

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）
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を検討した。

小児悪性肝腫瘍の中で 8 割以上を占める小児特有の肝芽腫についての国際共同臨床研究の基盤整備を行うとともに、リスク別の国際共同臨床試験を検討した。肝芽腫は、本邦でも欧米と同様に、病期分類（PRETEXT）を採用し、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した。これらのリスク分類を明らかにするために、欧米のグループの症例と本邦の症例を後方視的に集積し、詳細に検討できるデータベースを作成すべく、国際小児肝腫瘍共同体（CHIC: Children's Hepatic Tumor International Collaboration）を設立し、データベース作成を開始した。また、標準リスク群に関しては、欧州の SIOPEL のシスプラチン（CDDP）単剤療法を受けて、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開始した。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、北米の COG グループと共同し、イリノテカンにピンクリスチンを併用したウィンドウセラピーレジメンの検討を開始し、さらに、分子標的薬剤の有効性に関しても、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、イリノテカンおよび分子標的療法の有用性検証に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、前者が約 90% を占めており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 Tumor) 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、各々が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を行うとともに、共同のデータベースを作成し、過去の症例を共通の指標で評価し、新たな共同臨床試験の立ち上げを行った。

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共通のデータベースを作成し、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、正しいリスク分類に基づく新たな国際共同研究体制の臨床試験に取り組む方向で研究した。また、グループ間での研究成果や情報の入手も行き、以下の検討を行った。

(1) 欧米および本邦における従来の臨床試験症例の集積を行うデータベースの項目作成

(2) 欧米および本邦における従来の臨床試験症例から集積する対象症例の検討

(3) 欧米および本邦における新規発症小児悪性肝腫瘍、とくに肝芽腫に対するリスク別の治療法の今後の方向性と試み

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、各グループで計画中の臨床試験について情報を共有し、国際共同にて早期に成果が得られる臨床試験を計画する

(1) 欧州と本邦における標準リスク肝芽腫に対する新たな共同臨床試験の計画と開始

(2) 高リスク肝芽腫に対する国際共同新規治療法の検討

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国際共同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)

本研究は報告された文献調査とこれまでに治療終了した臨床研究グループのデータをもとにグループ間で調査と討論を行うもので、患者の個人情報や遺伝情報などを除去したデータベースと作成する。そのために、原則として患者の個人情報や遺伝情報

を取り扱うものではない。一部に、確実な診断とマーカー及び転帰の検証のために同意を得て患者試料や情報を使用するが、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号および医倫ヒ118号)で既に承認済みである。さらに、本研究の支援のもとに開始する標準リスク肝芽腫に対する国際共同臨床試験は、広島大学臨床研究審査委員会を承認を得ており、参加施設では各々の施設で審査委員会の承認を得たのちに開始する。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. 欧米および本邦における従来の臨床試験症例の集積を行うデータベースの項目作成:

(1) 従来の臨床試験症例の集積を行うデータベースの項目作成

COG及びSIOPELのメンバーと電話会議を含む数回の会議を行い、表1に示す項目について収集することでコンセンサスが得られた。これらの項目を入力するデータベースを作成し、実際の症例入力を開始した。

(2) 欧米および本邦における従来の臨床試験症例から集積する対象症例の検討:

COG、JPLT、SIOPELの各グループに加えて、ドイツの *Liver Tumor Study Group of the German Pediatric Oncology Hematology (GPOH)* の症例のうち、1985年以降の以下のプロトコル症例の集積を開始した。

- COG (INT 0098, P9645, AHEP 0731, future)

- SIOPEL (SIOPEL 1-6, future);
- GPOH (HB 89, 94, 99, future)
- JPLT (JPLT 1, 2, future).

(登録項目)

2009年1月の時点で登録可能な症例を登録する

1. Date of enrollment onto the particular Group's study.
2. Patient's birthdate
3. Patient's gender
4. Patients within-group identifier.
5. date of dx
6. Extent of disease at enrollment
 - a. PRETEXT
 - b. V,P,E,M if available
 - c. metastatic v. non-metastatic
 - d. Multifocal v. unifocal
 - e. site of metastasis
7. stage at diagnosis (COG, GPOH)
8. Gender
9. Co-morbidity, Risk Factor
 - a. Prematurity
 - b. Beckwith Weideman
 - c. Hemihypertrophy
 - d. Familial Adenomatous Polyposis
 - e. Other
10. NAACCR race (cog only)
11. NACCR ethnicity (cog only)
12. AFP at diagnosis
 - a. AFP after 2 cycles chemotherapy
 - b. AFT after 4 cycles chemotherapy
13. Consensus histology according to a mutually satisfactory code list.
Eg, pure fetal, Mixed fetal embryonal, macrotrabecular, small cell undifferentiated (SCU)/rhabdoid
14. date chemotherapy started
15. Chemotherapy received
 - a. Number pre-operative cycles
 - b. Number post-operative cycles
 - c. Agents received pre-operative
 - d. Agents received post-operative
16. Extent of disease resection by any procedures performed after initial diagnosis up to and including the date of enrollment.
 - a. Diagnosis biopsy
 - i. Percutaneous
 - ii. Open or laparoscopic
 - iii. None
 - b. Resection at Diagnosis
 - c. Resection after Neoadjuvant Chemotherapy
 - d. Resection of Metastatic Disease
 - e. Resection of Disease Recurrence
 - f. Major Vascular Reconstruction at time of Resection

g. Liver Transplant

17. Date of first disease recurrence or progression
18. Microscopic Positive Surgical Margin
19. Preoperative Spontaneous or traumatic rupture
20. Date of first diagnosis of a second malignant neoplasm (SMN)
21. IDC-O coding of SMN (cog only)
22. Date of death

