

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、電子媒体のいかんにかかわらず、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(2006年12月現在)

[添付資料2参照]

1) 施設IRB承認施設数

全登録34施設中33施設

2) 症例登録数

26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2006年12月5日に行い、2007年1月21日第2回JESS総会で報告した。

(3) データ収集・解析結果

対象 26例 (2006年11月30日現在)

1) 治療経過要約

- ・プロトコール完了 9例
- ・プロトコール治療中 9例
  - 初期化学療法 3例
  - 維持化学療法前半 4例
  - 維持化学療法後半 2例
- ・プロトコール治療中止 8例
  - 登録後不適格 2例

登録後進行例	2例
登録後転院例	2例
登録後同意撤回	1例
診断違い	1例

## 2) 背景因子

- ・ 発症年齢
 

0-10歳	4例
11-20歳	14例
21-30歳	8例
- ・ 性別
 

男：女 = 8：5
- ・ 病理診断 対象 24例
 

Ewing肉腫	21例
nonESFT	3例
Askin腫瘍	0例
- ・ 原発部位
 

頭蓋骨	2例	硬膜	1例
胸椎	3例	右肺上葉	1例
肋骨	2例	傍脊髄	1例
腰椎	1例	腸骨	2例
仙骨	1例	大腿骨	1例
脛骨	2例	橈骨	1例
恥骨	3例	下腿	1例
腓骨	1例	骨盤内	1例
不明	2例	(登録後試験中止)	

## 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例があったが許容範囲内で事務局から注意を喚起した。
- ・ 投与量の不遵守に関し、1例にDXRの投与量の不遵守が有り、不適格とした。
- ・ 投与量変更基準の不遵守例があったが許容範囲内で事務局から注意を喚起し

た。

- ・ 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

13症例返却有り。その内7症例は手術を施行せず。

## 5) 放射線CRF

12症例返却有り。その内5症例は放射線を施行せず。

- ・ 総線量の不遵守が3例にあったが、事務局では許容範囲と考え注意を喚起した。

- ・ 開始時期の不遵守が1例にあったが事務局では、事情を了承した。

## (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は無し。
- ・ 治療期間中または終了後30日以内の死亡は無し。
- ・ Grade4の非血液毒性として高CPK血症を認めた事例が1例あった。効果安全性委員に報告をおこなった。

### 2) 有害反応、有害事象

- ・ 検査値からのGrading
- ・ 担当判定医のGrading

血液毒性に関してはGrade4が多いが、予想された有害反応と考え許容範囲とした。その他では、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、26例中24例に中央病理診断が行われた。

#### (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7例/26例に行われている。
- ・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、骨髄血10例、末梢血9例の検体が送付され 検査が行われている。
- ・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、5例の検体が送付されている。

#### (7) 各委員会構成

- ・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) 小児固形がん臨床試験共同機構

- ・小児固形がん臨床試験共同機構に当研究グループとして参加していくことを総会で決定した。
- ・小児固形がん臨床試験共同機構の各委員会に以下の委員が、総会で承認され当研究グループから推薦した。

臨床試験審査委員会：

浅見恵子、川井 章

プロトコールレビュー委員会

小川淳、渡邊健一郎、平賀 博明

効果安全性評価委員会

井田孔明

#### (9) JESS07(転移症例) に関して

JESS07 臨床試験（転移症例）に関し、2005年度総会、2006年度研究会で検討しプロトコールの作成に関し検討してきた。国立がんセンター中央病院で用いられてきたレジメンを今回の臨床試験レジメンとして用いることの問題点と Tandem 自家移植という毒性の強い治療を用いる際の患者の安全性の確保という問題点が明らかとなった。年間症例数も20例前後と少なく、評価項目の目的に合う形の試験デザインを考案しなければならず、生物統計学者との詳細な詰めが必要と考えられ、さらなる検討が必要と考えた。

#### (10) 韓国との共同研究について

- ・韓国、国立ソウル大学小児科、血液腫瘍部門の Hee Young Shin 教授からユーインググ肉腫の関する治療共同研究の申し入

れがあった。

- ・韓国では、年間のユーイング肉腫発症例は25例程度である。
- ・現在、日本で行われている JESS04 と同一プロトコルを用いて韓国で治療を行いそれぞれの国でのデータを共有し解析する予定である。

#### (10) 平成18年度活動記録

2006年3月18日

拡大運営委員会

2006年6月24日

日本ユーイング肉腫研究グループ研究会

2007年1月21日

日本ユーイング肉腫研究グループ総会。

#### 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月から開始している。

施設IRB承認施設数は、全登録34施設中33施設である。予定登録数と研究期間は、53例、3年であるが、2006年11月末現在、登録例は26例となっている。登録は順調である。昨年度は施設IRBの承認を得られていない施設が、12施設(30%)あったが、現在は1施設のみとなった。

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ルと考えられる。

中央病理診断は、26例中24例(92%)に中央病理診断が行われているが、プロコ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、昨年度は、検体の集積状況が悪く十分に行われていないという反省の元に、検体を送付する際のシステムの不都合さが改善されたが、検体の集積状況は不良である。参加施設に十分に附随研究の重要性が伝わっていないは、未だ改善されておらず今後の課題と考える。

