

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、術中照射の場合には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) 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) 放射線治療は、大量化学療法および自家造血幹細胞移植後（または、ステージ 3、日齢 547 日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型の症例では化学療法第 6 コース後）の患者の全身状態が放射線治療の施行に十分であると、小児腫瘍医と放射線治療担当医との協議

の上で判断された時点で、できるだけ速やかに開始する (7.8.3 参照)。術中照射の場合は、外科療法中に施行する。

(2) 脊髄神経などの圧迫症状を取るための緊急照射は許容される。これは、golden time (72 時間以上完全脊髄障害があれば回復の望みがない) を超えずに緊急照射を開始することにより不可逆的変化を来たさずにすむという報告によるものである。その際には、症状の緩和があっても予定された照射線量を全量投与することになる。

(3) 骨転移に対する症状緩和目的の照射は姑息的治療として許容されるが、この際の照射線量は適宜決定してよい。

7.6.6 ターゲット線量

(1) 規準点 (prescription point) : PTV の規準点は体積の中心または中心近辺である。集光照射 (multi convergent beams) での規準点は通常、線束軸のアイソセンターの交差点である。

(2) 線量定義 (Dose Definition) : 吸収線量は水・Gy (Gy-to-water) とする。

組織不均質性 : 密度補正は必要ない ; ただし肺減衰による補正はすべきである。

(3) 原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法

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 19.8 Gy、照射はすべて 1 日 1 回 1.80 Gy で週 5 回行なう (祝祭日等で行えない場合はこの限りではない)。

領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法の反応や遅延一期的手術あるいは二期的手術の結果に関係なく初診時に認められていた範囲に対して放射線治療を受けなければならない。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合は、残存部位に対してブーストとして体外照射で 10.8 Gy 追加とし、総線量 30.6Gy を肉眼的残存部へ照射する。

(4) 転移巣に対する規準線量と分割法

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 I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ (骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる) 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う。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、骨髄機能への影響を心配する場合には放射線治療委員会に相談すること。骨転移部位に対する総線量は、1 回 1.80 Gy、合計 19.8 Gy とする。

(5) 線量の均質性

2D 治療計画では PTV 内の線量差は、規準点の +7% から -5% の範囲とする。

Volume-based 治療計画ではすべての PTV は dose-volume histogram (DVH) により評価され、95% の等線量面で囲まれ、規準点の 110% を越える線量を照射される体積は等線量面内体積の 10% 未満とする。

(6) 術中照射

術中照射では総線量 10.0Gy 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。顕微鏡的残存腫瘍では電子線エネルギー4～6MeV を用いる。肉眼的残存腫瘍の場合は、残存部位に対してのみブーストとして5Gy 追加とし、総線量 15.0Gy を肉眼的残存部へ照射する。その際の電子線エネルギーは 4～12MeV の幅で残存腫瘍の予想厚に応じた適切なものを用い、また脊髄神経への影響を勘案する。

なお、照射野には腸管、尿管などが含まれないようにし、必要なら鉛板で遮蔽する。

転移リンパ節領域が照射野外となった場合は、7.6.4(7)を参照のこと。

7.6.7 中断、変更および中止

(1) 放射線治療の中断、変更および中止が必要とされる場合（血球減少や感染、毒性などによって）は照射録に何故中断・変更が生じたのかを記載すること。

(2) 血球減少による放射線治療の修正：放射線治療中の血球減少は多くの場合は化学療法に起因するものである。普通は血球減少により放射線治療を中断および変更する必要はない。血球数に問題がある場合には、放射線治療が完遂するまで小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。

(3) 総治療期間 40 日間以上にわたる延長、放射線治療による重篤な毒性の出現時には放射線治療を中止する（7.10.3 参照）。

7.6.8 治療技術

(1) CT を用いた volume-based（三次元）治療計画がこの研究では推奨される。正常組織を遮蔽する技術は意図された PTV の実現には必要不可欠である。

(2) 患者の体位：背臥位、仰臥位、側臥位で治療する。適切な鎮静や頭頸部腫瘍に対してはシェル作成し、体幹部・骨盤腫瘍に対しても体位を固定する道具を使用することが望ましい。

(3) 照射野の作成：照射野は最低 5 HVL 厚のブロックを用いて作成すること。またはマルチリーフコリメーターを使用すること。

7.6.9 正常組織の遮蔽

可能であれば常に正常組織を遮蔽することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、こうした正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。