(3) 欧米および本邦における新規発症小児悪性肝腫瘍とくに肝芽腫に対するリスク別の治療法の今後の方向性と試み

各グループのリスク分類について比較した。SIOPEL では、肝外進展のない PRETEXT 1-3 までを標準リスク群とし、それ以外を高リスク群としているのに対し、COGではStage 1-3で初回に全摘可能な症例を低リスクとし、Stage 4で肝移植にて全摘可能な腫瘍は中間リスク、遠隔転移を認めるものと病理学的に undifferentiated small round cell のものを高リスク群とし、さらに、Stage 1で組織型が pure fetal 型のものを超低リスク群に分類している。JPLT では、SIOPEL に従った分類を用いているが、PRETEXT 1および2ではCOGに従って一次的切除を可としている。

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)」にて国際共同にて早期に成果が得られる臨床試験を計画する

(1) 欧州と本邦における標準リスク肝芽腫に対する新たな共同臨床試験

SIOPEL とともに、標準リスク群（肝外進展のない PRETEXT 1-3）の症例に対して、シスプラチン（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 SIOPEL 6 に施設限定で参画する。そのため日本様のプロトコール改訂版を作成し、広島大学臨床研究審査委員会（IRB）に提出して承認を受け、聴力検査に対応が可能な各施設にて現在 IRB に提出、審査中である。

(2) 高リスク肝芽腫に対する国際共同新規治療法の検討

遠隔転移のある高リスクには、イリノテカンとビンクリスチン投与を最初の 2 クール行って有効性を判定する window therapy を導入している。標準療法は、CDDP/VCR/5FU (C5V) で、本邦の CDDP ピラルピシン (THP-ADR) を用いた CITA 療法と異なっているが、window therapy で新規薬剤の有効性を検証することは可能であり、共同して検討を行う方針である。

3. 今後の小児悪性肝腫瘍の国際共同治療開発への方向性

標準リスク群に関しては、すでに生存率が 90% に近くなり、安定した外科的治療と薬剤の副作用軽減が主な目的となると考えられる。遠隔転移がないものの肝外進展や肝 4 区域全てを占める PRETEXT4 腫瘍へは、肝移植を安全に行い、肝移植前後の化学療法の有効性を検証することで、切除可能な肝芽腫と同等の成績が得られると期待される。

一方、遠隔転移のある高リスク群では、SIOPEL では CDDP の投与量を増量してそ

の効果を判定しているが、やはり、有効な新規薬剤をみいだすことが有望と考えられる。イリノテカンはその第一候補であり、ある程度の有効性もパイロットスタディでは見出されている。また、最近の分子標的薬剤の導入も検討されており、下記の様な分子標的薬の有用性が期待されている。

- IGFR inhibitor (IGFR antibody)
- EGFR inhibitor
- Temozolomide
- Oxaliplatin
- Temsirolimus/MTOR
- Bortezomib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Pazopanib
- Bevacizumab

これらの薬剤を、イリノテカンとビンクリスチンに併用する window therapy を図のごとく行いその有効性を検証することを検討中である。

こうした国際共同研究については、言語の違いや医療システムの違いから多くの問題を抱えており、これらを一つ一つ解決して、より短期間に、より有効な成果が得られる小児がんの国際共同研究を促進することが肝要と考えている。

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、標準リスク群ではシスプラチン単独療法をファーストラインとし、さらにシスプラチンの聴力障害を予防するチオ硫酸ナトリウムを併用する臨床試験を開始した。一方で、高リスク群の治療法として有効性が明らかな薬剤はなく、今後、他の研究組織と共同して、イリノテカン、ノギテカンや分子標的治療薬を新たな臨床試験として取り組むことを検討している。

さらに、少数であるが治療成績の不良な小児肝細胞癌に対する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、ピノレルビンなどが、再発、難治治療例に取り入れられてきておりであり、小児悪性肝腫瘍においても今後検討予定であり、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) Hishiki, T., Matsunaga T, Sasaki F, Ida T, Horie H, Kondo S, Watanabe K, Oue T, Tajiri T, Kamimatsuse A, Ohnuma N, Hiyama, E. Outcome of

- hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27:1-8.
- 2) Kojima K, Hiyama E, Otani K, Ohtaki M, Fukuda I; Fukuda E; Sueda T; Hiyama K. Telomerase activation without shortening of telomeric 3'-overhang is a poor prognostic factor in human colorectal cancer *Cancer Sci.* 2011;102:330-5
 - 3) Nagatani S, Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hiyama E, Sueda T. Edaravone, a free radical scavenger, promotes engraftment of intraportally transplanted islet cells. *Pancreas.* 2011; 40:126-30.
 - 4) Arai, Y., Honda, S., Haruta, M., Kasai, F., Fujiwara, Y., Ohshima, J., Sasaki, F., Nakagawara, A., Horie, H., Yamaoka, H., Hiyama, E., Kaneko, Y. Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010; 49: 596-609.
 - 5) Hiyama, K., Hiyama, E., Danijoh, I. Public database useful for molecular diagnosis, 1 edition, Vol. 1, p. 21-34. Kerala: Transworld Research Network, 2010.
 - 6) Kamimatsuse A, Onitake Y, Kamei N, Tajima G, Sakura N, Sueda T, Hiyama E. Surgical intervention for patent ductus venosus. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:1025-30
 - 7) Arifin, M., Tanimoto, K., Putra, A. C., Hiyama, E., Nishiyama, M., Hiyama, K. Carcinogenesis and cellular immortalization without persistent inactivation of p16/Rb pathway in lung cancer. *Int J Oncol*, 2010; 36: 1217-1227.
 - 8) Ohtaki, M., Otani, K., Hiyama, K., Kamei, N., Satoh, K., Hiyama, E. A robust method for estimating gene expression states using Affymetrix microarray probe level data. *BMC Bioinformatics*, 2010; 11: 183.
 - 9) Shalaby, T., Hiyama, E., Grotzer, M. A. Telomere Maintenance as Therapeutic Target in Embryonal Tumours. *Anticancer Agents Med Chem*, 2010;10:196-212.
2. 学会発表
- 1) Hiyama E. Molecular diagnosis in neuroblastoma. 6th Congress of the SIOP Asia. Kish Island, Iran. March3-5, 2010.
 - 2) Hamamoto K, Hiyama E, Fujita N, Kamimatsuse A, Kamei N, Miki M, Nakamura K, Sato T, Kobayashi M. Hickman-Broviac catheter-related infections in children with malignancy. 43rd Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS). Kobe May24-28, 2010.

- 3) Kamimatsuse A, Kamei N, Sueda T, Nishimura T, Kobayashi M, Hiyama E. Indication for surgical interventions for thoraco-abdominal emergencies in children receiving chemotherapy. 43rd Annual Meeting of Pacific Association of Paediatric Surgeons (PAPS). Kobe May24-28, 2010.
- 4) Hiyama E, Kamimatsuse A, kamei N, Watanabe T, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, yano M, Kondo S, sasaki F, Japanese Study for pediatric Liver Tumor. Cisplatin plus pirarubicin chemotherapy and combination ifomide, etoposide, pirarubicin, and carboplatin chemotherapy for hepatoblastoma. ASCO 10th Annual Meeting. Chicago. June 4-8, 2010.
- 5) 上松瀬新, 菱木知郎, 亀井尚美, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 佐々木文章, 大沼直躬, 檜山英三. 小児肝芽腫に対する JPLT-2 プロトコールの治療成績. 第 47 回日本小児外科学会学術集会. 名古屋市. 2010 年 6 月 17-19 日.
- 6) Hiyama E, Kamei N, Kamimatsuse A, Hiyama K, Hirai Y, Masujima T. Omics analysis and evolution for identification of candidate genes in progression of neuroblastoma. Advances in Neuroblastoma Research (ANR)2010. Stockholm, Sweden. June 21-24, 2010.
- 7) Hiyama E, Kamimatsuse A, Kamei N, masujima T, Hiyama K, Ohtaki M. Screening at 18 months of age using the new serum marker for reducing the mortality of neuroblastoma: Simulation using Japanese population based cohort study. Advances in Neuroblastoma Research (ANR)2010. Stockholm, Sweden. June 21-24, 2010.
- 8) 上松瀬新, 菱木知郎, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 佐々木文章, 檜山英三. JPLT2 における高リスク群肝芽腫症例の検討. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17-19 日.
- 9) 菱木知郎, 佐々木文章, 矢野道広, 井田孔明, 堀江弘, 近藤知史, 渡邊健一郎, 大植孝治, 田尻達郎, 檜山英三. 難治性肝芽腫の治療～拡大肝切除・転移巣切除・IVR. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17-19 日.
- 10) 檜山英三, 上松瀬新, 菱木知郎, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 西村真一郎, 堀江弘. 小児肝癌の国際的標準治療法の確立に関する研究. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17-19 日.
- 11) 上田祐華, 上松瀬新, 亀井尚美, 檜山英三. 肝芽腫における β カテニンの転写調節に関与する BRG1 および TERT 発現に関する検討. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17-19 日.
- 12) 檜山英三. 小児肝腫瘍に対する治療の現状と将来. 第 40 回九州地区小児固

形悪性腫瘍研究会, 福岡市, 2011 年 2
月 19 日.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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 大阪大学医学部附属病院病院長

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が、腎ラプドイド腫瘍（RTK）や腎芽腫再発例の治療成績は満足すべきもので無く、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る。現在米国では腎芽腫再発例及び 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による全国的な臨床試験が開始されており、近々本邦でも臨床試験として全国の施設で開始する方向で、検討中である。

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、また本邦において、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWITS）、が同様の臨床試験を行い、欧米と遜色の無い治療成績が得られている。以上の検討により、腎芽腫に対するファーストライン治療に関しては、ほぼ確立したと考えられる。