#### (2) 今後の方向性

(a) 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、施設IRB承認施設数は、ほぼ100%になり、施設登録に関しては目標が達成できたと考える。症例登録数は26例と目標値53例の49%で、やや予定より少ないが、比較的順調と考える。

#### (b) 「転移例」臨床試験

症例数も少ないことから、臨床試験プロトコルのデザインおよび安全性に関し、新たな課題が出現し、さらなる検討が必要と考えられた。

今後、「転移例」臨床試験プロトコルの作成に関し広く先生を募集し、議論を重ね参加希望施設とプロトコル作成に関し議論を重ねプロトコル検討会を開催する。2007年6月を目標に「転移例」臨床試験プロトコルを完成する。

(c) 小児固形がん臨床試験共同機構

当研究グループとしては、積極的に参画していくことを決定した。臨床試験審査委員会、プロトコルレビュー委員会、効果安全性評価委員会に各委員を推薦した。

(d) 韓国との共同研究

韓国、国立ソウル大学小児科、血液腫瘍部門の Hee Young Shin 教授からユーイング肉腫の関しての治療共同研究の申し入れがあり、今後、データの共有化、予後因子の解析などに関し協力していく予定である。

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 2 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、安全性に関して現時点では、問題がないと考える。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Matsuda H., Fukuda N., Ueno T., Tahira Y., Ayame H., Zhang W., Bando T., Sugiyama H., Saito S., Matsumoto K., Mugishima H., Serie K. :Development of Gene Silencing Pyrrole-Imidazole Polyamide Targeting the TGF-beta1 Promoter for Treatment of Progressive Renal Diseases, The Journal of the American Society of Nephrology, 17(2):422-432, 2006.

②Mugishima H., Chin M., Suga M., Shichino H., Ryo N., Nakamura M., Harada K. : Hypercalcemia Induced by 13-cis-Retinoic Acid in Patients with Neuroblastoma, Pediatrics international, 50(2) 2008. (in press)

③麦島秀雄 :Ewing肉腫ファミリー腫瘍, 小児科診療, 69:502-506, 2006.

④麦島秀雄 :ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (加藤忠明 監修), 小児慢性疾患診療マニュアル, pp. 85-88, 診断と治療社, 2006.

⑤麦島秀雄 :Ewing肉腫/末熟神経外胚葉腫瘍 (PNET), よく理解できる子どものがん (別所文雄, 横森欣司 編集), pp300-306, 永井書店, 2006

2. 学会発表

①岩石季里子, 浅見覚, 田畑恵市, 鳥山正晴, 吉田行弘, 小野真一, 陳基明, 根本則道, 麦島秀雄, 伊藤芳久, 本橋重康, 内倉和雄, 鈴木孝 :Ewing's sarcoma family tumor におけるタンパク質レベルでのシグナル伝達機構の解明 日本薬学会 126 年会 2006. 3, 宮城

②浅見覚, 加藤祥子, 佐々木孝江, 三浦基文, 田畑恵市, 鳥山正晴, 小野真一, 七野浩之, 吉田行弘, 陳基明, 根本則道, 麦島秀雄, 本橋重康, 内倉和雄, 鈴木孝 : Ewing's 肉腫における融合遺伝子の確定と予後への関与 日本薬学会 126 年会 2006. 3, 宮城

③麦島秀雄 : 稀少がん領域のトランスレー

シヨナルリサーチと早期治療法開発 小児  
悪性固形腫瘍における臨床試験の現状と早  
期開発における国際協力およびその展望  
第 65 回日本癌学会, 2006. 09, 横浜

④加藤祥子, 浅見覚, 花澤迪子, 高柳諭也,  
中山敏光, 田畑恵一, 大幸英至, 吉田行弘,  
陳基明, 根本則道, 内倉和雄, 麦島秀雄,  
鈴木孝: Ewing 肉腫におけるジグナル伝達  
機構の解明 第 22 回日本小児がん学会・第  
48 回日本小児血液学会同時期開催, 2006.  
11, 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、当施設で切除を行った 9 患者について、切除標本を用いて病理学的に切除縁と術前治療の効果について評価した。骨盤の 3 例中 2 例は辺縁切除であり、1 例が再発した。術前治療の効果は、化学療法のみ 5 例中 1 例、放射線も併用した 4 例中 1 例が grade 3 の効果が認められたが、他はいずれも grade 2 以下であった。また、画像評価で著明に縮小した例も組織学的には残存が明らかであった。小数例の解析ではあるが、解析例に関する限り、手術が妥当であったことが示された。

A. 研究目的

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対する標準的治療における外科治療の位置づけを明らかにする。

B. 研究方法

2002 年 4 月より 2006 年 12 月までに、当センターで切除を行った 9 人の ESFT 患者について、切除標本を用いて術前治療の効果と切除縁を組織学的に観察した。手術の妥当性、適応について検討した。

(倫理面への配慮) 後方視的な観察研究であり、患者自身への倫理的影響はないと考えられる。

C. 研究結果

患者の内訳は、原発巣 (7 人) および局所再発 (2 人 3 病巣) であった。年齢は 8 歳から 36 歳 (中央値 17 歳)、男 5、女 4 人、

部位は骨盤 3、脛骨 2、大腿骨、胸壁、指骨、肺が各 1 人ずつであった。JESS のプロトコール治療が行われたのは 2 人のみであった。他は JESS プロトコール開始前もしくは他院で治療開始されたものである。しかし、他院治療後に再発した 2 例を除き、術前化学療法の使用薬剤と強度は JESS プロトコールで使用したものとほとんど同じであった。9 人全てが術前に化学療法を受け、更に 4 人は 30~54Gy の放射線照射を受けていた。

