

会で承認された。本試験は同日を持って終了とした。一時登録停止に関する検討結果は後述する。

2. データセンターによる臨床試験運営作業およびモニタリング作業内容

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行なった。

データセンターにおける業務

- ① モニタリング毎の追跡調査
- ② CRF の回収状況チェック
- ③ 未回収 CRF についての問い合わせ
- ④ マニュアルチェック
- ⑤ CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ⑥ データ入力
- ⑦ 集計

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行った。

上記のようにデータセンターと参加施設の努力により遅滞無く CRF が回収されている。データセンターは今年度に入り成育医療センター内のデータセンターへ移行されたが、移行作業も問題なく行えた。研究事務局は CRF レビューを 22 年度は 1 回行った。

3. 臨床試験治療経過

臨床試験が終了したため現在治療成績についての改正を行っている。

4. プロトコール逸脱について

① 治療期間に関するもの

【寛解導入化学療法】 投与予定日(前コース開始日 28 日後)より-3 または+28 日以上異なる症例 該当例なし

CRF 回収状況	回収	データ確定	確認中
症例登録票	11	11	-
試験開始報告書	11	11	-
経過報告書			
第 1 コース	11	11	-
第 2 コース	10	10	-
第 3 コース	9	9	-
第 4 コース	9	9	-
第 5 コース	7	7	-
大量化学療法	7	5	2
手術報告書	4	3	1
放射線治療報告書			
原発	3	3	-
転移巣	1	1	-
術中照射	-	-	-
治療終了後安全性評価	3	3	-
試験中止報告書	7	7	-
腫瘍縮小効果判定用紙	8	7	1

【大量化学療法】 投与開始が、第 5 コース開始日+56 日以上遅延した症例

該当例なし

【外科療法】 手術日が、PBSCT から 90 日を越えた症例

該当例なし

【放射線療法】 治療開始日が、PBSCT から 100 日を越えた症例、または、総治療期間が 70 日以上の症例

PBSCT 105 日後	開始を 100 日以内に設定して準備していましたが、直前に原因不明の発熱があり、そのために遅延した結果 100 日を超えました。発熱の原因はカテーテル感染でカテーテルを抜去した結果解熱しました。発熱と治療・原疾患には因果関係がないと判断しています。
--------------	--

② 投与開始規準の不遵守

1 例：投与開始前 A L T 検査値：逸脱

③ 投与量の不遵守

1 例：体重換算による投与量計算：逸脱

④ 投与量変更規準の不遵守

4 例：不遵守を認めたが、臨床研究計画書の解説に困難が認められるため、今後は事務局と相談の上で決定することとした。

⑤ 検査と評価項目に関する不遵守

3 2 件認められた。施設に注意を喚起した。

⑥ その他の不遵守

1 例：放射線照射に関する線量：逸脱

4. 安全性の評価

重篤な有害事象が 2 例に認められた。2 例ともに治療関連死と報告された。有害事象は直ちに施設から研究代表・事務局に報告された。研究事務局では個々の事例を検討し、参加全施設への連絡を直に行なった。また、臨床試験の規定に従い。効果・安全性評価委員会へ報告し審査を依頼した。

①重篤な有害事象 1 例目：

第 1 コース終了後腫瘍からの出血、胸水、骨髄抑制、腫瘍崩壊症候群、腎不全、呼吸不全、肝胆道系障害、感染症により死亡した。効果安全性評価委員会へ諮問し、審査の結果有害事象は症例特異的な事象であると判断された。試験続行に問題なしと判定された。

②重篤な有害事象 2 例目

大量化学療法・移植後 発熱→腎不全→緑膿菌敗血症→肝腫大黄疸工アンモニア肝不全→突然徐脈血圧低下で死亡した。効果安全性評価委員会へ諮問し、予期される有害事象であり、試験続行に問題なしと判定された。

2 例ともに、効果安全性評価委員会での審査の結果、予期される有害事象であり、臨床研究を中止する必要は無いと判断されたため、臨床試験は継続された。

2 例目の有害事象の発生時には、臨床試験事務局での検討に時間を要し、効果安全性評価委員会に報告することが遅れたため、効果安全性評価委員

会より注意を受けた。

Grade4 の非血液毒性が 2 例に認められたが、死亡例によるものであった。その他の有害事象には問題となる Grade4 のものは無かった。

その他の重大な医学的事象を 1 例に認めた。うっ血性心不全であり、参加施設に注意喚起を行った。

5. 登録一時停止及びその後の検討について

1) 登録一時停止の経緯

本研究の予定登録数は 16 例で、登録期間は 2 年、観察期間は 15 ヶ月間、総研究期間は 3 年 3 か月の予定であり、平成 21 年 1 月 21 日まで登録状況は、全登録数は 11 例で、1 例目の登録が平成 18 年 6 月なので、平成 20 年 5 月 31 日までの登録期間の予定であった。

PD (progressive disease 新病変の出現) および治療関連死が登録症例のはじめの数例に集積したために、平成 20 年 2 月 2 日に、安全性を確保することを目的に、登録を一時停止している。登録一時停止期間は 2009 年 1 月末までの予定とした。

2) これまでの安全性の評価

これまでに重篤な有害事象報告は 3 例見られ、うち急送報告は 2 例、通常報告は 1 例である。進行状況は下表の通り。

【進行状況】

症例番号	経緯	大量 化学 療法 終了	進行
S061001	第 1 コース終了 後 PD (骨)	なし	4 コース後試験中止。中止から 5 ヶ月後原病死。
S061002	第 1 コース終了 後 死亡	なし	急送報告あり・死亡
S061003	外科療法が必要	終了	終了から 76 日後

	な部位が見られず、外科療法を実施せずにプロトコル治療終了		再発し、89 日後死亡
S061004	大量化学療法終了後 PD で中止 (骨髄)	終了	現在有病生存中。13cisRA 内服のみ。
S061005	大量化学療法・移植後 死亡	終了	急送報告あり・死亡
S061006	第 3 コース開始後 「うっ血性心不全」の報告あり	終了	回復後プロトコル治療継続し、大量化学療法終了後に同意撤回によりプロトコル中止。通常有害事象報告あり。中止後再発。生存。
S061007	第 2 コース終了後 PD (骨)	なし	2 コース後試験中止。中止後 1 年 2 ヶ月後死亡。
S061008	治療終了	終了	全治療終了。生存。
S061009	第 3 コース終了後 PD (骨)		4 コース後試験中止。生存中。
S061010	治療終了	終了	生存中
S061011	治療終了	終了	生存中

安全性の中間解析は「13.3.3 安全性の中間解析の方法」の項に規定されており、中間解析時には「重篤な有害事象の発生割合が 30%を越える事後確率 (ベイズの事後確率) が 97.5%を越えているかどうか」を確認することになっている。

