

JNBSG 運営委員会構成員(平成22年度)

【幹事会】

職 名	氏 名	所 属 施 設
会 長	池田 均	獨協医科大学越谷病院小児外科
副会長(幹事)	原 純一	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
幹 事	熊谷 昌明	国立成育医療研究センター固形腫瘍科
幹 事	田尻 達郎	九州大学病院小児外科
幹 事	中川原 章	千葉県がんセンター
幹 事	檜山 英三	広島大学小児外科
幹 事	麦島 秀雄	日本大学附属板橋病院小児科
運営委員長	原 純一 *	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

【運営委員】

選考区分	氏 名	所 属 施 設
北海道	小田 孝憲	北海道立子ども総合医療・療育センター
東北	菊田 敦	福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児部門
	土屋 滋	東北大学小児科
関東甲信越	熊谷 昌明 *	国立成育医療研究センター 固形腫瘍科
	池田 均 *	獨協医科大学越谷病院小児外科
	小川 淳	新潟県立がんセンター新潟病院小児科
	菊地 陽	帝京大学医学部附属病院小児科
	林 泰秀	群馬県立小児医療センター
	麦島 秀雄 *	日本大学附属板橋病院小児科
	中川原 章 *	千葉県がんセンター
	牧本 敦	国立がん研究センター中央病院小児科
	大喜多 肇	国立成育医療研究センター研究所
	福島 敬	筑波大学小児科
東海北陸	堀 浩樹	三重大学医学部附属病院小児科
	松本 公一	名古屋第一赤十字病院小児医療センター
	堀越 泰雄	静岡県立こども病院血液腫瘍科

近畿	福澤 正洋	大阪大学小児成育外科学
	小阪 嘉之	兵庫県立こども病院 血液腫瘍科
	細井 創	京都府立医科大学小児科
	原 純一 *	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
中国四国	檜山 英三 *	広島大学小児外科
	石井 榮一	愛媛大学医学部附属病院小児科
九州	田尻 達郎 *	九州大学病院小児外科
	末延 聡一	大分大学医学部小児科学講座
	松藤 凡	鹿児島大学病院小児外科
会長指名	永利 義久 *	埼玉県立小児医療センター小児科
	七野 浩之	日本大学附属板橋病院小児科
	家原 知子	京都府立医科大学小児科
	米田 光宏	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
	上條 岳彦	千葉県がんセンター研究局
	瀧本 哲也 *	国立成育医療研究センター臨床研究センター

【専門委員会】

職 名	氏 名	所 属 施 設
化学療法委員会委員長	熊谷 昌明 *	国立成育医療研究センター 固形腫瘍科
外科治療委員会委員長	田尻 達郎 *	九州大学病院小児外科
放射線治療委員会委員長	正木 英一	国立成育医療研究センター放射線診療部
中央病理診断委員会委員長	中澤 温子	国立成育医療研究センター病理診断部
分子生物学的診断委員会委員長	上條 岳彦 *	千葉県がんセンター研究局
統計委員会委員長	高橋 秀人	筑波大学大学院生命システム医学専攻 疫学
予後因子検討委員会委員長	中川原 章 *	千葉県がんセンター
プロトコール検討委員会	原 純一 *	大阪市立総合医療センター
研究支援委員会	瀧本 哲也 *	国立成育医療研究センター臨床研究センター
ホームページ委員会委員長	菊田 敦 *	福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児部門

【恒常委員会】

職 名	氏 名	所 属 施 設
倫理審査委員会委員長	永利 義久 *	埼玉県立小児医療センター小児科
効果安全性評価委員会委員長	武田 晃司	大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍センター
外部諮問委員会	未発足	

【各センター長、監事、事務局長他】

職 名	氏 名	所 属 施 設
検体センター長	中川原 章 *	千葉県がんセンター
データセンター長	瀧本 哲也 *	国立成育医療研究センター臨床研究センター
監 事	田中 丈夫	広島西医療センター
監 事	菱木 知郎	千葉大学小児外科
事務局長	福島 敬 *	筑波大学小児科

