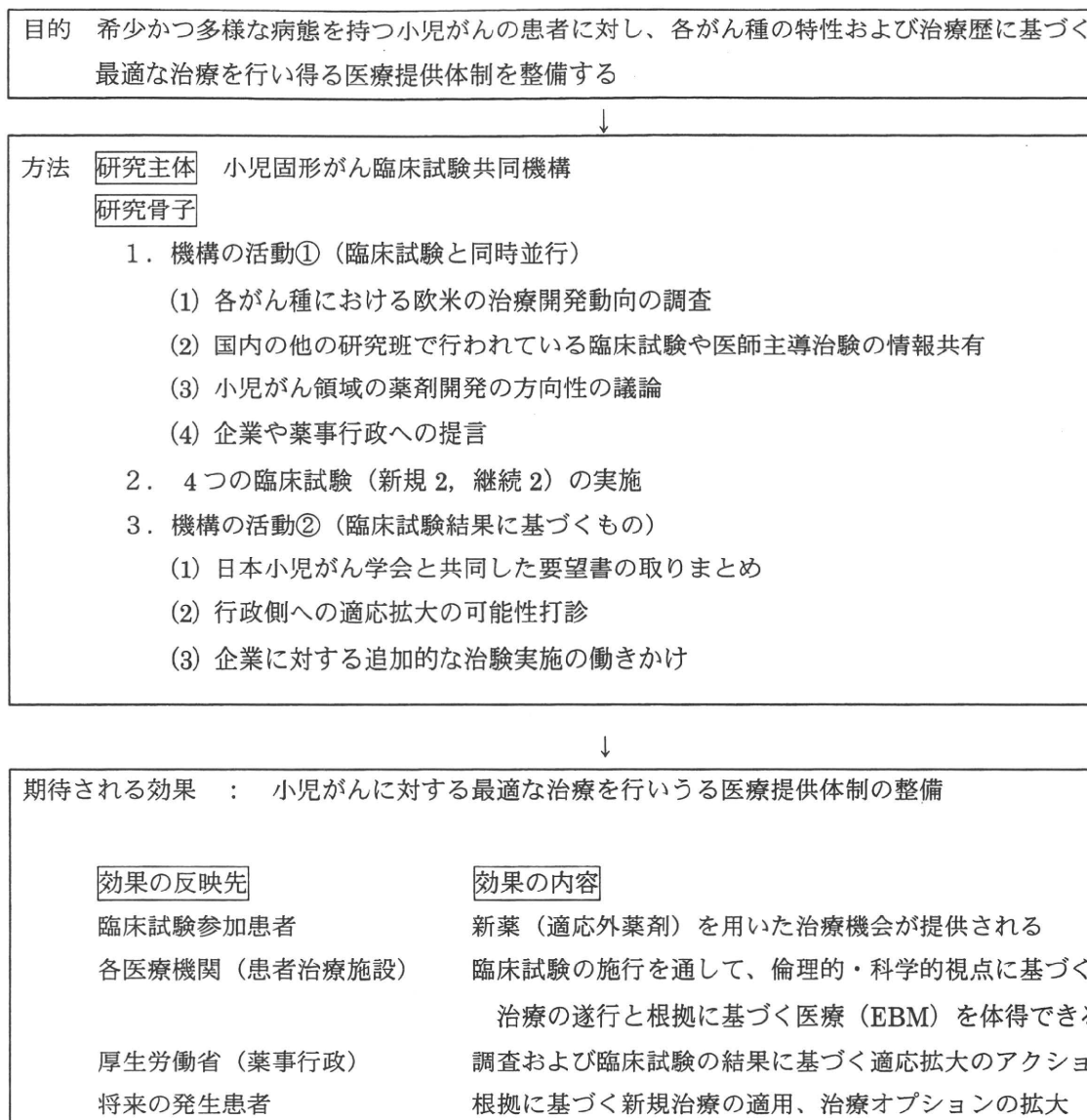


本研究班の意図した「目的」「方法」「期待される成果」を以下に流れ図で示します。これらは、現在もなお継続している活動であり、今後、さらにレベルを高めていく必要があることは言うまでもありません。



なお、平成15年度から活動してきた国立がんセンター（当時）内の「小児がんデータセンター」は、平成20年7月にNPO法人小児がん治療開発サポート（SUCCESS）内へ移動し、「SUCCESS治療開発支援センター」と命名しました。NPO法人への移行により、第三者性の向上と継続性が確保されたと考えています。同センターは、適応外薬剤などを含む一般化が困難な小児がん治療の開発を目指す臨床試験を管理するセンターとして、独自性の高い活動を行っています。

SUCCESS治療開発支援センターURL

<http://www.nposuccess.jp/datacenter/index.html>

7. まとめ：厚生労働科学研究・牧本班が目指してきたこと

最初の牧本班の研究概要（p2）、最後（？）の牧本班の研究概要（p8）から読み取っていただけるように、研究成果が、直接および間接に、現在および未来の患者さんに最大限に還元されることを、常に願いながら研究内容と活動内容を考えてきました。その具体的な breakdown は、以下の3種類に大別されると思います。

1. 臨床試験を支援・運営する中央組織の確立：データセンター、検体センター、小児固形がん臨床試験共同機構、など。
2. 具体的な臨床試験の計画と実施：これは、新規発症患者を対象とした集学的治療の臨床試験（疾患別臨床研究グループが主体）と、再発患者対象の適応外薬剤を用いた化学療法の臨床試験（医師主導治験グループを中心とした少数施設での Phase I/II 試験）に分かれます。後者は下記3に密接に関連します。
3. 適応外使用問題解決のための活動：抗がん剤併用療法検討委員会など、調査と報告書作成による公知申請から、医師主導治験、高度医療評価制度を利用した臨床試験、などによる解決策まで、幅広く行ってきました。一部は成果を挙げていますが、臨床試験による解決は、まだ時間を要します。