①寛解導入化学療法の早期安全性についての評価

11 例中、7 例が 5 コース目まで終了し、2 例が 4 コース目まで終了して PD となったため中止、また 1 例が 2 コース目まで終了して PD となったため中止している。また 1 例は 1 コース目に治療関

連死しています。11 例中 2 例に寛解導入療法中に重篤な有害事象が発生している。

重篤な有害事象の発生割合が試験終了時に 30%を超えると推定される症例数を、ベイズの事後確率が 97.5%を超える有害事象の発症例数で推測すると、対象症例数が 11 例の場合は 7 例以上に重篤な有害事象が見られた場合である。本研究では 2 例のため、現状では安全性には問題はないと判断できる。効果安全性評価委員会への諮問を行なう規準を満たさないと判断した。

②大量化学療法の早期安全性についての評価

現在 11 例中 7 例に大量化学療法が終了している。このうち 1 例は大量化学療法投与終了後に重篤な有害事象が発生している。また、3 例は PD による中止のために大量化学療法を施行していない。また 1 例は治療関連死亡していますので大量化学療法を施行していない。

重篤な有害事象の発生割合が 30%を超えると推定されるベイズの事後確率が 97.5%を超える有害事象の発症例数は、対象症例数が 7 例の場合は 5 例以上である。本研究では 1 例のため、現状では安全性には問題はないと判断できる。効果安全性評価委員会への諮問を行なう規準を満たさないと判断した。

3) 登録一時停止後の検討

①PD および死亡について

上記のように PD および死亡例の集積を認めたため、平成 20 年 2 月の段階で安全性に対する懸念から本研究の登録を一時停止した。その後、本研究および、同一の進行性神経芽腫を対象とし、類似の寛解導入療法・大量化学療法を行う臨床研究である「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 (標準的臨床試験)」の進行状況を慎重に検討してきた。

本研究では、その平成 20 年 2 月以降にはプロトコル治療継続中に新たに PD となった症例はなく、また重篤な有害事象の報告もなかった。また、

治療効果についての情報開示はまだできないが、安全性確認の観点から死亡例に着目すると、これまでのところプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡例はない。

また、類似の研究である標準的臨床試験では、PD例は44例登録中1例(2.3%)に過ぎず、重篤な有害事象も2例の報告のみである。

本研究と標準的臨床試験との治療法の相違は、本研究の初回寛解導入療法が05A3(CPA2.4g/m²+VCR1.5mg/m²+THP40mg/m²+CDDP100mg/m²)であるのに対し、05A1(CPA1.2g/m²+VCR1.5mg/m²+THP40mg/m²+CDDP100mg/m²)となっており、化学療法が減量されている。その後の2~5コース目の寛解導入化学療法は全く同一の05A3である。大量化学療法も同一のMEC療法である。もう一つの治療の相違は外科療法のタイミングが本研究では大量化学療法後であるのに対し、標準的臨床試験では3コース後または4コース後に設定されていることである。

したがって本研究でPDが多発し(11例中4例(36.4%))ているのに、標準的臨床試験でPDが少ない(2.3%)ことから、本研究でPDが多発していることの原因として、寛解導入化学療法が弱いからという判断は当たらないと考えられる。

また逆に、化学療法が強すぎて有害事象が増え、そのために治療開始基準を満たさないために治療開始が遅延し、それによりPDとなっていることも推測できるが、PD例においては化学療法開始の遅延は認められていないので、これにもあたらない。

また、外科療法が標準的臨床試験では寛解導入療法3ないし4コース後に設定されているのに対し、本研究では大量化学療法後に設定されており、タイミングとして2~3か月の間体内に原発腫瘍が残存するために、原発部位から転移をきたしPDとなる可能性は理論的には否定できない。しかしながら、本研究でのPD例では、PDとなった時期が4例中3例で寛解導入化学療法第1コース後・第2コース後・第3コース後とそれぞれ標準的臨

床試験での外科療法前のタイミングにPDとなっている。このことから、原発巣が遅くまで残されていたからPDが集積したとは考えにくいと思われる。本研究でのPD例は全例が骨病変によるPDであり原発部位が増大したPDではなかった。このことは、原発部位のコントロールを良くするためには一刻も早く原発部位を摘出すべきであるという判断を支持するものではないと考えてよいと思われる。

②文献的報告

進行性神経芽腫に対するアメリカ合衆国のCCGからの報告である、Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid: KK Matthayら N Engl J Med 1999; 341:1165-73によると、初期8週間でPD16例 死亡3例、初期9~20週でのPD52例 死亡2例(52/379; 13.7%)、移植開始までのPD合計68例 死亡合計5例と報告されており、死亡例も、全539例中323例死亡で、PDによる死亡が301例、治療関連死は22例と報告されている。また重篤な感染症も、同じ文献では、初期化学療法中の敗血症17%、移植例では敗血症26%・重篤な感染症53%・腎障害18%・間質性肺炎10%・VOD9%と報告されている。この研究での外科療法は4コース後に行われる計画であり、この報告から判断するとPDとなる例のほとんどは外科療法前であると判断できる。

③アンケート調査

本研究参加施設に対して、後方視的なアンケート調査を行い、過去の進行神経芽腫経験例におけるPD例の数を調査した。6施設で87例の進行神経芽腫の経験が報告され、そのうちの18例(20.7%)がPD例であった。PD18例中10例が治療4コース目終了後(外科療法の直前)までにPDとなっていた。

このアンケート調査から判断しても、外科療法前にPDとなる症例が約半数と判断できる。

また、このアンケート調査では、施設ごとのPD

例が判明し、それぞれ 1/18・ 5/12・ 5/12・ 1/20・ 6/20・ 0/5 例と、施設ごとにかかなりの偏りがあることが分かった。これは本研究と標準的臨床試験において PD 例の発生数に大きな差が生じていることの一つの回答であると考えられ、100 例に満たない抽出集団では、何らかの事象が集積する可能性が常にあると推測できた。このことから、本研究での PD の集積は、対象母集団からの抽出が少数例の場合に起きた偶然的集積と考えることを支持するものあると考える。

④Array CGH と Mini Chip 検査および、病理組織学的検査

Array CGH と Mini Chip 検査および、病理組織学的検査をもとに、生物学的・病理学的な特性の検討を行った。その結果、PD 例 4 例中 3 例には何らかの予後不良因子が同定されている。このことから、本研究において偶然に予後不良因子を持つ症例が集積したために PD 例が集積した可能性があると考えられた。

(Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature : N Tomiokal, 2, 3, 11, Oncogene (2008) 27, 441-449)

