

時すでに症状が相当に重篤な症例が少なくないため、臨床試験には登録できず、救命を優先して臨床実践を行わざるを得なかった症例が少なからず認められた。

また、治療中死亡例が発生したため、研究代表者、グループ代表者、データセンター、研究事務局で直ちに協議し、効果安全性評価委員会への諮問を行った。効果安全性評価委員会が開催され協議の結果、本有害事象は当該症例に特異的な事象であり、本臨床試験を今後続行していくことに問題はないと思われると結論された。また今後、研究事務局はこのような有害事象発生時の治療中止規準、変更規準を具体的に検討すべきであることが勧告された。研究事務局は血液毒性以外の Grade4 の有害事象発生時には当該施設担当者は直ちに事務局に報告するとともに両方でプロトコール治療継続の可否などについて討議することを周知した。

小児がん臨床研究の基盤整備については、本研究の他の分担研究者の報告があるため詳細は割愛する。データ管理およびオペレーションコントロールを行うための小児がんデータセンターの整備を、分担研究者の牧本敦を中心に行った。実際に稼働しており、臨床研究の運営を行っている。診断の確実性をますための中央病理診断についても整備を行い、分担研究者の秦順一を中心に整備が行われた。国立成育医療センターに中央病理診断事務局を置き、また組織バンクを設置した。現在順調に稼働中である。先端的検査については、分担研究者の中川原章を中心に整備を行った。千葉県立がんセンターに事務局を置き、現在順調に稼働中である。

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 として開始され現在までのところ順調に運営されている。欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立に寄与していると考えられる。

E. 結論

新規治療法の有効性および安全性については、今後登録例が増え研究結果が得られた時点で評価されるが、臨床研究遂行の上での安全性の確保の体制は順調に起動していると評価できる。

小児がんの臨床研究体制の整備には大きく寄与している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:103-10
- ② 七野浩之. 神経芽腫. *小児内科* 2006 ;38 増刊号 : 568-570.
- ③ 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.
- ④ 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.
- ⑤ Mugishima 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)

2. 学会発表

①佐々木孝江, 浅見覚, 大塚進, 田畑恵市, 七野浩之, 小野真一, 陳基明, 吉田善一, 麦島秀雄, 鈴木孝神経芽腫における腫瘍マーカー遺伝子発現の検索とその臨床応用. 第22回日本小児がん学会平成18年11月24日.大阪

②井上幹也, 浅井陽, 星野真由美, 杉藤公信, 池田太郎, 萩原紀嗣, 越永従道, 梁尚弘, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄, 原田研介, 草深竹志. 2年9ヵ月の無治療経過観察中に腫瘍増大をみとめ摘出治療を行ったマススクリーニング発見神経芽腫の一例. 第22回日本小児がん学会平成18年11月24日.大阪

③七野浩之, 麦島秀雄, 梁尚弘, 中村昌徳, 陳基明, 稲毛康司, 原田研介, 星野真由美, 井上幹也, 杉藤公信, 池田太郎, 萩原紀嗣, 越永従道, 草深竹志, 斎藤勉, 田中良明. 全身放射線照射を併用した大量化学療法後の進行性神経芽腫患者の晩期障害. 第22回日本小児がん学会平成18年11月24日.大阪

④七野浩之, 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

⑤七野浩之, 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

⑥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

⑦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

⑧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

進行神経芽腫に対する標準的治療法の確立および新規治療法開発のための研究

1. 血清遊離 DNA を用いた MYCN 増幅判定法の開発研究
2. 神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導能の研究

分担研究者 杉本 徹 京都府立医科大学小児科学教室 教授

1. 血清遊離 DNA を用いた MYCN 増幅判定法の開発研究

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 MYCNDNA 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 MYCNDNA 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) および対照遺伝子 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℃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 MYCNDNA 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℃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。

2. 神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導能の研究

研究要旨 神経芽腫 (NB) の予後は各種治療法の進歩によって改善してきたが、進行神経芽腫の予後は以前不良である。近年、分子標的薬が臨床的に使用されるようになって来た。例えば、imatinib は慢性骨髄芽球性白血病や消化管腫瘍に使用されている、また、選択的な EGFR チロシン・キナーゼ抑制剤である gefitinib は非小細胞性肺癌に使用されている。以上のことから、神経芽腫 (NB) における上皮成長因子受容体 (EGFR) の発現を調べ、その特異的リン酸化阻害剤である gefitinib の NB に対する抗腫瘍効果を検討した。2 種の NB 細胞株について EGFR の発現を RT-PCR 法、免疫染色法、ウエスタンブロット法で検討した。細胞増殖抑制とアポトーシスの効果は細胞増殖アッセイ法と TUNEL 法で検討した。Caspase 3/7 の活性は酵素分析法とウエスタンブロット法で検討した。

