

7. 提言:これからの小児がん医療体制の整備に向けて

新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長 小川 淳

8. 闘病生活を通して

家族代表 笠井 千晴

15:50 - 16:00 休憩

16:00 - 17:00 第二部 パネルディスカッション

総合司会 獨協医科大学越谷病院 小児外科教授 池田 均

17:00 閉会挨拶

抄 録

高リスク神経芽腫の標準治療

熊谷 昌明（国立成育医療センター 固形腫瘍科医長）

高リスク神経芽腫は最も治療の難しい小児がんの一つである。1980年代前半までは治癒が得られる例はまれであった。近年の治療の進歩により、長期生存率は20～40%まで改善したが、いまだに半数以上の患者さんを失う状況が続いている。

日本および欧米各国での基本的な治療戦略はほぼ同様である。シスプラチンを中心とする多剤併用化学療法（抗癌剤治療）、手術、放射線照射を基本として、多くの研究グループでは、その上に大量化学療法/造血細胞移植が加えられている。

日本では1985年から始まった厚生（労働）省研究班である澤口班、土田班、金子班、池田班において、一貫した治療戦略による臨床試験が行われ、その治療成績は同時期の世界的水準と比較して優れたものであった。しかし、治療における合併症の問題、治療効果の限界、あるいは近年の基準からみると臨床試験としての厳密さの不足が指摘され、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）において、これまでに行われてきた治療戦略の効果と問題点について検討が行われた。それらをふまえて、これからの高リスク神経芽腫の治療を考える基礎を作ることを目的に臨床試験が計画された。この臨床試験においては、過去の試験結果から明らかとなった問題点を改善するため、化学療法の部分的な変更、放射線照射および外科療法のガイドラインの策定が行われた。

本臨床試験の症例登録は2007年3月1日から開始され、2009年2月末日に終了した。その間に予定された登録数40例を上回る計50例の登録が行われた。今後、各症例の経過を追うとともに、集計されたデータの詳細な検討を行い、新たな治療を構築する基盤としていきたいと考えている。

今回は、JNBSGにより行われた臨床試験を中心として、これまでに欧米および日本で行われた代表的な高リスク神経芽腫の治療の結果を交えてお話ししたい。

小児がんの中でお腹にかたまりができる腫瘍（固形腫瘍）の代表は神経芽腫（または神経芽細胞腫とも呼びます）です。神経芽腫は、お腹だけではなく、全身のどこにでもできます。これまでの医学研究によって、年齢が1歳半以上の方は治りにくいことが分かりました。また骨や骨髄やリンパ節などにがん細胞が飛び散っている（転移している）方々は、病気が進んでいる状態であることが分かりました。さらに、神経芽腫のがん細胞を直接調べてみると、その形（組織型）や、染色体の数の異常や、*MYCN*（ミックエヌ）と呼ばれる遺伝子の異常や、DNA 遺伝子の数の多少が、治りやすいか治りにくいかに関係していることが分かりました。今では、これらの特徴を総合的に用いて、治りやすさを分類しています（リスク分類）。治りにくいと判断された方々は、「高リスク神経芽腫」に分類されます。私たち日本の研究者は、今から25年前の1985年から高リスク神経芽腫の方々に対する共同研究（厚生省がん研究助成金による研究）を始めています。高リスク神経芽腫の方々に、抗がん剤治療と外科手術治療それに放射線治療を組み合わせた三位一体による強力な治療（集学的治療）を行うことによって、それまでほとんど治らなかった高リスク神経芽腫の方々が、現在では、5年たって病気が再発しないで生存している割合（5年無増悪生存割合）を30%程度まで引き上げることができました。しかしまだ不満足な結果です。そこで私たちは、これまでの治療スタイル（抗がん剤治療→外科手術治療→抗がん剤治療の順）を少し変えて、全ての抗がん剤治療を外科手術治療よりも前に行うことにより、抗がん剤の治療効果を増し、ひいては全体の治療の強さも増すことができるかどうかを確認するための研究（臨床試験）を現在行っています。今はこの試験に参加された方々の治療終了後の状態のデータを集め検討しているところです。この研究の内容について今回はお話をさせていただきます。