骨盤発生例のうち 2 例が、切除縁が不十分な辺縁切除となった。他の 7 人 8 病巣では断端は陰性であった。術前療法の効果は、Huvos の評価基準に従って判定した結果、grade 3 は 2 例のみで、grade 1 が 3 例 4 病巣、grade 2 が 4 例であった。Grade 3 の 2 例中 1 例は大腿骨発生で化学療法のみ、もう 1 例は骨盤例で、化学療法と放射線治療後の MRI では骨外病巣が消失し、骨内に信

号変化が残るのみで、PETにて残存が示唆されたため切除を行ったものである。組織学的には、少数ではあるがPETに一致して腫瘍細胞の grade 3 に相当する残存が認められた。また、胸壁再発例は、2ヶ所に病巣を有し、化学療法と放射線照射後に一つの病巣はCTではほとんど消失していたが、並存する他病巣を切除するため開胸した際、扁平な遺残として認められたため切除したものである。組織学的には全く変性なく腫瘍細胞が遺残しているのが確認された。

予後は、最終手術から3~52ヶ月の経過観察で、再発後に切除し、辺縁切除となった骨盤のESFT患者1人が局所再発を来した。遠隔転移は30歳代の2人に生じ、1人が腫瘍死した。

#### D. 考察

9人中7人で術前化学療法の強度がJESSとほぼ同等であったにも関わらず、組織学的評価で十分な腫瘍壊死が得られていなかった。また、放射線照射が追加されたにもかかわらず、腫瘍細胞が残存していた。その中でも、特に注目すべき所見として、MRIやCT等の画像検査では顕著な効果が認められた例でも、切除してみると腫瘍の残存が認められたことである。このうち1例はPETにより残存が示唆されていた。また骨盤の再発例は、他院で化学療法と52.8Gyの放射線照射により骨外腫瘍が消失したものの治療終了後9ヶ月で再発したものである。

最近、予後不良例の中にp53遺伝子の点突然変異やp16/p14ARFの変異が認められるという報告がある。この中で治療抵抗例との関連も示唆されており、今回の症例に

についてもこれらの遺伝子変異について検索する必要があると考えられる。これらの変異が認められた患者については原発巣の積極的な切除も考慮すべきと考えられる。

近年PET画像の有用性が各種がんで報告され、ESFTについても治療効果の判定に有効であるとの報告がなされるようになってきた。1例ではあるが、今回解析の対象とした患者の中にPETでのみ残存が示唆されたものがあり、ESFTの治療評価に積極的に用いる価値はあると考えられる。治療経過の中でPETが陰性化しない患者については、切除の適応とすべきかもしれない。

#### E. 結論

ESFTに対しては、局所治療として可能な限り切除することが望ましいと考えられた。

#### F. 健康危険被害

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Yokoyama R, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. CXCR4 and VEGF expression in the primary site and the metastatic site of human osteosarcoma: analysis within a group of patients, all of whom developed lung metastasis. *Modern Pathol.* 2006; 19:738-745.

横山良平(分担執筆):平滑筋肉腫. 守屋秀繁、他(編)整形外科 診療実践ガイド, pp 380-382, 文光堂, 東京, 2006.

横山良平(分担執筆):横紋筋肉腫. 守屋秀繁、他(編)整形外科 診療実践ガイド, pp 382-384, 文光堂, 東京, 2006.



横山良平(分担執筆):骨肉腫. 別所文雄、横森欣司(編)よく理解できる子どものがん. 診療を深めるための最新の知識とケア pp 292-299. 永井書店, 東京, 2006

## 2. 学会発表

高比良知也, 横山良平, 津嶋秀俊: 非小円形細胞肉腫に対する化学療法の組織学的効果. 第39回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、札幌、2006.

伊原公一郎, 川井章, 尾崎敏文, 和田卓郎, 小口泰司, 横山良平, 大井律子: 上肢遠位部発生 Ewing 肉腫の治療成績. 第39回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、札幌、2006.

横山良平, 高比良知也, 津嶋秀俊: 転移あるいは切除不能骨・軟部肉腫を有する患者の Management. 第39回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、札幌、2006.

小田義直, 山元英嵩, 田宮貞史, 松田秀一, 田仲和宏, 横山良平, 岩本幸英, 恒吉正澄: 骨肉腫の原発巣と肺転移巣における CXCR4 および VEGF 発現の比較. 第39回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、札幌、2006.

芳田辰也, 横山良平, 田仲和宏, 松田秀一, 細川哲, 坂本昭夫, 岩本幸英: 下腿に発生した悪性骨・軟部腫瘍に対する機能的再建. 第39回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、札幌、2006.

芳田辰也, 田仲和宏, 松田秀一, 坂本昭夫, 横山良平, 岩本幸英: ワークショップ9「骨軟部腫瘍の集学的治療」: 骨軟部腫瘍切除後マイクロサージャリーによる再建術の治療成績. 第44回日本癌治療学会総会、東京、2006.

横山良平, 高比良知也, 松井元, 芳田辰也: 治療抵抗性あるいは再発骨盤ユーイング肉腫に対する外科的治療. 第44回日本癌治療学会総会、東京、2006.

