

厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究・予防・治療技術開発研究)  
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の  
臨床導入の妥当性検討に関する研究  
分担研究「小児悪性肝腫瘍に対する国内外の治療開発状況」  
研究分担者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

研究要旨 小児悪性肝腫瘍に対して我が国で行ってきた JPLT 臨床試験と欧米での臨床試験の情報交換と今後の方向性について検討を行い、さらに、今後の欧米のグループの共同臨床研究による短期間での効果的かつ体系的な治療開発の方向性について考察した。

小児悪性肝腫瘍は、8 割以上を占める小児特有の肝芽腫とさらに肝細胞癌に大別される。肝芽腫は、本邦でも欧米と同様に、病期分類 (PRETEXT) から遠隔転移がなく PRETEXT 1-3 の標準リスク群と PRETEXT4 または遠隔転移を有する高リスク群に大別される。標準リスク群に関しては、JPLT や欧州の SIOPEL の CDDP にアンスラサイクリン系を加えた CITA 治療でその生存率は 90% を越え、最近では CDDP 単剤でも同様の成績であることが示された。そこで、JPLT を SIOPEL では、CDDP の聴力障害を軽減するためにチオ硫酸ナトリウムを併用する二重盲検の第 3 相臨床試験を共同で計画した。一方、従来の治療法では予後不良な高リスク群に対しては、SIOPEL の CDDP 量を増加させた治療法の結果が期待されたほどでないことから、新たな治療薬の導入を検討することとした。米国の COG においては、イリノテカンにピンクリスチンを併用したレジメンの検討が開始され、わが国においても、最初の 2 クールをこの治療法で行うウィンドウセラピーとして効果を判定することで、COG とともに早期に結果が得られる臨床試験についてその可能性を検討し、イリノテカンの有用性検証に有効であり前向きな検討を行うこととした。

#### A. 研究目的

小児の悪性肝腫瘍は大きく肝芽腫と肝細胞癌に分かれるが、前者は小児特有の悪性腫瘍である。小児悪性肝腫瘍に対する治療では、本邦の JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors) に加え、北米の COG (Children's Oncology Group)、欧州の SIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group) が中心となり、多施設共同研究を推進してきており、これらとの国際共同研究の推進とともに、包括的

レビューから新薬導入の実施可能性について検討した。

#### B. 研究方法

1. 各研究グループの現状と方向性: 研究のデータは、各研究グループの現状を国際共同研究機構としてお互いに検討を行うシステムを構築し、症例の情報を共有するとともに現在有するパイロットスタディの結果や新たな臨床試験への考え方を討論し、成果を得るため共同で臨床試験に取り組む方

向で研究した。また、グループ外での研究成果や情報の入手も行い、以下の検討を行った。

(1) 欧米および本邦における新規発症小児悪性肝腫瘍患者に対する治療の現状とファーストラインの治療など

(2) 欧米および本邦における新規発症小児悪性肝腫瘍感情に対するリスク別の治療法の今後の方向性と試み

(3) 欧米における再発小児悪性肝腫瘍に対する治療（セカンドラインの治療）および、他がん腫の患者とともに評価されている新規治療法の応用

(4) 欧米における分子標的療法を用いた治療のあり方

2. 研究分担者が代表を務めている「日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)」において、現在実施中、または、計画中の臨床試験について、グループ内あるいは共同参画グループからの情報を集約する。

3. 1および2の情報から、今後、どのような方向で小児悪性肝腫瘍の治療開発を行うべきかについて方向性を提示する。また、可能な範囲で、有望な新薬や新規プロトコルの臨床導入をめざした臨床試験の実施可能性について検討する。

(倫理面への配慮)

本研究はこれまでの報告された文献調査と研究グループあるいはグループ間の討論に基いて行うものであり、患者の個人情報や遺伝情報などを取り扱うものではない。一部に、確実な診断とマーカーの検証のために同意を得て患者試料を使用するが、この使用に関する研究は広島大学倫理審査委員会（広島大学医倫ヒ第20号）で既に承認済みである。また、利益相反（COI）委員

会に提示し、現在の研究状態に問題となる利益相反状態は存在しないことで承認されている。

## C. 結果及び考察

1. 各研究グループの現状とファーストラインの治療など：

(1) 北米 COG の治療

1990年代に、北米では化学療法として、シスプラチン(CDDP)とドキシソルピシ(ADR)の投与が行われ、それまで手術のみによる5年累積生存(OS)30%に対し、2年OSが67%になり<sup>1)</sup>、その頃CDDP/VCR/5FUのパイロットスタディにて、病期I,IIの5年OSが90%となった<sup>2)</sup>。その後、CDDP/VCR/5FUとCDDP/ADRのランダム化スタディで、5年EFS、OSに差がなかったが、毒性でCDDP/VCR/5FU(C5V)が低かったことから、北米では標準治療となり<sup>3)</sup>、昨年まで第3相試験(COG-9645)を、現在解析中である。また、POG9345において高リスク(HR)群ではCARBO, CARBO/VCR/5-FUを交互に行い、不応例には高用量CDDP/エトポシド(VP-16)を行うもので、不応例12例中9例で反応が見られ、5年OSが57%、EFSが48%とSIOPEL2とほぼ同等の成績であった。その後、CDDPとCARBOの交互投与が試みられ、従来のCDDP/5-FU/VCRとのランダム化臨床試験(P9645)が実施されたが、治療成績向上の可能性が統計学的になく3年で中止となった<sup>4)</sup>。現在、2007年から新たなAHEP0731プロトコル(後述)を開始し、進行させている。

(2) 欧州 SIOPEL の治療

欧州では SIOPEL 1 において肝芽腫に

CDDP と ADR による術前術後化学療法 (PLADO) が行われ、3年 OS が 79%、無増悪累積生存 (EFS) が 67%と良好な結果であり<sup>5)</sup>、昨年までこの治療法が標準療法となっている。その結果解析から、肝臓内の4区域のうちどれだけの区域が腫瘍に侵されているかによって分類する PRETEXT (pretreatment extent of disease) が導入され、切除可能な標準リスク (SR) 群と切除不能か肝外進展あるいは遠隔転移を伴う高リスク (HR) 群に分けられた。SIOPEL2では、SR群にCDDP単剤 80mg/m<sup>2</sup> 14日間隔投与が試みられ、ほぼ SIOPEL1 と同等の成績であり、その有効性は二重盲検で PLADO と SIOPEL3 にて検証され、2009年に差がないことが報告された<sup>6)</sup>。その結果を受けて、副作用特に聴力障害の軽減へむけてチオ硫酸ナトリウムを使用する二重盲検の臨床試験が開始され、JPLTにも協力要請がなされた。一方、HR群については、CDDP/ADRにCARBOの両者を14日毎に交互に投与することが試みられたが、3年のOSが53%、EFSが48%であり、有意な改善は得られなかった<sup>6)</sup>。そこで、HR群については、CDDPの一週おき投与を行う SIOPEL4 が行われ本年になって終了し検討されている。現在は53例のHR例の検討から、2年のOSが84%、EFSが77%であるとされ、以前に比べ良好な結果である (personal communication)。

