

C. 研究結果

臨床研究計画の再検討を行った結果、以下のような治療計画を立案した。

1. 化学療法

CPA/VCR/THP/CDDP からなる寛解導入化学療法を計 5 コース行い、その後に自家造血幹細胞移植を併用した。

L-PAM/VP-16/CBDCA からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後に外科療法及び放射線療法を行う。

1.1 プロトコール治療と取り決め

プロトコール治療の概要

図のごとく以下の(1)～(6)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として 05A1 療法を 1 コース施行する。
- (2) 引き続いて寛解導入化学療法として 05A3 療法を 4 コース繰り返す。
- (3) 寛解導入化学療法第 3～4 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家末梢血幹細胞採取を施行する。
- (4) 寛解導入療法終了後、大量化学療法 (MEC 療法) + 自家造血幹細胞移植療法 (自家 SCT) を施行する。
- (5) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。
- (6) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

1.2 寛解導入化学療法 (05A1 療法と 05A3 療法)

以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける寛解導入療法を行う。
4 週 (28 日) ごとに定期的に繰り返す。
初回第 0 週は 05A1 療法を、その後の 4 回

(第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) は 05A3 療法を繰り返す。

《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1, 200 mg/m²/日

第 1 日 点滴静注

ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m²/日

第 1 日 静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン (THP) 40 mg/m²/日

第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

シスプラチン (CDDP) 20 mg/m²/日

第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1, 200 mg/m²/日

第 1, 2 日 点滴静注

ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m²/日

第 1 日 静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン (THP) 40 mg/m²/日

第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

シスプラチン (CDDP) 20 mg/m²/日

第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

末梢血幹細胞または自家骨髄の採取
採取時期と末梢血幹細胞動員

上記寛解導入化学療法第 3 コースめまたは第 4 コースめなどの化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中への動員のための用法用量で規定された方法で G-CSF (レノグラスチム : 10 μg/kg/日またはフィルグラスチム : 400 μg/m²/日) の連日皮下注射 (乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な

場合、静脈注射も可)により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応
末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。CD34 陽性細胞数の合計が 2×10^6 /kg 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる方法で対処を行う。

1.3 大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法

MEC 療法と造血幹細胞輸注

以下の薬剤投与計画を 09MEC 療法と名づける。詳細な投与量と投与方法は「7.4.3 薬剤の投与量・投与方法」を参照すること。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

《09MEC 療法》

メルファラン(L-PAM) 100mg/m²/日
第-9、-8 の 2 日 静注 or 点滴静注
エトポシド(VP-16) 200mg/m²/日
第-7~-4 の 4 日 点滴静注
カルボプラチン(CBDCA) 400 mg/m²/日
第-7~-4 の 4 日 24 時間持続点滴静注

2. 原発巣の摘出

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。

また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

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。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。

(1) 副腎、後腹膜原発

① 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

② 機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。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続行し、腎温存に努める。

③ 広範な腎実質浸潤がある場合には、腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合は、腎を温存して、できるだけ腫瘍切除を行う。

④ 腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合は、腫瘍被膜内切除にて血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。

⑤ 脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動

静脈を巻き込んでいる場合、5才以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5才未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

(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、合併症を避ける。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)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。

② 横隔膜は、できるだけ温存するが、activeな浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(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できるだけ腫瘍の切除を行う。

② 気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺にactiveな浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(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できるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。

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ないものとする。

(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) 2.0 cm以上のリンパ節の腫大したリンパ節が手術時にない場合、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。

3. 放射線療法ガイドライン ガイドラインを作成した。

4. 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、以下の研究事務局に問い合わせること。

研究事務局

(プロトコール全般、寛解導入化学療法、大量化学療法・自家造血幹細胞採取)

七野浩之 日本大学医学部小児科
外科療法研究事務局(外科療法)

田尻 達郎 九州大学病院小児外科
放射線療法研究事務局(放射線療法)

正木 英一 国立成育医療センター放射線診療部

線量分布や物理学的疑問の問い合わせ先
國枝 悦夫 慶応義塾放射線科学教室

5. 統計学的事項

予定登録数・登録期間・追跡期間

日本では、2006年時点でのCOGリスク分類で高リスクに分類される1歳以上の神経芽腫患者は年間30~50人発生していると推測される。一方1歳未満のMYCN増幅患者は年間に1人程度と推測される。このうちの7割の患者が本試験に登録が見込めると仮定すると、年間21~35人の計算となり、このことから、3年間では63~105例の登録が可能であると考えられる。