低・中間リスク神経芽腫の標準治療とその研究

家原 知子（京都府立医科大学大学院医学研究科 小児発達医学講師）

1. 病気のあらまし

神経芽腫は子どもの胸やお腹にできる固形腫瘍（固まりのガン）で、日本では年間 300 人前後の新しい患者さんがいます。診断される年齢では 0 歳が最も多く、3 歳前後が次いで多く 10 歳以降は非常にまれです。

同じ神経芽腫という病名であっても、悪性度が高く、大きくなったり全身に広がったりするものや、悪性度が低く、一箇所に留まったままや、自然に小さくなるものなどさまざまです。

2. 治りやすさ

神経芽腫の特徴（治りやすさ＝リスク）によって治療法は異なります。一般的には治りやすさによって 3 つ（低リスク、中間リスク、高リスク）に分類され、それぞれに応じた治療法の選択が行われています。このリスクは、診断時の年齢、病気の進み具合（病期）、ガンの遺伝子の特徴などの組合せで決まります。例えば、18 ヶ月未満に発症した赤ちゃんは治りやすく、それより年長で発症した場合治りにくくなります。

3. 治し方

最も治りやすい低リスクの患者さんの治療は、手術で取り除くことが基本です。手術が難しい場合や取り切れない場合には、少量のお薬を使います。やや治り難い中間リスクの患者さんは、最初にお薬の治療でガンの勢いを抑えて、小さくしてから、タイミングを見て手術で取り除きます。いずれの場合も、再発せずに完治することが目標ですが、将来のある子ども達にとって手術やお薬の治療での副作用が最小限で済むように、上手く治す工夫が必要です。特に、赤ちゃんが対象となることが多いので、手術のタイミングや、お薬の種類・量を最小限とするなどの規準を決めて、専門医チームのきめ細かい治療が必要です。

4. 治療の後に

治療が終われば、専門医によって、再発しないか、副作用が出ていないかを定期的に外来で健診してもらい、子ども達が健康にすくすくと成育するようにみんなで支える必要があります。

神経芽腫においては、患者さんの治りやすさが、1) 顕微鏡での検査（病理診断）、2) 腫瘍の広がり（病期診断）、3) 神経芽腫の遺伝子の異常の種類と程度（分子診断）、4) 年齢、の4つの項目から検討されています。これによって治りやすい患者さんから低リスク、中間リスク、高リスクへと3段階に分類され、患者さんのリスク毎に治療が最適化されるように方針が定められています。これは抗がん剤治療、放射線治療、外科治療などの治療が患者さんにとって望ましい治療効果をもたらす、かつ治療に際して起きてしまう可能性がある副作用を出来る限り軽減するために必要な事項なのです。これらの中で神経芽腫の遺伝子の異常の種類と程度（分子診断）の検査を千葉県がんセンター研究所小児がん検体センターで担当しています。現在は、がん細胞中の(1) DNA プロイディ（DNA の量と状態）と、(2)高リスク神経芽腫の指標のひとつである MYCN（ミックエヌ）がん遺伝子の量（定量的 PCR 法と FISH 法の2つの検査法で測定）の2項目について分子診断を行っています。

また我々は神経芽腫の新しいリスク判定法の研究も行っています。ヒトでは遺伝子は2万種類以上ありますが、がん細胞ではそれぞれの遺伝子が働く程度（遺伝子の発現量）や、染色体 DNA の構造変化（ゲノムの異常）が正常細胞と異なったパターンになっていること、また、そのパターンの種類ががん細胞の治りやすさにも関係していることが最近の研究でわかってきました。そこで我々は DNA チップ法と呼ばれる多数（約1万個）の遺伝子を一度に調べることができる診断システムを用いてがん細胞における遺伝子の異常のパターンを詳しく調べることによって、神経芽腫のリスクの判定が可能であることを見いだしました。将来的には現行の検査と、この DNA チップ検査を組み合わせ、よりすぐれたリスク分類を作成し、治療成績向上や副作用の軽減につなげようとして研究に取り組んでいます。

臨床試験ってなんですか？

高橋 秀人 <筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学)/筑波大学次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター 生物統計室>

「臨床試験」という用語を耳にされる方も多いと思います。これは、新しい治療法や新薬の開発のために、ヒトを対象に新治療法と従来治療法を比較して、新治療法の方が、本当に効果が高いかどうかを科学的に立証するための研究方法ですが、いまだにそれがどのようなものか、一般にはあまり知られていないと思います。「臨床試験」は大きく、二本の柱である「倫理性」と「科学性」に基づいており、それらをより高めるために、様々な工夫があり、研究実施者には大きな制約が課されております。

