

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化  
および新規診断・治療法の開発研究（H19-がん臨床一般-031）

分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験

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  
臨床試験の計画および体制について

分担研究者 麦島秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

研究要旨

我々は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発するために、平成 17 年度より臨床研究を立案し、体制整備を行い、研究を開始した。平成 19 年度も引き続き臨床研究を継続し新規治療法の開発を進めた。

すなわち、遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の進行神経芽腫患者の予後を改善するために企画された新規治療法である「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」を継続した。この臨床研究は、小児神経芽腫を対象にしたものとしては本邦では初めての、欧米諸国と同等の臨床研究レベルを目指したものである。そのために、データ管理体制、安全性の確保を保障する体制、統計学的評価体制等の種々の研究体制を整備し、その運用を実地に行なった。この目的を達成するために参加施設は進行神経芽腫治療に習熟している全国 10 施設 7 グループに限定した。

平成 17 年 11 月より実際の臨床研究を開始し、平成 18 年度には 4 例を登録し、さらに平成 19 年度には 7 例が追加登録され、合計で 11 例が本臨床試験で治療を行っている。現在臨床試験の継続中であるため結果はまだ評価の段階ではない。

分担研究者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
教授

研究協力者

臨床試験研究事務局：七野浩之  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
助教

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

中央病理診断事務局（新規）：

藤本 純一郎

国立成育医療センター研究所 副所長

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

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  
中央病理診断委員（新規）：

中川 温子：国立成育医療センター

田中 祐吉：神奈川県立こども医療センター

北條 洋：福島県立医科大学

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所・ゲノムセンター

効果・安全性評価委員会：

委員長 細野 亜古

国立がんセンター中央病院小児科 医員

委員 永利 義久

国立病院機構 九州がんセンター

小児科 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

効果・安全性評価委員会（新規）：

委員長 奥坂 拓志：国立がんセンター

中央病院 肝胆膵内科

委員 岡田 昌史：筑波大学社会医学  
系疫学

事務局 細野 亜古：国立がんセンター

中央病院 小児科

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

統計担当（新規）：森田智視

名古屋大学大学院医学系研究科

データマネージャー：長谷川豊、塩川絵里佳

データマネージャー（新規）：高井理恵子、

木原美和

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 同

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 教授

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  
ー新潟病院 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 小児科学系小児科学分野 教授

実務担当者： 七野浩之 小児科学系小児科学分野 助教

外科治療担当者： 草深竹志 外科学系小児外科学分野 教授

放射線治療担当者： 齋藤勉 放射線医学系放射線腫瘍学分野

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

(以上研究協力者については人事の異動に伴い若干の変更を行なっている。)

## A. 研究の目的・背景：

### 1. 目的：

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の一環として、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Children's Cancer Group（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、骨髄回復遷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、手術を徹底的に行く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ことが度々である。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厚生労働省がん研究助成金 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 UFG7 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 $\alpha$ 溶連菌による敗血症性ショックのため発熱出現後24時間で死亡した。この感染以前に $\alpha$ 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/1.73m<sup>2</sup>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例が治療関連死亡した。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)

患者選択規準

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

#### i. 適格規準

##### (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/m<sup>2</sup>/日:第1,2日;点滴静注  
ビンクリスチン(VCR)

\*\*mg/m<sup>2</sup>/日:第1日;静注(緩徐に静注)

ピラルビシン(THP)

\*\*mg/m<sup>2</sup>/日:第3日;静注

シスプラチン(CDDP)

\*\*mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/日:第-5,-4日;静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16)

\*\*\* mg/m<sup>2</sup>/日：第-7, -6, -5, -4 日；  
点滴静注

カルボプラチン(CBDCA)

\*\*\* mg/m<sup>2</sup>/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測される有害反応/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測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測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、附随研究プロトコールに定める附随研究の同意が得られたものに関しては、プロトコー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。

#### ⑩倫理的事項

##### (1) 患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

##### (2) インフォームドコンセント

患者および代諾者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人および/または代諾者に施設の IRB 承認が得られた説明文書の説明文書または施設で改変を加えた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