我が国は、世界に誇るべき患者負担が少ない保険医療システムを持っていますが、その弊害が、希少疾患分野での適応外使用問題です。厚生労働省もこの問題を十分に認識しており、その解決策を段階的に講じています（下記「適応外使用問題解決の歴史」を参照）。

あとは、我々が専門医師あるいは研究者として、これらの制度を用いて、この適応外使用問題をどのように解決していくか、ということが問われているのです。牧本班の9年間の活動の独自性は、実は、この困難な問題に真っ向から向き合い、積極的に対処してきたことにあるのだと思っています。

もちろん、このような活動が、自分独りで行えた訳ではありません。次のページに記載させていただいた研究分担者や協力者の先生方、データセンターの方々、事務的な支援をして下さった研究補助員の方々、そして、臨床試験に協力下さった患者・家族の皆様……。これまでの御協力に心から感謝すると共に、もし、来年度以後も班研究活動を続けていけるならば、是非ともさらなる御協力をいただきたく、よろしくお願い申し上げます。

適応外使用問題解決の歴史

- ・ 昭和32年4月30日 厚生省令第15号「保険医療養担当規則（健康保険法に基づく保険医療養担当規則第19条）」によると、保険適応外の薬剤を処方してはいけない！というのが国民皆保険の前提。
- ・ 昭和55年9月3日保発第51号厚生省保険局長通知によると、保険診療における医薬品の取扱いは、「学問上誤りなき」「適正化」を目指すべきとされる。
- ・ 平成11年2月1日医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」により、エビデンスによる公知申請が可能となった。
- ・ 平成15年（2003年）薬事法改正により、医師が自ら治験を行う事が可能となった（医師主導治験）。
- ・ 平成16年（2004年）「抗がん剤併用療法委員会」により、19の抗がん剤が公知申請によって承認された。
- ・ 平成21年3月31日付け医政発0331021号厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」により、未承認薬・適応外薬を用いた治療と実地診療の「混合診療」が可能となった。
- ・ 平成22年現在、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の審議が進んでいる。各学会、患者団体などから要望され検討されている薬剤は未承認薬89品目、適応外薬285品目、合計374品目もある。

謝 辞

これまで、大変お世話になった分担研究者の方々に深謝致します。順不同、敬称略にて失礼致します。

■ 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

秦 順一 麦島秀雄 熊谷昌明 原 純一 杉本 徹 河野嘉文 浦島充佳 金子道夫
土田嘉昭 草深竹志 角美奈子 横山良平 細谷亮太 細井 創

■ 平成 16 年度日本医師会治験推進研究事業（医師主導治験の治験責任医師・分担研究者）

麦島秀雄 多賀 崇 石田裕二 熊谷昌明 永利義久 井田孔明 木村利美

■ 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

秦 順一 麦島秀雄 原 純一 横山良平 森川康英 角美奈子 細谷亮太 小原 明
大喜多肇

■ 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

原 純一 中村秀文 麦島秀雄 井田孔明 多賀 崇 森 鉄也 永利義久 石田裕二
河本 博

■ 平成 20 年度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）

金子道夫 森川康英 麦島秀雄 原 純一 檜山英三 福澤正洋 正木英一 大喜多肇
森田智視 瀧本哲也 福島 敬 小川 淳

COG 研究への参加と平成 23 年度研究

前ページまでは、9 年間の活動の総括として、過去の歴史をまとめて述べました。ここからは、平成 23 年度から考えている研究の事について説明を申し上げます。そして、最後のページに、皆様への研究協力のお願いと調査の用紙を付けておりますので、研究に御賛同いただき、御協力いただける先生は、是非とも御返答いただければ幸甚に存じます。御返答は後日 FAX にて承りますので、よろしく願い申し上げます。

1. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児固形腫瘍に対する国際的標準治療の確立に貢献するための国際臨床試験推進に関する研究」（申請中）

研究概要

小児固形腫瘍の各サブグループの国内症例数は極めて少なく、拠点病院への患者集約化が十分でない現状では、日本国内での標準治療確立を目的とした第 III 相臨床試験は実施不可能である。国際共同研究を行う事は、この問題の解決策として最も有望視されている。国際第 III 相臨床試験の実施を通じて世界的な標準治療の確立に寄与すると共に、研究段階の新規薬剤による治療機会を必要な患者に提供し、広義のドラッグラグ問題（別添 1）を解消することが本研究の目的である。本研究を行う研究組織の構造と研究の概要を別添 2 に図示する。

具体的には、米国唯一かつ最大の小児がん臨床試験グループ、Children's Oncology Group (COG)に対し、当該研究班に関連する 8 施設を COG-Japan と定義して同グループに加盟し、まず 1 臨床試験（中間リスク横紋筋肉腫に対する VAC 対 VAC-VI ランダム化第 III 相臨床試験 [ARST0531]）を選択して国際共同臨床試験の実施を行う（平成 22-23 年度）。これを実績として、ドラッグラグ解消のために必要な未承認薬（別添 1）を含む臨床試験を実施可能とするよう、米国国立がん研究所（NCI）や COG、および日本規制当局との調整を並行して進めつつ、未承認薬を含む新たな臨床試験への追加参加を検討し（平成 23 年度）、これを実施する（平成 24-25 年度）。

一方で、我が国の既存の 6 つの臨床試験グループの統合体である「小児固形がん臨床試験共同機構」の活動を支援し、当該施設で発生する小児固形がん患者の登録、中央病理・分子診断、およびアウトカム研究を行う（平成 23-25 年度）。これによって、COG 臨床試験に登録される一部患者群の日本全体の中の位置付けを知る事が出来る。さらに、6 つの臨床試験グループ各々においても、独自の臨床試験計画を進め、実施する。そのうち、新規 1 臨床試験（限局性ユウイング肉腫ファミリーに対する標準治療 VDC-IE に対する VDC-TI のランダム化第 II 相試験）を当該研究費で支援して行う（平成 23-25 年度）。

