

3. ALK 変異症例の臨床的検討

16例について発症年齢、マスキリーニング発見例、病期 (INSS)、病理 (INPC)、治療経過、予後について検討した。16例中11例が1才未満の乳児例で、8例がマスキリーニング陽性であり、残りの5例も26カ月までの発症していた。12例が副腎原発、2例が縦隔原発、1例が絞腹膜原発で、残りの1例が縦隔～腹部にかけての多発例であった。この多発例は、正常体細胞にも同様の活性化型変異を認め、胚細胞における ALK 変異症例と考えられた。MYCN 増幅例は5例でそのうち4例が死亡していた。その他の2p Gain の4症例は乳児でありながら、1例が死亡、1例が再発、1例は腫瘍が残存していた。2p に Gain のない症例は全例無病生存していた。

D. 考察

以上の検討から、ALK変異は多発例にみられた胚細胞変異をみとめることから神経芽腫の成因となる遺伝子であるが、全体の5%前後にしか検出されず、大半の神経芽腫の発症は別の機序が関与していると考えられた。そうした意味でALK変異症例は、神経芽腫の一つのサブグループと考えられ、その特徴を検討すると、乳児期に多いこと、多くが副腎原発であること、予後が必ずしも良好でなく、乳児であっても死亡、再発する症例があることが挙げられる。

ALK変異症例は必ずしも予後良好ではないといっても、予後不良な例はMYCN増幅または2p Gainを認める症例であり、むしろこの方が予後と直接関連している可能性が高く、ALK変異だけでは予後不良でないことから、ALK変異をリスク因子に挙げる根拠は少ないと考え

られた。しかし、大半は予後良好であり、退縮あるいは分化する傾向のつよい乳児例の中でALK変異症例は予後不良な症例が乳児11例中4例存在し、腫瘍細胞の中に不可逆的なALK変異が生じることが悪性度に関連している可能性は高い。これとは別に、

全ゲノムアレイで検索した結果からALK増幅例を検討すると2例存在しており、いずれも予後不良であったが、2例ともMYCN増幅を伴っていた。

以上から、ALK変異やALK増幅によるALKの活性化は、神経芽腫の発生や進展に関与しているが、多くが2番染色体の異常(MYCN増幅やGain)を伴うことで悪性度を増している可能性があり、リスク因子として、特に乳児例でのリスク因子とした再度症例を積み重ねて検討する必要があると考えられた。

E. 結論

313例の神経芽腫について、後方視的にALK変異は単独ではリスク因子となりえなかった。MYCN増幅や2番染色体異常との関連から、将来、特異なサブグループとして位置付けられる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiyama, E., Hiyama, K. Diagnostic and prognostic molecular markers in neuroblastoma, in *Clinical Application of Molecular Diagnosis* edited by Hiyama, K., Hiyama, E. 1

edition, Vol. 1, p. 21-34. Kerala:

Transworld Research Network, 2010.

- 2) Kamei N, Hiyama E, Kamimatsuse A, Ogura K, Sueda T. J. *Pediat. Surg.* in press.
- 3) 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) 亀井尚美, 檜山英三, 上田祐華, 上松瀬新, 末田泰二郎, 檜山桂子. 神経芽腫における ALK 遺伝子活性型変異および増幅症例の検討. 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.
- 2) 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.

- 3) 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発言に関する検討. 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.
- 4) 鎌田綾, 香川礼子, 金丸博, 三木瑞香, 世羅康彦, 川口浩, 中村和洋, 小林正夫, 亀井尚美, 上松瀬新, 檜山英三. 縦隔を原発した難治性胚細胞腫瘍の三例. 第17回西日本小児がんセミナー. 2011年3月26日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許出願 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対する治療戦略

研究分担者 熊谷 昌明 （独）国立成育医療研究センター 内科系専門診療部 固形腫瘍科医
長

研究要旨：治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫の予後は著しく不良であり、新たな治療戦略の開発が急務である。近年、治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対するトポテカン、イリノテカンの有効性を示す報告を散見する。本研究では、治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対する治療戦略開発を目的として、(1) 同疾患に対する化学療法の報告のレビュー、(2) 国立成育医療研究センターにおける同疾患に対するトポテカンを用いた化学療法の後方視的集計を行った。トポテカンは一部の治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対し効果を発揮する可能性が推測された。国立成育医療研究センターにおける化学療法で観察された主な毒性は造血障害による血球減少であり、粘膜障害、消化器症状は軽度であった。トポテカンを用いた治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対する化学療法は、他の化学療法と比較して生存の質（Quality of Life）が保たれる治療法である可能性が推測される。

研究協力者

森 鉄也

（国立成育医療研究センター血液腫瘍科）

：高リスク神経芽腫の診療

清谷 知賀子

（国立成育医療研究センター血液腫瘍科）

：高リスク神経芽腫の診療

塩田 曜子

（国立成育医療研究センター固形腫瘍科）

：高リスク神経芽腫の診療

A. 研究目的

高リスク神経芽腫は、最も治療の難しい小児がんの一つである。日本では 1985 年からの一貫した治療戦略による臨床試験が行われ、欧米各国とほぼ同様の治療戦略によって長期生存率は 20~40%まで改善した。しかし、初期化学療法への治療抵抗例、あるいは再発例においては、従来の治療の有用性には限界があり、新たな治療方法の開発が急務である。

欧米においては 1990 年代後半からトポテカンやイリノテカンが単剤あるいは他の抗がん剤と組み合わせて用いられ、その効果が報告されている。

本研究では、高リスク神経芽腫の予後と生存の質（Quality of Life: QOL）の改善への貢献を目的に、トポテカンを使用した自験例での成果をふまえて、治療抵抗性および再発神経芽腫に対する新規化学

療法の試みについて、文献的考察を加え検討した。

B. 研究方法

治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対する治療戦略開発を目的として、(1) 同疾患に対する化学療法の報告のレビュー、(2) 国立成育医療研究センターにおける同疾患に対するトポテカンを用いた化学療法の後方視的集計を行った。