(1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

(2) 本試験が厚生労働省の公的班研究として行われる臨床試験であること。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

(3) 本試験のデザインおよび根拠

(rationale：意義、登録数、必要性、目的など)

- (4) プロトコール治療の内容
- (5) 病理中央診断や研究用の検体採取について
- (6) プロトコール治療により期待される効果
- (7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- (8) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることを説明
- (9) 代替治療法  
現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
- (10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- (11) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- (12) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- (13) 人権保護  
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- (14) データの二次利用  
本研究班主任研究者が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メ

タアナリシスなど）可能性があること

#### (15) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する

#### 同意

試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人および/または代諾者が試験参加に同意した場合、付表 7 の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

#### 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。個人情報漏洩の危険は常に存在するが、本研究班のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは

直接手渡しすることを原則とする。

### プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

#### 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

#### IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

### 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 10 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。直ちに全施設で IRB 承認が得られ、登録が開始された。（表 1）

平成 19 年度 3 月 1 日現在これまでに登録例は予定登録数の 68.8%（11 例）が登録された。（図 1）

施設名	IRB承認日	施設名	IRB承認日
日本大学医学部附属板橋病院	2005/12/20	東北大学病院	2006/3/20
筑波大学附属病院	2005/12/27	宮城県立こども病院	2006/1/11
京都府立医科大学附属病院	2006/4/24	新潟県立がんセンター新潟病院	2006/1/11
国立病院機構舞鶴医療センター	2007/5/22	新潟大学医学総合病院	2005/12/26
埼玉県立小児医療センター	2005/12/22	兵庫県立こども病院	2006/2/2

表1

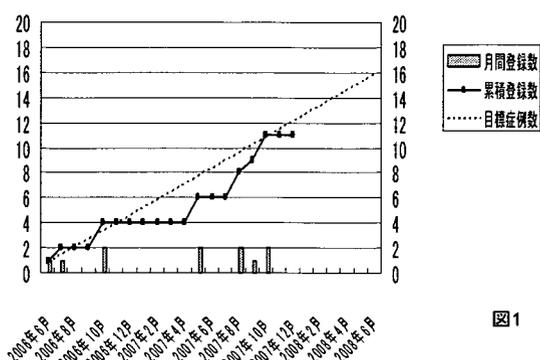


図1

進行神経芽腫は、発見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が、登録の進捗状況は推定どおりの順調な登録がなされている。

また、治療中死亡例などの有害事象が発生したため、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。詳細については、本「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究（H19-がん臨床一般-031）」の分担研究者であり、かつ本臨床試験の研究事務局である七野浩之（日本大学医学部小児科学系小児科学分野）の分担研究報告書に詳述した。

### 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4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、既に分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ふ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。
- 4) 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を行う。

現在まだ臨床試験の継続中であり、結論を出す段階ではない。

#### 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および安全性が評価されるが、現在までのところ、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。

#### F. 健康危険情報

施設からの有害事象報告で得られた情報は、これまでのところ全て臨床試験企画段階から予期された範囲内のものであり、いずれも効果安全性評価委員会の判断でも、臨床試験継続に問題なしと結論されている。詳細については、本「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究 (H19-がん臨床一般-031)」の分

担研究者であり、かつ本臨床試験の研究事務局である七野浩之(日本大学医学部小児科学系小児科学分野)の分担研究報告書に詳述した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ①Kato M., Masuda K., Kakugawa K., Kawamoto H., Mugishima H., Katsura Y.: Quantification of progenitors capable of generating T cells in human cord blood, *European Journal of Haematology*, 80(2):151-159, 2007
- ②Tahira Y., Fukuda N., Endo M., Ueno T., Matsuda H., Saito S., Matsumoto K., Mugishima H.: Chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting transforming growth factor-beta mRNA ameliorates renal injury in hypertensive rats, *Journal of Hypertension*, Mar;25(3):671-8, 2007.
- ③Suita S., Tajiri T., Kaneko M., Hirai M., Mugishima H., Sugimoto T., Tsuchida Y.: Implications of MYCN Amplification in Patients with Stage 4 Neuroblastoma Who Undergo Intensive Chemotherapy, *Journal of Pediatric Surgery*, 42:489-493, 2007
- ④Susumu Ootsuka, Satoru Asami, Takae Sasaki, Yoshikazu Yoshida, Norimichi Nemoto, Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hideo Mugishima, Takashi Suzuki: Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. *Biol. Pharm. Bull.* 30: 2294-2299, 2007.
- ⑤Mugishima 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

