

要としている以上、遠方への集約は困難な問題と考えています。法律など条例などで疾患郡によって行くべき病院が決定するようなシステム(支援システム)があれば別ですが…。データを集積するのであれば施設が少なければ少ないほどそのメリットは多いと思います。

Ⅱ 施設要件について

- 今日の状況下ではまずマンパワー、また十分なヒトを雇えるだけの経済の裏付け。
- 小児がんの拠点病院は臨床上の拠点のみならず基礎研究や教育の拠点である必要があります。地域のこども病院と大学病院の機能を融合させるころみが必要だと思います。
- 外科系他科との連携が最も大切。updateした知識や技術をもち(共有し)お互いの価値観を同じくする Dr でないとダメだと思う。院内紹介したがそれっきりというのでは集約化する意味がない。
- 全ての施設が要件の全てを満たす必要があるのか疑問です。先にも書きましたが役割分担で自身の役割をになって行くべきかと考えます。全ての要件が必要であるとするならば小児外科のない当院など手を引くしかありません。
- 院内学級、CLSの問題は大学病院あるいは小児専門病院以外は不可能であり、これが条件としたであれば、全てのがん患者は大学や小児専門施設で治療することになる。この場合長期フォローアップは可能であるのだろうか。内科、婦人科含め協力が得られるか否か疑問であるが・・・。
- しっかりした倫理感をもった責任者と複数の小児がん専門医、小児科、小児外科を含めた複数科の協力体制、若い研修医が多くいること、etc、でしょうか。
- 1.Pain control or 緩和チームの存在。2.院内がん登録システムがある。
- 長期フォローシップ患者に対する医療費負担の軽減。2.臨床試験を実施していく上での人的援助。3.臨床試験実施施設に対する優遇策。4.小児がん、小児血液疾患、造血細胞移植登録の一本化。

- 1. 小児がん専門医が複数名診療に従事している。2. 各都道府県に一カ所の設置地理的に一カ所とは限らないでよいと思う。静岡県、北海道のように広いところは複数の設置が必要と思われる。臨床心理士などがいて精神的ケアが可能であること。患児に対する病名告知や両親などに対する精神的ケアに関われる医師以外にスタッフがいること。
- オンラインネットワーク化。
- センター病院については意見なし。サテライト病院の要件を明確にして病院連携を活性化しセンター病院の負担を減らし、一方では患者の利益になるシステムを構築すべき。
- “放射線診断、治療部門、病理部門に小児がん担当者がいる”が要件になっている理由をお教えてください。放射線診断にしても当院には小児がん専属の担当者はいないが、日常がん治療で全く支障は感じていない。診断は本来小児科医がするものでは？病理部門にも小児がん専属の担当者はいないが生育の病理にメール等で相談しており日常のがん診療での支障はない。放射線治療を要する患者は多く、院内の放射線治療がむずかしい場合は近くの大学病院等に照射をお願いしたりするがいずれも小児がん専門ではない。
- 「有能な小児科医」の集約化が最重点と思います。病院の診療体制の完備は当然として、年間の取り扱い症例数が一定以上の施設に集約すべきと思います。米国 COG などは、スタディの参加に設基準があり年に一定数の症例がないと参加できないようになっています。症例が少なすぎると一定の治療レベルを維持できないからと考えます。
- 院内学級 etc は年長児例であり、小児固形腫瘍の殆どは小学校入学以前である。従って固形腫瘍のみを扱う我々には院内学級 etc は不要と考える。2.化学療法を行う専門家という意味で小児白血病リンパ腫専門の医師が close up されてきているが、小児の腫瘍専門医が常勤でなければ化学療法は安全に行えないという訳でもないので、小児がんの中でも特に固形腫瘍専門あるいは血液腫瘍専門という様に分化して良いと考える。3.長期 follow を行っていると Mental care の重要性を痛感する。従って小児病院よりは精神科の充実している一般総合病院の方がメリットのある事もある。いずれにせよ専門化が責任を持ってチームでみていくことが大切だと痛感している。
- 国、県レベルでの財政的補助。特に長期フォローにおける検査費用等。

- スタッフ数の充実。CLS、看護師、保母スタッフ、を含めたパラメディカルスタッフの充実。診療レベルの維持および安定化を目的とした小児がん診療の全国レベルの情報共有システムの構築と臨床研究に向けたシステム作り。日本全国をブロック化し、その中で診断治療を行う中心的病院を作り、初期診断と治療を行う。しばらくしてから（2～3 ヶ月）より居住地に近い準中心病院へ移り、その後の治療とフォローを継続するなどの層状の集約化がより現実的ではないでしょうか。そのためには研修の体制（施設・身分保障・症例数の確保、等々）の整備が必要でしょうか。
- 患者数は施設ごとに違うと思いますが、血液・腫瘍に關与する（専門とする）常勤医は2名以上要ると思います。
- 〈中学生～高校生について〉前述された要件をすべて満たせる施設は大学病院や小児病院になると思いますが、小児病院では年長児～20歳未満（10代）の患者がフォローしきれなくなることがあります。大学病院では小児科と内科の境界を何才にしているかが各病院で一致していないところがあるように思います。がんセンターといわれるような病院に思春期患者を集約するとよいと思います。成人になってからの再発などに対応がスムーズにできると考えます。その年齢は対応が難しいこともあり、集約化により、よりよい対応が可能となり、また臨床研究もよいものができると思います。
- 〈すべての年齢に対して〉サイコオンコロジーや緩和ケアは必須になってくるのではないのでしょうか。
- 小児がん専門医の存在。小児血液腫瘍医だけでなく小児外科医も常勤。小児がん登録に参加。臨床試験に参加。腫瘍別グループに参加。
- 小児がん専門医（化学療法）、小児外科医をはじめとした連携が必要。また院内で満たされない際は、近隣の病院との連携による病院間でのグループ診療体制も方法と思われる。
- 別記された施設要件は一部の小児病院以外ほとんど満たすことはできていない＝我国の要件としてはオーバースペックです。特に放射線・病理に小児担当がいる施設はほとんどないでしょう。それから小児がん専門医の研修体制が整っている所はないのではないかと。小児がん専門医というの今は制度がない。「長期フォロー体制」というのも定義がよくわからない。

