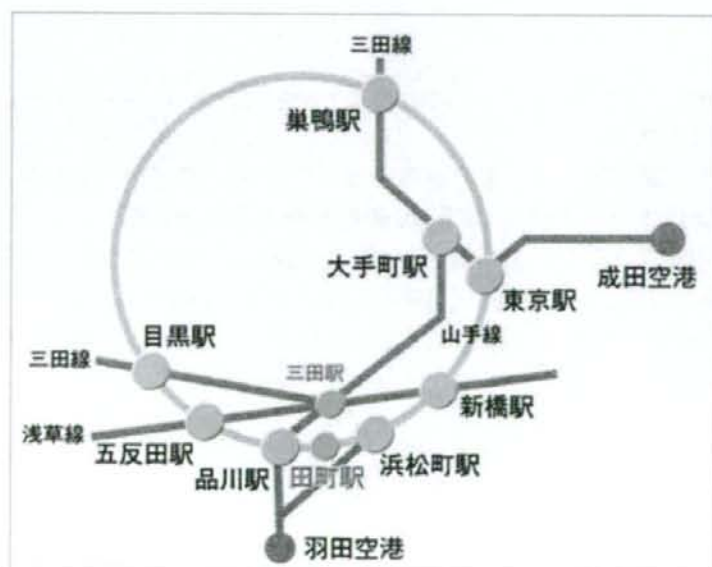
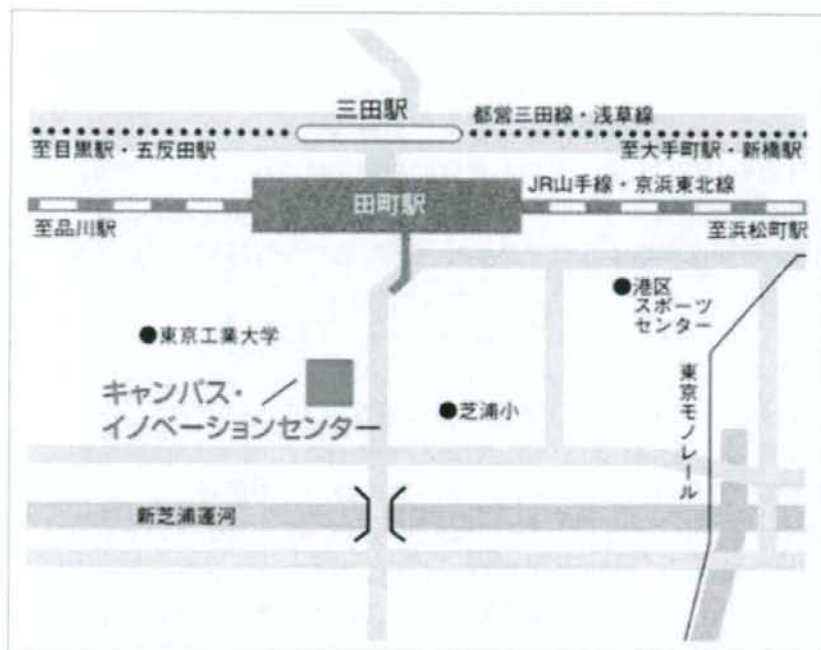


キャンパス・イノベーションセンター東京 地図

- JR 山手線・京浜東北線 田町駅下車・・・徒歩1分
- 都営三田線・浅草線 三田駅下車・・・徒歩5分



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（H20-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 20 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。平成 20 年度には登録症例の中で病勢進行例が 4 例出現したため、安全性を担保するために、試験登録を一時停止し、試験の安全性を慎重に審査した。

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：

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
査室医長

中央病理診断委員：

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 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：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：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：細井創 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
大学歯科学総合病院

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 小児外科部長
放射線治療担当者：金川公夫 放射線科 部長

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済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+造血幹細胞救済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た治療を行い、その後強化した化学療法か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済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、骨髄回復遅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断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ぬ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のが度々である。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、stage 4 が 8 例、Shimada 分類で UFHG7 例、FHG2 例、不明 1 例であり、COG risk 分類で High-risk 9 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 週間毎の集中度を維持して連続的にを行い、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 α 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 α 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/1.73 m²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 2 年 3 か月から 7 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遠隔骨再発である。また大阪大学では 6 例中 6 例が無病生存 (27 か月~139 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れることはない。登録患者の同意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 で 1 歳以上の神経芽腫患者