NB 細胞株は EGFR を発現していた。gefinitinib が NB 細胞株に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、高濃度ではアポトーシス誘導効果を持つことが確認された。さらに gefinitinib は濃度依存的に caspase 3/7 の活性を促進した。我々の結果は gefinitinib が NB に対して腫瘍増殖抑制効果と apoptosis 誘導能を持つことを示している。Gefinitinib は進行神経芽腫に対して有効な抗腫瘍剤として、予後の改善に役立つことが予想される。

[Abstract] The prognosis of neuroblastoma (NB) has been improved by the development of improved therapy. However, the prognosis of advanced cases is still poor. Recently, some molecularly targeted drugs have been used clinically. For example, imatinib has been used for chronic myeloblastic leukemia and gastrointestinal stromal tumors, and gefitinib, a selective epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor, has been used for non-small cell lung cancer. These results led us to investigate whether gefitinib has anti tumor effect on NB cells. Two NB cell lines (KP-N-TK and KP-N-SIFA), established in our laboratory, were used. Expression of EGFR by the two NB cell lines was examined by RT-PCR, immunofluorescence, and western blot analysis. The effects of gefitinib on cell growth and apoptosis were examined by cell growth assay and terminal deoxynucleotidyl transferase mediated nick and labeling (TUNEL) assay. Caspase-3/7 activities were examined using an enzymatic assay and western blot analysis. Expression of EGRF was detected in both NB cells. Gefitinib inhibited cell growth, and a high concentration of gefitinib induced apoptosis in vitro. At 20 μ M, gefitinib also elevated caspase-3/7 enzymatic activity. Moreover, at 30 μ M, gefitinib induced the degradation of pro caspase-3/7 and the cleavage of caspase-3. Our results demonstrate that gefitinib has anti-tumor effects and induced apoptosis cell death in NB. Gefitinib might be a novel therapeutic agent for improving the prognosis of advanced NB cases.

A. 研究目的
神経芽腫 (NB) の治療成績は幹細胞移植

を併用した大量治療の導入により改善されつつある。しかし、進行性の神経芽腫の

予後は未だ不良であり、新規治療法の開発が望まれる。一方で、様々な分子標的薬が臨床的に使用されるようになって来た。例えば、imatinib は慢性骨髄芽球性白血病や消化管腫瘍に使用され、また、選択的なEGFR チロシン・キナーゼ抑制剤である gefitinib は非小細胞性肺癌に使用されて、有効性が示されている。我々は、NB の上皮成長因子受容体 (EGFR) の特異的リン酸化阻害剤 gefitinib による治療の可能性を探るため、NB 腫瘍と細胞株での EGFR 発現を比較し、 gefitinib の NB に対する抗腫瘍効果を検討した。

B. 研究方法

EGFR の発現は、NB 腫瘍 (当施設で診断、治療した NB2 例) では免疫組織化学染色法を、細胞株 (上記 2 例の患児から樹立した細胞株、KP-N-TK と KP-N-SIFA を含む 10 種) では定量 RT-PCR 法、Western Blot 法を用いて比較した。また、KP-N-TK と KP-N-SIFA を用い、 gefitinib の細胞増殖抑制能 (WST-8 法) とアポトーシス誘導能 (TUNEL 法、Western Blot 法) を検討した。Caspase 3/7 の活性は酵素分析法とウエスタンブロット法で検討した。

C. 研究結果

NB 腫瘍は共に EGFR 蛋白を発現し (2/2)、細胞株も KP-N-TK と KP-N-SIFA を含む 8 種が EGFR 蛋白を発現していた (8/10)。KP-N-TK は EGF により細胞増殖が促進され、 gefitinib により EGFR のリン酸化が抑制された ($<0.01\mu\text{M}$)。また両細胞株で、濃度依存的な細胞増殖抑制効果が認められ (IC_{50} : 10-12 μM)、アポトーシスも誘導した (%TUNEL 陽性細胞 : 18-40%、caspase-3/7 活性化 (20 μM gefitinib))。

D. 考察

NB 腫瘍と細胞株は EGFR を発現し、 gefitinib が NB 細胞株に対し腫瘍増殖抑制効果とアポトーシス誘導効果を持つことが確認された。今後は gefitinib の NB に対する抗腫瘍効果について研究を進め、臨床

