

体が送付されており、それらの遺伝子診断結果は提出した臨床医に個々に返却されている。今回は、これらの約150症例の情報をまとめたリストを臨床医ではなく病理医に送付し、施設病理医の病理診断症例リストで個々に対応が確認できるか否かの検討を実施していただいた。その結果、全例で確認できた。また、診断に用いた病理標本の存在も全例で確認できた。

#### D. 考察

各種の中央診断が有機的に関連を持ちながら機能し始めたのは、多施設共同臨床試験の枠組みが機能し始めた最近のことであり、過去には遺伝子診断、病理診断、その他診断など個別に依頼していた。従って、例えば、今回調査対象にした遺伝子診断症例には、施設病理医の診断のみが添付されておりかつ古い分類を採用している。

近年の急速な学問の進歩により疾患概念は著しいスピードで変化している。前向き研究では、これらの進歩を速やかに反映できるシステム作りを目指すべきだが、過去の症例に対する後向き研究では、複数の診断情報を連結させることは大変困難で時間と労力を必要とする。

しかしながら、過去の蓄積を現在に生かすことは、わが国における疾患の病態を正確に把握することにつながり、将来につながる成果となりうる。

このような観点から、過去に診断された神経芽腫症例について、遺伝子診断結果を最新の組織学的分類による病理診断に連結させる試みを始めた。問題となる点は、遺伝子診断用検体は手術直後に病理診断科を経ず、臨床医が直接遺伝子解析施設に送付する機会が多いと予想されることであり、施設の病理診断結果とスムーズに連結できるかどうかの不確定な要素がある。

今回、過去に150例以上の検体を提出している大規模な小児専門病院をモデルとして検討した結果、すべての症例で施設の病理診断情報と連結できた意義は大きい。

来年度以降は、専門病理医による症例レビューを上記病院で実施し、最新の分類による診断を決

定する予定である。なお、その際、倫理指針に則り必要な場合は倫理委員会に審査を依頼し、その承認の下に実施する。

#### E. 結論

過去に遺伝子中央診断を実施した神経芽腫症例について、特定の施設から提出された約150例について、施設病理医に照合を依頼したところ全例で照合が可能であった。また、診断に使用した病理標本の存在も確認できた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Katagiri YU, Sato B, Miyagawa Y, Horiuchi Y, Nakajima H, Okita H, Fujimoto J, and Kiyokawa N. The detergent-insoluble microdomains, rafts, can be used as an effective immunogen. *Glycoconjugate J.* 25(6):495-501, 2008.

Nakata Y, Kondoh K, Fukushima S, Hashiguchi A, Dua W, Hayashia M, Fujimoto J, Hata J, and Yamada T. Mutated D4-guanine diphosphate-dissociation inhibitor is found in human leukemic cells and promotes leukemic cell invasion. *Exp Hematol.*, 36(1):37-50, 2008.

Kikuchi A, Mori T, Fujimoto J, Kumagai M, Sunami S, Okimoto Y, and Tsuchida M. Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B 9604 protocol. *Leukemia and Lymphoma.* 49(4):757-62, 2008.

Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU,

Fujimoto J, Hata J, Umezawa A and Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol. Cell Biol.* 28(7):2125-37, 2008.

Tsuji Y, Kogawa K, Imai K, Kanegane H, Fujimoto J and Nonoyama S. Evans syndrome in a patient with Langerhans cell histiocytosis: possible pathogenesis of autoimmunity in LCH. *Int. J. Hematol.* 87(1):75-77, 2008.

Nonomura C, Kikuchi J, Kiyokawa N, Ozaki H, Mitsunaga K, Ando H, Kanamori A, Kannagi R, Fujimoto J, Muroi K, Furukawa Y, Nakamura M. CD43, but not P-selectin glycoprotein ligand-1, functions as an E-selectin counter-receptor in human pre-B-cell leukemia NALL-1. *Cancer Res.* 68(3):790-9, 2008.

Saito Y, Miyagawa Y, Onda K, Nakajima H, Sato B, Horiuchi Y, Okita H, Katagiri YU, Saito M, Shimizu T, Fujimoto J, Kiyokawa N. B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells. *Immunology.* 125(4):570-90, 2008. Epub 2008 Jun 6.

Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. *Ann Oncol.* 20(1):166-74, 2009. Epub 2008 Aug 20.

Shiozawa Y, Takenouchi H, Taguchi T, Saito M, Katagiri YU, Okita H, Shimizu T, Yamashiro Y, Fujimoto J, Kiyokawa N. Human Osteoblasts Support Hematopoietic Cell Development in vitro. *Acta Haematol.* 120(3):134-145, 2008.

Epub 2008 Nov 28.

Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15 to 29 years, 1970-2006. *Ann Oncol.*, in press. [2009 Jan 15 Epub ahead of print]

藤本純一郎, 堀江 弘. 小児腫瘍のグループスタディーと病理. *病理と臨床*, 26(9):969-974, 2008.

2. 学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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局所治療の時期を化学療法終了後に実施する新たな臨床試験計画を作成した。同時に次期試験の予備的試験として新たな化学療法レジメンと大量化学療法レジメンのパイロット試験を計画した。さらに2nd line 治療、ひいては1st line 治療の新規開発に資するデータとするため、高リスク神経芽腫再発例の治療実態、転帰の後方視的調査を行うことを計画した。このように未だ5年無進行生存率が40%前後に留まる予後不良の疾患である高リスク神経芽腫に対する長期的な治療開発のスキームを作成した。

**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**

班会議において高リスク神経芽腫の予後の改善を目標とした治療開発計画を作成し、実行する。

**(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。なお、すべての臨床試験は施設 IRB の承認を受けた施設からのみ登録を受け付ける。

**C. 研究結果**

本研究班では現在、寛解導入療法後に局所療法を行い、その後自家造血幹細胞救援併

用大量化学療法(MEC 療法)を行う臨床試験が行われており、すでに登録を終了している。これによる5年無進行生存率は40%前後と見積もられているが、決して満足のいくものではない。そこで局所療法を最後にもってくることで寛解導入療法から大量化学療法による地固め療法まで休薬することなく治療することで生存率の向上を図ることを計画した。現在、治療計画書の作成中である。同時に寛解導入療法および大量化学療法の有効性と安全性を高めることを目的として、それぞれの新たなレジメンを作成した。それを検証するためのパイロット試験の計画書を作成中である。

高リスク神経芽腫に対する2nd line 治療は定まったものではなく、またわが国における再発例の治療実態や予後も明らかではない。医療実践として一部でイリノテカンやノギテカンなどの未承認薬の使用や同種移植が行われているのが学会発表などで見聞されるにすぎない。そこで再発例の治療の実際や転帰について

調査することを計画した。このような点を明らかにすることで2nd line 治療については1st line 治療計画の策定に資することが可能と考えられる。

#### D. 考察

本疾患が希少であることを考えると、パイロット試験、引き続き第II相試験を繰り返して行っていくことで治療開発を行わざるを得ない。そのため、優れた発想と根拠に基づく試験計画の策定、および長期的な治療開発を行っていくことが必要である。

#### E. 結論

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。今回の研究で本疾患に対する戦略的治療開発が可能になると思われる。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Namba N, Mushiake S, Hara J, Ozono K. Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital. *Endocr J* 2008;55:1055-63.
2. Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, Yoneda A, Osugi Y, Kobayashi Y, Fukuzawa M, Hara J. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic

chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:439-50.

3. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:142-4.
4. Tsutsui A, Ohno Y, Hara J, Ito Y, Tsukuma H. Trends of centralization of childhood cancer treatment between 1975 and 2002 in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:127-31.
5. Isegawa Y, Hara J, Amo K, Osugi Y, Takemoto M, Yamanishi K, Fukunaga R, Shibata M, Ohshima A, Horiguchi Y, Sugimoto N. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol*. 2009;44:15-9.
6. 楠木重範、滝沢祥子、時政定雄、橋井佳子、太田秀明、米田光宏、福澤正洋、草深竹志、原 純一、大藁恵一 再発 Wilms 腫瘍2例に対する大量化学療法 小児がん学会誌 2008;45:61-65.

#### 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。さらに保険診療制度で小児がん治療体制が整備された施設を認定し、その施設でのみ治療可能にする必要がある。その上で、診断、薬物療法、手術療法、放射線療法、各種有害事象等への対応方法を統一しなければ目的とする均てん化はありえない。

**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「集約化・均てん化」が目指されている。成人がん領域では「均てん化」、すなわち、全国どこでもがんの標準的な専門医療が受けられるよう、医療技術などの格差是正を図ることに向けた取り組みを推進することが、政府のみならず、医療関係者や研究者、教育機関の重要な課題となってきた。具体的方策としては以下の5項目が検討さ

れている。

1. がん専門医等の育成。
2. がんの早期発見に係わる体制等の充実。
3. 医療機関の役割分担とネットワークの構築。
4. がん登録制度。
5. 情報の提供普及。

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の方針で「集約化・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。極論すれば、全国で年間100例程度の進行神経芽腫例を一つの病院に集めて治療する方法が、医療費の投資効率および治療効率が最も高いがん治療政策である。ましてや、神経芽腫よりもはるかに症例数が少ない他の固形腫瘍であれば、個々の施設で専門家の養成は不可能である。