②対象者 (選択基準・除外基準)

患者選択基準

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

i. 適格基準

(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。

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/m²/日：第1,2日；点滴静注

ビンクリスチン（VCR）

**mg/m²/日：第1日；静注（緩徐に静注）

ビラルビシン（THP）

**mg/m²/日：第3日；静注

シスプラチン（CDDP）

**mg/m²/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/m²/日：第-5,-4日；静注 or 点滴静注

エトポシド（VP-16）

***mg/m²/日：第-7,-6,-5,-4日；点滴静注

カルボプラチン（CBDCA）

***mg/m²/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。

(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。

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・自家造血幹細胞救済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

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期される有害反応/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・尿管管、無機能腎

放射線照射により予期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期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。附随研究を含む検体・二次利用に対する同意の得られなかった検体については、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の説明

(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

氏名や個人情報を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、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。

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

本研究は平成 20 年度日本神経芽腫研究会 (JNBSG) 運営委員会により JNBSG 研究として承認された。

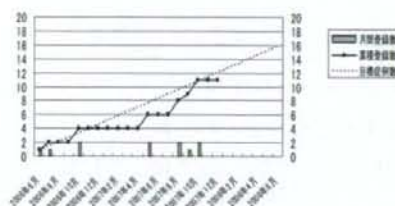
上記のごとく多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、施設限定 10 施設 7 グループに周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。直ちに全施設で I R B 承認が得られ、登録が開始された。(表 1)

平成 19 年 12 月の時点で登録例は予定登録数の 68.8% (11 例) が登録された。(図 1)

あわせて登録 11 例の背景因子を表 2 に示す。

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	新潟大学医学部総合病院	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



年齢	1 歳 6 ヶ月未満: 3 1 歳 6 ヶ月以上: 8	転移巣 (複数選択)	リンパ節: 7 軟部組織: 0 骨(単): 1 骨(多): 6 骨髄: 8 胸膜: 1 腹膜/腹腔内: 0 皮膚: 0 対側副腎: 0 肝臓: 4 その他: 0
性別	男: 4 女: 7	特異症状 (複数選択)	凝固障害: 3 消化管閉塞: 0 尿路系閉塞: 0 脊髄圧迫によるもの: 0 Opsoclonus/Myoclonus: 1 その他: 股関節痛・歩行障害 1、腫瘍内出血 1、 眼球突出・眼球結膜出血 1、発熱 1
病理診断	神経芽腫: 9 神経節芽腫: 2		脊髄圧迫によるもの: 0 Opsoclonus/Myoclonus: 1 その他: 股関節痛・歩行障害 1、腫瘍内出血 1、 眼球突出・眼球結膜出血 1、発熱 1
原発部位	副腎(左): 1 副腎(右): 3 頰部: 0 後縦隔: 3 後腹膜: 2 骨髄腔: 0 その他: 胸部 1、不明 1		なし: 4
ダンベル型	はい: 0 いいえ: 11		

表 2

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、登録の進行状況は推定どおりの順調な登録がなされていた。

登録 11 例中 4 例で進行性病変 (PD) 例が出現し、また寛解導入療法中の死亡例が 1 例、大量化学療法中の死亡例が 1 例見られたため、安全性を考慮して、効果・安全性評価委員会との討議の上、JNBSG 運営委員会での決定により新規登録を 2008 年 2 月で一時的に停止した。(表 3)

登録番号	中止時期	中止理由
S061001	第 4 コース終了	PD
S061002	第 1 コース終了	死亡
S061004	大量化学療法コース終了	PD
S061005	大量化学療法コース途中	死亡
S061006	大量化学療法コース終了	同意撤回
S061007	第 2 コース終了	PD
S061009	第 4 コース終了	PD