### (3) 本邦 JPLT の治療

本邦では、1991年にJPLTが組織され、PLADOに対して、副作用とくに心毒性を軽減する目的でCDDPとピラルピシン (THP-ADR) を用いたCITA療法を

JPLT-1プロトコールとして施行した。その1995年までの症例の2年OSが81%で、北欧とほぼ同様の成績を得ており、1999年からPRETEXTを取り入れたJPLT-2としてCITA療法を標準療法とし、さらにセカンドラインの治療法としてITEC(IFO, THP-ADR, VP-16, CARBO)を用意して、観察研究を行なってきた。ITECはドイツでHB94としてIFO/CDDP/DOXで開始し、2コース後に不応例、転移例はCARBO/VP-16に変更となるレジメンを施行した結果、病期3,4の無病生存率が76%、26%であった<sup>7)</sup>治療を改変したものである。CITA不応例の約70例あまりにITECが用いられてきたが、その治療成績はCITAに反応した症例と同等であり、有効な症例も存在した。しかし、昨年からの二次性白血病の発症の報告から、トポイソメラーゼII阻害剤が多くなるITECについては推奨しない方向で次のプロトコールを検討することとした。

さらに、HR群の一部に行われた骨髄移植をとまなう大量化学療法の有効性について検討したが、腫瘍が存在した状況での施行例は予後が不良であるが、AFPなどの推移から再発例の治療として一部で有効である可能性が示唆された。

また、数は少数であるが、年長児に多い肝細胞癌は、一般に化学療法に感受性が低く予後不良である。北米では術後シスプラチン投与にて病期Iの8例中7例が無病生存したが、進行例では切除可能となったのは38例中1例のみであった<sup>8,9)</sup>。SIOPELにおいても、37例に対して、CDDP/ADRの投与が行われ、14例が切除可能であったが、5年OSは28%、EFSが17%と不良で

あった<sup>10)</sup>。小児期の肝細胞癌は、肝硬変を伴うことが少なく、Fibrolamellar 型が多い等成人と異なる特徴があり<sup>8)</sup>、十分なエビデンスが得られていないため、現在のところ小児肝細胞癌に対するファーストラインの治療法は確立していない。

## 2. 欧米および本邦における新規発症例に対するリスク別の治療法の方向性と試み

### (1) COG

COG においては、PRETEXT 分類を取り入れたが、リスクを低、中間、高の3分類で行う方針である。低では、一期的な外科的切除を推奨しているが、特に組織型で pure fatal 型は化学療法を行わないとし、その他の低リスクには術後に2クール of C5V を行うことにしている。中間リスク群として PRETEXT4 などの切除不能で遠隔転移のないものに対しては C5V を術前後で6クール行う。また、遠隔転移のある高リスクには、イリノテカンとピンクリスチンを2クール最初に行い効果を判定する window therapy を導入した。新規薬剤としてイリノテカンターゲットとしており、さらに新たな治療薬の探索を行う体制である。

### (2) SIOPEL

SIOPEL は、SR 群へはシスプラチン単独療法をファーストラインとしているが、HR 群に対しては、HR 群でのプラチナ製剤の投与量をあげる試みはすでに限界と考えており、新たな治療法を模索している。イリノテカンの有効性についても見当を開始している。

その他の治療としては、肝動脈栓塞術あるいは肝動脈化学療法注入療法の有効性も

再検討が必要としている<sup>11)</sup>。

### (3) JPLT

JPLT においては、SR 群に関しては、CDDP を中心とした化学療法に副作用を軽減するための治療法を導入するため、SIOPEL6 と平行した同様の臨床試験を共同で行うこととした。また、最近になり、二次性白血病の発症が3例続いたためその成因を検討したが、とくに有意に関連する薬剤はなかった。しかし、11q23 転座、MLL 遺伝子異常をしめしており、トポイソメラーゼ II 阻害剤の関与が考えられ、SR 群ではシスプラチン単剤療法の導入を決定した。

一方、HR 群に関しては、大量化学療法には限界があり新たな有効な治療薬開発が必要な段階である。COG の行っているイリノテカンとピンクリスチンによる最初の2クールを取り入れた Window therapy でイリノテカンの有効性を検討する臨床試験について検討を開始した。

## 3. 再発小児悪性肝腫瘍に対する治療（セカンドラインの治療）および、他がん腫の患者とともに評価されている新規治療法の応用

新規薬剤として、再発例には、イリノテカンが有効であったとの報告がなされ、米国では、治療抵抗性、再発例にイリノテカンの第II相試験が行われた<sup>12)</sup>。現在、再発例に対してイリノテカンを用いるレジメンの作成を3グループが共同で行うこととなっている。

さらに、パラセタモール（アセトアミノフェン）大量療法にて、肝でのCDDPの分解酵素 CYP 2e1 をアセトアミノフェンの大

量投与で一時的に低下させ6時間後にNACでレスキューする治療法であるが、肝内再発を治療するパイロットスタディを3グループで6例に施行し、重篤な合併症はなく、Phase I/IIスタディを行う方向となっている。すでに、他の腫瘍では3例の小児を含む19例の第I相試験<sup>13)</sup>で、20 g/m<sup>2</sup> (667 mg/kg)迄投与され、3例にPRが報告された。

また、サリドマイドについてもSIOPELを中心に検討されている。

#### (4) 欧米における分子標的療法を用いた治療など

成人領域の転移性医進行性肝細胞癌に対して、経口マルチキナーゼ阻害剤のソラファニブの第III相試験 (SHARP: Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol) で生存期間の延長に有効であったとの報告から<sup>14)</sup>、小児期の肝細胞癌に対して、PLADO療法またはCDDP/VCR/5FU療法に併用する臨床試験が計画されている。しかし、ソラファニブがADRの血中濃度を上昇させるとのデータもあり、慎重に検討する必要がある。

最近、mTORの阻害剤であるラパマイシンが肝芽腫の治療に有効である可能性が示唆されている。まだ、動物実験の段階であるが、今後有望な分子標的薬の一つである。

## 2. 本邦(JPLT)の治療情報

JPLTでは、SIOPELに準じてCITA療法を基準とした術前術後療法による標準療法を提示し、観察研究を実施中で、本邦におけるファーストラインの治療法としての検討を行ってきた。しかし、ここ2年で3