⑤池田班及び JNBSG 高リスクワーキング検討会での検討

現在登録中断中の遅延局所臨床試験における PD の集積は、以上の経過から偶然的集積と考えられると池田班班会議及び JNBSG 高リスクワーキング検討会で討議した。しかし、本臨床試験はすでにプロトコール規定による登録期間を終了しているため、本試験を再開することは行わず、このまま終了とすることに決定した。

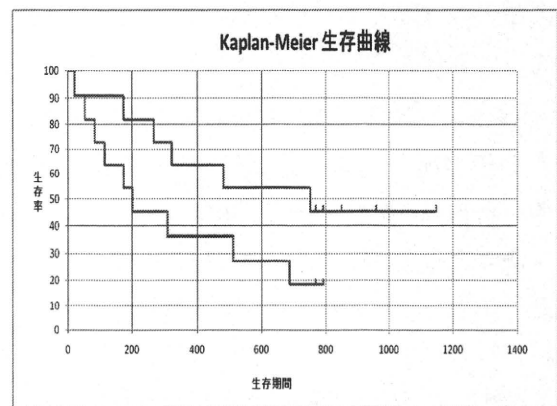
今後は、遅延局所療法を組み込んだ新たな臨床試験を行う方向を提案することになった。JNBSG 高リスクワーキンググループとしては、遅延局所療法のほうが、①臨床実施しやすいこと、②化学療法の骨髄抑制の遷延や手術合併症による影響を受けにくいこと、③そのため化学療法耐性クロームの出現も防ぎやすいとの仮説に基づき、さら

に遅延局所療法の安全性、有効性について検証していきたいと考えている。

4. 治療成績

最終登録例の登録日は平成 19 年 10 月 11 日のため、最終例登録から 2 年後の平成 21 年 10 月 11 日でセカンダリー エンドポイントの 2 年生存割合が評価可能となる。したがってこの日までのデータを収集することとした。これ以後施設からのデータ回収作業を開始し、平成 22 年 10 月で全データの回収を終了した。

全登録症例は 11 例で、臨床研究プロトコール治療を終了したのは 4 例、中止は 7 例である。中止理由は、進行病変による中止が 4 例、治療関連毒性による死亡中止が 2 例、同意撤回が 1 例である。治療成績は、生存が 5 例、死亡が 6 例であり、生存のうち無病生存は 2 例、有病生存は 3 例である。死亡理由は治療関連毒性が 2 例、原病増悪が 4 例（うち進行病変が 3 例で、再発死が 1 例）である。カプランマイヤー生存曲線を示す。



安全性については、有害事象の Grade は CT Cver3.0 で評価を行い評価した。Gr 4 の有害事象を認めた症例の詳細については前述したが、その他の症例では Gr 1～3 に収まっていた。

各々の有害事象についての評価を以下の表に示す。

05A3療法の有害事象 対象11例

Gr	0	1	2	3	4
感染	1			9	1
脱毛		5	6		
粘膜炎口内炎	6	4		1	
下痢	7	2		2	
悪心	1	6	1	3	
嘔吐	6		4	1	
イレウス	11				
心血管系	10			1	
膀胱炎			1		

大量化学療法の有害事象 対象5例

Gr	0	1	2	3	4
好中球減少					5
血小板減少				1	4
貧血				3	2
AST			1	3	1
ALT			1	3	1
T.Bil	4			1	
Alb	1	2	2		
Mg	1	3	1		
Na	2	3			
Cr	4	1			

05A3療法の有害事象 対象11例

Gr	0	1	2	3	4
好中球減少					11
血小板減少					11
貧血				6	5
AST		1	4	5	1
ALT	2	3	1	4	1
T.Bil	9	1			1
Alb	1	3	6	1	
Mg	7	3	1		
Na	5	5		1	
Cr	10			1	

大量化学療法の有害事象 対象5例

Gr	0	1	2	3	4
感染	2			2	1
疲労	1			3	1
疼痛	2	1	1	1	
粘膜炎口内炎	1	1	1	2	
下痢			1	4	
悪心		1		4	
嘔吐		1	2	2	
イレウス	3		1	1	
心血管系	3	1			1
腎不全				1	

D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する標準治療の確立を目指す初めての本格的 controlled clinical trial として行うものであり、その意義は以下の4つである。

1) 1985年以來、我が国の地域標準として行われてきた化学療法レジメンを基本としながら、既に分かっている毒性のプロファイルを基に修正を施した05A3レジメンの安全性評価を行い、

寛解導入療法の最適化を図る。

この条項についてはデータ解析より最適化がなされたと判断できる。

- 2) 局所遅延療法という新たな概念を適用する事によって、化学療法の治療強度を上げるという戦略の実行可能性を検討し、可能であれば次期試験で、症例を多数例とし、施設限定を外したデザインの試験によってこの有効性を評価する事を目指す。

この条項については遅延局所療法の概念は適用可能と判断される。次期試験では全国規模の多施設共同研究を実施する予定である。

- 3) 外科療法および放射線療法などの治療方針を可能な限り統一したガイドラインを設定し、施設間の手技格差によるバイアスを最小化するとともに、従来、臨床試験に慣れていなかった当該分野の専門医師の意識を高め、今後の臨床試験の礎とする。

この条項については、次期試験の準備段階でガイドラインの作成を行っている。

- 4) 欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立を行う。

この条項については、ほぼ臨床研究体制の基盤は確立されつつある。

安全性についてのモニタリング・情報伝達・解析は逐次実施されており、順調に体制整備がなされていると考えられる。

E. 結論

本研究をもとにより安全性確保に留意して、同様の組み立てによる次期高リスク臨床試験を開始し、症例数を増やして安全性と有効性の評価を行うことは可能と判断した。

F. 健康危険情報

施設からの有害事象報告で得られた情報は、これまでのところ全て臨床試験企画段階から予期された範囲内のものであり、いずれも効果安全性評価委員会の判断でも、臨床試験継続に問題なしと結論されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 神経芽腫に対する集学的治療法 化学療法を中心に. 小児がん 47 : 46-52, 2010.

2. 学会発表

1. Hiroyuki Shichino , Motoaki Chin , Hirotugu Okuma, Eri Nishikawa, Maiko Hirai, Maiko Kato, Hiroshi Yagasaki, Tatsuhiko Urakami, Naokata Sumitomo, Yasuji Inamo , Hideo Mugishima : Follow-up study of survivors of childhood neuroblastoma - Report from a single institute in Japan. Advanced in Neuroblastoma Resarch 2010, Stockholm, 2010.
2. 谷ヶ崎博, 加藤麻衣子, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: Flag+ BU2/L-PAM を用いた前処置法の有用性. 第 32 回造血細胞移植学会, 浜松, 2010.
3. 谷ヶ崎博, 小川えりか, 加藤麻衣子, 七野

浩之, 陳基明, 麦島秀雄: DIC に対する遺伝子組み換えトロンボモデュリンの有効性. 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010.