応用の可能性について検討していく予定である。

E. 結論

以上の結果から、 gefitinib が NB に対して腫瘍増殖抑制効果と apoptosis 誘導能を持つことが明らかとなった。 Gefitinib は進行神経芽腫に対して有効な抗腫瘍剤として、予後の改善に役立つことが予想される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. Br J Cancer. 2006, 94(10):1510-5.
- 2) 桑原康通, 杉本 徹. EGFR 阻害剤 (gefitinib/イレッサ)の小児固形腫瘍における臨床応用への可能性、京都府立医科大学雑誌 2006, (0023-6012)115 巻 10 号:739-748.
- 3) 桑原康通, 杉本 徹. 小児固形腫瘍における分子病態 : 最近の知見、がん分子標的治療 2006, Vol 4, No 3, 228-233
- 4) 神経芽腫、杉本 徹、家原知子、細井創、よく理解できる子どものがん、別所文雄、横森欣司編、永井書店、東京、243-257、2006.
- 5) Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. J Clin Onco., 23:5205-5210, 2005.
- 6) 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. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. Cancer Lett., 228:283-299, 2005.
- 7) Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamasaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kaneko M,

Sawada T. Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress. *Cancer Lett.* 228:267-270, 2005.

8) Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J. 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. *Cancer Res.* 2005.

9) 大曾根眞也, 細井 創, 家原知子, 土屋邦彦, 杉本 徹. 神経芽腫統一プロトコールにおけるシスプラチンの腎障害-自験例における検討. *小児がん* 42(2): P207-211, 2005.

10) Misawa A, Hosoi H, Imoto I, Iehara T, Sugimoto T, Inazawa J.

Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del(22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of SNF5/INI1 in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor. *J Hum Genet.* 49:586-589, 2004.

11) Kuwahara Y, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 10:5940-5948, 2004.

12) Osone S, Hosoi H, Kuwahara Y, Matsumoto Y, Iehara T, Sugimoto T.

Fenretinide induces sustained-activation of JNK/p38 MAPK and apoptosis in a reactive oxygen species-dependent manner in neuroblastoma cells. *Int J Cancer.* 112:219-224, 2004

13) 澤田淳, 家原知子, 松本良文, 細井創, 杉本 徹, 神経芽腫マス・スクリーニング-過去と現在 日本のマス・スクリーニングが示したもの, *小児内科* 2004, 36 巻 12 号 Page1928-1932

14) 杉本 徹, 家原知子, 細井 創, 澤田 淳, 神経芽腫の早期発見・治療と子どものQOL 休止となった神経芽腫マススクリーニングの成果と問題点, *京都母性衛生学会誌* 2004, 12 巻 1 号 Page9-12

15) 細井創, 家原知子, 松本良文, 杉本 徹, 澤田 淳, 神経芽細胞腫マス・スクリーニ

ングの成果と問題点 マス休止にあたり, 文献的考察, *日本がん検診・診断学会誌* 2004, 11 巻 2 号 Page65-70

16) 田中丈夫, 家原知子, 細井 創, 杉本 徹, 水田祥代, 澤田 淳, 生物学的指標によるマススクリーニング発見 神経芽腫の腫瘍進展リスクの評価, *小児がん* 2004, 41 巻 1 号 Page76-80

17) 田中丈夫, 家原知子, 細井 創, 杉本 徹, 水田祥代, 澤田 淳, 金子道夫, 土田嘉昭, 神経芽腫進展リスク評価の特異性と感度 臨床診断神経芽腫での検討, *小児がん* 2004, 41 巻 1 号 Page71-75

2.学会発表

1) Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative PCR, Gotoh T, Hosoi H, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T, *Advances in Neuroblastoma Research*, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

2) Fenretinide induces sustained-activation of JNK/p38 MAPK and apoptosis in a reactive oxygen species-dependent manner in neuroblastoma cells, Osone S, Hosoi H, Kuwahara Y, Matsumoto Y, Iehara T, Sugimoto T, *Advances in Neuroblastoma Research*, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

3) Treatment and prognostic factors of neuroblastoma in under 1-year-old infants in Japan, Sugimoto T, Iehara T, Hosoi H, Hamazaki M, Tanaka T, Tajiri T, Kaneko M, Sawada T, *Advances in Neuroblastoma Research*, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

4) Infantile Dumbbell-type neuroblastoma, Iehara T, Hamazaki M, Tanaka T, Hosoi H, Kaneko M, Sugimoto T, Sawada T, *Advances in Neuroblastoma Research*, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

5) Localized neuroblastoma with MYCN amplification in infants. A report of 3 cases, Kikuchi K, Iehara T, Tanda K, Tuji K, Tsuchiya K, Hosoi H, Tokiwa K, Iwai N, Sugimoto T, *Advances in Neuroblastoma Research*, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