例を含む合計5例の二次性白血病が発症し、これらがトポイソメラーゼII阻害剤の関連である可能性が示唆され、注意を要する。標準リスク群についての治療成績が良好であることから、SIOPELに準じてCDDP単剤による治療法に移行し、この時期にSIOPELのCDDP単独療法とその聴力障害予防へのSDS(チオ硫酸ナトリウム)併用療法の二重盲検試験であるSIOPEL6に参画する。一方、高リスクに対しては、前述のようにCOGのイリノテカンとピンクリスチン併用のWindow therapyの臨床試験に参画を検討中である。また、これとは別に再発例や治療抵抗性の症例は、本研究班の治療に積極的に参加する。

肝移植が保険適応となり、肝移植療法の適応を評価するとともに、肝移植前後の化学療法について早急に検討し、プロトコルを作成することが喫緊の課題である。

## D. 結論

上記結果から、今後の治療開発の方向性について考察すると、欧米の臨床試験結果からみても十分なエビデンスを得ることは本邦だけの検討では困難であり、国際共同研究体制のもとに検討することが重要であることはいうまでもない。このために検討を加え、SIOPELの標準療法であるPLADO、CDDP/VCR/5FU療法とともに本邦のCITA療法がかつてのファーストラインとして位置づけられていたが、SRではシスプラチン単独療法がファーストラインになりつつある。一方で、HRやセカンドラインの治療法として有用また将来有効性が明らかでない治療法はなく、今後、他の研究組織での検討や、イリノテカン、ノギテカンの臨

床試験にてこれらの薬剤の適応拡大が実現すれば、新たな臨床試験として取り組むことが可能となる。

さらに、少数であるが小児肝細胞癌の治療開発を積極的に進めるためには、現在の適応外薬剤を試験治療薬として取り入れていくことが必要であり、成人領域の分子標的療法薬も積極的に検討すべきである。

また、当該研究班では、デモゾロミド、ピノレルピンなどが、再発、難治治療例に取り入れられる予定であり、小児悪性肝腫瘍においても検討予定であり、研究グループとしても積極的に支援を行うべきものと考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of *IGF2* correlates with hypermethylation of the *H19* differentially methylated region in hepatoblastoma. *British Journal of Cancer*,99: 1891-9, 2008.
- 2) 大植孝治(大阪大学 大学院医学系研究科 小児成育外科), 山中宏晃, 谷岳人, 上原秀一郎, 米田光宏, 楠木重範, 時政定雄, 橋井佳子, 太田秀明, 福澤正洋 JPLT のプロトコールに従って術前化学療法を施行した新生児肝芽腫の1例  
小児がん 45 : 307-311, 2008

##### 2. 学会発表

- 1) Hiyama E, Yamaoka H, Kamei N, Nishimura S, Hishiki T, Sasaki F, Horie H, Ohmura N. Refractory and relapse hepatoblastoma – from the experience of JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) study  
SIOP Brazil -2009, 5-9 October 2009, São Paulo
- 2) 山岡裕明<sup>1</sup>, 上松瀬新<sup>1</sup>, 檜山英三<sup>1</sup>, 田尻達郎, 渡辺健一郎, 矢野道広, 菱木知郎, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 西村真一郎, 大植孝治, 佐々木文章. 小児肝癌の国際的標準治療法の確立に関する研究第25回日本小児がん学会総会  
(舞浜 : 2009年11月29日)
- 3) Hiyama E, Hishiki T. Interim report of JPLT2. 2010 SIOPEL Meeting, 12-13 Feb., 2008, Padova Italy.
- 4) Watanabe K, Hiyama E. Secondary leukemia after treatment for hepatoblastoma in Japan. 2010 SIOPEL Meeting, 12-13 Feb., 2008, Padova Italy.
- 5) Hiyama E, Hishiki T. Secondline protocol ITEC of JPLT2. 2010 SIOPEL Meeting, 12-13 Feb., 2008, Padova Italy.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 【参考文献リスト】

1. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, King DR, Ablin AR, Quinn JJ, Feusner J, Campbell JR, Lloyd DA, Cherlow J et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, *9*:2167-2176, 1991.
2. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, Cantor AB, Glicksman A. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, *11*:96-99, 1993.
3. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Finegold MJ, Haas JE, King DR, Liu-Mares W, Sensel MG, Krailo MD. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, *18*:2665-2675, 2000.
4. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, Chen Z, Bowman L, Reynolds M, Finegold M, Greffe B, Rowland J, Newman K, Womer RB, London WB, Castleberry RP. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol*, *24*:2879-2884, 2006.
5. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, Dicks-Mireaux C, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer*, *36*:1418-1425, 2000.
6. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czauderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med*, *361*:1662-1670, 2009.
7. Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, Weinel P, Erttmann R, Harms DM, Miltenberger H. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr*, *211*:305-309, 1999.
8. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Newman K, Finegold MJ, Haas JE, Sensel MG, Castleberry RP, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer*, *97*:2006-2012, 2003.

9. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Newman K, Finegold MJ, Haas JE, Sensel MG, Castleberry RP, Bowman LC Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol*, *20*: 2789-2797, 2002.
10. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, Pritchard J, Chapchap P, Keeling J, Plaschkes J, Otte JB Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol*, *20*: 2798-2804, 2002.
11. Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, Korzon M, Wyszomirska M, Stoba C Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer*, *46*: 825-828, 2006.
12. Palmer RD, Williams DM Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol*, *41*: 78-80, 2003.
13. Kobrinsky NL, Hartfield D, Horner H, Maksymiuk A, Minuk GY, White DF, Feldstein TJ Treatment of advanced malignancies with high-dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Cancer Invest*, *14*: 202-210, 1996.
14. Rimassa L, Santoro A Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther*, *9*: 739-745, 2009.



厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究・予防・治療技術開発研究)  
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の  
臨床導入の妥当性検討に関する研究  
分担研究「小児悪性腎腫瘍に対する国内外の治療開発状況に関する研究」

研究分担者 福澤正洋 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 小児腎腫瘍に対するわが国の臨床試験（日本ウィルムス腫瘍研究 JWITS）の治療成績を国際比較したところ、欧米の大規模臨床試験と遜色ない結果が得られた。しかし腎ラブドイド腫瘍（RTK）や腎芽腫再発例の治療成績は本邦、欧米ともに不良であり、適応外の抗癌剤を組み込んだ新しい集学的治療法を開発が必要と考えられた。現在腎芽腫再発例及び RTK に対するイリノテカン、トポテカンなどの新規治療薬剤を組みこんだ新プロトコルを開発中であり、近々臨床試験として全国の施設で開始する予定である。

A. 研究目的

Wilms 腫瘍の治療法は、欧米を中心とした大規模な多施設共同研究により、標準的な治療法は確立された。そこで、米国で開発された治療法が本邦においても安全に施行でき、かつ有効であるか否かを検討するため、米国の治療プロトコル（NWTS-5）に準拠した病期別の統一プロトコル治療を行い、その完遂率を評価し、病理組織と病期ごとの再発率、生存率を算出する。また、治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。以上の検討により、有望な新薬を導入した新しいプロトコルの作成が必要と考えられる場合、それを用いた臨床試験の実施可能性を検討する。