（倫理面への配慮）該当しない（本研究における、治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対するトポテカンを用いた化学療法の集計は、後方視的集計であり、患者から検体を収集する、あるいは患者の治療に影響を及ぼすなどの介入的要素は存在しない）。なお、それぞれの患者に対する治療に際して、患者の保護者に対し、治療選択の根拠、予測される効果・毒性、他の治療選択などが説明され、同意が得られていたことを診療録で確認した。

C. 研究結果

1. 難治性高リスク神経芽腫に対する化学療法のレビュー

難治性固形腫瘍に対するイリノテカンやトポテカンの使用経験が過去 10 年ほどの間に相次いで報告され、単剤あるいは他の抗がん剤と組み合わせて用いられて

いる。

神経芽腫に対するトポテカン投与については、再発例におけるトポテカンとシクロフォスファミド併用療法（TC療法）の有効性が示された（London 2010）。さらにエトポシド（TCE）やビンクリスチン（CTV）など他の薬剤を加えた多剤併用療法が予後の改善につながったとする報告がある（Simon 2007, Kushner 2010）。また、新たに診断された症例に対する初期治療としても、従来の集学的治療の一部にTC療法を加えた治療戦略の効果が報告され（De Ioris 2011, Kretschmar 2004）、現在も欧米での臨床試験が進行中である。

これらの報告では、造血障害のほかには重篤な副作用なく、毒性、治療遂行の現実性（feasibility）ともに問題なく有用な治療内容として評価されている。また、造血障害は重度ではあるが、すでに強力な治療を受けた再発例において、TCE療法後にも新たに十分量の自己幹細胞を採取でき、造血細胞移植が可能であった、という一群も報告されており（Simon 2007）、治療選択の幅がさらに広がる可能性も示された。一方、トポテカン抵抗性となった例においても、イリノテカンが他薬剤との併用により効果があったとする報告がある（Kushner 2011）。このように、難治性高リスク神経芽腫における治療戦略を検討するうえで、トポテカンやイリノテカンを用いた治療は、長期生存率の向上およびQOLの改善につながる治療法の一つとしての役割が期待される。

2. 国立成育医療研究センターにおける治療抵抗あるいは再発高リスク神経芽腫に対するトポテカンを用いた化学療法の後方視的集計

(1) 対象と方法

遠隔転移を認める病期4の高リスク神経芽腫のうち、初期治療に抵抗性であった初発2例、および、集学的治療終了後の再発5例の計7例に対しトポテカンを用いた化学療法が行われていた。いずれも、上記などの報告例を参考に治療が計画され、患者の保護者に対し、治療選択の根拠、予測される効果・毒性、他の治療選択などが説明され、同意が得られていた。

(2) 結果

神経芽腫の発症年齢は、2歳4カ月から4歳5カ月で、いずれもMYCN増幅は認めなかった（表1）。

表1

症例	NB発症年齢	初発/再発	再発時期	再発部位	Topoコース数
1	3y10m	初発	—	—	3
2	3y7m	初発	—	—	5
3	4y2m	再発	4.8y	B, BM	6
4	4y5m	再発	1.3y	B, BM	8
5	2y11m	再発	0.7y	BM	2
6	2y7m	再発	4.8y	B	2
7	2y4m	再発	0.3y	B, BM	1

【略語】 NB; 神経芽腫, B; 骨, BM; 骨髄, Topo; トポテカン

症例1、2は、初期治療抵抗性であり、従来のシスプラチンを含む化学療法が無効と判断し、TCE療法に変更した。残りの5例は再発症例であり、集学的治療終了後から再発までの期間は、0.3年という早期の再発から、遅い例では4.8年とさまざまであった。いずれも骨および骨髄の再発であり、局所再発は認めなかった。これら計7例に対しトポテカンを含む化学療法は合計27コース施行された。各コースの治療内容としては、主にはTCまたはTCE、あるいはTCV療法、さらにシスプラチンの併用も1コース行われた。治療効果判定は、International NB Response Criteriaに従って行い、トポテカンを含む化学療法の効果について評価した（表2）。

表2

症例	Topoの治療効果と期間	転帰	NB発症からのフォローアップ期間
1	判定不能（照射、手術 → CR）	生存	1y9m + (CBT後10m経過)
2	MR	肺出血	1y3m (CBT後のTMA死)
3	SD 5m → PD	腫瘍死	7y4m
4	MR 2m → SD 5m → PD	腫瘍死	4y8m
5	SD 3m → PD	腫瘍死	4y3m
6	SD (→ 照射、MIB G療法 → CR)	生存	6y6m + (CBT後6.5m経過)
7	PD	生存	1y8m+ (緩和的治療)

【略語】 TMA; 血栓性微小血管障害,
CBT; 臍帯血幹細胞移植

【International NB Response Criteria による治療効果判定】 MR; mixed response, SD; stable disease. PD; progressive disease,

症例 1 は、TCE 療法と同時期に手術や放射線治療を行っており、化学療法自体の効果については判定不能としたが、寛解 (Complete remission: CR) の状態で大量化学療法を含む集学的治療を完遂可能となった。

症例 2 は、治療経過全体としては MR の判定ではあるが、TCE 療法 2 コースの後に、明らかな腫瘍の縮小と腫瘍マーカーの低下を認めた時期があった。

一方、症例 7 は初期の大量化学療法、末梢血幹細胞移植終了後、3 カ月での再発症例であり、トポテカンによっても病勢コントロールは困難であった。

再発 5 例のうち 4 例 (症例 3,4,5,6) については、TC または TCE 療法によって無進行 (Stable disease: SD) となり、特に、最終的に腫瘍死した 3 例 (症例 3,4,5) においては、経過中に数カ月～半年ほど SD のままの時期を保つ効果があった。現在 CR を保っている生存例 (症例 1,6) における治療終了後のフォローアップ期間は短く、今後も注意深い経過観察が必要である。

これらトポテカンを含む化学療法による予測される副作用としては、造血障害、感染症、粘膜障害、などが挙げられる。全 27 コースにおいて、輸血を必要とする造血障害を認めた。この間、好中球減少時の発熱を約 4 割に認めた。下痢や嘔吐はごく軽度にとどまった。他には、特に問題となる副作用を認めなかった。

