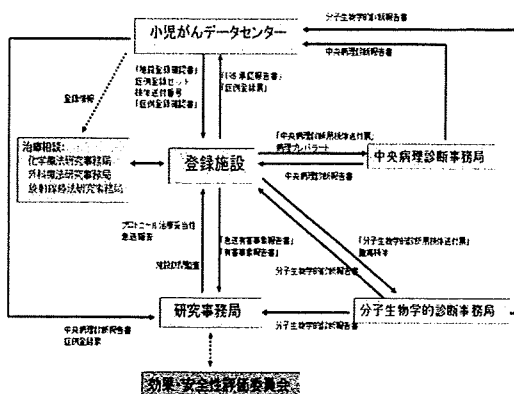


的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」において、JNBSG 放射線治療委員会が JNBSG 放射線治療ガイドラインの策定を行った。

さらに、この放射線治療ガイドラインを遵守できるように、施設放射線治療医からの相談もできるシステム設計を行い、国立成育医療センター放射線診療部でこのコンサルテーション業務を行うこととした。



JNBSG 治療研究を継続するうちに、放射線治療ガイドラインの記載では判りにくい部分や不明な部分が増えつつある。

① 初診時において骨転移巣が MIBG シンチにて認められない陰性症例をどのように扱うかが問題となり、これに対応するために放射線治療ガイドラインの修正を行った。

② 領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法の反応や遅延一期的手術あるいは二期的手術の結果に関係なく初診時に認められていた範囲に術後照射が必要であるが、この文言が不明確であることが相談症例から判り、リンパ節転移の照射範囲の設定は、頭尾側方向は初診時の画像で認められた範囲で、左右側は化学療法で縮小した範囲 (原発巣への術後照射と同じ解釈) とすることの修正を行った。

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

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

さらに、新たな「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間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」、および今後の高リスク群を対象とした臨床試験である ICE を含む寛解導入療法、新たな大量化学療法、再発・治療抵抗例を対象とする phase I、II 試験等への放射線治療ガイドラインとした。

【¹²³I-MIBG 治験】

神経芽腫において MIBG シンチは特異的診断法として認められており、その MIBG にラベルされるヨード製剤は ¹³¹I、¹²³I が本邦では存在する。神経芽腫として保険収載されている製剤である ¹³¹I-MIBG は

- ① ¹³¹I が放出する γ 線エネルギーが高く、ガンマカメラによる検出に最適ではない。
- ② 物理的半減期が長い。
- ③ 細胞を破壊する作用が強い β 線を放出する。により、特に小児に適さないものである。

しかし ¹²³I-MIBG は、

- ① ¹²³I が放出する γ 線エネルギーがガンマカメラによる検出に最適である。
- ② 物理的半減期が短い。
- ③ 細胞を破壊する作用が強い β 線を放出しない。

そのため、¹²³I-MIBG によるシンチグラフィ

の方が、画質が優れるために感度が高く、患者が受ける検査被ばくが少ない。

また、放射線被ばくに関しては、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection ; ICRP) が、1 MBq 当たりのすべての臓器の吸収線量および実効線量は全年齢で ^{123}I -MIBG の方が ^{131}I -MIBG よりもはるかに低いことを報告している。

エビデンスについて ^{123}I -MIBG は、イギリス、ドイツおよびフランスを含むヨーロッパの少なくとも 15 カ国で、神経芽腫および褐色細胞腫の診断薬として成人および小児の承認を受けている。特に成人に比べ放射線感受性が高く、体格が小さい小児では、MIBG シンチグラフィには ^{131}I -MIBG ではなく ^{123}I -MIBG を使用すべきであると海外の代表的な教科書、国際的に信頼できる学術雑誌の総説およびガイドラインに記載されている。

神経芽腫の国際基準 (International Neuroblastoma Staging System 、 International Neuroblastoma Response Criteria) では、病期および治療効果の判定に MIBG シンチグラフィは不可欠な検査であり、 ^{131}I -MIBG より ^{123}I -MIBG を使用した方が、MIBG シンチグラフィの質は高くなるとしている。

このような既知の事実をもって、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に ^{123}I -MIBG によるシンチグラフィの神経芽腫への効能追加申請を行ったが、治験を行うこととされた。そこで、「遠隔転移巣を有する神経芽腫患児を対象とした D-7508 の容量および撮像時期を設定するための後期第 II 相臨床試験」を製造販売元である富士フイルム RI ファーマ株式会社にて行い、治験の医学専門家としてこれに参加し、平成 19 年 4 月より平成 20 年 4 月に

この治験を行った。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を受けながら、平成 21 年 11 月承認を受けた。

これにより、放射線治療ガイドラインにおいて初診時および治療効果判定手段としての ^{123}I -MIBG シンチグラフィが正式に記載可能となった。

D. 考察

現在、日本での放射線治療施設は放射線治療専門医 (日本放射線腫瘍学会認定医) が専任スタッフとして居なくても法的には問題が無く、放射線治療が行われている。

このような施設に対して、精度良く、小児放射線治療を行う準備として、国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療相談システムを置き、小児がん放射線治療のアドバイスをを行い、治療研究の実施に際して放射線腫瘍医が放射線治療ガイドラインを理解し、プロトコール遵守できる体制構築を行っている。