本研究で行う上記 2 試験は、いずれも適外薬剤を 1 種類ずつ含むものであるため、各医療機関で一定の経験の後には高度医療申請を行い、薬事承認に向けたアクションを並行して行う（平成 24-25 年度）。

本研究の実施により期待される成果は、以下に記す 4 点である。

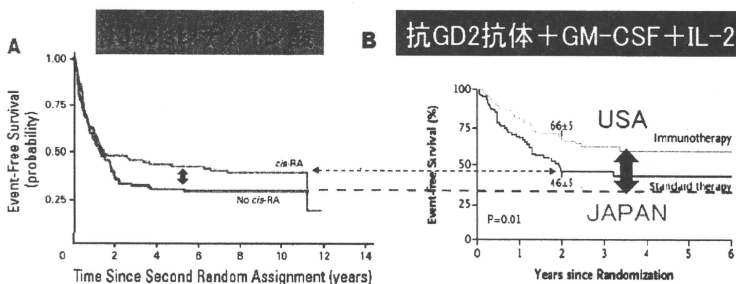
- (1) 国内医療機関の技能レベル向上と国際標準の臨床試験実施
- (2) 広義の「ドラッグラグ」の解消
- (3) アジアを含めた国際共同研究の推進
- (4) 将来的な医療機関の拠点化と患者の集約化

別添1

広義のドラッグラグ(神経芽腫)

～問題は海外承認以前の新規薬剤～

米国の二つの連続する臨床試験A, Bにより、日本の未承認薬3剤を含む4剤併用療法の有効性が示された。2年無イベント生存割合の差は約30%にも広がり、日本の神経芽腫の子どもは、3人に1人がこの「ドラッグラグ」のために再発する現状である。



CCG-3891試験
JCO 2009;27:1007-1013.

COG-ANBL0032試験
N Engl J Med 2010;363:1324-34.

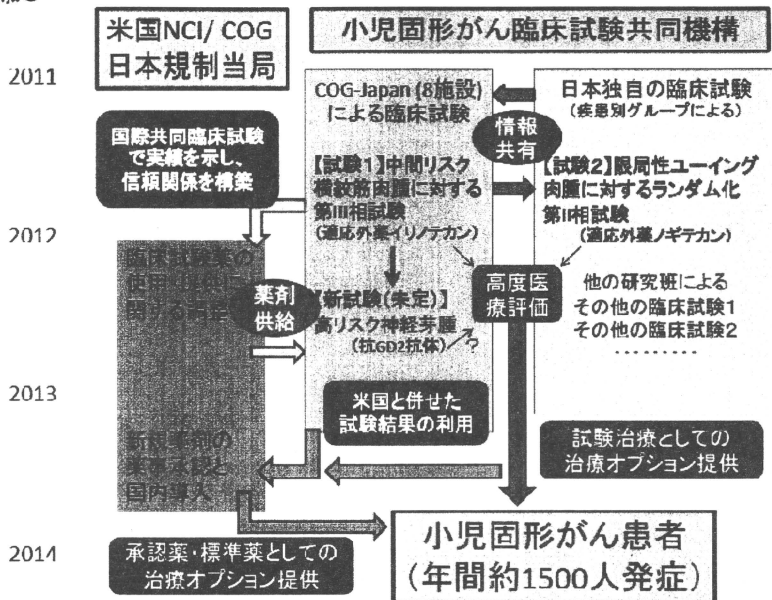
別添2

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
小児固形腫瘍に対する国際的標準治療の確立に
貢献するための国際臨床試験推進に関する研究



誤解を避けるために説明致しますと、当該研究は、これまで行って来た「適応外使用問題解決」を一步進め、「未承認薬問題」の解決策を提示したものです（下図別添3を参照下さい）。我が国の既存の臨床試験グループの活動と拮抗するものではなく、むしろ、10年後の将来を重視するならば、避けて通れない道であると信じています。別添2の図では「8施設」が主体となっています。施設選択に関しては、塩酸イリノテカンの医師主導治験、塩酸ノギテカン併用療法の臨床試験、そして、ピノレルピン、テモゾロミドを含む併用療法のランダム化第II相試験の実績を加味し、さらに、その施設の施設研究責任者の先生の「適応外使用問題・未承認薬問題」に関する理解を基準に致しました。

別添3



それでも、施設選定の過程が透明ではない、という批判もあるかと思います。しかし、実は「ピノレルピン、テモゾロミドを含む併用療法のランダム化第II相試験」を始める前の2009年2月には、6つの固形腫瘍研究グループを通じて、全施設に「参加希望申請書」を配布した事を覚えていらっしゃる先生も多いと存じます。その中では、施設参加条件を以下の通り定め、申請書に記載していただきました。

1. 治験への参加および症例登録実績がある
2. その他、臨床試験への協力実績がある
3. 班から提供される適応外薬剤管理への薬剤部の協力が得られる
4. 外来化学療法の実績がある（これは試験治療に関係するものです）
5. 通院治療センターがある（必須ではありません）

この記載の中で、1.に治験ではない臨床試験を記載された先生、逆に 2.に治験を記載された先生は、「適応外使用問題・未承認薬問題」に関する理解が無い、と判断させていただき、施設症例数やその他の実績が優れていても、その時の参加は御遠慮いただきました。ここまで、本資料を詳細にお読み下さった先生方には、その意味が十分に御理解いただけるのではないかと、思います。

上述のように、本資料の最後のページに、皆様への研究協力のお願いと調査の用紙を付けております。御回答の際には、上記の事に十分に御留意の上、御記載および御送付いただければ幸いです。