諸臓器の上限線量は表 7-1 に示すごとくである。この上限値は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮していない。今回のように、より強い化学療法が採用される場合には、小児腫瘍医と耐容線量を検討するべきである。しかし、眼レンズ（水晶体）の耐容線量を越えて治療を行わねばならない時は、白内障が発症しても手術的処置が可能であることより、その旨を小児腫瘍医とともに患者本人あるいは家族にインフォームド・コンセントを取ってある場合には、この限りではない。

骨格系においてガイドラインに示された放射線線量は成長障害を来す線量であり、軟部組

織においても線維化を来たし患者の変形をもたらす線量であることを患者および家族に説明しておく必要がある。

表 7-1 正常組織の耐容線量

リスク臓器—最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）：リスク臓器に対する線量上限および、volume-based（三次元）治療計画で DVH が必要な正常組織について記載する。

照射野	組織	通常照射による上限	DVH
頭部	脳	全脳 3 歳未満 23.4Gy	不要
		全脳 3 歳以上 30.6Gy	不要
	左右網膜		不要
	左右視神経	46.8Gy	不要
	視神経交叉	46.8Gy	不要
	下垂体		不要
	角膜	41.4Gy	不要
	眼レンズ	14.4Gy	不要
	涙腺	41.4Gy	不要
	蝸牛		不要
頸部	甲状腺		不要
胸部	肺	両肺 14.4Gy	必要
	心臓	全心臓 30.6Gy	不要
腹部	肝臓	全肝 23.4Gy	必要
	腎臓	両腎 14.4Gy	必要
	消化管	一部 45Gy	不要
	全腹—骨盤	30Gy (1.5Gy/回)	不要
骨盤	膀胱		不要
	直腸		不要
脊髄	脊髄	45Gy	不要

注：この耐容線量は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮しておらず、大量化学療法併用時は耐容線量はさらに低いことが予想される。従って両側腎、全肝臓、両側肺、全脳、脊髄、全心臓への照射はさらに 5 Gy 程度低い線量を上限とすることが望ましい。

7.6.10 線量計算と記載

(1) volume-based 治療計画法を用いる場合、三次元治療計画規準が必要である。

(2) 規準点：規準点に対して処方線量を投与するために必要なモニターユニットや照射時間は、二次元治療および三次元治療では「外部放射線治療における線量の評価と統一」（日本

放射線腫瘍学会研究調査委員会編 1995 年 9 月) に準拠して計算される必要がある。

(3) 線量の均一性：標的体積に対する最大・最小線量は計算され、二次元治療、原体治療では各施設で使用している照射録用紙を用いて報告する。これらは isodose diagrams から抽出されるか、計算されるか、DVH から導かれる。

(4) 決定臓器 (Critical Organ)：表 1 に示された決定臓器への毎日の照射線量は、照射野に含まれるときは常に計算されるべきである。必要に応じて照射線量が委員会から要求されることがある。

(5) 等線量分布：一門照射 (電子線や光子) や線量比を変えない対向二門照射では等線量分布図は必要としない。その他の場合では計画標的体積の中心横断面の線量分布図を提示すること。規準点ならびに計画標的体積と決定臓器を表示すること。当線量値は明確に表示すること。遮蔽ブロックの効果も記載すること。不均質補正はしないこと。

Volume-based 治療計画の場合、PTV のアイソセンターの横断面、矢状断面、冠状断面の等線量分布が表示されていなければならない。矢状断面・冠状断面を表示出来ない場合は、横断面 5 枚でもかまわない (中心軸と 2 枚の上方面、2 枚の下方面)。これらの等線量分布には以下のものが含まれなければならない。

① 等線量分布図では、十分な数の当線量輪郭線が放射線治療ガイドラインにのっとり表示されていなければならない。

② これらの等線量は治療計画 CT 像または治療計画 MRI 像に重ねて表示すること。ただし、標的体積と重要正常臓器に関して線量分布を確認する上で十分な輪郭線が描ければ、グレースケール画像なしでプロットしてもかまわない。つまり、dose volume histogram のための情報を含むこと。

