

分担研究報告書

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「臨床試験デザインおよびデータマネージメント・再発例の治療」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

**研究要旨** 当該研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法(delayed local therapy)の早期第Ⅱ相臨床試験」および、当該研究班の第二号試験である「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第Ⅱ相臨床試験」の二つの臨床試験について、実際の臨床試験の進捗管理とデータ管理を行った。また、今後、神経芽腫に対する系統的な治療開発を行うためのデータセンターを国立成育医療センター研究所内に設置するための基礎的作業を行った。

**A. 研究目的**

ヘルシンキ宣言と臨床研究倫理指針を遵守した臨床試験を実施するためには、倫理性の確保と同様に、科学的に証明可能な仮説に基づく臨床試験計画が必須である。データセンターと生物統計家を巻き込んで仮説証明のためのデザインを行うと同時にデータ管理を最適化し、当該臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することを本研究の目的とする。

**B. 研究方法**

以下のふたつの臨床試験について、国立がんセンター内に設置した小児がんデータセンターを利用して、明確な仮説を証明するためのエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースと

した科学的な臨床試験プロトコールを作成し、専任データマネージャーによる正確なデータ管理と進捗管理を行う。

臨床試験1、「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法(delayed local therapy)の早期第Ⅱ相臨床試験」

臨床試験2、「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第Ⅱ相試験」

臨床試験データ管理については、小児がんデータセンターで定めた業務手順に従い、症例登録毎に以下の業務を行っていく。

- (1) JNBSG 登録: 神経芽腫患者が発生した際の症例登録で、これによって JNBSG 番号を発行して中央病理診断への検体送付の際の匿名化を行う。

- (2) 臨床試験への症例登録:統計ソフトウェアの SAS によってプログラムされた症例登録システムを用いて、データマネージャー2名の目視チェックとロジカルチェックの併用による正確な適格性チェックを行い、症例を登録する。
- (3) 症例登録後に、登録施設へ症例報告書を送付する。これらの症例報告書のタイムリーな送付、回収状況のチェック等の進捗管理ができる進捗管理プログラムを作成した。症例報告書には、患者背景情報、治療内容、実際に投与された薬用量およびスケジュール、有害事象、腫瘍縮小効果、転帰、等、臨床試験のエンドポイントを算出するのに必要な項目が網羅されている。
- (4) 症例報告書を回収し、必要に応じて記載内容のチェックや施設への問い合わせによる粗いデータクリーニングを行う。
- (5) 6 ヶ月に 1 度、期間内に集積された症例報告書の疑義事項について、電話による問い合わせを行い、適切な修正を依頼する(中央モニタリング)。また、登録症例の追跡調査も同時に行う。この結果を「モニタリングレポート」にまとめ、研究組織へ配布して検討を行うと共に、効果安全性評価委員会の第三者の評価を受ける。

### C. 研究結果

臨床試験の現時点での結果は、それぞれの研究代表者である当該研究班の分担研究者(麦島、熊谷)より本報告書内に記載されているので割愛する。以下、データ管理の観点から2009年1月に行ったモニタリング結果を要約する。

1. 「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法(delayed local therapy)の早期第II相臨床試験」については、予定登録症例数の68.8%にあたる11例を登録した。2008年2月2日、有効性評価がエンドポイントの閾値成功率に達する可能性が極めて少ないとの判断から、登録中断された。現在、全症例治療終了、観察継続中である。安全性の評価として、重大な医学的事象が2例挙げられ、グループ内で情報共有および検討され、いずれも治療との因果関係は否定的と考えられた。その他の有害事象プロファイルは予期される範囲内であった。
2. 「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相試験」については、2008年11月6日、最低目標登録数(40例)の登録が終了し、2009年1月9日までに44例が登録された。大量化学療法直後に発生する血管障害に由来すると考えられる有害事象が4例に発生し、効果安全性評価委員会の勧告により、2009年2月18日以降、一時登録中止となっている。

また、今後、神経芽腫に対する系統的な治療開発を行うためのデータセンターを国立成育医療センター研究所内に設置するための以下の基礎的作業を行った。

1. 症例報告書の移管
2. データベースシステムの移管
3. 新しいデータ管理者へのオリエンテーション
4. 登録手順の引継ぎ
5. 目視チェックおよびモニタリング手順の引継ぎ
6. データベース入力手順の引継ぎ

### (倫理面への配慮)

本研究では、臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則および臨床研究に関する倫理指針に従って以下を遵守する。

試験プロトコルについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

研究の第三者的監視:本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

### D. 考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性的の確保ができなかった。

この現状を打破するために、他の厚生労働科学研究費補助金の枠組みで設立された小児がんデータ

センターを利用して、明確な仮説を証明するためのエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースとした科学的な臨床試験プロトコルを作成し、専任データマネージャーによる正確なデータ管理を行うこととした。これによって、臨床試験から信頼性の高いエビデンスを創生し、複数の臨床試験を連続的に、相互の結果を受け継ぎながら行うことが可能となる。