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」を開始するに当たって、この多施設共同研究参加施設に対する放射線治療支援システムを構築してあることをキックオフミーティングにおいて説明し、理解していただいた。そこで JNBSG 登録症例が中央事務局に登録される毎に放射線治療委員会委員長 (正木英一) に登録状況をメール配信することを運営委員会にて承認を受け、その情報を登録施設放射線腫瘍医および施設責任者に連絡することとした。その結果、各施設において初診時より放射線腫瘍医が症例の staging を確認し、放射線治療時に必要な情報を治療初期より得ることが可能となった。また、放射線治療の相談も容易にできることを理解し

ていただき、多くの相談が寄せられるようになった。

これらコンサルテーション事例より、放射線治療ガイドライン記載が不十分であり、放射線治療に際しての問題点が明らかとなった。それらを判りやすくするために、修正を行い、新たな「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間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」、および今後の高リスク群を対象とした臨床試験である ICE を含む寛解導入療法、新たな大量化学療法、再発・治療抵抗例を対象とする phase I、II 試験等への放射線治療ガイドラインとした。

【¹²³I-MIBG 治験】

神経芽腫の画像検査は、単純 X 線、超音波、MRI、CT、MIBG シンチグラフィなどを用いて行われるが、MIBG シンチグラフィは、一度の検査で全身の腫瘍を検索できることから、特に遠隔転移巣の評価に極めて有用であり、国際的にも必須の画像検査として位置付けられている。

MIBG シンチグラフィに利用できる放射性医薬品として、本邦では ¹²³I-MIBG（ミオ MIBG-I123 注射液）および ¹³¹I-MIBG（フェオ MIBG-I131 注射液）が富士フイルム RI ファーマ株式会社より販売されているが、¹²³I-MIBG でより画質の優れた画像が得られ、患者が受ける放射線被ばくを低減することができる。また、鮮明な画像は、より正確な診断、より適切な治療に繋がることから、国際的なガイドラインにおいても、¹²³I-MIBG の使用が推奨されている。しかしながら、本邦では、¹²³I-MIBG の適応は心臓疾患の診断のみで、神経芽腫の診断の適応を有するのは、画質が劣り、放射線被ばくが多い ¹³¹I-MIBG

のみである。

小児がんの臨床現場において、¹²³I-MIBG が入手可能な状況で、種々の問題を有する ¹³¹I-MIBG で検査を行うことは、患者に不利益を与えることになるため、多くの病院では、神経芽腫の診断に ¹²³I-MIBG を適応外で使用しているのが現状である。その一方で、適応外であるが故に ¹³¹I-MIBG による検査を余儀なくされている病院も少なくない現状がある。¹²³I-MIBG の効能追加承認により、放射線治療ガイドラインにその記載を行うことができるとともに、臨床現場での放射線被ばく低減が実行できる体制となったことは、やっとな「欧米並み」になったと実感している。

E. 結論

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」の放射線ガイドラインを策定し、小児放射線治療に不慣れな施設への JNBSG 登録後に放射線治療委員会からの登録情報の提供と、放射線治療相談を受け付け、治療研究に支障が出ないようにする放射線治療問合せ機能（コンサルテーション・システム）を構築した。その結果、神経芽腫に対する放射線治療法の相談が多く寄せられ、その中で放射線治療ガイドラインの不備を修正する必要があることが判明した。

その放射線治療ガイドライン修正とは、MIBG シンチで認められない、即ち MIBG 陰性骨転移巣に対する放射線治療に関する具体的な指示、リンパ節転移への照射範囲の設定の具体的な指示、および肝臓・腎臓への照射線量限度の考え方に関してである。

これらをもって、新たな「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間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」、および今後の高リスク群を対象とした臨床試験である ICE を含む寛解導入療法、新たな大量化学療法、再発・治療抵抗例を対象とする phase I、II 試験等への放射線治療ガイドラインとした。

^{123}I -MIBG の効能追加治験により、平成 21 年 11 月神経芽腫への適応が承認された。これにより、放射線治療ガイドラインに ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる初診時検索および治療効果判定の記載を行うことができることとなった。

F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

G. 研究発表

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.

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

神経芽腫におけるチロシンキナーゼ(ALK、EGFR、MET)とDCCの発現と臨床像

研究分担者 林泰秀 群馬県立小児医療センター 院長

研究要旨 神経芽腫の1歳以上の進展例は近年の強力な集学的治療にもかかわらず、予後不良であり、予後因子としてMYCNや1p欠失、11q欠失、17q増加が報告されている。近年チロシンキナーゼの活性化が予後と相関することが白血病や成人の固形腫瘍で報告されている。我々はこれまでにチロシンキナーゼのKIT、PDGFR、FLT3、RETとTRKAの発現と予後の関係を検討して報告した。今年度はチロシンキナーゼのALK、EGFR、METと癌抑制遺伝子のDCCにつき、免疫染色法による蛋白の発現と予後の関係を当センターの神経芽腫症例で検討した。各蛋白の発現率はALK 38例中33例(86.8%)、EGFR 38例中10例(26.3%)、MET 38例中23例(60.5%)、DCC 38例中27例(71.1%)であった。EGFR蛋白の発現が1歳以上の年長児例で有意に認められた($p=0.034$)が、いずれの発現も予後と有意な相関を示さなかった。我々はこれまでにALKの増幅をみいだし、215例中13例(6.1%)でALKの変異をみいだし、この中12例が進展例であることよりALKの変異例は予後不良であることを報告したが、今回の検討では、ALKの発現は予後とは相関しないことが示唆された。