- ①七野浩之、平井麻衣子、梁尚弘、陳基明、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、斉藤勉、草深竹志、麦島秀

雄：初期化学療法に対する反応性と難治性神経芽腫の予後－日本大学，難治性血液腫瘍疾患研究会，東京，2007. 9

②麦島秀雄：わが国における小児がんの現況. 第48回弘前がん治療懇話会，弘前，2007. 11

③七野浩之、陳基明、梁尚弘、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、齋藤勉、麦島秀雄：難治性進行神経芽腫症例に対するCPT-11の使用経験. 第23回日本小児がん学会，仙台，2007.

12

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

放射線治療の確立に関する研究  
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

小児がん臨床試験を遂行する上で、局所療法としての放射線治療が重要な位置にあることは論を待たない。しかし、小児がん放射線治療経験のある施設および放射線腫瘍医（放射線治療医）はごく僅かである。日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）における多施設共同研究が開始され、JNBSG 放射線治療委員会委員を選定し、その放射線治療委員会として放射線治療ガイドライン策定およびその修正を行い、神経芽腫に対する放射線治療を精度良く行うことを目指した。

A. 研究目的

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）による治療研究が平成18年9月2日キックオフ・ミーティング開催され、その治療研究が開始された。この JNBSG 治療研究における局所療法としての放射線治療に関して神経芽腫放射線治療ガイドラインを JNBSG 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）（現在、各小児がん治療研究における「小児放射線治療委員会」として認定されている）により策定した。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、ガイドライン遵守ができる施設環境を得ることを研究目的とした。

B. 研究方法

本邦に於いて小児がん治療が適切に行われ

るためには、集学的治療の中での放射線治療の役割を各施設の小児腫瘍医、小児外科医および放射線腫瘍医に認識していただく必要がある。

しかしながら、小児がん治療の経験が少ない施設に於いて、集学的治療の際に必要な放射線治療に関して問題を抱えている施設が多いことが問題となっている。これは、成長する小児に放射線治療を選択するという行為が、即ち放射線により晩期合併症を必ずもたらすという認識により小児科医、放射線治療医に放射線治療を選択することを躊躇させることとなっている。小児がん治療に際し、手術とならば局所療法としての放射線治療が重要であることは小児がんの教科書にも記載されているが、その実際の詳細に関しては記載されていない現実がある。

そのような現状に於いて、小児がん集学的治療を推進する治療研究において最適な放射線治療を行うために放射線治療ガイドラインが必要である。このためにガイドラインを策定し、その実行に関して多施設共同研究参加施設放射線治療医からの意見聴取を行った。その上で、各施設が実施可能な放射線ガイドラインおよびその修正を行う。また、その治療初期から小児がん放射線治療に関するコンサルテーション・システムを構築する。

（倫理面への配慮）

病院名、主治医名、患者名など個人情報および患者個人情報は取り扱わない。

C. 研究結果

先行研究として行われている「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」において策定した放射線ガイドラインを、平成 19 年度より開始する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」に合わせるべく、JNBSG 放射線治療委員会において JNBSG 進行神経芽腫放射線治療ガイドライン改訂を行った。（別紙 1）  
この放射線治療ガイドラインにおいて、MIBG シンチによる効果判定が重要で、これを放射線診断医および放射線治療医に理解していただくために「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、JNBSG 研究会において解説を行ってきた。