しかし、一部の悪性度の高い腫瘍、特に腎ラプドイド腫瘍（RTK）の治療成績はいまだ極めて不良であり、また再発例の予後も必ずしも良好ではない。

そこで、RTK に対する標準治療、あるいは再発症例に対するセカンドライン、サードライン治療を確立することが、本研究の目的である。

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 (ファーストライン治療の概要)

追跡可能であった。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。

(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。両側性腎芽腫に関しては、腎温存を主眼においた新規プロトコルの開発が必要と考えられた。

(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し、現在倫理審査中である。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、中央画像評価システムを立ち上げ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。

再発例に関しては、米国 COG の腎腫瘍委員会の責任者である J Dome 先生を日本にお招きして、COG が現在行っている、イリノテカン、トポテカンなどの新規治療薬を用いた Widow therapy のプロトコールに関して、情報を収集した。将来、米国とタイアップして、将来これら新規治療薬の国際共同臨床試験実施に向けて、意見調整を開始したところである。

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、現行プロトコー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（ピンクリスチン、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、新しいプロトコールの作成が必要である。その際には、現行のプロトコー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ールに取り込む必要がある。今まで使用されていなかった薬剤を組み込んだ、新しいプロトコールの作成は現在倫理審査中である。

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を加えた治療研究が開始されている。これらのことを踏まえ、将来 JWITS では、フォマイド、エトポシド、イリノテカン、トポテカンなど込んだ新しい治療研究を計画する予定である。

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

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、現行のプロトコー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

1. 論文発表

英文論文

1. Oue T, Yoneda A, Uehara S, Yamanaka H, Fukuzawa M: Increased expression of the hedgehog signaling pathway in pediatric solid malignancies. *Journal of Pediatric Surgery*. 45(2):387-392, 2010.
2. Yamanaka H, Oue T, Uehara S, Fukuzawa M: Forskolin, a Hedgehog signal inhibitor, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pediatric tumor cell lines. *Molecular Medicine Reports* 3: 133-139, 2010
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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委員会編、金原出版、東京 2008
2. 学会発表
- 2010 年
1. Oue T, Wang J, Uehara S, Yamanaka H, Oji Y, Fukuzawa M: The Role of WT1 gene in neuroblastoma. 57th Annual Congress of the British Association of the Paediatric Surgeons (BAPS), Aberdeen, UK, 2010.7
 2. Oue T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Mugishima H, Horie H, Hata J, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y, Okita H: Outcome of Pediatric Renal Tumor Treated With the JWITS-1 Protocol: A Report From the Japan Wilms Tumor Study (JWITS) Group. 第 26 回日本小児がん学会. 2010.12
 3. Oue T, Uehara S, Yoneda A, Nomura M, Yamanaka H, Kusuki S, Hashii Y, Ohta H, Fukuzawa M: Surgical Management after High-dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Malignancies. 42nd Congress of the International Society of Paediatric Oncology(SIOP), Boston, USA, 2010.10
 4. Oue T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Mugishima H, Horie H, Hata J, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y, Okita H: Outcome of Pediatric Renal Tumor Treated With the JWITS-1 Protocol: A Report From the Japan Wilms Tumor Study (JWITS) Group. 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Study (ACOS). Gifu, 2010.8
 5. Owari M, Soh H, Oue T, Fukuzawa M: Laparoscopic Excision of Retroperitoneal Tumor in 2 children. 19th International Pediatric endosurgery Group Annual Congress, Waikoloa, HI, USA, 2010.6
 6. 大植孝治, 上原秀一郎, 神山雅史, 山中宏晃, 野村元成, 福澤正洋: 大学病院における小児悪性腫瘍検討会の現状と小児外科医の役割. 第 47 回日本小児外科外科学会学術集会, 名古屋, 2010.6
 7. 大植孝治, 山中宏晃, 上原秀一郎, 福澤正洋: 小児悪性腫瘍に対する Hedgehog シグナル伝達経路阻害剤 Forskolin の抗腫瘍効果の可能性に関する検討. 第 23 回日本バイオセラピー学会, 大阪, 2010.12
 8. 大植孝治, 上原秀一郎, 曹英樹, 福澤正洋, 米田光宏, 窪田昭男: 小児腫瘍領域における胸腔鏡下手術 (VATS) の適応と意義. 第 48 回日本癌治療学会, 京都, 2010.10
 9. 大植孝治, 上原秀一郎, 福澤正洋, 吉田寿雄, 橋井佳子, 太田秀明, 玉井宣行: 骨髄転移、腋窩リンパ節転移をきたした前腕原発横紋筋肉腫の 1 例. 第 10 回 JRSG 研究会, 東京, 2010.1
 10. 大植孝治, 山中宏晃, 上原秀一郎, 福澤正洋: 小児腫瘍における Hedgehog signal 系の発現に関する免疫組織学的検討. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010.4