2. 平成 23 年度厚生労働省がん研究開発費「小児がんに対する標準治療確立のための多施設共同臨床試験に関する研究（仮題）」（申請中）

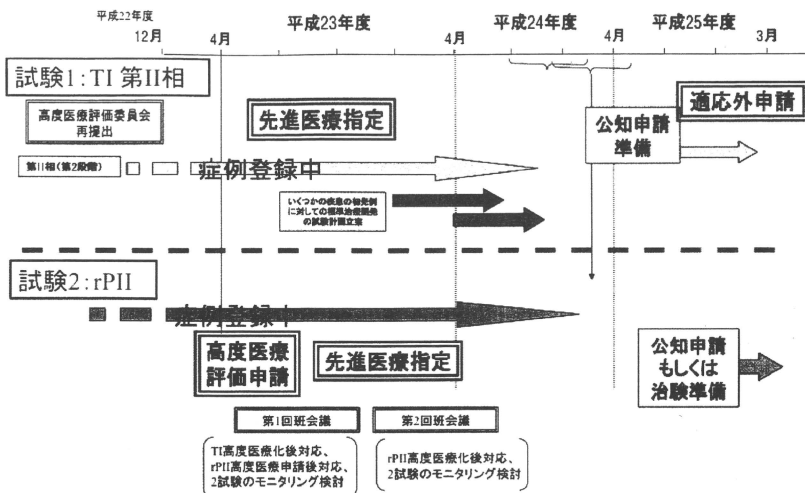
国立がん研究センターの独立行政法人化に伴い、これまでの「がん研究助成金」が「がん研究開発費」と名前を変え、さらに平成 23 年度からは、国立がん研究センターの使命を果たすための活動に使用される助成金として、主任研究者が当院の職員に限られる規則となりました。このため、平成 23 年度は私自身が申請させていただくことが決まっておりますので、よろしくお願ひ申し上げます。

この助成金の詳細については、まだ内部でも検討中ですが、今後「日本臨床腫瘍グループ（JCOG）」やがん診療拠点病院を中心とした「臨床試験部会」などの活動とも関連していく可能性がございます。助成金の金額自体は、厚生労働科学研究費補助金ほど高額ではないため、どこまでの事ができるかも不透明ですが、一方で、今後、継続的に獲得していける可能性があり、臨床試験を支援・運営する中央組織を維持するために使用していきたいと考えています。現在、日本白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の堀部敬三先生、NPO 法人臨床研究支援機構（OSCR）、小児固形がん臨床試験共同機構の原純一先生、国立成育医療研究センター臨床研究センターの瀧本哲也先生、NPO 法人小児がん治療開発サポート（SUCCESS）との話し合いを進め、研究班の活動内容とそれに応じた研究費配分を検討中です。また、本研究班の中で、これまで研究が進んでいなかった網膜芽腫などの眼腫瘍も扱うことが国立がん研究センターにより決定されており、この方面の研究も進めていく予定としております。

3. 平成 23 年度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）「小児固形腫瘍で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究」（申請中）

新潟県立がんセンター新潟病院の小川淳先生より申請いただいています。実質的には、「平成 20 年度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）『小児悪性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に関する研究』の後継研究班として、「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験（TI 試験）」と「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレリン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第 II 相試験（低侵襲 rPII）」の二つの臨床試験を高度医療評価制度の下に実施し、公知申請または追加的な治験の実施によって各薬剤の適応拡大を目指すものです。現在想定しているタイムスケジュールを次ページに示します。

TI 試験および低侵襲 rPII のタイムスケジュール



4. 平成 22 年 12 月 27 日付 厚生労働省医薬食品局長通知 (薬食発 1227 第 8 号)「医薬品等輸入監視用量の改正について」

「医薬品等輸入監視要領」が改正され、平成 23 年 1 月 1 日より、治験以外の臨床試験のために医薬品等を輸入する場合の手続きが明確化されました。これによって、「治験」以外の「臨床試験」用に、医師が医薬品等を輸入できる流れが通知の中で明示され、具体的には、当該臨床試験の実施計画が倫理審査委員会の承認を受けたことを証明する書類が輸入時の必要書類なる事が定められました。実地診療上の未承認薬の個人輸入については、これまで通りの手続きが残っておりますが、臨床試験での扱いが明示された事によって、今後、未承認薬の輸入は、臨床試験を前提とするようにシフトする可能性があると思われまます。

現在、我が国の実地診療として行われている、神経芽腫に対する 13-cis レチノイン酸の個人輸入などが、将来的に行いにくくなるかも知れないという危険性を自覚しておかなければなりません。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の池田均先生、福島敬先生、七野浩之先生にも、前回のグループ会議の折にこの問題に対する懸念を表明したところでありますが、今後はむしろ、研究グループとして個人輸入を行って、臨床試験として薬剤の有効性・安全性評価を行い、我が国での承認を得られるように努力していくべきではないでしょうか？

5. おわりに

平成 23 年度は、このように様々な変化が生じる 1 年になると予想されます。どのような研究体制になろうとも、「がんの子ども達のために何をすべきか」を常に考えていれば、道を誤ることはないと思っております。牧本班の新たな出発に向けて、先生方がその重要性を御理解下さり、力を貸して下さいをお願いいたします。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本 敦	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルビュー社	東京	2008	224-225
牧本 敦	青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？	神田善伸	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス	文光堂	東京	2009	220-223
牧本 敦	小児がん	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	696-701
牧本 敦	小児がん	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	662-673
正木英一	小児がん	北原規、相羽恵介	化学放射線療法プラクティカルガイド	南山堂	東京	2009	266-274