4. Hiroshi Yagasaki, Maiko Kato, Maiko Hirai, Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hideo Mugishima : A favorable outcome of DIC in children using recombinant thrombomodulin, 第 72 回日本血液学会, 横浜 2, 010.
5. 中島園子, 平井麻衣子, 加藤麻衣子, 谷ヶ崎博, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 造血幹細胞移植後のノロウイルス腸炎, 第 52 回日本小児血液学会, 大阪, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

放射線療法の確立に関する研究
分担研究者 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

小児がん治療は total cell kill という概念により、その治療成績を向上させてきた。これは化学療法による全身的療法と、手術および放射線治療による局所療法の集学的治療の結果であり、これをきわめて少ない小児がん症例に有効に活用するには臨床試験の遂行に寄る以外無いと考えられる。ここにおいて、局所療法としての放射線治療を施行するためには、小児がん放射線治療経験のある施設および放射線腫瘍医（放射線治療医）はあまりに少ない本邦の現状がある。

日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）における多施設共同研究が開始され、JNBSG 放射線治療委員会委員を選定し、その放射線治療委員会として放射線治療ガイドライン策定し、神経芽腫に対する放射線治療を小児がん放射線治療の経験が少ない放射線腫瘍医においても精度良く行うことを目指した。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

本邦において全国的な小児がん治療研究を始める機運が高まり、小児科、小児外科、放射線科、病理が一同に介しての全国レベルでの日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）による治療研究が平成 18 年 9 月 2 日キックオフ・ミーティング開催され、その治療研究が開始された。この JNBSG 治療研究における局所療法としての放射線治療に関して神経芽腫放射線治療ガイドラインを分担研究者（正木英一）が策定し、そのガイドライン遵守ができる施設環境を得ることを小児がん放射線治療委員会の任務としてきた。

その放射線治療委員会の任務において、プロトコ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

小児がん治療の経験が少ない施設に於いて、集学的治療の際に必要な放射線治療に関して問題を抱えている施設が多いことが明らかとなっている。これは、成長する小児に放射線

治療を選択するという行為が、即ち放射線により晩期合併症を必ずもたらすという認識により優秀な放射線腫瘍医においては放射線治療を選択することを躊躇させることとなっている。このような現状に於いて、小児がん集学的治療を推進する臨床試験において最適な放射線治療を行うための放射線治療ガイドラインを策定し、その実行に関して多施設臨床試験参加施設放射線腫瘍医からのコンサルテーションを受ける E-mail 相談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）

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」に参加同意書取得済みの患者データを使用し、個人情報 JNBSG 登録番号で取り扱う。

C. 研究結果

平成 19 年度より開始した日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」において、JNBSG 進行神経芽腫放射線治療ガイドラインの策定を行い、神経芽腫に多い骨・骨髄転移の治療選択に関する臨床試験とした。

アメリカの COG 研究では、寛解導入化学療法後、大量化学療法前に画像等で評価された病変を基に標的体積を設定することの評価が行われた。その際の骨・骨髄転移の治療戦略は、寛解導入化学療法後、大量化学療法前に MIBG シンチグラムにて残存が認められる骨および骨髄転移に対してのみ 19.8Gy を照射することで良い成績であった。

Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al: Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 100(6):1268-75. 2004.

この MIBG 陰性化する骨・骨髄病変は化学療法のみでコントロールできるとの研究仮説に基づき JNBSG 放射線ガイドラインとして検証することとなった。

放射線ガイドラインでは「転移巣に対する規準線量と分割法」として記載している。

骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ（骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる）で陽性を呈している部位で、寛解導入化学療法後（超大量化学療法前）の再評価 MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に行う。なお、化学療法開始以前において I-123 MIBG シンチグラフィ陰性、単純写真あるいは／および骨シンチグラフィ陽性である骨転移部においては MIBG シンチグラフィにて再評価できないことより骨転移部照射の適応とする。寛解導入化学療法後の再評価 MIBG シンチグラフィで陽性所見の残存する骨髄転移は骨転移と同様に局所照射の対象とする。

この放射線治療ガイドラインに対する、登録施設からのコンサルテーション依頼の例として

1) 症例 1

相談内容

1歳9ヶ月男児、左後腹膜腫瘍として当院に紹介され、生検の結果、神経芽腫（INPC：unfavorable histology、N-myc 増幅(+)）と診断、¹²³I-MIBG、骨シンチにより右大腿部遠

位端・左前頭骨に骨転移を認め、骨髄検査にて広汎な骨髄浸潤も判明しました。言うまでも無く INSS は4期、COG リスク分類では high risk でした。

JNBSG の高リスク神経芽腫プロトコールにより化学療法を開始、腫瘍は速やかに縮小がみられました。

現在までに化学療法を4コース終了しましたが、この時点で、腹部 MRI では左腎上方の腫瘍本体を主に、腎門部周辺にもやや取り巻きが残っている、という状態でした。骨髄浸潤については1コースの化学療法にて N-myc 増幅陽性細胞が0%となり以後維持できていました。骨転移については、化学療法3コース終了後の MIBG シンチでは有意な集積を認めない（左腎上方の腫瘍本体にのみ集積あり）状態でした。

つい先日開腹手術を行い、左腎上方の腫瘍は摘出、腎門部周辺はリンパ節は石灰化、血管周囲はほとんど癒痕化しており切除が困難であったためそのままにして手術を終了しております。

今後、回復を待つて自己末梢血幹細胞移植（前処置は CBDCA+VP16+L-PAM）、ついで放射線治療、さらに骨髄に広汎な腫瘍細胞の浸潤がみられたことから、ご家族との相談のうえ、最終的に同種移植（骨髄非破壊的前処置？）を行う予定にしております。

この症例に対する放射線治療について、当施設の放射線科医との検討事項になっているのが、初診時に骨転移病変として認められた左前頭骨および大腿骨遠位端に対して照射を行うかどうか、ということですが、ガイドラインでは MIBG 陽性所見の残存する骨転移部位に照射、と書かれていますが、本症例では必要ないということになるのでしょうか？画像上、骨髄病変が増殖し腫瘤形成した様にもみえるので「骨髄浸潤」として扱っていいのでは？という意見もあり、特に大腿骨遠位端では照射すれば将来的に脚長差が生じるのは必発と考えられるため、照射の必要性について先生にご意見をお伺いしたく、メールを送らせていただいた次第です。