6) Multivariate evaluation for heterogeneous neuroblastomas: the discrimination of progressing risk tumors detected clinically and through infantile mass-screening program, Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamazaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kaneko M, Sawada T, *Advances in*

Neuroblastoma Research, 16th-19th June 2004(Genova, Italy)

7) 神経芽腫患児での血清中遊離 DNA を用いた腫瘍 MYCN 癌遺伝子増幅判定の試み. 後藤高弘、家原知子、杉本 徹、他、小児がん学会 11月24日-25日(京都)

8) 神経芽腫における Pac 発現の検討—real time PCRによる解析—田村真一、後藤高弘、菊地 顕、小田部修、家原知子、細井 創、杉本 徹、小児がん学会 11月24日-25日(京都)

9) 乳児期発症ダンベル型神経芽腫例の治療選択、杉本 徹、家原知子、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、小児がん学会 11月24日-25日(京都)

10) 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

11) 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

12) 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

13) Determination of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA by real-time quantitative PCR, Sugimoto T, T Gotoh, Iehara T, et al. SIOP, 22th - 25th September (Vancouver, Canada) 2005.

14) Serum level of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA by real-time

quantitative PCR, T Sugimoto, T Gotoh, T Iehara, et al. 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, 12月8日-10日,(Yokohama, Japan),2006

15) MYCN-amplified Neuroblastoma Cell line Established from a Patient with Long-term-survival and Serum Levels of MYCN DNA during the Clinical Course, T Sugimoto, T Gotoh, S Tamura, et al. ANR, 5月17日-20日,(USA),2006

16) Gefitinib induced apoptotic cell death in neuroblastoma cells, Tamura S, Kuwahara Y, Gotoh T, Iehara T, Hosoi H, Sugimoto T, ANR, 5月17日-20日,(USA),2006

17) Comparison of clinical feature between neuroblastoma in infants detected through mass screening and non-mass screening, Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, et al. ANR, 5月17日-20日,(USA),2006

18) Relapsed neuroblastoma in infants registered in the Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study, Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, et al. SIOP, 9月19日-21日, (Switzerland), 2006

19) 神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導, 田村真一, 家原知子, 後藤高弘, 細井創, 杉本徹、他、小児がん学会, 11月24日-25日(大阪), 2006

20) 日本における神経芽腫リスク分類の提案—全国登録症例の解析より—, 家原知子・杉本 徹・檜山 英三、他、小児がん学会, 11月24日-25日(大阪), 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

名称; 神経芽腫の体液による検査方法
特許第3901684号

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究）
平成16－18年度分担研究報告書
進行神経芽腫に対する標準的治療法の確立および新規治療法開発のための研究

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、進行神経芽腫に対する「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を策定した。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した。

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ールがなかったが、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ー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ールを模倣した、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行われ、平成18年にJNBSGが発足した。

このJNBSG発足に当たり、局所療法としての

放射線治療に対して、「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を策定する。

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・センター構築の研究を行う。

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。

現在進行中の横紋筋肉腫治療研究グループ（JRSG）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）

神経芽腫放射線治療ガイドラインの策定、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。

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)」を策定した。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 小児腫瘍グループを JNBSG 放射線治療委員会として認定し、彼らおよび早期第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、「神経芽腫放射線治療ガイドライン」を策定した。

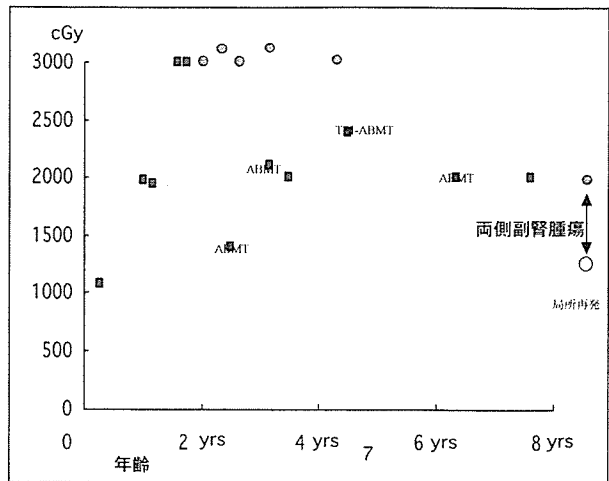
1) 神経芽腫放射線治療ガイドラインの確認

a) 術後照射線量の確認

昭和 57 年 4 月ー平成 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、遅延一期的手術に引き続き、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次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、腫瘍巣に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、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。