7.6.11 精度保証に関する記載

(1) 放射線治療開始後 3 日以内に、以下のデータを準備し、委員会からの問い合わせに答えられるようにしなければならない。なお、不明な点に関しては問い合わせ先へ連絡して頂きたい。

(2) 標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。初期 (治療前) 画像も必要である。

(3) シミュレーションフィルムまたはそれぞれの照射野のデジタル再構成画像 (DRR)

(4) それぞれの照射野の確認写真 (リニアックグラフィ) (体軸断でない照射野では不可能なことがある)

(5) それぞれの標的体積における等線量分布図

(6) 処方線量 (prescribed dose) を投与するためのモニター設定の計算を行った各施設で使用している照射録用紙

(7) 線量分布が設定内であることを証明する等線量分布図。標的体積と規準点が明確に示されていること。

(8) Volume-based 治療計画では以下のデータも加えて準備すること：処方線量の 10% を越

える線量を受けた正常組織の全治療に対する Dose Volume Histogram (DVH)。どの DVH のデータが考慮されるかについては表 7-1 に列挙されている。

7.6.12 放射線治療終了後 2 週間以内に提出すべきデータ

〔「10.1 記録用紙の種類と提出期限」を参照のこと〕

(1) 大きな照射の修正を行った場合を含む治療を行った位置決め写真や照射野写真（リニアックグラフィあるいはポータルイメージ）のコピー〔個人情報をマスクする事〕。

(2) 放射線治療報告用紙

(3) 必要な部位及び規準点における投与線量、毎日の線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録(各施設で使用している照射録用紙)のコピー〔個人情報をマスクする事〕。

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

ページ		修正前	修正後
試験実施計画書（本文）			
47	(4) 転移巣に対する規準線量と分割法	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 I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ（骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる）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う。	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 I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ（骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG 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、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う。なお、化学療法開始以前において I-123 MIBG シンチグラフィ陰性、単純写真あるいは／および骨シンチグラフィ陽性である骨転移部位においては MIBG シンチグラフィにて再評価できないことより骨転移部照射の適応とする。

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

ページ		修正前	修正後
試験実施計画書（本文）			
49	(4) 転移巣に対する規準線量と分割法	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 I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ（骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる）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う。	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 I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ（骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる）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う。なお、化学療法開始以前において I-123 MIBG シンチグラフィ陰性、単純写真あるいは/および骨シンチグラフィ陽性である骨転移部位においては MIBG シンチグラフィにて再評価できないことより骨転移部照射の適応とする。

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

分担研究「高リスク群における造血幹細胞移植に関する臨床試験」

分担研究者 原 純一 大阪市立総合医療センター 小児医療センター血液腫瘍科部長

研究要旨 高リスク神経芽腫に対する治療として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は寛解導入療法終了後の最後に行う地固め療法として標準治療と位置づけられるが、欧米も含めてその成績は満足とは言えない状況であり、早急にさらに有効かつ安全な治療法を開発する必要がある。そこでわれわれは標準的レジメンの確立の第一歩として、チオテパ、メルファランによる double-conditioning レジメンによる大量化学療法を含む臨床試験プロトコールを作成した。

A. 研究目的

高リスク神経芽腫に対する安全で有効な治療法を確立する。

B. 研究方法

当施設および大阪大学小児科で実施している大量化学療法レジメンをもとにして、多施設共同第Ⅱ相試験を行い、真に有効で安全性の高い大量化学療法レジメンを確立する。

(倫理面への配慮)

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することを計画している。

C. 研究結果

本研究班では同時に大量化学療法に他のレ

ジメン(MEC療法)を用いる臨床試験が行われており、本研究も大量化学療法レジメンの有効性を比較するために、地固め療法として行われる大量化学療法までの寛解導入療法をまったく同一として臨床試験計画書を作成した。大量化学療法のレジメンはチオテパとメルファランを1週間の間隔をおいて2コース投与する double-conditioning regimen である。このレジメンにより、今まで小規模に行われた研究では約70%の無病生存率を得ることができている。しかし、先行して行われていた MEC療法を用いる臨床試験が寛解導入療法中のPDによる途中中止が多発したため試験登録が中止されることとなり、同一の寛解導入療法を用いる本研究も変更を余儀なくされた。今後の計画として、寛解導入療法の見直しを行い、変更した上で試験を開始することとなった。