これらの臨床試験活動によって、各施設、各専門医師間の相互評価が促進し、集学的治療体制の確立に貢献すると考えられ、短期間で小児がんの治療水準を向上させ、その成果を患者へ還元することが期待できる。

### E. 結論

「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法(delayed local therapy)の早期第Ⅱ相臨床試験」および「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第Ⅱ相臨床試験」の二つの臨床試験について、実際の臨床試験の進捗管理とデータ管理を行った。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

### 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

リアルタイム PCR 法を用いた神経芽腫分化関連遺伝子の高感度発現解析

研究分担者 菱木 知郎 千葉大学大学院医学研究院 講師

研究要旨 神経芽腫の予後判定は治療の層別化を行う上で必須である。今回、既知の予後因子である TrkA mRNA の発現を real-time PCR 法にて解析し、半定量 PCR 法での解析と比較検討した。Real time PCR 法を用いることにより、TrkA 発現量はより正確に解析できるようになり、その結果比較的予後不良である、1 歳以上症例の予後判定に有用であることが示唆された。

#### A. 研究目的

神経芽腫は生物学的・臨床的に多様性に富む腫瘍である。これまで神経分化に関連するいくつかの遺伝子が神経芽腫の予後と相関することが報告されている。今回 real time PCR 法により既知の神経芽腫予後マーカーの発現を解析し、その臨床的意義について考察した。

#### B. 研究方法

当科にて過去 20 年間に治療された神経芽腫 95 例につき、未治療腫瘍組織より total RNA を抽出し、これを鋳型に cDNA を作成した。従来行ってきた半定量 PCR (ゲル泳動による densitometry 法) real time PCR の双方にて NGF 受容体 TrkA の mRNA 発現を解析した。内在標準として、従来法では  $\beta$ -2-ミクログロブリン、real time PCR 法では GAPDH を使用した。

(倫理面への配慮)

腫瘍材料は患者のインフォームド・コンセントを得ているものを使用した。

#### C. 研究結果

乳児症例を含めた全症例 95 例の解析の結果、従来法で高発現に分類されたのは 81 例、低発現は 14 例で、Kaplan-Meyer 法による生存解析では 5 年累積生存率が高発現群で 96.3%、低発現群で 33.3%であった。 $(p=0.0001)$ 。一方、real time 法では高発現群 80 例、低発現 15 例で、5 年累積生存率は

それぞれ 98.8%、26.7%であった。双方の解析法による生存率の層別化には有意な差はなかった。

さらに、予後が全般的に良好な乳児神経芽腫を除き、1 歳以上症例と比較すると、従来法では 5 年累積生存率が高発現群で 76.9%、低発現群で 13.3%であったのに対し  $(p=0.206)$ 、real time 法では高発現群で 90.9%、低発現群  $(n=11)$  で 20.5%  $(p=0.027)$  で、real time 法による解析では 1 歳以上症例の TrkA 発現が予後に反映されることがわかった。

#### E. 結論

従来の半定量 PCR 法はサイクル数の増加に伴い増幅曲線が平定化し、必ずしも正確な mRNA 量を得られない可能性がある。今回 real time PCR 法による TrkA 高感度発現解析により、より正確な mRNA 量の評価が可能となった。その結果、1 歳以上症例の層別化が可能となることが示唆された。

#### G. 研究発表

未発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 該当せず

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：組織学的リスク診断

分担研究者 大喜多 肇 国立成育医療センター 室長

**研究要旨** 高リスク神経芽腫に対する多施設共同臨床研究における中央病理診断体制を整備し、順調に稼動した。原則として2名の中央病理診断医によるコンセンサス診断システムを導入し、中央診断医間で高い診断一致率を得た。また、中間リスク、低リスクの腫瘍に対する中央診断のあり方について検討した。

**A. 研究目的**

脳腫瘍を除いた小児固形腫瘍の中で、最も頻度が高い神経芽腫の予後を改善し、標準治療法を開発することを目的として、平成18年に日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）が発足した。その臨床試験を施行するにあたり基盤となる中央診断システム、検体センターの整備・確立を目的に研究を進めた。

**B. 研究方法**

JNBSGの高リスク神経芽腫に対する臨床試験における中央病理診断システムを整備・実施した。神経芽腫が疑われる患者が発生したとき、患者あるいは代諾者に、所定の書式にてインフォームド・コンセントを取得した上で、中央病理診断用のプレパラート（全ての部位のHE染色標本と代表的な部位の未染色プレパラート7枚）を国立成育医療センターに設置したJNBSG検体センターへ送付した。必要に応じ、免疫染色等（tyrosine hydroxylase, PGP9.5等）を行い、中央病理診断医（国立成育医療センター中川温子、神奈川県立こども病院田中祐吉、福島県立医科大学北條洋が担当）が、International