11. 上原秀一郎, 大植孝治, 山中宏晃, 野村元成, 福澤正洋: 大量胸水により oncologic emergency を呈したウイルムス腫瘍の1再発例. JWITS 研究会, 東京, 2010.1
12. 上原 秀一郎, 大植孝治, 米田光宏, 橋井佳子, 太田秀明, 福澤正洋: 小児悪性固形腫瘍に対する造血幹細胞移植併用大量化学療法後の周術期管理について. 第26回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 2010.12
13. 上野豪久, 野村元成, 正嶋和典, 吉田寿雄, 長谷川泰浩, 井原欣幸, 高間勇一, 神山雅史, 上原秀一郎, 大植孝治, 橋井佳子, 太田秀明, 近藤宏樹, 長谷川利路, 福澤正洋: 血管内進展きたし α フェトプロテイン高値のまま 生体肝移植を実施した肝芽腫の2例. 第26回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 2010.12
14. 谷岳人, 大植孝治, 臼井規朗, 神山雅史, 鎌田振吉, 金川武司, 谷口友基子, 福澤正洋: 出生前診断された卵巣嚢腫の胎児期における自然経過と 出生後の治療に関する検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010.7
15. 山中宏晃, 大植孝治, 上原 秀一郎, 野村元成, 福澤正洋, 楠木重範, 太田秀明, 庄司 剛, 園部 誠, 伊達洋至: 同種造血幹細胞移植後に発生した重症間質性肺炎に対し生体肺移植を行った再発神経芽腫の一例. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010.6
16. 山中宏晃, 大植孝治, 上原秀一郎, 野村元成, 福澤正洋: 横紋筋肉腫細胞株に対する Hedgehog シグナル伝達経路阻害剤 Forskolin の抗腫瘍効果の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010.4
17. 野村元成, 上原秀一郎, 大植孝治, 神山雅史, 千原剛, 森井英一, 福澤正洋: 食物通過障害で発症した 頸部食道横紋筋腫の1例. 第63回小児外科わからん会, 大阪, 2010.3
18. 野村元成, 上原秀一郎, 大植孝治, 神山雅史, 千原剛, 森井英一, 福澤正洋: 頸部食道横紋筋腫の1例. 第32回近畿小児がん研究会, 京都, 2010.3
19. 野村元成, 上原秀一郎, 大植孝治, 神山雅史, 千原剛, 森井英一, 福澤正洋: 頸部食道横紋筋腫の1例. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010.6
20. 野村元成, 大植孝治, 上原秀一郎, 吉田寿雄, 橋井佳子, 太田秀明, 玉井宣行, 福澤正洋: 骨髄転移, 腋窩リンパ節転移をきたした前腕原発横紋筋肉腫の1例. 第2回大阪固形腫瘍研究会, 大阪, 2010.11
21. 野村元成, 大植孝治, 上原秀一郎, 吉田寿雄, 橋井佳子, 太田秀明, 玉井宣行, 福澤正洋: 骨髄転移, 腋窩リンパ節転移をきたした前腕原発横紋筋肉腫の1例. 第26回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 2010.12
22. 福澤正洋, 大植孝治, 曹英樹, 上原秀一郎: 良性後腹膜腫瘍に対する腹腔鏡補助下摘出術. 日本外科学会 2010.03 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010.4

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昨年に続き、ウイルムス腫瘍を加え、今後の臨床試験に対する局所療法としての放射線治療の位置づけを検討した。化学療法の飛躍的進歩により術前治療が効を奏し、二期手術により比較的安全に根治術が行われるようになってきている。通常 stageⅢの全摘術後では術後放射線療法が必須とされる小児がんが多いが、その際の肉眼的腫瘍体積（Gross Tumor Volume : GTV）の設定に、従来のように初診時の腫瘍巣を採用するのか、導入化学療法後（二期手術前）の縮小した腫瘍巣とするのが今後の臨床試験の課題となる。これは、照射する範囲をなるべく小さくしたい、即ち晩期合併症を起こすリスクを避けたいとする臨床試験である。このためには、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。これにより、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。小児がん臨床試験の基盤となる放射線治療コンサルテーション・システムの開発により、放射線腫瘍医に対してコンサルテーションと同時に教育できるシステムの開発を行った。

A. 研究目的

小児がんの治療方針は total cell kill の概念であり、化学療法の全身療法と、手術療法・放射線療法の局所療法をうまく組み合わせた集学的治療が効を奏している。集学的治療の中に組み込まれた局所療法としての外科療法と放射線治療との組み合わせにおいて、如何に連携が取れるかによって、臓器温存を含めた患児の QOL を考慮した治療戦略が取れることになる。即ち、晩期合併症を如何に少なくすることが可能かは、外科療法において安全に根治術が行われ、その後の術後照射としての照射線量を如何に少なくできるか、またその術後照射を如何に有効な時期に行うかが鍵となっている。

従来一期的根治術を目指していた小児固形腫瘍において、近年化学療法の飛躍的進歩により術前治療が効を奏し、二期手術により比較的安全に根治術が行われるようになってきている。肉眼的残存腫瘍となる stageⅢ（通常、術後分類）であれば、寛解導入療法としての化学療法を 4～5 コース行った後、組織や臓器の形態ならびに機能の温存を優先した上で全摘可能性の画像評価を行い、局所療法として二期手術（second-look surgery）が採用される。通常 stageⅢの全摘術後では術後放射線療法が必須とされる小児がん