このように、初期化学療法への治療抵抗例、あるいはすでに腎毒性、心毒性のある薬剤投与や放射線照射を受けている再発例においても、7 例中 5 例に一時的にも効果が得られたと考えられ、耐用可能なセカンドラインの治療としての位置づけを期待させる結果であった。

D. 考察

高リスク神経芽腫に対する初期の治療方針については、過去の臨床研究の整備の成果から、シスプラチンを含む化学療法、

外科手術、放射線照射、および、大量化学療法、造血細胞移植、さらにレチノイン酸内服、といった集学的治療の重要な要素が確立されてきた。また、化学療法による腎障害をはじめとする課題への取り組みや、手術や放射線照射の時期や方法などについても、さまざまな工夫がなされている。このような近年の治療の進歩により、長期生存率は 20~40% まで改善したが、いまだに半数以上の症例が失われている。

特に、治療抵抗あるいは再発の難治例に対する治療選択は困難をとまう。すなわち、通常の治療内容に抵抗性の例においては、新たな治療技術が求められる。また、再発例においては、すでに初発時治療により腎障害、心筋障害、血管障害などを生じている場合があるため、むやみに強化した化学療法を繰り返すことは、その後の治療を困難にする可能性がある。そのため、再発の時期、再発部位と範囲、臓器障害の有無、骨髄の脆弱性の程度など、多くの要素を考慮して治療内容を選択する必要がある。

欧米においては、抗 GD2 抗体や 131I-MIBG 療法をはじめ、分子標的療法などの新規薬剤を含め、さまざまな治療法が模索されている。

化学療法としては、難治性固形腫瘍に対するイリノテカンやトポテカン投与の成果をもとに、神経芽腫に対しても、これらの薬剤が使用されるようになった。特に、難治性高リスク神経芽腫における治療戦略として、トポテカン、イリノテカンを用いた治療の有用性がここ 10 年間に多数報告された。特にトポテカンは、シクロフォスファミドやエトポシド、ビンクリスチンなどとの組み合わせによる多剤併用療法の有効性が示されている。また初期治療としても用いられるようになり、現在も欧米での臨床試験が行われている。

トポテカンを含む化学療法の主な副作用は、造血障害であり、再発例においても、毒性、治療遂行の現実性ともに問題なく、有用な治療法として評価されている。一方、トポテカン抵抗例に対してはイリノテカンが有効であったとする報告があり、さらなる症例の蓄積によって、これらの薬剤を用いた最適な治療法の確立が待たれる。

自験例においても、TC または TCE 療法によって数カ月から半年ほど腫瘍の病勢を SD に保つ期間を得ることができ、結果的には腫瘍死した症例においても、QOL の改善が得られたと考えられた。造血障害以外には目立った副作用はなく、すでに強力な集学的治療を受けた症例においても、継続的に施行可能であった。単一施設での少数例の検討ではあるが、難治例に対するセカンドラインの治療としての役割を十分果たす可能性があると思われた。

実際の臨床の場においては、治療抵抗例、再発例に対する治療選択は、多数の因子により左右される。状況によっては、治癒をあきらめ、QOL 重視の方向に方針転換し、外来中心の治療へ移行すべき時期がくる場合がある。このような例においては、腫瘍がしばらくの間、SD のまま保たれること自体が大きな意味を持つ。またその際には、さらに骨髄抑制をはじめとする副作用の比較的少ない内容が模索される。治療としては、経口エトポシドのほか、テモゾロマイド内服、イリノテカン単剤投与、あるいは、転移巣への放射線照射なども選択肢となり、緩和的治療におけるさまざまな工夫が求められる。

難治性に対しては、どの時期にどのような治療を選択すべきか、明確な指針は明らかではない。各症例毎の腫瘍の状態、臓器障害を含めた全身状態のみでなく、家族、本人の意向など、さまざまな因子について十分検討したうえで決定される要素が多く存在する。長期生存率の向上を目指すにあたり、再発神経芽腫の予後に関する後方視的な調査研究に加え、前

方視的な治療研究により最適な治療戦略が確立されることが望まれる。

E. 結論

高リスク神経芽腫の治療抵抗例、再燃例に対するセカンドラインの化学療法として、トポテカンなどの新たな薬剤による有効性が報告されている。しかし、長期的な予後については症例毎の多くの因子によって左右され、明確な治療指針は確立されていない。予後に関する臨床的要素を検討する後方視的調査研究を継続し、難治例の実態を明らかにする必要がある。また、今後、前方視的な治療研究により最適な治療戦略の確立が望まれる。

F. 健康危機情報

該当事項なし。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

細谷要介. ほか 「再発あるいは治療抵抗性神経芽腫に対する Topotecan, Cyclophosphamide ± Etoposide (TC/TCE療法) の検討」 第 26 回日本小児がん学会学術集会 2010/12/18 大阪

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

臨床試験（研究）のデータマネージメント

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター臨床研究センター 臨床研究推進室長
研究協力者	上原 恵子	国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー
	三野 素子	国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー
	川元有紀子	国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー
	岡本 彩子	国立成育医療研究センター臨床研究推進室データマネージャー

研究要旨

国立成育医療研究センター臨床研究推進室のデータセンターは、平成 20 年より日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の臨床試験（研究）の支援を行っている。本年度は、既に開始している臨床試験不参加症例を対象とした観察研究の登録を継続するとともに、新たに低、中間、高リスク神経芽腫症例を対象とする臨床試験（研究）の研究実施計画書作成を支援し、研究審査を経て症例登録を開始した。これにより、JNBSG 所属施設のすべての神経芽腫症例について、JNBSG 登録を行って中央診断し、臨床試験（研究）あるいは不参加症例観察研究のどちらかに登録することによって、以後の経過や転帰を把握する体制が整備された。

また、神経芽腫再発例を対象とした観察研究も実施した。これによって、神経芽腫再発例の実態把握および治療成績の向上、さらには初回治療法の開発にも資することができるものと期待される。

A. 研究目的

神経芽腫は、脳腫瘍に次いで多い小児固形腫瘍である。日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）は、日本全国の施設が参加する研究組織であり、神経芽腫の予後向上を目的とした研究を行っている。