まず「倫理性」についてですが、一言でいえば「研究に参加される方の人権の保護と、安全性の確保」となります。倫理性は、ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」や厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」などの倫理規範に則って、それぞれの研究実施施設の倫理委員会(IRB)で判断されます。ここで「倫理的に問題ない」と判断されなければ、その施設では研究できません。この倫理委員会には弁護士、患者の会の方などに入っており、医学以外の方々の意見を尊重しております。

次に「科学性」についてですが、一言でいえば、「より客観的に、より一般的に」となります。すべての研究は、研究開始前に「プロトコル」という研究実施計画書を作成し、研究の遂行に関する内容を固めておきます。これには「なぜこの研究をする必要があるのか」ということから、「どのような患者様を対象とするのか」、「どのような治療を行うのか」、「どこでどのような検査を行うのか」、「どのように参加者を新治療と従来治療に割り振るのか」、「どのように解析するのか」、「どのような結果が出れば新治療が有効であると判断するのか」、「研究参加者から有害事象が発生した場合にその安全性をどう確保するのか」、「新治療が思った以上に効果がある(ない)場合どうするのか」、「どのような組織で実施するのか」、「研究資金の出所」「研究することで研究実施者に利益が生まれることがある場合、これが正当の範囲か否かの判断をどこで行うのか」、などの項目が事細やかに定められております。

本講演では、このようなことを具体的にお話し、「臨床試験」をより身近に感じていただければ幸いです。

小児がんは、血液中の細胞から生じる造血器腫瘍と、腫瘤を形成する固形腫瘍に大別することができる。しかし、両者を合わせても本邦全体で年間約 2500 例程度の希少な疾患であり、その多くは年間 100 例にも満たない。さらに、①成人がんに比べて治療の成績が良好である（例外もあるが）、②発症後の経過が急速であることが多い、③晩期合併症を考慮した長期の観察が必要である、④小児特有の倫理的問題がある等、成人がんとは異なる特徴も少なくない。近年、本邦においても、さまざまな小児がんについて、全国規模の臨床試験が行われるようになってきた。しかしながら、臨床試験については、それが何であるのか、あるいは通常の診療とどのように違うのかなどの点において、必ずしも正しい理解が得られているとは言えないのが現状と思われる。

以上のような点を踏まえて、小児がんにおける臨床試験の現況について、主に神経芽腫における取り組みを中心として解説する。具体的には、JNBSG（日本神経芽腫研究グループ）などの小児がんの研究組織がどのように構成されているのか、臨床試験がどのような手順を経て実施されるのか（臨床試験をどのように計画するのか、試験の内容の第三者委員会による審査、データセンターの役割、施設での倫理審査など）、さらには小児がんの診断を行うに当たっての中央診断の意義、小児がん経験者を長期にフォローアップするシステムの必要性などについて述べる。また、臨床試験と観察研究はどのように違うのか、小児がんの登録、中央診断後に余った腫瘍検体を用いて基礎研究を行うための全国的なシステム作りの取り組みなどについても言及する。

これらによって、小児がんの治療成績や小児がん経験者の QOL 向上のために、臨床試験あるいはその他の観察研究に参加することの意義について考え、また積極的に参加していただけるよう理解していただく場としたい。

提言：これからの小児がん医療体制の整備に向けて

小川 淳（新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長）

小児がんを発症する・・・最良の治療を受けたい、そして早く元気になって自宅に帰りたい、学校へ行きたい。そう思わない方がいらっしゃるでしょうか？

そんな皆さんの思いに答えるのが日々の私たちの仕事だと思います。そして忘れてはならないのが日本全国の小児がんの患者さんが皆同じ思いを抱いていると言う事実です。

小児がんの治療に不可欠なものは何でしょうか。まず病院のスタッフとしては小児がん専門医(小児科医と小児外科医)と小児がん精通した看護師、それに小児循環器専門医など他の臓器別専門医や、小児がん詳しい整形外科医・脳外科医・眼科医・放射線科医・病理医・緩和医療医、ケースワーカー、臨床心理士、病棟薬剤師等々が必要です。設備では画像診断・放射線治療機器、集中治療室、移植用無菌室、長期フォロー部門は最低限必要です。院内学級・保育・宿泊施設も不可欠です。このような体制を組めるのは小児病院や大都市の大学病院以外に無いのですが実は日本の約半数の県に小児病院は有りません。そのような地域では複数の病院が「小児がん検討会」などを通じて共同で小児がんの診療に当たることが大切です。