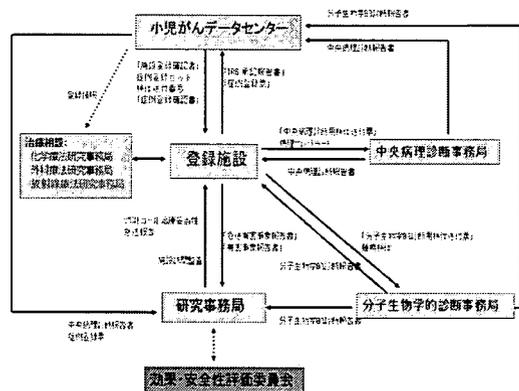
JNBSG における治療効果判定基準

腫瘍部位	推奨される検査
原発巣	CT 及び/或いは MRI による三次元測定 可能であれば MIBG シンチグラフィ
転移巣 骨髄	両側の後上腸骨稜での骨髄吸引および骨髄生検が骨髄浸潤の否定のために必要である。 1ヶ所でも陽性所見が得られれば骨髄浸潤が陽性と判断する。 生検組織には軟骨を除いて 1cm 以上の骨髄組織が含まれなければならない。
骨	MIBG シンチグラフィ MIBG シンチグラフィが陰性あるいは施行できない場合は骨シンチグラフィ陽性部位の骨レントゲン写真が推奨される
リンパ節	触診 組織学的確認 CT による三次元測定 (触知できない病変に対して)

腹部/肝臓 CT 及び/或いは MRI による三次元測定

胸部 胸部レントゲン写真 前後像と側面像  
胸部レントゲン写真で陽性所見を認めるときや腹部の腫瘍/リンパ節が胸部に達する時は CT 或いは MRI が必要である

放射線治療が必要な骨転移巣の把握が必要で、上記の治療効果判定基準を理解していただくことが JNBSG 放射線治療委員会の役目であることを JNBSG 運営会議にて了承していただき、JNBSG 登録症例がなされた時点で登録施設放射線治療医に直接メール連絡を行うこととした。  
さらに、施設放射線治療医からの相談もできるシステム設計を行い、国立成育医療センター放射線診療部でこのコンサルテーション業務を行うこととした。



【連絡メールの内容】

〇〇病院放射線科 〇〇先生

JNBSG 臨床試験  
神経芽腫登録番号 JN-070〇〇  
登録日 2008 年〇〇月〇〇日  
患者〇〇 〇〇歳〇〇ヶ月性別  
原発部位:左副腎  
転移巣:頭蓋骨、右下顎骨、左腸骨、骨髄  
INSS ステージ: 4

〇〇病院小児科 〇〇先生より登録されております。  
今後の放射線治療を施行する上で必要な MIBG シンチ、CT 検査などの確認をお願いい

たします。

\*\*\*\*MIBG シンチの重要性\*\*\*\*

【転移巣に対する基準線量と分割法】

骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法評価以前の MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィで陽性を呈している部位で、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転移部位に行く。寛解導入化学療法後の再評価 MIBG シンチグラフィで陽性所見の残存する骨髄転移は骨転移と同様に局所照射の対象とする。5 箇所以上の多発骨転移に照射する場合において、骨髄機能に影響を与えると心配された場合には放射線治療委員会に相談すること。

\*\*\*\*\*  
JNBSG 運営委員会で放射線治療委員会から登録施設放射線治療医に情報提供を行うことが認められました。

放射線治療ガイドラインにご不明の点がありましたら、当方まで連絡いただければ対応したいと思っておりますので宜しくお願いいたします。

この内容の電子メールを直接放射線治療医に差し上げることで、治療開始前に主治医である小児科医とコミュニケーションが取れ、初診時の原発巣および転移巣を放射線治療医が理解し、数ヶ月後の放射線治療開始時に問題なく治療が行われる状況を作り出すことができました。

かつては放射線治療を依頼される時は全ての化学療法、手術が終わってから、突然放射線治療依頼が来て、放射線治療医は戸惑いを覚えることが多かった。さらには全く小児がんの治療方針策定に放射線治療医が参画させない施設が多く、上記のような状況が本邦の常であった。