【名誉会員】

職 名	氏 名	所 属 施 設
初代会長	金子 道夫	筑波大学小児外科
初代副会長	杉本 徹	済生会滋賀県病院
国立成育医療センター名誉総長	秦 順一	常磐大学

以上

## JNBSG委員会構成

2011年1月24日現在

恒 常 委 員 会	倫理審査委員会	委員長：永利義久 埼玉県立小児医療センター 石田裕二 静岡県立静岡がんセンター小児科 栗原千絵子 医薬品開発支援機構 理事 張 光陽 がんの子どもを守る会 山中竹春 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 牧本 敦 国立がんセンター中央病院小児科医長
	効果安全性評価委員会	委員長：武田晃司 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍センター 細野亜古 国立がんセンター中央病院小児科 岡田昌史 筑波大学大学院生命システム医学専攻疫学分野
	外部諮問委員会 (未発足)	
専 門 委 員 会	化学療法委員会	委員長：熊谷昌明 国立成育医療研究センター 固形腫瘍科 委員：家原知子 京都府立医科大学小児科 今泉益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 菊田 敦 福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター 菊池 陽 帝京大学医学部附属病院小児科 小阪嘉之 兵庫県立こども病院血液腫瘍科 七野浩之 日本大学医学部附属板橋病院小児科 瀧本哲也 国立成育医療研究センター臨床研究センター 原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 松本公一 名古屋第一赤十字病院小児医療センター
	放射線治療委員会	委員長：正木英一 国立成育医療研究センター放射線診療部 副委員長：國枝悦夫 慶應義塾大学医学部放射線科 委員：角 美奈子 国立がんセンター中央病院放射線治療部 野崎美和子 獨協医科大学越谷病院放射線科 関根広 埼玉医大放射線科 副島俊典 兵庫県立がんセンター放射線科 淡河 恵津世 久留米大学病院放射線科 鹿間 直人 佐久総合病院放射線科 事務局 北村 正幸 国立成育医療研究センター放射線診療部

専門委員会	外科治療委員会	委員長：田尻達郎 副委員長：米田光宏 委員：黒田達夫 常盤和明 菱木知郎 連 利博	九州大学病院小児外科 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 国立成育医療研究センター外科 舞鶴医療センター小児外科 千葉大学医学部附属病院小児外科 茨城県立こども病院小児外科
	中央病理診断委員会	委員長：中澤温子 委員：田中祐吉 北條 洋 大喜多肇 オブザーバー：岡松千都子	国立成育医療研究センター病理診断科 神奈川県立こども医療センター病理科 福島県立医科大学病理病態診断学講座 国立成育医療研究センター研究所 東海大学病理学教室
	分子生物学的診断委員会	委員長：上條岳彦 委員：金子安比古 林 泰秀 田中丈夫 大平美紀	千葉県がんセンター研究局 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 国立病院機構広島西医療センター 千葉県がんセンター研究局
	統計委員会	委員長：高橋秀人 委員：赤澤宏平 樋之津史郎	筑波大学大学院生命システム医学専攻疫学分野 新潟大学医歯学総合病院 医療情報部 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻
	予後因子検討委員会	委員長：中川原章 副委員長：家原知子 委員：熊谷昌明 檜山英三 中澤温子 石井榮一 滝田順子 大羽成征 上條岳彦	千葉県がんセンター 京都府立医科大学小児科 国立成育医療研究センター 固形腫瘍科 広島大学小児外科 国立成育医療研究センター病理診断科 愛媛大学医学部小児科 東京大学医学部小児科 京都大学大学院情報学 千葉県がんセンター研究局

専門委員会	プロトコール検討委員会 コアメンバー: 低・中間リスク作業部会 アドバイザー:	委員長: 原 純一 委員: 麦島秀雄 田尻達郎 正木英一 家原知子 田尻達郎 連 利博 常盤和明 菊地 陽 菊田 敦 北村正幸 米田光宏 金川公夫 岩中 督	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 日本大学板橋病院小児科 九州大学病院小児外科 国立成育医療研究センター放射線診療部 京都府立医科大学小児科 九州大学小児外科 茨城県立こども病院小児外科 舞鶴医療センター小児外科 帝京大学医学部附属病院小児科 福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター 国立成育医療研究センター放射線診療部 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 あいち小児保健医療総合センター放射線科 東京大学小児外科
	高リスク作業部会	原 純一 七野浩之 熊谷昌明 松本公一 黒田達夫 菱木知郎 副島俊典	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 日本大学医学部附属板橋病院小児科 国立成育医療研究センター 固形腫瘍科 名古屋第一赤十字病院小児医療センター 国立成育医療研究センター外科 千葉大学小児外科 兵庫県立がんセンター放射線科
	研究支援委員会	委員長: 瀧本哲也 委員: 鈴木 信 小林千恵	国立成育医療研究センター臨床研究センター 獨協医科大学越谷病院小児外科 筑波大学小児科
	ホームページ委員会	委員長: 菊田 敦 委員: 菱木知郎 松本公一	福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター 千葉大学小児外科 名古屋第一赤十字病院小児医療センター