以上より、予定登録数は3年間で66例、と規定する。なお3年間の登録数が66例に満たない場合は、66例に達するまで症例登録を継続することとする。

登録期間：3年。観察期間：3年。総研究期間：6年。

有効性の中間解析については、登録途中で、予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する(無効中止する)目的で、登録期間中に1回の中間解析を行う。ただし、有効中止はしない。中間解析は不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数(30例)に達した時点で行う。

セカンダリー エンドポイントの一つである「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)における奏効割合」を用いて、試験中止の判断を行うための解析を行う。また、「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)までのプロトコール治療中止症例割合」も試験中止の判断に用いる。自家造血幹細胞移植後(すなわち局所療法まで)のプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予測され、これは有効性を反映すると考えるためである。

6. 倫理的事項

1) 患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

2) プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

3) 健康被害補償

本臨床試験は厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定された介入研究に該当する。平成21年4月1日から見直された臨床研究に関する倫理指針によると、介入研究においては、過失責任がない場合でも、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするための補償措置を行うかどうかを規定するように求められている。

一般に、臨床試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合、医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償されることがある。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであるが、対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑みた場合、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される一方、本試験で用いられる抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品である。

すなわち本臨床試験は、重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤を多数使用するものであり、元来、補償保険の概念に馴染まないと考えられる。また、現時点では、損害賠償保険会社では抗がん剤や血液製剤あるいは免疫抑制剤等を使用した場合の損害については支払いの対象とならないとしており、実際の運用上も補償保険の契約を結ぶことはできない状況である。

このような場合には、過失責任がない場合の被験者保護については、実際の医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完することが可能と考えられると厚生労働省指針でも解説されており、本試験でもこの考え方を採択する。

すなわち、本試験の実施中に何らかの

健康被害が発生した場合には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段として講じることとし、薬剤による健康被害や過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行わない。なお、本試験では金銭的な医療費の補助や報酬は無い。本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、各自が医師賠償責任保険に加入することが望ましい。

7. 研究協力者

1) 研究グループ

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」
池田均班

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）

2) グループ代表者・事務局長

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）主任研究者：池田均
独協医科大学越谷病院小児外科
JNBSG 会長：池田均

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

JNBSG 運営委員長：原純一
大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科

JNBSG 事務局長： 福島 敬
筑波大学大学院疾患制御医学専攻小児科

3) 本臨床試験の研究代表者と研究事務局

研究代表者：麦島秀雄
日本大学医学部小児科
研究事務局長：七野浩之
日本大学医学部小児科

4) 放射線療法研究事務局

正木 英一
国立成育医療センター 放射線診療部

5) 外科療法研究事務局

田尻 達郎
京都府立医科大学小児外科

6) 中央病理診断事務局

藤本 純一郎
国立成育医療センター研究所 副所長
中澤 温子
国立成育医療センター 臨床検査部病理診断科

7) 中央病理診断委員

中澤 温子：国立成育医療センター
田中 祐吉：神奈川県立こども医療センター
北條 洋：福島県立医科大学

8) 中央分子生物学的診断事務局

中川原 章
上條岳彦
千葉県がんセンター研究所

9) 統計解析

高橋 秀人
筑波大学大学院総合科学研究科 生命システム医学専攻疫学分野

10) データセンター

JNBSG データセンター

データセンター長 : 瀧本 哲也
成育医療臨床研究センター多施設臨床
研究支援部門

8. 日本小児がん学会臨床研究審査委員会審査

日本小児がん学会臨床研究審査委員会に申請し審査を受け、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。これを受け全国の参加希望施設に周知し、各施設における臨床研究審査を開始するように依頼した。2012年2月20日時点では33施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。

札幌北楡病院
弘前大学医学部附属病院
福島県立医科大学附属病院
茨城県立こども病院
筑波大学医学部附属病院
群馬大学医学部附属病院
聖路加国際病院
東京都立小児総合医療センター
日本大学医学部附属板橋病院
静岡県立こども病院
京都大学医学部附属病院
神戸大学医学部附属病院
兵庫医科大学病院
川崎医科大学附属病院
大分大学医学部附属病院
福岡大学病院
北海道立こども総合医療・療育センター
山形大学医学部附属病院
群馬県立小児医療センター
順天堂大学医学部附属順天堂医院
帝京大学医学部附属病院
獨協医科大学とちぎ子ども医療センター
長野県立こども病院
岐阜大学医学部附属病院北野病院