現実には患児・家族が異動できる範囲が限られているため、小児がん領域においても「集約化・均てん化」への取り組みは重要である。総合医療である小児医療の観点から考えると、小児科・小児外科のみならず院内の他科・診療部との連携が欠かせない。

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「集約化・均てん化」を目指している。「集約化」と「均てん化」という目標は、内容的には相反する項目であるが、限られた医療資源の中で、どのように効率的な「集約化・均てん化」を計画するかが重要である。そのためには、まず医療施設の現状の把握が必要と考え調査を実施した。

## B. 研究方法

①基準設定：成人領域と同様にかん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が必要と思われるので、小児がんの診療に当たる医療機関が満たすべき要件として以下の基準を設定した。

- a. 小児科と小児外科の連携がとられている。(定期的な tumor board が開かれている。)
  - b. 症例により臨床各科(整形外科、脳外科、耳鼻科、泌尿器科、眼科、放射線科など)との連携が容易に出来る。また小児腎臓専門医、小児循環器専門医などとの連携が可能である。
  - c. 放射線診断・治療部門、病理部門に小児がん担当者がいる。
  - d. 放射線治療・診断、病理・遺伝子診断について院外にもコンサルテーションシステムを持っている。
  - e. 臨床試験や治験に積極的に参加するまたその体制がある。
  - f. 小児がん登録を確実に行う。
  - g. 小児がん専門医が診療に従事している。小児がん専門医の研修指導体制が整っている。
  - h. 長期フォローの体制が整っている。
  - i. 院内学級・保育、宿泊施設など患者のQOLに関わる体制が整っている。
- ②対象施設：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

ブ(JNBSG)に参加している施設、小児がん学会員の所属する施設、小児腫瘍科・小児外科を標榜する診療科を対象とした。

③方法：前述の基準を問うアンケートを発送して小児がん診療の現状を調査した。アンケートは、平成 20 年 7 月に発送し、施設名は無記名とし、同年 8 月末までの返送分を解析対象とした。解析は、各設問の単純集計を行い、重要と思われる項目についてクロス集計を行った。また、前述した小児がん診療体制については、各要件 (a-i) の設問も項目を満たした場合を 1 点とカウントして施設の点数化(最高で 43 点)を行った。

### C. 研究結果

アンケートは、280 施設に投函し、回答を得られた施設は 164 施設で、回答率は 58.4%であった。大学附属病院、小児専門病院またはがんセンター等設は 106 施設で、約 65%を占めた。各地区の小児医療中核病院と思われる施設にアンケートを行ったが、JNBSG に参加していない施設も 53 施設 (32.3%) みられた(無回答は 6 施設)。164 施設中、年間新規固形腫瘍患者発症数が 0 名は 26 施設 (15.9%) あった。これらの施設を除いた 123 施設が常時小児がん診療に携わっていると仮定した。

日常的に小児がん診療に携わっている 123 施設で、年間新規固形腫瘍患者発症数 5 名未満、5 名以上 10 名未満、10 名以上は、それぞれ、68 施設 (55.3%)、34 施設 (27.6%)、19 施設 (15.4%) であった。年間新規固形腫瘍患者発症数は延べ 683 名であったが、内訳は、年間新規固形腫瘍患者発症数 5 名未満の施設、5 名以上 10 名未満の施設、10 名以上の施設で、それぞれ、136 名 (20.0%)、228 名 (33.4%)、319 名 (46.7%) であった。

各診療施設の点数化については、35 点以上で、がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると便宜的に判断した。東京都以外の都道府県では年間新規固形腫瘍患者発症数の多い施設(特に年間 10 名以上の施設)に、がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると思われた。一方、東京都では年間新規固形腫瘍患者発症数の少ない施設でも、がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されている施設がみられた。

### 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成績としてもたらされる神経芽腫では、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。しかし、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。また、各地区の小児医療中核病院と思われる施設にアンケートを行ったが、JNBSG に参加していない施設も 53 施設 (32.3%) みられた。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ろう。

年間新規固形腫瘍患者発症数 5 名以上の施設が、わが国で発症する延べ 683 名中 547 名 (80.1%) の診療を行っていた。この、約 8 割の患者の診療に携わる施設は 53 施設であった。このことは、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、および小児専門病院であり、患者が集中しており、すでに医療資源の集約化は都道府県単位では、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。しかし、これらの施設で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う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。

また、大規模病院が多い都市部（特に東京都）においては、小児がん患者が分散して大規模医療機関に受診するため、各施設の患者数は地方の大学病院等に比べて少ないことが推測さ



れた。都会だから患者数が多いのではなく、また経験が積めるのではない分野であることが判明した。将来的には最高で都道府県に一つ程度の小児がん治療施設認定を行い、その施設だけで治療することが医療経済的にも有効な手段であると考ええる。

