

素を両立させ、医療側、患者側の双方にとって、より適切な小児がん医療を、我が国の子どもたちに提供することが可能になるかを検討し、我が国における小児がん拠点病院の基準・あり方について提言を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

(1) 医療提供側に対する「小児がん診療施設の現状」に関するアンケート調査の解析

平成20年度に行なった、「小児がん診療施設の現状」に関するアンケート調査の解析を行なった。アンケートは、全国の小児腫瘍科、小児外科を標榜する診療科あるいは日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)に参加している小児科を標榜する診療科、計280施設を対象に診療体制、小児がん患者数、院内連携、設備面などについて、平成20年7月に発送し、施設名は無記名とし、同年8月末までの返送分を解析対象とした。

### ①解析方法

1. 各設問の単純集計を行った。
2. 重要と思われる項目についてクロス集計を行った。
3. 小児がん診療体制について以下に示す要件を満たしているか否かによって各施設の以下の項目で点数化を行った。

- a. 小児外科(或いは小児科)との小児がん検討会…5点
- b. 化学療法・大量化学療法・外来化学療法・同種移植の施行…4点満点
- c. 術中照射…1点
- d. 臨床各科との協力…11点満点
- e. 臓器別専門医の協力…7点満点
- f. 病理・放射線診断・治療の協力…3点満点
- g. 病理・遺伝子・放射線治療の院外支援体制…3点満点
- h. 臨床試験・治験への参加…3点満点
- i. 小児がん登録への参加…1点
- j. 長期フォロー体制整備…1点
- k. トータルケアの体制整備…4点満点

点数化は、最高で43点となり、その85%の36点以上で施設要件をほぼ満たすと評価し、診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると便宜的に判断した。

(2) 患者側(小児がんの子どもを持つ保護者)に対する「小児がんを治療する施設の在り方」に関するアンケート調査

①基準設定：患者側からみた、小児がん医療に携わる医療施設の現状と診療体制、施設環境を把握する為、以下の基準を設定した。

- a. 診断名

- b. 現在の状況
- c. 治療内容
- d. 治療を受けた医療機関の診療体制
- e. 入院中の環境（遊び、学びなどを含む）や Quality of Life (QOL)
- f. 医療スタッフの対応
- g. 入院中・外来通院中の経済的負担
- h. 治療を受けた施設までの距離（通院時間など）
- i. 院内学級・保育、宿泊施設など患者の QOL に関わる体制
- j. 滞在施設の有無

さらに我が国における現在の小児医療体制を概説したのち小児がん治療施設の「均てん化」と「集約化」について自由記述を含めて回答を求めた。

②対象：全国の小児がんの子どもをもつ保護者を対象に、「小児がんを治療する施設の在り方」に関するアンケート調査を行った。

③方法：前述の基準を問うアンケートを行なった。この研究は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「働き盛りや子育て世代のがん患者やがん経験者、小児がんの患者を持つ家族の支援のあり方についての研究」班（主任研究者；真部 淳）および「がんの子どもを守る会」と協力し、全国の小児がん（治療中、治療終了後、逝去を含む）の子どもをもつ保護者に対