参考資料

a. 神経芽腫病期診断の進め方

主訴が腹部腫瘍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。

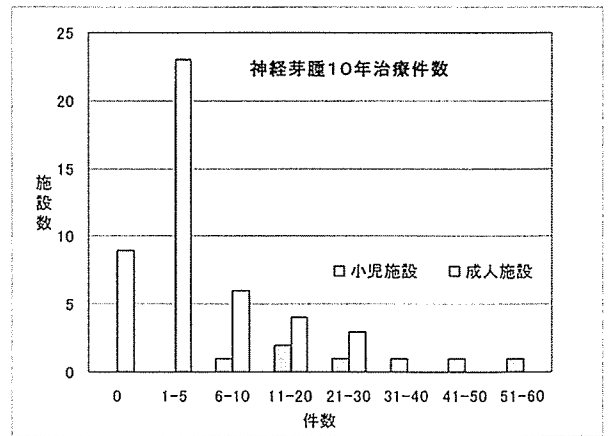
このような現状において、今後全国的な神経芽腫治療研究として JNBSG 参加予定施設では

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。

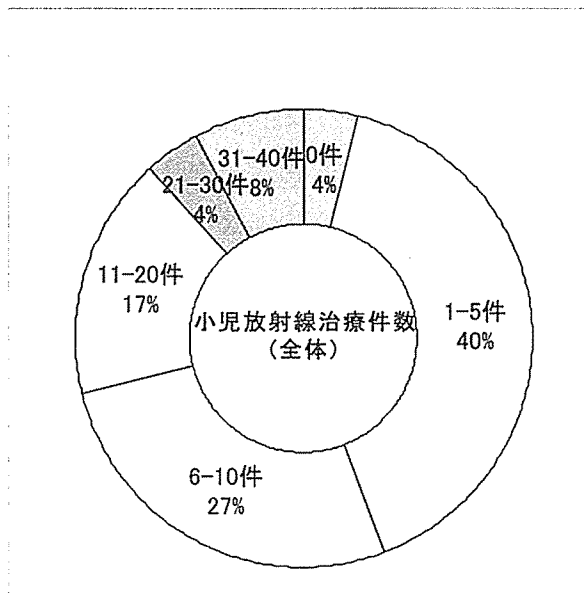
小児横紋筋肉腫治療研究(JRSG)参加登録施設 121 施設が今後 JNBSG 神経芽腫全国治療研究に参加する施設と考えての調査では、53 施設からの調査回答があった。

回答率 53/121=43.8%

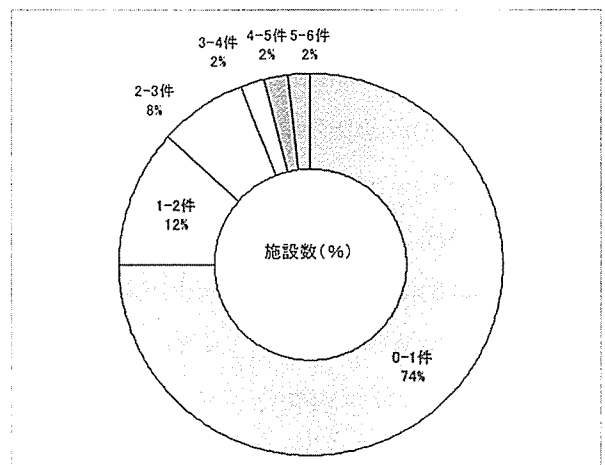
調査協力頂いた施設として、小児専門施設 7 施設、がんセンター・大学病院を含む成人施設 46 施設であった。



● 年間の放射線治療件数 (概算) 小児 (新患)



● 年間神経芽腫初診症例数 (施設毎の分析)



● 最近 10 年間の小児神経芽腫の放射線治療件数 (概算) (小児専門施設と成人施設との対比)

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。

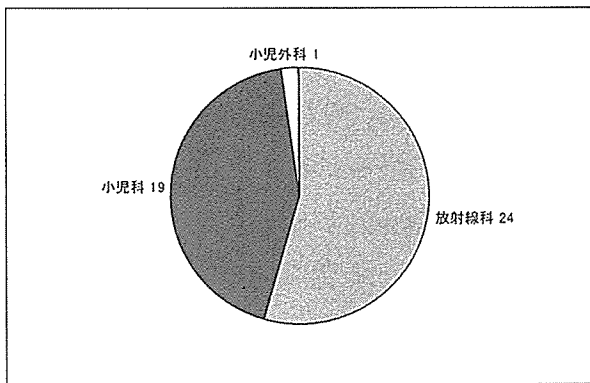
このような状況で、神経芽腫放射線治療ガイドライン通りの放射線治療が実施できるのかが問題と考えられた。