国立成育医療研究センター臨床研究推進室では、平成 20 年より、JNBSG のデータセンターとして JNBSG 参加施設からの神経芽腫症例登録（JNBSG 登録）および臨床試験（研究）の支援業務を行ってきた。

本年度は、JNBSG が実施する、初発神経芽腫を対象とした新たな臨床試験（研究）、および神経芽腫再発症例を対象とした観察研究について研究実施計画書の作成を支援し、研究審査・承認を経て実施することを目的とする。現在実施中の臨床試験不参加症例の観察研究については、引き続き登録を継続する。

B. 研究方法

各リスクの研究代表者、および JNBSG 内

の関連委員会（プロトコール検討委員会、化学療法委員会、外科治療委員会、放射線治療委員会、統計委員会等）と連携して、研究実施計画書（説明文書含む）の作成支援を行うとともに、その内容をふまえて Case Report Form (CRF) を作成する。研究実施計画書については、「JNBSG 研究計画作成支援と審査に関する規約」に従い、研究グループ内の承認手順を経たうえで、JNBSG 倫理審査委員会あるいは日本小児がん学会臨床研究審査委員会の承認を取得する。

（倫理面への配慮）

臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」、観察研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

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

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

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

C. 研究結果

1. JNBSG 臨床試験（研究）の研究実施計画書作成支援

JNBSG が実施する初発神経芽腫を対象とした3つの臨床試験（研究）、すなわち「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」（低リスク研究；研究代表者 田尻達郎）、「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」（中間リスク研究；研究代表者 家原知子）、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験」（高リスク研究；研究代表者 麦島秀雄）について、研究実施計画書（説明文書含む）の作成を支援した。特に研究計画書中の「登録および中央病理診断・中央分子生物学的診断用検体送付の手順」、「データ収集」、「有害事象の報告手順」、「倫理的事項」、「モニタリングと監査」、「研究結果の公表と利用」の章については、データセンターが執筆し、かつ3つの研究実施計画書において可能な限り同一の記載とした。

これらの章は、記録用紙 (CRF) の種類と入手法、提出期限、有害事象が生じた場合の具体的な報告手順や効果安全性評価委員会への報告、年2回行われる定期モニタリングの項目や施設訪問監査関連事項、インフォームドコンセントや施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認の手順、研究結果の学会・論文発表のルールなどを含んでいる。また、一次登録に該当するJNBSG登録および中央診断用検体送付については、すでに実施している臨床試験不参加症例観察研究とも共通の手順とした。

研究実施計画書の内容をふまえて、臨床試験ごとにCRFを作成した。これは「症例

登録票)、「治療開始時報告書」、「寛解導入療法報告書(フローシート)」、「手術報告書」、「有効性評価報告書」、「治療終了30日後報告書」、「症例登録後年次調査票」、「追跡調査票(兼 転帰報告書)」、「治療終了報告書」からなるが、このほかに高リスクでは治療内容を反映して「放射線治療報告書」、「大量化学療法報告書」が加わる。これらについても、臨床試験(研究)間なるべく体裁を統一する一方で、どの臨床試験(研究)のCRFなのかを明瞭に区別できるようにした。

研究実施計画書は、低・中間リスクについてはJNBSG研究審査委員会、高リスクについては日本小児がん学会臨床研究審査委員会の審査を受け、指摘された点について変更したのちに承認を取得した。

低リスク研究は平成22年9月、中間リスク研究は平成22年11月、高リスク研究は平成23年2月から症例登録を開始している。

2. 神経芽腫再発例の観察研究

JNBSG参加施設の神経芽腫再発症例を対象とした「再発進行神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究」について、研究実施計画書およびCRFを作成し、平成22年6月より平成23年3月まで登録を行った。現在までに67例の登録が得られている。来年度早期に解析を行う予定である。

3. JNBSG臨床試験不参加症例観察研究

平成21年6月から開始している臨床試験不参加症例観察研究についても、登録を継続した。

平成23年1月1日現在、66施設(59%)で研究実施計画書の施設倫理委員会承認が得られ、登録症例数は19例である。なお、この観察研究が開始された平成21年6月から平成23年1月1日の間に、55施設から132例のJNBSG登録があったが、研究実施計画書の倫理委員会承認が取得できていないために不参加症例観察研究への登録が不可能な施設が少数あった。

4. その他のJNBSGデータセンター活動

JNBSGが行っている「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」(研究代表者 熊谷昌明)、および「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験」(研究代表者 麦島秀雄)の2つの臨床試験については、昨年度から引き続きデータ管理を行った。結果等の詳細については別項で述べられるため、ここではふれない。

D. 考察

本邦では1980年代の中頃から、小児神経芽腫の治療成績向上を目指して全国規模の研究が行われてきた。JNBSGはこのような体制が発展する形で、2006年に発足した研究組織である。発足直後から、全国の神経芽腫症例の把握を目指して、JNBSG登録を開始するとともに、主に予後不良の高リスク症例を対象とした臨床試験を実施してきた。JNBSG登録例数は現時点までに251例に達している。平成20年に実施した、JNBSG参加施設を対象としたアンケート調査では、JNBSG参加施設には年間100~120例程度の神経芽腫症例が受診しているも

のと推定されている。このうち、高リスク例は 52.4%、中間リスク例は 16.0%、低リスク例は 31.6%であったことから、高リスクだけではなく、他のリスクについても臨床試験の実施が急がれていた。

JNBSG では既に臨床試験に参加しない症例を対象とした観察研究を実施している。本年度、低、中間、高のすべてのリスクの症例について、新しい臨床試験（研究）が企画され、研究審査を経て登録開始を開始することができた。これによって、JNBSG 参加施設からの全ての神経芽腫症例について、一次登録と位置付けられる JNBSG 登録で匿名化して中央診断を実施（および同意があれば余剰検体を保存）し、その後、症例ごとに臨床試験（研究）あるいは不参加症例観察研究のどちらかに登録（二次登録）することによって、以後の経過や転帰を把握する体制が整備されたことになる。今後は臨床試験（研究）参加症例と不参加症例を比較検討することも可能となり、臨床試験の結果の解釈にも有用であると考えられる。