京都府立医科大学
近畿大学医学部奈良病院
滋賀医科大学医学部附属病院
兵庫県立こども病院
島根大学医学部附属病院
熊本赤十字病院
宮崎大学医学部附属病院

今後約100施設程の施設で承認を得、臨床試験を行う計画である。

D. 考察

種々のデータをもとに慎重に検討を重ね、より安全性を確保できる臨床研究計画書の起草を行い、日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を得ることができた。

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、現時点では33施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。

E. 結論

今後臨床研究の進行に伴い、各種データを集積し、高リスク神経芽腫の予後改善を図ることができる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugito K, Furuya T, Kaneda H, Masuko T, Ohashi K, Inoue M, Ikeda T, Koshinaga T, Yagasaki H, Mugishima H, Maebayashi T: Application of high-dose rate ⁶⁰Co remote after loading system for local recurrent

neuroblastoma. J Ped Surg
46:E25-E28, 2011.

2. 七野浩之, 谷ヶ崎博, 陳基明, 麦島秀雄 : 小児の固形腫瘍. 眼科 53: 909-916, 2011.
3. 七野浩之 : 神経芽腫高リスク群に対する J N B S G 臨床試験. 小児外科 43 : 1184-1189, 2011.

2. 学会発表

1. 七野浩之, 谷ヶ崎博, 大熊啓嗣, 西川英里, 平井麻衣子, 加藤麻衣子, 鈴木孝, 陳基明, 麦島秀雄 : 難治性神経芽腫に対する長期間化学療法を試み. 第 114 回日本小児科学会, 東京, 2011. 8.
2. 七野浩之, 麦島秀雄, 菊地陽, 小阪嘉之, 土屋滋, 浅見恵子, 杉本徹, 金子道夫, 瀧本哲也, 牧本敦, 高橋秀人, 中澤温子, 秦順一, 田尻達郎, 正木英一, 中川原章, 福島敬, 原純一, 池田均 : 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. 第 53 回日本小児血液・がん学会, 群馬, 2011. 11. 27
3. 谷ヶ崎博, 加藤麻衣子, 西川英里, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄 : M I B G 治療後に臍帯血移植を行った再発神経芽腫の 1 男児例. 第 53 回日本小児血液・がん学会, 群馬, 2011. 11. 27

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

小児がん臨床試験を遂行する上で、局所療法としての放射線治療が重要な位置にあることは論を待たない。しかし、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）はごく僅かである。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およびその修正を行い、神経芽腫に対する放射線治療を精度良く行うことを目指した。

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。2007 年 3 月開始され 2009 年 2 月登録終了した「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」の放射線治療ガイドラインの記載を、2011 年 5 月登録開始された「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」に適合するように改めるべく、JNBSG 放射線治療ガイドライン修正を行い、ガイドライン遵守ができる判りやすい内容とすることを研究目的とした。

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。そ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に放射線治療ガイドラインが必要である。従来行われてきた超大量化学療法前の手術療法に合わせた放射線治療ガイドラインを、新たな JNBSG 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」である局所療法全てを超大量化学療法後に行う臨床試験に合わせるため、その修正を行い、ガイドライン遵守が容易となる内容とする。

（倫理面への配慮）

日本神経芽腫研究グループ放射線治療ガイドライン修正のみであるので個人情報を取り扱わない。

C. 研究結果

進行神経芽腫放射線治療を歴史的に見ると、1980 年代、骨髄破壊的的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 ADR、CPM、CDP、VM-26(あるいは VP16)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)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 1)。

1990 年代になり、骨髄破壊的的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 1000cGy/5 分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提とした TBI (1200cGy/6 分割)を行うことにより予後が改善された 2)。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射 21Gy では局所再発率が 10%であった 3)。しかし、

術後照射 10Gy のみでは局所再発率が 52%と高く、TBI 10Gy 加わることにより局所再発率が 22%と下がることが明らかとなった 4)。最近では、遅延一期的手術に引き続き、TBI を用いない骨髄破壊的化学療法後の末梢血幹細胞移植療法を行うプロトコールが提案されている。その時に用いられる術後放射線治療は骨髄破壊的化学療法の影響を避けるため、末梢血幹細胞移植療法後に行われることとなり、さらに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) を行う。13-cis-retinoic acid にて維持療法とすることにより進行神経芽腫であっても 2 年期待局所再発率を 7%に落とすことが出来ている 5)。