が多い。その際の肉眼的腫瘍体積（Gross Tumor Volume : GTV）の設定に初診時の腫瘍巣を採用する従来の治療戦略か、導入化学療法後（二期手術前）の縮小した腫瘍巣とするのかの臨床試験の実現性を模索する。これは、照射する範囲をなるべく小さくしたい、即ち晩期合併症を起こすリスクを避けたいとする臨床試験であり、導入化学療法後（二期手術前）の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能である小児がんの検討を行う。

上記の視点に立ち、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。

本邦における小児がん臨床試験の放射線治療ガイドラインを策定して、プロトコール遂行上放射線治療コンサルテーション・システムが必須であることを実感してきた。これまでは E-mail システムによる相談を受けてきたが、その再検討を行い、放射線治療を有効に精度良く実施できるシステムはどうあるべきかを検討する。

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 Wilms' tumor、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を調査した。その調査において、肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume : GTV) の設定に初診時の腫瘍巣を採用する従来の治療戦略か、導入化学療法後 (二期手術前) の縮小した腫瘍巣とするのかの臨床試験の実現性が可能かの検討を行う。これは、照射する範囲をなるべく小さくしたい、即ち晩期合併症を起こすリスクを避けたいとする臨床試験であり、導入化学療法後 (二期手術前) の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能である小児がんの検討を行うことである。

分担研究者が放射線治療委員会委員長として参画している「日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG)」、「日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)」において既に実施してきた小児がん放射線治療コンサルテーション・システムの再検討を行い、放射線治療を有効に精度良く実施できるシステムはどうあるべきかを検討する。

(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) ウイルムス腫瘍

ウイルムス腫瘍は National Wilms' Tumor Study(NWTS)の randomized trial 1)により、現在では治癒できるものとなった。化学療法の強

化とともに、放射線治療線量は減量され、ほとんど合併症を問題にしなくてすむようになった。本邦では、NWTS-5 に準じて日本ウイルムス腫瘍研究グループ (Japan Wilms' Tumor Study Group : JWITS) が治療研究を行っている。予後良好群 stage III~IV、退形成腫瘍 stage II~IV、腎明細胞肉腫全病期、横紋筋肉腫様腫瘍 stage III~IV に術後照射が必要であり、化学療法は術後 5 日から開始し、術後照射開始も術後 9 日より遅れてはならない。NWTS および JWITS では、GTV は手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣 (tumorbed) および所属リンパ節転移巣である。PTV として外側は側腹壁を照射野に入れ、内側は対側傍大動脈リンパ節領域を含み、側弯症予防のためにも椎体全幅が照射野に入るような前後 2 門照射野を設定する。治療線量 10.8 Gy/6 回、週 5 日間照射を原則とする。

International Society of Paediatric Oncology (SIOP) では、化学療法を術前に行い腫瘍サイズを小さくして腎摘出術を腫瘍破裂なく行う事としており、その際の術後照射野 (involved-field irradiation) としての GTV は腫瘍巣 (tumor bed) とし、残存腫瘍 (化学療法にて縮小した腫瘍巣) にブースト照射を行う 2)。

(2) 神経芽腫

INSS stage 1、stage 2 でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ない。しかし、予後不良因子である MYC-N 癌遺伝子の増幅が認められ、リンパ節転移のある stage 2 以上の進行期には術後照射が必要とされていたが、最近の臨床試験の結果高リスク群とされるグループにのみ術後照射が必要となってきた。欧米および本邦において、この高リスク群とすべきグループに若干の相違が認められている。

かつては、GTV は手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣 (the initial diagnostic tumor volume ; prechemotherapy and presurgery primary tumor volume) およびリンパ節転移巣全てを含むとされ、1 回線量 1.8Gy で週 5 日間照射を原則とした。術後放射線治療として 1 歳以下は 20Gy、2 歳までは 24Gy、2 歳以上は 30Gy となっていたが 3)、この年齢別照射線量は放射線腫瘍学的には問題がある。照射線量を決定する際に、重要な因子は病理組織型、腫瘍サイズであり、年齢は無関係と考えている。

近年の高リスク群神経芽腫治療において、導入化学療法後の二次的手術とともに骨髄破壊的 化学療法が行われ、その際の術後照射では化学療法により縮小した腫瘍巣 (the pre-surgical resection volume ; gross residual disease after induction chemotherapy and second-look

surgery) を GTV とし、そこにはリンパ節転移巣頭尾側方向全てを含むことになっており、照射線量 20Gy が採用されている。骨転移部も造血幹細胞移植前 (pre-stem cell transplantation) の I-123 MIBG シンチグラム検索にて陽性所見が残存している部位に 20Gy 照射することにより制御可能となり、13-cis-retinoic acid にて維持療法とすることにより進行神経芽腫であっても治癒が期待できるようになってきた 4,5)。

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。

(3) 横紋筋肉腫

COG D9803 研究 6) 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 7)。

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 8)。

ドイツ CWS-91 研究 9) 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し、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、あるいは二期的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% と有意差が無かった。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%)。