象に発送して小児がん診療の現状を調査した。アンケートは、平成 21 年 12 月に発送し、無記名とした。

## C. 研究結果

(1) 医療側に対する「小児がん診療施設の現状」に関するアンケート調査の解析

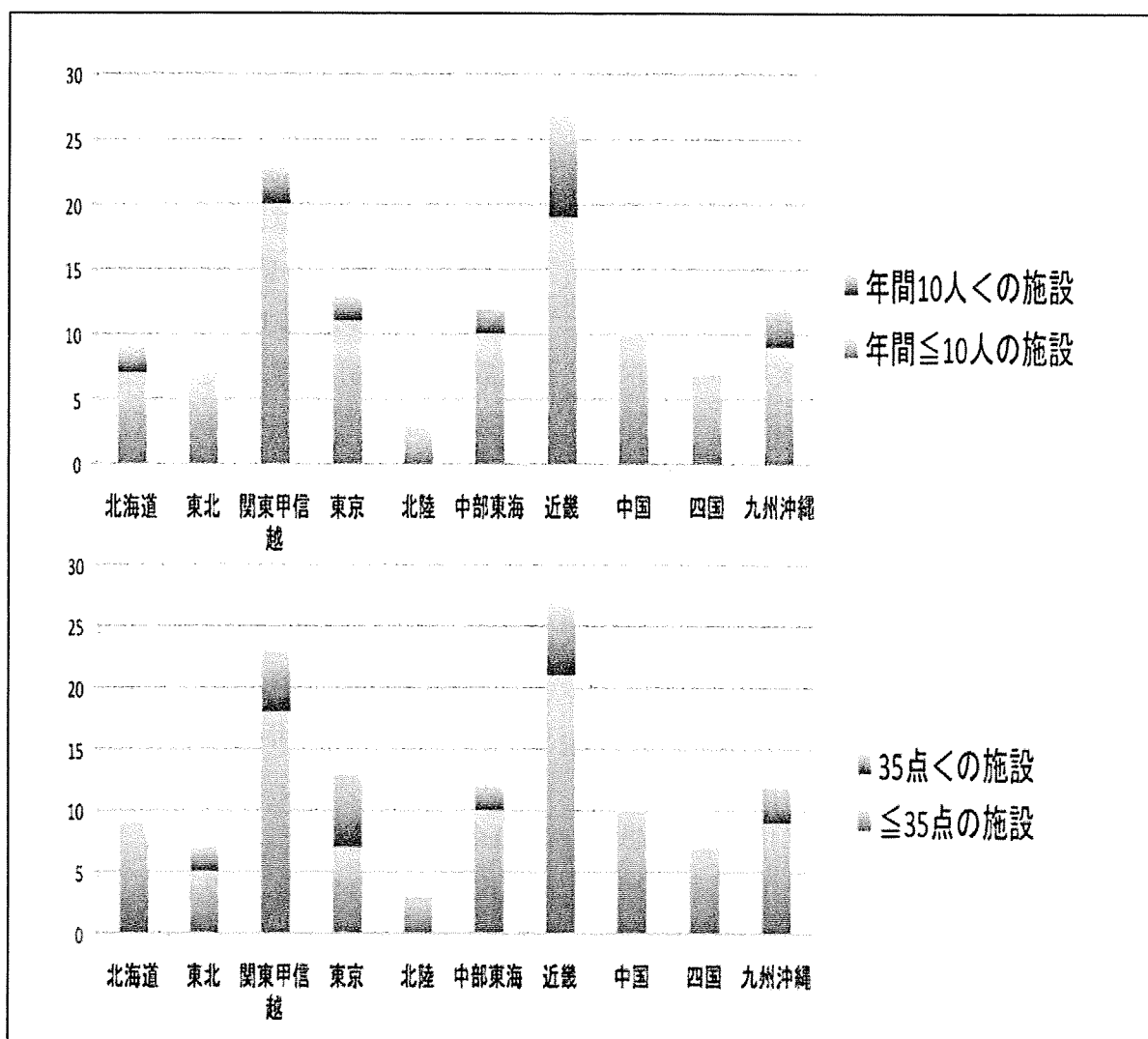
アンケートは、280 施設に発送し、回答は 164 施設 (58.6%) から得られた。このうち過去 3 年間の新規患者が確認されなかった 25 施設を除く 141 施設を解析対象とした。大学附属病院、小児専門病院またはがんセンター等設は 106 施設で、約 65% を占めた。JNBSG に参加していない施設も 53 施設 (32.3%) みられた（無回答は 6 施設）。164 施設中、年間新規固形腫瘍患者発症数が 0 名は 26 施設 (15.9%) あった。これらの施設を除いた 123 施設が常時小児がん診療に携わっていると仮定した。

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

名（20.0%）、228名（33.4%）、319名（46.7%）であった。年間新規患者数が5例以下の施設は一般病院が多かった。10例以上の施設は小児病院が中心で一般病院にはなかった。

がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると考えられる施設（36点以上）は24施設であった。施設点数は、一般病院や年

間新規患者数が5例以下の施設はで低得点、小児病院や10例以上の施設は高得点の施設が多かった。大学病院はその中間に位置していた。一方、東京都では年間新規固形腫瘍患者発症数の少ない施設でも、がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されている施設がみられた（図）。



図：年間新患者数別 小児がん診療施設数（上）

および、地域別・要件点数別 小児がん診療施設数（下）

(2) 患者側(小児がんの子どもを持つ保護者)に対する「小児がんを治療する施設の在り方」に関するアンケート調査

アンケート配布が平成 21 年 12 月に発送となったため、現時点では、約 80 名の回答しか得ておらず、一部の解析しかできていないが、自由記述部分からは、患者側の医療サイドに求める生の声が切実に伝わる回答が得られた。

「均てん化」については、多くの保護者が当然のように求めていたが、「集約化」については、その程度において様々な意見がみられた。2・3 の近隣する市町村に 1 施設、都道府県に 2・3 施設、都道府県に 1 施設との回答が多くみられた。「集約化」は望ましいが、過度になると多くの居住地の医療的過疎が起こるという危惧が述べられていた。また施設間連携を強く望む記述も多く認められた。

治療を受けた施設で改善すべき、あるいは不足していた点は何かという問いに対しては、担当医の説明不足、担当医の専門的知識・経験不足、チーム連携あるいは診療科間の連携不足、他科医師の小児がんに対する知識不足を挙げる回答が、特に固形がん経験者の保護者に多くみられた。

また、経済的な問題、宿泊施設などの環境整備、患児以外の家族への対応を挙げた保護者も多かった。医師を含

め医療スタッフに対しては心のケア、やさしさを求める声が多かった。

理想とする小児がん治療施設と現実的なギャップがある現在の我が国において、わが子が小児がんと診断された場合、治療を受ける病院を選択するに当たって何を重要視するかとの問い(自由記述)に対しては、専門的で高度な治療を受けることができる施設、その医療施設における治療経験と治療成績、医師個人の優秀度、滞在施設などが整備されている施設などがあげられていた。