次に院外の組織として病理や染色体・遺伝子検査の中央診断や、またよりよい治療を開発する臨床試験を計画・実施する研究グループ、そして小児がん登録制度も非常に大切です。

以上のように病院の内外で、全国的な規模で小児がんの医療体制を充実させていくことが、とりもなおさず一人一人の小児がん患者さんに最善の医療を提供できる近道だと私たちは考えています。

娘、円来（つぶら）は、5年前 2005 年 7 月、神経芽細胞腫と診断されて1年の闘病後、6才の生涯を終えました。

富山で約9ヶ月、化学療法による入院。感染を防ぐための個室に入院した円来は、遊ぶ相手もない孤独な入院生活を続けました。休職した私も、病室に泊まりこみ、看病につきっきりで誰かに相談する時間もなく、主人も夜遅くまで働いた後、明け方まで病院で過ごすという日々を送りました。

治療方法を変えようと、大阪の病院へ経済的、ストレス等不安いっぱいでの転院。環境が大きく変わりました。しかし不安をよそに、円来には友達が出来、私も一緒に闘病されていらっしゃるご家族といろいろな話をしたり、励まし合ったりとても勇気づけられました。また、病院内にはファミリーハウス（家族専用の宿泊施設）があり、経済的にも助けられました。また、主治医の先生は治療はもちろん、家族全体の事を把握して下さり、親身になって下さりました。医療スタッフにも恵まれ、快適とまでは言えませんが、気持ち的に良い入院生活だったように思います。ですから円来が亡くなった後も医師をはじめ医療スタッフ、治療には後悔はしていません。また、大阪の病院にはクリニクラウンが定期的に来院されていたことも円来にとっては大きな励みになりました。

医師不足が叫ばれる中、医療も高度化し、小児科の医師は大変なものがあるように思います。小児がんの治療は化学療法のような基本的な治療は地方の病院でも出来ますが、神経芽腫等の治療の難しい病気はやはり専門性を持つものであると思います。ファミリーハウスやクリニクラウンがどこの病院にでも整うものではありません。そういった環境が整った病院、専門医師がそろった病院があれば良いと思います。

よく完全看護が良いか？付き添いが良いか？と、問われますが、私はやはり付き添いが良いと思います。どの様な治療で、子供がどのような状態かを観ることができます。また、医療スタッフの大変さもわかります。問題は家族、兄弟姉妹の問題ですが、ファミリーハウスや父親も休業し看護できるような環境を整えるべきだと思います。

患児はもちろん大変ですが付添っている家族のストレスも大変なものがあります。闘病中の辛さを経験した私たちは、2007 年 10 月、(財)がんの子供を守る会の富山支部を設立しました。

小児がんへの認識が、社会全体で深まると共に、専門医療体制の充実、また、病気と闘う人々を厚く支援する社会保障制度の確立などが、一日でも早く実現する事を祈念しています。

平成21年度 厚生労働科学研究[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

研究成果発表会[一般向け] プログラム・抄録集

発行日 2010年2月1日

発行 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 事務局

印刷 (株)松井ピ・テ・オ・印刷

研究成果発表会 [一般向け]
プログラム・抄録集

平成21年度がん臨床研究成果発表会

東京国際フォーラム 平成22年2月5日

研究課題: 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

課題番号: H19-がん臨床-一般-031

研究代表者:
獨協医科大学越谷病院小児外科
池田 均

班研究の目的

□ リスク別標準治療の確立

- 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
- 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発

□ 革新的診断・治療の開発研究

- 新規リスク診断の開発
- トランスレーショナル・リサーチの推進

□ 小児がんの治療・研究体制の整備

- 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
- 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
- 小児がんのQOL評価法の開発

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)