本邦における横紋筋肉腫の治療は、アメリカの Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) に準じた治療戦略を用いた日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG) スタディが行われている。IRS-V Radiation Therapy Guidelines に準拠した放射線ガイドラインとして発生臓器毎の詳細な部位別治療法が提案したが、術後照射としての肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) は、切除術前 (初診時) に理学的所見や CT・MRI 所見により定められる肉眼的または触知しうる病変 (the volume occupied at diagnosis) により決定され、通常 T1 強調造影 MRI 画像が最適な画像とされる。この領域には切除しなかったが腫大していた領域リンパ節も含まれる。照射線量は Clinical group I 胎児型は 0cGy、胞巣型は 4140cGy、Clinical group II は 4140 cGy、Clinical group III 眼窩・眼瞼原発は 4500 cGy、その他は 5040 cGy である。

さらに Clinical group II、III において化学療法後の二期手術を行うことにより完全切除できれば 0-4140 cGy に術後線量を減量し、二期手術にもかかわらず顕微鏡的残存であれば 4140 cGy、肉眼的残存であれば、1日線量 180cGy を

5-6 週 (28 日) 総計 5040cGy 照射が必要であるが、照射野内に含まれる正常組織および臓器の耐容線量を考慮し、3600cGy あるいは 4140cGy から、腫瘍の縮小に併せて照射野を縮小する shrinking field technique により正常組織の障害を最小限にすることが可能である。

この肉眼的残存腫瘍と同じ投与線量 5040 cGy である手術不能症例である傍髄膜原発腫瘍において、初診時腫瘍巣 (the pre-chemotherapy volume) を GTV として根治線量を投与する従来の照射法に対して、初診時原発巣を GTV とするも、そこには顕微鏡的残存腫瘍をコントロールする線量とされる 3600~4140cGy まで照射し、その後導入化学療法により縮小した原発巣 (the post-chemotherapy volume) をブースト照射とする shrinking field technique を用いても治療成績に差がないことが報告されている。これにより根治線量を投与する容積は 50%減量することが可能となり、晩期合併症のリスクを減少することが可能となると推測されている (10)。更に、IRS-V あるいは JRSG 臨床試験の結果により化学療法の効果が定まれば、二期手術による根治術後の Clinical group II, III では術後照射が不必要となる予後良好部位が明らかとなることが期待される。

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。

(4) 放射線治療コンサルテーション・システム

アメリカでの小児がん臨床試験におけるプロトコル (個人的に入手した資料) には下記のように放射線治療相談を受ける個人名が記載されている。

【小児神経芽腫】

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

A3973

A Randomized Study of Purge versus Unpurged Peripheral Blood Stem Cell Transplant Following Dose Intensive Induction Therapy for High Risk Neuroblastoma

A Group-wide C.O.G. Study

13.0 RADIATION THERAPY GUIDELINES

Questions regarding the radiotherapy section of this protocol should be directed to:

Daphne Haas-Kogan, MD
UCSF School of Medicine
Radiation Oncology
2356 Sutter St., 1st Floor

San Francisco, CA 941 15-0226

Phone: (415) 353-7175

【小児横紋筋肉腫】

Protocol D9803

Randomized Study of Vincristine, Actinomycin-D, and Cyclophosphamide (VAC) versus VAC alternating with Vincristine, Topotecan and Cyclophosphamide for Patients with Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma

7.0 Radiation Therapy Guidelines

Questions regarding the radiotherapy section of this protocol should be directed to a Radiation Therapy Study Coordinator.

John Breneman, MD (513) 584-5327

Lynn Smith, MD (801) 581-2396

Sarah Donaldson, MD (415) 723-6195

Moody Wharam, MD (410) 955-7312

アメリカにおいても小児がん放射線治療に経験の深い放射線治療医はごくわずか、ここに挙げられた Daphne Haas-Kogan、Sarah Donaldson 以外に Larry E Kun ぐらいしかいない。そこで、小児がん臨床試験を遂行するためには、経験のある小児放射線治療医のアドバイスが必要となっている。

本邦においては、小児がん放射線治療に経験がある放射線治療医は、国立小児病院および国立成育医療センターで 29 年間小児がん放射線治療に携わってきた分担研究者である正木しかいない現状がある。

従って、局所療法としての放射線治療が必須となっている小児がんの臨床研究を行い、その精度を上げるためには、小児放射線治療コンサルテーション・システムが重要な位置を占める。

従来の E-mail 相談システムでは、初診時から化学療法後に至るまでの画像を見て臨床試験プロトコルに記載されている放射線治療に用いる GTV をアドバイスするには無理があることが判った。即ち、多数の画像を効率よく検索できることが E-mail 添付画像では無理である。このため、新たに小児がん放射線治療コンサルテーション WEB サーバの構築に関する検討を行った。(図 1)

インターネット経由で登録施設から相談症例の DICOM 画像をコンサルテーション WEB サーバに登録することとし、その際には自動的に匿名化 (臨床試験 ID-NO に変更) する仕組みを考えた。また、セキュリティ対策として国立成育医療研究センター情報システムとはファイアウォールで対処することとする。