## 進行神経芽腫に対する末梢血幹細胞採取前化学療法としての ICE 療法の検討

分担研究者 松本 公一 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科部長

[研究要旨] 進行神経芽腫に対する末梢血幹細胞採取前化学療法としての ICE 療法の効果を評価する事を目的とした。名古屋第一赤十字病院にて診断した進行神経芽腫のうち、初回治療として ICE 療法を施行した 17 例を対象とした。17 例中 10 例で、ICE 療法後に PBSC を採取することが可能であった。採取は ICE 療法終了後 16.6 日（11-19 日）、中央値 2 日間（2-3 日間）で行われ、採取 CD34+細胞数は中央値  $2.99 \pm 6.64 \times 10^6/\text{kg}$  であった。17 例中 7 例で ICE による PBSC 採取は行われなかった。7 例中 1 例は自家骨髄を採取し、6 例は IE 療法（IFO+VP16）を施行することで十分量の PBSC 採取が可能であった。IE 療法終了後中央値 12.3 日（9-15 日）、中央値 1 日間（1-2 日間）で行われた。IE 療法による採取 CD34+細胞数は  $3.45 \pm 2.45 \times 10^6/\text{kg}$  であり、ICE 療法と比較して有意差はなかった。しかし、遅延局所療法で 3 コース目に ICE 療法を行った症例では、IE 療法と比較して、有意に多く CD34+細胞採取が可能であった。今回 ICE 療法により PBSC 採取が可能であった進行神経芽腫症例は 59% に留まったが、IE 療法を併用することで、94% の症例で自家末梢血幹細胞を採取することが可能であった。CD34+細胞の採取効率は ICE 療法よりも IE 療法の方が高いことが示されたが、治療後 3 コース目に ICE 療法後に採取することで、IE 療法後よりも有意に多い量の CD34+細胞を採取できる可能性が示唆された。今後の高リスク神経芽腫治療の末梢血幹細胞採取のタイミングを決定する根拠とすることができた。

### A. 研究目的

高リスク神経芽腫の次期治療戦略として、寛解導入療法に ICE 療法を組み込むことで、治療成績の向上を計画している。名古屋第一赤十字病院では、1999 年から東海小児がん研究会神経芽腫委員会プロトコールに従って、ICE 療法による PBSC 採取を行ってきた。今回、ICE 療法で十分量の造血幹細胞を採取可能かどうかについて、検討を行った。

### B. 研究方法

1999 年から 2010 年までに、名古屋第一赤十字

病院にて診断した進行神経芽腫に対して、初回治療（2 例は再発症例）として ICE 療法を施行した 17 例を対象とした。

初回寛解導入としては、05A3 プロトコールを 2 コース、ICE 療法を 1 コース施行した後に、腫瘍摘出を行い、4 コース目の ICE 療法の後に G-CSF の投与を行い、末梢血幹細胞を採取した。ICE 療法としては、CBDCA 500mg/m<sup>2</sup>x1 (day1), IFO 3g/m<sup>2</sup>x3(day2-4), VP16 150mg /m<sup>2</sup> x3 (day2-4) を用い、IE 療法としては、同量の IFO, VP16 を 1-3 日間使用した。

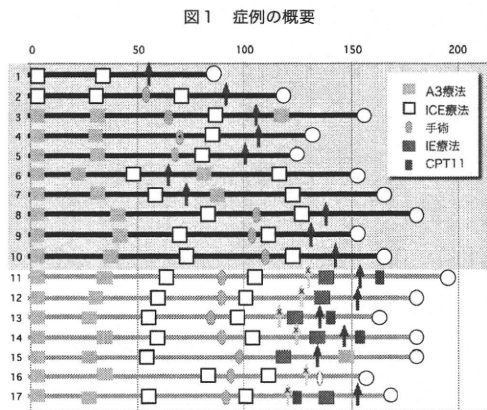
採取機器は FRESENIUS-AS104（2005 年 12 月か

らはCOM. TEC)を用い、処理血液量は200〜300 ml/kgとした。採取できなかった症例に対しては、その後IE療法を行い、同様の方法で末梢血幹細胞を採取した。