登録一時停止後、1 年間経過観察を行い、また登録症例の生物学的背景因子などを検討した。登録一時停止後に新たに PD を発症した症例はなか

った。種々の検討から、本臨床試験でのPD例の集積は偶然の集積と判断した。

登録一時停止およびその後の検討の詳細については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)分担研究者七野浩之の報告書を参照されたい。

また、本研究では重篤な有害事象と考えられた事案が2件におきた。(表4)

表4

登録番号	死亡時期	死因
S061002	第1コース終了	腫瘍崩壊症候群
S061005	大量化学療法コース 途中	敗血症性ショック

これらの事案については効果・安全性評価委員会に審査依頼を行い、個別の事案であり、予期される範囲内の事案と判断され、治療継続中止には当たらないと判断された。

平成21年1月23日の池田班班会議において登録一時停止後の検討結果を含めて臨床研究進行状況の報告が行われ承認された。本試験は同日を持って終了とした。

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年以來、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。

現在登録は終了したが、いまだ登録例の経過観察期間中であり、その効果については結論を出す段階ではない。

E. 結論

今後観察期間が終了した時点で有効性および安全性が評価される。

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(H20-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

- ①Susumu 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.

② Asami S, Chin M, Sasaki T, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T: Treatment of Ewing's sarcoma using an antisense oligodeoxynucleotide to regulate the cell cycle. Biol Pharm Bull 34:391-394, 2008.

③ 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 50:235-237, 2008

④ Ohta Y., Takenaga M., Tokura Y., Hamaguchi A., Matsumoto T., Kano K., Mugishima H., Okano H. and Igarashi R.: Mature Adipocyt-Derived Cells, Differentiated Fat Cells (DFAT), Promoted Functional Recovery Form Spinal Cord Injury-Induced Motor Dysfunction in Rats, Cell Transplantation, 17:877-886, 2008

2. 学会発表

① 麦島秀雄: 小児がん治療の現況、春日部市小児科医研究会、埼玉、2008.6

② Yano T., Fukuda N., Nagase H., Mugishima H.: Development of PI Polymides targeting N-myc as a Gene Silencer and a Gene Probe for Neuroblastoma, International Symposium on Molecular Recognition of DNA: Biological Application, Tokyo, 2008.9

③ Mugishima H.: The first Japanese prospective Clinical trial for patients with Ewing's Sarcoma Family Tumors—Challenges to Be tackled with—, 58th Korea Pediatrics Society Annual Congress, Korea, 2008.10

③ 七野浩之、陳基明、梁尚弘、平井麻衣子、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、斉藤勉、麦島秀雄: 再発進行神経芽腫症例に対する中等度の薬剤強度寛解導入療法を試み 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日—16日、千葉市幕張

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

小児がん治療は total cell kill という概念により、その治療成績を向上させてきた。これは化学療法による全身的療法と、手術および放射線治療による局所療法の集学的治療の結果であり、これをきわめて少ない小児がん症例に有効に活用するには臨床試験の遂行に寄る以外無いと考えられる。ここにおいて、局所療法としての放射線治療を施行するためには、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）はあまりに少ない本邦の現状がある。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小児がん放射線治療の経験が少ない放射線腫瘍医においても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分担研究者（正木英一）が策定し、JNBSG 放射線治療委員会が承認した。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（放射線治療医）が認識する必要がある。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明らかとなっている。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優秀な放射線腫瘍医においては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。

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須である。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腫瘍医からのコンサルテーションを受けるシステムを構築する。また、現在進行している「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」のコンサルテーションから得られた情報から、JNBSG 放射線治療ガイドラインの不明確な記載を改めるべく、JNBSG 放射線治療ガイドライン修正を行う。

（倫理面への配慮）

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経

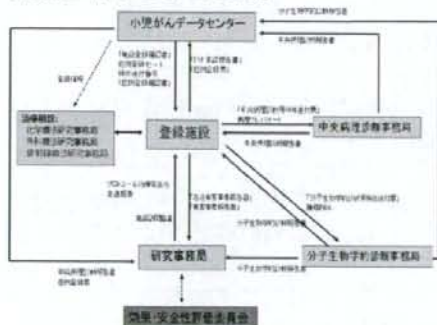
芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」に参加同意書取得済みの患者データを使用し、個人情報には JNBSG 登録番号で取り扱う。