A.研究目的

神経芽腫の1歳以上の進展例は近年の強力な集学的治療にもかかわらず、予後不良であり、予後因子としてMYCNや1p欠失、11q欠失、17q増加が報告されている。近年チロシンキナーゼの活性化が予後と相関することが白血病や成人の固形腫瘍で報告されている。我々はチロシンキナーゼのKIT、PDGFR、FLT3、RETとTRKAにつき、発現と予後の関係を検討して報告した。今年度はチロシンキナーゼのALK、EGFR、METと癌抑制遺伝子のDCCにつき、免疫染色法による蛋白の発現と予後の関係を当センターの神経芽腫症例で検討した。

ALKは元来、未分化大細胞型リンパ腫にみられるt(2;5)(p23;q35)の転座切断点解析から同定されたチロシンキナーゼであり、その発現は神経系細胞に認められるが、いくつかの神経芽腫細胞株において高発現であることが報告されてき

た。また近年ALKについてはその発現のみならず変異についても報告され、家族性神経芽腫の原因遺伝子としてALK遺伝子変異が同定されたほか、新鮮腫瘍の6.1%、細胞株の33%にALKのミスセンス変異が同定された。また、ALK変異と臨床像との相関についても検討され、ALK変異の存在は進展例やMYCN増幅例と相関することが報告されている。

また、EGF/EGFR経路は神経芽腫の増殖に重要な役割を果たすことが示唆され、EGFR阻害剤により神経芽腫細胞株のapoptosisが誘導されたとする報告やシスプラチン耐性神経芽腫細胞株でEGFRの発現が高いとする報告がある。

HGF/MET経路も神経芽腫の侵襲性や悪性化に関与することが報告されており、HGF/MET経路はneurotrophin receptor TrkBと協働して神経芽腫の侵襲性に関与するとする報告があ

る。

一方、癌抑制遺伝子である DCC の発現低下は種々の腫瘍で報告が見られるが、特に進行期の神経芽腫において高頻度に認められたとする報告がある。

B. 研究方法

当センターで得られた過去の神経芽腫臨床検体について、チロシンキナーゼである ALK, EGFR, MET および癌抑制遺伝子である DCC について免疫染色を行った。対象としたのは、マススクリーニング発見例 21 例を含む 38 例で、COG リスク分類別で見ると、低リスク群が 30 例、中間リスク群が 2 例、高リスク群が 6 例であった。

抗 ALK 抗体としてマウスモノクローナル抗体 (Novocastra, NCL-ALK, diluted 1:100)、抗 EGFR 抗体としてウサギポリクローナル抗体 (Santa Cruz, sc-03, diluted 1:100)、抗 MET 抗体としてウサギポリクローナル抗体 (Santa Cruz, sc-161, diluted 1:100)、抗 DCC 抗体としてマウスモノクローナル抗体 (BD Bioscience, G97-449, diluted 1:200) を用いた。

上記抗体を用いた免疫染色により各蛋白の発現を定性的に評価し、神経芽腫における臨床的な予後因子である、年齢 (1 歳未満か 1 歳以上か)、病期 (INSS stage 1~4)、MYCN コピー数 (single copy か増幅を認めるか)、組織像 (Shimada 分類、favorable histology か unfavorable histology か) および COG リスク分類との相関関係を検討した。免疫染色の評価は病理専門医により行われた。評価に際しては 30% 以上の細胞で細胞質および細胞膜が染色されたものを陽性とした。また、神経芽腫における組織学的分化度の低いもの (neuroblastoma) と、より分化度の高いもの (ganglioneuroblastoma) とで、染色パターンが異なるか否かも検討した。

統計学的解析については、統計解析ソフト SPSS を用い、Fisher 検定を行った。

C. 研究結果

免疫染色の結果、組織学的に未分化な腫瘍では ALK の発現が細胞質に局限してわずかに認められたのに対して、より組織学的分化度の高い腫瘍では、その発現が神経節細胞を中心に認められた。神経芽腫臨床検体における ALK 蛋白の発現率は 38 例中 33 例 (86.8%) と高かったが、年齢、MYCN 増幅の有無、病期、組織型および COG リスク分類といった臨床的予後因子との相関は明らかではなかった。

次に、EGFR の免疫染色を行ったところ、EGFR 蛋白の発現は、腫瘍の組織学的分化度によらず、神経節細胞に局限していた。神経芽腫臨床検体における EGFR 蛋白の発現率は 26.3% (38 例中 10 例) であった。1 歳未満の乳児例に比べ、1 歳以上の症例でその発現率が高かった (14.8% vs 54.5%, $P=0.0343$) が、その他の臨床的予後因子 (MYCN 増幅の有無、病期、組織型および COG リスク分類) との相関は明らかでなかった。

また、MET についての免疫染色の結果、より組織学的に未分化な腫瘍では MET の発現がびまん性に弱く認められたのに対して、組織学的により分化した腫瘍では MET の発現が神経節細胞に局限して認められた。神経芽腫臨床検体における MET 蛋白の発現率は 60.5% (38 例中 23 例) で、その発現と臨床的予後因子とのあいだには有意な相関関係は認められなかった。

癌抑制遺伝子である DCC について免疫染色を行ったところ、組織学的に未分化な腫瘍では DCC の発現が細胞質全般にわずかに認められる傾向があったのに対して、組織学的により分化度の高い腫瘍では DCC の発現は神経節細胞に局限する傾向が認められた。神経芽腫臨床検体における DCC の陽性率は 71.1% (38 検体中 27 例) であり、各臨床的予後因子との相関は認められなかった。