また、腹部についてですが、腎上方の肉眼的残存腫瘍のない部分には 19.8Gy、腎血管周囲には癒痕？組織ありのため 30.6Gy、という解釈になるのでしょうか？あわせてご教示賜れば幸いです。

コンサルテーション

JNBSG 放射線治療ガイドラインでは先生のご指摘の通りの治療選択となります。

骨皮質転移が腫瘍量として大であり、骨髄転移より化学療法の反応が悪いという想定で、従来は骨皮質転移には放射線治療を適応としておりました。

COG および JNBSG では、骨髄破壊的化学療法の効果に期待して、骨皮質転移であろうとも MIBG シンチで治療効果が認められれば、骨髄転移と同様に CR から治癒に持って行けるのではないかと考えての治療研究となっております。

JNBSG 高リスク治療研究に参加していないのであれば、骨皮質転移巣への放射線治療を行うという考えが出て当然だと思います。

これに関しては施設判断で良いと考えます。

「腎上方の肉眼的残存腫瘍のない部分には 19.8Gy、腎血管周囲には癒痕？組織ありのため 30.6Gy、という解釈」で良いと思いますが、初診時の腫瘍浸潤あるいは腫瘍進展具合により、温存した腎付近からの局所再発のリスクがあることを理解してください。

これは小児外科医に温存腎と腫瘍癒着の程度を教えて頂き、放射線治療医が腫瘍巣として GTV を作成する根拠を明確にして頂くことが重要です。

国立小児病院時代に温存腎の背側より局所再発を起こした苦い経験がありますので、注意が必要です。最近では、このような例（先生の症例と同様な症例とお考えください）においては、腎摘も行うことがあり、また幹細胞移植前処置を考慮して腎温存を図るも、その後の術後照射で温存腎全体を照射野に含むことも治療戦略としております。

コンサルテーションに対するフィードバック

先日は早々にお返事を下さり、有難うございました。

初診時は巨大腫瘍により左腎が腹部下方に大きく偏位させられている状態でしたので、まさに先生のご指摘されたことを我々も心配しておりました。

今後先生のご意見を受けて当施設小児外科医、放射線科医と再度検討をしたいと考えております。

先生にはいつも貴重なご意見を賜り有難うございます。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

2) 症例 2

相談内容

3歳時発症の NBstage 4, 左副腎原発、多発骨転移（頭蓋骨、脊椎、左骨盤、大腿骨、左脛骨）、骨髄転移、MYCN(-), UF

進行神経芽腫 98A3 と原発摘出術にて完全寛解を得、腎不全のため維持療法を選択し治療終了しました。

治療終了から 2 年半後に全身の骨、骨髄再発をきたし、再び化学療法にて寛解を得、自家末梢血幹細胞移植をおこないました。

外来にて 13cis レチノイン酸を 6 ヶ月内服し、治療終了としました。

再治療終了から 1 年後（9 歳）に再び骨髄転移再発を来し、化学療法にて MIBG では再々寛解を確認しております。

過去に一度も放射線治療は行っておりません。腹部内の再発はありません。今回の再発時には MRI 上腰椎に T2high の病変をみとめました。寛解時には MIBG では取り込みありませんが、MRI で残っております。この病変は初診時にもございました。腰椎に放射線治療をすべきかどうか迷っております。腎機能低下を認めますが、腎臓は遮蔽することが可能かどうか。お教えいただければ幸いです。画像は何枚かに分割してお送りいたします。よろしくお願いいたします。

コンサルテーション

3歳時発症の NBstage 4, 左副腎原発、多発骨転移とされている症例ですが、初診時の bone survey を見ないと骨皮質転移か骨髄転移か鑑別ができません。

しかし、MIBG シンチで残存腫瘍が認められたら局所放射線治療を行なうのが良いと考えています。

ここで、再発および再々発寛解時の MIBG および MRI をお送りいただきましたが、放射線治療の対象とするには再発および再々発時の MIBG 所見が重要と考えています。

再々発時骨シンチでは、下部胸椎～全腰椎、骨盤、大腿骨への集積が高いようですが、これが MIBG シンチではどうであったか？

再発しているならば、再発時、および再々発時の MIBG シンチでどこが陽性所見であったか？これらを参考に寛解時に MIBG シンチ陰性であっても、MIBG 陽性部位に照射をすることを我々は考えます。

ということで、少なくとも胸椎 11 番、腰椎 1 番は再々発寛解時の MRI で T2high であるので、少なくとも病変はあったのだらうと推察します。但し、他の椎体全般に信号が不均一ですので、

これらの部位にも過去に所見があったと考えます。しかし、MRI の信号変化は直ちに残存病変を示唆するものではありませんので、注意が必要です。

これらを勘案して、再発および再々発初回の MIBG 所見をみて必要な部位に照射 (1.8Gy/回、総線量 19.8Gy) する事になりますが、椎体を照射することになっても腎臓は照射されることはありません。ご心配なく。

コンサルテーションに対するフィードバック

お忙しい中をご教示有難うございました。初診時、再発時、再々発時も下部胸椎～全腰椎にかけて取り込みがございました。

MRI では化学療法の影響による骨髄変性をみている可能性があり、今回残っているのか不明で、ご相談申し上げた次第です。

先生のご指摘の通り、寛解時に MIBG シンチ陰性であっても、MIBG 陽性部位に照射をする適応と考えると、本症例もそれに該当し当院放射線医と相談の上、放射線治療を施行したいと存じます。

有難うございました。大変参考になりました。今後ともよろしくお願いいたします。

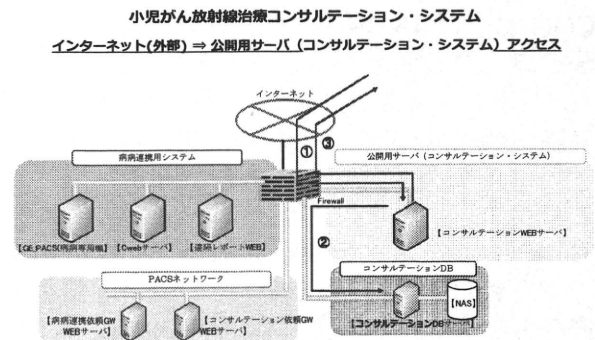
このコンサルテーションにおいて、MIBG シンチグラフィ画像、MRI 画像、単純骨写真などの画像所見が重要であり、それも初診時、導入化学療法後などの治療経過における画像所見を検討する必要がある放射線治療コンサルテーションに必須である。

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の構築に関する検討を行った。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・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。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を考えている。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。運用開始は来年度初めを考えている。