一方で、この体制について参加施設への周知を徹底し、研究実施計画書の施設倫理委員会承認を促進することによって、患者の同意が得られない場合を除いて、二次登録がなされない症例をなくしていくことが必要と思われる。

神経芽腫は、一部の非進行例や乳児期発症の例を除くと予後不良な疾患であり、病期 4 症例の 5 年無病生存率は 30-40%にすぎない。多くの症例が再発を来すが、その予後は極めて不良とされている。本邦においては神経芽腫の再発例について、治療内容や予後について明らかにした報告はみ

られず、臨床試験も行われていないため、診療の実態については不明である。JNBSG の神経芽腫再発例の観察研究によって、再発例の予後に影響を不える因子や適応外薬剤の使用実態および移植治療の実態等が把握できれば、神経芽腫再発例の治療成績の向上に結びつけることができるだけでなく、初回治療法の開発にも資するものと期待される。

この他の JNBSG 臨床試験のデータ管理などの支援活動も、順調に進んでいると考えている。

E. 結論

JNBSG の臨床試験不参加症例観察研究に加えて、低、中間、高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験（研究）の研究実施計画書の作成を支援し、症例登録を開始した。これにより、JNBSG 所属施設の全ての神経芽腫症例について、登録を行って中央診断し、臨床試験（研究）あるいは不参加症例観察研究のどちらかに登録することによって、以後の経過や転帰を把握する体制が整備された。

あわせて実施した神経芽腫再発例を対象とした観察研究は、神経芽腫再発例の実態把握、治療成績の向上、初回治療法の開発に資するものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

・瀧本 哲也：データセンターからの報告と
検討事項. JNBSG総会. 平成23年1月30日.
東京.

H. 知的所有権の出願・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

分担研究課題：特性解析と病理組織診断

研究分担者 中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部 部長

研究要旨： 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)における神経芽腫中央病理診断システムを確立し、免疫組織学的、分子病理学的解析を加えた精度の高い病理診断に基づいた治療の層別化を実践した。診断の問題点の一つとして ganglioneuroblastoma, nodular subtype が明らかとなり、これを含めた神経芽腫病理診断について病理医を対象としたセミナーを開催し、解説講演を行った。神経芽腫の重要な予後因子である MYCN 遺伝子増幅については、パラフィン切片でも、MYCN 増幅 (4 copies 以上) についての判定を行える解析条件を選定した。

A. 研究目的

神経芽腫群腫瘍は、神経堤由来の胎児性腫瘍であり、組織学的には neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma の3つに分けられる。神経芽腫 (NBL) のなかには、自然退縮していくもの、ganglioneuroblastoma (GNB) や ganglioneuroma (GN) に分化していくものといった予後良好な腫瘍と大量化学療法や放射線療法を行っても不幸な転帰をとる予後不良な腫瘍が含まれており、生物学的には heterogeneous な腫瘍と考えられている。神経芽腫群腫瘍の予後因子としては、診断時年齢、stage、病理組織分類、MYCN 遺伝子増幅、DNA index、TrkA 発現などが挙げられ、病理組織分類は最も重要な予後因子の一つである。本研究では 治療の層別化を効率的に行うために、中央病理診断システムを確立し、精度の高い病理診断に基づいた臨床研究の基盤を形成するとともに病理学的観点から病態解析を図ることを目的とする。

B. 研究方法

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG) 参加施設において神経芽腫と診断され、JNBSG 登録された症例を対象とし、国

立成育医療研究センター病理診断部 (中央病理診断事務局) に送付された H&E 染色標本、未染標本を用いて、小児病理専門医 2 名による病理診断を行った。必要に応じて他の小児腫瘍 (リンパ腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫など) との鑑別診断のため、免疫組織化学染色および FISH 法による分子病理学的解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、JNBSG 臨床試験登録された症例について検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C. 研究結果

2010 年は神経芽腫として登録された 66 例について中央病理診断を行った。免疫組織学的染色に加えて FISH 法による染色体転座・MYCN 遺伝子増幅の判定を表のごとく行い、鑑別診断、予後因子の検討に役立てた。神経芽腫の重要な予後因子である MYCN 遺伝子増幅については、パラフィン切片上でも一部の固定条件などが不良な切片を除いては、MYCN, 2p の良好なシグナルが得

られ、MYCN 増幅 (4 copies 以上) についての判定を行うことができた。

鑑別診断のための免疫組織化学染色と FISH による染色体転座・遺伝子増幅の解析

病理組織分類	免疫組織化学染色	転座・増幅
Ewing 肉腫	CD99 CD107	EWS 転座
胞巣型横紋筋肉腫	Desmin Myogenin MyoD1	FKHR 転座
神経芽腫	PGP9.5 Tyrosin hydroxylase	MYCN 増幅

治療前検体が得られた 57 例のうち神経芽腫 (NBL) は 44 例、subtype は undifferentiated 2 例、poorly differentiated 38 例、differentiating 2 例、not otherwise specified (NOS) 2 例であった。Ganglioneuroblastoma, nodular subtype (GNBn) 5 例、うち favorable subset 2 例、unfavorable subset 3 例であった。その他 GNB, intermixed subtype (GNBi) 3 例、GNB, NOS 1 例、ganglioneuroma (GN) 1 例、分類不能の神経芽腫群腫瘍が 3 例であった。2010 年は臨床研究が終了し、観察研究が開始されたため、1.5 歳未満、Favorable Histology 症例が増加した。GNBn 症例は、特に生検症例では、schwannian stroma の豊富な GN あるいは GNBi 成分が少なく、NBL との鑑別が困難な症例があり、S-100 染色が有用であった。また、原発巣 (副腎) では、GN あるいは GNBi の像を示したが、骨髄転移巣では NBL の像が認められ、GNBn と診断された症例もみられた。

D. 考察

NBL の中央病理診断システムは確立し、免疫組織化学染色、FISH による染

色体転座の検索を合わせて、診断確定、治療の層別化を行うことができた。典型的な病理組織像や免疫形質を示さない症例についてさらに詳細な生物学的特性の検討を加えることにより、新規病型や予後予測因子の抽出が今後は可能と思われる。