- 私どもは小児外科はありませんが、外科処置（手術）のみ近所の大学病院にお願いすることもよくあります。一定の入院期間後当院に再び転院し化学療法をおこなうこともしばしなあります。必ずしも小児外科が院内になくても協力体制さえしっかりしていれば小児固形がんの治療は可能と考えます。
- NST。医療社会事業部（ソーシャルワーカー）。小児心理士。
- （後期）研修医なども含めてよいと思うが医師数が多いこと。仕事に余裕があること。
- 集約化するには、小児腫瘍科と外科だけあればいい訳ではなくて小児科の他分野の専門家がない病院はがん診療をすべきではない。もっとがん診療を評ぼう標榜するための条件を厳しくすべき。
- グループスタディへの理解と参加。1.小児がん登録による全数把握。2.医師以外で運営される第三社的なデータセンターと検索バンク。3.上記を運営する参加医師による委員会。4.症例登録数、治療成績らの公表。5.経済的基盤としての公的研究費の支出状況の公表。6.上記研究費の持ち寄りによる無駄のない透明な運営管理。が必要と思われます。
- 臨床試験実施には特に十分な人的支援が必要。
- 単に医療成績の向上のみではなく、子どもの生活、子どもの立場、子どもの発達という目線からの整備も必要と考えます。
- 1.外科・放射線科・小児内科・病理が少なくとも小児がんの専門医が複数人確保できる病院。2.病棟が小児がんおよび免疫抑制患者のみで構成できること。3.ソーシャルワーカー、教育士、学童など（院内学級）がある施設。

8 参考資料

「Guidelines for Pediatric Cancer Centers」

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Hematology/Oncology

POLICY STATEMENT

Pediatrics 2004; 113: 1833-1835

「小児がんセンターのためのガイドライン」

米国小児科学会 血液/腫瘍部門

人的条件

- ・ 在宅ケアを進めるに当たり不可欠となる一般小児科医との連携
- ・ 小児がん・血液認定専門医
- ・ 化学療法、小児がんプロトコールに精通し治療合併症の看護の経験のある小児がん専門看護師
- ・ 乳児、小児、青年期患者の画像診断に特に精通した放射線専門医
- ・ 小児外科専門医
- ・ 小児に精通した脳外科医、泌尿器科医、整形外科医、眼科医、耳鼻科医、口腔外科医、婦人科医
- ・ 乳児、小児、青年期患者の治療の研修と治療の経験のある放射線治療専門医
- ・ 小児、青年期の固形腫瘍・血液悪性疾患の診断の研修と経験のある病理専門医
- ・ 各領域の小児科専門医・麻酔、集中治療、感染症、循環器、神経、内分泌代謝、遺伝、消化器、児童心理、腎臓、呼吸器
- ・ 小児の身体的、心理的リハビリテーションを行う理学療法士、臨床心理士
- ・ 小児ソーシャルワーカー、小児臨床心理士、チャイルドライフスペシャリストそして在宅医療支援グループ
- ・ 完全静脈栄養を含む小児栄養管理に精通した管理栄養士

施設条件

- ・ 緊急時にも利用できそしてスタッフのそろった PICU を施設内にそなえている
- ・ 最新の画像診断設備—レントゲン、CT、MRI、超音波、シンチグラフィ、血管造影、PET
その他新規の装置
- ・ 小児患者治療のための最新の放射線治療装置
- ・ フローサイトメトリー、免疫組織化学、遺伝子診断、染色体分析により細胞の表現型の分析が可能でコロニーアッセイや PCR を行える血液・病理検査室
- ・ 血液透析や血液濾過が行えるそして造血幹細胞の採取や保存が出来る臨床部門

保証すべき医療水準

- ・ 抗生物質や抗がん剤の血中濃度の測定が可能な生化学検査室
- ・ 照射された、サイトメガロウイルス陰性の、白血球除去血液製剤を含むすべての血液製剤が供給可能な輸血部門
- ・ 正確でよく管理された抗がん剤や治療薬の調製が可能な薬剤部門
- ・ HEPA ろ過やラミナエアフローそして陰圧・陽圧室により空気中の病原体より患児を十分に隔離できること
- ・ 造血幹細胞移植ができること
- ・ プライマリーケア医を含む医療職者への教育およびトレーニングのプログラムがある
- ・ 在宅ケア、疼痛コントロール、緩和医療、終末期医療のチームがあること
- ・ 定期的な多角的な小児がん検討会が開催されている
- ・ 小児がん経験者に対して長期の多角的、計画的なフォローアップのプログラムをもっていること これは自院でも晩期障害に精通したチームに依頼してもかまわない
- ・ COG の正会員か協力会員で通常の臨床試験に参加できるそして患児の経過を把握して臨床データを維持管理できる支援部門がある
- ・ 両親、保護者そして患者自身に教育の機会を提供できる
- ・ 正確な翻訳と効果的なコミュニケーションを医療従事者と両親及び患者に保証する翻訳サービスをいつでも利用できる
- ・ 常に安全で質の高い医療を提供し続けているかの評価プログラムが機能している
- ・ 家族のための公式のがん教育事業および自己評価の指示

進行神経芽腫自家移植後再発症例に対する 2 回目造血細胞移植

分担研究者 松本 公一 名古屋第一赤十字病院小児医療センター副部長

〔研究要旨〕 進行神経芽腫の予後は、超大量化学療法に自家造血細胞移植（Auto）を併用した治療法の進歩により改善しつつある。しかし、Auto後の再発症例をいかに治療すべきかについては明らかではない。今回、日本小児血液学会に登録された進行神経芽腫症例を対象として、Auto後の再発症例のうち2回目造血細胞移植を行った症例の予後を解析した。Auto後再発に対して、全身放射線照射（TBI）の使用や前処置薬剤の選択は、生存率に影響を与えなかった。しかし、TBI使用により移植後合併症死が増加することはなかった。さらに、症例のバイアスは有るかもしれないが、移植後再発に関して同種造血細胞移植（Allo）がAutoよりも生存率が有意に低かった。このことから、移植後再発では移植片対腫瘍効果（GVT）が有効に働かない可能性が示唆された。また、再発後の治療として化学療法を選択した症例と、造血細胞移植を行った症例の生存率を、再発時点からの起算で比較した場合、有意差はないものの、化学療法群が造血細胞移植より長期生存率の高い傾向にあった。これらから、移植後再発の治療戦略として、より有効な造血細胞移植の開発と、より有効な化学療法の開発が急務であると考えられた。

A. 研究目的

自家移植後に再発した症例を対象にして、再発後の治療開発を目的として、後方視的に検討した。さらに、2回目移植における全身放射線照射（TBI）の有効性について解析することも目的とした。

B. 研究方法

1995年から2005年までに日本小児血液学会造血細胞移植委員会に登録された1歳以上stageIVの進行神経芽腫自家移植症例397例のうち、2回目移植を行った116例を対象とした。このうち、生着不全による再移植の3例、計画的に2回目移植を行った66例、1回目移植情報のない5例を除いた42例で検討を行った。