JNBSG
Japan Neuroblastoma Study Group

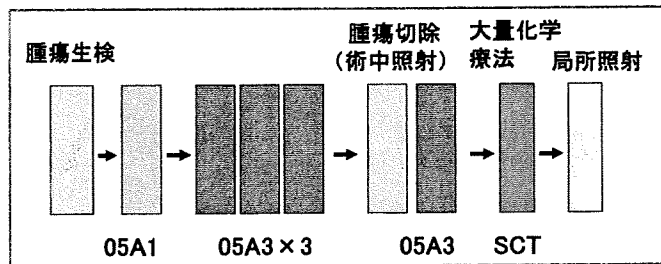
全国123施設
 (2009年11月現在)

班研究の目的

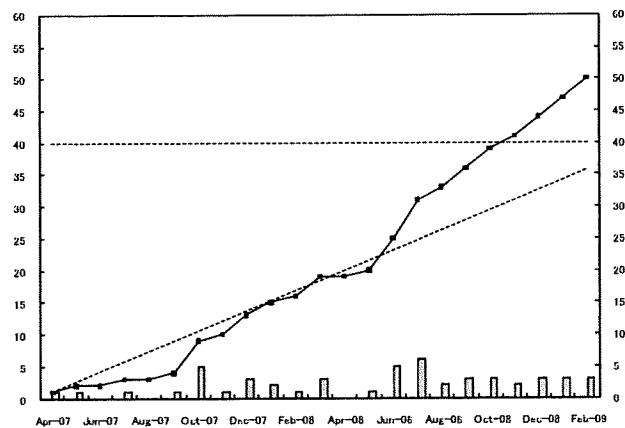
- **リスク別標準治療の確立**
 - 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
 - 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発
- **基幹的診断・治療の標準化**
 - 診断・治療の標準化
 - 治療の標準化
- **小児がんの診療(研究体制の整備)**
 - 小児がん診療の標準化
 - 小児がん診療の標準化
 - 小児がん診療の標準化

「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」

- 目的: 寛解導入化学療法、外科療法、造血幹細胞移植、放射線療法を組み合わせた治療法の有効性と安全性を評価し、高リスクに対する標準治療の確立を図る



登録症例: 50例 (2009.2.28登録終了)



登録例(50例)の状況

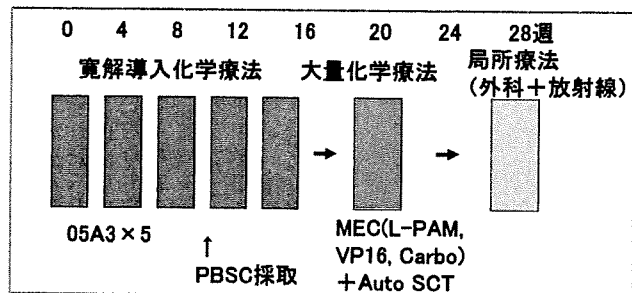
2010年1月現在

■ 追跡期間: 11ヵ月～33ヵ月(中央値、19ヵ月)

■ <u>増悪なし・生存</u>	29例	} <u>生存39例</u>
<u>増悪あり・生存</u>	10例	
<u>増悪あり・死亡</u>	8例	
<u>治療関連死</u> (大量化学療法)	3例	

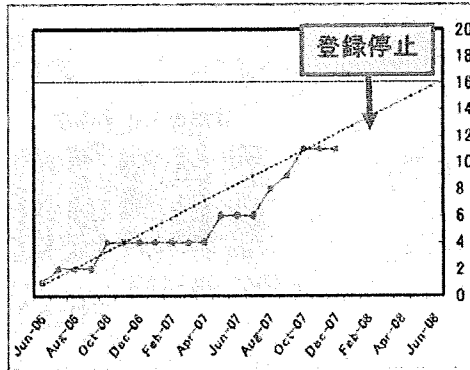
「進行神経芽腫に対する遅延局所療法(delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 目的: 局所療法による化学療法の中断、遷延を回避するため、外科・放射線療法を超大量化学療法後に遅延させる治療法の実施可能性、有効性、安全性を評価



□ 登録開始後がPDまたは治療死亡例が集積(6例/11例)

→ 登録停止(2008.2)