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%と高く 6)、転移局所へ多分割照射 21Gy/14 分割/7 日間が 7.7%と局所再発率を下げる事が可能となった 3)。

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」における JNBSG 進行神経芽腫放射線治療ガイドラインとしてアメリカの COG 臨床試験結果 5)を参考にした。アメリカの COG 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。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。

2011 年度日本放射線腫瘍学会小児放射線治療委員会構成員が変更になったのを受けて、新たな JNBSG 放射線治療委員会委員を選定した。

委員長

正木英一 (国立成育医療研究センター)

副委員長

國枝悦夫 (東海大学病院)

委員

淡河恵津世 (久留米大学病院)

鹿間直人 (埼玉医科大学国際医療センター)

角美奈子 (国立がん研究センター中央病院)

関根広 (東京慈恵会医科大学第三病院)

野崎美和子 (獨協医科大学越谷病院)

副島俊典 (兵庫県立がんセンター)

事務局

北村正幸 (国立成育医療研究センター)

この新たな委員会にて、「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」の放射線治療ガイドライン修正を行った。先の「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」から既に 5 年を経過していることもあり、現状に即しての修正・変更が必要との認識を全員が持ち、会議を重ねた。

線量校正に関して、平成 16 年からは日本医学放射線学会の事業ではなく、医用原子力技術研究振興財団に移行されている

旧放射線治療ガイドラインは 3 次元治療計画が普及していない時期のものであるため、3 次元治療計画に合わせた文言修正が必要である。そこで、「2D 治療計画では PTV 内の線量差は、基準点を含む横断面での線量分布において、基準点線量の +7%から -5%の範囲とする。3 次元治療計画ではすべての PTV は DVH により評価され、95%の等線量面で囲まれ、規準点の 110%を越える線量を照射される体積は等線量面内体積の 10%未満とする。」「遅延局所療法として超大量化学療法後に行われる二期手術に際して行われる術後照射時の GTV に関して、術後照射野として用いる GTV を超大量化学療法の治療効果による腫瘍縮小を考慮すべきである。」「骨・骨髄転移の評価を超大量化学療法後に行い、陰性化した部位への放射線治療は不要ではないか。」など、委員からの提案があり、別紙に記載する放射線治療ガイドライン修正が完成した。(別紙)

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ため、さらに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、プロトコール遵守ができるために判りやすく誤解を招かないような放射線治療ガイドライン修正を行った。

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。これを克服するために、小児がん多施設臨床試験においては、放射線治療ガイドラインを提示する必要がある。

2011 年 (平成 23 年) より 2 期目とな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遅延局所療法第 II 相臨床試験」が開始されたのを契機に、その放射線治療ガイドライン修正を行った。

その放射線治療ガイドライン修正とは、現在普及してきた 3 次元治療計画装置に合わせた文言修正と、遅延局所療法として超大量化学療法後に行われる二期手術に際して行われる術後照射時の GTV に関してである。また、二期的手術が超大量化学療法後となるために、術後照射野として用いる GTV を超大量化学療法の治療効果による腫瘍縮小を考慮することとなった。

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

文献

1. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al: Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:789-795, 1991.
2. Evans AE, August CS, Kamami N, et al: Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol* 23:323-327, 1994.
3. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al: Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 19(11):2821-8. 2001.
4. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al: Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(1):28-39. 2003.
5. 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.
6. Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, et al: Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* 11(11):2226-33. 1993.