B. 研究方法

研究分担者が代表者を務める「日本ウィルムス腫瘍研究グループ(JWiTS)」の臨床試験（JWiTS プロトコル）について、組織診断別、病期別の治療成績を算出し、有害事象の有無と予後について調査し、JWiTS の治療成績を国際比較する。また米国 Children's Oncology Group(COG)の研究会に参加し、米国の大規模臨床試験の成果や、米国で現在実施中の臨床試験に関する情報を収集する。これらを通じて現在のプロトコルの問題点を検討し、治療開発を進めてゆくべき方向を検討するとともに、新薬の臨床導入を目指した臨床試験の実施可能性を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究を行うに当たり、まず各登録施設の倫理委員会にて、JWiTS 治療プロトコルの承認を得ている。また治療開始に当たっては、患児の親権者に口頭及び文書にて治療計画の説明を行い、文書にて研究参加への承諾、中央病理診断の承諾、検体送付の承諾、凍結腫瘍保存、遺伝子研究への使用に関する承諾を得ている。

### C. 研究結果

#### (1) JWiTS プロトコルの治療成績

追跡可能であった 210 例のうち、生存症例は 179 例であったが、うち 17 例は再発後の生存であった。死亡症例は 31 例(腎芽腫 13 例、RTK 14 例、CCSK 2 例、その他の腫瘍 2 例)で、このうち腫瘍死が 21 例、他因死が 7 例、死因不明が 3 例であった。腎芽腫、CCSK、RTK の 5 年生存率 (OS) はそれぞれ 91.1%、72.9%、22.2%、5 年無再発生存率 (RFS) はそれぞれ 82.0%、74.5%、16.7% であり、RTK は腎芽腫、CCSK に比して有意に予後不良であった。病期別の 5 年 OS はそれぞれ病期 I 90.5%、病期 II 92.2%、病期 III 90.9%、病期 IV 86.7%、病期 V 78.7% で、5 年 RFS はそれぞれ病期 I 86.8%、病期 II 72.1%、病期 III 66.4%、病期 IV 58.4%、病期 V 78.7% であった。腎芽腫 155 例中再発症例が 25 例 (16.1%) あり、うち 16 例 (64%) が生存していた。Stage V(両側性)腎芽腫は、追跡可能であった 12 例中 10 例が生存していたが、

うち 2 例が担癌生存であり、生存例のうち 2 例が腎不全に陥っていた。

#### (2) 治療成績の国際比較

腎芽腫の治療成績は遠隔転移例も含めて良好であり、CCSK も最近強力な集学的治療の導入により治療成績は向上した。これらの腫瘍に関しては欧米の治療研究と遜色ない治療成績が得られ、JWiTS のプロトコルはファーストラインの標準治療として問題無いと考えられた。

RTK に関しては、追跡可能であった RTK18 例の 5 年 DFS、OS はそれぞれ 16.7%、22.2%と、欧米と同様に極めて予後不良であり、RTK に対する有効な治療プロトコルの確立が今後の課題であると考えられた。再発腎芽腫も欧米と同様に予後不良であり、セカンドライン治療の確立が急務であると考えられた。また両側性腎芽腫 (Stage 5) に関しては、腎温存を主眼においた新規プロトコルの開発が必要と完がえられた。

#### (3) 新規プロトコルの開発

RTK に対して、従来用いられていたビンクリスチン、サイクロフォスファミド、アドリアマイシンに加えて、イフォマイド、エトポシド、イリノテカン、トポテカンなど新規薬剤を組み合わせ、さらに放射線療法を追加した新規プロトコルを開発中である。両側性腎芽腫に関しては、腎温存のため化学療法を先行させ、画像診断にて治療効果をみながら手術のタイミングを計る方針で新規プロトコルを開発中である。

#### D. 考察

上記の結果を受けて、今後の治療開発の方向について考察する。腎芽腫及び CCSK に関しては、現行プロトコルの治療成績が良好であったため、今後標準治療として確立するための第 III 相試験を開始する。その際、標準治療に使用される薬剤のうち、アクチノマイシン D は腎芽腫に対する適応があるが、他の薬剤（ビンクリスチン、アドリアマイシン）に関しては国内において腎芽腫への適応がとれておらず、適応拡大が必要である。

RTK や再発腎芽腫の治療成績は極めて悪く、有効な治療法をめざして、新しいプロトコルの作成が必要である。その際には、現行のプロトコルに組み込まれている薬剤では効果不十分と考えられ、現在適外とされている薬剤も積極的にプロトコルに取り込む必要がある。これらのことを踏まえ、現在 JWITS では、フォマイド、エトポシド、イリノテカン、トポテカンなど今まで使用されていなかった薬剤を組み込んだ、新しいプロトコルの作成作業を行っている。

COG の研究会に参加して得られた情報では、米国において現在高リスク症例に対し、標準治療薬剤に加えてイフォマイド、カルボプラチン、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、タキソールなどを加えた多剤併用化学療法に放射線治療、造血幹細胞移植併用大量化学療法を組み

込んだ新しい治療研究が計画されて、一部ではすでに臨床試験が始まっている。

欧米の臨床試験の結果によって、これらの薬剤の有効性が証明されれば、今後本邦でもこれらの薬剤が高リスクの小児腎腫瘍患者や、再発症例のセカンドライン、サードラインの治療に用いられる可能性が高く、そのためにもイリノテカン、トポテカン、タキソールなどの新規治療薬剤に関して早急に適応拡大への検討が必要である。

#### E. 結論

中央病理診断の確定した JWITS-1 登録例について検討した結果、腎芽腫 FH 症例の治療成績は Stage IV も含めて良好であり、CCSK の治療成績も比較的良好で、現行のプロトコルを標準治療とすることが可能と考えられた。しかし RTK や再発腎芽腫の治療成績は不良であり、現在適外とされている薬剤を積極的にプロトコルに取り込んだ新しい治療法の確立が急務であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特に無し

#### G. 研究発表

次ページから記載の通り

## 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文論文

1. Oue T, Fukuzawa M, Okita H, Mugishima H, Horie H, Hata J, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate N, Hinotsu S, Koshinaga T, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y: Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWITS group. *Pediatr Surg Int.* 2009 25:923-9.
2. Ohshima J, Okita H, Fukuzawa M, Hata J, Horie H, Kaneko Y, et al: Two candidate tumor suppressor genes, MEOX2 and SOSTDC1, identified in a 7p21 homozygous deletion region in a Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2009, 48(12): 1037-50
3. Oue T, Yoneda A, Uehara S, Yamanaka H, Fukuzawa M: Increased expression of multidrug resistance-associated genes after chemotherapy in pediatric solid malignancies. *J Pediatr Surg.* 2009 Feb;44(2):377-80.
4. Haruta M, Nakadate H, Okita H, Hata J, Fukuzawa M, Kaneko Y, et al: Duplication of paternal IGF2 or loss of maternal IGF2 imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural WT1 abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(8):712-27.
5. Haruta M, Fukuzawa M, Kaneko Y, et al: Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. *Mol Carcinog.* 2008;47(9):660-6.
6. Watanabe N, Nakadate H, Fukuzawa M, Okita H, Hata J, Kaneko Y, et al: Association of 11q loss, trisomy 12, and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor-II in Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006;45(6):592-601.