遅延局所療法試験における中止例多発の検討

□ 治療中死亡2例(寛解導入、HDC中)：効果・安全性評価委員会

□ 生物学的特性の解析：複数の予後不良因子

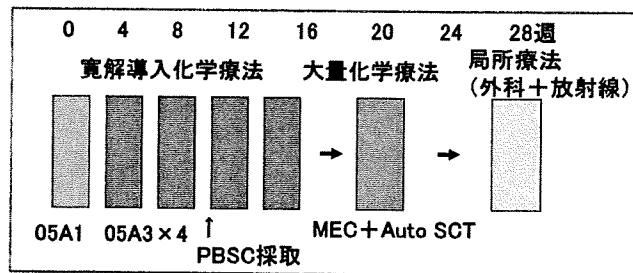
JNBSG-No	6002	6003	6005	7002	7007	7010
中止理由	PD	DOC	PD	DOC	PD	PD
中止時期	4コース後	1コース中	HDC後	HDC中	2コース後	3コース後
生存/死亡	死亡	死亡	生存	死亡	生存	生存
年齢(登録時)	32	19	21	22	13	14
病期	4	4	4	4	4	4
原発部位	右副腎	右副腎	後腹膜	後腹膜	左副腎	右副腎
Hitology	DT	DT	DT	DT	F	DT
Array CGH genomic group	GGP3s	GGP1s	GGP3s	GGP3s	GGP2s	GGP3s or GGP4s
Mini-Chip	0.999	0.027	0.399	0.157	NE	NE
MYON southern	1	150	0.8	1.1	0.7	15
MYON FISH	S	A	S	S	S	A
11q-	*	*	*	*	*	*
17q-	*	*	*	*	*	*

□ JNBSG：予後不良例の集積が原因、プロトコールの問題(-)

→ 新たな遅延局所療法の臨床試験を準備

高リスク神経芽腫に対する新たな臨床試験

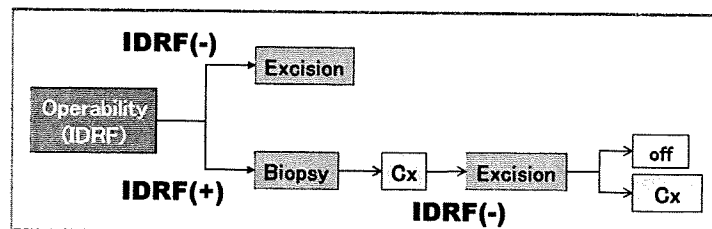
「予後不良神経芽腫に対する化学療法的时间強度を増強し局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験」



「IDRF (image defined risk factors) に基づいた低リスク群に対する標準治療の観察研究」

- IDRFによる手術適応の決定→治療合併症の軽減
- 予定登録数 60例、研究期間 6年間
- 評価: 3年全生存割合、有害事象発生割合

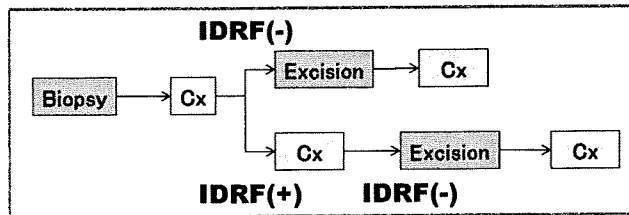
•Stage 1, 2A, 2B, any age
 •Stage 3, <12mo, MYCN(-)
 •Stage 4s, MYCN(-), FH, DI>1



「IDRFに基づく手術適応の時期決定と、段階的に強度を高める
化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」

- 大量化学療法を併用しない標準治療の確立→治療合併症の軽減
- 予定登録数 64例、研究期間 8年間
- 主要評価項目: 3年無イベント生存割合

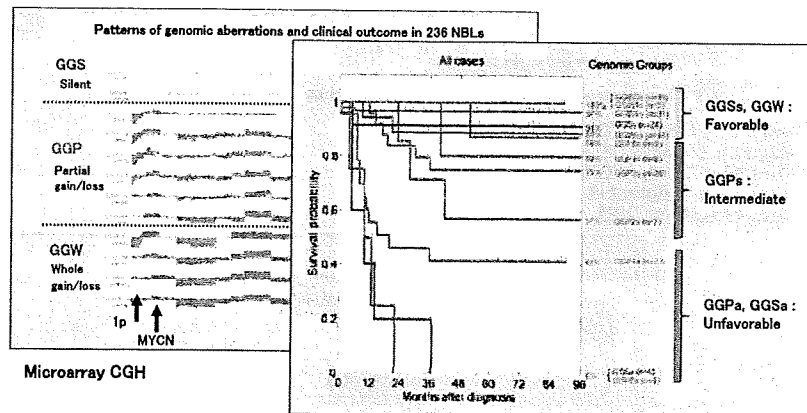
- Stage3, ≥12mo, FH, MYCN(-)
- Stage3, 12-18mo, UF, MYCN(-)
- Stage4, <12mo, MYCN(-)
- Stage4, 12-18mo, FH, DI >1, MYCN(-)
- Stage4S, UF or DI=1