パラフィン切片を用いた FISH 法による MYCN 遺伝子増幅や染色体転座の判定は概ね容易であり、凍結組織が得られない症例でもこれらの遺伝子の検索が可能であった。

GNBn は複数のクローン成分から構成される composite tumor で、肉眼的には暗赤色の出血を伴う NBL の結節が、白色調の GNB, intermixed subtype あるいは GN の中に認められる。GNBn 中の NBL 成分を通常の NBL と同様に、年齢、分化・成熟度、MKI を指標として分類することにより、GNBn は予後良好な Favorable subset と予後不良な Unfavorable subset に分けられる。Favorable subset の 2 つの成分 (NBL と GNB, intermixed subtype あるいは GN) は、組織像は異なるものの、どちらも年齢相応の分化・成熟をしていく FH 群と同じ生物学的特性をもつ。一方、Unfavorable subset の GNBn においては、GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分は FH 群と同様の non-aggressive clone であるが、NBL 成分は UH 群で aggressive clone である。原発巣における GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分と NBL 成分の占める割合はさまざま、non-aggressive clone である GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分が殆どを占める場合には、生検の際のサンプリングエラーのため、正確な組織学的分類や生物学的特性 (MYCN 増幅など) が判定できないことがある。例えば stage4 症例で、原発巣の部分切除または生検による組織がすべて GNB, intermixed subtype あるいは GN の像を示す場合には、GNBn が疑われる

ため、転移巣（骨髄など）に aggressive clone である NBL の成分がないかどうかの組織学的検索が必要と考えられた。

E. 結論

病理組織学的、免疫組織学的、分子病理解析を駆使した神経芽腫の中央病理診断システムが確立し、診断確定、治療の層別化に有効に利用された。今後は、さらに分子レベルでの生物学的特性について解析を進め、悪性度診断に有用な特性を明らかにし、分子標的療法など治療開発に向けた検討を試みる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Iijima K, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri U Y, Nakagawa A, Kiyokawa N, Sato T, Fujimoto J. Neuroblastoma cells can be classified according to glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Oncol* 37(5): 1279-1288, 2010

2. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene*. May 6;29(18):2681-90, 2010

3. 中澤温子 「Anaplastic lymphoma kinase (ALK)」病理と臨床 28：臨時増刊号 326-327, 2010

2. 学会発表

1. 中澤温子 「神経芽腫群腫瘍診断の実際」第2回小児腫瘍セミナー教育講演 東京 2010年8月7日

3. Nakazawa A 「Central Pathology Review System for Pediatric Cancers in Japan」9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society Workshop 9 「Current state and problem for childhood cancers in Asia」Gifu, Japan August 26, 2010

4. 中澤温子 「小児腫瘍の病理診断」第53回神奈川小児腫瘍研究会特別講演 横浜 2010年9月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他

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

分担研究者 菊地 陽 帝京大学医学部 小児科学講座 主任教授

研究要旨

中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

D. 考察

本試験は中間リスク患者(限局群, 遠隔群)の標準治療の治療成績を探索的に推定することを目的にし、標準治療群の成績と3年無病生存率閾

値達成割合75%とを比較する。そのため必要な症例数を65例以上とする。日本では年間発症数が限局群10例/年、遠隔群5例/年程度であり、10%程度の脱落を考慮して予定登録症例数を75例とした。従って研究期間としては登録期間として5年、観察期間として3年の計8年を設定した。

E. 結論

神経芽腫の中間リスク症例に対する標準治療確立のため、全国規模の臨床試験計画書の作成を終了し、研究審査委員会の審査を経て2010年秋に臨床研究が開始された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

神経芽腫の中枢神経再発に対するIrinotecan+Temozolomide療法の効果. 第26回日本小児がん学会学術集会、平成22年12月 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 米田 光宏 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科副部長

研究要旨

【目的】：神経芽腫におけるリスク分類に基づいた外科治療を確立する。

【方法】：日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）において採用されている COG リスク分類に基づき、低、中間、高リスク神経芽腫それぞれに応じた適切な外科治療指針を作成するために臨床例の検討を行った。高リスク症例においては、過去の症例の再発様式を後方視的に検証し、適切な外科治療のあり方を検討した。低・中間リスクにおいては、手術適応を決める国際基準となる IDRF（Image Defined Risk Factor）を自験例において後方視的に検討し、その判定方法、本邦症例の特徴、化学療法による変化について検証し、低・中間リスクプロトコールにおける IDRF の意義を検討した。

【結論】：高リスク症例の再発は全例遠隔転移を含んでいたことから、全身治療の効果をあげることを優先し、化学療法を妨げないように外科治療を組み込むことが重要である。これは、JNBSG で検討されている遅延局所療法 of 妥当性を指示する結果である。低・中間リスク神経芽腫症例においては、IDRF に基づいて外科治療の適応を決定することにより、治療合併症を軽減することが検証できるとともに、IDRF の改良につながる新たな知見が得られると期待される。

A. 研究目的

集学的治療の中の外科治療の問題点は、「外科治療の標準化」である。「いつ手術するのか?」「原発巣摘出のみでよいか、郭清は必要か?」「郭清するならどの範囲か?」「全摘を優先するか、機能温存を優先するか?」などは、外科医のスタンスで変わることが多く、多施設で標準化することは難しい。したがって、神経芽腫の外科治療を前方視的に大規模臨床研究に組み込んでプロトコールとして行った報告は見られない。

本研究においては、神経芽腫リスク別の外科治療を一定の方針に従って策定し、前方視的臨床研究における手術時期を適切に決定するために、過去の臨床例における外科治療と治療結果について後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

1. 高リスク神経芽腫の外科治療

過去 20 年間に主たる治療を大阪府立母子保健総合医療センターで行った初診時に

遠隔転移を有する COG リスク分類高リスク神経芽腫 26 例中、一度も寛解に至らず induction therapy 中に死亡した 6 例を除く 20 例を対象とした。対象症例について、手術所見、治療内容、病理組織所見、転帰を検討し、再発症例においては再発形式との関連を後方視的に検討した。