D. 考察

わが国のみならず、海外においても有効で安全性の高い高リスク神経芽腫に対する有効な治療法は確立していない。われわれの開発したレジメンは単一施設での今までの成績では有効性、安全性とも期待ができ、多施設共同での臨床試験を実施してそれらを検証することが妥当と考えられる。

E. 結論

高リスク群神経芽腫に対する自家造血幹細胞救済大量化学療法の本レジメンは期待されるものの、その前提となる寛解導入療法の見直しが必要である。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Parsons SK, Saiki-Craighill S, Mayer DK, Sullivan AM, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, Nakagawa K, Iwata Y, Hara J, Grier HE, Block S. Telling children and adolescents about their cancer diagnosis: Cross-cultural comparisons between pediatric oncologists in the US and Japan. *Psychooncology*. 2007; 16:60-8.
2. Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. *Int J Hematol*. 2007; 85:36-40.
3. Yoshimoto A, Hashii Y, Kashiwagi H, Koizumi M, Tokimasa S, Fujisaki H, Ohta H, Hanai N, Ozono K, Hara J. Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen. *Pediatr Transplant*. 2007;11:453-5.
4. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40:251-9.
5. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2007;12:137-45.
6. 梅田雄嗣、原 純一ほか17名：小児急性リンパ性白血病治療における中枢神経系合併症：JACLS ALL-02 研究 日臨血誌 2007;48:204-11
7. 井上 健、久保勇記、褰 英洙、小林庸次、田中千賀、大杉夕子、岡田恵子、朴 永東、原純一：造血幹細胞移植後に形質細胞腫様リンパ増殖性疾患を発症した一例 日本小児がん学会誌 2007;44:55-59

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん治療における医療資源集約・均てん化に関する研究

分担研究者 河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授

研究要旨 小児固形腫瘍の中でも発症頻度が高い神経芽腫の治療研究をモデルとして、日本における小児固形腫瘍治療の均てん化について、その実現性と問題点を検討した。成人領域のがんに比較して対象例が少ない小児がんの集学的治療法を均てん化するには、小児外科と小児科の連携を軸として放射線科、病理科などの関連診療科を含む組織横断的な診療体制の構築が必須である。診断、薬物療法、手術療法、放射線療法、さらには各種有害事象への対応方法を統一することが均てん化の第一歩となる。

A. 研究目的

近年のわが国の医療政策の重点目標が「がん征圧」であり、各都道府県に拠点となる病院を定めて各種機能を充実させ、がん診療レベルの均てん化が目指されている。しかし、症例数が少なく専門治療チームの編成が難しい小児領域では、成人領域のがん対策と同様な方針で均てん化ができるわけではない。小児領域で集学的治療を必要とするモデル疾患である神経芽腫の頻度は、小児がんの中の10%未満であり、小児病院等の小児専門医療機関であっても一施設で経験する患者数は年間数例である。つまり、個々の施設で経験を蓄積することで

治療レベルの向上が図れるわけではない。

がん対策基本法に象徴されるがん対策は、薬物療法の専門家としての腫瘍内科医の養成と医療機関のがんネットワーク構築による均てん化、およびがん登録制度の確立を目指している。小児がんに対しても基本的な戦略は同じであるが、小児がん領域特有の問題点の検討は少ない。

本研究事業では成人領域と異なる小児医療事情を考慮した小児がん医療の均てん化を目指している。第一段階の現実的な戦略として、小児に好発する神経芽腫の治療戦略をモデルとして、同疾患に関する医療資源の集約

と均てん化を計画し、その実現の可能性と問題点について検討した。

B. 研究方法

現在医師主導の研究グループである日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)の活動状況から各地域における神経芽腫治療の実情を把握した。

次に成人領域のがん治療の中核的役割を担う各地域のがんセンターにおける小児神経芽腫の治療状況から、小児がん治療の特徴的な問題点を明確にした。

C. 研究結果

JNBSG の登録準備状況を見ると、参加施設がないあるいは施設 IRB の承認を受けている施設がない県が複数あった。現行の小児外科あるいは小児科専門医制度の中で、あえて小児腫瘍を専門にすることができるのは大学附属病院か地域がんセンター小児科、および小児病院である。したがって日常的に小児がん治療に特化して従事する医師数は極めて少ない。日本全体に同レベルの高度な治療を普及させるといった目的を達成するには、この点で大きな問題があると考えられる。