班研究の目的

- 標準治療の確立
 - 大量化学療法を併用しない標準治療の確立
 - 治療合併症の軽減
- 革新的診断・治療の開発研究
 - 新規リスク診断の開発
 - トランスレーショナル・リサーチの推進
- 治療成績・研究体制の整備
 - 治療成績の向上
 - 研究体制の整備
 - 国際共同研究の推進

新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



Tomioka N, Nakagawara A, et al. Oncogene 27:441-449, 2008

神経芽腫343例の後方視的解析

神経芽腫のゲノム異常パターン(アレイCGH)と各サブグループの予後

(2009年9月 千葉がんセンター研究所 中山 豊, 大平 英和, 非公報資料)

GG-Genetic Groups: 1-1p (n=10), 1-11q (n=11), 4: no 1p&11q loss; 5: others

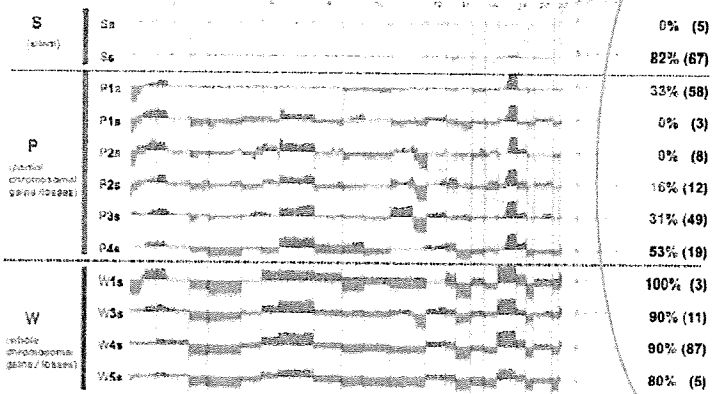
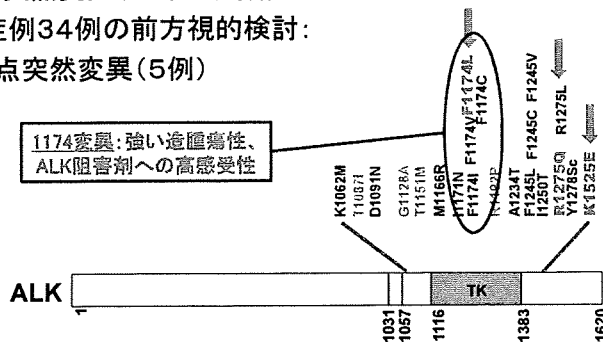


図 追加の集約資料: 大平の報告

(参考文献: Tomioka N, et al. Oncogene 27: 441-449, 2008) 中山, 豊, 大平, 英和. 千葉がんセンター研究所. 神経芽腫343例のCGHパターンと予後に関する解析.

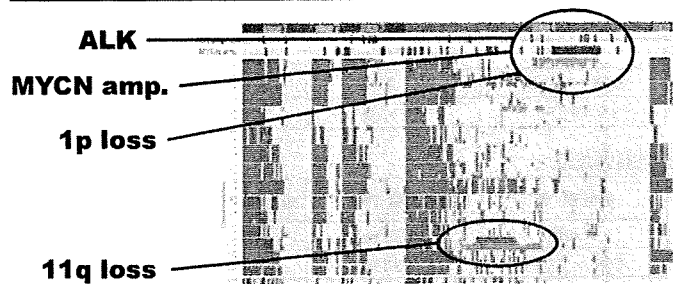
神経芽腫におけるALK遺伝子変異

- 343例の後方視的解析:
6.1%、点突然変異(16例)、増幅(5例)
- 高リスク症例34例の前方視的検討:
14.7%、点突然変異(5例)



神経芽腫におけるALK遺伝子変異

- ALK変異はMYCN増幅、1p欠失と相関、11q欠失と排他的相関
→新たなリスク層別化の可能性



- 機能獲得性の変異→ALK阻害剤の臨床応用の可能性