移植データは、日本小児血液学会に登録された

ものを用い、2007年までに調査されたデータを使用した。

表1. 自家移植後再発2回目移植症例の概要

	# patients n(%)	TBI n(%)	non-TBI n(%)	p
Overall EFS	15/24	4/7	11/17	0.80
Median age at diagnosis (range)	3	3	3	0.95
Median age at 2nd SCT (range)	3.7	3.7	3.7	0.59
MYCN				
amplified	6	0	6	0.99
not amplified	1	1	0	
Unknown	17	10	7	
Interval from 1st SCT to 2nd SCT (median)	3.6	4.3	2.6	0.49
(range)	0.4-11.5	0.0-23.1	0.4-21.0	
Interval from 1st SCT to 2nd SCT (median)	1.7	1.4	1.7	0.65
(range)	0.1-4.0	0.1-5.0	0.1-3.1	
Deletion Status at 2nd SCT				
CP	5	0	5	0.70
non-CP	29	1	28	
Unknown	8	6	2	
Survival at 2nd SCT				
successful	41	0	41	0.76
unsuccessful	1	1	0	

SCT, stem cell transplantation; CP, complex karyotype; TBI, total body irradiation

2群間の比較はカイ 2乗検定、t検定を用いて解析した。生存解析はKaplan-Meier法により行い、2群間の比較はLog-rank testによりEFS（無イベント生存率）、OS（粗生存率）を求めた。イベントの定義は、再発、いかなる原因の死亡とした。予

後因子の解析は、Cox proportional hazards モデルを用いた。

C. 研究結果

移植前処置に関して、対象とした2回目移植を行った42例中、1回目移植でTBIを用いた症例は5例、非TBIの症例は37例であった。1回目移植で非TBIであった37例中、2回目移植でTBIを用いた症例は11例、残りの26例は非TBIによる移植であった。1回目移植でTBIを用いた5例は、全例、2回め移植で非TBIによる前処置を用いていた。

図1. 再発後2回目移植からの生存日数

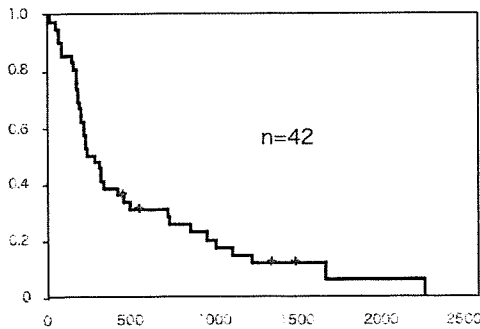
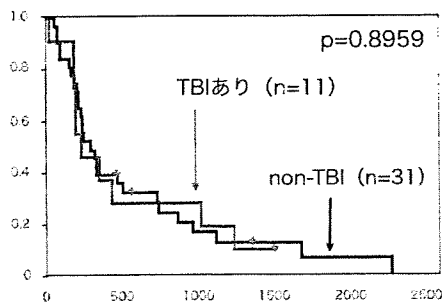


図2. 2回目移植前処置におけるTBIの有無の生存日数に対する影響



2回目移植後の3年生存率は16.7±6.0%、5年生存率は5.6±4.7%であった。42例中3例(Allo1例(非TBI)、Auto2例(非TBI, TBI 1例ずつ))がそれぞれ移植後449日、555日、1492日無病生存中であった。TBIを使用した11例の3年生存率は18.2±11.6%、非TBIの31例の3年生存率は15.8±7.0%と有意差を認めなかった(p=0.895)。またBUを使用した17

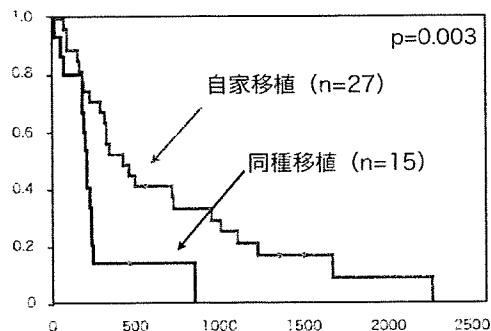
例の3年生存率は9.2±8.7%、非BUの25例の3年生存率は19.7±7.6%と有意差を認めなかった(p=0.856)。

表2. 自家移植後再発2回目移植(allo vs auto)の概要

	Allo-trans n=42	auto-auto n=15	allo-auto n=27	p
Gender, F/M	18/24	6/9	12/15	0.78
median age at onset, yr	5.9	5.7	4.2	0.23
range†	(0-7-15.3)	(0-7-10.4)	(1-0-16.3)	
median age at SCT, yr	4.2	5.3	6.0	0.43
range	(1.8-17.7)	(2.5-17.7)	(1.8-17.7)	
MYCN				
amplified	6	4	9	0.16
not amplified	1	1	1	
unknown	35	11	24	
Interval from 1st SCT to Relapse				
median (days)	338	401	245	0.99
range	(54-2113)	(139-926)	(34-2113)	
Interval from Relapse to 2nd SCT				
median (days)	177	162	176	0.21
range	(11-449)	(35-331)	(11-449)	
Disease Status at 2nd SCT				
CR	15	6	9	0.65
non-CR	27	8	15	
unknown	4	-	3	
TBI for 1st SCT				
yes	11	1	-	0.36
no	31	11	20	

SCT, stem cell transplantation; CR, complete remission; TBI, total body irradiation

図3. 2回目移植における同種移植と自家移植の生存率

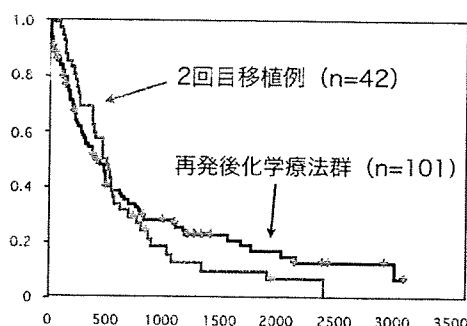


同種造血細胞移植 (Allo) 15例の3年生存率は0.0±0.0%、自家造血細胞移植 (Auto) 27例の3年生存率は24.4±8%と有意差を認めた(p=0.003)。Allo/Autoの中で、TBIの有無では生存率に有意差を認めなかった。Allo15例中14例が死亡した。死因は原病再発12例、呼吸不全1例(BU群)、多臓器不全1例(TBI群)であった。Auto27例中24例が死亡した。死因は原病再発21例、呼吸不全1例(BU群)、不明2例(非TBI群)であった。