17例は、中央値3.8歳 (1.0〜7.4歳)、男女比は9例:8例であった。原発巣は副腎11例、後腹膜5例、後縦隔1例で、初発15例、再発2例であった。

### C. 研究結果

対象の17例中10例に対して、ICE療法後に計22回の末梢血幹細胞採取を行った(図1)。初回化学療法から採取までの期間は、中央値133日(55〜153日)であった。



ICE療法で採取できなかった7例のうち、1例は幹細胞採取中にショック状態となり血圧が低下したため採取を中断し、その後自家骨髄を採取して大量療法後のレスキューに用いた。1例はICE療法に採取したが十分量の幹細胞が得られなかった。3例は採取する前に十分量の幹細胞採取ができなことが予想されたため、採取を行わなかった。1例はICE療法後に胸水貯留のため、採取を断念した。以上の5例に、当初からIE療法を計画的に行った1例を加えた計6例で、IE療法施行後に計8回の幹細胞採取を行った。

ICE療法後の白血球回復はG-CSFの使用により、速やかであり、中央値17.5日(9〜18日)で採取を行った(図2)。

図2 ICE療法後のWBC推移

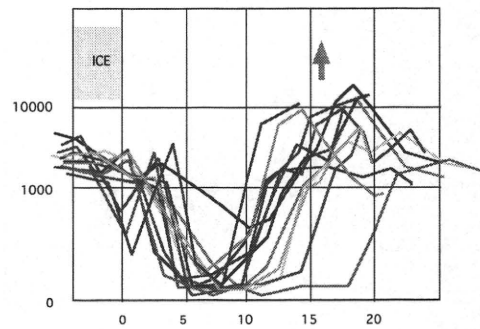
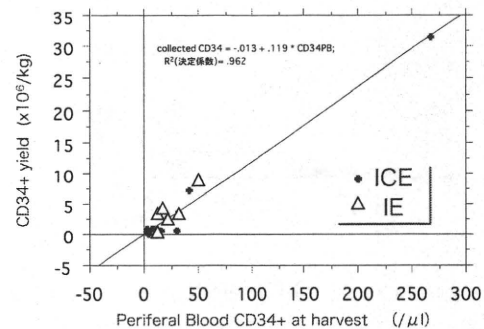


図3に示すように、採取当日の末梢血CD34陽性細胞数と、採取総CD34陽性細胞数と正の相関を示した。そのため、当院では採取当日に末梢血のCD34陽性細胞数を測定し、十分量のCD34陽性細胞が採取できることを確認した上で、採取に踏み切ることにしている。

図3 末梢血中CD34+細胞と採取CD34+細胞の相関

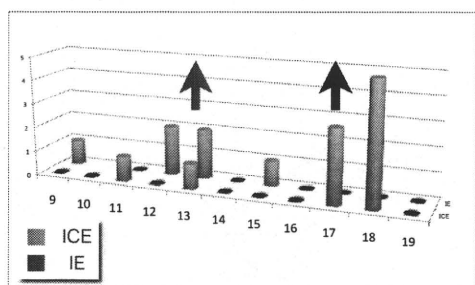


採取までの期間は、ICE療法の10例で治療開始から平均 $16.6 \pm 2.5$ 日であり、IE療法の6例の平均 $12.3 \pm 2.0$ 日と比較して、有意にIE療法後の方が早く末梢血幹細胞を採取できることが示された( $p=0.0035$ ) (図4)。採取CD34細胞数は、ICE療法で平均 $2.99 \pm 6.64 \times 10^6/\text{kg}$ 、IE療法で平均 $3.45 \pm 2.45 \times 10^6/\text{kg}$ であり有意差を認めなかった( $p=0.85$ )。