注目すべきは小児がん全体としての施設を選択するのではなく、各疾患(例えば脳腫瘍なら脳腫瘍、ユーイング肉腫ならユーイング肉腫というように)疾患別の専門施設を求め、その情報の公開を求める回答が多かったことがある。

#### D. 考察

小児領域におけるがん治療の問題点は一施設が取り扱う患者数の少なさと疾患種類の多様さである。もっとも頻度が高く小児がん全体の 25% を占める小児急性リンパ性白血病は年間約 750 例が新規に診断され、30 年以上前から臨床研究グループによる化学療法・支持療法といった「方法(情報)の均てん化」により、治療方法の統一が図られ、治療成績も向上してき

た。

一方、病理診断が最も重要な因子であり、治療成績が外科療法、放射線療法および薬物療法の総合成績としてもたらされる神経芽腫では、小児外科、小児内科、放射線科、病理科などの関連すべての専門医が配置されている必要がある。また、小児がんは希少がんであることから時には確定診断困難例があることやバイオロジー検索が治療方針決定に不可欠な疾患もあり、中央診断・治療支援との連携も必要である。

小児固形がん治療は、化学療法のみならず、重要な位置づけに外科療法があり、手術という「技術の均てん化」も必要となってくる。外科手術の技術向上には、症例の蓄積が必要であり、「集約化」が必要条件となってくる。神経芽腫に代表される小児固形がん治療レベルの向上には、JNBSGのような施設連携による医療資源の「集約化」・「均てん化」が現実的である。

今回の研究で、我が国の小児がん治療は、主に都道府県単位で受動的に実施されていることが判明した。このような現状では、治療研究グループの充実による診断の共通化と治療方針の統一化や、副作用の判断基準と支持療法の標準化といった「方法（情報）の均てん化」を実施確立することが当面重要と思われる。しかし、がん診療拠

点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると思われる施設は、全国でも 25 施設前後しかない。小児科専門医の不足など人的な条件も加わり、このような状況の中で、小児がん治療は必然的に「集約化」が求められ、その結果として、特に外科療法では「技術の均てん化」が伴ってくるものと考えられる。

患者側は、誰もが環境が整備された病室で、付添の保護者への対応も十分できる設備を持った施設で治療を受けたいと願っていることが明らかになった。患者・患者家族の QOL 向上のためには、院内学級の教師、院内保育士、チャイルドライフ・スペシャリスト、プレイ・スペシャリスト、臨床心理士、ソーシャルワーカー、ボランティア、ファミリーハウスなどの設置が必要となってくる。

最終的には、現在、がん診療拠点病院レベルの専門的な医療提供体制が整備されていると思われる 25 前後の施設を核とするべきであろう。治療施設の基準や施設認定を実施し、患者・家族の QOL を十分に配慮した医療・支援（経済的支援も含む）体制が十分に配慮されれば、患者側も都道府県単位以上の「集約化」も許容されると思われる。医療経済的にも有効な手段かつ現実的な戦略であろう。

次年度に向けて、厚生労働科学研究

費補助金がん臨床研究事業「働き盛りや子育て世代のがん患者やがん経験者、小児がんの患者を持つ家族の支援のあり方についての研究」班（主任研究者；真部 淳）および「がんの子どもを守る会」と協力し、我が国における小児がん拠点病院の基準についての提言を完成させ、小児がん医療の発展の一助としたい。

## E. 結論

症例数が限られる小児がん治療には、専門医療資源の「集約化・均てん化」が欠かせないが、現段階では治療研究グループの充実による診断の共通化と治療方針の統一化を確立することが重要である。並行して、最終的に、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(患者・家族の QOL を十分に配慮した医療・支援体制も含む)や施設認定を実施し、小児がん治療の「集約化・方法(情報) および技術の均てん化」を進めることが、現実的な戦略であると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

小児がん診療施設現状調査のアン

ケート-報告書- (印刷中)

### 2. 学会発表

- ① 小川淳. 小児がん診療体制と小児がん登録: 診療施設の現状に関するアンケート調査から. 第 25 回小児がん学会 2009 年 11 月 27-29 日、千葉
- ② 熊谷昌明、七野浩之、家原知子、中川原章、高橋秀人、瀧本哲也、小川淳、池田均. 小児がんと闘う子どもたちのために: 神経芽腫の治療開発研究と日本の小児がん医療のこれから. 平成 21 年度研究成果発表会(一般市民向け) 2010 年 2 月 13 日、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および  
新規診断・治療法の開発に関する研究

低リスク群の標準的治療のための臨床試験

研究分担者 菊田 敦 福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 部門長

研究要旨：本邦における低リスク群神経芽腫に対する標準的治療法を目指した治療プロトコルを開発し、日本神経芽腫研究グループの臨床研究として提示した。

A. 研究目的

本邦における神経芽腫低リスク群に対して、治療関連合併症の軽減を図り、低リスク群の治療成績を向上させるための標準的治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