地方では大学附属病院または地方がんセンターに患者が集中しており、すでに医療資源の集約化は受動的に

実施されていると考えられた。特に小児外科講座を有する大学病院のほぼすべてがその地域における神経芽腫治療の核となる役割を果たしている。その中で薬物療法を小児内科との連携で実施している施設とそうでない施設があった。また、中央診断システムへの検体提出施設の検討からは、大規模病院が多い都市部において患者の集約化が十分でなく、より多くの施設で治療している現実が推測された。

わが国における神経芽腫治療の体制から、同じレベルの治療方法が等しく各都道府県で提供されているとは考えられなかった。

D. 考察

小児領域におけるがん治療の問題点は一施設が取り扱う患者数の少なさと疾患種類の多様さである。もっとも頻度が高く小児がん全体の 25% を占める小児急性リンパ性白血病は年間約 750 例が新規に診断され、治療は小児内科がほぼ単独で担当し、30 年以上前から臨床研究グループによる治療方法の統一が図られてきた。

一方、病理診断が最も重要な因子であり、治療成績が外科療法、放射線療法および薬物療法の総合成績としてもたらされる神経芽腫では、理想的には小児外科、小児内科、放射線科、病理科などの関連すべての専門医が配

置されている必要がある。現実には外科療法を担当するのが小児がんを専門とする外科医とは限らないし、少数の患者のために医療施設が多数の小児がん専門医を採用できる状況にはない。このような現実から、都道府県格差が存在することは否めない。

神経芽腫に代表される小児固形がん治療レベルの向上には、JNBSGのような施設連携による医療資源の集約化が現実的である。将来的には治療施設の認定を行い、患者が集約された施設を受診することが医療経済的にも有効な手段であると考え、拙速な実施は臨床現場の混乱を招くことも予測される。まずは日本人小児に適切な標準治療の確立と治療関連毒性の管理方法の標準化をはかり、それを遵守できる施設を認定することによって患者を集約することが、均てん化を達成する方法の一つである。

E. 結論

症例数が限られる小児がん治療の均てん化には、専門医療資源の集約化が欠かせないが、現段階では治療研究グループの充実による診断の共通化と治療方針の統一化を確立することが重要である。並行して、副作用の判断基準と支持療法の標準化を実施し、最終的に治療施設の基準を作成し、施設認定を実施することが現実的な戦

略であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

低リスク群の標準的治療のための臨床試験

分担研究者 菊田 敦 福島県立医科大学 講師

研究要旨：本研究の目的は本邦における低リスク群神経芽腫に対する標準治療を開発することである。低リスク群の対象は COG 分類に基づく INSS stage 1, 2A/2B, 3(年齢 12 カ月未満), 4S(DNA index > 1)で、いずれも MYCN 非増幅群とする。低リスク群に対する治療成績は、本邦乳児神経芽腫治療プロトコールおよび欧米の臨床研究のいずれでも極めて高い生存率であるため、さらなる治療成績の向上を目的とした臨床試験計画は統計学的に困難である。このため、治療関連合併症の軽減を目的とした観察研究として標準治療を提案する。Image Defined Risk Factor(IDRF)導入による手術適応の決定、一次的摘出不能例に対する化学療法の開発、stage 4S 緊急症例に対する緊急放射線照射基準について検討した。

A. 研究目的

本邦における低リスク群神経芽腫に対する治療戦略は、マススクリーニング発見例を主体に行われてきた。このため、国際的リスク分類の導入は遅れており、標準的治療は、海外とは異なった状況にある。今後、マススクリーニング中止に伴い、国際的リスク分類の導入と新たな標準治療の開発が急務である。このため、現時点における国際的リスク分類である COG 分類(将来的には INRG 分類へ移行予定)に基づく低リスク群に対して、本邦における標準的治療を開発することである。

B. 研究方法

本邦におけるマススクリーニング症例の解析結果と、欧米における臨床研究データを比較検討し、低リスク群に対する最適な治療を作成する。このために小児外科医、放射線科医、小児内科医からなる WG を結