Neuroblastoma Pathology Classification（INPC）に従った診断を下した。原則として、3名の中央病理診断医のうち、少なくとも2名の合意をもって、診断とし、診断結果を検体センターより参加施設へ報告した。臨床試験不参加例、現在、高リスクのみ臨床試験が遂行されているが、中間リスク、低リスクの症例に対する中央診断のあり方についても検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験に当たってはあらかじめ参加者あるいは代諾者に対し、インフォームド・コンセントを実施した。JNBSGの中央病理診断整備・実施に当たっては、国立成育医療センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。

**C. 研究結果**

2008年12月までに、中央病理診断に登録された症例は合計67例であった。そのうち、54例がNeuroblastoma、1例がGanglioneuroblastoma, intermixed、1例がGanglioneuroma, mature、8例がGanglioneuroblastoma, nodular、2例が壊死などのため評価不可能、1例が神経芽腫外

(paraganlioma) であった。INPC 分類の Favorable histology が 6 例、Unfavorable histology が 53 例であった。3 例はクラッシュアーチクトが強い等の理由により組織学的所見が十分に得られず、免疫染色等により神経芽腫と診断はできるものの INPC 分類は不可能であった。治療後の 1 例には IPNC 分類は適用できない。なお、mitosis-karyorrhexis index は、high が 14 例、intermediate が 5 例、low が 27 例であった。一部の症例ではホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH 法を行って MYCN 遺伝子の増幅の有無を決定した。

中間リスク、低リスクに対する臨床研究における中央病理診断も高リスクに準じた形で準備中である。

#### D. 考察

JNBSG の中央病理診断システムは、順調に運用され、臨床試験遂行に必要な情報を十分発信した。また、中央病理診断医間の診断一致率も高く、コンセンサス診断が可能であった。一方、神経芽腫との診断は施設と中央診断の一致率は良好であったが、INPC 分類は神経芽腫に特有の分類であり、神経芽腫群腫瘍の発生の少ない施設では、分類が十分、浸透しているとはいえず、中央診断の必要性とともに、診断の標準化に向けた施設病理医との密接な連携を構築する必要性が考えられた。

ホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH 法は Ganglioneuroblastoma, nodular など腫瘍内で構成細胞に多様性が見られる症例では特に有効であり、今後も病理切片を用いた FISH 法も必要と考えられた。

#### E. 結論

JNBSG 高リスク腫瘍に対する臨床試験における、中央病理診断システムは順調に機能し、臨

床試験遂行に必要な情報を十分発信した。今後、中間、低リスク腫瘍に対する臨床研究においても高リスク腫瘍に準じた中央病理診断システムを導入予定である。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol Cell Biol*. 2008 Apr;28(7):2125-37. Epub 2008 Jan 22. Erratum in: *Mol Cell Biol*. 2008 Jun;28(11):3882.
- 2) Miyagawa Y, Okita H, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, Umezawa A, Kiyokawa N. EWS/ETS regulates the expression of the Dickkopf family in Ewing's family tumor cells. *PLoS ONE*. 2009 Feb; 4(2):e4634-e4645
- 3) 中川 温子, 大喜多 肇. 小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍. *病理と臨床* 2008;26(9): 938-944.
- 4) 大喜多 肇, 秦 順一. 骨関節病変のエッセンス I—腫瘍性病変—Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の臨床病理. *病理と臨床* 2009;27(2):151-155

##### 2. 学会発表

- 1) 金子 智典, 大喜多 肇, 中島 英規, 宮川 世志幸, 片桐 洋子, 清河 信敬, 藤本 純一郎, 佐藤 智典. 糖鎖ブライマー法を用いた神経芽腫に発現する糖鎖の LC-MS/MS によるハイスループット解析. 日本化学会第 88 春季年会, 東京, 3 月 26

- 日-30日, 2008.
- 2) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N. Induction of Ewing's family tumor-like characteristics in human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells by chimeric EWS/ETS proteins. The American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2008, San Diego, CA, Apr 12-16, 2008.
- 3) 大喜多 肇, 松井 淳, 中川 温子, 松岡 健太郎, 片桐 洋子, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河 信敬. パラフィン切片を用いた Chromogenic in situ hybridization による神経芽腫における MYCN 遺伝子増幅の判定. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢, 5月15日-17日, 2008.
- 4) 宮川 世志幸, 大喜多 肇, 梅澤 明弘, 藤本 純一郎, 秦 順一, 清河 信敬. Ewing's ファミリー腫瘍特異的融合遺伝子 EWS/ETS による DKK ファミリー遺伝子群の発現制御. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢, 5月15日-17日, 2008.
- 5) Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Sato T, Fujimoto J, Kiyokawa N. Human Neuroblastoma Cells are Characterized by Glycolipids Expression. Advances Neuroblastoma Research 2008, Chiba, May 21-24, 2008.
- 6) Okita H Nakagawa A, Matsui J, Matsuoka K, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J,

Kiyokawa N. Determination of MYCN Gene Amplification in Archival Neuroblastic Tumors by Chromogenic in situ hybridization. Advances Neuroblastoma Research 2008, Chiba, May 21-24, 2008.