登録施設からの画像登録は

①インターネット上の端末はコンサルテーション WEB サーバに対して、443 番ポート (HTTPS) でアクセスする。

コンサルテーション WEB サーバにはグローバル IP アドレスからローカル IP アドレスへ変換する NAT 機能を利用する。

*ファイアウォール上のポリシーではインターネット端末からはコンサルテーション WEB サーバへ 443 番ポートのみを許可するものとする。

②コンサルテーション WEB サーバはコンサルテーション DB サーバへ MS-SQL (1433/1533) を利用しアクセスする。

③コンサルテーション WEB サーバは 80 番ポート (HTTP) 及び 443 番ポート (HTTPS) を利用し、インターネットへアクセスする。(修正パッチ等のダウンロードで利用)

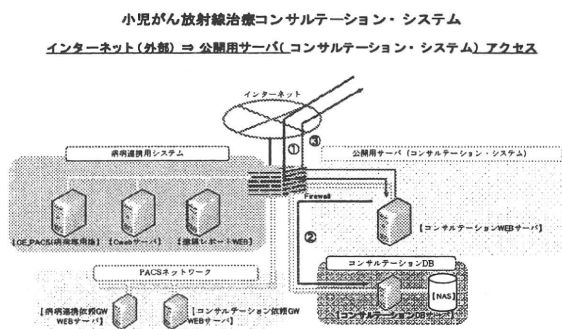


図 1. 小児がん放射線治療コンサルテーションシステム

このコンサルテーション・システムの構築により、各施設からの多数の画像登録は容易になり、かつ自動匿名化システムにより個人情報の漏洩は無いと考えている。このような画像登録を伴った放射線治療コンサルテーション・システムは世界初の試みとなる。

また、このシステムと TV 会議システムを利用して、数人の小児がん放射線治療医が共同してコンサルテーションを同時期に行えるものである。TV 会議システムは現在一般的に行われている汎用のソフトで対応できる。運用開始は今年度末か来年度初めを考えている。

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。その目的は、GTV の設定に初診時の腫瘍巣を採用する従来の治療戦略か、導入化学療法後 (二期手術前) の縮小した腫瘍巣とするのかの臨床試験の実現性を模索するためである。これは、照射する範囲をなるべく小さくしたい、即ち晩期合併症を起こすリスクを避けたいとする臨床試験であり、導入化学療法後 (二期手術前) の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能である小児がんの検討を行うことである。

ウイルス腫瘍、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。その中で、化学療法後の評価により二期手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療戦略と、化学療法により縮小した腫瘍巣を GTV とする術後照射により晩期合併症を避け、臓器温存を図る臨床試験が行われ、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。

ウイルス腫瘍では、NWTS 臨床試験では初発時の腫瘍巣を GTV としているが、その投与線量が 10Gy と非常に少ないために晩期合併症のリスク軽減に役立っている。SIOP 床試験では、化学療法を術前に先行腫瘍サイズを小さくして二期的手術にて腎摘出術を腫瘍破裂なく行う事としており、その際の GTV はやはり初発時腫瘍巣とし、残存腫瘍 (化学療法にて縮小した腫瘍巣) にブースト照射を行う shrinking field technique を用いることで晩期合併症リスクの軽減化を狙っている。

この予後良好型ウイルス腫瘍は治癒できる疾患であり、これ以上の検討は難しいが、Rhabdoid tumor は NWTS では予後不良のため、臨床試験からは除外されており、今後の化学療法の新たな展開を待たないとならない疾患である。この Rhabdoid tumor に対する局所療法としての放射線治療は未解決の分野であり、神経芽腫・横紋筋肉腫などの難治性小児がんの治療戦略を参考にする必要はある。

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・骨髄転移に関する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。

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、本邦における JRSG 臨床試験の成果を検討し、照射線量低減のみならず、GTV を化学療法後の縮小した腫瘍巣とする標的容積の縮小を目指す臨床研究が望まれる。

この臨床研究の支えとなる小児がん放射線治療コンサルテーション・システムの開発は、今後の臨床研究において多大な貢献をなすものと考えられる。ここにおいて問題は、コンサルテーションを受ける小児がん放射線治療医の養成である。このため、小児がん放射線治療コンサルテーション・システム運用に際し、小児がん放射線治療に興味のある放射線腫瘍医に参加して頂き、分担研究者正木がコンサルタントする様子を小児がん放射線治療コンサルテーション・システムを同時に見ることによる教育効果を併せ持つ仕組みとしたい。

E. 結論

小児がん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）の設定には困難を極めている。しかし、幸いなことに、我々が参考にした COG 研究の pilot study 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。GTV、CTV、PTV の詳細を決定する歳に、COG 承認の基に、COG D9803 研究を参考とし、RS-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。

昨年度の文献検索でも、その GTV 等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り、国際共同研究の道を模索することが重要と考えている。

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。小児がん放射線治療戦略として、超大量化学療法の効果により、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を解明する臨床試験を立ち上げる必要がある。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を確立することが期待できる。

小児がん放射線治療コンサルテーション・システムの活用により、臨床試験登録施設の相談に乗ることが容易になるとともに、その相談症例を小児がん放射線治療に興味を持つ放射線腫瘍医にカンファレンス形式でコンサルテーションと同時期に参画できるようにできるシステムの開発を行った。

どれにより、小児がん放射線治療医の教育システムが充実することとなる。

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

なし

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