今回は、医療施設に対するアンケートの検討を行ったが、理想とする小児がん診療のための現状把握は、医療サイドの検討のみでできるものではない。患者サイドからの現状把握も重要である。そのために、現在、「真部班」(研究課題名:「平成20年度厚生労働科学研究費補助金」がん臨床研究事業働き盛りや子育て世代のがん患者やがん経験者、小児がんの患者を持つ家族の支援の在り方についての研究(課題番号 H20-がん臨床一般-001))および「がんの子供を守る会」と共同で小児がん経験者を対象としたアンケートを作成中であり、平成21年度に施行予定である。

#### E. 結論

症例数が限られる小児がん治療には、専門医療資源の「集約化・均てん化」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、将来的な施設認定に結びつけ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 福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門長

研究要旨：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。低リスク群神経芽腫に対する臨床研究は、Image Defined Risk Factor (IDRF) に基づく手術適応の判断と治療反応性に応じた化学療法の強度変更により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。

#### A. 研究目的

低リスク群神経芽腫患者に対して治療関連合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることを目的とした標準治療を開発することである。

#### B. 研究方法

本邦におけるマスキリ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

対象：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。

外科療法：基本的な治療方針は手術のみであり、手術後の残存腫瘍に対して化学療法を行う場合と、手術後は残存腫瘍があっても化学療法は行わず、再発後に化学療法を追加する場合が海外から報告されている。いずれの報告においても 3 年又は 5 年生存率は、88~100%と極めて良好であった。本邦における主にマスキリング発見例を対象とした乳児神経芽腫治療プロトコル 9405 研究および 9805 研究の治療成績は低リスク群のいずれの病期においても極めて良好な結果であり、5 年生存率 94.4~100%であった。

一方、手術関連合併症に関してはヨーロッパにおける LNESG1 研究では、限局性腫瘍に対する初回手術関連合併症は 518 例中 45 例(8.7%)に出現し、ドイツの GPOH NB97 研究では限局性腫瘍 366 例中 70 例(19%)に手術関連合併症を認めている。本邦における乳児神経芽腫プロトコルの成績では 590 例中手術関連合併症は 49 例(8.3%)、手術+化学療法合併症は 55 例(9.3%)に認められた。また、ケベック州で行われたマスキ

リーニング発見例 45 例中 11 例 (24%) に合併症が報告されており、この 11 例中 8 例 (18%) は手術のみの合併症と判断される。これらの合併症の中には、手術後死亡をはじめ腎萎縮、消化管閉塞、血栓症など重篤なものも含まれていた。

本研究においては、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。限局性神経芽腫に対して、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、手術関連合併症が増加するとの報告がなされている。このため、初回画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価方法として Image Defined Risk Factor (IDRF) という概念が国際的に提唱されている。本研究においても、IDRF に基づいて初期手術の適応を判定することとする。つまり全症例において、初期手術前に造影 CT または MRI を撮影し、IDRF の判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定する。

化学療法：低リスク群に対する化学療法は術後に残存腫瘍が認められた場合か、再発が認められた場合に行われることが一般的である。欧米では CDDP、VP-16 を含む比較的強力な化学療法が行われ、grade 3,4 の血液毒性が 33~53% に認められており、感染症による治療関連死も報告されている。このため基本治療は、18 ヶ月未満例においては、乳児神経芽腫プロトコール 9405, 9805 で採用した VCR+CPA を使用し、治療反応性により CPA の増量と THP-ADR の併用を行うという同様の治療方針とする。18 ヶ月以上例に対しては、治療の反応性によって、さらに治療強度を上げる目的で、CPA の 2 段

階増量と CBDCA を併用するレジメンを使用する。欧米で頻用されてきた VP16 は 2 次がんの危険性があるため、また CDDP は腎毒性と聴力毒性のために使用しない方針とした。

放射線療法：放射線照射は標準的治療としては使用されないが、stage 4S における発症時の肝転移による腹部圧迫により循環障害、呼吸障害が認められる場合に緊急対策として使用する。

#### 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 3 年全生存割合と有害事象発生割合を評価項目とした観察研究として行うことが適切であると考えられる。

#### E. 結論

低リスク群神経芽腫に対する臨床研究は、IDRF に基づく手術適応の判断と治療反応性に応じた化学療法の強度変更により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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文発表)

1. Hakozaiki M, Hojo H, Kuze T, Tajino T, Yamada H, Kikuta A, Quzman SJ, Kikuchi S, Abe M. Primary rhabdomyosarcoma of the sacrum: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*, 37, 683-687, 2008

