

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18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19年(2007年)3月

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18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19年(2007年)3月

平成18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・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

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	11
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	15
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	23
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	26

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	31
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	36
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	39
III. 添付資料		43
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		44
2. 「限局性ニュ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		64
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		79
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		113
V. 研究成果の刊行物・別刷		116

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 (JRSG-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法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援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、21症例の登録を完了している。中間解析の作業を現在行っている。3年間で40症例を集積する予定であったが、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、30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、現在、最終解析の作業中である。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の第 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の第 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、現在、最終解析の作業中である。

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

主任研究者を含む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 19 年 2 月現在、20 例が登録された。登録数は集積見込みの約半分と大幅に下回っており、その原因を解析した。同時期の当臨床試験に該当する横紋筋肉腫例は集積見込みとほぼ同じであったが、登録施設と中央の病理診断の相違、検査値が不適格、治療開始後登録などの理由により、本試験への登録ができなかった。現在中間解析中であるが、これらの問題点も解決できるよう試験計画書の改正を検討している。

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

臨床試験の概要

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、ピンクリスチン、ピラルピシン、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。

予定登録数40例、登録期間3年、追跡期間3年（登録終了後）で 2004 年5月に第一例が登録された。

（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。

C. 研究結果

1. 臨床試験

平成 19 年 1 月 20 日までに 54 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 19 年 2 月の時点で 20 例の患者が登録された。目標症例数の半数の登録が得られたので、プロトコール規定に従い、現在中間解析に取りかかったところである。

2. 登録集積が予定を下回っていることの原因分析

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、平成 18 年末で 34 例程度の登録がされている予定であったが、実際は 17 例(予定の 50%)に留まっている。登録が伸び悩んでいる原因について調査を行った。その結果、JRSG には高リスク試験対象例は同時期に 33 例が登録されており、ほぼ見積もり通りの症例が発生していることが判明した。高リスクに登録されなかった理由については以下の通り。

施設病理診断の誤り	6例
検査値が不適格	6例
施設倫理委員会未承認	1例
治療開始後登録	3例

施設病理診断の誤りについては施設診断に基づいて登録後治療開始するが、その後中央病理診断に基づいてリスク分類が決定されると言う構造的問題がある。なお、診断誤りのうち 5 例では横紋筋肉腫との正診は行われていたが、胞巣型と胎児型を誤った結果

である。検査値の適格規準を満たさなかった例はすべて原疾患に起因するものでその多くは治療により検査値が改善することが期待されるものであった。治療開始後登録は担当医の登録システムの理解が不十分であることに多くは起因していた。

3. 今後の予定

現在中間解析中で効果安全性評価委員会の勧告待ちであるが、当研究委員会では以上の解析結果に基づき、試験計画の改正を検討している。

D. 考察

本試験はわが国で初めての小児固形腫瘍に対する臨床試験であるが、試験遂行上の種々の問題点が明らかとなった。このような問題はこれから行われようとしている他の小児がんの臨床試験でも予想されることであり、それゆえ、これらの問題点を抽出できたことの意義は大きいと考えている。

小児がんは全身状態が不良な症例や緊急に治療を開始する必要のある例などがその疾患の性格から多く含まれる。しかし、希少疾患であるがゆえ、登録不適格となる例は一例でも減らしたいところである。従って試験結果に好ましくない影響を与えたり、登録例が試験参加することで余分な危険にさらされることのないように、十分配慮しながら登録手順の簡素化、適格規準の見直しなどを行う予定である。一方、登録手順の理解不十分や倫理委員会の未承認など、臨床試験の基本的な事項については本試験の実施そのものが啓蒙的、教育的効果を挙げつつあるものと思われる。

E. 結論

高リスク横紋筋肉腫に対し、大量化学療法を用いた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るが、登録例集積が予想を下回っている。施設病理診断の誤りと検査値不適合である全身状態不良例が多いことがその原因であった。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

- a. Kobayashi R, Yabe H, Hara J, Morimoto A, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Tsukimoto I, Kato K, Kigasawa H, Tabuchi K, Nakahata T, Ohga S, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol*. 2006 Dec;135(5):693-6.
- b. 原 純一：造血機能障害 氏家幸子監修 小児看護学病態生理・疾病論 広川書店 2006
- c. 岡田恵子、楠木重範、金 智裕、時政定雄、藤崎弘之、橋井佳子、原 純一：小児の febrile neutropenia に対する teicoplanin 併用療法 日本小児血液学会雑誌 20:215-218, 2006
- d. 原 純一：脳腫瘍：小児科診療増刊号「小児の治療指針」69:513-518, 2006.