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 年度より開始した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、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の承認を行った。

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 研究会等において解説を行ってきた。

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。



JNBSG 放射線治療ガイドライン修正

JNBSG 治療研究を継続するうちに、放射線治療ガイドラインの記載では判りにくい部分や不明な部分が明らかとなってきた。

- ① 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。
- ② 領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法へ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術後照射が必要であるが、この文言が不明確であることが相談症例から判り、リンパ節転移の照射範囲の設定は、頭尾側方向は初診時の画像で認められた範囲で、左右側は化学療法で縮小した範囲 (原発巣への術後照射と同じ解釈) とすることの修正を行った。

③ 肝臓および腎臓が照射野に含まれることが多く、その対処に困っていることも判明したため、肝臓および腎臓への照射線量限度を明記した。

【放射線ガイドライン修正 (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

修正箇所	修正前	修正後
1	初診時、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。	初診時、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。
2	領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法への反応や遅延一期的手術あるいは二期	領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法への反応や遅延一期的手術あるいは二期
3	肝臓および腎臓が照射野に含まれることが多く、その対処に困っていることも判明したため、肝臓および腎臓への照射線量限度を明記した。	肝臓および腎臓が照射野に含まれることが多く、その対処に困っていることも判明したため、肝臓および腎臓への照射線量限度を明記した。

この放射線療法ガイドライン修正に伴って、JNBSG 研究会などで症例を呈示し、その修正要件について解説を行った。

D. 考察

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 (2009 年 1 月 1 日現在) 認定施設 112 施設、準認定施設 A 22 施設、認定協力施設 125 施設、総計 259 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、神経芽腫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過去の研究では、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

放射線治療委員会からの情報提供システムにより、JNBSG 登録後、施設放射線治療医担当者に直接連絡を行っている。その中で、右副腎、転移巣 (骨・骨髄)、INSS ステージ 4、2 歳 7 ヶ月 女児例において施設放射線腫瘍医より放射線治療コンサルテーションの依頼があった事例を紹介する。

【JN-07016 連絡メール】

○○○○大学附属病院放射線科 ○○○○先生
CC : ○○○○大学附属病院小児科 ○○○○先生
JNBSG 臨床試験

神経芽腫登録番号 JN-07016

登録日 2007 年 10 月 3 日

患者 2 歳 7 ヶ月 女

原発部位 : 右副腎

転移巣 : 骨・骨髄

INSS ステージ : 4

○○○○大学附属病院小児科 ○○○○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。

【JN-07016 相談メール】

国立成育医療センター

正木 英一 先生

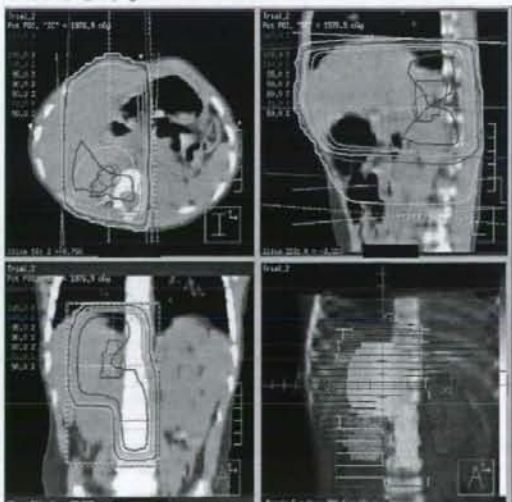
JNBSG 登録番号 JN-07016 の放射線治療計画について質問があります。

ガイドラインに従い、導入化学療法後 (術前) の残存腫瘍床 + 1.5cm margin および初診時腫大 LN を CTV としています。(骨転移巣は消失しています。)

4 門照射と前後対向の 2 通りの治療計画および DVH を添付いたしました。

肝への照射体積が大きいのですがいかがでしょうか?