2. Tsurusawa M, Taga T, Horikoshi Y, Ogawa A, Kikuta A, Kanegane H, Matsushita T, HYAKUNA N, Shimomura Y, Ohshima K. Favorable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by short-term ALL-like regimen: A report on the NHL960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma*, 49, 734-739, 2008.
3. Fukushi D, Watanabe N, Kasai F, Haruta M, Kikuchi A, Kikuta A, Kato K, Nakadate H, Tsunemitsu Y, Kaneko Y, Centrosome amplification is correlated with MYCN amplification, in neuroblastoma tumors. *Cancer Genet Cytogenet*, 188, 32-41, 2008.
4. Kawakami Y, Ohtsuka M, Kikuta A, Yamamoto T, Multiple Morphea-like lesions associated with chronic graft-versus-host disease after cord blood transplantation. *Acta Derm Venereol*, 89, 86-87, 2008.
5. 清水裕史、伊勢一哉、山下方俊、菊田敦、北條 洋、後藤満一、Oncologic emergency を呈した新生児神経芽腫の1例。日小外会誌、44 : 599-604、2008.
6. 菊田 敦、小児生活習慣病 : L.小児固形腫瘍、松下竹次・萬 弘子編、メジカルフレンド社、東京、66 - 71、2008.
7. 菊田 敦、医療電子教科書 MyMed : 顆粒球減少症 (好中球減少症)、五十嵐 隆編、マイメド社、東京、2008.
8. 菊田 敦、周産期・新生児の輸血治療 : 臍帯血移植、大戸 斉・大久保光夫編、メジカルビュー社、東京、189 - 194、2008.
9. 菊田 敦、大戸 斉、特集 : 合成ステロイド、移植免疫、66(1),148-155、2008.
- (学会発表)
1. 菊田 敦、新しい顆粒球輸血療法ーエビデンスに基づいた臨床応用と今後の課題ー、第56回輸血・細胞治療学会総会、福岡、2008.4.25
2. 菊田 敦、小児の血液疾患、平成20年度東北臨床検査技師研修会、福島、2008. 6. 7
3. 菊田 敦、当院における小児がんの治療体制、第102回緩和医療研究会、福島、2008. 11.11
4. 菊田 敦、新しい顆粒球輸血療法 - 適正な臨床応用をめざして - 第50回小児血液学会、千葉幕張、2008.11.15
5. 菊田 敦、顆粒球輸血の適正な臨床応用、第90回近畿血液学地方会、神戸、2008.11. 20
6. 菊田 敦、小児がんの基礎知識 - 成人がんと小児がんの違い -、第2回磐梯熱海オンコロジーセミナー、磐梯熱海、2009.2.8
- 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 固形腫瘍科 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、進行神経芽腫の治療率は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、自家造血幹細胞救援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、自家造血幹細胞救援を併用した 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

## 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。その後、新規参加施設を含めて倫理審査が終了した67施設で、試験が行われ、平成21年1月9日の時点で44例の症例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。また、遅延局所療法臨床試験および本臨床試験の施行中に発生した有害事象を検討し、大量化学療法レジメンの減量規定の修正が2008年6月に行われた。

- 1) 腎機能低下および骨髄抑制に対し、CDDPを25→20mg/m<sup>2</sup>×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
- 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の後に設定し、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
- 7) MEC療法において、腎障害に応じたメルファランの減量規定を新たに設けた。

## 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

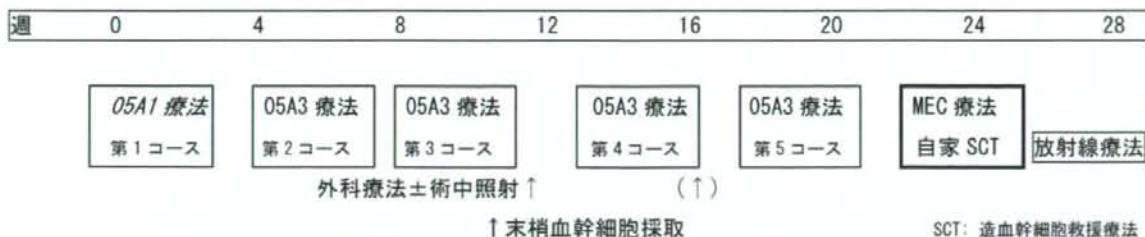
## G. 研究発表

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 <sup>®</sup> (CPA)	1,200 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルピシン (THP)	40 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /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 <sup>®</sup> (CPA)	1,200 mg/m <sup>2</sup> /日	第1,2日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルピシン (THP)	40 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /日	第1-5日	24時間持続点滴