磯村直子, 稲垣二郎, 羽田野美穂, 永山淳, 新小田雄一, 永利義久, 岡村純, 横山良平: 両側上腕骨に発症した多発性(多中心性)骨肉腫の一例. 第22回日本小児がん学会、大阪、2006年.

高橋大二郎, 永山淳, 永利義久, 横山良平, 齋藤祐介, 稲垣二郎, 新小田雄一, 西山憲一, 岡田賢司, 岡村純: 肺原発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)の一例. 第22回日本小児がん学会、大阪、2006年

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（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  
分担研究課題：小児肉腫の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

放射線治療は小児腫瘍に応用されることの多い治療方法の一つであり、その標準的方法の確立が早急に必要となっている。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、放射線治療の質的管理を目的に放射線治療委員会による品質保証活動を行った。

放射線治療の品質保証活動の結果、放射線治療計画の策定に関する問題点が把握され、情報の共有および臨床試験計画における記載内容についての課題を検討し、解決案を作成し protocol 改定に反映した。臨床試験における治療の適切な実施と安全性の評価に関し、放射線治療の品質保証活動の有用性が明らかとなった。

放射線治療においては、治療施設の治療装置および治療計画装置などの設備が治療実施内容に影響する。本研究における品質保証活動を通じ、装置の進歩とともに複雑化している治療方法について、内容の評価と安全性の担保に関する専門的な検討が可能であり、今後の多施設共同臨床試験における放射線治療のあり方について有意義な情報の蓄積が可能であることが示唆された。

A. 研究目的

放射線治療は小児腫瘍に対する根治的・緩和的治療の一環として応用されることの多い治療方法の一つである。陽子線や重粒子線などの粒子線による放射線治療に加え、三次元治療計画や強度変調放射線治療の臨床応用など治療方法の進歩により、小児腫瘍における放射線治療の方法も大きく変化している。

悪性腫瘍に対する至適治療の確立には、治療に関する課題を解決するためのよく吟味された臨床試験が必要であり、治療

方法の評価には臨床試験による検討が必須である。また、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では、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。放射線治療においては、その装置の進歩とともに治療計画装置の発達が著しく、高線量領域を病巣に限局し周囲の正常組織の線量低減を意図した治療が可能となっている。そのような状況において、重要性が高くなっているのは放射線治療の品質管理・品質保証である。

悪性腫瘍の治療においては特に治療の一端を担う放射線治療について、方法を適切に策定し実施することの重要性がますます高くなっており、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の確保が、患者さんの治療の安全性および治療成績に影響するため、実施状況の的確な把握と質的制御を目的とする品質保証活動の責任は非常に大きい。

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、放射線治療委員会活動を通じた放射線治療方法の実施状況把握に関するモニタリングと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

JESSpIIでは臨床試験の開始前より、放射線治療記載の策定および品質保証に関する記載の作成をはじめ、安全な放射線治療の遂行に関する検討を行っている。昨年度の本研究の成果により、放射線治療事務局機能の明確化・放射線治療委員会などの放射線治療品質保証活動に関するシステムが構築された。本年度は本臨床試験の進行とともに、放射線治療に関する品質保証活動を展開し、症例の解析を通じた問題点の抽出および問題点の共有について検討した。さらに、問題点の解決案について放射線治療委員会で検討した結果について、protocolの改定を行い問題点の解決を図ることを計画し

た。

放射線治療委員会では、各症例の放射線治療の実施状況を確認するために、Case Report Formおよび提出された治療計画および確認写真などの検討項目・判定基準を検討した。

（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. Case Report Form と品質保証用提出資料の検討

放射線治療記載には、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臓器の線量の評価が規定されており、Case Report Formと品質保証用提出資料の検討により全症例でこれらの記載が遵守されているか評価を施行した。

Case Report Formに関しては、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・休止期間の確認を施行した。その結果として、X線のエネルギー・1回線量・照射回数・治療期間・休止期間については放射線治療記載の遵守状況は良好であったが、総線量に関し標的体積や線量設定根拠との整合性に問題があることが判明した。線量設定に影響する因子としては、JESSpIIでは手術の切除割合および化学療法のパラメータおよび画像上奏効状況とRisk臓器の線量制約が関係している。線量設定における問題点の原因について

検討した結果、①摘出後の登録症例において手術の切除度合と線量設定の関係が不明確であること、②切除度合および化学療法の病理学上および画像上奏効状況に関する情報が放射線治療担当医と手術・化学療法担当医間で充分共有されていない、という問題点が判明し、情報の共有とその確認という課題が明らかとなった。

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 DRR 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 を提出することと放射線治療記載上で明確化し、放射線治療終了後に事務局に提出していただいている。提出資料の review は到着後 1 週間以内に施行し、早期に問題点の把握と対応が可能となるようなシステムの構築を行った。提出資料に関する確認内容としては、Case Report Form の確認内容をさらに詳細に検討可能であることにより、治療に使用した X 線のエネルギー・標的体積の設定および線量の設定状況・Risk 臓器の線量について検討項目・判定基準を策定し、評価を開始している。放射線治療記載の遵守状況を遵守・逸脱・違反の 3 段階で評価し、逸脱および違反については担当医に状況の確認を行い、理由について確認した内容を記録するシステムを構築した。