- 7) Nakagawa A, Matsuoka K, Okita H. MYCN-Amplified Neuroblastoma with Favorable Histology. Advances Neuroblastoma Research 2008, Chiba, May 21-24, 2008.
- 8) Miyagawa Y, Okita H, Sato B, Horiuchi Y, Nakajima H, Katagiri Y, Umezawa A, Hata J, Fujimoto J, Kiyokawa N. Transcriptional regulation of Dickkopf2 by EWS/ETS in Ewing family tumor cells. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10月28日-30日, 2008.

#### H. 知的財産件の出願・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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

\* : 別刷り添付なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田 均	神経芽腫(神経芽細胞腫)		家庭の医学(第六版)	保健同人社	東京	2008	864-866
正木英一	小児Ⅱ. 神経芽腫	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	2008放射線治療計画ガイドライン	日本放射線科専門医会・医会	東京	2008	283-286
菊田 敦	小児固形腫瘍	松下竹次、萬弘子	小児生活習慣病	メジカルフレンド社	東京	2008	67-71(*)

雑誌

\* : 別刷り添付なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田 均	小児科医が見逃したくない外科系疾患：腹部固形腫瘍	小児科診療	71	669-674	2008
池田 均	小児がん登録システムの現状と展望	小児看護	31	1474-1479	2008
池田 均	18ヵ月マスキリーニングの問題点	小児外科	40	1079-1082	2008
Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, Nakagawara A	Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature	Oncogene	27	441-449	2008
Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Sugita K, Nakagawara A	ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma and induced in response to retinoic acid	Oncol Rep	19	1381-1388	2008(*)
Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamijo T	Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa up-regulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells	Oncogene	27	741-754	2008
Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, Nakagawara A	A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner	Oncogene	27	3700-3709	2008
Abe M, Watanabe N, McDonell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T	Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis	Oncology	74	50-60	2008(*)

Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A	N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma	Oncogene	27	6075-6082	2008
Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamijo T, Murakami Y, Nakagawara A	Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation	Int J Cancer	123	2087-2094	2008
Munirajan AK, Ando K, Mukai A, Takahashi M, Suenaga Y, Ohira M, Koda T, Hirota T, Ozaki T, Nakagawara A	KIF1B $\beta$ functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death	J Biol Chem	283	24426-24434	2008
Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S	Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma	Nature	455	971-974	2008
Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K	Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma	Cancer Sci	99	2070-2074	2008
Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R	Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma	Oncogene	28	662-673	2009(*)
Kaneko S, Kaneko M, Ishibashi M	Vascular endothelial growth factor expression is closely related to irinotecan-mediated inhibition of tumor growth and angiogenesis in neuroblastoma xenografts	Cancer Sci	99	1209-1217	2008
金子道夫、平井みさ子、大川治夫、澤口重徳	進行神経芽腫の両腎温存手術	小児外科	40(6)	609-613	2008
Watanabe M, Komuro H, Kaneko M, Hori T, Tatekawa Y, Kudo S, Urita Y, Inoue S, Minami M, Sugano M	A rare case of presacral cystic neuroblastoma in an infant	J Pediatr Surg	43(7)	1376-1379	2008
Monclair T, Brodeur GM, Ambros H, Brisse H, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Cohn SL, Pearson A, for the INRG Working Group	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System	J Clin Oncol	27(2)	298-303	2009
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	Pediatr Int	50	235-237	2008
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
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)	166-174	2009

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 (*)
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	25	439-450	2008(*)
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 jiroveci pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation	Pediatr Blood Cancer.	52	142-144	2009(*)
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	39	127-131	2009(*)
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	44	15-19	2009(*)
Fukushi D, Kikuta A, et al	Centrosome amplification is correlated with MYCN amplification in neuroblastoma tumors	Cancer Genet Cytogenet	88	32-41	2008(*)
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(*)
Kato M, Hirata S, Kikuchi A, Ogawa K, Kishimoto H, Hanada R	Neuroblastoma presenting with dilated cardiomyopathy	Pediatr Blood Cancer	50	391-392	2008
Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M	Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study	Lancet	371	1173-1180	2008
Souzaki R, Tajiri T, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Kohashi K, Tsuneyoshi M, Taguchi T	Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of MYCN in neuroblastoma determined using quantitative PCR	Pediatr Surg Int	24	1095-1100	2008
Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, Shibata S, Komaru A, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, Suita S, Sueishi K, Taguchi T, Yonemitsu Y	Complete elimination of established neuroblastoma by synergistic action of g-irradiation and DCs treated with rSeV expressing interferon-b gene	Gene Ther	16	240-251	2009