再発後の治療として化学療法を選択した101例と、造血細胞移植を行った42例の生存率を、初回再発時点からの起算で比較した。5年粗生存率は、化学療法群で16.0±4.5%であったのに対して、移植群では8.8±4.7%であり、有意差

を認めなかった。また、8年粗生存率を比較すると、有意差はないものの、移植群 $0.0 \pm 0.0\%$ 、化学療法群 $12.0 \pm 4.1\%$ ($p=0.606$) であった。

図4. 再発後治療として化学療法群と移植群の比較
(自家移植後再発からの生存日数)



D. 考察

今回の検討で、自家造血細胞移植後の再発症例の予後はきわめて厳しいことを確認することができた。このことは、とりもなおさず、造血細胞移植を含んだ初回治療の重要性を示すものである。

昨年度の後方視的な解析では、1回目移植の前処置に TBI を用いることで、EFS に関して利点が認められたことを報告した。神経芽腫が放射線に高い感受性を持つため、全身的な微小転移巣特に骨・骨髄転移の根絶が期待でき、再発率の減少に寄与することが期待された。しかし、移植後再発症例に対して、TBI を用いた前処置を2回目移植に用いることは、再発後の生存率向上に結びつかなかった。

移植後再発に対する治療戦略として、2回目造血細胞移植は、化学療法単独の場合より、生存期間が短い傾向にあることが示唆された。2回目移植群の死因として移植後合併症よりも再発がほとんどであったことから、2回目移植後に十分病勢をコントロールできなかった可能性がある。これを克服するために、より強力な移植療法と移植後にも有効な維持療法の開発が期待される。

残念ながら、2回目移植としての同種骨髄移植は、自家造血細胞移植よりも生存期間が短いことが示された。この結果は、自家移植ができない進行した症例が同種移植を行っている可能性もあり、症例群のバイアスは否定できない。しかし、この結果からは、GVT の効果は再発症例では十分ではない可能性が示唆された。今後、再発症例に対する同種骨髄移植の応用は、より慎重であるべきと考えられた。

現在、日本では 13-cis retinoic acid のような分化誘導療法治療薬が使用困難な状況である。さらに、anti-GD2 抗体のような新規治療薬や、保険適応のない新規抗がん剤も導入されるのに時間が必要である。有効な維持療法の開発も今後の課題である。

E. 結論

進行神経芽腫の初回移植において、TBI前処置は非TBI前処置よりもEFSに関して利点が認められたが、自家移植後再発に対して、TBIは生存率に影響を与えなかった。しかし、TBI使用により移植後合併症死が増加することはなかった。さらに、症例のバイアスは有るかもしれないが、移植後再発に関してAlloがAutoよりも生存率が有意に低かったことから、移植後再発ではGVTが有効に働かない可能性が示唆された。

F. 学会発表・論文発表

1) 松本公一、加藤剛二、日本小児血液学会造血細胞移植委員会：進行神経芽腫自家移植後再発症例に対する2回目造血細胞移植

第25回日本小児がん学会 千葉 2009年11月27-29日

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

神経芽腫に対する標準的外科療法の確立

（低・中間リスク群の局所手術における Image Defined Risk Factor の導入）

（高リスク群に対する局所遅延療法における外科療法ガイドラインの確立）

分担研究者 田尻達郎 九州大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨

日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）における神経芽腫の低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、手術前の画像診断によって腫瘍摘出に対する Risk Factor を判定する Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指す。また、高リスク群に対しては、原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画において安全な根治手術を目指して局所遅延療法用の外科療法ガイドラインを作製した。

A. 研究目的

JNBSG における・中間リスク群における外科治療ガイドラインの確立と Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入した安全な画一した外科手術の確立と高リスク群に対する局所遅延療法における外科療法ガイドラインの確立

B. 研究方法

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動において、文献的検索、本邦における過去神経芽腫症例の検討から本邦における IDRF システムの確立、及び、IDRF を導入した外科治療ガイドラインの作成、IDRF 記載用紙、外科治療報告用紙、外科的有害事象報告用紙の作成を試みた。

C. 研究結果

1) IDRF に関して

画像評価（造影 CT または MRI）より以下の項目の有無について判定する。項目のうち一つでも「有」と判断されれば、IDRF 陽性とする。以下、現時点での IDRF 案を示す。

片側腫瘍が、2 つの体幹区内に進展している。

（頸部-胸部、胸部-腹部、腹部-骨盤部）

(1) 頸部：

- ① 腫瘍が総頸動脈、あるいは椎骨動脈、あるいは内頸静脈を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が頭蓋底に浸潤している。腫瘍が気管を圧排している。

(2) 頸・胸部接合部：

- ① 腫瘍が腕神経叢を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が鎖骨下静脈、あるいは椎骨動脈、あるいは総頸動脈を巻き込んでいる。
- ③ 腫瘍が気管を圧排している。

(3) 胸部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは主分岐血管を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が気管あるいは主気管支を圧排している。
- ③ T9 と T12 間の横隔膜と椎体の接合部に浸潤している縦隔腫瘍。

(4) 胸腹部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

(5) 腹部・骨盤部：

- ① 腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。
- ② 腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。
- ③ 腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸管膜動脈の根部を巻き込んでいる。
- ④ 腫瘍が腎実質に浸潤している。
- ⑤ 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。
- ⑥ 腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。
- ⑦ 骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。

(6) ダンベル型腫瘍：

- ① どの部位であっても神経症状を伴うダンベル腫瘍であれば IDRF あり。
- ② 症状のないダンベル腫瘍は記載のみに留め、IDRF とはしない。

(7) 周囲臓器への直接浸潤：

- ① 心嚢、横隔膜、腎、肝、十二指腸、膵、腸間膜。

(8) 以下の項目については、記載されるべきだが、IDRF とは見なさない。

- ① 多中心性腫瘍
- ② 胸水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）
- ③ 腹水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）

2) 低・中間リスク群外科治療ガイドライン

本研究（低リスク群は観察研究、中間リスク群は臨床試験）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。限局性神経芽腫に対して、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、外科関連合併症が増加するとの報告がなされ、一定の基準により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

めの評価項目として Image Defined Risk

Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されつつある。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こととする。従って、全症例において、初期手術前に造影 CT または MRI を撮影し、施設の外科医、放射線科医による IDRF の判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定する。また、施設において IDRF の判定が困難な症例に関しては、コンサルトシステムに相談を行う。

1 初期手術適応について

(1) 一期的手術

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による Image Defined Risk Factors (IDRF) を有しない症例