#### 日本語論文

1. 大植孝治, 上原秀一郎, 福澤正洋: 日本における小児腎腫瘍治療の現況と展望. *日本小児科学会雑誌* 113(11):1619-1625, 2009
2. 大植孝治, 福澤正洋, 大喜多肇, 金子安比古, 北野良博, 越永従道, 齋藤正博, 田中祐吉, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 麦島秀雄: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ-1(JWiTS-1)登録症例の追跡調査報告. *小児がん* 46(3)349-358, 2009
3. 金子安比古: 【小児固形腫瘍の分子生物学 最新の知見】 Wilms 腫瘍の分子生物学: 小児外科 39: 1348-1352, 2007.
4. 福澤正洋: 【小児固形腫瘍の治療戦略】 腎芽腫の治療戦略. *日本外科学会雑誌* (0301-4894)1(社)日本病理学会小児腫瘍組織分類員会編、金原出版、東京 2008

## 2. 学会発表

### 2009年

#### 小児がん学会

1. 陳基明, 中館尚也, 齋藤正博, 北野良博, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 田中祐吉, 堀江弘, 秦順一, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋: Rhabdoid tumor of the kidney (RTK)に対する集学的治療法の提案
2. 中館尚也, 陳基明, 齋藤正博, 北野良博, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 田中祐吉, 堀江弘, 秦順一, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋: 日本ウィルムス腫瘍シュタディ (JWiTS) -1 における晩期障害調査報告
3. 大島淳二郎, 春田雅之, 新井康仁, 笠井文生, 大喜多肇, 秦順一, 福澤正洋, 金子安比古: Wilms 腫瘍の 7p21 ホモ欠失領域から同定された候補腫瘍抑制遺伝子 MEOX2 と SOSTDC1

#### 日本癌学会

4. 大島淳二郎, 春田雅之, 新井康仁, 笠井文生, 大喜多肇, 秦順一, 福澤正洋, 金子安比古: Wilms 腫瘍の 7p21 ホモ欠失領域から同定された候補腫瘍抑制遺伝子 MEOX2 と SOSTDC1
5. 春田雅之, 大喜多肇, 秦順一, 福澤正洋, 金子安比古: ウィルムス腫瘍で初めて同定された APC 遺伝子変異

#### 日本小児外科学会

6. 陳基明, 中館尚也, 齋藤正博, 北野良博, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 田中祐吉, 堀江弘, 秦順一, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋: 難治性腎腫瘍に対する治療戦略 Rhabdoid tumor of the kidney (RTK)に対する治療戦略
7. 越永従道, 北野良博, 大植孝治, 齋藤正博, 大喜多肇, 金子安比古, 田中祐吉, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 麦島秀雄, 福澤正洋: 難治性腎腫瘍に対する治療戦略 日本ウィルムス腫瘍スタディグループにおける両側性腎芽腫の検討
8. 大植孝治, 福澤正洋, 越永従道, 樋之津史郎, 秦順一, 堀江弘, 田中祐吉, 大喜多肇, 金子安比古, 陳基明, 中館尚也, 麦島秀雄, 齋藤正博, 北野良博, 野崎美和子: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ (JWiTS) 登録症例の追跡調査報告

### 2008年

#### 日本小児外科学会

9. 大植孝治, 米田光宏, 田中夏美, 山中宏晃, 福澤正洋, 上原秀一郎, 井上雅美, 西川正則, 中山雅弘, 窪田昭男: Wilms 腫瘍における術前化学療法による画像所見及び病理所見の変化

#### 小児がん学会

10. 越永従道, 北野良博, 齋藤正博, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 麦島秀雄, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 田中祐吉, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 福澤正洋: ウィルムス腫瘍グループスタディにおける腎横紋筋肉腫様腫瘍 (RTK) に対する集学的治療
11. 中館尚也, 陳基明, 齋藤正博, 越永従道, 樋之津史郎, 大植孝治, 北野良博, 大喜多

- 肇, 金子安比古, 堀江弘, 田中祐吉, 野崎美和子, 麦島秀雄, 福澤正洋: 日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)-1における晩期障害調査研究 JWITS 報告
- 1 2. 大島淳二郎, 春田雅之, 渡辺直樹, 金子安比古, 樋之津史郎, 越永従道, 秦順一, 堀江弘, 田中祐吉, 大喜多肇, 陳基明, 中館尚也, 齋藤正博, 北野良博, 野崎美和子, 大植孝治, 福澤正洋: がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化はウィルムス腫瘍の新しい予後因子である
  - 1 3. 春田雅之, 渡辺直樹, 大喜多肇, 秦順一, 堀江弘, 福澤正洋, 金子安比古: 日本人 Wilms 腫瘍において WTX 欠失は WT1 異常と合併するが CTNNB1 変異とは合併しない
  - 1 4. 大植孝治, 福澤正洋, 越永従道, 樋之津史郎, 秦順一, 堀江弘, 田中祐吉, 大喜多肇, 金子安比古, 陳基明, 中館尚也, 麦島秀雄, 齋藤正博, 北野良博, 野崎美和子: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)登録症例の追跡調査報告

#### 日本癌学会

- 1 5. 春田雅之(埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所), 笠井文生, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古: WTX の欠失は日本人ウィルムス腫瘍において頻繁に生じる

#### 2007 年

##### 日本小児がん学会

- 1 6. 中館尚也, 陳基明, 齋藤正博, 越永従道, 樋之津史郎, 大植孝治, 北野良博, 大喜多肇, 金子安比古, 堀江弘, 秦順一, 野崎美和子, 麦島秀雄, 福澤正洋: RTK の再発様式と臨床経過について JWITS-1 報告
- 1 7. 陳基明, 中館尚也, 齋藤正博, 越永従道, 樋之津史郎, 大植孝治, 北野良博, 大喜多肇, 金子安比古, 堀江弘, 秦順一, 野崎美和子, 麦島秀雄, 福澤正洋: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)におけるウィルムス腫瘍の再発例の検討
- 1 8. 大島淳二郎, 春田雅之, 金子安比古, 福澤正洋, 新井康仁: 7p 欠失/7q 増加を示した Wilms 腫瘍における候補遺伝子の検討
- 1 9. 春田雅之, 渡辺直樹, 中館尚也, 副島英伸, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古: 日本人 Wilms 腫瘍における既知原因遺伝子の挙動
- 2 0. 越永従道, 北野良博, 福澤正洋, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 齋藤正博, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 横森欣司, 麦島秀雄: ウィルムス腫瘍グループスタディにおける腎横紋筋肉腫様腫瘍(RTK)に対する集学的治療法の確立