小児外科医、小児放射線科医、小児科医からなる作業部会を設け、低リスク群に対して今後標準治療となるであろう治療プロトコルを作成し、日本神経芽腫研究グループの臨床試験として提示する。

C. 研究結果

前方視的観察研究によりこれまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRF (Image Define Risk Factors) に基づく判断基準を推奨することにより治療合併症の軽減を図り、本邦における低リスク群の治療成績をみることを目的とする。

対象：低リスク群の生存率は、本邦におけるマススクリーニング発見例および海外からの報告でも88~100%であり、該当する対象は生物学的予後不良因子を有しない限

局性腫瘍と病期4S期の患者である。本臨床試験では米国COG分類を参考とした。すなわち、対象はINSS stage 1, 2A/2B, 4S(DNA index > 1), stage 3(年齢 < 12カ月)で、いずれもMYCN非増群である。

外科療法：本研究においては、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。一方、初回画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価方法としてImage Defined Risk Factor (IDRF) という概念が国際的に提唱されている。そこで本研究においても、IDRFに基づいて初期手術の適応を判定する。

化学療法：18ヶ月未満例においては、乳児神経芽腫プロトコル9405, 9805で採用したVCR+CPAを使用し、治療反応性によりCPAの増量とTHP-ADRの併用を行うという同様の治療方針とする。18ヶ月以上例に対しては、治療の反応性によって、さらに治療強度を上げる目的で、CPAの2段階増量とCBDCAを併用するレジメンを使用する。VP16は2次がんの危険性があるため、また

CDDP は腎毒性と聴力毒性のために使用しない方針とした。

放射線療法：放射線照射は標準的治療としては使用されないが、stage 4S における発症時の肝転移による腹部圧迫により循環障害、呼吸障害が認められる場合に緊急対策として使用する。基本的には肝臓に対して 1.5Gy/回/日を連続して 3 日間行う。

#### D. 考察

本邦においてはこれまで全国的なマスキングが実施されてきたために、自然発生した低リスク群神経芽腫の組織学的、および生物学的因子に関するデータとこれに基づく適正な治療法がなかった。しかし、マスキングを実施したために得られた多くの知見もある。本邦で得られた知見を基礎とし、国際基準に基づくリスク分類および手術計画を用いて治療を行うことにより治療関連有害事象がより少ない、適正な標準治療を開発することが可能である。また、本試験の実践は小児外科、放射線

科、小児内科、中央病理診断など本疾患の治療研究に関する横断的連携体制を整備することにつながる。

#### E. 結論

本邦の低リスク群神経芽腫に対して IDRF に基づく手術適応の判断と治療反応性に応じた化学療法の強度変更により治療関連合併症の軽減を目指した前方視的観察研究計画書を作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表：なし

学会発表：なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



分担研究報告書

進行神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化

および新規診断・治療法の開発研究

分担研究「高リスク群の標準的治療のための臨床試験」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 固形腫瘍科 医長

**研究要旨** 近年の小児がん治療の進歩にもかかわらず、進行神経芽腫の治癒率は40%に満たない。その中で、これまでに報告された本邦の治療成績は、最も優れたもののひとつである。しかし、臨床試験の体制の整わない時期の試験であったため、その治療の毒性評価、治療の遂行度、効果の評価が十分ではないことが問題点としてあげられている。本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を修正した治療レジメンを作成し、整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の評価を行うことを目的とした。また、先行して施行される遅延局所療法プロトコールとの比較において、局所治療のタイミングの優劣の検討を副次的目的とした。本臨床試験は平成17年に設立された全国を網羅した神経芽腫研究組織であるJNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）において施行されている。

**A. 研究目的**

Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

3年無増悪生存割合

Secondary endpoints

3年全生存割合、有害事象発生割合

**B. 研究方法**

1. 対象

Children's Oncology Group (COG) リスク分類にて高リスクと判定される1

歳以上、18歳未満の神経芽腫

2. 治療（図1）

寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救援を併用したL-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ3、日齢547日以上、MYCN増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを1コース強化療法として追加して施行する。

### 3. 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：40例、または2年以内に40例を超えた場合には2年間で登録可能な症例数

目標最大登録症例数：60例

登録期間：2年。観察期間：3年。総研究期間：5年

## C. 研究結果

上記のような多施設共同後期第II相臨床試験を計画立案し、JNBSG参加施設のうち本試験に参加を表明した64施設で平成19年3月1日から臨床試験症例登録を開始した。その後、新規参加施設を含めて倫理審査が終了した57施設で、試験が行われ、平成21年2月28日に50例をもって症例登録を終了した。

本試験の評価項目のうち、3年無増悪生存割合、3年粗生存割合については現時点で評価時期に達していない。

平成22年1月時点での進捗状況は以下の通りである。

### 1. 症例の治療の進捗状況

- ・プロトコール治療中：0例
- ・プロトコール治療完遂：26例
- ・治療中増悪：3例
- ・治療中死亡：3例
- ・プロトコールからの離脱：18例

### 2. プロトコールからの離脱理由（複数回答）

- ・プロトコールの重大な違反：1例
- ・プロトコールの重大な違反：1例
- ・合併症により遂行困難：4例
- ・末梢血幹細胞量の不足：3例
- ・担当医が効果不十分と判断：7例
- ・手術の問題