しかし、このICE療法群を、局所遅延プロトコール3コース目の採取2例とそれ以外の8例に分

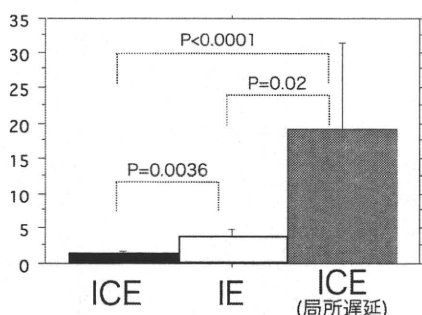


図4 末梢血幹細胞採取までの日数



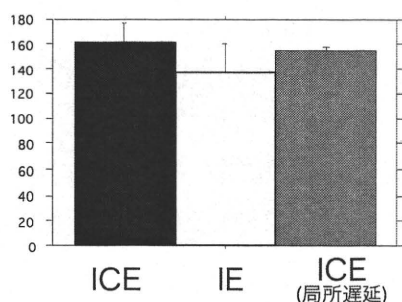
けて、再度検討したところ、3コース目採取の2例は、 $19.25 \pm 12.2 \times 10^6/\text{kg}$ 、それ以外の8例は、 $1.43 \pm 0.37 \times 10^6/\text{kg}$ であり、IE療法と比較しても有意差を認めた(図5)。

図5 治療レジメン別CD34+採取量比較



この理由について、遅延局所療法を行うことで、腎臓摘出を回避でき、腎障害を来さないうちに幹細胞を採取することのできる可能性を考え、クレアチニンクリアランスを各群で比較したが、有意差を認めなかった(図6)。

図6 治療レジメン別クレアチニンクリアランス比較



#### D. 考察

進行神経芽腫に対する寛解導入療法としては、CDDP、CBDCA、VP-16、DXR、THP、VCR、CPA、IFOのうちから2~5種類の薬剤を選択し組み合わせる多剤併用療法が一般的であり、CDDP、THP、VCR、CPAの4剤併用レジメンに、ICE療法を組み合わせた骨格は、世界的に標準的な治療骨格と考えられる。

2006年に開始された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(以下JNBSG標準的試験)では、CDDP、THP、VCR、CPAの4剤併用レジメンのみによる骨格であった。このJNBSG標準的試験には、50例の症例登録があり、治療終了症例が13例、治療中止症例が25例であり、この治療中止症例25例のうち少なくとも7例は、大量化学療法施行前に腫瘍の増大ないし不十分な治療反応性によりプロトコール治療中止に至った症例であった。薬剤耐性の面からは、同じ化学療法の繰り返しよりも、異なる薬剤の組み合わせを用いた方が、上記のような大量化学療法施行前の腫瘍増大症例に対しては、有用である可能性があると考えられる。CDDP、THP、VCR、CPAの4剤併用レジメンに、ICE療法を組み合わせる次期治療研究では、JNBSG標準的試験よりも高い寛解導入率の得られる可能性がある。

ICE療法を進行神経芽腫のフロントライン治療として行った報告は少ないが、イタリアの報告では16例中15例に反応が認められたと報告している(Donfrancesco Acta Paediatr Suppl. 2004 May;93(445):6-11.)。韓国のSungらは、CDDP+DXR+VP16+CPAとICE療法を交互に行う寛解導入療法を計9-10コース行い、タンデム自家造血幹細胞移植を行っている。大量療法直前のCR/VGPR率はCDDP+DXR+VP16+CPA単独療法を含めて、84.6%(54/62例)と高いものになっている。

ICE 療法 (IFO+CBDCA+VP16) は悪性リンパ腫において、自家末梢血幹細胞を採取する有効な方法として確立しているが、進行神経芽腫における有効な化学療法としては確立されていない。

今回、ICE 療法により、必要十分量の末梢血幹細胞を採取することが可能であることが示され、治療効果とともに幹細胞採取レジメンとしても有効な化学療法であることが示された。とりわけ、ICE 療法を局所遅延療法に組み合わせた場合、幹細胞採取効率が最も高くなることが示され、次期高リスク治療戦略としての妥当性を裏打ちするものと考えられた。

#### E. 結論

高リスク神経芽腫の寛解導入療法にICE療法を組み込むことで、必要十分量の造血幹細胞を採取することが可能であった。ICE療法で採取できなかった症例も、その後のIE療法により、十分量の採取が可能であり、かつ採取効率はIE療法の方が高いことがわかった。しかし、ICE療法を治療早期の3コース後に採取することが、最も採取効率が高いことが示され、今後の高リスク神経芽腫治療の末梢血幹細胞採取のタイミングを決定する根拠とすることができた。

#### F. 学会発表・論文発表

1) 松本公一、坂口大俊、成田敦、吉田奈央、加藤剛二：進行神経芽腫に対する末梢血幹細胞採取前化学療法としてのICE療法の効果

第26回日本小児がん学会 大阪 2010年12月17日～19日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