- e. 原 純一：脳腫瘍：今日の小児治療指針 第14版（大関武彦ら編集）医学書院 2006 pp. 434-435.

2. 学会発表

- a. 原 純一：シンポジウム「転移性髄芽腫に対する Thiotepa/melphalan 大量化学療法併用減量放射線療法」第24回日本脳腫瘍病理学会、平成18年6月30日 宜野湾
- b. 原 純一：教育講演「小児脳腫瘍における化学療法の考え方」第22回日本小児がん学会、平成18年11月24日 大阪

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

小児横紋筋肉腫を対象として全国規模の臨床試験を開始した（JRSG）。この試験では IRS に準じた腫瘍の原発部位ごとに外科治療に関する詳細なガイドラインを設定している。18年度は初回外科治療に関する検討がおこなわれたが、病理診断との関係から生検が初回外科治療となるものが40%を占めた。初回外科治療により術後 Grouping が規定されるため、リスク分類および症例の outcome との関連において今後の解析の必要がある。Pilot study におけるセンチネルリンパ節による転移診断の accuracy, sensitivity および specificity はそれぞれ 90.0%, 100.0%, 75.0%であり、今後の臨床試験への発展が必要である。

A. 研究目的

本研究は平成17年度に開始された日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）によるわが国初の小児固形腫瘍に対する臨床試験を通じて、外科治療を中心とする局所治療の役割を明確化するために、外科治療の標準化と outcome に及ぼす影響につき検討を行うことを目的とする。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示さ具体的示されていない。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。平成18年度に JRSG に登録された症例の外科治療の解析は、初回治療（局所）が生検であるためにいまだ二期切除については解析に至っていない。現時点における切除率についての検討と、PRE に関する実施状況、他の腫瘍を含むセンチネルリンパ節生検の検討を実施する。

B. 研究方法

1) 日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）における登録状況と外科治療のあり方に対する調査

外科治療登録用紙にもとづき、横紋筋肉腫の初回外科治療のありかたについて2006年1月までの全登録症例80例について解析し、リスク分類に及ぼす初回外科治療のあり方について検討を行う。

2) 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、まず

神経芽腫を中心に診断に用いられる¹³¹I-MIBGを用いて、術中に腫瘍組織およびリンパ節におけるRIの取り込み及び組織診断について検討を行う。

(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、睾丸腫瘍、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、特に神経芽腫については診断に用いられている。検査については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) JRSG 登録80例の初回外科治療につき調査を行った。生検のみが行われたもの32例(40%)、一期的切除25例(31%)、PRE(化学療法前再切除)12例(15%)、初回外科治療なし11例(13%)であり、生検を第一選択とするものが最も多い。現在JRSGでは中間解析を準備中であるため、初回外科治療によるgroupingの変化が治療成績にどのような影響を及ぼしているかについての詳細はいまだ明らかではない。

2) 神経芽腫3例について術前に¹³¹I-MIBGを経静脈的に投与し、2例にシンチスキャン上取り込みが認められた。これらの患者に対し、術中にガンマプローブによる検索を腫瘍およびリンパ節に対して行った。Backgroundとの比が5.0以上のものを有意と捉えることにより、サンプリ

ングを行った結果、本手法の accuracy, sensitivity および specificity はそれぞれ 90.0%, 100.0%, 75.0%となった。

D. 考察

米国 IRSG ではこれまで病期分類として、腫瘍の切除の程度により行われる post surgical grouping を採用してきたが、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。初回外科治療については原発部位により生検あるいは切除を優先すべきものがそれぞれ推奨されている。JRSG の臨床試験登録例では初回外科治療の40%は生検のみであり、一期的切除が行われた症例は31%である。初回治療が生検の場合には必然的に術後 surgical grouping は III 以上となり、リスク分類上も中間リスク以上の腫瘍として扱われる。一方、生検後 PRE が行われる症例は15%あり、これによる down grouping とそれに伴う治療プロトコルが、今後の outcome にどのような影響があるかについては今後の検討課題である。初回治療が生検となる症例が多いのは、組織診断を確定してから治療を行うことが求められていることによるが、同時に外科医が侵襲の大きい初回全摘除を選択しないことにもよる。また、施設病理診断(迅速病理)のみにより診断、治療が行われることが困難な現状もその背景にあると思われる。この傾向は四肢原発の腫瘍に対する初回外科治療でも

表れており、「機能や形態に大きな障害がない場合にはできるだけ初回局所治療で腫瘍を切除する」というガイドラインの前提とはかならずしも合致しない。今後二期的切除手術における根治切除、腫瘍遺残(micro,macro)の状況を解析し、この点についても明らかにしてゆきたい。