七野浩之	小児がん治療の晩期障害と対策 進行神経芽腫の TBI 併用大量化学療法	小児外科	40	653-657	2008
Yagy S, Iehara T, et al	Circulating methylated-DCR2 gene in serum as an indicator of prognosis and therapeutic efficacy in patients with <i>MYCN</i> nonamplified neuroblastoma	Clin Cancer Res	14(21)	7011-7019	2008
Osone S, Iehara T, et al	Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma	J Pediatr Hematol Oncol	30(11)	853-856	2008
Misawa A, Iehara T, et al	RASSF1A hypermethylation in pretreatment serum DNA of neuroblastoma patients: a prognostic marker	Br J Cancer	100(2)	399-404	2009
Cohn SL, Iehara T, et al	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System	J Clin Oncol	27(2)	289-297	2009
Takahashi H	Simulation-based confidence interval of standardized mortality/morbidity ratio (SMR) when reference deaths/incidences have random variation	Medicine and Biology			(in press) (*)
菱木知郎	脊柱管内進展を伴う乳児神経芽腫の腫瘍増大による問題点	小児外科	40	1013-1016	2008(*)
中川温子、大喜多 肇	小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍	病理と臨床	26(9)	938-944	2008

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## せきずいしゅよう 脊髄腫瘍

### spinal tumor

脊髄腫瘍は、長い脊柱管の中に、①脊髄そのもの、②脊髄の外で硬膜の内側、③硬膜の外側などいろいろの組織を母体として発生してきます。

発生率は脳腫瘍の10分の1程度で、良性腫瘍が多いといえます。

#### ■ 進行すると神経伝達路の障害が起きる

神経症状の特徴として、次のようなものがみられます。

①片側の<sup>じょうし</sup>上肢や<sup>か</sup>下肢の痛みやしびれ感、また、<sup>けいぶつう</sup>頸部痛や<sup>はいぶつう</sup>背部痛などを初発症状とし、その範囲が広がっていきます。

②次いで、進行性の両下肢の運動障害が出現してきます。

③感覚障害は、初期には位置覚や振動覚の障害がみられ、一定レベル以下の全知覚の低下に進行します。

④しばしば<sup>しつらん</sup>排尿困難や<sup>しつらん</sup>失禁などを起こしてきます。

すなわち、疼痛からしだいにあるレベルでの脊髄の横断症状\*へと進行します。

早期診断のためには、このような症状の進行がみられたときは、病変のレベルを推定したうえで、積極的に次のMRI診断を行うことです。脊髄腫瘍の診断は、従来のミエログラフィー（脊髄造影法）から、近年はMRI診断へと移ったといえます。この方法によれば写真9-8のように、腫瘍そのものが明確に画像として描き出されます。

#### ■ 治療法は腫瘍の摘出

MRIの所見などより腫瘍のレベルと広がりを知ったうえで、すべての症例でラミネクトミー（脊柱管の骨を開く手術）を行い、

良性の脊髄外腫瘍は全摘出します。脊髄内の悪性腫瘍は部分摘出と減圧術を目的とした手術を行います。その際、顕微鏡を使うマイクロサージェリーは、明るい拡大視野により正常組織と腫瘍の境界面の確認にきわめて有効です。

悪性腫瘍の場合は悪性脳腫瘍に準じた補助治療が必要です。

#### ■ 腫瘍の種類と予後

神経から発生する<sup>しんけいしゅよう</sup>神経鞘腫や<sup>ずいまくしゅよう</sup>髄膜腫などの良性の脊髄外腫瘍は、症状が<sup>じゅうく</sup>重篤で固定したものでないかぎり、手術により症状がほぼ消失し治療も可能です。脊髄内の悪性腫瘍も、しばしば全摘が可能で、症状もかなりの程度まで軽快します。さらに放射線治療の併用で、患者さんの予後は脳腫瘍の場合よりかなり良好といえます。

（斎藤 勇）

## しんけいがしゅ しんけいがいさいぼうしゅ 神経芽腫(神経芽細胞腫)

### neuroblastoma

神経芽腫は<sup>ふくじん</sup>副腎や<sup>しんけい</sup>交感神経節に発生する腫瘍です。小児悪性腫瘍としては白血病に次いで多く、その大部分は5歳以下の乳幼児に発生します。

まれに5歳を過ぎて発症することや、生まれたばかりの赤ちゃんに発見されることもあります。

#### ■ 診断

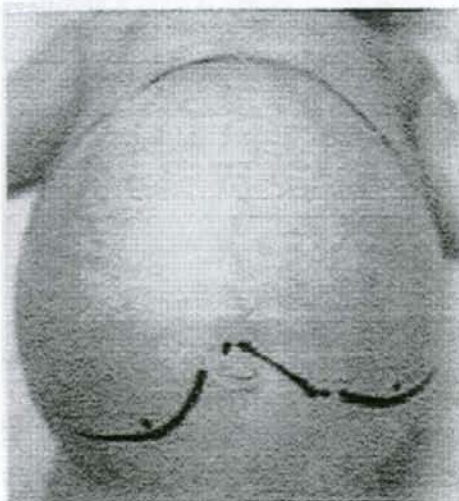
副腎と交感神経節は胎児期の<sup>しんけい</sup>神経堤と呼ばれる共通の組織から発生するため、神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられています。腹部の神経芽腫ではおなかにしこりを触れることが多く、そのほか、転移による多様な症状を呈します（写真9-9）。