(4コース後に施行困難、手術の適応に疑問、腎摘を要する))：6例

- ・放射線照射の省略（家族・受け持ち医の意向）：1例
- ・大量化学療法を先行させたい（腎摘、家族の希望）：4例
- ・家族の意向で治療変更：8例

### 3. 平成22年1月時点の転帰（追跡期間11ヵ月～33ヵ月、中央値19ヵ月）：

- ・増悪なし生存：29例  
(完遂：16例 離脱：13例)
- ・増悪あり生存：10例  
(完遂：6例 離脱：4例)
- ・死亡：8例  
(完遂4例 離脱：4例)
- ・合併症死（大量化学療法）：3例
- ・転帰不明：0例

## D. 考察

### 1. 本試験における治療レジメンの修正について

本臨床試験のプロトコールにおいては、過去の神経芽腫治療において問題となった以下の諸点を変更している。また、遅延局所療法臨床試験および本臨床試験の施行中に発生した有害事象を検討し、大量化学療法レジメンの減量規定の修正が平成20年6月に行われた。

- 1) 腎機能低下および骨髄抑制に対し、CDDPを25→20mg/m<sup>2</sup>×5に減量し、かつ総コース数を6→5コースに削減した
- 2) 症例の適格基準および治療開始基準を設定した
- 3) 患児の状態に幅があり、死亡例の報告された第1コースを減量した
- 4) 化学療法の遅延を防ぐために、放射線照

射を大量化学療法後に設定した

なし

- 5) 外科療法・放射線療法のガイドラインを設けた
- 6) 造血細胞移植レジメンを MEC 療法に統一した
- 7) MEC 療法において、腎障害に応じたメルファランの減量規定を新たに設け、また、試験遂行中に発生した有害事象を検討し、メルファランを先行投与する形へのレジメンの修正が行われた。

## 2. プロトコール離脱についての考察

・治療中も腫瘍の残存がみられる神経芽腫においては、たとえ増悪がなくとも、担当医により治療効果が不十分と判定される場合がある。また、決められた化学療法のコース後に切除が困難と判断されることも少なくない。

それらの場合に今回の臨床試験では「治療中止」と判定される。この問題をどのように臨床試験の妥当性を損わずにプロトコールに組み入れ解決するか、神経芽腫の臨床試験を行う上で検討を要する課題であると考えられた。

## E. 結論

本臨床試験の有効性と安全性は中間解析および最終解析により判定される

## F. 健康危険情報

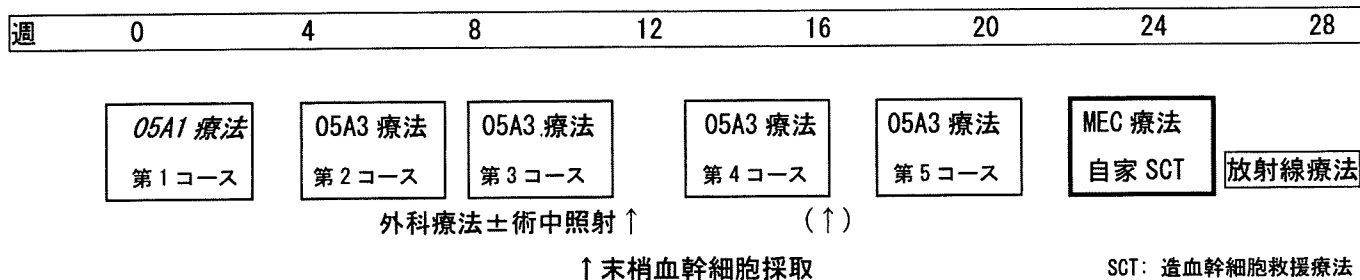
該当事項なし

## G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

図 1：治療スケジュール



《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルビシン (THP)	40 mg/m <sup>2</sup> /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m <sup>2</sup> /日	第1-5日	24時間持続点滴静注

《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m <sup>2</sup> /日	第1,2日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルビシン (THP)	40 mg/m <sup>2</sup> /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m <sup>2</sup> /日	第1-5日	24時間持続点滴静注

平成 21 年度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

臨床試験データマネジメント

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室長
研究協力者	田中 久子	国立成育医療センター臨床研究センターフェロー
	上原 恵子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	三野 素子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	川元有紀子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	岡本 彩子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー

研究要旨

国立成育医療センターに設置されたデータセンターは、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の臨床研究の支援を行うことにより、小児神経芽腫の治療成績向上に貢献することを目的として活動している。JNBSG では、これまで主に臨床試験参加症例を対象として病理学的、分子生物学的中央診断を行ってきた。本年度はこの対象を、再発例も含む臨床試験不参加の症例にも広げる観察研究が企画された。データセンターでは、JNBSG 登録から中央診断提出、観察研究登録へと続く手順の確定、研究計画書と必要書式の作成、および JNBSG 参加施設への周知を行い、平成 21 年 6 月より登録が開始された。これによって臨床試験参加症例だけではなく、不参加の症例についても中央診断、フォローアップデータを含む臨床情報収集、中央診断後の余剰腫瘍検体の保存を行うシステムが確保された。また今後は臨床試験参加の有無にかかわらず、JNBSG に登録された神経芽腫症例の全貌を把握することが可能となることが期待される。なお、これと並行して、JNBSG の臨床試験のデータ管理や新規の研究の支援など、データセンターとしての他の活動も行った。

A. 研究目的

神経芽腫は、小児に生じる固形腫瘍では脳腫瘍に次いで多い。予後の違いからいくつかのリスク群に分けられるが、リスク群の分類法等において現在なお多くの議論があり、また治療成績も特に進行例においては、世界的にみても十分とはいえない。日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）は、日本全国の 129 施設が参加する神経芽腫の

研究組織であり、神経芽腫の予後向上のための臨床試験のほか、診断、病態解明等に関する幅広い研究を行っている。このような研究で得られた成果を還元することによって厚生労働行政にも貢献できると考えられる。

国立成育医療センターでは、平成 20 年より、JNBSG のデータセンターとして JNBSG 参加施設からの神経芽腫症例登録（JNBSG

登録) および臨床試験の支援業務を行っている。今年度は、JNBSG に所属する全ての施設を対象として、臨床試験不参加の症例(再発例を含む)についても JNBSG 登録と中央診断を行ったうえでフォローアップデータを含む臨床情報を収集し、同意を得て中央診断後の余剰腫瘍検体の保存を行う臨床研究(臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究、以下「不参加症例観察研究」と略)を実施する。これによって、臨床試験不参加の神経芽腫症例の実態を明らかにし、また臨床試験参加例のデータと合わせることによって、JNBSG に登録された神経芽腫症例の全貌を把握することが可能な体制を整備することを目的とする。

## B. 研究方法

現在行っている JNBSG 登録、病理および分子生物学的中央診断提出の手順をなるべく保持する形で、新たな研究手順を確定する。これにしたがって不参加症例観察研究実施計画書および附属する必要書式等を作成し、JNBSG 参加施設に周知したうえで、研究を開始する。

### (倫理面への配慮)

登録業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育(院内・院外の講習会など)への参加を義務づけている。観察研究への登録は、観察研究実施計画書の施設倫理委員会での承認が得られた施設からのみ可能とする。また症例登録にあたっては、登録予定者の同意の確認を徹底する。登録患者の同定には、登録時に発行

される登録番号を用い、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理する。

この他の面についても、国立成育医療センターの個人情報取り扱いの規準をみたした形での情報管理を行っている。

## C. 研究結果

### 1. JNBSG 登録、中央診断提出、および観察研究へと続く手順の確定

不参加症例観察研究の実施に先立ち、現行の JNBSG 登録を一次登録と位置付け、患者の臨床情報のほか、JNBSG 臨床試験の参加予定の有無、中央診断・臨床情報提供および余剰検体の保存・研究利用についての同意の有無について明確に情報を取得することとした。一次登録時の情報は、中央診断のためにも重要な情報となるため、従来よりも詳しいものとし、また中央診断用検体に附属する情報(臨床情報、余剰検体保存の同意の有無など)は、中央診断の同意のある例のみデータセンターから中央診断施設に送付する手順とした。

中央診断後は、臨床試験に参加しない例のみを不参加症例観察研究に登録し、臨床試験参加例は当該臨床試験に登録することとした。不参加症例観察研究では治療介入は行わないので、治療終了時に簡単な治療内容のみ報告し、以後は1年に1回、転帰と長期合併症の有無についての情報を調査することとした。

### 2. 不参加症例観察研究実施計画書および附属する必要書式等の作成

前記の手順に沿う形で、研究計画書と必

要書式（「JNBSG 登録票」、「JNBSG 登録番号通知票」、「JNBSG 臨床試験不参加症例研究登録票」、「症例番号通知票」、「治療終了時報告」、「追跡調査票」、説明同意文書）を作成した。このうち、「JNBSG 登録票」は「中央診断依頼票」を、「JNBSG 登録番号通知票」は「中央診断用検体送付票」を兼ねるものとした。これによって、参加施設がデータセンターや中央診断施設に対して、同一の情報をくり返し提出する手間を省くことを意図した。

不参加症例観察研究実施計画書は、JNBSG 研究審査委員会の審査を受け、指摘事項についての修正を行った後、平成 21 年 6 月 11 日に承認された。

### 3. JNBSG 参加施設への周知と研究開始

不参加症例観察研究については、計画段階から JNBSG 運営委員会や総会で経過を報告していたが、JNBSG 研究審査委員会の承認を受けて、平成 21 年 6 月 13 日の総会においてキックオフを行った。研究計画書や附属書式等は CD ROM での配布のほか、JNBSG のホームページ上にも掲載した。