## 日本小児外科学会

- 2 1. 越永従道, 北野良博, 福澤正洋, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 齋藤正博, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 麦島秀雄: 小児腫瘍学-再発・進行例に対する外科手術のフロンティア 頭頸部、肝、腎腫瘍および再発腫瘍に対する外科治療戦略 小児腎腫瘍における外科治療 JWITS の取り組み

## 日本癌学会

- 2 2. 金子安比古, 春田雅之, 新井康人, 菅原和華, 渡辺直樹, 中館尚也, 大喜多肇, 秦順一, 福澤正洋: WT1 および IGF2 遺伝子の SNP array と H19-DMR 分析により証明された WT1 変異型 Wilms 腫瘍の不均一性
- 2 3. 春田雅之, 渡辺直樹, 中館尚也, 福澤正洋, 副島英伸, 金子安比古: 日本人と白人の Wilms 腫瘍の発生率の違いに関与する分子機構は何か?

## 日本癌治療学会

- 2 4. 樋之津史郎, 越永従道, 秦順一, 福澤正洋: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループによる臨床研究

厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)  
分担研究報告書

小児悪性固形腫瘍領域における体系的な臨床試験実施に基づく適応外医薬品の  
臨床導入の妥当性検討に関する研究

分担研究 「小児固形腫瘍に対する放射線治療の国内外の開発状況に関する研究」  
研究分担者 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

小児がんに対する欧米の臨床試験についてレビューを行い、神経芽腫および横紋筋肉腫の放射線治療を考察した。PubMed データベース検索にて、過去 10 年間の Clinical Trial、Randomized Controlled Trial 論文を検討したところ、進行病期においては必須となっている放射線治療の標的体積を決定するために必要な、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV)、臨床標的体積 (clinical target volume : CTV)、計画標的体積 (planning target volume : PTV) の記述が無いことが多い。放射線治療ガイドラインを策定するに当たり、放射線治療医としては参考になる文献が無いのが現状で、欧米の小児がん多施設研究を行っている COG、SIOP などと直接コンタクトを取り、国際共同研究の道を模索することが重要と考えられる。今後、小児がん治療戦略として、超大量化学療法の効果により、局所療法である放射線治療をどのように選択するのか、という問題を解明しなければならない。即ち顕微鏡的浸潤あるいは術後顕微鏡的残存などは、超大量化学療法で局所コントロール可能であることが解明できれば、放射線治療による局所治療戦略が変わる可能性がある。

### A. 研究目的

日本における小児がん治療は、全国レベルでの統一治療プロトコルがなかったが、平成 16 年になって初めて日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG) が 4 年の歳月をかけての統一治療研究を開始した。また、日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG) も JRSG に続き平成 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。その治療研究体制において、小児放射線治療の精度を確保するため、放射線治療ガイドラインを策定した。このガイドラインのアップデートの為に、小児がんに対する欧米の臨床試験についてレビューを行い、集学的治療における放射線治療の役割を考察する。

### B. 研究方法

研究のデータソースとして PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) を用いた。検索キーワードとして

Neuroblastoma、Rhabdomyosarcoma の小児がんを選定し、限定項目として、過去 10 年間の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索された項目のうち、主要な論文であると考えられるものを基本データとし、有名な多施設共同研究グループのデータを加えて、放射線治療に関して、ファーストライン治療としての疾患別の放射線治療の方法 (標的体積の設定、線量、線種、タイミング、等)、および小児がん治療における特殊な放射線治療の位置付け (粒子線、IMRT など) を調査した。

(倫理面への配慮)

病院名、主治医名、患者名など個人情報および患者個人情報には取り扱わない。

### C. 研究結果

1. PubMed データベース検索にて、過去 10 年間の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索した。放射線治療においては標的体積を決定するために、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV)、



臨床標的体積 (clinical target volume : CTV)、計画標的体積 (planning target volume : PTV) をそれぞれの腫瘍にあわせて設定している。これは、各腫瘍の進展形式を鑑み、周囲への浸潤傾向が強い横紋筋肉腫では CTV は GTV に 1.5cm~2.0cm マージンを付けて設定するなど、局所コントロールに必須の条件である。この放射線治療の詳細に関する事項も検索条件に加味した。

#### (1) 神経芽腫の放射線治療に関して

1999年の Matthay ら<sup>1)</sup>による CCG3891 研究の報告では、大量化学療法群と通常量より強化した非骨髄破壊的 (non myeloablative) 化学療法群の比較による第Ⅲ相無作為割付比較試験で、3 サイクルの強化化学療法群の 3 年 EFS が 22±4%であったのに対し、骨髄破壊的大量化学療法群では 34±4%で有意 (p=0.034) に優れていた。これらの結果より地固め療法では造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が通常化学療法の繰り返しより有意に有効であることが明らかとなった。これを受けて現在欧米で行われている後続の臨床研究では、大量化学療法が地固め療法として採用されているものが多い。この CCG3891 研究<sup>2)</sup>では、術後照射 10Gy のみでは局所再発率が 52%と高く、TBI を 10Gy 加えることにより局所再発率が 22%と下がることも明らかとなった。

4~5 回の導入化学療法後の二期的手術により、肉眼的あるいは顕微鏡的残存腫瘍に対して局所術照射を行い、その後のタンデム末梢血幹細胞移植に際しては TBI 12Gy を併用する。これは CCG3891 研究と同じ放射線治療を採用しており、局所再発が少ない<sup>3)</sup>。

TBI を併用しない骨髄破壊的化学療法戦略として、初診時の腫瘍巣を GTV とし、それにマージン 3cm と所属リンパ節を含む PTV を術後照射野とする術後照射 20Gy 以上では局所コントロール率が 10%であった<sup>4)</sup>。

これら従来の COG 研究では、初発時の腫瘍床を GTV と定義してきているが、PTV 設定となると、これらの報告には詳細なる記述が無い。Kushner らの報告<sup>4)</sup>に 3cm マージンとの記載があるのみである。

Bradfield ら<sup>5)</sup>が、最近のアメリカの COG 研究結果を報告しており、これには標的体積の詳細なる記載がある。

照射野として化学療法により縮小した腫瘍巣を GTV とし、腫瘍巣に 1cm マージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾 1.5cm、側方 1cm マージンを設けた CTV、さらに 0.5cm マージンを設けた PTV にて 21Gy/14 分割 (肉