2. 低・中間リスク神経芽腫の外科治療

低・中間リスク群については、大阪府立母子保健総合医療センターおよび大阪大学で経験した限局性神経芽腫 103 例における IDRF の評価を後方視的に行った。全例において、小児放射線科医による直接読影により評価した¹⁾。自験例における IDRF 陽性率を検討し、判定における注意点をリストアップした。次に、化学療法による IDRF 項目陰性化を目安に、摘出術の時期を決定できるかどうかを明らかにするために、化学療法による IDRF の変化を検討した。最後に IDRF を導入した場合のシミュレーションを行い、これまでの治療方針からどのように変化するかを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては患児の特定ができないよう、情報収集は患者番号で行い、患児や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払った。また、患児やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従った。本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

C. 研究結果

1. 高リスク神経芽腫の外科治療

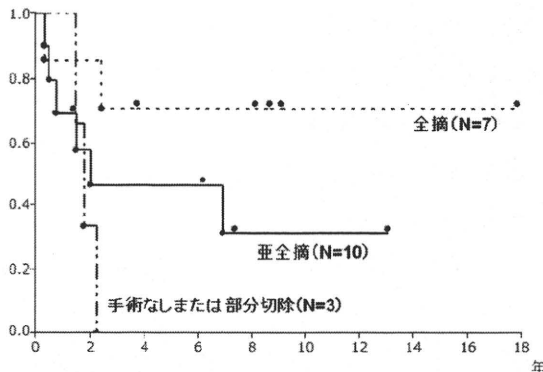
20 例中男児 9 例、女児 11 例、平均月齢 28.5 (7~75) で、18 ヶ月未満 6 例、12 ヶ

月未満 2 例であった。MYCN 増幅は検査し得た 18 例中 8 例に認められた。幹細胞移植 (SCT) 併用大量化学療法を全例に施行し、自家 SCT 2 回法を 5 例、自家 SCT+同種 SCT を 7 例、同種 SCT (HLA 不一致移植) を 10 例に施行した。切除率では、肉眼的全摘を 7 例、亜全摘 (90%以上の腫瘍量を切除) を 10 例に施行し、臓器合併切除を要したのは 2 例であった。放射線治療は 9 例 (うち 1 例は術中照射) に施行した。対象とした高リスク神経芽腫 20 例の転帰は、再発なく生存が 8 例、再発はなかったものの治療合併症による死亡が 1 例、再発死亡 11 例であった。生存例の追跡期間は平均 103.6 (16~214) カ月、再発死亡例における初期治療終了から再発までの期間は平均 21.6 (3~82) カ月、死亡例における初期治療終了から死亡までの期間は平均 39.7 (10~110) カ月であった。再発死亡は治療終了後 2 年以内が 10 例を占め、同種移植後約 7 年で再発した症例²⁾を 1 例認めたのみで、7 年以降に再発を来した症例はなかった。

再発した 11 例中局所再発のみの症例はなく、局所及び遠隔転移が 6 例、遠隔転移のみが 5 例であった。切除率と再発形式を検討すると、全摘を行えた 7 例中局所再発および遠隔転移を来した症例が 1 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしが 5 例であった。亜全摘を行った 10 例中局所再発および遠隔転移を来した症例が 3 例、遠隔転移のみが 3 例、再発なしが 4 例であった。部分切除または生検のみの 3 例中局所再発および遠隔転移を来したのが 2 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしの症例はなかった。切除率と局所再発の有無についてカイ 2 乗検定により検討したが、有意な相関はなかった

($P=0.26$)。切除率ごとの生存曲線 (図1) に注目すると、全摘症例の予後が最も良好で、以下亜全摘、非切除 (部分切除または生検のみ) の順に予後が悪い傾向が見られた。しかしながら症例数が少なく、統計学的な有意差は得られなかった。

図1：切除率ごとの生存曲線



2. 低・中間リスク神経芽腫の外科治療

① IDRF の判定

IDRF は 103 例中 28 例 (27%) に認められ、IDRF 陽性例は陰性例に比し、マスキリーニング (MS) 発見例が有意に少なく (61% vs 93%)、初回治療として摘出が試みられた症例も有意に少なかった (32% vs 72%)。また、LNESG1 との比較では、IDRF 陽性率 49% (352/719 例) に比し本邦の 28.4% は有意に低く、その理由は本邦症例に MS 発見例が多く含まれたためと考えられた。したがって MS 休止後には IDRF 陽性例が増加すると予想される。また判定が難しかった症例について、IDRF を提唱したヨーロッパの研究者にコンサルトし、気道を圧迫する腫瘍、T9-12 の肋骨関節に浸潤する下部縦隔腫瘍、坐骨切痕を超える骨盤腫瘍、筋肉へ浸潤する腫瘍における IDRF 判定についての注意点をリストアップした。

② 化学療法による IDRF の変化

評価可能であった IDRF 陽性 15 例中、IDRF 陰性化群 (化学療法によって IDRF が陰性化) は 4 例のみで、それ以外には項目減少群 (IDRF は陰性化しなかったが陽性項目数は減少) 5 例、不変群 (陽性項目数に減少なし) 6 例であった。IDRF 陰性化例は腫瘍の体積比 (化学療法後体積/化学療法前体積) がいずれも 0.2 以下で IDRF が陰性化するには十分な腫瘍縮小効果が必要であった。また、IDRF 陰性化、項目減少に関わらず手術合併症を経験したことから、治療前の IDRF の評価が化学療法後の手術合併症を予測する上で重要であると考えられた。

③ IDRF 導入シミュレーション

自験例に IDRF を適用した場合、どの程度の症例において治療方針が変わるのかを検討した。IDRF 陽性で初期治療として亜全摘以上の手術を行った症例 (A 群) および IDRF 陰性で初期治療として化学療法を選択した症例 (B 群) を IDRF により治療方針が変わる症例とした。その結果、IDRF 導入により治療方針が変わる症例は 103 例中 16 例 (15.5%) であった。内訳は IDRF 陽性 28 例中 A 群 9 例 (32.1%)、IDRF 陰性 75 例中 B 群 7 例 (9.3%) で、IDRF 陽性例において高率に治療方針が変わると考えられた。実際の臨床経過を詳細に検討すると、IDRF 導入により術後合併症が回避できると予想されたのは 2 例であった。