この問題を解決するために、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とした。

3) 「放射線治療相談システム」の実態

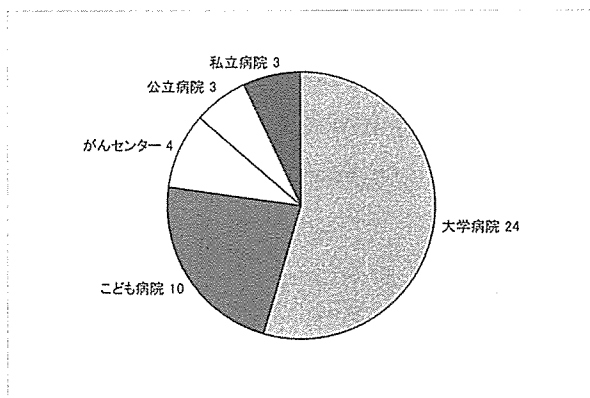
2005年11月～2006年10月の1年間に国立
 成育医療センター放射線診療部放射線治療科
 に寄せられた相談メールは46症例（JRSG2006
 年登録23症例を除く）であった。

● 診療科別相談症例数（年間）



放射線科24症例、小児科19症例、小児外科
 1症例であり、本来は放射線科（放射線腫瘍医）
 からの相談であって欲しいが、現在の日本では
 主治医である小児科医がその治療の全権を握
 っていると考えられるために小児科医の相談
 件数が多いと考えられる。

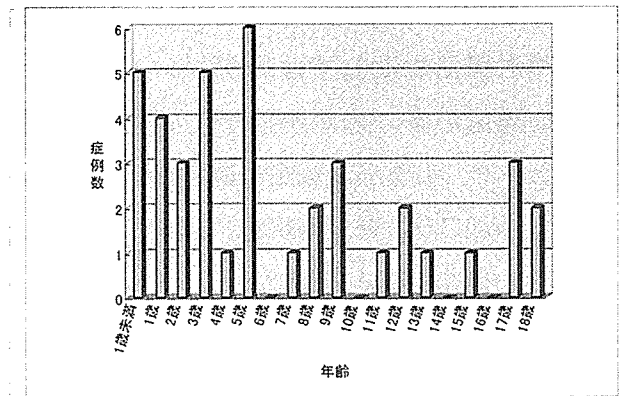
● 施設別相談症例数（年間）



先の全国調査でも明らかのように大学病院、
 小児専門施設であろうとも小児がん放射線治
 療の経験が少なく、その対処にとまどっている

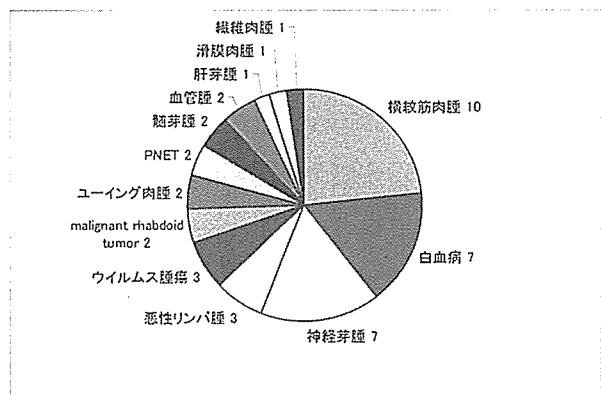
ことが明らかである。

● 年齢別相談症例数（年間）



年齢別に相談症例をみると明らかに6歳以下
 が多いことが判明した。これは乳幼児において、
 放射線治療が成長などに影響を与えることが
 判明しており、これを避けることが必要との認
 識があるが、小児がんには放射線治療が必要と
 の認識もあり、その為どう対応して良いか分か
 らないことに因るものであると考えられる。

● 疾患別相談症例数（年間）



小児がんは希少疾患であり、その治療法にも
 絶対的な標準治療があるわけではない。各国で
 小児がんに対する治療研究が行われており、未
 だ安全で有効な標準治療が確立されていない
 が、その「標準的治療法」が一部に randomized
 clinical trial の成果として公表されてはいる現状

である。その小児がん集学的治療法において放射線治療の complication（晚期合併症）が報告されており、これに対して放射線治療を避けたいと考える臨床医が多い。しかし、局所療法である放射線治療なしでは局所コントロールが難しい腫瘍が多いのが小児がんの実情でもある。そこで、小児がん治療経験の少ない施設に対して、全ての小児がん疾患に適切なアドバイスを行う中核施設が必要であることが、このような多種の相談疾患から見ることができる。