現在提出されている 7 症例の評価を行っているが問題点として、①治療開始前の腫瘍の状況を示す臨床および画像

情報の放射線治療担当医による把握が、放射線治療上の標的体積の評価に必要であること、②標的体積の線量設定と Risk 臓器の線量制約の関係の整合性の解釈が不明確であることが明らかとなった。

## 2. 放射線治療委員会活動

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、臨床試験の遂行上の問題点について担当医との情報交換および治療計画に関する問題点の解決を行っている。

放射線治療委員会は、放射線治療事務局の活動に関する援助とともに JESSpII の放射線治療品質保証活動により生じた問題点の把握と課題の解決を行っている。

Case Report Form と品質保証用提出資料の検討の結果判明した課題に対して、放射線治療委員会ではその解決案を策定し、①摘出後の登録症例において手術の切除度合の判定者を登録施設の手術担当医と規定し、線量設定について放射線治療記載を明確化、②切除度合および化学療法の病理学上および画像上奏効状況に関する情報の共有と確認を目的として、放射線治療開始 2 週以内に Case Report Form を提出し、線量設定を事務局で確認する、③標的体積の線量設定と Risk 臓器の線量制約の関係において Risk 臓器の線量制約を優先することを放射線治療記載に明確化、の 3 点について明確な記載となるように protocol を改定した。さらに、集学的治療である JESSpII において根本的な課題である各担当者間の情報共有について放射線治療委員会より

注意を喚起し、特に治療開始前の腫瘍の状況を示す臨床および画像情報の把握が放射線治療上の標的体積の評価に必要であることについて周知を徹底した。

#### D. 考察

多施設共同臨床試験においては参加施設の状況で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。放射線治療においては、治療施設の治療装置および治療計画装置などの設備が治療実施内容に影響しうる点で、実施状況の把握が必須となる。本研究における品質保証活動を通じ本研究で構築したシステムにより、装置の進歩とともに複雑化している治療方法について、内容の評価と安全性の担保に関する専門的な検討が可能であり、今後の多施設共同臨床試験における放射線治療のあり方について有意義な情報の蓄積が可能であることが示唆された。

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。

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構築

し、その実効性について検討してきた。本研究で明らかになった JESSpII における問題点は、本臨床試験のみでなく多くの小児放射線治療実施上の問題点でもあることが注目される。すなわち、小児の悪性腫瘍の治療は集学的治療であり、関係する医療者間の情報の共有および治療内容への影響の相互理解が、治療方法のみならず、治療効果や有害事象とも密接に関連している。臨床試験の実施とその検証により、問題点が把握され解決案により対応可能であったことより、このような品質保証活動が実地臨床の向上にも有益であることが示唆される。

本年度の成果としての放射線治療委員会の品質保証活動および JESSpII における放射線治療の問題点の解決方法は、今後多くの臨床試験の立案および安全性の確保について有用な情報を提供していると考えられる。今後の臨床試験の進行とともに続行される品質管理・品質保証活動は、JESSpII における放射線治療のみならず臨床試験全体の品質保証に寄与すると考えられる。今後の状況の推移をよく検討し、解決案の有効性の確認および新たな問題点の把握を含め、注意深い品質保証活動が遂行されていく必要がある。

また、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。

## E. 結論

放射線治療においては、臨床試験計画に基づく確実な治療の実施と安全性の確保が重要であり、治療実施における問題点の把握と速やかな解決が必要である。臨床試験における放射線治療の品質保証活動は、放射線治療のみならず臨床試験全体の品質管理において重要な役割を果たさう。臨床試験においては治療実施状況の評価と安全性の担保に関する専門的な検討が品質保証活動のシステム化により可能であり、今後の多施設共同臨床試験における放射線治療のあり方について有意義な情報の蓄積が可能であることが示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Sekine I, Sumi M, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol.*, 80: 93-97, 2006.

Sekine I, Sumi M, et al. Docetaxel Consolidation Therapy Following Cisplatin, Vinorelbine, and Concurrent TRT in Patients with Unresectable Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.*, 1: 810-815, 2006.

手島昭樹, 角美奈子, 他. JASTRO 平成 15・16 年度研究課題報告 医療実態調査研究による放射線治療施設構造基準化(案)の改訂(日本版ブルーブック). 日本放射線腫瘍学会誌, 18 : 107-112, 2006.

角美奈子, 池田恢. 放射線肺臓炎の臨床分子呼吸器病, 10 : 333-339, 2006.

### 2. 学会発表

角美奈子・前林勝也 他. 日本放射線腫瘍学会第 19 回学術大会(仙台、2006/11/23-25). 脳腫瘍の多施設共同臨床試験における放射線治療 QA の経験.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

情報の記録方法及び情報記録装置。

特許第 3845725 号, 2006 年 9 月 1 日

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 厚生科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

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  
分担研究報告書

### 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、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。1年1か月で目標症例数150症例を達成し、解析を開始した。白血病診断時免疫細胞学的診断を中央診断で行い、さらに中央データ管理を電子CRFで実施してデータ品質を保証した。定期モニタリングレポートにより、試験の安全性が確保されたと同時に、参加施設の問題点、試験実施の課題が明らかになった。これを踏まえて、次期臨床試験の検討を開始した。

#### 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って、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り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:

TCCSG登録された症例は、免疫細胞学的診断が国立成育医療センター研究所発生・分化研究部において中央診断され参加施設にレポートされた。同時にSRL社によりmultiplex-PCR法によるキメラ遺伝子検索が行われた。

##### 3) 試験治療:

本試験は寛解導入療法とそれに続く早期強化療法の2つの治療相に対して、寛解導入療法A・B、早期強化療法A・Bを企画した。試験参加症例はこの試験期間の後も強化療法と維持療法を、TCCSGが従来実施してきた治療法をガイドラインとして実施した。

寛解導入療法は標準危険群SR群症例にはAを、高危険群HRおよび超高危険

群 HEX には B を指示した。

#### 4) インフォームドアセント

(研究の倫理的配慮)

本試験の被検者は小児であり、試験参加に当たって成人同様に「患者の権利」を尊重した適切な医療提供をめざし、小児被検者本人のアセント(賛意)を確認することとした。

#### 5) データ管理・試験中央モニタリング

本試験データセンターは国立がんセンター小児がんデータセンターで行い、全ての CRF は USB メモリーチップに搭載した電子ファイル CRF を用いて、データマネージメントを行った。

#### 6) モニタリングレポート

本試験モニタリングレポートは、試験期間中 2 回実施され、3 回目は目的症例数 150 症例のレポートとなった。(添付資料 1)

#### 7) Web ホームページによる参加施設連絡

試験開始時から専用ホームページを開設し、各種連絡、書類のダウンロードが常時可能な体制を構築した。

### C. 研究結果

本報告書作成時点(2007年2月8日)で、本研究は解析中であり、研究目的 study endpoint は最終評価されていない。以下は最終モニタリングレポートにより示されている。

#### 1) 参加症例

2004年11月7日に試験プロトコルを発表し、2004年4月1日には参加予定63施設の内、51施設(81%)の倫理委員会から承認された。第1症例は2004年12月29日に登録され、目標症例150例は2006年1月13日に達成された。

#### 2) 適格症例

一次登録(TCCSG登録)を行った150例の内、試験参加適格症例は150例であった。

#### 3) 中央診断

免疫細胞中央診断が、150例中145例で実施された。

#### 4) 定期モニタリングレポート

試験期間中3回のモニタリングレポート(2005年7月、同年11月、2006年5月)

が発行された(2006年5月分添付資料3)。

#### 5) 症例固定

2006年1月13日最終症例が登録され、試験参加症例が固定された。試験期間は最終症例登録から3か月(2006年5月)であり、データクリーニングの後に2006年10月から解析を開始した。

#### 6) 電子 CRF

電子 CRF は順調に機能した。

#### 7) 有害事象報告

重篤な有害事象はいずれも想定内の事象であった。

#### 8) 症例経過要約

150 症例中、早期のプロトコル中止は 14 例である。この内訳は、同意の撤回 3 例、診断の誤り 3 例、対象外 4 例(成熟 B 細胞型 1 例、Ph1 1 例)、意識障害・感染症 2 例、転院 1 例、プロトコル違反 1 例であった。

#### 9) multiplex PCR 法による診断時キメラ遺伝子検索

SRL 社に業務委託をして実施した、キメラ遺伝子スクリーニングで、45 例が検出された。G-band 染色体分析法との突き合わせを実施し、妥当性を検討する。

#### 10) 治療スケジュールの変更

プロトコルで規定した治療スケジュールから逸脱した疑いのある症例が延べ 52 症例観察されたが、多くは感染症による薬剤投与の変更であり、規定の逸脱 3 例、違反 2 例と少数例であった。

#### 11) 早期強化療法治療開始基準の不遵守

規定日よりも 1-2 日早期に開始した症例が 9 例報告された。これに起因した有害事象は報告されていない。

#### 12) 早期強化療法終了時の骨髄検査

22 症例が未実施であった。研究途中で注意喚起を再三にわたり実施した。

### D. 考察

小児がん最多病型である急性リンパ性白血病を対象に、臨床試験の基盤を整備しながら多施設共同早期第二相臨床試験を実施し、計画通り 1 年 1 か月で目標症例数 150 症例を達成した。複雑な 2 段階登録や電子 CRF の導入などがあったものの、新規システムは多施設共同研究でも



スムーズに実行された。同時に中央診断システムによる研究の質向上も達成された。診断時キメラ遺伝子スクリーニングを multiplexPCR 法で実施し、予想された頻度のキメラ遺伝子病型が検出された。

プロトコールに規定された治療はほぼ遵守されたが、早期強化療法の開始基準の妥当性を検討する必要性が確認された。そのために寛解導入療法後の血液回復状態（末梢血液所見）のデータ収集が今後必要である。

l-Asparaginase による副作用頻度は予想の範囲内であったが、より安全な治療を目指して、さらに詳細な情報を収集する必要性が確認された。

本臨床試験の成果を基に、次期治療研究（仮称 17 次研究）に関する討議を開始した。

## E. 結論

小児急性リンパ性白血病を対象に、多施設共同早期第二相臨床試験を実施し、従来研究よりもより高い質のデータが蓄積され、当初の目的が達成された。

## F. 健康危険情報

本試験期間中、健康危険は発生していない。

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1 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: 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* 1355:693-696, 2006
- 2 塩沢祐介, 北村紀子, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 林泰秀, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 藤本純一郎, 清河信敬: カラーデジタルフローサイトメーターを用いた小児白血病マーカー中央診断の試み. *Cytometry Research* 162:11-17,