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・治療法の開発に関する研究

分担研究：低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

分担研究者 菊地 陽 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

研究要旨

中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

A. 研究目的

神経芽腫の中間リスクに分類される症例に対する標準治療確立のため、全国規模の臨床試験が必要であり、その研究計画を策定する。

B. 研究方法

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)内に低・中間リスクグループの治療に関する作業部会を設け、そこで臨床試験の計画策定を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験開始にあたっては登録の際に十分な説明同意を行い、臨床情報や検体の送付は匿名化して行い、人権保護に留意する。

C. 研究結果

いままで計11回の作業部会の会議とメールカンファレンスを行い、臨床試験の策定を行った。諸外国及び本邦のデータから中間リスク群の症例の生存率は60-80%と考えられた。リスク分類はいずれもMYCN遺伝子増幅(-)で、病期3 12か月以上の良好組織群、病期3 12-18か月の不良組織群、病期4の12か月未満、病期4の12-18か月 DNA index >1、病期4sの不良組織群/DNA index =1と決定した。手術療法の際には画像所見から手術危険性を評価するImage Defined Risk Factor (IDRF)を用いて手術合併症の軽減を目指すこととした。化学療法は病期3、病期4で層別化して施行することとし、病期3ではcyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), carboplatinum (CBDCA)を用いた初期治療を行い、病期4にはCPA+VCR+pirarubicin, cisplatinumを併用した初期治療を行うこととした。

D. 考察

中間リスク群は過去の症例集積から年間発症数が限局例で10例、進展例で5.5例と推計される。統計学的な考察から期待成功率85%、精度15%の試験を行うにはそれぞれ22例が必要であり、脱落例を見込むと25例が予定登録数となる。従って研究期間としては登録期間として4.5年、観察期間として2年の計6.5年が想定されている。

E. 結論

神経芽腫の中間リスク症例に対する標準治療確立のため、全国規模の臨床試験計画書の作成を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
別添の通り
2. 学会発表  
なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## 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：標準的治療の確立と均てん化に関する検討

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長

### 研究要旨

小児がん医療の均てん化を進めるため特に医療機関の役割分担とネットワークの構築を計ることが重要である。本年度は均てん化の観点よりの小児がん医療の現状を把握するためアンケート調査を施行し解析をおこなった。

### A. 研究目的

成人がん領域では「均てん化」-全国どこでもがんの標準的な専門医療が受けられるよう、医療技術などの格差是正を図ること-に向けた取り組みを推進することが、政府のみならず、医療関係者や研究者、教育機関の重要な課題となっている。一方小児がん領域においても「均てん化」への取り組みの重要性は同様と思われる。具体的方策のうち、当班会議では特に医療機関の役割分担とネットワークの構築に相当する部分に重点をおき小児がん医療提供体制の充実を目指していきたいと考えている。本年度は均てん化の観点よりの小児がん医療の現状を把握するためアンケート調査を施行し解析をおこなった。

### B. 研究方法

対象：全国の小児がん診療施設(小児科、小児腫瘍科、小児外科)280施設に平成19年度に報告済みの内容のアンケート調査を施行した。  
方法：回答を得られたものに対して1)各設問に対する単純集計。2)重要項目に対するクロス集計。3)施設要件による各施設の点数化を行った。

### C. 研究結果

投函数280施設内164施設より回答があり回答率は58.6%だった。164施設中小児固形癌の診療実績のある123施設から得られた回答を解析した。

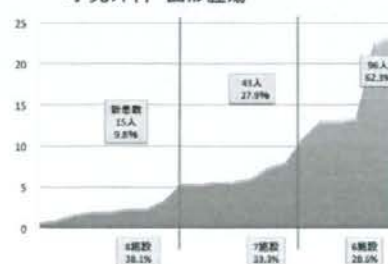
### ①固形腫瘍年間新規患者発症数別の施設割合

新患者数	小児科系	小児外科	その他	合計	割合(%)
0	24	4	0	28	22.8%
≤1	46	3	0	49	39.8%
≤2	17	7	0	24	19.5%
≤3	8	4	0	12	9.8%
≤4	2	0	1	3	2.4%
≤5	1	2	0	3	2.4%
>5	2	1	1	4	3.3%
合計	100	21	2	123	100.0%

### 小児科系 固形腫瘍

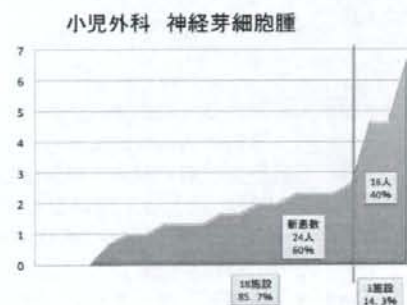
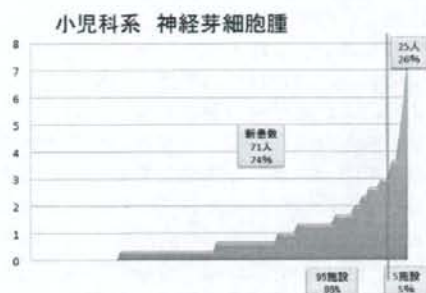