現時点で、施設倫理委員会承認は 19 施設で得られ、登録症例数は 3 例である。なお、参加施設の要望によって、アセント文書も追加作成した。

### 4. その他の JNBSG データセンター活動

JNBSG が行っている「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」（研究代表者 熊谷昌明）、および「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第 II 相臨床試験」（研

究代表者 麦島秀雄）の 2 つの臨床試験については、昨年度からひき続いてデータ管理を行った。詳細については別項で述べられるため、ここではふれない。

また、現在計画中の 5 つの新規神経芽腫臨床試験および観察研究について、研究計画書作成支援や Case Report Form 作成などを行っている。

### D. 考察

JNBSG 登録は平成 18 年 5 月に開始され、現時点までに 176 例の登録が得られている。ただし JNBSG 登録は、発症頻度を知ることよりも、病理および分子生物学的中央診断を提出するにあたっての匿名化という側面が大きく、これまで登録症例についての詳細な臨床情報は、臨床試験登録症例からしか得られていなかった。しかしながら、詳細な病理組織学的分類、MYCN 増幅、DNA ploidy など、現在の中央診断で行っている項目は、検査技術や費用の点から施設ごとに行うのは困難な一方で、神経芽腫の治療方針決定のためには必須の情報であるため、中央診断を臨床試験参加の有無にかかわらず実施することの意義は大きいと思われる。また、臨床試験に参加しない症例について、その理由も含めて臨床情報を収集し、臨床試験参加症例と比較検討することは、臨床試験の結果の解釈にも有用であると考えられる。さらに、これまで不十分であった中央診断後の余剰検体の保存と研究利用の手順（特に保存と研究利用の同意の確認）を確定することによって、余剰検体を公正に利用し、神経芽腫の生物学的特性の解明に役立てることも可能となる。

JNBSG では以上のような背景のもとに不

参加症例観察研究を開始した。現在、各施設での研究計画書の倫理委員会承認を進めているところである。一定期間の後は、倫理委員会の未承認施設からは観察研究の登録だけではなく JNBSG 登録そのものも受理しない方針が JNBSG 運営委員会で確認されている。

本邦においては、小児がんの診療は臓器別には分化しておらず、診療施設では多種の小児がんを治療しているのが実状である。したがって、JNBSG における不参加症例観察研究における各種の手順が定着すれば、対象を他のがん種に広げていくことも比較的容易ではないかと考えられる。

臨床試験のデータ管理や新規の研究の支援など、JNBSG のデータセンターとしての他の活動は、順調に進んでいると考えている。

#### E. 結論

JNBSG に所属する全ての施設を対象として、臨床試験不参加症例の観察研究の登録を開始した。これによって臨床試験参加症例だけではなく、不参加の症例についても中央診断、フォローアップデータを含む臨床情報収集、余剰の腫瘍検体の保存を行うシステムが確保された。また今後は臨床試験参加の有無にかかわらず、JNBSG に登録された神経芽腫症例の全貌を把握することが可能となることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表等

・瀧本 哲也：臨床研究（臨床試験不参加症例研究）および臨床試験の実施手順、

第3回JNBSG総会、平成21年6月13日、東京、

・瀧本 哲也：データセンターからの連絡事項 -臨床試験不参加症例研究とJNBSG登録について-、第4回JNBSG総会、平成21年9月26日、東京、

・瀧本 哲也：データセンターからの連絡事項 -IRB未承認施設のJNBSG登録と中央診断締切りについて-、第5回JNBSG総会、平成22年1月31日、東京、

・瀧本 哲也：小児がんの臨床試験、池田班研究成果発表会、平成22年2月13日、東京、

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化  
および新規診断・治療法の開発に関する研究

分担研究者 菊地 陽 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座 准教授

研究要旨

中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

D. 考察

本試験は中間リスク患者(限局群, 遠隔群)の標準治療の治療成績を探索的に推定することを目的にし、標準治療群の成績と閾値達成割合70%とを比較する。そのため必要な症例数を64例以上とする。このとき限局群41例, 遠隔群22例の登録が予想され, 遠隔群の期待3年累積無増悪生存率85%の95%信頼区間は、(66.5%, 95.8%)となり、これは許容できると考えた。従って研究期間としては登録期間として5年観察期間として3年の計8年が想定されている。

E. 結論

神経芽腫の中間リスク症例に対する標準治療確立のため、全国規模の臨床試験計画書の作成をほぼ終了し研究審査委員会の評価を待っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
別添の通り
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化  
および新規診断・治療法の開発研究

分担研究課題 小児がん診療体制の整備に関する研究

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長

研究要旨

小児がんは希少疾患でありまたは高度医療・全人格的医療を必要とする。このため小児がん医療の均てん化に当たっては主となる医療機関の充実とその施設を中心としたネットワークの構築を計ることが重要である。本年度は本邦における小児がん専門施設の規模・必要数を概算するため新潟県をモデルに必要病床数の調査を行った。

