療セントラルレビュー・センター構想を参加施設に紹介し、その意義を確認することとする。

(倫理面への配慮)

今年度は神経芽腫放射線治療ガイドラインの策定およびその修正であり、さらに小児放射線治療セントラルレビュー・センター構築に関する研究であり、患者個人情報は取り扱わない。しかし次年度からは早期第 II 相臨床試験に関する倫理委員会の承認を受けた施設からの登録患者情報を取り扱うことから、プロトコールに記載してある通りの倫理面への配慮を行った情報を扱うこととする。

C. 研究結果

我々の神経芽腫放射線治療データ解析およびエビデンス・レベルの高い文献を参考に、本邦における「神経芽腫放射線治療ガイドライン(案)」を策定し、JROSG 小児腫瘍グループおよび早期第 II 相臨床試験参加予定施設の放射線腫瘍医の検討を経て、文言の修正を加えた上で「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を策定した。

この「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を「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治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」プロトコール内の放射線ガイドラインとして策定した。

早期第 II 相臨床試験参加施設の放射線腫瘍医および小児放射線治療委員会委員が参加した検討会においてプロトコールの読み合わせを行い、放射線ガイドラインを修正した上で承認した。

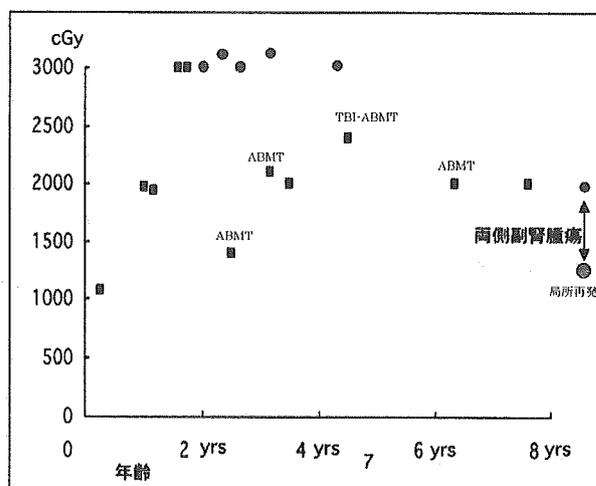
1) 神経芽腫放射線治療ガイドラインの確認

a) 術後照射線量の確認

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 60 例うち、神経芽腫術後照射線量 17 症例の検討による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 で十分であることを紹介し、この術後照射線量が承認された。

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) 文献的考察による術後照射線量の確認

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、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 2)。最近では、遅延一期の手術に引き続き、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ー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 3)。

これらの文献紹介に続き、原発巣に対する術後照射において肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume : GTV) を「寛解導入化学療法後(大量化学療法前)の縮小した腫瘍巣」とすること、および「初発時に認められた所属転移リンパ節」も含むことが承認された。

骨髄破壊的化学療法では、初発時の腫瘍巣を照射しなくても良く、化学療法で縮小した原発巣を二期的手術で摘出することを補助する術後照射であることの認識である。これにより、大きな照射野が必要とされていた過去の術後照射法を見直し、化学療法との集学的治療による効果を最大限利用できる新たな放射線治療法を開発できる要素となった。

c) 術中照射法の確認

化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣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 10Gy にて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている 4,5)。

参加施設には術中照射施行施設が 2 施設有り、我々の施設での成績と合わせて討議した結果、顕微鏡的残存では 10Gy、肉眼的残存では 5Gy を残存腫瘍にブーストとして照射することの賛同を得た。その際の GTV も術後照射法と同じ考えを採用した。

d) 骨転移、骨髄転移巣への照射確認

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 6)、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 2)ことを踏まえ、骨転移部への照射線量は 19.8Gy とすることが承認された。

この神経芽腫に特異的な診断法として I-123 metaiodo-benzylguanidine (MIBG) シンチグラフィがある。この検査法は骨/骨髄転移が評価でき、神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System / INSS) に必須とされている。