(2) 生検

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による IDRF をひとつでも有する症例

2 一期的初期手術ガイドライン：

原発部位に関わらず、IDRF が陰性であれば、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。ただし主要臓器を合併切除しなければならない場合、主要血管を犠牲にしなければならない場合は敢えて全摘を完遂する必要はなく、臓器・血管温存に努める。

(1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎、膵、脾臓を温存して腫瘍を摘出する。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を施行し、腎温存に留意する。

(2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。

- ② また、椎弓切除は原則的には行わない。(後腹膜原発の場合も同様とする)
- ③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間(通常72時間以内)で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

(3) 頸部

- ① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けて腫瘍の切除を行う。

(4) 仙骨前

- ① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけて腫瘍の切除を行う。
- ② 神経根の温存に留意する。

(5) リンパ節の郭清

- ① 原則として系統的リンパ節郭清は行わず、stagingのためのサンプリングのみを行う。
- ② 転移リンパ節と思われる2.0 cm以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

3 生検ガイドライン：

- (1) 組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、可能な限り十分量の組織の採取を行う。
- (2) すなわち少なくとも1cm角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。
- (3) 生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。
- (4) 腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる(白色部と赤色部)と判断される場合には、両者から生検を行う。
- (5) 中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に(腫瘍挫滅を避けるため)採取する。
- (6) これらの作業は鏡視下で行える場合は、その侵

襲度の軽減というメリットから鏡視下生検を考慮してもよいが、現時点では腹腔鏡下生検術は、推奨できる証拠がない。また、内視鏡下生検は保険診療範囲外となる。

4 Second look operation 適応について

限局性神経芽腫(stage3)に対して

所定の化学療法が終了し、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陽性、あるいは MIBG シンチ陽性の場合には Second look operation の適応となる。ただ、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陰性かつ MIBG シンチ陰性の場合の Second look operation の施行に関しては施設判断とする。また、所定の化学療法が終了後に IDRF 陽性でも症例毎に各施設の判断で手術を施行することを妨げない。Second look operation の施行の有無に関わらず、IDRF の有効性の評価もこの試験の目的の範囲であるので、化学療法後の IDRF 評価を CRF として報告する。

切除に関しては一期的初期手術と同じく、原発巣の摘出に関しては、原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。リンパ節郭清に関しても、一期的初期手術と同様であるが、2.0 cm 以上の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

* stage 4 症例の Second look operation のガイドラインについて

stage 4 症例に関しての原発巣の second look operation に関しては、原則的に、高リスク群の外科療法ガイドラインに準ずることとする。

IDRF 記載用紙、外科治療報告用紙、外科的有害

事象報告用紙に関しては別紙記載。

3) 高リスク群に対する局所遅延療法における外科療法ガイドライン

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。

周術期管理

(1) 術前管理：手術開始時点で、後述の外科療法開始基準（7.8.3）を満たしていることが推奨される。さらに、麻酔科と協議の上、手術侵襲に応じて適切に赤血球および血小板輸血を行っておく必要がある。また輸血準備は赤血球のみならず、血小板および新鮮凍結血漿も準備しておくことを推奨する。特に大量出血時には骨髓予備能が低いことから一般の患児より末梢血所見の回復が遅れることを念頭に置くべきである。

(2) 術後管理：

感染管理：好中球数が少ないことから感染のリスクが高いことが予想される。術前の監視培養の結果に基づいた抗生物質の選択と適切な投与方法、投与期間の設定を行うべきである。また、感染徴候があれば躊躇せずにγグロブリン製剤の投与が必要である。なお、骨髓機能低下時の感染対策については、血液

腫瘍医と協力して慎重な対策を行うことを忘れてはならない。

止血・凝固機能：術前および術中に施行した血小板輸血の効果が薄れてくる時期の出血に対する注意が必要である。手術に関連した部位の出血のみならず、消化管出血をはじめ、脳出血、気道出血などのリスクにも配慮し、止血・凝固能のモニターおよび血小板や新鮮凍結血漿の輸血も適切に行っていく必要がある。

腹水の管理：術後に大量の腹水を生じる可能性もある。腎機能低下または予備能が低下した症例が存在するので、腎血流を維持するために適切な輸液、輸血管理が必要である。また、免疫機能低下も存在することから、ドレンからの逆行性感染についても注意を要する。なお、乳糜腹水に難渋することもあるため、手術の際のリンパ管処理に注意すべきである。本プロトコールでは系統的なリンパ節郭清は想定していない。

創部管理：長期間の化学療法、大量化学療法の影響もあり、患児の栄養状態が損なわれている可能性もある。この様な場合、創傷治療の遅延が見られることがあるので、創部の観察を充分に行うべきである。また易感染性もあることから、創部感染の頻度も高くなると思われるので、注意を要する。

外科療法の開始規準

遅延局所療法における外科手術は、大量化学療法後に行われる。したがって、造血幹細胞移植から全身状態が耐術できる状態まで回復していることが必須となる。また、骨髓を含む主要臓器の予備能が低下していることが考えられるため、慎重かつ細心の注意を払って周術期管理を行う必要がある。患児の置かれた特殊な状況

を鑑み、小児外科チームのみならず小児腫瘍医をはじめ、状況に応じて各種専門医との連携を密にして管理が行える施設での外科治療が望ましい。

骨髄機能：末梢血液検査において好中球数：500/m³以上であること。

心機能、呼吸機能、肝機能、腎機能など主要臓器機能は全身麻酔に耐えられる状態であること。

以上の条件を基準に、小児腫瘍医と小児外科医の協議の上で、手術の可能性と日程を決定する。外科手術は、造血幹細胞輸注を行った日を0日として第100日までの間に行うこととする。手術による病巣の完全切除が不可能と判断された場合には、腫瘍減量のための手術を行い、病理学的残存病変を確認することが望ましい。

D. 考察

JNBSG の外科療法委員会として以下の項目に関して、今後、活動を予定している。

1. IDRF の判定に関するコンサルトシステムを放射線科医と検討する。
2. 現在、JNBSG において進行中の高リスク群神経芽腫に対する外科治療の CRF のチェックと解析。

E. 結論

JNBSG における低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、IDRF を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指し、高リスク群に対しては、原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画において安全な根治手術を目指して局所遅延療法用の外科療法ガイドラインを作製した。

また、現在、JNBSG において進行中の高リスク群

神経芽腫に対する外科治療の CRF のチェックと解析も今後、同時進行で行う予定である。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願、登録状況

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（H21-がん臨床-一般-031）

分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験

「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の
早期第II相臨床試験」について

分担研究者 七野浩之 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

研究要旨

我々は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発するために、平成17年度より臨床研究を立案し、遠隔臓器転移を有する1歳以上の進行神経芽腫患者の予後を改善するために企画された治療法である「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後に遅延させて行う治療計画（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第II相臨床試験」を行った。この研究の結果を受けて、同様の治療計画をさらに全国多施設に対象を拡大した新規臨床研究を企画立案した。