低・中間リスク群臨床試験

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

分担研究者 田尻達郎 九州大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨

日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）における神経芽腫の低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、手術前の画像診断によって腫瘍摘出に対するRisk Factorを判定するImage Defined Risk Factors (IDRF)を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指す。平成22年9月1日より低リスク群に対する観察研究の登録を開始した。

A. 研究目的

JNBSG における・中間リスク群における外科治療ガイドラインの確立と Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入した安全な画一した外科手術の確立

B. 研究方法

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

C. 研究結果

1) IDRF に関して

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

片側腫瘍が、2つの体幹区内に進展している。

（頸部-胸部、胸部-腹部、腹部-骨盤部）

(1) 頸部：

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

(2) 頸・胸部接合部：

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

(3) 胸部：

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

(4) 胸腹部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

(5) 腹部・骨盤部：

- ① 腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。
- ② 腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。

- ③ 腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸管膜動脈の根部を巻き込んでいる。
  - ④ 腫瘍が腎実質に浸潤している。
  - ⑤ 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。
  - ⑥ 腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。
  - ⑦ 骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。
- (6) ダンベル型腫瘍：
- ① どの部位であっても神経症状を伴うダンベル腫瘍であれば IDRF あり。
  - ② 症状のないダンベル腫瘍は記載のみに留め、IDRF とはしない。
- (7) 周囲臓器への直接浸潤：
- ① 心嚢、横隔膜、腎、肝、十二指腸、膵、腸間膜。
- (8) 以下の項目については、記載されるべきだが、IDRF とは見なさない。
- ① 多中心性腫瘍
  - ② 胸水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）
  - ③ 腹水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）

## 2) 低・中間リスク群外科治療ガイドライン

本研究（低リスク群は観察研究、中間リスク群は臨床試験）においては、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。限局性神経芽腫に対して、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、外科関連合併症が増加するとの報告がなされ、一定の基準により画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価項目として Image Defined Risk Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されつつある。本研究においても、IDRF に基づいて初期手術の適応を判定することとする。従って、全症例において、初期手術前に造影 CT ま

たは MRI を撮影し、施設の外科医、放射線科医による IDRF の判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定する。また、施設において IDRF の判定が困難な症例に関しては、コンサルトシステムに相談を行う。

### 1 初期手術適応について

#### (1) 一期的手術

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

#### (2) 生検

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

### 2 一期的初期手術ガイドライン：

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

#### (1) 副腎、後腹膜原発

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

#### (2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。
- ② また、椎弓切除は原則的には行わない。（後腹膜原発の場合も同様とする）
- ③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常 72 時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

### (3) 頸部

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

### (4) 仙骨前

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

### (5) リンパ節の郭清

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

## 3 生検ガイドライン：

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

## 4 Second look operation 適応について

限局性神経芽腫（stage3）に対して

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

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

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

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

## D. 考察

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

1. IDRF の判定に関するコンサルトシステムを放射線科医と検討する。

## E. 結論

JNBSG における低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、IDRF を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指した。

平成22年9月1日より低リスク群に対する観察研究（DRF (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）の登録を開始した。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 知的財産権の出願、登録状況

### 1. 論文発表

1) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T: Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. J Pediatr Surg 45:2312-2316, 2010

2) Souzaki R, Tajiri T, Kinoshita Y, Tanaka S, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T : The hedgehog signaling in neuroblastoma differentiation. J Pediatr Surg 45:2299-2304, 2010

3) Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T: The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma. Pediatr Surg Int 27:231-236, 2010

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願、登録状況

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究  
(H22-がん臨床-一般-041)

分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験  
「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」について  
分担研究者 七野浩之 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

### 研究要旨

我々は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発するために、平成17年度より臨床研究を立案し、遠隔臓器転移を有する1歳以上の進行神経芽腫患者の予後を改善するために企画された治療法である「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」を平成22年度まで行った。この研究の結果を受けて、同様の治療計画をさらに全国多施設に対象を拡大した新規臨床研究を企画立案し臨床試験を開始した。

すなわち、「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」を準備し開始した。平成22年度には臨床研究計画書の立案・起草、新規データセンターの体制整備、全国多施設を招聘しての臨床研究案提示、参加同意取得を行った。また日本小児がん学会臨床研究審査委員会に研究審査申請し、多施設共同研究として臨床研究を行うことの承認を23年1月26日に得た。その後全国の参加希望施設に周知し、臨床研究を開始した。各施設では施設の臨床研究審査・承認が開始され、現時点で3施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。今後約100施設での承認を取得し、登録期間3年間、観察期間3年間、合計6年間の臨床研究を行う。