寛解導入化学療法後(超大量化学療法前)の再評価 MIBG シンチグラフィにて陽性所見が

認められている骨/骨髄転移部位に後治療が必要と判定し、局所放射線療法 19.8Gy の適応とすることが承認された。

この点に関し、昨年のアンケート調査でも、初診時の骨/骨髄転移巣は範囲が広く、初診時の骨/骨髄転移巣に照射することは、小児では骨成長障害を来し、少なからず放射線治療医にとっては問題となってきたものであった。これを避けえるものとして、寛解導入化学療法後に残存した骨/骨髄転移巣のコントロールに期待がもたれている。

早期第 II 相臨床試験施設名

1. 日本大学医学部附属板橋病院
2. 筑波大学附属病院
3. 京都府立医科大学附属病院
国立病院機構舞鶴医療センター
4. 埼玉県立小児医療センター
5. 東北大学医学部附属病院
宮城県立こども病院
6. 新潟県立がんセンター新潟病院
新潟大学医歯学総合病院
7. 兵庫県立こども病院

e) 放射線ガイドラインの修正 別紙

参考資料

a. 神経芽腫病期診断の進め方

主訴が腹部腫瘤であれば腹部単純写真と小児の腫瘍検索手段の first choice とされている超音波検査である。しかし、神経芽腫は骨転移を主訴とすることが多く、骨/骨髄転移の評価には I-123 MIBG シンチグラフィを実施し、陽性病変には単純 X 線撮影および Tc-99 を用いた骨シンチにて骨転移か骨髄転移かの鑑別が推奨される。また、I-123 MIBG シンチで陰性である場合、骨皮質転移を検索する手段は Tc-99 を用いた骨シンチが推奨される。治療評価を正確に行うために初診時での原発巣、リンパ節転移、肝転移などの把握には CT スキャンおよび/または MRI を用いる 7)。

b. 効果判定時期および方法

化学療法寛解導入療法で 1、3、5 クール終了後、および自家末梢血幹細胞移植後/自家骨髄移植後血球回復後に画像評価を行う。その際に、転移巣の評価を I-123 MIBG シンチにて行うことが必要である。I-123 MIBG シンチにて転移巣が完全寛解 CR になっていることを確認することは、その後の治療法の選択

に必要となる。骨シンチは骨代謝を反映しているために、骨転移の治癒過程でも陽性所見を認め、治療効果判定には用いることが出来ない7)。

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, et al: Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Childrens Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* 11(11):2226-33, 1993.
7. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 11 (8): 1466-77, 1993.

2) 小児放射線治療セントラルレビュー・センター構築に向けて

現在、日本での放射線治療施設は放射線治療専門医（日本放射線腫瘍学会認定医）が専任スタッフとして居なくても法的には問題が無く、放射線治療が行われている。

これに危機感を持った日本放射線腫瘍学会が認定医制度および施設認定制度を発足させた。日本放射線腫瘍学会放射線科専門医修練機関

の認定基準を満たしているとして認定した施設は（2005年10月現在）認定施設 105施設、準認定施設 19施設、認定協力施設 76施設、総計 200施設である。

この認定施設基準として専任スタッフ (1) 放射線腫瘍学会認定医 1名が常勤で勤務し、十分な指導体制がとれ、放射線治療を専任とする医師と合わせ 2名以上いること。(2) 放射線治療専門の診療放射線技師が 1名以上いること。(3) 放射線治療担当の医学物理士がいることとなっている。

小児専門施設としては国立成育医療センターが準認定施設として認定されているのみで、他の小児専門施設にあっては、必須項目の「放射線腫瘍学会認定医である常勤の放射線治療医」が居ない状況であるため、認定施設となっていない。

このような現状において、神経芽腫早期第II相臨床試験に参加予定の7施設、および今後全国的な神経芽腫治療研究として JNBSG 参加予定施設では小児がんおよび神経芽腫の放射線治療経験がどのような状況であるのかを、昨年度調査した。