2006

- 3 塩野則次, 渡邊善則, 小山信彌, 小澤司, 藤井毅郎, 横室浩樹, 川崎宗泰, 吉原克則, 金井哲夫, 川田典子, 小原明: 心臓血管外科における最近 10 年間の自己血輸血と同種血輸血施行の状況. *日本輸血細胞治療学会誌* 524:479-485, 2006
- 4 小原明 (分担): 再生不良性貧血・Diamond-Blackfan 貧血に対する輸血療法, *小児輸血学* (大戸斉, 遠山博編)p186-193. 中外医学社, 東京, 2006
- 5 小原明 (分担): 製剤別事例集 赤血球製剤, *輸血療法トラブルシューティング* (大坂顯通 編)p122-143. 中外医学社, 東京, 2006
- 6 小原明 (分担): 再生不良性貧血, *小児疾患の診断基準* (小児内科編集委員会編)p534-535. 東京医学社, 東京, 2006
- 7 木村千春, 小嶋靖子, 小原明, 月本一郎: インフルエンザウィルス肺炎罹患時に Epstein-Barr ウィルス混合感染による血球貪食症候群を呈した 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 202:108-112, 2006
- 8 小原明 (分担): 免疫抑制療法で治療された小児再生不良性貧血の長期予後, *Annual Review 2007 血液* (高久史磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉謙, 小島勢二編)p55-61. 中外医学社, 東京, 2007

### 学会発表

- 1 Kojima S, Yagasaki H, Ohara A, Tsuchida M, Yabe H, Kobayashi R, Morimoto A, Manabe A, Nakahata T, Tsukimoto I: Prospective multicenter trial of immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine in children with nonsevere aplastic anemia. 4th Inter. Sympos. on MDS in Childhood. Freiburg, Germany2006.4
- 2 Ohara A, Kojima S, Manabe A, Kikuchi A, Mugishima H, Tsukimoto I, Nakahata T: Epidemiology of Childhood AA and MDS in Japan; 1990-2002. 4th International Symposium on MDS in Childhood Freiburg, Germany2006.4
- 3 徳山美香, 岡松千都子, 高山和子, 直井和之, 玉置一智, 内野由美子, 小嶋靖子, 小原明, 月本一郎: 小児血液悪性腫瘍に対する適正輸血実施の為の検査指標の検討. 第 109 回日本小児科学会総

- 会 金沢 2006.4
- 4 小原明: シンポジウム 院内における輸血感染症の管理体制. 第14回赤十字血液シンポジウム 東京 2006.5
  - 5 奥田誠, 川田典子, 月本一郎, 小山信, 小原明: パネルディスカッション「輸血の安全性確保」-認定輸血検査技師. 第54回日本輸血学会総会 2006.6
  - 6 中澤恵子, 奥田誠, 川田典子, 遊佐貴司, 月本一郎, 小山信彌, 小原明: 看護師による輸血患者の副作用記録および全例報告の取り組み. 第54回日本輸血学会総会 大阪 2006.6
  - 7 日高陽子, 川田典子, 奥田誠, 加藤禎, 加藤美保, 金井哲夫, 栗林智子, 遊佐貴司, 月本一郎, 小山信彌, 小原明: 新鮮凍結血漿の適正性の評価および使用目的調査. 第54回日本輸血学会総会 大阪 2006.6
  - 8 小原明, 真部淳, 康勝好, 磯山恵一, 杉田憲一, 杉田完爾, 太田節雄, 沖本由理, 木下明俊, 前田美穂, 矢部普正, 金子隆, 熊谷昌明, 上條岳彦, 梶原道子, 高橋浩之, 菊地陽, 小川千登世, 外松学, 福島敬, 齋藤正博, 別所文雄, 生田孝一郎, 齋藤友博, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 東京小児がん研究グループ TCCSG 小児急性リンパ性白血病プロトコール ALL L99-15 研究中間解析. 第68回日本血液学会 第48回日本臨床血液学会 総会 福岡 2006.9
  - 9 小島勢二, 小原明, 大賀正一, 小林良二, 小坂嘉之, 麦島秀雄, 土田昌宏, 別所文雄, 矢部普正, 中畑龍俊, 月本一郎: 小児再生不良性貧血治療研究 AA-92, AA-97 経過中に monosomy7, trisomy8 が出現した症例の臨床像の相違. 第68回日本血液学会 第48回日本臨床血液学会 総会 福岡 2006.9
  - 10 真部淳, 小原明, 康勝好, 磯山恵一, 杉田憲一, 杉田完爾, 太田節雄, 沖本由理, 木下明俊, 前田美穂, 矢部普正, 金子隆, 熊谷昌明, 上條岳彦, 梶原道子, 高橋浩之, 菊地陽, 小川千登世, 外松学, 福島敬, 齋藤正博, 別所文雄, 生田孝一郎, 齋藤友博, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 小児 ALL 寛解導入相前 Prednisolone 単独投与により末梢血芽球が消失する症例は際だって予後が良好である. 第68回日本血液学会 第48回日本臨床血液学会 総会 福岡 2006.9
  - 11 諏訪部信一, 沖本由理, 真部淳, 小原明, 土田昌宏: 初診時白血球数10万以上を示す小児急性白血病の治療早期合併症の検討. 第68回日本血液学会 第48回日本臨床血液学会 総会 福岡 2006.9
  - 12 外松学, 小原明, 真部淳, 金子隆, 前田美穂, 中館尚也, 福島敬, 熊谷昌明, 三浦信之, 加藤陽子, 生田孝一郎, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: 急性リンパ性白血病標準危険群・中間危険群に対する6MP/MTX 漸増間歇維持療法の有効性の検討. 第48回小児血液学会総会 大阪 2006.11
  - 13 梶原道子, 小原明, 真部淳, 齋藤正博, 磯山恵一, 矢部普正, 後藤裕明, 嶋田博之, 上條岳彦, 杉田完爾, 生田孝一郎, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療成績: TCCSG ALL95-14, ALL99-15 研究40症例の解析. 第48回小児血液学会総会 大阪 2006.11
  - 14 前田美穂, 小原明, 小島勢二, 矢部みはる, 笠原善仁, 鬼頭敏幸, 杉田憲一, 高木一孝, 永利義久, 田中里江子, 麦島秀雄: Dyskeratosis Congenita 全国調査報告. 第48回小児血液学会総会 大阪 2006.11
  - 15 野口靖, 小原明, 真部淳, 太田節雄, 高橋浩之, 福島啓太郎, 杉田憲一, 小川千登世, 菊地陽, 康勝好, 生田孝一郎, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏: TEL/AML1 陽性急性リンパ性白血病における day15BM 芽球比率の重要性. 第48回小児血液学会総会 大阪 2006.11
  - 16 矢ヶ崎博, 小原明, 小林良二, 土田昌宏, 麦島秀雄, 森本哲, 大賀正一, 別所文雄, 中畑龍俊, 月本一郎, 小島勢二: 小児再生不良性貧血に対する治療研究の到達点と今後の課題. 第48回小児血液学会総会 大阪 2006.11
  - 17 Hasegawa D, Yagasaki H, Ohtsuka Y, Inoue M, Kikuchi A, Ohara A, Tsuchida M, Kojima S, Manabe A, Nakahata T: Immunosuppressive Therapy in Children with Refractory Anemia: Results of Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). . 48th Ammerican Society