### 分担研究者

臨床試験研究事務局長：七野浩之  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
助教

### 研究協力者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
教授

その他の研究協力者については本文中に示す。

発腫瘍を切除することが不適格であると判断される180日以上18歳0日以下の神経芽腫患者の予後を改善するための治療計画、すなわち寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法(自家造血幹細胞移植を併用)を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより化学療法の時間強度と全体の治療強度を増す治療計画の安全性と有効性を評価することを目的とする。

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

## A. 研究の目的・背景：

### 1. 目的

アメリカ Children's Oncology Group (COG)  
リスク分類で高リスクと判定されかつ診断時原

### 2. 背景

2.1 対象疾患

神経芽腫は、脳腫瘍を除く小児悪性固形腫瘍の中では最も多く発生する。その生命予後は世界で最も良好な3年無増悪生存割合でも40%台に過ぎず、またその急性毒性や晩期障害も重篤である。

### 2.1.1 神経芽腫の病態生理

#### ①起源

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

#### ②病態

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

#### ③リスク因子

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

### 2.1.2 神経芽腫患者発生頻度

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

## 2.2 対象に対する標準治療

### 2.2.1 現在の標準的治療

現在日米欧では、初発時には腫瘍の大きさや位置する場所の特徴から原発巣を一次的に全摘出できる症例はほとんどなく、また骨・骨髄転移例がほとんどのため速やかに全身化学療法を開始することが必要であるという点で意見が一致している。初回手術は診断目的の生検に留められ、迅速に寛解導入化学療法が開始される。寛解導入療

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

### 2.2.2 寛解導入化学療法

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

### 2.2.3 大量化学療法

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



群の比較による第III相無作為割付比較試験の結果、非骨髄破壊的化学療法群の3年EFSが31%(95% CI 23-39)に対し、MEC群では47%(95% CI 38-55)で有意(p=0.0221)に優れていた。これらの結果より、地固め療法では造血幹細胞移植を併用した骨髄破壊的大量化学療法(通常はMEC療法)が通常化学療法の繰り返しより有意に有効であることが明らかとなった。

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

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

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

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

## 2.2.4 外科療法

### ①施行時期の問題

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

### ②腫瘍の切除度合の問題

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

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

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

### 2.2.5 放射線療法

高リスク神経芽腫に対しては、腫瘍巣に対する術後照射と骨転移部への放射線治療 15~30 Gy を局所療法として採用することにより局所制御率が高まった。

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

1990年代になり、大量化学療法を用いるようになると、術後残存腫瘍および骨転移部へ10Gy/5分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提とした TBI (12Gy/6分割) を行うことにより予後がさらに改善された。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射20Gy以上では局所再発率が10%であった。また、術後照射10Gyのみでは局所再発率が52%と高く、TBIを10Gy加えることにより局所再発率が22%と下がることも明らかとなった。

「2.2.3 大量化学療法」に述べたように、最近ではTBIを用いない大量化学療法が選択される傾向にあるが、大量化学療法への影響を避けるため、放射線治療は末梢血幹細胞移植療法後に行われることが多い。アメリカのCOG研究では、照射野として化学療法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、腫瘍巣に1cmマージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾側1.5cm、側方1cmマージンを設けたCTV、さらに0.5cmマージンを設けたPTVにて21Gy/14分割 (肉眼的残存腫瘍には9Gyブースト照射) を行っている。13-cis-RAの維持療法をすることにより、2年期待局所再発率を7%に落とすことが出来ている。

化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射では、電子線エネルギー6MeV 10~12Gyで顕微鏡的残存腫瘍は制御されている。

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

### 2.2.6 後治療

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

## B 研究方法

先行する臨床研究を多施設に拡大するために

種々の臨床研究データおよび文献学的考察を行い臨床研究計画の再検討を行った。

#### 1. 臨床研究計画の再検討

先行する「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」をより安全に多施設で臨床試験が行うことができるように、安全性に重視して臨床研究計画の見直しを行った。

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

###### ①臨床試験開始から登録終了までの経緯

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

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

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

###### ③大量化学療法についての早期安全性の評価

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

###### ④MECの変更について

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

###### ⑤MECの治療関連死割合

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

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

#### ⑥MECの変更根拠

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

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

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

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

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