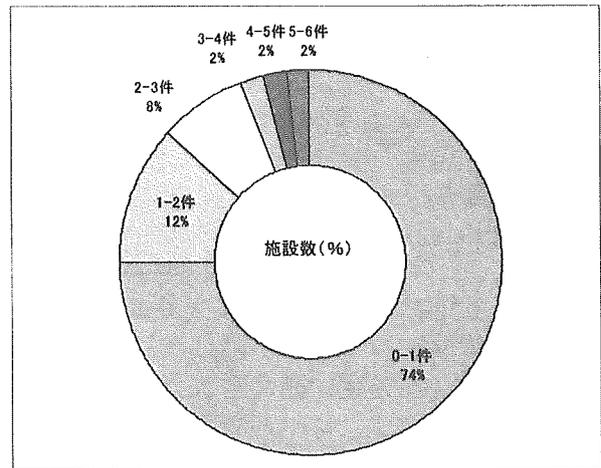
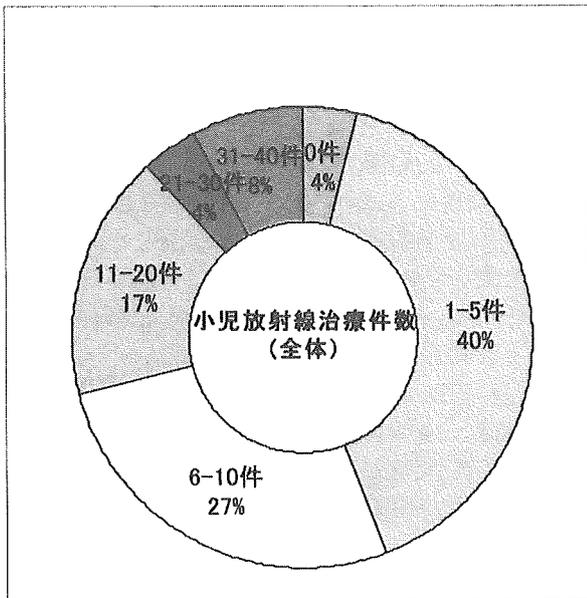
小児横紋筋肉腫治療研究(JRSG)参加登録施設 121施設が今後 JNBSG 神経芽腫全国治療研究に参加する施設と考えてのアンケート調査では、53施設からの調査回答があった。

回答率 $53/121=43.8\%$

調査協力頂いた施設として、小児専門施設 7施設、がんセンター・大学病院を含む成人施設 46施設であった。

● 年間の放射線治療件数(概算)小児(新患)

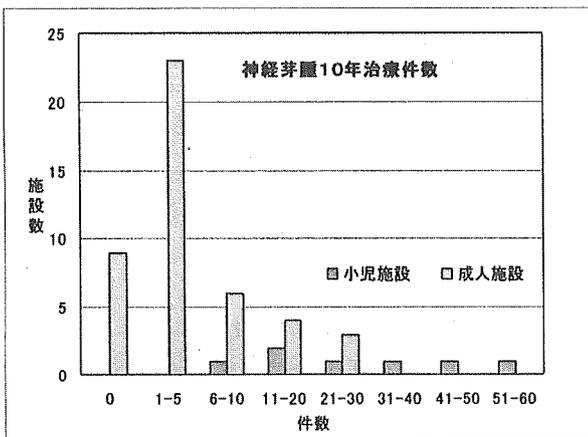
小児放射線治療件数(年間初診症例)



小児専門施設と成人施設でみた年間小児放射線治療件数 (初診症例)

● 最近 10 年間の小児神経芽腫の放射線治療件数 (概算)

神経芽腫 10 年間症例数 (小児専門施設と成人施設との対比)



年間神経芽腫初診症例数 (施設毎の分析)

年間 10 例以下の小児腫瘍放射線治療しか行われていない施設が全体の 67% におよび、神経芽腫においては年間 1 件以下の施設が大半を占めている (74%) ことが判明している。このような状況で、神経芽腫放射線治療ガイドライン通りの放射線治療が実施できるのかが問題と考えられた。

この問題を解決するために、早期第 II 相臨床試験参加 7 施設の放射線腫瘍医の参加による検討会では、放射線治療開始時にセントラルレビュー・センターとしての機能が必要ではないかとの討議が行われた。