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		変更前	変更後	変更区分
42	7.6.1(1)	このガイドラインは本臨床試験の対象である患者に適用される。	このガイドラインは登録時の年齢が180日以上30歳0日以下の、原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫または神経節芽腫と診断されている初発患者で、COGリスク分類で高リスクと判定され、診断時原発腫瘍を切除することが不適格であると判断される患者に適用される。	修正・補足
42	7.6.1(2)	その後の放射線による局所制御治療のために画像診断が適切であるかどうかを確認する必要がある。原発巣および所属リンパ節転移を検索するためには単純・造影CTを行うべきである。進展範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係の評価のためにMRIを行う。造影は必ずしも必要ではないが、脂肪抑制後の造影T1強調像で神経孔への腫瘍の入り込みがよくわかる場合がある。	その後の放射線治療による局所制御のために画像診断が適切であるかどうかを確認する必要がある。原発巣および局所リンパ節転移を検索するためには単純・造影CTを行うべきである。進展範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係の評価のためにMRIを行う。造影は必ずしも必要ではないが、脂肪抑制造影T1強調像で神経孔への腫瘍の進展が評価しやすい場合がある。	修正・補足
42	7.6.2(1)	陽子線を本研究に使用しても差し支えない。	陽子線を本研究に使用することは許容される。	修正・補足
42	7.6.2(2)	直接または間接的に日本医学放射線学会医療用線量標準センターでの線量校正を受けなければならない。	直接または間接的に医用原子力技術研究振興財団での線量校正を受けなければならない。	修正・補足
42	7.6.3(1)	各施設は標準法またはvolume-based (3-D conformal) 法を用いて治療を行うこととする。すべての治療計画は標準法またはvolume-based (3-D conformal) 法にかかわらず、以下の標的に関する定義に準ずるものとする。	各施設は2次元治療計画または3次元治療計画を用いて治療を行うこととする。すべての治療計画は2次元治療計画または3次元治療計画法にかかわらず、以下の標的に関する定義に準ずるものとする。	修正・補足
42	7.6.3(4)	計画標的体積 (PTV)はCTVに設定誤差や治療時の呼吸や体動、または固定による誤差を補償するためのマージンを加えたもので、PTVが治療計画のために用いられる体積となる。	計画標的体積 (PTV)はCTVに設定誤差や治療時の呼吸や体動、または固定による誤差を補償するためのマージンを加えたもので、PTVが治療計画のために用いられる体積。	修正・補足
42	7.6.4(1)	すなわち、stage3/4症例では、寛解導入化学療法後の遅延手術前、手術が行われない症例では大量化学療法前の程度を参考にする。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。	すなわち、stage3/4症例では、超大量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超大量化学療法後、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。	修正・補足
42	7.6.4(2)	CTVには初診時に認められた所属転移リンパ節領域が含まれる。	CTVには初診時に認められた転移局所リンパ節領域が含まれる。	修正・補足
43	7.6.4(4)	リンパ節転移が明らかでない腫瘍の場合 (NO)、所属リンパ節領域には予防的照射は行わない。	リンパ節転移が明らかでない腫瘍の場合 (NO)、局所リンパ節領域には予防的照射は行わない。	修正・補足
43	7.6.4(5)	体積の減量：いかなる症例においても原則としてGTVを治療体積からはずしてはならない。	体積の減量：原則としてGTVを治療体積からはずしてはならない。	修正・補足
43	7.6.4(6)	局在：治療計画用MRIやCTは標準的2D治療計画では強く推奨され、volume-based治療計画には必須である。照射野は2D治療計画にはシミュレーターによって volume-based治療計画にはvirtualシミュレーターによって決定すべきである。	局在：治療計画用MRIやCTは必須である。	修正・補足
43	7.6.4(7)	術中照射野は術後照射法と同様なGTV、CTV、PTVとする。しかし、術中照射野に限りがあることから、	術中照射野に関しては術後照射法と同様なGTV、CTV、PTVとする。しかし、術中照射可能な範囲に限度があることから、	修正・補足
43	7.6.5(1)	小児腫瘍医と放射線治療担当医とによる腫瘍カンファレンスでの協議の上で時期を決定する。	小児腫瘍医と放射線腫瘍医との協議の上で時期を決定する。	修正・補足
43	7.6.5(3)	骨転移に対する症状緩和目的の照射は姑息的治療として許容されるが、この際の照射線量は適宜決定してよい。	骨転移に対する症状緩和目的の照射は緩和治療として許容されるが、この際の照射線量は適宜決定してよい。	修正・補足
43	7.6.6	ターゲット線量	処方線量	修正・補足
43	7.6.6(1)	規準点 (prescription point) : PTVの規準点は体積の中心または中心近辺である。集光照射 (multi convergent beams) での規準点は通常、線束軸のアイソセンターの交差点である。	基準点 (prescription point) : PTVの基準点は体積の中心または中心近辺である。多門照射での基準点は通常、線束軸の交差点 (アイソセンター) である。	修正・補足
43	7.6.6(2)	組織不均質性：密度補正は必要ない；ただし肺減衰による補正はすべきである。	組織不均質性：密度補正を行っても良い；肺減衰による補正はすべきである。	修正・補足
43	7.6.6(3)	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。	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を1日1回1.8 Gy、週5回法で行なう。	修正・補足