- of Hematology annual meeting Orlando, Florida2006.12
- 18 Ogawa C, Ohara A, Manabe A, Koh K, Kaneko T, Goto H, Ota S, Hanada R, Tsuchida M: Prognostic Factors for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Report from Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L95-14 and L-99-15. . 48th Ammerican Society of Hematology annual meeting Orlando, Florida2006.12
- 19 Ohara A, Kojima S, Kobayashi R, Kosaka Y, Ohga S, Sugita K, Yabe H, Tsuchida M, Bessho F, Mugishima H, Tsukimoto I, Nakahata T: 10-year-outcome of acquired aplastic anemia children treated with antithymocyte globulin, cyclosporine with or without G-CSF. 48th Ammerican Society of Hematology annual meeting Orlando, Florida2006.12

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当しない

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 「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」

分担研究者 秦 順一 国立成育医療センター 総長

**研究要旨** 平成 15 年から開始された日本横紋筋肉腫スタディグループ(JRSG)における中央病理診断(遺伝子診断を含む)の体制が順調に運用されている。現在まで 72 例の中央病理診断を施行し、より予後の悪い胞巣型で特異的に検出される PAX3/7-FKHR の検出がその亜分類の決定に有用な手段であることが再確認された、施設病理診断と中央病理診断の不一致率が依然として高く、本腫瘍の診断の標準化をさらにすすめる必要のあることが明らかとなった。

A. 研究目的

わが国の小児がんの中で、諸外国と比較して治療成績の悪い横紋筋肉腫の予後を改善するため、平成 15 年から多施設臨床試験 日本横紋筋肉腫スタディグループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group, 以下 JRSG) が多施設臨床試験として実効性があり横紋筋肉腫の治療成績の向上が達成できるようにするための基盤整備を行うことを目的としている。小児に発生する肉腫はその腫瘍診断が困難であることから、治療の大前提となる病理診断の標準化を図るため、中央病理診断の体制を確立する。さらに、横紋筋肉腫の生物学的特性を明らかにし、診断・治療法の改善を図るためのトランスレーショナル研究に資するための細胞・組織バンクの整備を行うことを目的に研究を進めた。

B. 研究方法

本年度は以下の研究を行った。①横紋筋肉腫

多施設臨床試験 (JRSG) の基盤となる遺伝子検索を取り入れた中央病理・分子診断(以下、中央病理診断)の実施を行う。横紋筋肉腫ではより予後の悪い胞巣型に特異的なキメラ遺伝子 PAX3/7-FKHR が検出される。JRSG 中央病理診断では組織診断とともに同キメラ遺伝子の同定を行い、より精度の高い診断システムを導入している。なお、このような遺伝子診断を取り入れている臨床試験は世界でも例がない。②中央病理診断に用いた余剰検体を患者からの同意を得て、トランスレーショナルリサーチのための資料とするべく組織バンクを立ち上げたが、それらの体制が円滑に運営されているか検証する。

C. 研究結果 および D. 考察

中央病理診断確定までの仕組みの概要は以下のごとくである。

1. 検体センターへ臨床試験参加施設から送付される検体は i) 組織病理診断用標本 : HE 染色