まずは、国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療セントラルレビュー・センター機能的な組織を作り、そこに相談するシステムを作ることにした。さらに物理学的な相談は慶應義塾大学病院放射線治療科 國枝悦夫先生が担当することとした。

放射線治療セントラルレビュー・センターに報告すべき資料は下記の 4 項目である。

1. 標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。初期 (治療前) 画像、さらに治療による反応によって体積を減少した場合の画像。
2. シミュレーションフィルムまたはそれぞれの照射野のデジタル再構成画像 (DRR)
3. 照射野の確認写真 (リニアックグラフィ)
4. 標的体積における等線量分布図

D. 考察

日本神経芽腫研究グループ JNBSG 発足に合わせて、進行神経芽腫局所治療としての放射線療法に対する神経芽腫放射線治療ガイドラインを日本放射線腫瘍学研究グループ (Japanese Radiation Oncology Study

Group : JROSG) における JROSG 小児腫瘍グループが委員長正木を首班として策定した。この神経芽腫放射線治療ガイドラインに関して、早期第 II 相臨床試験参加 7 施設に周知徹底が必要と考え、検討会を開催した。

「原発巣への照射」は化学療法 dose-intensity が高まっている現在の治療において、肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume : GTV) を「寛解導入化学療法後 (大量化学療法前) の縮小した腫瘍巣」とすること、および「初発時に認められた所属転移リンパ節」も含むことに対して合理性があることからこれを承認された。

神経芽腫には骨転移が多く、かなり広い範囲の骨転移巣への照射を行わねばならず、これにより小児では骨成長障害を来し、少なからず放射線治療医にとっては問題となってきたものである。この「骨転移への照射範囲の決定」を、「超大量化学療法「後の」MIBG シンチ残存病変に行うべき」との昨年度アンケート調査結果ではあったが、この骨転移巣への放射線治療を軽減する治療研究、即ち超大量化学療法により放射線治療を行わずに骨転移のコントロールが可能か、あるいは超大量化学療法にて CR となった骨転移巣への放射線治療は必要でないということに関しては、現在のエビデンス・レベルの高い文献を検索しても、いまだ行われていない研究である。現在までに報告されている欧米の prospective 治療研究では、骨髄移植前に局所療法が行われており、その際の MIBG シンチで陽性であった骨転移巣に放射線治療を適応としている。従って、今回の治療研究においても、現在のエビデンスからすると、「超大量化学療法「前の」MIBG シンチ残存病変に行うこと」を治療研究として行った方が安全であるという我々の考えを参加施設の放射線腫瘍医が理解した。

この治療研究が上手くいけば、幹細胞移植後の画像所見で陽性所見のあった骨/骨髄転移部位、即ち「超大量化学療法「後の」MIBG シンチ残存病変」へ照射するか、あるいは照射無しとするかのランダムイズド・トライアルを行うことが可能になると考えている。

今後 JNBSG 小児神経芽腫治療研究に参加予定である施設として JRSG 参加登録施設 121 施設に対して調査を行ったところ、53/121=43.8%の回答率であった。しかしながら、小児腫瘍治療研究の意思があると考えられる

53 施設においてすら、年間 10 例以下の小児腫瘍放射線治療しか行われていない施設が 67%にもおよんでいることが明らかとなった。更に、今回の研究目的である神経芽腫についてみると、放射線治療件数が年間 1 件以下の施設が 74%にも達することが判明した。

このような施設に対して、精度良く、小児放射線治療を行うことは、我々が模索している Quality Assurance Review Center(QARC)および放射線治療セントラルレビュー・センターが必要であることが早期第 II 相臨床試験参加 7 施設の放射線腫瘍医に理解された。その準備として国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療相談システムを置くことが承認された

E. 結論

小児がんはその発生数が少ないが、小児であるが故にその放射線治療には細心の注意が必要で、米国国立癌研究所 (NCI) が配信する Cancer Information Physician Data Query from National Cancer Institute においても至適治療法を決定し、実施するには専門家集団が必要としており、「小児および青年の癌はまれである。小児期および思春期の癌患者は、小児期および思春期に発生する癌の治療経験を有する専門家から構成される集学的チームのある医療機関に紹介すべきである。」と記されている。本邦において、このような集学的治療チームが結成されている施設は少なく、ましてや小児がんを経験のある放射線治療医は少ない。