ご意見、ご指導を頂きたく、よろしく願いいたします。



【JN-07016 アドバイス・メール】

○○○先生

右副腎原発腫瘍において、先生がご指摘の肝臓への照射線量の問題点があります。そこで、放射線ガイドラインでは下記の文章にて注意を呼びかけております。

「7.6.4 標的体積に関するプロトコール

(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。」

これを勘案して、CTV の設定にマージン 1.5cm を厳守する必要はありません。腫瘍巣（導入化学療法で縮小し、二次的手術にて完全摘出できていれば。）に、ある程度マージンを小さく取り、95%領域で GTV が確保できていれば良しとする。これにより肝臓の照射範囲を小さくし、「肝臓の 1/2 以上には 19.8Gy を超えないようにすること（ウィルムス腫瘍のガイドライン）」という規定を参考にする必要があります。

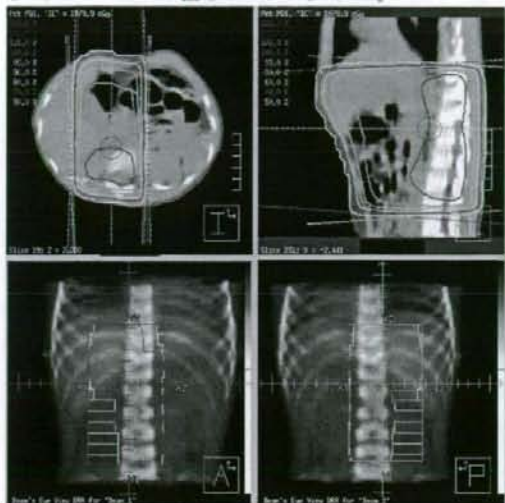
リンパ節転移範囲は頭尾側は初診時の転移範囲を、左右側は化学療法で縮小した範囲を GTV とすべきですので、これで良いと考えますが、初診時の CT を再度検討して下さい。通常は横隔膜脚を超えて下縦隔へ、また腹部大動脈分岐部を超えて総腸骨動脈領域へのリンパ節転移が認められることが多いので、ご注意下さい。

【JN-07016 返信メール】

国立成育医療センター
正木 英一 先生

ご指導頂きありがとうございます。

手術では完全摘出されており、LN も縮小して手術時には同定できなくなっていたので、腫瘍床の CTV margin を 1.5cm→5mm に変更して計画し直しました。（添付ファイル）初発時の LN は腹腔動脈から総腸骨動脈分岐までのレベルに留まっていた。



このようなコンサルテーション・システムを用いて、小児がん放射線治療のアドバイスをを行い、治療研究の実施に際して放射線腫瘍医が放射線治療ガイドラインを理解し、プロトコール遵守できる体制構築を行っている。

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（晩期合併症）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中核施設が必要であることが、アメリカの多施設共同研究におけるプロトコール集にも記載されている。

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」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あ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することを運営委員会にて承認を受け、その情報を登録施設放射線腫瘍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腫瘍医が症例の 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、多くの相談が寄せられるようになった。

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いる。

その記載によると、「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腫瘍医は極めて少ない。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、全国の放射線腫瘍医に承認して頂いた。

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」の放射線ガイドラインを策定し、

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 (コンサルテーション・システム) を構築した。その結果、神経芽腫に対する放射線治療法の相談が多く寄せられ、その中で放射線治療ガイドラインの不備を修正する必要があることが判明した。

その放射線治療ガイドライン修正とは、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具体的な指示、リンパ節転移への照射範囲の設定の具体的な指示、および肝臓・腎臓への照射線量限度の考え方に関してである。

これらを JNBSG 研究会等で JNBSG 参加施設へ伝達し、プロトコール遵守ができるよう講演活動および広報活動を行った。

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: 小児 II. 神経芽腫. 2008 放射線治療計画ガイドライン. pp283-286. 日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、(社)日本医学放射線学会編、日本放射線科専門医会・医会発行 2008.4.1.