すなわち、「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第II相臨床試験」の開始準備を行った。平成21年度中の臨床研究開始を目標に、治療計画書の起草、新規データセンターの体制整備、全国多施設を招聘しての臨床研究案提示、同意取得を行った。

分担研究者

臨床試験研究事務局：七野浩之
日本大学医学部小児科学系小児科学分野
助教

除することが不適合であると判断される180日以上18歳0日以下の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法（自家造血幹細胞移植を併用）を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより、化学療法の時間強度と全体の治療強度を増し、そのことにより治療成績を向上させることを目的とした治療計画の安全性と有効性を評価する。
プライマリー エンドポイント：3年無増悪生存割合

研究協力者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄
日本大学医学部小児科学系小児科学分野
教授

セカンダリー エンドポイント：3年全生存割合、有害事象発生割合、局所療法前における奏効割合

その他の研究協力者については本文中に示す。

A. 研究の目的・背景：

1. 目的

Children's Oncology Group (COG) リスク分類で高リスクと判定されかつ診断時原発腫瘍を切

2. 背景

2.1 対象疾患

神経芽腫は、脳腫瘍を除く小児悪性固形腫瘍の中

では最も多く発生する。その生命予後は世界でも良好な3年無増悪生存割合でも40%台に過ぎず、またその急性毒性や晩期障害も重篤である。

2.1.1 神経芽腫の病態生理

①起源

神経芽腫は胎生期の神経堤を起源とする神経芽細胞が成熟分化せずに腫瘍化したものと考えられる。

②病態

高リスク神経芽腫は進行が早く、発見後あるいは化学療法中にも、原発部位の増大だけでなく骨・骨髄・リンパ節・肝・後腹膜・後縦隔などに急速に転移・浸潤し病勢が進展する例が少なからずみられる。また、集学的治療が奏効し治療を終了できても、その後早期に再発を認めることが多い。現在では原発巣局所からの再発は減少している。主な再発形式は骨あるいは骨髄再発である。

③リスク因子

神経芽腫では、発症時年齢・INSS・INPCとMYCN増幅の有無及びDNA indexの5因子は、予後と密接に関連していることが明らかとなっている。2009年現在世界的にリスク分類を統一し、共通基盤で評価を行い、真の神経芽腫の治療成績の把握とその改善を目指す世界的な共同研究が開始されている。

2.1.2 神経芽腫患者発生頻度

日本における高リスク神経芽腫の発生は、以下に記載する種々の論文・登録・アンケート調査から推測して30~50人と推測される。

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1 現在の標準的治療

現在日米欧では、初発時には腫瘍の大きさや位置する場所の特徴から原発巣を一期的に全摘出できる症例はほとんどなく、また骨・骨髄転移例がほとんどのため速やかに全身化学療法を開始することが必要であるという点で意見が一致している。初回手術は診断目的の生検に留められ、迅速に寛解導入化学療法が開始される。寛解導入療法を数コース行った後、次に局所療法として外科

切除術および局所放射線療法を組み合わせた治療を行い、その終了後に強化した化学療法および骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法を行う計画が多い。この骨格が世界的に標準的である。

2.2.2 寛解導入化学療法

1960年代から行われた単剤の第II相試験により、CPA、DXR等のanthracyclin系薬剤、VCR、CDDP、topoisomerase II阻害剤などが単独で34~43%の奏効率を示す事が報告された。また1990年代に行われた第II相ウインドウ試験により、IFMが45%、CBDCAが54%の奏効率を示す事が報告された。これらの結果、現在高リスク神経芽腫に対する寛解導入化学療法や強化化学療法には、上記薬剤のうちから2~5種類の薬剤を選択して組み合わせた多剤併用療法が一般的である。治療回数は間に外科手術や放射線治療を挟む形で5~7回程度行われる計画が多い。CR、VGPR、PRを寛解と定義した場合の寛解導入率は、米国のPediatric Oncology Group (POG)、CCGなどの研究では59~93%、欧州の共同研究 European Neuroblastoma Study Group (ENSG)では68~96%、日本では澤口重徳班研究 (JANB85)で93%、1991年からの土田嘉昭班研究 (JANB91)で92%といずれも寛解導入率は良好である。

2.2.3 大量化学療法

進行神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法は、これまでに行われた臨床研究により有効であると考えられている。1996年のCCG321-P2研究とCCG321-P3研究では、13コースの通常化学療法群の4年Event Free Survival (EFS)が19%に比し、CBDCA+VP-16+L-PAM (CEM=MEC)による骨髄破壊的大量化学療法群では40%と有意 ($p=0.019$)に優れていた。また、1999年のCCG-3891研究では、MEC群と通常量より強化した非骨髄破壊的的化学療法群の比較により、非骨髄破壊的的化学療法群の3年EFSが $22\pm 4\%$ に比し、MEC群では $34\pm 4\%$ で有意 ($p=0.034$)に優れていた。2005年のGPOH-NB97研究では、MEC群と通常量の経口CPA群の比較による第III相無作為割付比較試験の結

果、非骨髄破壊的化学療法群の3年EFSが31%(95% CI 23-39)に対し、MEC群では47%(95% CI 38-55)で有意($p=0.0221$)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骨髄破壊的大量化学療法(通常はMEC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。

神経芽腫は放射線に対し高い感受性を持つため、全身的な微小転移巣特に骨・骨髄転移の根絶を期待して、1980年代以降進行神経芽腫に対して全身放射線照射(TBI)を併用した骨髄破壊的大量化学療法による臨床研究が次々と行われた。これらの臨床研究は一定の割合の有効性が示唆されたが、その一方でGrade3または4の腎障害(18%)、間質性肺炎(10%)、VOD(9%)などのTBIによる急性毒性と、二次がん・成長障害・内分泌障害・白内障などの晩期毒性の問題が無視できないほど大きいことが明らかになった。

このような毒性データから、比較試験を行うことなく、患者の生活の質を重視して、近年はnon-TBIによる骨髄破壊的大量化学療法を採用する治療開発方針が採用されている。CCG91-LA6研究では、non-TBI CEMを採用し、1999年のSIOPで、3年EFSを62%と推定し報告している。またCOG A3973研究ではnon-TBI CEMが採用され、2008年5月のANRで、3年EFSは49%と報告された。GPOH-NB97によるnon-TBI CEMの3年EFSは43%と報告された。これらの臨床研究によるnon-TBIによる大量化学療法群の成績は、TBI併用治療であるCCG3891研究の大量化学療法群の3年EFS $34 \pm 4\%$ と同等かそれ以上と評価されている。世界的にはnon-TBIによる大量化学療法が基本的な方針であると考えられる。