眼的残存腫瘍には 9Gy ブースト照射) を行っている。13-cis-retinoic acid にて維持療法とすることにより、2 年期待局所再発率を 7%に落とすことが出来ている。

この報告から COG 研究は導入化学療法により原発巣が縮小すれば、照射野を初診時の腫瘍床に設定しなくても良い、即ち化学療法にて周囲への顕微鏡的浸潤はコントロールできるものであるとの結論である。また、初診時 MIBG シンチで陽性所見を呈した骨・骨髄転移であっても、導入化学療法により陰性化したものには局所照射は必要ないとしている。これも化学療法により骨・骨髄転移はコントロールでき得ることを証明したものである。

しかしながら、最終的なその後の COG 研究報告がないため、骨・骨髄転移への化学療法のみで局所コントロール可能かどうかの結論は得ていない。

Kushner ら<sup>6)</sup>は、この化学療法のみでは骨転移のコントロールが無理ではないかとの考えである。骨髄破壊的化学療法時において、計測可能な頭蓋骨転移症例において、21Gy、1.5Gy/回、1 日 2 回照射 (4-6 時間間隔) で行う多分割照射法 hyperfractionated radiotherapy、あるいは広範な頭蓋冠転移症例では脳障害を与えない照射法 (6MeV 電子線左右対向 2 門照射) の有効性を報告している。

この骨・骨髄転移症例における最適な治療法はどのようなものであるか、即ち化学療法のみでその効果が得られるのかどうかに関して、最近締め切りがなされた、日本神経芽腫治療研究グループの報告が待たれる。

アメリカの COG 研究とは異なる治療戦略を用いているヨーロッパにおいて、フランス小児がんグループ(the French Society of Pediatric Oncology)<sup>7)</sup>では、原発巣への術後照射として、術前腫瘍床の周囲 2cm マージン (胸部および頸部神経芽腫では 1cm) を PTV とし、24Gy (初診時 2 歳未満) か 34Gy (初診時 2 歳以上) を 1.5Gy/回照射で、局所再発リスクが高いと見なされれば 5Gy ブーストを適応する。

この報告も、標的体積を術前腫瘍床としているが、二期的手術前の腫瘍床、即ち導入化学療法後の縮小した原発巣を GTV としていていると考えられるが、これもこの報告のみでは定かでない。このように、発表された文献からは放射線治療に必須の標的体積の詳細が不明である。従って、多施設共同研究グループに所属している研究者からのパーソナルコミュニケーションが重要となる。

近年、放射線治療法において、強度変調放射

線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) が最近注目されてきている。この方法は、専用のコンピュータを用いて、複数のビームを組み合わせることで放射線に強弱をつけ、即ち強度を変えながら腫瘍に照射することにより腫瘍の形に適した放射線治療を行う新しい照射方法で、腫瘍組織に放射線を集中し、周囲の正常組織への照射を減らすことができるため、副作用を増加させることなく、より強い放射線を腫瘍に照射することが可能となっている。

Paulino ら<sup>8)</sup>は、IMRT により腹部神経芽腫において近接する腎臓への放射線量を軽減することができるとしている。原発巣近辺に存在する耐容線量が低い腎臓のために、PTV の設定に困難を覚えることが多いものであるが、この IMRT を用いることにより、腫瘍巣に十分な線量を投与することが可能となっている。この際の GTV は導入化学療法により縮小した腫瘍に対する二期的手術による腫瘍巣としている。CTV は GTV+1.5cm マージン、PTV は CTV+0.5cm マージンとしている。椎体も CTV に含むことで骨格系障害も最小限度にできることとなった。

## (2) 横紋筋肉腫に関して

COG D9803 研究<sup>9)</sup>では、化学療法の効果により放射線治療を考慮する治療戦略を採用しており、放射線治療線量は 36Gy、41.4Gy、50.4Gy と stage、発生部位、二期的手術方法などにより決定されている。しかし、肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume : GTV) は手術前および化学療法前の腫瘍床としている。それに 1.5~2cm マージンを付けて計画標的体積 (Planning Target Volume : PTV) としている。

SIOP では放射線治療の際、GTV を初発時の腫瘍床 initial tumor volume としており、2~3cm マージンを付けて PTV としている。放射線治療線量として 45Gy、1.5~2.0Gy/回を用い、ブースト線量は 5Gy としている。また、パイロットスタディとして accelerated hyperfractionated RT (HFRT)、40Gy、1日2回照射法 (最低6時間間隔)、1.5Gy/回とし、ブースト線量は 5Gy としている<sup>10)</sup>。

Italian cooperative studies RMS 88 研究、RMS 96 研究において、3歳以上 GTV は初発時腫瘍床 initial mass とし、2cm マージンを付けて PTV としている。二期的手術後に放射線治療線量 32~44.8Gy としている。hyperfractionated accelerated radiotherapy も適応としており、新生児への組織内照射法 brachytherapy も推奨し

ている。放射線治療を受けない患者においては局所再発が多いことが明らかとなった<sup>11)</sup>。

ドイツ CWS-91 研究<sup>12)</sup>では CWS-86 研究の成果を受けて、48Gy hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART (2×1.6Gy/d)) が高リスク群の局所コントロールに充分であると、32Gy HART が予後良好群において局所コントロールができるかを検討した。IRSG-I 症例は術後照射の適応とならず、IRSG-II と IRSG-III 症例で二期的手術で完全摘出がなされた症例 (術後病期分類 IRSG-Ips 症例) では術後照射の適応でない。32Gy HART は、二期手術を受けていない、あるいは二期手術で残存腫瘍の認められている群 (IRSG-IIps あるいは IRSG-IIIps) に適応され、局所コントロール率 79% で、48Gy HART (予後不良群 IRSG-III に適応) の 72% と有意差がなかった。5年粗生存率も 88%±8% と良好であった。PTV は初診時腫瘍床に 2cm マージンを設定している。

この CWS-91 研究では放射線治療を受けていない患者の無病生存率 EFS および局所コントロール率 LCR (5年 EFS 51%、LCR 64%) は照射群 (5年 EFS 66%、LCR 74%) と比して低いが、年少児への放射線治療を省略できる利点があり、更に salvage therapy により照射群と同等の 5年粗生存率を得ている (非照射群 69%±8% : 照射群 74%±6%)。

横紋筋肉腫では、未だ GTV を初発時の腫瘍床としており、化学療法による治療効果は標的容積には影響せず、治療線量のみが化学療法の効果により変更されている。このように、COG D9803 研究<sup>9)</sup>、CWS-91 研究<sup>12)</sup>では化学療法の効果を認めて、照射線量の低減が有効とされている。