D. 考察

これまでの報告と同様に、神経芽腫全体におけるALKの発現率は86.8%と高かったが、予後との相関は認めなかった。ALK変異は神経芽腫新鮮腫瘍の約6%に認めるとされ、うち94%が病期3または4の進行例で、54%がMYCN増幅例、62%が死亡例とALK変異を認める症例の予後は不良な傾向があった。今回の検討ではALK変異の有無については検討していないが、ALKの発現率から考えると今回のALKの発現は正常ALKの発現を多く含んでいると考えられ、正常ALKの発現は予後とは相関しないということが考えられた。

EGFRの発現について、シスプラチン耐性の神経芽腫細胞株で高発現を認めたとする報告があり、難治例でEGFRの発現が高いことが予想されたが、今回の検討では、COGリスク分類で高リスク群に分類される6例中EGFR陽性例は1例のみ(16.7%)であり細胞株での報告とは相反する結果であった。実際の臨床検体を用いた今回の検討では、1歳以上の症例でその発現率が高いとする結果が得られたものの、年齢以外の臨床的予後因子(病期、MYCN増幅の有無、組織型、COGリスク分類)との相関は明らかではなかった。1歳以上の症例でEGFRの発現率が高い原因は不明であるが、その他の予後因子と相関しなかったことから考えると、その臨床的意義は大きくはないと考えられた。

METについて、細胞株での検討でHGF/MET経路は、TrkBとともにNBの浸潤度に関与するとの報告もあり、METの発現が予後不良例で高いことが想定された。横紋筋肉腫臨床検体を用いた我々の検討でも、死亡例、Stage IV症例、PAX3-FKHRを認める例でMETの発現が有意に高かったが、今回のNB臨床検体を用いた検討ではMETの発現と予後との相関は明らかでなく、予後不良が予想されるCOGリスク分類で高リスク群の症例での陽性率(66.7%)も全体の陽性率(60.5%)と比べて高くはなかった。

一方、癌抑制遺伝子であるDCCについては、進行期のNBで特にその発現が低下しているとする報告もあったが、今回の検討では病期を含めた予後因子とDCCの発現低下とのあいだには有意な相関を認めなかった。予後不良が予想されるCOGリスク分類で高リスク群の症例では、有意差はなかったもののDCCの陽性率が高い傾向が見られたことから、高リスク群に関して症例を増やして再検討してみる価値はあるかもしれないと考えられた。

今回検討したチロシンキナーゼ3種類および癌抑制遺伝子DCCの検討では、いずれもより組織学的に分化した神経芽腫で神経節細胞に高い発現が認められる傾向があった。これらの遺伝子の発現は神経芽腫細胞の分化に関与する可能性も考えられたが、この点については今後更なる検討が必要である。

E. 結論

ALKの発現率は高かったが、予後との相関を認めなかった。EGFRの発現は1歳以上の症例で高い傾向が認められたが、その他の予後因子とは相関を示さなかった。METおよびDCC発現もいずれも予後と有意な相関を示さなかった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R. Long-term results of

- Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. 24: 383-396, 2010
2. Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Hishiya A, Taki T, Horikawa K, Takatsu K, Satoh T, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Mixed-lineage-leukemia (MLL) fusion protein collaborates with Ras to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. *Leukemia* 23 : 2197-2209, 2009
 3. Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Surg*. 44 : 31-35, 2009.
 4. Kurosawa H, Okuya M, Matsushita T, Kubota T, Endoh K, Kuwashima S, Hagiwara S, Sato Y, Fukushima K, Sugita K, Okada Y, Park MJ, Hayashi Y, Arisaka O. JAK2V617F mutation-positive childhood essential thrombocythemia associated with cerebral venous sinus thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 31 : 678-680, 2009
 5. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koefler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature*. 460 : 904-908, 2009
 6. Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki T, Hayashi Y, Igarashi T. Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol*. 83 : 149-153, 2009
 7. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature*. 459 : 712-716, 2009
 8. Taketani T, Taki T, Nakamura H, Taniwaki M, Masuda J, Hayashi Y. NUP98-NSD3 fusion gene in radiation-associated myelodysplastic syndrome with t(8;11)(p11;p15) and expression pattern of NSD family genes. *Cancer Genet Cytogenet*. 190 : 108-112, 2009
 9. Watanabe-Okochi N, Oki T, Komeno Y, Kato N, Yuji K, Ono R, Harada Y, Harada H, Hayashi Y, Nakajima H, Nosaka T, Kitaura J, Kitamura T. Possible involvement of RasGRP4 in leukemogenesis. *Int J Hematol*. 89 : 470-481, 2009
 10. Mizoguchi Y, Fujita N, Taki T, Hayashi Y, Hamamoto K. Juvenile myelomonocytic leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA11 fusion. *Am J Hematol*. 84 : 295-297. 2009
 11. Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol* 145:198-206, 2009

12. Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H. Age-associated difference in gene expression of pediatric acute myelomonocytic lineage leukemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Brit J Haematology* 144: 917-929, 2009
 13. Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome newborn followed by acute myeloid leukemia: identification of the same chromosomal abnormality in both stages. *Cancer Genet Cytogenet.* 188:99-102, 2009
2. 学会発表
1. Park MJ, Taki T, Oda M, Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y : FBW7 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell non-Hodgkin ' s lymphoma ; a Japan association of childhood leukemia study group. 第 48 回イギリス血液学会, イギリス 2008.4.5-9
 2. 滝田順子, 陳玉彦, 崔永林, 加藤元博, 大平美紀, 真田昌, 曾田学, 菊地陽, 中川原章, 五十嵐隆, 林泰秀, 間野博行, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 6 回北関東小児がんセミナー, 高崎 2009.5.16
 3. 吉橋博史, 黒澤健司, 林泰秀. MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) 法による染色体全サブトロメア微細構造異常の網羅的解析. 第 181 回日本小児科学会群馬地方会講話会, 高崎, 2009.6.13
 4. 佐野弘純, 朴明子, 外松学, 椎原隆, 畑中政博, 山本英輝, 西明, 黒岩実, 鈴木則夫, 林泰秀. Opsoclonus-myoclonus 症候群を契機に診断された神経芽腫の一例. 第 19 回群馬小児がん研究会, 前橋, 2009.8.21
 5. 朴明子, 佐野弘純, 山田佳之, 小林富男, 丸山健一, 小林康之, 外松学, 林泰秀. ヘパリン起因性血小板減少症が疑われた 4 例. 第 19 回群馬小児がん研究会, 前橋, 2009.8.21
 6. 松原亜以子, 加藤元博, 真田昌, 滝田順子, 千葉滋, 林泰秀, 小俣政男, 小林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野正, 小川誠司. 各種腫瘍における高密度 SNP アレイを用いた網羅的ゲノムプロファイリング. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
 7. 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の増幅と変異. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
 8. 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 真田昌, 滝田順子, 小川誠司, 林泰秀. 小児 T 細胞型急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
 9. 大木健太郎, 滝田順子, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 神経芽細胞腫の ALK 遺伝子異常による ALK キナーゼ活性の以上増幅. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
 10. 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. ユーイング肉腫における高密度 SNP アレイによる網羅的遺伝子解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
 11. 本村あい, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十

- 嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤の感受性. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
12. 土田昌宏, 小原明, 花田良二, 真部淳, 熊谷昌明, 高橋浩之, 金沢崇, 藤村純也, 富澤大輔, 康勝好, 嶋田博之, 森鉄也, 後藤裕明, 福島敬, 小池和俊, 野口靖, 小川千登世, 犬飼岳史, 福島啓太郎, 塩原正明, 加藤陽子, 前田美穂, 菊地陽, 梶原道子, 矢部晋正, 外松学, 太田節雄, 磯山恵一, 金子隆, 林泰秀. 東京小児がん研究グループにて 1981 年から 1999 年の 5 つの研究に登録された小児急性リンパ性白血病 2035 例の長期追跡結果. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 13. Hasegawa D, Ogawa C, Hirabayashi S, Park MJ, Hayashi Y, Manabe A, Hosoya R. A Japanese pedigree with RUNX1 mutation resulting in FPD/AML. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 14. Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Sanada M, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Genome-wide analysis of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 15. Taketani T, Taki T, Fukada S, Yamaguchi S, Hayashi Y. Clinical significance of somatic mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 16. Okubo J, Kato M, Takita J, Sanada M, Ohki K, Nishimura R, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Molecular allelo-karyotype of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL) and pediatric ALL. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 17. 佐野弘純, 久保田知里, 朴明子, 嶋田明, 外松学, 滝智彦, 田渕健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における WT1 遺伝子変異と臨床像. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 18. 清河信敬, 恩田恵子, 飯島一智, 長谷川大輔, 加藤元博, 大喜多肇, 齋藤正博, 森鉄也, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 中川温子, 小川誠司, 藤本純一郎. 小児 B 細胞性リンパ腫のマイクロアレイを用いた molecular karyotyping と網羅的発現遺伝子解析. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
 19. 黒岩実, 西明, 山本英輝, 鈴木則夫, 外松学, 朴明子, 林泰秀. 悪性奇形腫群腫瘍の治療成績と問題点. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
 20. 橘木浩平, 佐野弘純, 朴明子, 山田佳之, 外松学, 大竹紗耶香, 山本英輝, 西明, 黒岩実, 鈴木則夫, 嶋山信逸, 平戸純子, 林泰秀. 異なる病理組織像の急性虫垂炎を合併した白血病の 2 症例. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
 21. 恩田恵子, 平林真介, 清川信敬, 齋藤正博, 森鉄也, 福島敬, 藤本純一郎, 真部淳, 康勝好, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏. TCCSG-L1602 治療研究における Day8 末梢血-芽球数のフローサイトメトリー測定についての評価. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
 22. 朴明子, 滝智彦, 小田慈, 八木啓子, 小林良二, 鈴木信寛, 原純一, 堀部敬三, 林泰秀. T 細胞性急性リンパ性白血病における PTEN と P13K-AKT 経路の遺伝子解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
 23. 加藤元博, 滝田順子, 朴明子, 真田昌,