骨髄破壊的大量化学療法として日米欧でこれまでに最も多く使用されてきたのはL-PAM + VP-16 + CBDCAの組み合わせによるMEC(CEM)である。このほかにもCDDP + L-PAM + VP-16、BU+L-PAM、Thiotepa + L-PAM、L-PAM + VP-16+CBDCA + DXRなど種々の大量化学療法が考案されている。また、

同じMECでも使用薬剤用量に相違がみられ、総じてnon-TBI大量化学療法を採用している研究では抗腫瘍薬の増量が行われている。JNBSG標準的試験および遅延局所試験ではこれらを受けてJANB98でのMECよりもVP-16とCBDCAを増量している。

2.2.4 外科療法

①施行時期の問題

外科療法の施行時期については、有効な化学療法が開発される前は、診断後速やかに手術が行われていたが、診断時の進行神経芽腫は広範な全身転移を有すること、非常に出血しやすいこと、主要な血管や臓器を広範に取り巻き切除がきわめて困難なことなどから、種々の合併症が多く見られ危険性が高かった。その経験を受けて、診断時に無理をして完全摘出を行うことは避け、診断のための生検に止めるべきであるという点について現在では意見が一致している。現在では寛解導入化学療法を数コース行った後の、いわゆるdelayed primary surgeryと呼ばれる方法が一般的である。しかし、寛解導入化学療法のどの時期に局所療法としての外科療法を行うべきかについての結論は、いまだに議論の多い点であり、標準的な方法は定まっていない。現在報告されている方法は、3~5コースの寛解導入化学療法施行後に原発巣全摘出術を行うというように幅がある。これは、外科療法も寛解導入療法の一部として、それぞれの臨床研究計画の中で時期が決定される必要があるためである。最近では次第に寛解導入化学療法の終盤近くに外科療法を行う計画が多くなってきている。

②腫瘍の切除度合の問題

生命予後の改善及び局所再発を防ぐためには、広範囲に完全に切除するgross total resection(GTR) / complete resectionが必要であるのか、それとも外科手技による周囲臓器の侵襲を少なくし治療の早期継続を目指し正常臓器の障害を少なくして後障害をなくすため血管周囲の少量の遺残腫瘍は許容してもよい部分切除partial

resection (PR) でよいのかという問題がある。これについても種々の報告がなされており意見は一致していない。Hasse、La Quaglia、Tsuchida、Kuroda らは GTR 群の方が生存率が優れているとする一方、Sitarz、Losty、Kiely、Kaneko らは GTR でも PR でも生存率に差を認めないと報告している。

前向き研究の報告としては、2003年に Haas-Kogan が、CCG-3891 研究の結果を、外科および放射線照射による局所療法からの検討して再報告している。これによると、自家造血幹細胞移植 (ABMT) 群と維持化学療法群、それぞれで GTR 群と PR 群を比較しても、局所体外放射線照射の有無では差が出るが、原発巣に対する外科切除の程度が GTR であるか PR であるかについては、生存率に差が認められていない。また、2002年に Spain の Castel による報告では、GTR 群と種々の PR 群との比較では5年生存率に差が認められていない。恐らくは、寛解導入化学療法の強化、骨髄破壊的大量化学療法の強化及び局所放射線療法の徹底、などによる集学的な治療が強化されたために、手術時の遺残腫瘍量は多くの症例できわめて少なく、外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると考えられ、この状況下で放射線療法と組み合わせる周囲臓器の侵襲を最小限にするような手術手技を選択することは十分に根拠があると考えられる。

2.2.5 放射線療法

高リスク神経芽腫に対しては、腫瘍巣に対する術後照射と骨転移部への放射線治療 15~30 Gy 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た。

1980年代、大量化学療法を用いない旧来の治療法では、POG staging system C (1歳以上の予後不良群) の化学療法後の手術とその3週間以内の術後照射 (1歳以上2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/3~4週間) を行うことにより、術後照射を行わない群より明らかに予後が改善した。

1990年代になり、大量化学療法を用いるようにな

ると、術後残存腫瘍および骨転移部へ10Gy/5分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提としたTBI (12Gy/6分割) を行うことにより予後がさらに改善された。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射20Gy以上では局所再発率が10%であった。また、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。

「2.2.3 大量化学療法」に述べたように、最近ではTBIを用いない大量化学療法が選択される傾向にあるが、大量化学療法への影響を避けるため、放射線治療は末梢血幹細胞移植療法後に行われることが多い。アメリカのCOG研究では、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側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-RAの維持療法をすることにより、2年期待局所再発率を7%に落とすことが出来ている。

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では、電子線エネルギー6MeV 10~12Gyで顕微鏡的残存腫瘍は制御されている。

骨転移巣に対する放射線治療はTBI 10Gyのみでは転移局所再発率が31%と高いため、転移局所へ多分割照射21Gy/14分割/7日間を行うことで局所再発率を7.7%と下げることが可能となった。

2.2.6 後治療

CCG-3891研究では、大量化学療法終了後に後治療として13-cis-RAを内服させる無作為割付第III相臨床試験を行い、1歳以上の4期の生存率を約10%向上させ有効であると報告されている。しかしわが国では13-cis-RAは承認されていない。

B 研究方法

先行する臨床研究を多施設に拡大するために種々の臨床研究データおよび文献学的考察を行

い臨調計画の再検討を行った。

1. 臨床試験計画の再検討

先行する「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後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」をより安全に多施設で臨床試験が行うことができるように、安全性に重視して臨床研究計画の見直しを行った。

1.2 先行する JNBSG 標準的試験について明らかになった MEC 療法の安全性についての検討

①臨床試験開始から登録終了までの経緯

標準的試験では、2007年3月1日から2009年2月28日までの2年間に、IRBの承認を受けた全国参加施設57施設において、50人の1歳以上の高リスク神経芽腫患者が登録された。この臨床試験の概要は以下の通りである。対象は1歳以上のCOG高リスク神経芽腫患者で、寛解導入化学療法には初回は05A1を行いその後は05A3を4コース施行し、大量化学療法には遅延局所試験と同じMECを採用した。外科療法及び放射線療法は、寛解導入化学療法を3ないし4コース施行後に施行する。プライマリーエンドポイントは3年無増悪生存割合で、セカンダリーエンドポイントは3年全生存割合・有害事象発生割合である。参加施設はJNBSG参加施設で施設限定はせず、予定登録数は40例で、登録期間は2年、観察期間は3年、総研究期間は5年の計画である。2009年2月28日現在、予定登録数に達し登録期間が終了したため登録は終了している。これまでのモニタリングレポートによれば重篤な有害事象は6例にみられている。