### 小児外科 固形腫瘍



②神経芽腫年間新規患者発症数別の施設割合

新患者数	小児科系	小児外科	その他	合計	割合(%)
≤1	17	2	0	19	15.4%
≤2	18	3	0	21	17.1%
≤3	13	2	0	15	12.2%
≤4	9	1	0	10	8.1%
≤5	3	0	0	3	2.4%
≤10	27	7	1	35	28.5%
≤20	9	4	0	13	10.6%
20<	4	2	1	7	5.7%
合計	100	21	2	123	100.0%



③施設要件と年間新規患者数

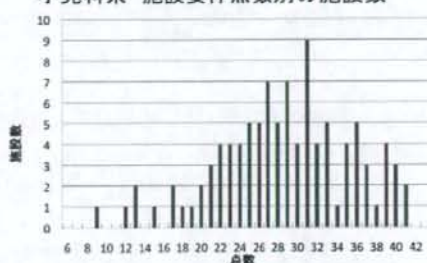
以下に示す要件を満たしているか否かによって各施設の点数化を行った。

- 小児外科(或いは小児科)との小児がん検討会・・・5点
- 化学療法・大量化学療法・外来化学療法・同種移植の施行・・・4点満点
- 術中照射・・・1点
- 臨床各科との協力・・・11点満点
- 臓器別専門医の協力・・・7点満点
- 病理・放射線診断・治療の協力・・・3点満点
- 病理・遺伝子・放射線治療の院外支援体制・・・3点満点
- 臨床試験・治験への参加・・・3点満点

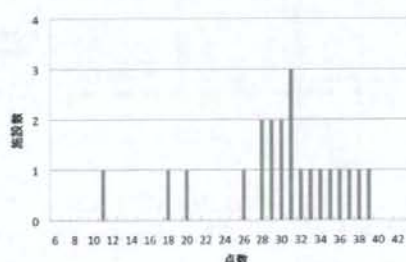
- 小児がん登録への参加・・・1点
- 長期フォロー体制整備・・・1点
- トータルケアの体制整備・・・4点満点

合計 43点満点

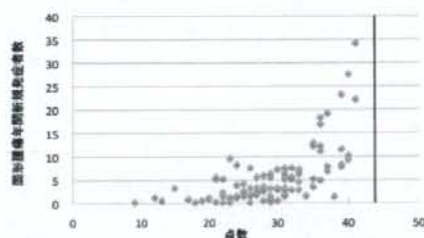
小児科系 施設要件点数別の施設数



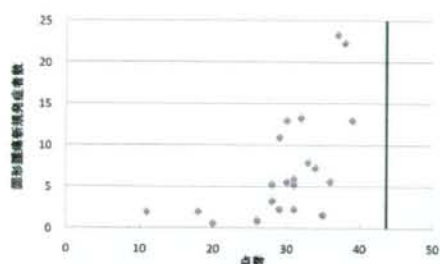
小児外科 施設要件点数別の施設数



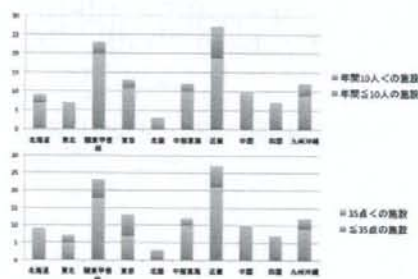
小児科系  
施設要件点数と固形腫瘍新規患者数



小児外科  
施設要件点数と固形腫瘍新規患者数



④ 年間新規患者数別・地域別施設数と施設要件点数別・地域別施設数



#### D. 考察

結果の①においては、例えば小児科系の年間新患数 5 例以下の施設が全体の 60%を占め、年間 10 例以上の施設が 13%にすぎない事が示された。一方新規患者数は 5 例以下の施設が全体で 22.4%を占めているにすぎず 10 例以上の施設が 43.3%の診療に当たっていた。②においては神経芽腫に於いて同様な傾向が示されている。

また③においては施設要件点数が高得点の施設が固形腫瘍新規患者数も多い傾向が伺われた。

小児がんは全てが希な疾患に当たることから比較的専門的な医療提供体制が必要と思われる。また小児医療提供体制の観点から考えると小児がん領域は所謂専門医療に属し、小児科・小児外科のみならず院内の他科・診療部との連携が欠かせないことから既存の三次医療圏単位での集約化・重点化を図り中核病院へ患児を集める事により全国レベルでの「小児がんの診療体制の均てん化」が達成されることが考えられる。