\* 脊髄の横断症状 脊髄の機能が、その横断面すべてにわたり障害されることです。その横断面以下両側の麻痺、感覚障害、失禁などの膀胱直腸障害が起こります。

診断には尿中のバニルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA)、血中の神経特異エノラーゼ (NSE) などの腫瘍マーカーを測定し、病気の進行度を判定するためにCT、MRI撮影 (写真9-10)、骨シンチグラフィ、MIBGシンチグラフィ、骨髄検査などを行います。

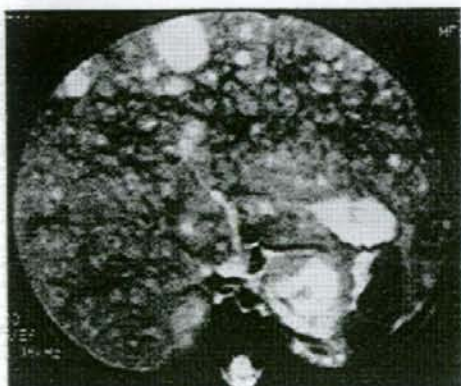
神経芽腫の悪性度は年齢、病気の進行度 (病期)、病理組織、がん遺伝子MYCN (N-myc) 増幅の有無などにより異なるため、治療は悪性度に応じ選択されます。

写真9-9 乳児の神経芽腫



肝臓転移によりおなかが大きくふくらんでいる

写真9-10 MRI検査



白い部分は肝臓内の無数の転移

## 治療と治療成績

### 乳児期 (1歳未満) の神経芽腫

乳児期に診断される神経芽腫の多くは悪性度が低く、手術や抗がん薬による化学療法などで95%を超える生存率が得られています。したがって、治療はいずれも必要最小限の内容で、治療後に後遺症を残さないよう注意がはられます。特に乳児期早期の神経芽腫では腫瘍が自然に退縮する (小さくなる) 性質があり、腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝や腎の障害に対する治療が優先されます。

ただし、乳児期の神経芽腫でも骨や遠隔リンパ節などに転移している場合や、がん遺伝子MYCNの増幅のある場合がわずかながら認められます。そのような腫瘍では悪性度が高く、より強力な治療が必要となります。

### 1歳以降の神経芽腫

1歳以降に発症する神経芽腫では腫瘍が大きく切除不能であったり、診断時にすでに骨やリンパ節などに遠隔転移を認める場合が全体の75%を超え、またMYCNの増幅した腫瘍も30%に認められます。これらの腫瘍では手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植 (骨髄移植や末梢血幹細胞移植) などを組み合わせた積極的な治療が行われます。

しかし、遠隔転移を伴った場合には5年を超える生存率は30%程度で治療成績はいまだに不良です (表9-12)。最近、わが国でも予後不良な神経芽腫に対して臨床試験を行い、有効な治療法を開発する検討が行われています。

一般に進行した神経芽腫では治療が長期に及び、患児や家族の身体的、精神的負担が大きくなります。そのため医師、看護師、薬剤師、栄養士、ソーシャルワーカーなどの医療チームによる治療が重要

表9-12 神経芽腫の治療成績

	病期	治療開始5年後の生存率
乳児(1歳未満)	病期1、2、3、4S：骨や遠隔リンパ節に転移なし	95%以上
	病期4：骨や遠隔リンパ節に転移あり	70%
	がん遺伝子MYCNの増幅あり	40%
1歳以上	病期1、2	95%以上
	病期3	75%
	病期4：骨や遠隔リンパ節に転移あり	30%

厚生省研究班土田班(2002)

と考えられています。

#### ■ 集団検査の中止と治療施設の選択

1985年から全国規模で実施された神経芽腫マススクリーニング(集団検査)は、1歳以降に発症する悪性度の高い神経芽腫を有効に早期発見できないとの結論から、2004年に中止されました。スクリーニング検査は希望すれば個別に医療機関(小児外科または小児科)で受けることができますが、小児がんの治療を行う医師はスクリーニング検査よりも、専門的な医療機関で治療を受けることが悪性度の高い神経芽腫を治癒するのに重要であると考えています。小児がんの専門医療機関は小児血液腫瘍医、小児外科医、放射線医、病理医などがそろっている医療機関です。悪性度の高い神経芽腫に対する治療は、このような医療機関でなければなかなか実施が難しいのが現状です。

また近年、各治療法が本当によい治療法であるかどうかの判定が単一の医療機関だけの成績では判断できないため、複数の専門医療機関がグループをつくり、治療法の妥当性や良しあしを検討しています。したがって医療機関を選択する際には、このようなグループに属している医療機関であるかどうかの確認も重要で、そのような医療機関で治療を受けることをおすすめします。神経芽腫では全国神