- 川俣紀彦, Claus Bartrum, H Phillip Koeffler, 菊地陽, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 21 trisomy と小児急性リンパ性白血病. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
24. 佐野弘純, 朴明子, 外松学, 畠山信逸, 林泰秀. 小児固形腫瘍の診断および治療効果判定における MRI 拡散強調画像の有効性について. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
25. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 大木健太郎, 西村力, 真田昌, 井田孔明, 菊地陽, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆. 神経芽腫における短縮型 ALK による活性化. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
26. 大木健太郎, 滝田順子, 陳玉彦, 西村力, 加藤元博, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
27. 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 高密度 SNP アレイを用いたニューイング肉腫における網羅的ゲノム解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
28. 朴明子, 佐野弘純, 小笠原水穂, 嶋田明, 外松学, 井田孔明, 林泰秀. Down 症候群に伴う transient abnormal myelopoiesis (TAM) の予後因子についての検討. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
29. 竹谷健, 滝智彦, 福田誠司, 山口清次, 林泰秀. NUP98 遺伝子再構成を有する小児造血器腫瘍に同定された遺伝子変異とその臨床的意義. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
30. 佐野弘純, 朴明子, 外松学, 今野友貴, 伊藤悦朗, 林泰秀. 新規のリボソームタンパク遺伝子変異を認めた Diamond-Blackfan 貧血の一例. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
31. 若井公子, 竹内紗耶香, 西明, 佐野弘純, 朴明子, 外松学, 鈴木則夫, 黒岩実, 平戸純子, 林泰秀. 術後 4 ヶ月で再発をきたした上腹部腹壁デスマイド腫瘍の一例. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
32. 朴明子, 外松学, 佐野弘純, 林泰秀, 黒岩実, 鈴木則夫. CITA 無効例に対する肝芽腫の治療についての検討. 第 20 回群馬小児がん研究会, 前橋, 2010.2.26
33. 大竹紗耶香, 黒岩実, 西明, 山本英輝, 畑中政博, 鈴木則夫, 朴明子, 佐野弘純, 外松学, 林泰秀. 早期化学療法にて肝腫大縮小を得た IVs 神経芽腫. 第 20 回群馬小児がん研究会, 前橋, 2010.2.26
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
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

組織学的リスク診断および小児がん医療体制に関する検討

研究分担者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

研究要旨

神経芽腫の臨床試験の精度を担保するためには正確な病理診断による病型分類が必須である。また、過去に保存された検体を、最新の技術を用いて解析する場合、最新の病型分類に従った再診断が重要である。本年度、関東にあるひとつの小児病院病理医からのレビュー依頼に基づき、過去に神経芽腫と診断された症例について再分類を試みた。重複例、再発時の病理標本のみもの等を除く82例について、神経芽腫の病理中央診断に携わってきた病理医1名、研究分担者および施設病理医の3名でレビューを行った。神経芽腫の国際病理分類 INPC に基づいて診断し、結果を予後良好型 Favorable (F 型)か予後不良型 Unfavorable (UF 型)かに分類した。最新診断は、病理中央診断医が行った。検討した82例のうち、5例で判断の差があった(4例は施設診断がF型で今回の診断でUF型と判断、1例は施設診断がUF型で今回の検討でF型と判断)。その他、判定保留としたものが8例あった。過去に診断された神経芽腫症例については最新の分類に基づいて再検討すると差異が生じる可能性あると考えられた。

A. 研究目的

過去に神経芽腫と診断された症例について、その組織学的診断の妥当性を今日の最新の分類に従って再検討し、今後の研究計画立案や晩期合併症のモニターを含むフォローアップ体制整備に情報提供することを目的とした。

B. 研究方法

1) 過去の神経芽腫症例の再検討

過去に神経芽腫として診断された症例について、関東のひとつの病院病理医からのレビュー依頼に基づき再検討を行った。すなわち、当該病院(A施設と略す)で病理診断に提出された病理標本について、神経芽腫の中央診断に携わってきた病理医1名の協力を得て再検討を実施した。それ以外の参加者は、A施設の病理医1名および本研究分担者(小児がんを専門とする病理医)の2名であった。なお、調査は、中央診断担当医と研究分担者が平成21年7月に施設を訪問して実施した。

2) 組織学的診断の手順

神経芽腫の国際病理分類であり International

Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)に準拠した組織学的診断を実施した。各症例について INPC に基づく診断名を決定したが、この報告書では、予後良好型 Favorable(F 型)または予後不良型 Unfavorable (UF 型)のいずれかの表記とした。

C. 研究結果

1) 症例数と今回の対症例数

今回、A施設において、1995年から2009年7月までの間に神経芽腫として病理検査室の台帳に掲載されている症例、のべ141例を対象とした。それらの症例について病理標本が入手可能なものについてすべて病理診断を実施した。再発時検査等重複検査例、骨髄標本のみ症例、他院からの再発時紹介で初発時標本が存在しない症例、最近の症例で神経芽腫の中央診断の結果を施設診断に反映させた症例などを除く、82例を今回報告した。これらの症例は1995年から2002年の間の症例だった。なお、今回検討された141例中1例で神経芽腫か否かの診断について追加情報が必要との判断がされたが残りはずべて神経芽腫と診断された。

2) 予後良好型(F型)と予後不良型(UF型)の割合

施設診断では、82例中F型が74例、UF型が8例であった。一方、今回の再検ではF型63例、UF型10例、判定保留8例と判断した。

今回の検討で、施設診断のF型、UF型の結果が異なったものが合計5例あった。すなわち、4例は施設診断がF型だったが、今回の検討でUF型とした。また、1例は施設診断がUF型だったが、今回の検討でF型とした。