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
牧本 敦	小児がんの化学療法	Nursing Today	23巻 12号	p117-122	2008
Hosono A, Makimoto A, et al.	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors.	Bone Marrow Transplant	41巻 12号	p1067-1068	2008
Tateishi U, Makimoto A, et al.	Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma.	Ann Nucl Med	23巻 2号	p155-161	2009
Monclair T, Kaneko M, et al.	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report.	J Clin Oncol	27巻 2号	p298-303	2009
Haga J, Morikawa Y, et al.	Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation	Liver Transplant	14巻 12号	p1718-1724	2008
Honda S, Hiyama E, et al.	Loss of imprinting of <i>IGF2</i> correlates with hyper-methylation of the <i>H19</i> differentially methylated region in hepatoblastoma	Br J Cancer	99巻 11号	p1891-1899	2008

Haruta M, Fukuzawa M, et al.	Combined BubR1 protein down- regulation and RASSF1A hyper- methylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes	Mol Carcinog	47 卷 9 号	p660-666	2008
Miyagawa Y, Okita, et al.	Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells.	Mol Cell Biol	28 卷 7 号	p2125-2137	2008
中川温子, 大喜多 肇.	小児固形腫瘍の病理(2) 神経芽腫群 腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍	病理と臨床	26 卷 9 号	p938-944	2008
大喜多 肇, 秦 順一.	骨関節病変のエッセンス I -腫瘍性病変-Ewing 肉腫ファミリー 腫瘍の臨床病理	病理と臨床	27 卷 2 号	p151-155	2009
Kikuchi A, Makimoto A, et al.	A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome.	Int J Hematol	90	492-500	2009
Oue T, Okita H, et al.	Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. 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.	25	923-9	2009
大喜多 肇, 秦 順一	ウィルムス腫瘍 (特集: 小児疾患にお ける臨床遺伝学の進歩)	小児科	50 (7)	1115-20	2009
Watanabe A, Makimoto A, et al.	Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy.	Pediatr Int.	52 (5)	836-838	2010
Momota H, Makimoto A, et al.	Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation.	Pediatr Blood Cancer.	55 (3)	577-579	2010
Kimura T, Makimoto A, et al.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors.	Int J Clin Pharmacol Ther.	48 (5)	327-334	2010

Hishiki T, Hiyama E, et al.	Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT.	Pediatric Surgery International	27(1)	1-8	2011
Arai Y., Hiyama E, et al.	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	49(7)	596-609	2010
Kamimatsuse A, Hiyama E, et al.	Surgical intervention for patent ductus venosus.	Pediatric Surgery International	26(10)	1025-1030	2010
Shalaby T, Hiyama E, Grotzer M. A.	Telomere Maintenance as Therapeutic Target in Embryonal Tumours.	Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry	10(3)	196-212	2010
石田剛, 大喜多肇, 他.	Ewing 肉腫の病理診断上の問題点.	日本整形外科学会雑誌	84	1126-1131	2010

V. 研究成果の刊行物・別刷

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の治療

牧本 敦



ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、わが国で年間発生約50例の希少疾患であり、欧米に比較して治療成績が不良であった。適切な治療によって長期生存が期待できるため、標準治療と最新エビデンスの理解が必須である。

標準治療の解説と最新のエビデンス

1. 疾患の概要

ユーイング肉腫は、小児・若年者で2番目に多い骨原発悪性腫瘍であるが、軟部組織にも発生する(表)。臨床像によって区別されていた5つの疾患、すなわち、骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫、原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、神経上皮腫、Askin腫瘍は、t(11;22)(q24;q12)など共通の染色体転座を有することが明らかとなり、「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)」という疾患概念を形成した。このように発生部位は多様であるため、手術と放射線治療による局所制御の具体的方法は、発生部位(骨、軟部組織、臓器)による個別化が必要となる。化学療法の効果は腫瘍の生物学的特性に依存するという前提のもと、上記5疾患で共通のエビデンスとして利用可能と考えられる。治療にはこれらを組み合わせた集学的治療が用いられる。

2. 化学療法

ESFTに対して有効性が高い抗癌剤は、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、エトポシドの6剤である。プラチナ製剤は有効性が低いとされている。

キードラッグはドキソルビシンである。これは、米国IESS-Iでビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド(VAC)+ドキソルビシン併用群の優越性が示され¹⁾、続くIESS-IIでは、ドキソルビシンを増量したVAC+ドキソルビシンとの比較試験においてドキソルビシン増量の有効性が示されたことによる²⁾。同時期の欧州における臨床試験結果もあわせ、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド(VDC)+/-アクチノマイシンDの組み合わせが1980年代の標準治療とみなされるに至った。

その後、欧州の臨床試験においてイホスファミドを併用したレジメンが有望であったこと³⁾、米国で再発腫瘍に対するイホスファミド+エトポシドの組み合わせ(IE)の有効性が示されたことから、米国国立癌研究所(NCI)は多施設共同ランダム化比較試験INT-0091を実施した。限局例398人、遠隔転移例120人のESFTに対して標準治療アームにVDC+アクチノマイシンD(VDCA)、試験アームにこのレジメンとIEの交互投与を採用し、手術、放射線治療を併用した治療を行った⁴⁾。結果、限局例ではVDCA+IE群の5年無病生存率が69%、VDCA単独群が54%とVDCA+IE群で有意に成績が良かった。

以上より、限局性ESFTに対する標準治療はVDCA+IEであるとみなせる。一方、遠隔転移例の5年無病生存率は治療にかかわらず約20%に留まっているため、現時点ではVDC+/-ACDを基本に実地診療を行うしかない。

3. 局所制御：手術療法+放射線療法

頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いて、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、

用語解説——染色体転座

小児に多い小円形細胞腫瘍にはしばしば染色体転座が認められ、病因に深く関わっていると考えられている。基礎研究の対象のみでなく、病理学的診断の精度を上げる分子生物学的診断手法の標的として利用される。

用語解説——日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)