②MEC療法にみられた重篤な有害事象について
標準的試験登録例の中で、2009年2月の時点までに17例にMEC大量療法が施行されたが、そのうちの4例にMEC療法直後に発生した血管障害に由来すると考えられる重篤な有害事象発生した。これら4例に共通する臨床所見として腎機能障害・低酸素血症・呼吸不全を認め、検査所見としては

AST・ALT・LDH、BUN・Crの上昇がみられ、またフェリチンは全例で著しい上昇を示すなど、微小血管障害(micrangiopathy・血管漏出症候群、高サイトカイン血症)が生じた可能性が高いと考えられた。1例が心不全・呼吸不全・多臓器障害により死亡し、もう1例が下痢・下血・血球貪食症候群が制御できずに死亡している。他の2例のうち1例は酸素投与のみで改善、1例は呼吸不全、腎不全のため一時的にICU管理、血液透析が施行されたがその後は離脱している。

③大量化学療法についての早期安全性の評価

この有害事象は、大量化学療法に伴い発生すると予期される有害事象の一つである。また現時点の発生頻度は大量化学療法が施行された17例中4例(うち2例が死亡)である。重篤な有害事象の発生割合が30%を超えると推定されるペイズの事後確率が97.5%を超える有害事象の発症例数は、対象症例数が17例の場合は9例以上であり、本研究では4例のため大量化学療法の早期安全性には問題はないと判断できる。

④MECの変更について

しかし、JNBSG化学療法委員会高リスクワーキンググループで検討した結果、これらの合併症は見過ごせない致命的な事象であると判断しより安全性を重視して大量化学療法の見直しを行うことを決定した。しかし大幅な治療法の変更は臨床試験の継続を危うくする。安全性を重視した大幅な減量は有効性を低下させる危険性を孕む。安全性を増しかつ有効性には影響が出ないと考えられ、試験の継続にも影響の少ない必要最小限の変更を留めたいと考えた。

⑤MECの治療関連死割合

標準的試験で採用したMEC療法は、日米欧で神経芽腫の治療として採用されている最も標準的な大量化学療法である。しかし、長期生存率が20-40%という高リスク神経芽腫においては、治療を危険なレベルにまで強化することもやむを得ず、通常の化学療法を含めて一定の割合で重篤な有害事象・治療関連死亡の発生を避けることは

難しい。許容される有害事象の発生割合については一定の見解はないと考えられる。これまでに報告された治療関連死亡の割合をみると、これらの諸国での治療関連死亡率は1.3~19.2%と大きく差がみられる。低い死亡率を示す研究では、FrapazのLMCE5の報告のように、大量化学療法をL-PAM単独に軽減したところ、合併症死はLMCE3の10%から4%へと減じたが、逆にEFSは29%から8%と21%も大きく低下している。最も最近のまとまった学会報告(ANR2008)であるCOGA3973研究では、移植関連死は3.4%であったが、移植を行わなかった症例が全体の約1/4にのぼり、そのうちの11.6%(121例中14例)に合併症死を認めており、したがって全体の合併症死亡は8.2%(489例中26例)と考えられた。神経芽腫については、大量化学療法の利益は報告により差がみられ、したがってその利益との比較において大量療法に許容される危険の限界を判定することは難しく、現時点では大量療法に付随する合併症死をどの程度まで許容して大量化学療法の強度を設定するかについての統一された見解はないものと考えられる。そのような現状で、我々は、大量化学療法を行わなかった場合のEFSが20%程度であること、すなわち腫瘍死が80%に上ることを鑑み、合併症死の割合をおおよそ10%未満としたいと考えた。

⑥MECの変更根拠

討議の結果、GPOHからの報告を参考にしてL-PAMを他の2剤と重ならない投与日に変更する方法を考案した。MECの投与量については各国でほぼ同等の投与量が用いられている。米国：CBDCA 1700mg/m²、VP16 1352mg/m²、L-PAM 210mg/m²。ドイツ：CBDCA 1500mg/m²、VP16 40mg/kg (1200mg/m²)、L-PAM180mg/m²。JNBSG：CBDCA1600mg/m²、VP16 800mg/m²、L-PAM 200mg/m²。フランスのWilms腫瘍に対する大量化学療法：CBDCA AUC4mg×min/ml×5、VP16 1000mg/m²、L-PAM 180mg/m²。フランスからの報告は、CBDCAとVP-16を同日に投与し、L-PAMの

みを1日で投与している。米国COGからの報告では、L-PAMをday1、2、3、CBDCAとVP-16をday1、2、3、4とL-PAMと同日に投与している。この試験では移植関連死亡を368例中12例(3.4%)に認めた。また、移植関連の合併症として今回の有害事象と重なる部分がある腎不全を13例(4%)、VODが20例(5%)に認めている。ドイツではL-PAMを先行させ、45mg/m²/dayに分割してday1、2、3、4、VP-16 40mg/kgをday5の1日、CBDCAは500mg/m²/dayをday6、7、8としている。

以上の報告を比較した結果、ドイツにおける移植関連死亡が212例中5例(2.4%)と低率であることから、この投与方法に準じて、L-PAMを単独で先行投与することは安全性を高める可能性があるものと考えた。しかも投与日程の大幅な変更が、治療効果の評価に影響を与え試験の継続に悪影響が出る可能性があるものと考え、L-PAMのみを先行させる変更を計画した。CBDCAとVP-16はICE療法などの代表的な通常化学療法において同日に投与されている組み合わせであり、また、MEC療法においても米国フランスでは同日投与が行われており、この2剤を同日に投与することには大きな危険がないものと考えた。

L-PAMを先行させることにより、有害事象の発生が減ずると考える理由としては以下の点が考えられる。

- 1) CBDCAの大量投与では一定の腎障害(血管障害)を生ずることは明らかである。しかし、ICE療法の経験などからCBDCAとVP-16の2剤の併用では急性かつ重篤な血管障害、血管漏出症候群は生じにくいものと考えられる。したがって、今回の有害事象には3剤の相互作用を含めてL-PAMの強い関与が疑われる
- 2) CBDCAにより血管障害を生じた後にL-PAMを投与することが、今回報告された有害事象の発生に影響を与えた可能性があるものと推測される
- 3) また、L-PAMをCBDCA、VP-16と同日に投与することによる影響も否定できない