D. 考察

1. 高リスク神経芽腫の外科治療

現在、高リスク神経芽腫に対し、積極的な手術がその予後に寄与しているかどうかは、以前より肯定的な意見³⁻⁵⁾と否定的な意見⁶⁻⁸⁾が混在している。しかしながら何れの報告も、可能な症例には腫瘍全摘を行うと

いうスタンスで行われた治療の後方視的検討によるもので、化学療法に良好に反応する腫瘍はその縮小効果も高く、手術により全摘される可能性が高くなり、その予後も良好であると考えられる。つまり全摘できる腫瘍は治療に対する反応が良好であるというバイアスがかかっていることになる。

今回の後方視的検討においても、統計学的な有意差はみられなかったものの、全摘症例の予後は、亜全摘や部分切除、生検のみの症例に比し予後良好である傾向を示した。また、再発なく生存の全例において亜全摘以上の切除が行われていたことから、前述のバイアスはあるものの、積極的切除は治癒を目指すうえで必要条件になる可能性がある。

しかしながら、再発症例の全例で遠隔転移を有していたことから、外科医が積極的切除を行う際に最も留意すべき点は、外科治療が全身治療に負の影響を及ぼさないようにすることである。特に induction therapy 中に行われる外科治療に問題が生じると、化学療法の中断につながり、このことが遠隔転移巣のコントロールに重大な不利益をもたらすと思われる。

手術合併症による全身治療への影響を回避する方法として、Hashii らの報告⁹⁾にあるように、短期間に強力な化学療法および幹細胞移植併用の大量化学療法を施行し、最後に外科療法を行ういわゆる「遅延局所療法」が選択肢のひとつと思われる。欧米では幹細胞移植併用大量化学療法の前に寛解状態になっていることが重要視されているが、原発巣を残したまま大量化学療法を行う Hashii らの治療成績が欧米のそれに遜色ないことから、遅延局所療法の妥当性

が示唆される結果であると考えられる。したがって、今回の検討結果は、JNBSG において計画されている高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法の手術時期における理論的根拠になる。

2. 低・中間リスク神経芽腫の外科治療
JNBSG低・中間リスクプロトコールにおいては、IDRF陽性例には初回手術で摘出を行わず生検に止め、化学療法を優先して安全に手術可能となるのを待つ原則とする。IDRF陰性例の初回手術およびIDRF陽性例化学療法後のsecond look手術においては、周囲臓器や腫瘍血管を極力温存し、原発巣の摘出のみを安全に行う。原則としてリンパ節郭清は行わず、stagingのためのサンプリングのみに止め、手術合併症を最小限にすることを奨励している。

しかしながら、自験例での検討では、IDRF導入により治療方針が変わる症例は103例中16例で、さらにIDRF導入により術後合併症が回避できると予想されたのは2例のみであった。これはこれまで行ってきたIDRFを用いない施設内tumor boardでの手術リスクの判断と、IDRFを用いた手術リスクの判断に大きな差がなかったと解釈することもできるが、反面、現在のIDRFだけで限局性神経芽腫の治療が大きく変化する可能性が少ないことを示している。

また、化学療法によるIDRF項目陰性化を目安に摘出術の時期を決定できる可能性も考えられたが、自験例での検討では、IDRF陰性化、項目減少にかかわらず、初回評価でIDRFを有した症例では一定の頻度で手術合併症が認められた。したがって、化学療法に反応して良好な腫瘍の縮小が得られたとしても、治療前にIDRF陽性であった症例に

対しては、慎重に外科療法を計画することが肝要である。

さらにドイツにおけるNB97研究においてIDRFを評価した報告のがあるが、手術リスク、全摘率とIDRFは相関があるものの、予後予測因子としてはIDRFよりもINSSのほうがより正確であるという結果であった。IDRFは術前病期分類、手術リスクの評価基準を国際的に統一するという点からその意義は大きく、今後国際的に汎用されていくと思われ、わが国でも国際基準に沿った正確な判定に対応できるようにする必要がある。しかしながら現在のIDRFの特徴と問題点を理解したうえで臨床に適用していくことが肝要である。このためにも、前方視的に症例を集積し、より正確な手術リスクを予測することができるように、洗練されたIDRF Ver. 2を追求していく必要がある。

この点で、今回、JNBSGにおいて新たにスタートした低および中間リスクプロトコールによって、IDRFの有用性と問題点について新たな知見が集積されることが期待される。低リスクプロトコールは正式名を「IDRFに基づき手術 時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」といい、神経芽腫低リスク群に対して、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRFに基づく手術適応決定の判断基準を推奨する治療を実施し、治療合併症の軽減を図りつつ、本邦における低リスク群の治療成績を前方視的に観察することを目的としている。中間リスクプロトコールは正式名を「IDRFに基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する第II相臨床試験」とする臨床試験となる。その目的は、COG分類で中

間リスクと判定された症例のうち本試験に適合すると判定された神経芽腫の患者を対象として、化学療法と手術療法の併用による治療法を施行し、標準的治療の確立を目指し、対象症例に対して低容量の術前化学療法かつ大量化学療法を併用しない治療計画により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることを目指すとしている。

予後因子の詳細な研究により、神経芽腫においてはかなり正確なリスク分類が可能になって来ている現在、低・中間リスクに分類される神経芽腫の予後は概ね良好であることから、治療合併症を最小限にすることを優先した外科治療が求められる。これまでの臨床研究では、それぞれの施設や外科医の判断で治療方針が決められていたが、JNBSG 低・中間リスクプロトコールでは、IDRF という国際的共通基準を用いることで施設間格差のない臨床研究が行えるメリットがある。さらにこれらの研究成果からIDRF をより正確で有用なものに改良していき、科学的根拠に基づいた、より患児の身体に優しい外科治療を構築していくことが求められている。

E. 結論

①高リスク神経芽腫の外科治療

遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の再発は、全例遠隔転移巣を含んでいたことから、幹細胞移植を含めた化学療法、すなわち全身治療をより効果的に行うことが治療成績向上のために必要であると思われた。手術による原発巣の全摘出は、再発なく生存している症例において必要条件と思われたが、十分条件ではなく、全身治療の効果を妨げないように計画することが重要である。