44	7.6.6(4)	寛解導入化学療法後（大量化学療法前）	寛解導入化学療法後（超大量化学療法前）	修正・補足
44	7.6.6(4)	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	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、単純写真あるいは骨シンチグラフィ陽性である骨転移部においては	修正・補足
44	7.6.6(4)	5箇所以上の多発骨転移に照射する場合において、骨髄機能に影響を与えると心配された場合には「 <u>17.4 放射線療法研究事務局</u> 」に相談すること。	5箇所以上の多発骨転移に照射する場合において、骨髄機能に影響を与えると心配された場合には <u>放射線治療委員会</u> に相談すること。	修正・補足
44	7.6.6(4)	骨転移部位に対する総線量は、1回 <u>1.80 Gy</u> 、合計19.8 Gyとする。	骨転移部位に対する総線量は、1回 <u>1.8 Gy</u> 、合計19.8 Gyとする。	修正・補足
44	7.6.6(5)	2D治療計画ではPTV内の線量差は、 <u>規準点の+7%から-5%の範囲</u> とする。 <u>Volume-based 治療計画</u> ではすべてのPTVはDVHにより評価され、95%の等線量面で囲まれ、 <u>規準点の110%を越える線量</u>	2次元治療計画ではPTV内の線量差は、 <u>基準点の+7%から-5%の範囲</u> とする。 <u>3次元治療計画</u> ではすべてのPTVはDose Volume Histogram (DVH)により評価され、95%の等線量面で囲まれ、 <u>基準点の110%を越える線量</u>	修正・補足
44	7.6.6(6)	肉眼的残存腫瘍の場合は、残存部位に対してのみブーストとして5Gy追加とし、総線量15Gyを肉眼的残存部へ照射する。その際の電子線エネルギーは9~11MeVの幅で残存腫瘍の予想厚に応じた適切なものを用い、	肉眼的残存腫瘍の場合は、残存部位に対してのみブーストとして5 Gy追加とし、総線量15 Gyを肉眼的残存部へ照射する。その際の電子線エネルギーは残存腫瘍の予想厚に応じた適切なものを用い、	修正・補足
44	7.6.6(6)	転移リンパ節領域が照射野外となった場合は、「 <u>7.6.4(p.42)</u> 」を参照のこと。	転移リンパ節領域が照射野外となった場合は、 <u>7.6.4(7)</u> を参照のこと。	修正・補足
44	7.6.8(1)	CTを用いたvolume-based（三次元）治療計画がこの研究では推奨される。正常組織を遮蔽する技術は意図されたPTVの実現には必要不可欠である。	CTを用いた3次元治療計画がこの研究では推奨される。正常組織を遮蔽する技術は意図されたPTVの実現には必要不可欠である。 <u>(7.6.9正常組織の遮蔽を参照)</u>	修正・補足
45	7.6.9	可能であれば常に正常組織を遮蔽することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、 <u>こうした正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。</u>	可能であれば常に正常組織を遮蔽することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、 <u>正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。</u>	修正・補足
45	表7-1	リスク臓器—最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）：リスク臓器に対する線量上限および、 <u>volume-based（三次元）治療計画</u> でDVHが必要な正常組織について記載する。	重要臓器—最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）：重要臓器に対する線量上限および、 <u>3次元治療計画</u> でDVHが必要な正常組織について記載する。	修正・補足
46	7.6.10(1)	volume-based治療計画法を用いる場合、 <u>三次元治療計画規準</u> が必要である。	3次元治療計画法を用いる場合、 <u>3次元治療計画基準</u> が必要である。	修正・補足
46	7.6.10(2)	規準点：規準点に対して処方線量を投与するために必要なモニターユニットや照射時間は、 <u>二次元治療および三次元治療</u> では	基準点：基準点に対して処方線量を投与するために必要なモニターユニットや照射時間は、 <u>2次元治療および3次元治療</u> では	修正・補足
46	7.6.10(3)	線量の均一性：標的体積に対する最大・最小線量は計算され、 <u>二次元治療、原形治療</u> では各施設で使用している照射録用紙を用いて報告する。これらはisodose diagramsから抽出されるか、計算されるか、DVHから導かれる。	線量の均一性：標的体積に対する最大・最小線量は計算され、 <u>2次元治療、3次元治療</u> では各施設で使用している照射録用紙を用いて報告する。これらは等線量曲線から抽出されるか、計算されるか、DVHから導かれる。	修正・補足
46	7.6.10(4)	決定臓器 (Critical Organ)：表7-1に示された決定臓器への毎日の照射線量は、照射野に含まれるときは常に計算されるべきである。必要に応じて照射線量が <u>放射線療法研究事務局</u> から要求されることがある。	重要臓器 (Critical Organ)：表7-1に示された重要臓器への毎日の照射線量は、照射野に含まれるときは常に計算されるべきである。必要に応じて照射線量が <u>委員会</u> から要求されることがある。	修正・補足
46	7.6.10(5)	等線量分布：一門照射（電子線や光子）や線量比を変えない対向二門照射では等線量分布図は必要としない。その他の場合では計画標的体積の中心横断面の線量分布図を提示すること。規準点ならびに計画標的体積と決定臓器を表示すること。当線量値は明確に表示すること。遮蔽ブロックの効果も記載すること。 <u>不均質補正はしないこと。</u>	等線量分布：計画標的体積の中心横断面の線量分布図を提示すること。基準点ならびに計画標的体積と重要臓器を表示すること。当線量値は明確に表示すること。遮蔽ブロックの効果も記載すること。	修正・補足
46	7.6.10(5)	Volume-based治療計画の場合、	3次元治療計画の場合、	修正・補足
46	7.6.10(5)	つまり、dose volume histogramのための情報を含むこと。	つまり、DVHのための情報を含むこと。	修正・補足
46	7.6.11	精度保証に関する記載	品質保証に関する記載	修正・補足
46	7.6.11(1)	放射線治療開始後3日以内に、以下(2)-(8)のデータを準備し、委員会からの問い合わせに答えられるようにしなければならない。なお、不明な点に関しては問い合わせ先へ連絡して頂きたい。	放射線治療開始後3日以内に、以下のデータを準備し、委員会からの問い合わせに答えられるようにしなければならない。なお、不明な点に関しては放射線治療委員会へ連絡すること。	修正・補足
46	7.6.11(2)	標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。 <u>治療前画像</u> も必要である。	標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。 <u>初期（治療前）画像</u> も必要である。	修正・補足
46	7.6.11(7)	線量分布が設定内であることを証明する等線量分布図。標的体積と <u>規準点</u> が明確に示されていること。	線量分布が設定内であることを証明する等線量分布図。標的体積と <u>基準点</u> が明確に示されていること。	修正・補足
46	7.6.11(8)	Volume-based治療計画では以下のデータも加えて準備すること：処方線量の10%を越える線量を受けた正常組織の全治療に対するDose Volume Histogram (DVH)。	3次元治療計画では以下のデータも加えて準備すること：処方線量の10%を越える線量を受けた正常組織の全治療に対するDVH。	修正・補足
46	7.6.12(1)	大きな照射の修正を行った場合を含む <u>治療を行った位置決め写真</u> や照射野写真	大きな照射の修正を行った場合を含む <u>放射線治療の位置決め写真</u> や照射野写真	修正・補足
47	7.6.12(2)	放射線治療報告書	放射線治療報告用紙	修正・補足
47	7.6.12(3)	必要な部位及び <u>規準点</u> における投与線量、	必要な部位及び <u>基準点</u> における投与線量、	修正・補足