悪性腫瘍を治療している小児科医と整形外科医を中心に2003年に設立された任意団体。集学的治療が可能な全国36施設が参加。限局性ESFTに対する標準治療の後期第II相臨床試験を行っている。

表 国立がんセンターにおける
94名のESFT患者の原発
部位(1978~2006)

骨原発 49(%)	骨肉性 45(%)
頭蓋骨 3(3.2)	頭頸部 4(4.2)
体幹 13(13.8)	体幹 8(8.5)
骨盤 14(14.9)	胸腔内 5(5.3)
上肢 8(8.5)	腹腔内 17(18.0)
下肢 11(11.7)	上肢 3(3.2)
	下肢 8(8.5)

(Yanemori K et al: J Cancer Res Clin Oncol 134: 389-395, 2008(Epub 2007 Aug 9)より引用)

切除度に応じて最適な放射線治療を行うのが標準的な局所制御方針であるといえる。化学療法が最適化された現在では、完全摘出または広範切除以上のマージンで切除を施行された症例に対しては、放射線治療を行わない⁹⁾。放射線治療の線量は50~60 Gyが根治量と考えられている。

外科手術の有効性を示唆する報告は多いが、予後良好とされている腫瘍(腫瘍サイズが小さく、限局性で、四肢遠位に位置するもの)は外科治療を良い条件で行うために良好な治療成績が得られた、という可能性が否定できない。外科治療と放射線治療とのランダム化比較試験は行われていないため、標準的な局所療法を根拠に基づいて規定することは不可能である。

日本の現状

従来、欧米から発表された論文を参考に、各施設が独自に、必ずしも最適とはいえない医療実践を行ってきたのが実状である。このような状況のため、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍登録委員会による1986~1996年の185例の登録データでは限局性腫瘍の5年粗生存率ですら47.5%⁹⁾と不良であった。ESFTの治療成績の向上のためには、有効かつ安全な化学療法レジメンを開発すると同時に、手術や放射線治療を含む集学的治療を最適化して効率的に行うために多分野の専門家による連携を強めることが必要であると考えられる。このような現状に鑑み、2003年に小児科医と整形外科医を中心として、**日本ユースイング肉腫研究グループ(JESS)**が結成され、VDC-IEの5剤併用療法を基軸とした限局性ESFTに対する標準治療の第II相試験が開始された。

今後の方向性

治療成績の向上のために2つの方向性が考えられる。化学療法のdose-intensity/densityの強化、および新規薬剤の導入である。前者は、米国においてG-CSF使用による治療間隔の短縮によるdose-density強化の臨床試験が行われており、わが国では大量化学療法を併用した治療の臨床試験が計画されている。これらの結果が良好であればその方向性を取り入れる。後者の新規薬剤としては、単剤での医師主導試験が実施されているイリノテカンやイホスファミドとの併用療法の臨床試験が計画されているノギテカンが有望視されるため、これらの臨床試験の結果を待って標準治療との比較を行っていくことになるであろう。

References

- 1) Nesbit ME et al: J Clin Oncol 9: 1664-1674, 1990
- 2) Burgert EO Jr et al: J Clin Oncol 8: 1514-1524, 1990
- 3) Paulassen M et al: J Clin Oncol 19: 1818-1829, 2001
- 4) Grier H et al: N Engl J Med 348: 694-701, 2003
- 5) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会: 全国骨腫瘍登録一覽表, 2002

関連事項

- 癌遺伝子▶▶▶ 20頁
- 放射線治療法のトピックス▶▶▶ 72頁
- 抗癌剤の種類と作用機序 1
 - DNA作用薬, トポイソメラーゼ阻害薬▶▶▶ 80頁
 - 抗癌剤の種類と作用機序3—微小管作用薬▶▶▶ 84頁

青年急性リンパ性白血病に対して小児プロトコルを適用すべきか？

牧本 敦

EBMステップ①：青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？

クリニカルシナリオ

18歳男性、遷延する発熱を愁訴とし、血液検査および骨髄検査にて急性リンパ性白血病と診断される。正常核型、初発時白血球数 $12,000/\mu\text{L}$ と、年齢以外の予後不良因子はない。ファーストライン治療として成人用レジメンを使用すべきか、小児用レジメンを使用すべきか？

バックグラウンド

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の予後は、無病生存率で80%に達するほど良好であり、一方、成人ALLの予後はたとえ骨髄移植を併用したとしても満足のできるものではない。発症時年齢がALLの最も強力な予後因子の一つであることはよく知られている。フィラデルフィア染色体などの他の生物学的予後因子の影響を調整して解析しても、なお、発症時年齢が高くなるほどALLの生存率は低下する。一方、15歳または高校入学を境に担当専門科が小児科から内科に替わる医療機関が大多数であるため、青年層においては、もう一つの強力な予後因子である治療法が異なることになる。近年、欧米では青年期の悪性腫瘍の特殊性が

注目され、“Adolescent and Young Adult (AYA)” oncology という領域を形成するに至った。特に小児の臨床試験と成人を対象とする臨床試験の両方に適格となる16～21歳の年齢の患者において、なされた治療による生存率の差が各国より報告され、この年齢層への適切な治療方針の決定が切望されている。わが国の日常診療の現状では、15歳以上の患者を受け入れることのできる小児病棟を持つ医療機関に限られているため、青年ALLは血液内科において、血液内科医師が慣れた治療方針で治療されることがほとんどであると推測される。このため、小児用レジメンで治療した青年ALLのデータは少なく、現時点でわが国における優劣を決定することはできない。

EBMステップ②：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関する current best evidence (表1)

1. 青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の包括的レビュー¹⁾

◎ 目的

青年ALLに対し、治療成績、小児用レジメンと成人用レジメンの比較、リスク・ベネフィットのバランスなどについて探索するために、これまでの臨床試験成績を基に包括的レビューを行った。