3) 判定保留症例

今回、判定を保留した症例が8例あった。いずれも施設診断ではF型と判定されていた。保留にした理由は、核異型性がやや強い症例、異型性を持つ大型細胞や多形細胞が認められた症例、遠隔転移が認められた症例、初発例との記載だが明らかに治療後の組織像と考えられる症例などである。

D. 考察

今回、小児病院としては大規模な関東の小児病院において、過去に診断された神経芽腫症例について、INPCに基づいた病理判定を実施した。病理判定は、神経芽腫の病理診断に実績を有し、かつ、INPCを熟知している病理医が担当した。今回は、INPCに基づいて、病型診断を行うとともに、F型、UF型の判定もあわせて行った。本報告書では、F型、UF型の比較のみを記載その結果、施設診断と若干の差異が存在することが判明した。

今回の検討は、1995年の症例からを対象とした。当時の神経芽腫に対する認識は十分なものではなかったとも思われ、また、当時の神経芽腫病理分類は、Shimada分類ならびに我が国独自の分類の2種類が存在していた。また、現在の施設病理医とは異なる病理医が診断したものであった。従って、過去の診断が一定の基準で下されたものではないことは注意を要する。しかしながら、今回の検討の結果、一致率が比較的高い印象を持った。理由のひとつには、マススクリーニングで発見された症例が相当数含まれているために、現在のようにマススクリーニングが休止されている時期と比べるとF型の頻度が高く、一致率が高くなることである。

なお、今回は、神経芽腫の診断に精通した病理医が担当したが、判定を保留した事例も少なからず存在した。より詳細な情報が必要な場合もあったが、判断に迷う場合もあった。そのような場合のためにも、複数の病理医によるコンセンサス診断の必要性が示唆された。

近年、保存中の余剰検体を使用した分子生物学的研究が活発に行われており、その結果を新しい診断や治療に生かす試みが始まっている。その際の各症例の診断根拠に関しては、常に最新の分類に基づく再検討が必要であると考えられる。そのためにも、今回のごとく過去例に対しての体系的な見直しと、それに基づく情報提供が重要と考えられた。

E. 結論

過去に神経芽腫と診断された症例につき、ひとつの病院について最新分類による再検討の機会を得た。最新のINPC分類での検討の結果、一部の症例で診断の差異が認められた。このような差異が存在することを、過去検体を解析する場合に留意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

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

余剰検体の分譲に係る手順書 Ver1

目次

はじめに

1. 運営委員会(または研究審査委員会)の役割
2. データセンターにおける作業手順
3. 検体保存施設における作業手順
4. 個人情報管理者の作業手順

はじめに

この手順書は JPLSG が実施する臨床研究の中で収集・保存されている研究用検体の分譲に関する手順のうち、研究審査委員会ならびに運営委員会の審議を経て承認された研究計画への分譲に係る作業を記載する。

1. 運営委員会(または研究審査委員会)の役割

- (1) 運営委員会(または研究審査委員会)は余剰検体を使用する研究計画を承認したことを、データセンター(DC)および検体保存施設に通知し、検体分譲の手続きを開始する指示を行う。
- (2) 分譲指示に際しては、研究代表者氏名及び所属、研究課題名、研究目的、研究概要、分譲予定検体の JPLSG 番号、種類、数、量、その他条件、検体提供者の臨床情報のうち必要な項目等を連絡する。
- (3) 運営委員会は、DC および検体保存施設が共同して作成した分譲可能リストを確認する。
- (4) 上記の分譲可能リストをつけて研究者に研究計画の承認連絡を行う。
- (5) 研究計画が、研究者の所属する施設の倫理委員会の承認を受けたことを確認する。
- (6) DC と検体保存施設に分譲作業開始を通知する。
- (7) 検体保存施設から分譲作業完了通知を受け取る。

2. データセンター(DC)における作業手順

- (1) 運営委員会から研究計画承認通知と分譲指示を受け取った後、検体保存施設と連携して分譲可能リストを作成する。
- (2) 同意取得情報を調査し、検体保存施設に連絡する。
- (3) 運営委員会からの分譲作業開始の連絡に基づき、臨床情報ファイルを作成し、検体保存施設における個人情報管理者に送付する。
- (4) 検体保存施設から分譲作業完了通知を受け取る。

3. 検体保存施設における作業手順

- (1) 運営委員会から研究計画承認通知と分譲指示を受け取った後、DC と連携して分譲可能リストを作成する。
- (2) 分譲可能リストを運営委員会に送付する。
- (3) 運営委員会からの分譲作業開始の連絡に基づき、個人情報管理者の監督下に分譲検体を分注する。
- (4) 個人情報管理者が作成した検体情報ファイルを入手し、検体とともに研究者に送付する。

(5) 研究者より検体受領書を受け取った後に、分譲作業完了を運営委員会、DC および個人情報管理者あてに通知する。

4. 個人情報管理者の作業手順

- (1) DC から受け取った臨床情報ファイルならびに検体保存施設責任者から受け取った分譲検体リストに基づき、同意取得確認を行う。
- (2) 分譲番号発行と分譲検体情報ファイル作成を行う。
- (3) 担当者が行う検体分注作業を監督する。
- (4) 分譲検体情報ファイルを検体保存施設責任者に渡す。
- (5) 検体保存施設から分譲作業完了通知を受け取る。