成し、低リスク群に対する集学的治療アプローチに関して統合的な検討を加え、外科療法、放射線療法、化学療法および診断、治療効果の評価等に対する基本計画を立案する。

C. 研究結果

低リスク群の対象は、COG リスク分類 stage 1, 2A/2B, 4S(DNA index > 1), stage 3(年齢 < 12 カ月)で、いずれも MYCN 非増幅群とする。本邦における乳児神経芽腫治療プロトコール、9405 研究および 9805 研究の治療成績を表 1 に示した。Stage 1 は手術のみ、stage 2A/2B は 9405 研究では手術/化学療法 vs 手術のみ治療群の比較を行い、9805 研究では手術のみを施行し、stage 4S に対しては手術/化学療法を行った。Stage 3 に対しては手術のみ、手術/化学療法、化学療法/手術/±化学療法を行った。結果は 5 年 EFS、5 年 OS とも良好な成績

であったが、手術と化学療法による合併症を 55/590 例(9.3%)に認め、特に手術合併症が問題点として指摘された(外科療法委員会報告)。

表1 乳児NB 9405, 9805の成績

		5y EFS	5y OS	N
Stage 1	MYCN(-)	98.8%	99.5%	622
Stage 2A/2B	MYCN(-)	95.5%	99.7%	271
Stage 3	MYCN(-), 12カ月未満	93.9%	94.4%	55
Stage 4S	MYCN(-)	95.4%	100%	56

Stage 1 : 手術のみ
 Stage 2A/2B : 手術のみ vs 手術/化学療法 ⇒ 手術のみ
 Stage 3 : 手術のみ, 手術/化学療法, 化学療法/手術±化学療法
 Stage 4S : 手術/化学療法

一方、海外における非マス症例を対象とした臨床試験の結果を表 2 に示した。基本的な治療方針としては、手術のみであり、再発後に化学療法を行う研究と、手術後の残存腫瘍に対して化学療法を行う研究が、報告されている。完全切除率は stage 1 ; 100%, stage 2 ; 約 90%であり、再発率は stage 1 ; 7%, stage 2 ; 18%(CCG 2000 年)、組織型別再発率は stage 2A/2B の Favorable ; 13.4%, Unfavorable ; 32% (LNEGS 2006 年)であったが、3-5 年 OS は 93~99%と良好であった。また、残存腫瘍に対する化学療法を行った場合でも、3-5 年 OS は 93~100%と極めて良好であった。

表2 海外における治療成績

研究	期間	対象	n	治療	3-5y EFS (OS)
CCG (2000年)	1989-1995	Evans I, II (≥1歳, MYCN除外)	374	手術のみ 再発例: 化学療法	I : 93%(98%) II : 81%(98%)
LNEGS (2006年)	1995-1999	INSS 2A/2B, MYCN(-)	115	手術のみ 再発例: 化学療法	82.8%(93.0)
COG (2006年)	1998-2004	INSS 1, 2A/2B, 4S	903	手術のみ 残存(+): 化学療法	I : 93%(100%) 2A/2B : 95%(100%) 4S : 81%(95%)
SFOP (2004年)	1990-1999	INSS 1, 2A/2B, 3	47	手術のみ 残存(+): 化学療法	84.0%(93%)
CCG (2000年)	1989-1995	INSS 4S	80	手術のみ 症状あり: 化+放射線 症状なし: 支持療法	86.0%(92%) (81%) (100%)
SFOP (2003年)	1990-2000	INSS 4S	94	手術のみ 症状あり: 化+放射線 症状なし: 支持療法	88.0%(OS) 79.8%(OS) 100%(OS)

しかし、CCG(CCG3881 研究)、COG (COG9641 研究)とも化学療法は CDDP CBDCA, DOX, VP16, CPM による多剤併

用療法を各々38週、12週間行う比較的治療強度の強いものであり、血液合併症と感染症の発症頻度が高く、また VP16 を多用しており、2 次癌のリスクが危惧されるものであった。

このため本邦における乳児神経芽腫の経験から VP16 を除き、かつさらなる化学療法の軽減が可能ではないかと考えられ、乳児神経芽腫プロトコールをやや強化した化学療法を開発、提案するものである。安全な手術適応の評価の目的に Image Defined Risk Factor (IDRF : 外科療法委員会報告) 導入し、一次的腫瘍摘出可能症例は手術のみで治療を終了し、一次的切除不能症例に対して発症時年齢 18 カ月未満+4S 群と、18 カ月以上群に分けて治療戦略を計画し、具体的な検討に入っている。Stage 4S に対する緊急放射線照射に関するガイドラインは、放射線治療委員会が担当し、別途報告する。