A. 研究目的

小児がんは希少疾患でありまたは高度医療・全人格的医療を必要とする。このため小児がん医療の均てん化に当たっては設備が整いつつ専門的なトレーニングを受けたスタッフが診療に当たる施設への患者の集約化が必要である。一方昨年度に我々が行ったアンケートで明らかになったように、本邦においては二次診療圏レベルの中核病院で小児悪性疾患の診療を行っている地域があるなど全国的に見ると集約化が進んでいない。

新潟県においては小児腫瘍性疾患の診療が新潟大学医歯学総合病院と新潟県立がんセンター新潟病院に集約化されている。そこで両病院において上記疾患患者の合計入院日数を明らかにすることにより小児人口あたりの必要病床数の算定が可能であると考えられる。これにより本邦での小児がん施設の規模・必要数を概算する。

B. 研究方法

① 以下の条件を満たす患者の入院日数を診療録から抽出する。

- 2004年4月1日から2009年3月31日の期間に新潟大学医歯学総合或いは新潟県立がんセンター新潟病院に入院していた。
- 小児科・小児外科：腫瘍性疾患の確定診断がなされている。（造血器腫瘍も含む）
- それ以外の診療科：悪性腫瘍との確定診断がなされている。

- 入院時の年齢が20歳未満である。
- ② 抽出された患者の基本情報として以下の情報を診療録から得る。
  - 入院時年齢
  - 性別
  - 診断名
  - 新潟県内居住者かどうか
  - 造血幹細胞移植施行の有無
  - 手術施行の有無

③ 抽出された入院日数の合計を  $365 \times 5 = 1825$  で除することにより1日あたりの必要病床数を算出する。次に新潟県の年齢別人口より10万人あたりの必要病床数を算出する。（倫理面への配慮）

本調査は疫学研究の「既存資料等のみを用いる観察研究」に当たり対象者からのインフォームド・コンセントを受けることを必要としない。

調査の内容を記した「お知らせ」を院内に掲示して情報を公開した。

C. 研究結果

① 疾患別患者数、入院日数、平均入院日数を表に示した。5年間の合計入院日数は62,688日であった。

診断名	患者数 (人)	入院日数 (日)	平均入院 日数(日)
急性リンパ性 白血病	84	18,957	226
急性骨髄性 白血病	32	7,485	234
悪性リンパ腫	31	5,392	174
ランゲルハンス組 織球症/その他造 血器腫瘍	28	3,989	142
神経芽腫	41	3,539	86
腎芽腫	13	2,122	163
肝芽腫	9	991	110
網膜芽腫	21	634	30
骨軟部腫瘍	60	7,846	131
脳腫瘍	53	5,187	98
その他悪性腫瘍	45	4,156	92
良性腫瘍	105	1,263	12
ドナー等	105	1,127	66
計	539	62,688	116

② 1日あたりの必要病床数は34.3床であった。また新潟県の20歳未満の推計人口は429,915人であることから20歳未満人口10万人あたりの必要病床数は8床であった。

#### D. 考察

小児造血器腫瘍は小児内科系の医師が担当することが一般的であるが、いわゆる小児がんと呼ばれる神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫等の治療フェーズのうちどの部分までを外科系医師、内科系医師が担当するかは施設ごとのばらつきが予想される。さらに網膜芽腫、骨軟部腫瘍、脳腫瘍の入院治療を各専門科で行うか小児科系医師が一括して担当するかも各施設の方針で大きく異なると考えられる。よって今回は今後開始される小児科・小児外科の小児がん・血液専門医が関わる可能性のある疾患患者を広く対象に加えてかつ年齢も20未満までとして集計を行った。

また小児がんは一般的に希少がん・難治性がんであるので小児内科系・外科系・病理・放射線等の専門医が、設備の充実した施設に於いての集学的治療を行うことが不可欠である。また成長過程にある小児に発症することから、いわゆる全人格的医療を必要とするので、小児内科系専門医が中心となり診断、治療、緩和、長期フォローを計画的に進める必要がある。

このような事情から小児がん医療の均てん化

には少なくとも3次医療圏レベル、都道府県レベルでの患者および医療資源の集約化が必要である。欧米ではすでに小児がんセンターを中心として集約化が進んでいる実態もあり本邦の小児がん医療体制の整備としても集約化が必要であろう。

本研究から得られた結果は各診療圏での小児がん診療体制の整備計画にあつて基礎データとなるものであると考えている。

#### C. 結論

小児がん診療の集約化の進んでいる新潟県に於いて必要病床数調査を行った。

1日あたりの必要病床数は34.3床であった。また新潟県の20歳未満の推計人口は429,915人であることから20歳未満人口10万人あたりの必要病床数は8床であった。

他地区での小児がん診療体制の整備計画にあつて基礎データとなるものである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

第25回小児がん学会総会 がんワークショップ 小児がん登録

小児がん診療体制と小児がん登録・診療施設の現状に関するアンケートから

2009年11月27日千葉県舞浜

##### 3. 報告書作成

小児がん診療施設現状のアンケート-報告書-2010年3月(別掲)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

# 小児がん診療施設現状調査のアンケート

## —— 報告書 ——

平成 22 年 3 月

平成 19 - 21 年度厚生労働科学研究費補助金 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」班