◎ 方法

本調査における青年期 (adolescent) の定義は15～21歳とした。アウトカム指標は生存率 (OS)、および、無イベント生存率 (EFS) または無病生存率 (DFS) とした。Medline, Embase, Cochrane などのデータベースから、小児または成人のALLを対象とした臨床試験を抽出した3,924件から、検

●青年急性リンパ性白血病に対する小児および成人の臨床試験成績の比較研究(表1)

報告者	試験略称	実施期間	対象症例数	CR	OS	EFS	DFS
①Fiere	FRALLE 83*	1983~1987	48	89	-	47.5 (6 yrs)	-
	LALA 85	1983~1987	31	87	-	32 (4 yrs)	-
②Boissel	FRALLE 93*	1993~1999	77	94	78	72	67
	LALA 94	1994~2000	100	83	45	49	41
③Stock	CCG 1800 series*	1989~1995	196	96	-	64 (6 yrs)	-
	CALGB	1988~1998	103	93	-	38 (6 yrs)	-
④Testi	AIEOP ALL 95, 2000*	1996~2003	150	94	80	-	-
	GIMEMA ALLO496, 2000	1996~2003	95	89	71	-	-
⑤de Bont	DCOG 6-9*	1985~1999	47	98	-	69 (5 yrs)	71 (5 yrs)
	HOVON ALL-5, ALL-18	1985~1999	44	91	-	34 (5 yrs)	37 (5 yrs)
⑥Chessells	UKALL X*	1985~1990	238 (10~14歳)	-	72	-	49 (5 yrs)
	UKALL X a	1985~1992	200 (15~19歳)	-	60	-	35 (5 yrs)

*小児対象の臨床試験

CR: 完全寛解率, OS: 生存率, EFS: 無イベント生存率, DFS: 無病生存率

①Blood 1990; 76: 270a ②J Clin Oncol 2003; 21: 774 ③Blood 2008; 112: 1646 ④Blood 2004; 104: 1954a
⑤Leukemia 2004; 18: 2032 ⑥Leukemia 1998; 12: 463

索語によって620件まで絞り込みを行った。さらに1980~2000年に実施。かつ、5年以上の追跡が行われたものを選択し、青年サブグループの治療成績データのない成人臨床試験は除外すると、解析対象の報告は48件となった。これを以下の4つのグループに分類した(括弧内はそれぞれの報告件数)。

グループ1(表1①~⑤): 同時期に行われた小児および成人の別々の臨床試験から、同じ年齢のサブグループを抽出して行った比較研究(5)

グループ2: 小児の臨床試験(25)

グループ3: 成人の臨床試験(12)

グループ4(表1⑥): 小児および成人に同レジメンを使用し、同時並行に実施された臨床試験(1)

④ 結果

グループ1の比較研究では、すべての研究において、小児臨床試験の青年群で治療成績が良好であり、EFSで15~35%の差があった。唯一、多変量解析が行われた表1②の研究では、発症時白血球数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上、および、治療レジメンの二つが独立した予後因子であるとされた。概して、小児レジメンでは、成人レジメンに比較して、ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼが

より大量に使用されていた。グループ2およびグループ3の解析では、小児、成人それぞれの臨床試験における年齢と治療成績の関連が確認された。さらに、治療レジメンが同様であるグループ4の多変量解析では、年齢が最も重要な予後因子とされ、他の因子(白血球数、性別、骨髄芽球割合、治療)が同じであれば、20歳の患者は10歳の患者の2倍の治療失敗リスクがあるとされた。

● 結論

検証的なランダム化比較試験の結果は存在しないものの、青年ALL患者が小児レジメンで治療されることによって治療成績としては利益を受ける可能性が高い。しかし、青年ALL患者に小児レジメンを用いた際には、小児患者よりも重度の治療毒性が出現すると考えられ、治療最適化を目的とした臨床試験が必要である。

2. 国内単施設の青年急性リンパ性白血病ケースシリーズによる小児レジメンの有効性と毒性の観察²⁾

● 目的

他院の血液内科から紹介された青年ALLケースシリーズにおいて、小児レジメンによって治療を行った6症例の毒性および経過を観察し、安全性

と実行可能性について検討する。

◎ 方法

対象は、他院の血液内科で初期治療を開始された後、2001年2月から2003年7月の間に紹介転院となった16～19歳のB前駆細胞型ALL 3例およびT細胞型ALL 3例。転院後、CCG-1882(表1③)の治療レジメンに準じた治療を行った。

◎ 結果

grade 3以上の有害事象は血液毒性と感染症で、grade 3の感染症3例のうち2例は真菌性肺炎であった。維持療法中の2例にステロイドに起因す

ると考えられる大腿骨頭壊死を認めた。真菌性肺炎のために治療が遅延した2例で中枢神経再発を認めたが、いずれも第二寛解を維持しており、6例全例が無病生存中である。

◎ 結論

青年ALLに対する小児レジメンの応用では、感染症および大腿骨頭壊死が特異的な問題であり、今後の検討課題であるが、第一寛解期での骨髄移植を行わずに治療成績の改善が期待される治療方針と考えられた。

EBMステップ③：青年急性リンパ性白血病に対するレジメンの比較に関するevidenceの総括と考察

以上のエビデンスを総合的に考察すると、国や研究グループにかかわらず、青年ALLの治療において小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良いEFS/DFSを示していることは明白である。表1に含まれる小児臨床試験グループのほとんどが、Berlin-Frankfurt-Munster型の治療骨格を持つ小児レジメンによるプロトコル治療を設定しており、成人レジメンとの差は単純な薬剤の用量強度の差とはいえない²⁻⁶⁾。寛解導入療法、地固め療法、中間維持療法、再寛解・再強化療法、維持療法という一連のブロック治療の流れが重要であり、特に成人レジメンにはない再寛解・再強化療法がEFS/DFSの向上に貢献している可能性が強い。