D. 考察

低リスク群は、治療成績は極めて良好であるため、これ以上の治療成績の改善を目的とした臨床研究の設定は統計学的に極めて困難である。このため治療関連合併症(手術および化学療法を含む)をいかに減少させることができるかが、評価項目として提案された。

しかし、治療関連合併症の基準も統一されておらず、評価基準を同一にした乳児神経芽腫治療プロトコール9405, 9805における治療関連合併症の後方視的な再評価も視野に入れた、再検討の必要性も指摘された。

以上より、低リスク群の治療は観察研究として、提案していくことが妥当であると

判断した。

E. 結論

低リスク群神経芽腫に対する臨床研究は、治療関連合併症の軽減を目指した観察研究として行うことが妥当である。一期的腫瘍切除不能例に対しては、治療強度を軽減した化学療法をガイドライン治療として提案する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. Yoshihara T, Okada K, Kikuta A, et al., Outcome of non-T-cell-depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from family donors in children and adolescents, *Int J Hematol*, 85, 246-255, 2007.
2. Mochizuki K, Kikuta A, Ohto H, et al., Extended storage of granulocyte concentrates mobilized by G-CSF with/without dexamethasone and collection by bag separation method. *Transfusion Med*, 17, 296-303, 2007.
3. Sugawara W, Haruta M, Kikuta A, et al., Promoter hypermethylation of the RASSF1A gene predicts the poor outcome of patients with hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 49, 240-249, 2007.
4. Kawakami Y, Oyama N, Kikuta A, et al., Psoriasiform eruption associated with Graft-versus-Host disease. *Acta Derm Venereol*, 87, 436-438, 2007.
5. Hakozaiki M, Hojo H, Kikuta A, et al., Periosteal Ewing sarcoma family of tumors of the femur c

onfirmed by molecular detection of EWS-FLI1 fusion gene transcripts. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29, 561-565, 2007.

6. 伊勢一哉, 山下方俊, 菊田 敦 他, 後腹膜腫瘍に対する腹膜前腔アプローチの検討, *小児がん*, 44:130-134, 2007.
7. 菊田 敦, 小児白血病リンパ腫治療の背景とエビデンス - 再発例の標準的治療は開発されているのですか? *小児内科*, 39(12), 2200-2204, 2007.
8. 菊田 敦, 大戸 斉, 特集: 合成ステロイド, *移植免疫*, 66(1), 148-155, 2008.
9. 菊田 敦, 小児科診療ガイドライン: 6. 顆粒球減少症, 五十嵐 隆編, 総合医学社, 東京, 211-215, 2007.

(学会発表)

1. 菊田 敦, 小児がん・血液疾患における輸血と造血幹細胞移植, 平成19年度認定輸血検査技師合同研修会, 福島, 2007.6.23.
2. 菊田 敦, 顆粒球輸血について, 平成19年度第3回小児癌・白血病研究グループセミナー, 沖縄, 2007.7.8.
3. 菊田 敦, 顆粒球製剤の保存と臨床応用, 顆粒球輸血研究会, 高松, 2007.10.4
4. 下村保人, 渡辺 新, 菊田 敦 他, 小児B細胞性リンパ腫の治療研究NHL960 non LBプロトコールの長期予後, 第49回日本小児血液学会・第23回日本小児がん学会, 仙台, 2007.12.14
5. 鶴澤正仁, 陳 基明, 菊田 敦 他, 小児リンパ芽球性リンパ腫の治療研究NHL960 LBプロトコールの長期予後, 第49回日本小児血液学会・第23回日本小児がん学会, 仙台, 2007.12.14
6. 渡辺祐子, 笹原洋二, 菊田 敦 他, RISTによる臍帯血移植を施行したX連鎖重症複合免疫不全症の1例, 第49回日本小児血液学会・第23回日本小児がん学会, 仙台, 2007.12.14
7. 松浦裕美, 菊田 敦, 赤井畑美津子 他, 著明な髄外病変を認めた小児急性リンパ性白血病の1例, 第49回日本

小児血液学会・第23回日本小児がん学
会，仙台，2007.12.14

児がん学会，仙台，2007.12.14

8. 赤井畑美津子，望月一弘，菊田 敦
他，治療に難渋した小脳原発atypical te
ratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)の1例，
第49回日本小児血液学会・第23回日本小