そこで日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG) 発足に当たり、小児放射線治療の品質管理・品質保証 (QC/QA) を確保するために小児放射線治療委員会を設立した。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。

小児放射線治療委員会

(JROSG 小児腫瘍グループ)

委員長

正木 英一 国立成育医療センター放射線診療部

委員

池田 恢 国立がんセンター中央病院放射線治療部
 角美奈子 国立がんセンター中央病院放射線治療部
 三橋 紀夫 東京女子医科大学放射線医学教室
 野崎美和子 獨協医科大学越谷病院放射線科
 國枝 悦夫 慶應義塾大学医学部放射線科
 (都立清瀬小児病院放射線科併任)
 関根 広 埼玉医科大学放射線科 (埼玉県立こども病院放射線科併任)
 副島 俊典 兵庫県立成人病センター放射線科 (兵庫県立こども病院放射線科併任)
 井上 武宏 大阪大学医学部放射線科
 高井 良尋 東北大学医学部放射線科
 中村 和正 九州大学大学院臨床放射線科
 小児放射線治療委員会事務局
 北村 正幸 国立成育医療センター放射線診療部

アメリカの治療研究では放射線治療の精度保証を求め、放射線治療セントラルレビュー・センターが構築されており、そこへ各施設からの放射線治療開始時期に必要な報告用紙、また放射線治療終了後の報告用紙が集められ、放射線治療の精度管理が行われている。日本においても欧米で要求されている精度保証を行わなければならないと考えている。

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) による治療研究準備が開始されようとしている。この全国組織の治療研究に先立ち、パイロットスタディとして局所療法を最終治療とする「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治療計画 (遅延局所療法 delayed local

treatment)の早期第 II 相臨床試験」を策定し、施設限定で早期第 II 相臨床試験を開始した。この治療研究において、必要なことは精度管理で、欧米のグループスタディの精度管理はデータセンターが第三者機関として機能し、その中に各種治療における Quality Assurance Review Center(QARC)を設け、データの精度管理を行いながらデータ収集・解析を行っている。

そこで、神経芽腫全体のデータセンター構想は他の分担研究に譲り、ここでは放射線治療の精度管理を行うシステムの研究を行うこととした。

この放射線治療の精度管理を行うシステムには、放射線治療セントラルレビュー・センター機能が必要と考えている。そこでは、放射線治療の品質管理・品質保証 (QC/QA) までも考慮した放射線治療の精度確保のために必要な放射線治療データを放射線治療開始 3 日以内に収集し、その放射線治療データを解析し、治療研究に則った治療が行われているかの審査が必要である。更にその結果をリアルタイムに施設に返還し、放射線治療に役立てるようにしなければならない。

また、小児放射線治療に不慣れな施設からの相談を受け付け、治療研究に支障が出ないようにする放射線治療問合せ機能も必要とされている。

今回の早期第 II 相臨床試験において小児放射線治療委員会を核とした Quality Assurance Review Center(QARC)を担当する放射線治療セントラルレビュー・センターを構築する必要があることが理解され、その準備として放射線治療相談システムを国立成育医療センター放射線診療部に設置することが承認された。

成人がん主体の現在の放射線治療を精度良く行うことから、初めて小児がんにおいても精度の良い放射線治療が行えるものとする。しかし、成人がんは多岐に渡り、欧米の放射線治療に係わるマンパワーの 1/10 にも満たない人員で、日常の放射線治療業務を行う現場では余裕のある仕事が出来ない。即ち QARC にデータを送付する時間がないのが実情である。そこで、本邦では年間 150 例位しか発生しない小児神経芽腫について、その放射線治療に対する小児がん放射線治療セントラルレビュー・センターを構築し、実証することが、今後成人がんの放射線治療に対する放射線品質保証センター Radiotherapy Quality