これでは小児がん治療成績の向上を図ることすらできない状況であり、tumor board の重要性を理解していない時代であった。

近年、我々の「小児放射線治療委員会」活動により、tumor board の重要性が理解され、放射線治療医が小児がん治療に積極的に参画することがシステムの的に可能となってきた。

JNBSG 治療研究を継続するうちに、初診時において骨転移巣が MIBG シンチにて認められない症例をどのように扱うかが問題となり、これに対応するために放射線治療ガイドラインの修正を行った。

【放射線ガイドライン修正案（別紙1）】

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

7.6 放射線療法ガイドライン修正案

修正案	修正前	修正後
494: 転移巣に対する標準線量と分割法	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の1-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィで陽性を呈している部位で、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転移部位に行く。	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の1-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィで陽性を呈している部位で、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転移部位に行く。なお、化学療法開始以前に MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位は MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に照射する。

日本神経芽腫研究グループ  
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

7.6 放射線療法ガイドライン修正案

修正案	修正前	修正後
494: 転移巣に対する標準線量と分割法	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の1-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィで陽性を呈している部位で、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転移部位に行く。	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の1-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィで陽性を呈している部位で、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転移部位に行く。なお、化学療法開始以前に MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位は MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に照射する。

D. 考察

先行研究として、本邦において小児がん治療を行っている施設の概要を把握するために行った施設調査をまず紹介する。

【小児がん放射線治療相談システム構築に向けて】

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つては、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。

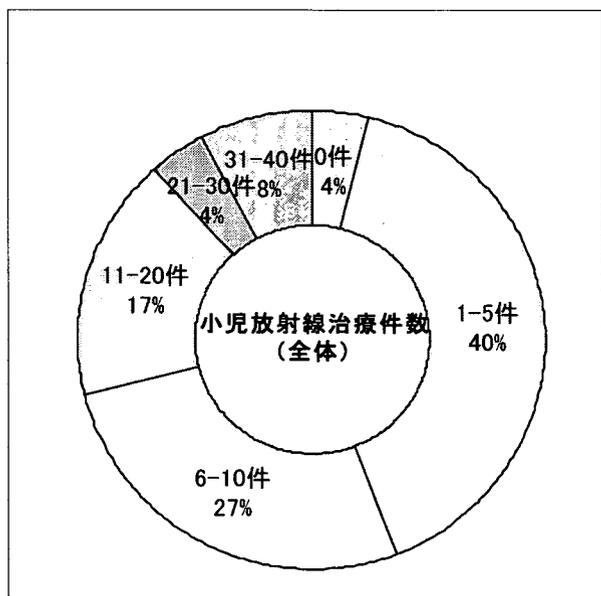
このような現状において、神経芽腫早期第 II 相臨床試験に参加予定の 7 施設、および今後全国的な神経芽腫治療研究として JNBSG 参加予定施設では小児がんおよび神経芽腫の放射線治療経験がどのような状況であるのかを調査した。