経芽腫研究グループ(JNBSG)が全国規模の臨床研究を進めており、一定の治療成績が得られる標準的な治療法を提供するしくみが形成されています。

(池田 均)

## 運動器と皮膚のがん

骨や筋肉などの運動器に生じるがんと、皮膚にみられるがんをまとめてあります。

### ほね きんにく 骨と筋肉のがん

sarcoma

骨や筋肉に発生する悪性腫瘍を正式には肉腫と呼びます。そのほか、胃や腸のがんなどが、骨に飛び火した場合は「骨転移がん」として別に扱います。骨と筋肉のがんとは、骨肉腫を中心とする肉腫のことをさします。

腫瘍というと、ほとんどの人たちは「がん」と同じ意味にとってしまいがちですが、実際には直接生命に関係なくゆっくりと増殖していく良性腫瘍と、すみやかに増殖し、周囲の組織を破壊し、さらには遠く離れた重要臓器に転移して生命を脅かす悪性腫瘍(がん)があります。

#### ■ 骨のがんは学齢期に多い

骨に発生する悪性骨腫瘍は、その大半が成長期の年齢、10～20歳代に好発しま



## II. 神経芽腫

### 1. 放射線療法の目的・意義

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で最も発生頻度の高い腫瘍で年間150~200例発生するとされてきたが、6ヵ月乳児検診時の尿中カテコールアミン代謝産物である vanillylmandelic acid (VMA:バニルマンデル酸), homovanillic acid (HVA:ホモバニリン酸) 定量によるマスキングにてその発生頻度も高まってきた。早期診断がマスキングにて可能となり、1歳以下のマスキング症例では殆ど治癒するようになったが、進行症例の治療成績は相変わらず悪い。化学療法強化と遅延一期的切除あるいは二期手術により腫瘍全摘術が行われるようになったが、術後照射あるいは術中照射により初めて局所コントロールが確実なものとなる<sup>1-3)</sup>。

### 2. 病期分類による放射線療法の適応

日本での病期分類は日本小児外科学会悪性腫瘍委員会分類が用いられているが、国際的にはInternational Neuroblastoma Staging System (INSS) が認知されている(表1)。

間質増生量、神経芽細胞の成熟度および神経芽細胞の核分裂-核崩壊指数の組織学的パラメーターと患者の年齢に基づいて、予後良好か予後不良かを明らかにしている臨床病理学的な嶋田分類が用いられている<sup>4)</sup>。腫瘍細胞の染色体数が2倍体、MYC-N遺伝子の増幅、trkA遺伝子の低発現、血清NSE (neuron specific enolase) の高値が予後不良因子として知られている。これらの予後因子をもとに低リスク群、中間リス

表1. 神経芽腫国際分類 (INSS)

Stage 1	完全巨視的切除された限局した腫瘍、顕微鏡的腫瘍残存は問わない；同側リンパ節に顕微鏡的転移を認めない(原発巣に所属し摘出されたリンパ節は転移を認めても良い)。
Stage 2A	不完全巨視的切除された限局した腫瘍；同側の癒着していないリンパ節に顕微鏡的転移を認めない。
Stage 2B	完全または不完全巨視的切除された限局した腫瘍、同側の癒着していないリンパ節に転移あり。腫大している対側のリンパ節は顕微鏡的転移があってはならない。
Stage 3	摘出不能な正中線を越える一側性の腫瘍、局所リンパ節転移はありまたはなし；または対側の局所リンパ節転移がある片側性腫瘍；または(摘出不能な)浸潤あるいはリンパ節転移によって両側に進展する正中線腫瘍。
Stage 4	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚または/あるいは他臓器転移(4Sと確定されたものは除外する)を有する腫瘍で原発部位は問わない。
Stage 4S	原発は(stage 1, 2Aあるいは2Bと確定された)限局性腫瘍、転移は皮膚、肝または/あるいは骨髄に限局している(1歳以下の乳児に限る)。

ク群、高リスク群に分類された治療法が開発されようとしている。

INSS stage 1と、stage 2でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ない。また、これらの早期症例やstage 4Sなどの低リスク群に関しては、補助療法を控える方が治療成績が良い<sup>5)</sup>。しかし、予後不良因子であるMYC-N遺伝子の増幅が認められる血行転移のあるstage 4の高リスク群には術後放射線療法が必要である。近年、進行病期であっても予後不良因子のない中間リスク群には、局所療法としての手術・放射線治療の軽減化が考えられ始めている。

予後不良因子を持つ進行神経芽腫高リスク群の本邦での標準的な治療法は、初診時に生検（開腹生検を含む）を施行し、組織診を行う。これにより嶋田病理組織分類<sup>4)</sup>、MYC-N遺伝子などの予後因子が調べられる。シスプラチンを含む強力な化学療法を行うことにより腫瘍の縮小を図る。導入化学療法3～4回にて全摘可能となることが多く、原発巣の遅延一期的切除あるいは二期手術がリンパ節郭清術とともに行われる。術中照射あるいは術後照射を局所療法として採用することにより局所制御率が高まっている。最終治療として、幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を行うことにより、骨転移部も術前・術後化学療法に併せての20Gy照射にて制御可能となり、治療成績が悲惨であった進行神経芽腫でも治癒を得るようになった<sup>6, 7)</sup>。