この点が二次医療圏のがん診療拠点病院にお

いて標準的な専門医療が提供できる事を目指している成人がん領域での均てん化と異なっている。

以上の観点からすると年間新規患者数 5 例以下の施設から診療圏内の中核病院への患者の集約化と中核病院の施設診療体制の充実が不可欠である。当然通院、入院の便に配慮した対策も必要となりまた北海道地区では距離的な問題で集約化・重点化が困難とされるなど地域ごとの特性や患者家族に十分配慮した施策の推進が望まれる。

④においては地域別の特徴を考察した。東京地区においては施設要件点数 35 点以上の中核病院となり得る施設が半数近くを占めているが年間 10 例以上新規患者の診療に当たっている施設は少なく比較的余裕のある診療体制がとれる可能性がある。小児がんの診療体制を全国レベルで検討する場合においても東京地区とそれ以外を別個に考察する必要性が示唆されている。

#### E. 結論

現在小児がん診療は様々な診療体制のもとで行われている。当面前核病院の備えるべき要件の提言、病診連携・病病連携の提言など小児がんの診療体制に対する医療提言を平成 21 年度中にまとめ発表する予定である。

また小児がんの診療体制に対しては患者・家族の意向も非常に重要となってくることから真部班と共同で患者・家族へのアンケート調査を行いその結果も提言に盛り込んでいく予定としている。

#### F. 健康危険情報

#### 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（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

進行神経芽腫治療における全身放射線照射(TBI)  
の有用性について

分担研究者 松本 公一 名古屋第一赤十字病院小児医療センター副部長

[研究要旨] 進行神経芽腫の予後は、超大量化学療法に自家造血細胞移植を併用した治療法の進歩により改善しつつある。しかし、現在のところ、合併症が低くかつ有効性の高い理想的な超大量化学療法は明確ではない。日本小児血液学会に登録された1歳以上stageIVの進行神経芽腫を対象として、全身放射線照射(TBI)を併用した移植前処置の有効性を検討した。TBI 前処置は非 TBI 前処置よりも無イベント生存率(EFS)に関して利点が認められ、生存率において有意差を認めないとする従来の報告とは異なる結果となった。また、現在のところ二次がんが非 TBI 群に3例発症しており、長期合併症を考慮した進行神経芽腫の治療戦略において、積極的に TBI を除外すべきという根拠は少ない可能性がある。しかしながら、TBI 使用例における成長障害、不妊などの問題も含め、今後より長期の観察と調査が必要である。

## A. 研究目的

進行神経芽腫に対する新規治療戦略の開発を目的とする。移植前処置、とりわけTBIの有効性について後方視的な解析を行い、今後の治療戦略の基礎データとすることを目的とした。

## B. 研究方法

1995年から2005年までに日本小児血液学会造血細胞移植委員会に登録された1歳以上stageIVの進行神経芽腫215例を対象とした。215例中168例が自家造血細胞移植であった。自家造血細胞移植168症例の概要を表1に示す。移植登録であるため、神経芽腫の生物学的特性(MYCIN増幅の有無、発症部位など)についての記載は不十分である。

生存解析はKaplan-Meier法により行い、2群間の比較はLog-rank testによりEFS(無イベント生存率)、OS(粗生存率)を求めた。イベントの定義は、再発、いかなる原因の死亡とした。

予後因子の解析は、Cox proportional hazards モ

デルを用いた。なお、Tandem移植は、計画的なもののみを対象とし、2回の移植のうち1回でもTBIを用いた前処置を行った場合は、TBI群として解析を行った。

## C. 研究結果

進行神経芽腫 215 例中 168 例が自家造血細胞

表1 1歳以上進行神経芽腫168例(自家造血細胞移植のみ)の概要

	All patients n=169	TBI n=43	non-TBI n=126	P
Gender(F/M)	70/99	21/22	49/77	0.285
median age at onset (y)	3.64	3.74	3.54	NS
(range)	(1.0-17.9)	(1.0-17.9)	(1.0-18.6)	
median age at SCT (y)	4.43	4.68	4.33	NS
(range)	(1.6-18.6)	(1.6-18.6)	(1.6-17.2)	
MYCN				0.102
amplified	16	3	14	
not amplified	5	2	2	
unknown	148	38	110	
Disease status at SCT				0.067
1CR	97	27	70	
2CR	4	1	3	
non CR	56	12	44	
unknown	12	3	9	
No. of SCT				0.808
single	146	38	110	
tandem	23	7	16	
Preconditioning chemotherapy				0.794
LPAM containing	150	39	111	
Others	19	4	15	

SCT, stem cell transplantation; CR, complete remission; TBI, total body irradiation  
LPAM, melphalan; NS, not significant

移植であった。自家造血細胞移植 168 例の OS は