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つた。

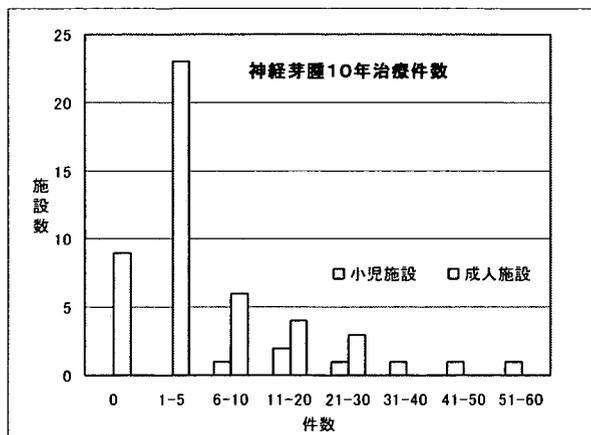
回答率  $53/121=43.8\%$

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 施設であつた。

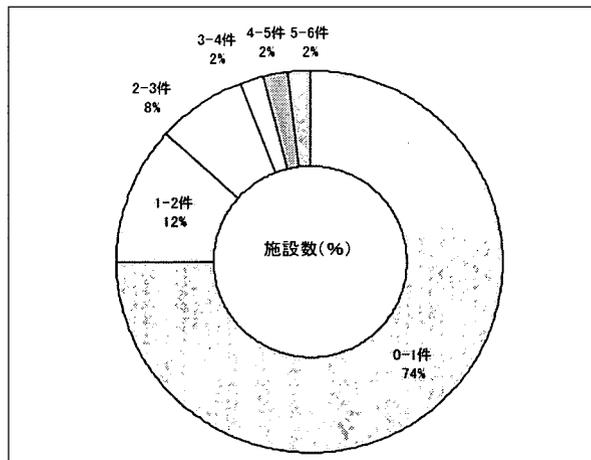
● 年間の放射線治療件数(概算)小児(新患)



● 最近 10 年間の小児神経芽腫の放射線治療件数(概算)



● 年間神経芽腫初診症例数(施設毎の分析)



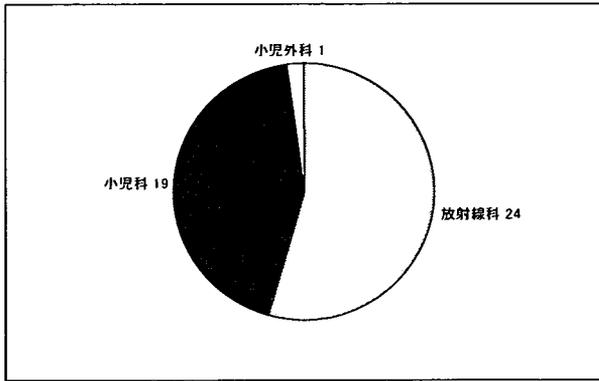
小児腫瘍治療研究の意思があると考えられる 53 施設においてすら、年間 10 例以下の小児腫瘍放射線治療しか行われていない施設が 67%であり、神経芽腫においては年間 1 件以下の施設が大半を占めている(74%)ことが判明している。

このような施設に対して、精度良く、小児放射線治療を行う準備として、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った。

「放射線治療相談システム」の実際

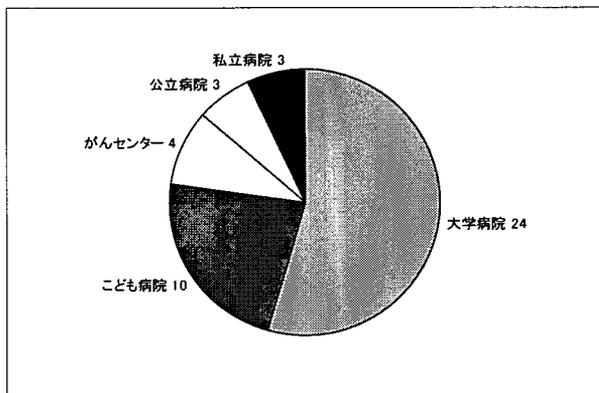
2005 年 11 月～2006 年 10 月の 1 年間に国立成育医療センター放射線診療部放射線治療科に寄せられた相談メールは 46 症例(JRSG2006 年登録 23 症例を除く)であつた。

● 診療科別相談症例数(年間)



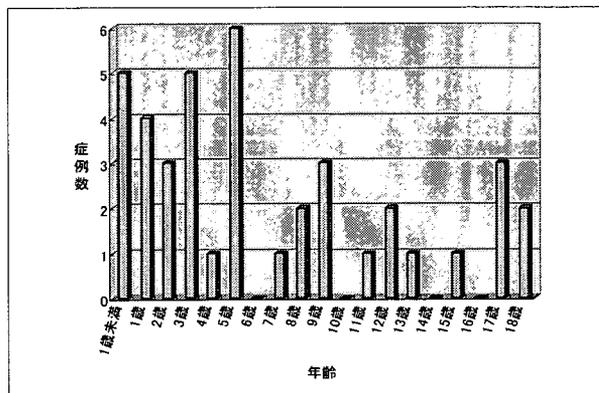
放射線科 24 症例、小児科 19 症例、小児外科 1 症例であり、本来は放射線科（放射線腫瘍医）からの相談であって欲しいが、現在の日本では主治医である小児科医がその治療の全権を握っていると考えられるために小児科医の相談件数が多いと考えられる。