### 3. 放射線治療計画

#### 1) 標的体積

GTV：手術前（初診時）CTにて認められた原発巣、リンパ節転移巣。骨髄破壊的化学療法においては導入化学療法後の縮小した原発巣と初診時より認められているリンパ節転移領域。

CTV：GTVにマージンをとってCTVとする。このマージンは、化学療法後の遅延一期的切除あるいは二期手術が主流である現在、術者による腫瘍浸潤範囲の情報に基づく必要がある。リンパ節転移には注意が必要である。腹腔内原発の時、横隔膜脚を越えて連続的に後縦隔リンパ節転移を来すことが多く、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こる。初診時所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域が全て照射野に含まれるようにする。

PTV：CTVに呼吸移動（インターナルマージン）や固定精度などを考慮して設定する。

#### 2) 二次元治療計画

術後照射あるいは術中照射では術者の見解が重要である。小児では脊椎への影響を考慮し、椎体全幅を照射野に入れる前後二門照射が適応となる。

### 4. 放射線治療

#### 1) 照射法

術後照射においては、照射野はリンパ節転移範囲とともに局所再発を来す危険性の

ある腫瘍床を十分に含み、側弯症予防のため脊椎の全幅を十分に含む。

## 2) 線量分割

1日線量1.8~2Gyで週5日間照射を原則とする。術後放射線治療として1歳以下は極力放射線治療を避けたいが、20Gy/2~3週間は必要となる。2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/3~4週間の外照射が必要となる<sup>1)</sup>。骨髄破壊的化学療法と幹細胞移植においては年齢にかかわらず20Gy/2~3週間(肉眼的残存腫瘍には10Gyブースト照射)となる<sup>2)</sup>。化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射を年長児で適応とすることがあり、電子線エネルギー6MeV10~12Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている<sup>2, 3)</sup>。

新生児期に腹部膨満で見つかるstage 4Sは予後良好ではあるが、肝転移が巨大で肝破裂あるいは呼吸不全で致命的になることが知られている。この肝転移に対し、緊急放射線治療が適応となる。1日1回1Gyを照射し、総線量5Gyで肝は縮小し、緊急事態を脱することがある。stage 4S肝転移は6ヵ月後には自然消退するといわれているので、全ての肝転移が照射野内に入る必要はなく、一時的な救命処置で良い。

## 3) 併用療法

放射線治療の適応となる進行神経芽腫には、化学療法が必ず併用されている。術前化学療法が行われ、遅延一期的切除あるいは二期手術にて腫瘍全摘が行われ、更に術直後からの化学療法も重要とされている。そこで、術後照射を施行する際には化学療法の軽減を考慮すると腫瘍コントロールが難しいと考えられているので、骨髄抑制のコントロールに注意が必要となる。また、高リスク群では化学療法の強化が必要で、幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を最終治療手段とする。

## 5. 標準的な治療成績

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の1986~1990年登録症例の予後追跡調査では、累積5年生存率74.7%で、マスキング症例97.4%、マスキング症例以外60.9%である<sup>8)</sup>。

## 6. 合併症

骨の発育障害は年齢が低いほど強く現れる。年齢による線量と障害の関係は、1歳以下ではNSD800ret以下(分割線量16Gy/8回に相当)、1歳から2歳までは900ret以下(20Gy/10回に相当)、2歳以上では1000ret以下(24Gy/12回に相当)で軽度の障害が認められるのみとされている<sup>9)</sup>。また、骨発育障害は6~10Gyで現れ20Gyで明らかとなり、40Gyで障害が飽和状態になる<sup>10, 11)</sup>。このため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含まないようにする。

女性において、卵母細胞の多い小児は成人に比べて不妊線量は高いが、永久不妊線量でホルモン産生能も消失するので、手術にて卵巣位置を照射野外に移動させることを考慮する。

## 7. 参考文献

- 1) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:789-795, 1991.
- 2) 正木英一. 特集 神経芽腫治療の進歩と問題点—症例から学んだ教訓を中心として— 進行神経芽腫における術中照射療法. *小児外科* 27:557-563, 1995.
- 3) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:985-992, 2000.
- 4) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86:364-372, 1999.
- 5) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol* 14:2504-2510, 1996.
- 6) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 341:1165-1173, 1999.
- 7) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 100:1268-1275, 2004.
- 8) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 35:716-738, 1999.
- 9) Tefft M. Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol* 6 (Radiation effect and tolerance, normal tissue):289-311, 1972.
- 10) Mayfield JK. Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am* 10:829-844, 1979.
- 11) Gonzalez DG, Breur K. Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 9:841-846, 1983.

(国立成育医療センター放射線治療科 正木英一)