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副院長兼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開発のために、比較対象となる標準的治療法のデータ収集のための臨床試験、新規治療法としての局所遅延療法を検証するためのパイロット試験、新規化学療法と大量化学療法レジメンを検証するパイロット試験、適応外薬剤や実験的治療法の実施実態とその有効性を調査するための再発例を対象とした後方視的調査研究を計画立案した。これらのうち基礎データ収集のための臨床試験は登録終了し、追跡調査中である。局所遅延療法の検証はパイロット試験が終了した。その他の研究は計画書作成中および倫理委員会の承認待ちである。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一部終了した。

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

新規治療法を開発するにあたり、わが国には標準的治療法を実施した場合に得られる正確な治療成績のデータが存在しない。そのため、ベースラインデータの収集が必要であった。標準的治療法とは、5コース程度の寛解導入療法を行った後に原発巣に対する摘出術と局所放射線治療を行い、地固め療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(以下 HDC)を行うというものである。一方、新規治療法についてはわが国でパイロット的に実施され有望な結果が得られている局所遅延療法が候補と考えられた。標準的治療法では寛解導入療法と地固め療法の間に局所治療が挿入されることにより、抗がん剤の休薬期間が生じ、その間に薬剤耐性腫瘍細胞が増殖する怖れがある。そのために考案されたのが局所遅延療法であり、寛解導入療法から地固め療法

(HDC)まで連続して行い、最後に局所治療を行うというものである。また、これまで用いられてきた寛解導入療法および大量化学療法レジメンは随分以前に開発されたものであるため、新規レジメンを開発する必要がある。そのため、パイロット試験として保険適応薬剤を用いた新規寛解導入療法レジメンおよび大量化学療法レジメンを検証する試験を計画した。さらに、神経芽腫に対してはイリノテカンやノギテカンなどの適応外薬剤や免疫療法としての同種移植の有効性についても注目されており、わが国での臨床現場での使用あるいは実施実態を知り、今後の治療開発の参考とするために再発例を対象とした調査研究を計画した。

上記の事柄を以下に要約する。

1. 新規治療法の有用性を検証するための標準的治療法のデータ収集を行う臨床試験
2. 腫瘍局所療法をすべての化学療法と自家造血幹細胞移植併用大量化学療法終了後に行う局所遅延療法臨床試験
3. 新規寛解導入療法と大量化学療法レジメンを探索的に検証するためのパイロット試験の実施
4. 新規治療法開発の糸口を探索するための再発症例を対象とした治療実態調査の実施

上記のうち、1については登録が終了し追跡調査中である。2については治療開始早期での腫瘍進行による中止が多発したため、試験は早期終了となった。しかし、同一寛解導入療法を使用した1の試験ではそのような事象は観察されなかったため、現在、再度新規にやりなおす準備中である。3については試験計画書の作成中である。4はグループ内の臨床研究倫理審査委員会の承認待ちである。

D. 考察

高リスク神経芽腫は年間発生数が40-60例程度と極めて希少であり、リソースを無駄にしないために効率的に第II相試験、パイロット試験、観察研究を組み合わせる実施して行くことが肝要である。一方、小児がん領域では新規薬剤の治験が行われることはほとんどないため、新規治療開発を行うためには、適応拡大のための公知申請のほか、未承認薬の医師主導治験を実施する必要がある。これらに対し、他の研究班や関連部局と連携しながら、小児がん全体で取り組んで行くことも重要である。

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となった。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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..
4. 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.

書籍

1. 原 純一：固形腫瘍 豊嶋崇徳編 造血幹細胞移植 292-302 医薬ジャーナル社 2009

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小児科教授
研究協力者 新小田雄一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科助教
川上 清 鹿児島市立病院小児科部長

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「集約化」・「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「集約化」・「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り、さらには専門医制度の充実が求められている。また、闘病中の小児ならびに家族の **Quality of Life** を十分に配慮した医療体制の発展には、栄養士、臨床心理士、ソーシャルワーカー、チャイルドライフ・スペシャリスト、病棟保育士、教師などによりバランスよく構成されていなくてはならない。我が国における医療施設を概観した場合、上記の要件を満たす施設は極めて限られている。症例数が限られる小児がん治療の質的向上には、専門医療資源の「集約化・均てん化」が欠かせない。しかし、主に都道府県単位で受動的に実施されている現段階では、治療研究グループの充実による診断、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」（特に「方法（情報）の均てん化」）は成し得ない。最終的には、保険診療制度でがん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制の医療施設基準や施設認定を実施し、その施設でのみ治療可能にする小児がん治療の「集約化」が、外科療法「技術の均てん化」も進めることとなり、現実的・理想的な戦略である。

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」を目指すべきではない。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。

現実には主に経済的理由で患児・家族が移動できる範囲が限られているため、次善の策として小児がん領域においても「均てん化」への取り組みも検討せざるを得ない。総合医療である小児医療の観点から考えると、適切な小児がん治療を行うためには小児がん治療専門医を中心とした、医療チームの存在が必要不可欠であり、この医療チームは一般小児科医、小児科専門医、小児がん・血液専門医、小児外科専門医、小児耳鼻科医、小児眼科医、小児脳神経外科医、小児整形外科医、放射線科医、病理医などの医師だけでなく、専門看護師、薬剤師、栄養士、臨床心理士、ソーシャルワーカー、チャイルドライフ・スペシャリスト、教師などでバランスよく構成しなくてはならない。

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。我が国における小児医療施設を概観した場合、上記の要件を満たす施設は極めて限られている。このような現状を背景にして、どのように小児がん医療体制を変革すれば、「均てん化」と「集約化」という相反する二つの要