このような小児がん放射線治療の相談は、国立小児病院時代から国立成育医療センターに至るまで学会などでのシンポジウム、教育講演の際に、小児がん放射線治療において不明な点があれば E-mail にて相談を受け付けるということを繰り返し言ってきており、また常にリアルタイムに回答をしてきたことにより、信頼を得てきた経緯から、現在多くの施設のさまざまな診療科からの相談メールが届いているという現状である

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策定した。

「原発巣への照射」は化学療法の 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くべき」との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たところ、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くこと」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多く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となり、「放射線治療セントラルレビュー・センター機能としての予備調査」としての「小児放射線治療放射線治療相談」の分析において、18歳以下の小児がん患者のうち特に6歳以下の小児に対する相談が多く、放射線科、小児科ともに適切な助言を必要としていることが明らかであった。

また、施設としては大学病院、小児医療施設であろうとも、その必要性が大なるものであった。

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べく、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。

このセンターには小児放射線治療に不慣れた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。

その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し、「放射線治療セントラル レビュー・センター機能としての予備調査」としての「小児放射線治療放射線治療相談」の分析において、18歳以下の小児がん患者のうち特に6歳以下の小児に対する相談が多く、放射線科、小児科ともに適切な助言を必要としていることが明らかであった。また、施設としては大学病院、小児医療施設であろうとも、その必要性が大なるものであった。

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 Assurance Center (放射線治療セントラル レビュー・センター) 設立に役立つと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 正木英一、北村正幸：K. 小児腫瘍 1. 白血病 2. 小児ホジキン病 3. 小児非ホジキンリンパ腫 4. ウイルムス腫瘍 5. 神経芽腫 6. 横紋筋肉腫 7. ユーイング肉腫 (PNET を含む) 8. 網膜芽細胞腫 コラム全身照射 (TBI) 久保敦司、土器屋卓志、安藤裕 編著：放射線治療グリーンマニュアル. pp274-298. 金原出版. 2005. 3. 20.
- (2) 正木英一、北村正幸、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、佐藤宏朗、大楠郁子、黒崎仁寛、野坂俊介、岡田良行、松岡健太郎：小児 A. 悪性腫瘍の臨床. 田中良明、吉田祥二編著：癌・治療効果判定の画像診断. pp257-270. 医療科学社. 2005. 10. 20.
- (3) 正木英一、北村正幸、野坂俊介、岡田良行、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、大楠郁子、岡本礼子：国立成育医療センターでの取り組み—標準的な小児がんの診断、治療構築を目指す. 新医療 372:43-47. 2005.
- (4) 正木英一：小児. 平岡真寛、笹井啓資、井上俊彦編：放射線治療マニュアル. 改訂第2版 PP. 506-525. 中外医学社. 2006. 4. 10.
- (5) 正木英一：放射線療法 (治療方針、合併症). 別所文雄、横森欣司編集：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—. pp96-103. 永井書店. 2006. 11. 10.

2. 学会発表

- (1) 正木英一：神経芽細胞腫の放射線治療—小児がん治療研究における放射線治療

- の役割. 第 5 回 拡大 Pediatric Oncology Conference. 2005. 11. 11. 仙台
- (2) 正木英一: 小児がんの放射線治療. 第 48 回中国・四国放射線治療懇話会. 2006. 6. 24. 宇部市
- (3) 正木英一: 小児がんの放射線診断と放射線治療—全国的治療研究について—. がんの子供を守る会平成 18 年度定期総会全体会. 2006. 6. 25. 東京
- (4) 正木英一: 小児がん放射線治療. 第 4 回福島小児腫瘍研究会. 2006. 7. 1. 福島市
- (5) 正木英一: 小児がん放射線治療. 九州山口小児がん研究グループ (KYCCSG) 学術講演会. 平 2006. 8. 19. 別府
- (6) 正木英一: 小児放射線治療の基本. 第 42 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2006. 10. 27. 福岡
- (7) 正木英一: 放射線治療説明. 日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」キックオフミーティング (開始前全体会議). 2006. 9. 2. 東京

神経芽腫放射線療法ガイドライン

(2006. 2. 11. 修正)