個々の薬剤では、ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼが小児レジメンで大量に使われる傾向がある反面、アントラサイクリン系薬剤、大量シタラビン療法、アルキル化薬の使用は小児レジメンでは限定されている²⁻⁵⁾。ステロイド、ビンクリスチン、アスパラギナーゼは、年齢の高

い患者ほど耐用性が悪くなることが知られている薬剤であり、これらの大量使用によってEFS/DFSの改善、すなわち再発率の低下が得られる一方で、わが国のケースシリーズでも経験されているような重症感染症や大腿骨頭壊死^{2,7)}、および日常生活に影響を与えるような神経毒性の発生に関与していることは明らかであり、小児レジメンで治療された青年ALL患者では寛解導入療法中および寛解導入後の治療関連死亡率が高いこともよく知られている⁸⁾。

さらに、有効性と安全性を担保するための要素として、レジメンの遵守、特有の副作用の管理、青年患者の心理社会的ケア、など、医療機関および医療チームとしての成熟が求められる。必ずしも数の多くない青年ALL患者の診療において、上記エビデンスのみを根拠に、安易に小児レジメンを応用することは慎まれるべきであり、現状では、十分な小児白血病の治療経験を持ち、かつ青年患者のケアに慣れた医療機関・医療チームでのみ実行可能な治療と考えるべきである。

EBMステップ④：最善の診療

- 海外の臨床試験設定における青年ALLの治療において、小児レジメンによる治療が成人レジメンによる治療よりも、より良い無イベント生存率あるいは無病生存率を示していることは明白であるが、実地診療への応用は時期尚早と考えざるを得ない。
- 青年ALLに対する成人レジメンの使用の安全性は確認されている反面、有効性は満足できるものではない。一方で、治療成績に勝る小児レジメンの毒性の高さは無視できないため、青年ALLに対する最適な治療開発を目指した臨床試験の実施が必要である。
- わが国の青年ALLにおける小児レジメンの有効性と安全性に関するデータは限られており、個々の患者の特性、治療を行う医療機関および医療チームの力量などによって治療結果が大きく影響を受ける可能性があるため、現時点では個別の状況に配慮した慎重な治療選択が必須である。

文献および推奨する review

[推奨する review]

- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756 [reference]
- 1) Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 748-756
- 2) 辻 高子, 牧本 敦, 渡辺温子, 他. 血液内科での成人型初期治療後に小児型化学療法を行った思春期急性リンパ性白血病 (ALL) の6例. *日小血会誌* 2007 ; 21 : 232-237
- 3) Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008 ; 112 : 1646-1654
- 4) Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 774-780
- 5) de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescent with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs. adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004 ; 18 : 2032-2035
- 6) Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia : MRC UKALL X and XA compared : a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998 ; 12 : 463-473
- 7) Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis : A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) — Experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 : 220-225
- 8) Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood : The St. Jude experience. *Cancer* 2004 ; 101 : 1677-1684

14 小児がん

はじめに

小児がんは、15歳以下の小児期に発症する悪性腫瘍の総称で、造血器腫瘍、中枢神経腫瘍、その他の固形腫瘍の3つに大別され、組織学的に細分化すれば50種類以上の多種にわたるがん種の集合体を指す。高悪性度の腫瘍が多く、進行や進展が早いため診断時すでに進行期にあるものも多いが、化学療法や放射線療法に高感受性であるために、初期治療では常に治癒を目指した集学的治療を行うことが基本である。本稿では、このような小児がんの特性に鑑み、その薬物療法の特徴と最近の動向について概説する。

1. 造血器腫瘍における治療開発の動向

小児造血器腫瘍に対する治療は、1940年代後半のFarberらによる葉酸代謝拮抗剤の開発に端を発し、その都度開発された薬剤をうまく併用することによって治療成績を高めてきた。この分野では、1980年代後半には現在の治療骨格がほぼ確立しており、一部を除き長期生存割合は80%以上に達しているため、新たな方向性は以下の4点に集約される。なお、急性骨髄性白血病(AML)の5年生存割合は50%程度にとどまり、治療の成熟度が他の疾患ほどは高くない¹⁾のが現状であり、このためAMLに対する同種造血幹細胞移植の役割は大きい。

1) 低毒性治療を目指した併用療法の最適化

いくつかの重要な臨床試験では、毒性の高い治療

をより低毒性の治療と比較しても、治療成績が劣らないことが示されてきた。以下に3つの代表的な例を示す。

急性リンパ性白血病(ALL)に対する寛解後強化療法では、再寛解導入・再強化療法(delayed intensification: DI)を2回繰り返すことが治療成績改善につながると考えられていたが、高リスクALLにおいて治療への初期反応が良好な群に対するランダム化比較試験によって、この群に対するDIの2回目をを行う利益はないとされた²⁾。

高悪性度B細胞性悪性リンパ腫の治療で必須とされている大量メトトレキサート療法について、一期的に切除可能であった例(R1)およびLDH値が500 IU/l未満の非進行例(R2)に対するランダム化比較試験で、毒性の強い24時間持続投与と毒性の弱い4時間投与では差がなく、また、R2群では1g/m²の用量を採用し、5g/m²の用量で治療された歴史対照と比較して治療成績は劣らなかった³⁾。

ステージIII、IVのリンパ芽球性リンパ腫の治療で、これまでは予防的な脳脊髄への放射線療法が行われていたが、診断時に中枢神経浸潤のない症例では放射線療法を行わなくても中枢神経再発率は上がらないことが示唆された⁴⁾。

2) 造血幹細胞移植の役割の再考

新規発症AMLの高リスク群、再発造血器腫瘍の症例に対しては、根治を目指すことのできる唯一の治療法として、依然大きな役割を担っている。しかしながら、近年、その適応は次第に限定されてきており、フィラデルフィア染色体陽性ALL、乳児白血病