今後の治療研究において、照射線量低減のみならず標的容積の減量にも取り組むことが期待される。

頭頸部横紋筋肉腫患者において IMRT 治療は晩期合併症の程度を軽減させようとして注目を集めており、特に頭頸部腫瘍では有効である<sup>13-15)</sup>。

近年、重粒子線治療 (陽子線) が小児においても検討されてきており、その局所制御率および生存率の向上も期待されているが、まだ晩期合併症に言及するには時期尚早である<sup>16-17)</sup>。

## D. 考察

小児がんに対する欧米の臨床試験について PubMed データベース検索にて、過去 10 年間

の刊行、英語、Clinical Trial、Randomized Controlled Trial を選択し、検索した。その結果、神経芽腫、横紋筋肉腫において放射線治療は必須であり、治療戦略として化学療法、手術療法と併せて集学的治療が行われている。即ち、total cell kill という治療戦略が近年の小児がん治療成績を向上させてきており、さらに化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療戦略とその後の術後照射により臓器温存が図られ、小児がん survivor の QOL 向上を目指すことが前面に打ち出されようとしてきている。

神経芽腫においては、初期の COG 研究では初発時の腫瘍床を肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV) としていたが、導入化学療法の効果により縮小した原発巣を GTV とする変更がなされた。これにより、患者である小児に対する放射線治療の付加が減少し、晩期合併症である発育障害のリスクも軽減した。

神経芽腫骨・骨髄転移に関しての局所療法である放射線治療の軽減化に寄与するものとして、導入化学療法の効果があげられる。化学療法により MIBG シンチ陽性であった骨・骨髄転移が陰性化することにより、放射線治療が省略できるとした COG D9803 研究および JNBSG 研究の成果が問われる。

しかし、従来の骨転移への放射線治療効果が重要との指摘も Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Kushner ら<sup>6)</sup>によって言及されていることも重要である。骨転移の治療戦略に化学療法がどのような役割を担っているかを解明する必要がある。これは、今後の神経芽腫治療研究において、化学療法による効果を、局所療法としての放射線治療戦略としてどのように考えるかがポイントとなる。即ち、従来の導入化学療法の効果により骨転移巣への放射線治療を考慮していたが、現在の治療研究の成果を加味し、幹細胞移植療法による超大量化学療法の効果により、骨転移巣への放射線治療を考慮する戦略も成り立つのではないか。

これにより、放射線治療の軽減化を提案することが可能となるのではないかと考える。

横紋筋肉腫では、標準治療である VAC 療法 ( Vincristine 、 Actinomycin D 、 Cyclophosphamide ) に併せる放射線治療としての肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV) は、従来通り初発時の腫瘍床となっている。しかし、COG および CWS では放射線治療線量の低減化研究を行い、その成果を出している。今後、その成果を基に、照射線量低減のみならず、標的容積の縮小を目指す治療研究が望まれ

る。

また、小児において晩期合併症を軽減する目的で、強度変調放射線治療や重粒子線治療の小児がんへの適応に対する期待が高まっている。これには、晩期合併症の一つである誘発がんの問題点を解明しなければならない。

強度変調放射線治療においては低線量域の増加、重粒子線治療においては従来の X 線治療と比べての二次発がんの発生頻度の問題が未だ解明されていない点など、これからの研究課題としてあげられるものが多い。

## E. 結論

本邦において、世界に先駆けて神経芽腫に骨髄破壊的化学療法を採用した多施設共同研究が開始され、その成果を澤口らが発表してきた。極めて良い生存率であったが、study design が未熟であったため、注目は集まったが、学術的とは認められなかった。

しかし、これを参考に同じような治療戦略を取った COG が相次いで良い成績を発表するようになり、本邦においても精度の高い多施設共同研究を行おうとする機運が高まり、日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG) が設立されるに至った。

このプロトコル策定において、放射線治療ガイドラインを作成したが、これは国立小児病院での経験、および文献検索により行った。

文献検索で得られる情報には限りがあり、放射線治療においては標的体積を決定するために必要な、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV)、臨床標的体積 (clinical target volume : CTV)、計画標的体積 (planning target volume : PTV) の記述が無いことが多く、その設定には困難を極めた。しかし、幸いなことに、我々が参考にした COG 研究の pilot study<sup>5)</sup>には、その詳細な記載があり、その放射線治療ガイドラインには役だった。またその後入手した COG プロトコルでも、我々が設定し放射線治療ガイドラインと同様の記載があり、安心してこれを JNBSG 多施設共同研究において適応することが出来た。

横紋筋肉腫プロトコル策定において、放射線治療ガイドライン策定にあたり、文献検索にて IRS-I 研究から IRS-IV 研究、SIOP 研究などを調査し、放射線治療線量を決定してきたが、最終的には IRS-V 研究、即ち COG D9803 研究と同じ放射線治療戦略を取る方針とした。その際にも、GTV、CTV、PTV の詳細を決定す

るには文献のみでは無理であることを理解せざるを得なかった。幸いにも、策定初期から COG 承認の基に、化学療法、放射線療法を COG D9803 研究を参考とし、放射線治療委員会として、IRS-V 放射線治療ガイドラインを参考に設定することとなった。

今回の文献検索でも、その記述があるものは数点しか無く、放射線治療医としては参考になる文献が無いのが現状で、欧米の小児がん多施設研究を行っている COG、SIOP などと直接コンタクトの取れる医師とともに、国際共同研究の道を模索することが重要と考えられる。

今後、本邦からの新たな治療戦略の発信として、超大量化学療法の立つ位置を解明する必要がある。小児がんにおいて、本邦ほど入院治療による個別のケアが成される治療方針が取られることはなく、これほど多くの施設で超大量化学療法が採用されている国は無いほどである。これを、武器に今度の治療戦略を立てる必要があるのではないか。

小児がん治療戦略として、超大量化学療法の効果により、局所療法である放射線治療をどのように選択するのか、という問題を解決する必要がある。即ち顕微鏡的浸潤あるいは術後顕微鏡的残存などは、超大量化学療法で局所コントロール可能であることが解明できれば、放射線治療による局所治療戦略が変わる可能性がある。これにより、必要な部位のみに局所放射線療法が適応となる治療戦略が確立できることが期待できる。

## 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) 正木英一：11. 小児がん 1. Wilms 腫瘍の治療、2. 神経芽腫の治療、3. 横紋筋肉腫の治療. pp.266-274. 化学放射線療法プラクティカルガイド. 北原規、相羽恵介編集. 南山堂. 2009.4.1.

### 2. 学会発表

- (1) 正木英一：正木英一：難治性神経芽腫に対する放射線療.  
東京がんプレジデンシャルシンポジウム 難治性神経芽腫も対する治療戦略  
第 25 回日本小児がん学会. 第 51 回日本小児血液学会 2009.11.28. 千葉

## 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