図. 小児がん放射線治療コンサルテーション・システム



D. 考察

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

このような現状において、神経芽腫放射線治療経験がどのような状況であるのかを調査した過去の研究では、小児腫瘍治療研究の意思があると考えられる 53 施設においてすら、年間 10 例以下の小児腫瘍放射線治療しか行われていない施設が 67% であり、神経芽腫においては年間 1 件以下の施設が大半を占めている (74%) ことが判明した。

このような施設に対して、精度良く、小児放射線治療を行う準備として、国立成育医療センター放射線診療部に放射線治療相談システムを置くこととなった。このコンサルテーション・システムでは E-mail を用いて、小児がん放射線治療のアドバイスを行い、臨床試験の実施に際して放射線腫瘍医が放射線治療ガイドラインを理解し、プロトコル遵守できる体制構築を行っている。

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」を開始し、放射線治療の相談も容易にできることを登録施設にアナウンスしてきた結果、多くの相談が寄せられるようになった。

しかしながら、このコンサルテーションにおいて、MIBG シンチグラフィ画像、MRI 画像、単純骨写真などの画像所見が重要であり、そ

れも初診時、導入化学療法後などの治療経過における画像所見を検討する必要がある放射線治療コンサルテーションに必須である。

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。

そのため、新たな小児がん放射線治療コンサルテーション・システムの構築に関する検討を行った。そのシステムは、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・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。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。

JNBSG 臨床試験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、今後の臨床試験において多大な貢献をなすものと考えられる。ここにおいての問題は、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

小児がんはその発生数が少ないが、小児であるが故にその放射線治療には細心の注意が必要で、米国国立癌研究所 (NCI) が配信する Cancer Information Physician Data Query from National Cancer Institute においても至適治療法を決定し、実施するには専門家集団が必要としている。

その記載によると、「小児および青年の癌はまれである。小児期および思春期の癌患者は、小児期および思春期に発生する癌の治療経験を有する専門家から構成される集学的チームのある医療機関に紹介すべきである。」とされている。

本邦において、このような集学的治療チームが結成されている施設は少なく、ましてや小児がんを経験のある放射線腫瘍医は極めて少

ない。

日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」の放射線ガイドラインを策定し、小児放射線治療に不慣れな施設への JNBSG 登録後に放射線治療委員会において放射線治療相談を受け付け、治療研究に支障が出ないようにする放射線治療問合せ機能（コンサルテーション・システム）を構築した。その結果、神経芽腫に対する放射線治療法の相談が多く寄せられたが、この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。

小児がん放射線治療コンサルテーション・システムとして重要な画像を容易に多数登録できるシステムの開発が必要との認識に至った。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 サーバに登録するシステムの開発と、このシステム活用により、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。

これにより、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

日本神経芽腫研究グループ

高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験

7.6 放射線療法ガイドライン修正

ページ		修正前	修正後
試験実施計画書(本文)			
45	(1) GTV (Gross Tumor Volume) 肉眼的腫瘍体積	GTV は寛解導入化学療法後(大量化学療法前)の理学的所見や CT・MRI 所見により定められる。なお、術中照射の場合には手術中に確認される肉眼的または触知しうる病変を併せて考慮する。この領域には初発時に認められた所属転移リンパ節も含まれる。	GTV は腫瘍切除直前の理学的所見や CT・MRI 所見により定められ、切除術にて確認される肉眼的または触知しうる病変を参考にする。すなわち、stage 3/4 症例では、寛解導入化学療法後の遅延一期的手術前あるいは二期的手術前、手術が行われない症例では大量化学療法前、stage 2 の MYCN 増幅例では、一期的手術前の評価を参考にする。この領域には初発時に認められた所属転移リンパ節も含まれる。
46	(5) 体積の減量:	右副腎原発腫瘍において肝臓全体が照射野に含まれる際には注意が必要である。強化された化学療法を行う本プロトコールにおいて肝臓全体を 19.8 Gy 照射することは肝障害を来す危険性が高く、これを行うべきではない。また、病側腎臓全体に 19.8 Gy 照射せざるを得ないときは、主治医および家族と良く話し合い、照射された腎臓は機能不全に陥ることの了解を取っておく必要がある。	右副腎原発腫瘍において肝臓全体が照射野に含まれる際には注意が必要である。強化された化学療法を行う本プロトコールにおいて肝臓全体を 19.8 Gy 照射することは肝障害(veno-occlusive disease)を来す危険性が高く、これを行うべきではない。肝臓の 50%以上は 9Gy、25%以上は 18Gy を照射すべきでない。また、病側腎臓全体に 19.8 Gy 照射せざるを得ないときは、主治医および家族と良く話し合い、照射された腎臓は機能不全に陥ることの了解を取っておく必要がある。なお、健側腎臓の 50%以上に 8Gy、20%以上に 12Gy 以上照射すべきではない。
46-47	(3) 原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法	肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では 19.8 Gy、照射はすべて 1 日 1 回 1.80 Gy で週 5 回行なう(祝祭日等で行えない場合はこの限りではない)。 領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法の反応や遅延一期的手術あるいは二期的手術の結果に関係なく初診時に認められていた範囲に対して放射線治療を受けなければならない。	肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では 19.8 Gy、照射はすべて 1 日 1 回 1.80 Gy で週 5 回行なう(祝祭日等で行えない場合はこの限りではない)。 領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法の反応や遅延一期的手術あるいは二期的手術の結果に関係なく初診時に(頭尾側方向)に対して放射線治療を受けなければならない。
47	(4) 転移巣に対する規準線量と分割法	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ(骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる)で陽性を呈している部位で、寛解導入化学療法後(超大量化学療法前)の再評価 MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に行う。	骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ(骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる)で陽性を呈している部位で、寛解導入化学療法後(超大量化学療法前)の再評価 MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に行う。なお、化学療法開始以前において I-123 MIBG シンチグラフィ陰性、単純写真あるいは/および骨シンチグラフィ陽性である骨転移部においては MIBG シンチグラフィにて再評価できないことより骨転移部照射の適応とする。

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

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究

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するとともに、前方視的観察研究を開始した。

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し、臨床試験として実施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

低リスク群の治療は大部分が手術のみで成功しているが、手術合併症が課題である。そこで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

対象：INSS stage1, 2A/2B, 4S(年齢<364日, Favorable histology, DNAindex >1), stage 3(年齢<364日)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

低リスク群の治療成績は国内外ともに90%以上と非常に良好であるため、目的は治療軽減により副作用を減らすことである。また、低リスク群の年間発症数は30例、試験登録数は20例程度と予測され、少数であることから生存率による治療成績の比較は困難である。

以上から、本研究は前方視的な観察研究とし、評価項目は生存割合と有害事象の発生割合、特に手術関連合併症の発症割合とすることが妥当であると考えられた。

E. 結論

本邦の低リスク群神経芽腫に対してIDRFに基づく手術適応を判断することで安全性と手術合併症の軽減を目指し、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、JNBSGの臨床研究として開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表：

1. 佐野秀樹、菊田 敦、小林正悟、望月一弘、伊藤正樹、北條 洋、伊勢一哉、檜山英三、細谷光亮. Ganglioneuroblastoma nodularと考えられた進行病期神経芽腫群腫瘍の2症例：臨床研究における問題点. 小児がん、47：281-286、

2010.