7.6 放射線療法ガイドライン

(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)

7.6.1 適応

- (1)このガイドラインは、登録時の年齢が 180 日以上 30 歳 0 日以下の、原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫または神経節芽腫と診断されている初発患者で、COG リスク分類で高リスクと判定され、診断時原発腫瘍を切除することが不適格であると判断される患者に適応される。
- (2)放射線診断医および放射線腫瘍医が適切な staging の決定に参画し、その後の放射線治療による局所制御のために画像診断が適切であるかどうかを確認する必要がある。原発巣および局所リンパ節転移を検索するためには単純・造影 CT を行うべきである。進展範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係性を評価するために MRI を行う。造影は必ずしも必要ではないが、脂肪抑制造影 T1 強調像で神経孔への腫瘍の進展が評価しやすい場合がある。遠隔転移の検査には、MIBG シンチグラフィ早期像（4～6 時間）、晚期像（24 時間）を撮像する。陽性病変には単純 X 線撮影、骨シンチグラフィにて骨髄転移と骨皮質転移を区別することが推奨される。
- (3)根治を目指す放射線治療であれば、照射野に含まれる正常組織（骨格系、軟部組織）の晩発合併症である骨発育障害、軟部組織線維化などによる変形が発生することを患者および家族に説明しておく必要がある。