● 施設別相談症例数（年間）



先の全国調査でも明らかなように大学病院、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。

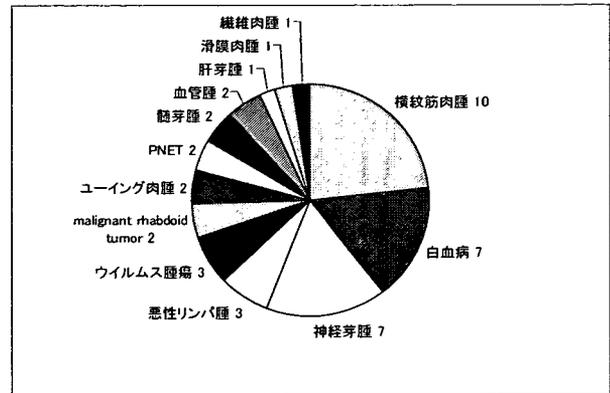
● 年齢別相談症例数（年間）



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困るものとする。

● 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有れば 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。

これらの先行研究から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」を開始するに当たって、この多施設共同研究参加施設に対する放射線治療支援システムを構築していることをキックオフミーティングにおいて説明し、理解していただいた。

そこで JNBSG 登録症例が中央事務局に登録される毎に放射線治療委員会委員長（正木英一）に登録状況をメール配信していただき、その情報を登録施設放射線治療医および施設責任者に連絡することとした。その結果、各施設において初診時より放射線治療医が症例の staging を確認し、放射線治療時に必要な情報を治療初期より得ることが可能となった。また、放射線治療の相談も容易にできることを理解していただき、多くの相談がくるようになった。

これらのことにより、高リスク神経芽腫の治療成績が向上するのではないかと期待される。

#### 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極めて少ない。

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  
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

小児がん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が、このための人材、資金が本邦の現状では不足している。

今年度においては、先行研究である「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」において策定した放射線ガイドラインを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」に併せて改訂し、臨床試験の継続に伴い MIBG シンチで認められない骨転移巣に対する放射線治療に関するガイドライン修正も行ってきた。

また小児放射線治療に不慣れな施設への JNBSG 登録後に放射線治療委員会からの登録情報の提供と、放射線治療相談を受け付け、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を構築した。

#### F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

#### G. 研究発表

## 1. 論文発表

- (1) 正木英一：放射線治療（重粒子線も含めて）。別所文雄、杉本徹、横森欣司編集：新小児がんの診断と治療。pp75-78. 診断と治療社。2007. 4. 1.
- (2) 正木英一、北村正幸、宮壽治：K. 小児腫瘍 1. 白血病、Wilms 腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫。渋谷均、晴山雅人、平岡眞寛編集：エビデンス放射線治療。pp429-437. 中外医学社。2007. 7. 25.

## 2. 学会発表

- (1) 北村正幸、井上武宏、池田恢、國枝悦夫、関根広、副島俊典、高井良尋、中村和正、野崎美和子、正木英一：神経芽腫の多施設共同研究について：JNBSG と「放射線治療ガイドライン」。第 66 回日本医学放射線学会学術集会。2007. 4. 15. 横浜
- (2) 正木英一：JNBSG 放射線治療委員会報告「神経芽腫放射線治療ガイドラインについて」。JNBSG 平成 19 年度第 1 回運営委員会。2007. 7. 15
- (3) 正木英一：小児がんにおける放射線療法。第 1 回広島小児がん懇話会。2007. 9. 21. 広島

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案特許

なし

### 3. その他

なし

## 別紙 1

### 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

## 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、Children's Oncology Group 神経芽腫リスク分類にて高リスク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