2. Mochizuki K, Kikuta A, Ito M, Sano H, Akaihata M, Kobayashi S, Ohto H. Feasibility of tacrolimus, methotrexate, and prednisolone as a graft-versus-host disease prophylaxis in non-T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children. Clin Transplant 2010 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01352.x (online)
3. 大原信一郎、菊田 敦、伊藤正樹、佐野秀樹、望月一弘、佐藤久志、佐々木達也、伊勢一哉、大戸 斉、北條 洋、細谷光亮. 中枢神経再発後、長期生存しているStage 4 神経芽腫の1例. 小児がん、48：17-22、2011.

学会発表：

1. 佐野秀樹、伊藤正樹、望月一弘、赤井畑美津子、小林正悟、大戸 斉、菊田 敦. 難治性小児固形腫瘍に対するT細胞非除去HLA半合致造血幹細胞移植. 第52回小児血液学会、2010.12.19、大阪.
2. 佐野 秀樹、伊藤正樹、望月一弘、赤井畑美津子、小林正悟、北條 洋、菊田 敦. マスクリーニング休止後に経験したHeterogeneityを有すると考えられた神経芽腫. JNBSG研究会、2011.1.30、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
分担研究報告書

新規リスク分類の検討

分担研究者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授
広島大学病院小児外科

研究要旨 神経芽腫のリスク分類は、病期と年齢で分類していたが、その後の腫瘍の病理組織所見や *MYCN* 増幅、DNA ploidy などの分子生物学的因子が導入され、現在ではさらに 2p の gain や 1p loss, 11q loss などを加えた分類が提案されている。リスク分類は、治療法の変遷による治療成績の変化の要因と、分類をより明確にする新たな因子が導入されることにより変化するものである。最近になり、遺伝性神経芽腫の原因遺伝子として、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子の変異が報告され、また、通常の神経芽腫の中にも ALK 遺伝子変異が検出されることが報告された。そこで、今回、ALK 異常の頻度と共に、その異常がリスク因子として関与しうるかどうかを検出する目的で、当科及び関連施設で治療された 313 例について、ALK 遺伝子の tyrosin kinase domain をコードする部位の変異を検討し、ALK 変異特に活性化変異がリスク因子になりうるかを検討した。活性化変異を 14 例に認め、さらにサイレント変異を 2 例に認めた。活性化変異の 14 例中 10 例が乳児例で、4 例が死亡し、3 例が再発あるいは腫瘍有生存で、残り 7 例は無業生存であった。死亡例 4 例中 3 例が *MYCN* 増幅を認め、残り 1 例と再発、腫瘍有生存は 2p Gain を認めた。サイレント変異を 2 例のうち 1 例は死亡でこの症例も *MYCN* 増幅を認めた。以上から、ALK 変異を認める乳児症例は特異なサブグループである可能性が示唆されたが、ALK 変異が独立したリスク因子とはなりえないと考えられた。

A. 研究目的

わが国で 1980 年頃から全国的に神経芽腫については 1 才以上発症の病期 3 または病期 4 の患者を進行例として強力な治療を行い、その後に病理分類や *MYCN* 遺伝子増幅、DNA ploidy が導入され高リスク、中間リスク、低リスクの 3 群に分類して治療を行う方向に定まりつつあるが、治療法の変化によってリスク分類に寄与する項目も少しずつ変化しているとともに、新たな因子が導入されることで、リスクを判別する因子自体も入れ替わってきた。2008 年に、神経芽腫の一部に ALK (anaplastic

lymphoma kinase) 遺伝子の tyrosin kinase domain (TKD) の活性化変異が報告された。ALK 変異は、遺伝性神経芽腫の原因遺伝子のひとつであるとともに、通常の神経芽腫においてみいだされることが報告された。そこで、本分担研究では、ALK 遺伝子変異がリスクファクターになりうるか否かを検討した。

B. 研究方法

1. 対象：1990 年以降に広島大学および関連施設にて治療され、1 年以上経過が観察しえた 313 例の神経芽腫症例を対

象とした。このうち142例は、6カ月時のマススクリーニング発見症例であった。

2. 方法：腫瘍及び同意が得られていた症例では正常体細胞（血液）からDNAを抽出した。ALK遺伝子のTKD部位をコードするエクソン23, 24, 25についてプライマーを設定してPCRにて増幅後に、シーケンス反応による塩基配列から変異を検出した。変異部位は相補鎖のシーケンス反応にて確認した。

C. 研究結果

1. ALK遺伝子エクソン23-25の変異の検出：313腫瘍について検討した結果、この部位に変異を16例に認めた（表1、図1、図2）。これらのうちエクソン23が7例、24が3例、25が6例であった。このうちに、アミノ酸変異を伴う活性化変異は14例で、エクソン23と24の各1例は変異を伴わないサイレント変異であった。