7.6 放射線療法ガイドライン

7.6.1 適応

- (1) このガイドラインは組織型が明らかな神経芽腫で、遠隔臓器転移を有する (INSS stage4) の1歳以上の患者に適応される。
- (2) 放射線診断医および放射線腫瘍医が適切な staging の決定に参画し、その後の放射線による局所制御治療のために画像診断が適切であるかどうかを確認する必要がある。原発巣および所属リンパ節転移を検索するためには単純・造影 CT を行うべきである。進展範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係を評価するために MRI を行う。造影は必ずしも必要ではないが、脂肪抑制後の造影 T1 強調像で神経孔への腫瘍の入り込みがよくわかる場合がある。遠隔転移の検査には、MIBG シンチグラフィ早期像 (4~6 時間)、晚期像 (24 時間) を撮像する。陽性病変には単純 X 線撮影、骨シンチグラフィにて骨髄転移と骨皮質転移を区別することが推奨される。
- (3) 根治を目指す放射線治療であれば、照射野に含まれる正常組織 (骨格系、軟部組織) の晩発合併症である骨発育障害、軟部組織線維化などによる変形が発生することを患者および家族に説明しておく必要がある。

7.6.2 装置

- (1) 方法：4 MV-20 MV の高エネルギー X 線。
術中照射には電子線を用いる。
陽子線を本研究に使用しても差し支えない。
- (2) 線量校正：このプロトコールで使用される全ての治療機器は、直接または間接的に日本医学放射線学会医療用線量標準センターでの線量校正を受けなければならない。

7.6.3 標的体積の定義

- (1) 各施設は標準法または volume-based (3-D conformal) 法を用いて治療を行うこととする。すべての治療計画は標準法または volume-based (3-D conformal) 法にかかわらず、以下の標的に関する定義に準ずるものとする。治療は以下に記載されている GTV と CTV によって決定される PTV によって規定される。
- (2) 肉眼的腫瘍体積 (GTV) は肉眼または触診により診断される腫瘍体積。
- (3) 臨床標的体積 (CTV) は GTV に潜在的腫瘍の可能性があるために照射されるべき部位を加えた体積。
- (4) 計画標的体積 (PTV) は CTV に設定誤差や治療時の呼吸や体動、または固定による誤差を補

償するためのマージンを加えたもので、PTV が治療計画のために用いられる体積となる。

7.6.4 標的体積に関するプロトコール

(1) GTV (Gross Tumor Volume) 肉眼的腫瘍体積

GTV は寛解導入化学療法後（大量化学療法前）の理学的所見や CT・MRI 所見により定められる。なお、手術中に確認される肉眼的または触知しうる病変を併せて考慮する。この領域には初発時に認められた所属転移リンパ節も含まれる。

(2) CTV (Clinical Target Volume) 臨床標的体積

潜在的腫瘍が存在する可能性が他にない場合には、CTV は GTV + 1.5 cm（但し患者の体外にまでは延長しない）と定められる。CTV には初診時に認められた所属転移リンパ節領域が含まれる。

(3) PTV (Planning Target Volume) 計画標的体積

PTV は CTV に患者の体位固定などに伴う各施設の毎日の設定誤差と、生理学的な動きの誤差を加えたものと定める。

(4) リンパ節転移が明らかでない腫瘍の場合（N0）、所属リンパ節領域には予防的照射は行わない。

(5) 体積の減量: いかなる症例においても原則として GTV を治療体積からはずしてはならない。

しかし、表 7-1 を参照し、正常組織耐容線量遵守を行う場合は PTV 内の対象組織に対して遮蔽を用いる。その際、局所再発のリスクが高まることを主治医および家族に説明しておかねばならない。

右副腎原発腫瘍において肝臓全体が照射野に含まれる際には注意が必要である。強化された化学療法を行う本プロトコールにおいて肝臓全体を 19.8 Gy 照射することは肝障害を来す危険性が高く、これを行うべきではない。また、病側腎臓全体に 19.8 Gy 照射せざるを得ないときは、主治医および家族と良く話し合い、照射された腎臓は機能不全に陥ることの了解を取っておく必要がある。

(6) 局在: 治療計画用 MRI や CT は標準的 2D 治療計画では強く推奨され、volume-based 治療計画には必須である。照射野は 2D 治療計画にはシミュレーターによって volume-based 治療計画には virtual シミュレーターによって決定すべきである。

(7) 術中照射野に関しては術後照射法と同様な GTV、CTV、PTV とする。しかし、術中照射野に限りがあることから、転移リンパ節領域が照射野外となった場合には術後照射としてその部位を照射する。その際、術中照射野と術後照射野との重複は各臓器の耐容線量を超えない限りこれを許容する。

(8) 前後 2 門照射時に椎体が照射野に含まれる場合は、必ず椎体全幅を照射野に入れるべきである。

7.6.5 放射線治療のタイミング

(1) 放射線治療の開始時期は、外科療法後の患者の全身状態および手術創の治癒が放射線治療の施行に十分であると、外科担当医によって判断された時点で、できるだけ速やかに開始