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

進行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

分担研究「高リスク群の標準的治療のための臨床試験」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 血液科 医長

研究要旨 近年の小児がん治療の進歩にもかかわらず、進行神経芽腫の治癒率は40%に満たない。その中で、これまでに報告された本邦の治療成績は、最も優れたもののひとつである。しかし、臨床試験の体制の整わない時期の試験であったため、その治療の毒性評価、治療の遂行度、効果の評価が十分ではないことが問題点としてあげられている。本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を修正した治療レジメンを作成し、整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の評価を行うことを目的とした。また、先行して施行される遅延局所療法プロトコールとの比較において、局所治療のタイミングの優劣の検討を副次的目的とした。本臨床試験は平成17年に設立された全国を網羅した神経芽腫研究組織であるJNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）において施行される。

A. 研究目的

Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救済療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

3年無増悪生存割合

Secondary endpoints

3年全生存割合、有害事象発生割合

B. 研究方法

1. 対象

Children's Oncology Group (COG) リスク分類にて高リスクと判定される 1

歳以上、18歳未満の神経芽腫

2. 治療 (図1)

寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救済を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ3、日齢547日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを1コース強化療法として追加して施行する。

3. 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：40例、または2年以内に40例を超えた場合には2年間で登録可能な症例数

目標最大登録症例数：60例

登録期間：2年。観察期間：3年。総研究期間：5年

- 3) 患児の状態に幅があり、死亡例の報告された第1コースを減量する
- 4) 放射線照射を大量化学療法後に設定し、化学療法の遅延を防ぐ
- 5) 外科療法・放射線療法のガイドラインを設ける
- 6) 造血細胞移植レジメンを MEC 療法に統一する

C. 研究結果

以上のような多施設共同後期第 II 相臨床試験を計画立案し、JNBSG 参加施設のうち本試験に参加を表明した 64 施設で平成 19 年 3 月 1 日から臨床試験症例登録を開始した。平成 20 年 1 月 31 日の時点で 15 例の登録が行われている。

D. 考察

本臨床試験のプロトコールにおいては、過去の神経芽腫治療において問題となった以下の諸点を修正した。

- 1) 腎機能低下および骨髄抑制に対し、CDDP を 25→20mg/m²×5 に減量し、かつ総コース数を 6→5 コースに削減する
- 2) 症例の適格基準および治療開始基準を設定する

E. 結論

本臨床試験の有効性と安全性は中間解析および最終解析により判定される

F. 健康危険情報

該当事項なし

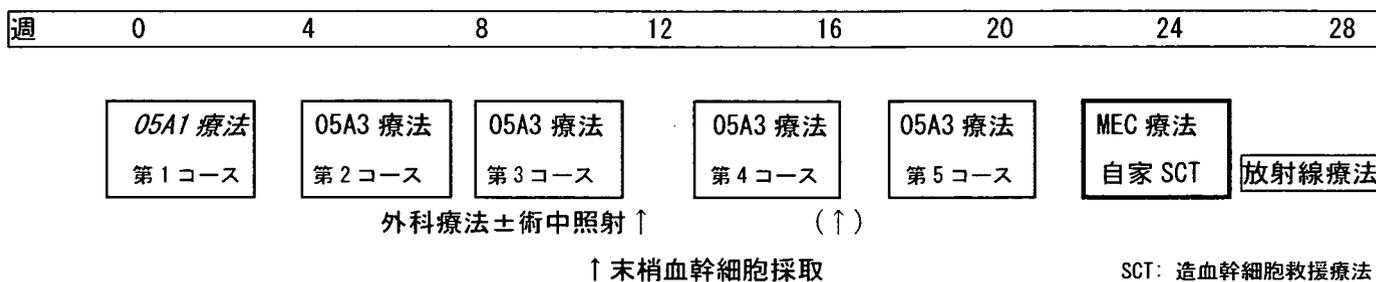
G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 : 治療スケジュール



《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m ² /日	第1日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルビシン (THP)	40 mg/m ² /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m ² /日	第1-5日	24時間持続点滴静注

《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m ² /日	第1,2日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルビシン (THP)	40 mg/m ² /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m ² /日	第1-5日	24時間持続点滴