2. ALK変異症例の生物学的特性

16例のALK変異症例について、すでに検討済みの生物学的特性、特にALKがコー

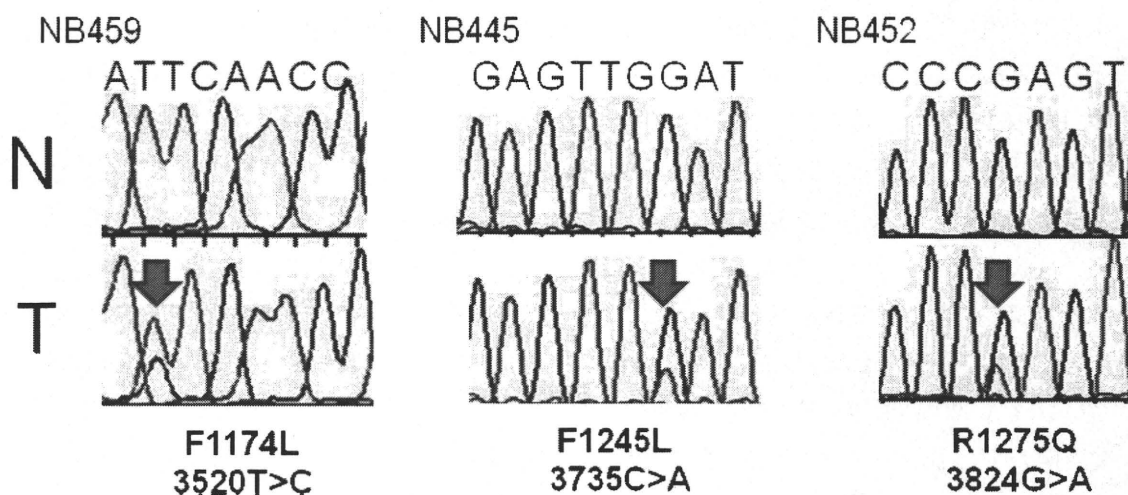


図1: ALK変異のシーケンス解析結果例

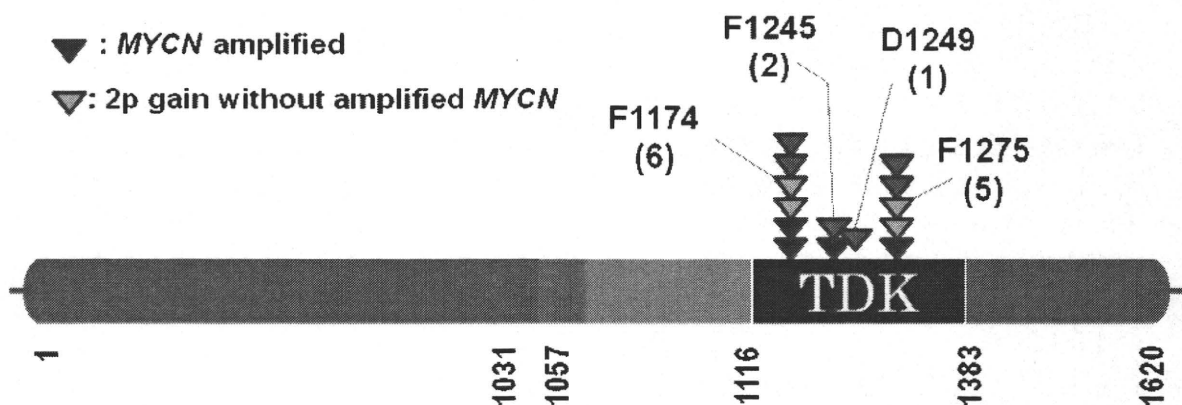


図2: ALK活性化変異部位と頻度

表 1. ALK変異症例の変異部位と生物学的特性

症例	部位	エクソン	塩基の変異	アミノ酸変異	2番染色体変化 ^a	DNA ploidy
活性型変異例						
1	副腎	23	3520T>G	F1174V	Gain	aneuploid
2	副腎		3520T>C	F1174L	MYCN増幅	diploid
3	副腎		3521T>C	F1174S	—	aneuploid
4	副腎(左)		3522C>A	F1174L	—	aneuploid
	縦隔		3522C>A	F1174L	—	diploid
	副腎(右)		3522C>A	F1174L	Gain	aneuploid
	後腹膜		3522C>A	F1174L	—	diploid
5	副腎		3522C>A	F1174L	Gain	aneuploid
6	副腎		3522C>A	F1174L	MYCN増幅	diploid
7	縦隔	24	3733T>A	F1245I	—	diploid
8	副腎		3735C>A	F1245L	MYCN増幅	diploid
9	副腎	25	3746A>G	D1249G	—	diploid
10	縦隔		3824G>A	R1275Q	—	aneuploid
11	副腎		3824G>A	R1275Q	Gain	aneuploid
12	頸部		3824G>A	R1275Q	Gain	aneuploid
13	後腹膜		3824G>A	R1275Q	—	diploid
14	副腎		3824G>A	R1275Q	MYCN増幅	diploid
	リンパ節転移		3824G>A	R1275Q	MYCN増幅	diploid
サイレント変異例						
15	副腎	23	3586C>T	L1196L (silent)	Amp	diploid
16	副腎	24	3657C>T	S1219S (silent)	NA	diploid

Gain: (3-5 コピー), 増幅: > 5 コピー, —: 増幅やGainが検出できず

表 2. ALK変異を認めた症例の臨床的背景

番号	性別	診断時 年齢	マスキリ ニング ^a	原発部位 ^b	NSE (ng/ml)	VMA/HVA (μ g/mgCr)
活性型変異例						
1	女	6	陽性	副腎	35.2	118.4/100.4
2	男	21	非受診	副腎	187.2	24.3/40.6
3	男	6	陽性	副腎	41.9	210.9/41.9
4	男	6	陽性	多発性	30	127.4/40.3
5	女	8	陽性	副腎	17	43.4/75.9
6	男	26	非受診	副腎	370	9.32/71.4
7	男	7	陽性	縦隔	49.6	50/34
8	男	21	非受診	副腎	678.6	3.0/12.4
9	男	8	陽性	副腎	14.7	76.4/37/
10	男	0	非受診	縦隔	14	92.7/61.4
11	男	6	陽性	副腎	8.9	59.2/38.4
12	男	10	非受診	頸部	23.1	43.4/34.6
13	女	6	非受診	後腹膜	190	135/111
14	男	25	非受診	副腎	4	56.1/76.1
サイレント変異例						
15	女	13	陰性	副腎	60.2	46.3/138.2
16	男	7	陽性	副腎	50.2	165.7/447.2

表 3. ALK変異を認めた症例の病期、組織型、治療法と予後

番号	病期 INSS	組織型 ^a	治療法 ^b	予後
活性型変異例				
1	1	Unfav.	一期的切除 (再発→化療)	死(12ヵ月)
2	4	Unfav.	化療→切除→化療	死(18ヵ月)
3	4	Fav.	化療→切除→化療	生(25ヵ月)
4	1	Fav.	一期的切除→化療	生(74ヵ月)
5	3	Fav.	一期的切除 (再発→化療)	生(75ヵ月)
6	4	Unfav.	化療→切除→化療	生(19ヵ月)
7	1	Fav.	一期的切除	生(89ヵ月)
8	4	Unfav.	化療→切除→化療	死(30ヵ月)
9	1	Fav.	一期的切除	生(90ヵ月)
10	4	Fav.	一期的切除	生(35ヵ月)
11	3	Fav.	一期的切除	生(63ヵ月)
12	3	Fav.	一期的切除→化療	腫瘍有生存 (6ヵ月)
13	1	Fav.	一期的切除	生(24ヵ月)
14	4	Unfav.	化療→切除→化療	死(18ヵ月)
サイレント変異例				
15	4	Unfav.	化療→切除→化療	死(14ヵ月)
16	2	Fav.	一期的切除	生(96ヵ月)

^aUnfav:unfavorable, Fav: favorable, ^b化療: 化学療法