2. 学会発表

- (1) 正木英一: JNBSG 放射線治療委員会報告. JNBSG 平成 20 年度運営委員会. 2008.5.10.東京
- (2) 正木英一: JNBSG 放射線治療委員会報告. JNBSG 平成 20 年度運営委員会. 2008.9.13.東京
- (3) 正木英一: JNBSG 放射線治療委員会報告. 第 4 回 JNBSG 総会・研究会. 2009.1.24.東京
- (4) 正木英一: 放射線治療による晩期合併症. Childhood Cancer Survivor 特別講演会. 2008.6.29.東京

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

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

ページ		修正前	修正後
試験計画書(本文)			
45	(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。	GTV は腫瘍切除直前の理学的所見や CT・MRI 所見により定められ、切除術にて確認される肉眼的または触知しうる病変を参考にする。すなわち、stage 3/4 症例では、寛解導入化学療法後の遅延一期的手術前あるいは二期的手術前、手術が行われていない症例では大量化学療法前、stage 2 の MYCN 増幅例では、一期的手術前の評価を参考にする。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。
46	(5) 体積の減量:	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 照射することは肝臓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理解を取っておく必要がある。	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 照射することは肝臓障害(veno-occlusive disease)を来す危険性が高く、これを行うべきではない。肝臓の 50%以上は 9Gv、25%以上は 18Gy を照射すべきでない。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理解を取っておく必要がある。なお、健側腎臓の 50%以上は 8Gv、20%以上に 12Gv 以上照射すべきではない。
46-47	(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(頭尾側方向)に対して放射線治療を受けなければならない。
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。

分担研究課題：組織学的リスク診断および小児がん医療体制に関する検討

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所副所長

研究要旨

神経芽腫のリスク評価のうちで重要な組織学的診断と遺伝子診断の関連の観点から、過去に診断された症例について正確かつ最新の分類に基づく病理診断を確定する作業を開始した。過去に遺伝子診断された症例の多くは、1) 古い組織学的分類に従った診断であった、2) 施設診断であった、という状況が判明した。そこで、専門病理医により、最新の分類に従って新たに診断を行うこととした。そのために、ひとつの病院から提出された症例に限定し、遺伝子診断用に提出された症例が提出元の病院病理医の記録にあるか否かを調査したところ、すべての症例で確認ができた。また、組織標本の準備も完了した。

A. 研究目的

神経芽腫の組織学的診断と遺伝子診断を連結し、治療反応性等と比較することにより新たな層別化指標の開発を促進させることを目的とする。また、過去に治療を受けた神経芽腫患者のフォローを行う場合の基礎情報とすることを目的とする。

B. 研究方法

1) 遺伝子診断を受けた神経芽腫症例の病理診断情報

神経芽腫の遺伝子診断を専門に実施している施設に送付された病理診断情報を調査した。

2) 診断依頼施設における病理診断情報

上記1)の情報に基づき、ひとつの病院をモデル的に選び、遺伝子診断を受けた症例が提供元施設の病理診断科に登録されているか否かを検討した。

(倫理的配慮) 本年度の検討は、すでに遺伝子診断が実施された症例について、診断依頼施設の病理医への問い合わせと施設からの確認の連絡のみである。診断依頼施設の病理医へ送付した資料は、すでに診断結果を臨床医に個別に送付済みの約150例について情報を一括してファイルにした

ものである。氏名、生年月日、住所、電話番号等の情報は一切無く、施設元の臨床医が発行した匿名化番号、年齢、性別、診断日、診断依頼日、施設病理診断名、施設名等である。従って、今回の検討の範囲では倫理的な配慮は必要ないと判断した。なお、今後、より詳細な検討が必要となった場合は、関係する施設における倫理審査を経て承認の下に実施する。

C. 研究結果

1) 遺伝子診断を受けた神経芽腫症例の病理診断情報

遺伝子診断を目的として、神経芽腫患者検体が特定の遺伝子解析施設に送付された件数は1,500件を超えていることが判明した。病理診断を検討したところ、ほとんどが Neuroblastoma (NB) unfavorable histology あるいは NB favorable histology のいずれかの診断名であった。

2) 診断依頼施設における病理診断情報

そこで、比較的多数の症例を送付してきた施設をモデル的に選び、遺伝子解析施設に送付されてきた情報で、送付元施設の病理医が個々の症例について病理診断科において確認できるか否かを調査した。当該施設からは過去に約150例の検