センチネルリンパ節の概念を今後横紋筋肉腫の治療に導入するために、17年に引き続き臨床例において検討が行われた。今回は神経芽腫の診断に用いられている¹³¹I-MIBGの半減期を利用して、術中に原発腫瘍ならびにリンパ節についての検討を行った。原発腫瘍に取り込みが無かった症例を除外し、2例から10サンプルを採取したが、現在の標準的リンパ節サンプリングの範囲を越えて、バックグラウンド比5.0以上のものをすべて採取した。この中には従来サンプリングの対象とされている肉眼的に転移が疑われるリンパ節以外のリンパ節が含まれている。今後の郭清範囲の設定とともに、センチネルリンパ節理論による縮小郭清の妥当性についての検討を引き続き行ってゆく必要がある。

E. 結論

JRSGによる臨床試験では横紋筋肉腫の初回外科治療としては、生検のみが40%の症例に行われており、PREも引き続いて行われている。初回外科治療および二期的切除のあり方がoutcomeにどのような影響を与えるかについての検討が今後必要である。センチネルリンパ節理論の横紋筋肉腫への応用については、今後引き続き検討をおこない、臨床試験への準備を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

- 1: Yamada Y, Hoshino K, Morikawa Y, Okamura J, Hotta R, Komori K, Nakao S, Obara H, Kawachi S, Fuchimoto Y, Tanabe M, Shimazu M, Kitajima M.: Successful liver transplantation across the ABO incompatibility barrier in 6 cases of biliary atresia. J Pediatr Surg. 2006 Dec;41(12):1976-9.
- 2: Shinoda M, Wakabayashi G, Shimazu M, Saito H, Hoshino K, Tanabe M, Morikawa Y, Endo S, Ishii H, Kitajima M. :Increased serum and hepatic tissue levels of interleukin-18 in patients with fulminant hepatic failure. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;21(11):1731-6.
- 3: Shimojima N, Shibata R, Hoshino K, Kawachi S, Tanabe M, Wakabayashi G, Shimazu M, Sakamoto M, Morikawa Y, Kitajima M. :Cryptogenic fulminant hepatic failure in infancy: report of 2 cases with unique vascular obstructive changes in native livers. Liver Transpl. 2006 Sep;12(9):1418-22.
- 4: Yamayoshi Y, Watanabe T, Tanabe M, Hoshino K, Matsumoto K, Morikawa Y, Shimadzu M, Kitajima M, Tanigawara Y. :Novel application of Protein Chip technology exploring acute rejection markers of rat small bowel

transplantation. Transplantation.

2006 Aug 15;82(3):320-6.

5: Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y,
Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima
M. :Interstitial cells of Cajal in
dysmotility in intestinal ischemia and
reperfusion injury in rats.

J Surg Res. 2006 Oct;135(2):255-61.

6.田辺稔, 島津元秀, 星野健, 淵本康史, 河
地茂行, 尾原秀明, 入江理恵, 坂本亨宇, 森
川康英, 北島政樹 : 【免疫臓器としての肝
臓】 ABO 血液型不適合生体肝移植の現況
Surgery Frontier(1340-5594)13 巻 2 号
Page157-163(2006.06)

7.中村哲也, 吉田昌, 石川秀樹, 若林剛, 久
保田哲朗, 島津元秀, 熊井浩一郎, 森川康
英, 大谷吉秀, 星野健, 田辺稔, 才川義朗,
河地茂行, 北島政樹 : Pan-caspase
inhibitor,Z-VAD-fmk による胃粘膜保護作
用 潰瘍 (0916-3301)32 巻 2 号
Page206-208(2005.11)

8.北島政樹, 和田則仁, 古川俊治, 森川康
英 : 外科系各領域の展望 外科系各領域の
今後の展望 先端外科の今後の展望 日本

9.森川康英, 細井創, 大浜和憲, 日本小児が
ん学会学術委員会 : 日本小児がん学会の抗
がん剤適正使用ガイドライン 小児横紋筋
肉腫 小児がん(0389-4525)42 巻 2 号
Page342-349(2005.10)

10.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(0385-7883)30 巻 2
号 220-221, 2005. 4

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。

臨床試験開始から 2 年経過したが、臨床試験プロトコルの施設 IRB 承認施設数は、ほぼ、100%、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おり、今後も症例数の集積を続行する。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く安全に遂行できるプロトコルと考える。

現在の臨床研究は「限局例」に限定したプロトコルであり、予後の不良な「転移例」に対する臨床研究プロトコル作成の検討を行っており、2007 年 6 月を完成目標にしている。

今後、国際的な治療共同研究を考え、韓国とのユーイング肉腫研究グループとのデータの共有化、予後因子の解析などを検討している。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