7.6.2 装置

- (1)方法：4 MV-20 MV の高エネルギー X 線。
術中照射には電子線を用いる。
陽子線を本研究に使用することは許容される。
- (2)線量校正：このプロトコールで使用される全ての治療機器は、直接または間接的に医用原子力技術研究振興財団での線量校正を受けなければならない。

7.6.3 標的体積の定義

- (1)各施設は 2 次元治療計画または 3 次元治療計画を用いて治療を行うこととする。すべての治療計画は 2 次元治療計画または 3 次元治療計画法にかかわらず、以下の標的に関する定義に準ずるものとする。治療は以下に記載されている GTV と CTV によって決定される PTV によって規定される。
- (2)肉眼的腫瘍体積（GTV）は通常、肉眼または触診により診断される腫瘍体積。
- (3)臨床標的体積（CTV）は GTV に潜在的腫瘍の可能性があるために照射されるべき部位を加えた体積。
- (4)計画標的体積(PTV)は CTV に設定誤差や治療時の呼吸や体動、または固定による誤差を補償するためのマージンを加えたもので、PTV が治療計画のために用いられる体積。

7.6.4 標的体積に関するプロトコール

(1)GTV（Gross Tumor Volume）肉眼的腫瘍体積

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、stage3/4 症例では、超大量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超大量化学療法後、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。

(2)CTV (Clinical Target Volume) 臨床標的体積

潜在的腫瘍が存在する可能性が他にない場合には、CTV は GTV + 1.5 cm (但し患者の体外にまでは延長しない) と定められる。CTV には初診時に認められた転移局所リンパ節領域が含まれる。

(3)PTV (Planning Target Volume)計画標的体積

PTV は CTV に患者の体位固定などに伴う各施設の毎日の設定誤差と、生理学的な動きの誤差を加えたものと定める。

(4)リンパ節転移が明らかでない腫瘍の場合 (N0)、局所リンパ節領域には予防的照射は行わない。

(5)体積の減量：原則として GTV を治療体積からはずしてはならない。しかし、表 7-1 を参照し、正常組織耐容線量遵守を行う場合は PTV 内の対象組織に対して遮蔽を用いる。その際、局所再発のリスクが高まることを主治医および家族に説明しておかねばならない。

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 以上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。

(6)局在：治療計画用 MRI や CT は必須である。

(7)術中照射に関しては術後照射法と同様な GTV、CTV、PTV とする。しかし、術中照射可能な範囲に限度があることから、転移リンパ節領域が照射野外となった場合には術後照射としてその部位を照射する。その際、術中照射野と術後照射野との重複は各臓器の耐容線量を超えない限りこれを許容する。

(8)椎体が照射野に含まれる場合は、必ず椎体全幅を照射野に入れるべきである。

7.6.5 放射線治療のタイミング

(1) 放射線治療の開始時期は、外科療法後の患者の全身状態および手術創の治癒が放射線治療の施行に十分であると、外科担当医によって判断された時点で、できるだけ速やかに開始する。種々の理由により、外科療法が施行できなかった場合には、大量化学療法および造血幹細胞救援療法終了後の血球回復後に、小児腫瘍医と放射線腫瘍医との協議の上で時期を決定する。術中照射の場合は、外科療法中に施行する。

(2) 脊髄神経などの圧迫症状を取るための緊急照射は許容される。これは、golden time (72 時間以上完全脊髄障害があれば回復の望みがない)を超えずに緊急照射を開始することにより不可逆的变化を来たさずにすむという報告によるものである。その際には、症状の緩和があっても予定

された照射線量を全量投与することになる。

- (3) 骨転移に対する症状緩和目的の照射は緩和治療として許容されるが、この際の照射線量は適宜決定してよい。

7.6.6 処方線量

- (1) 基準点 (prescription point) : PTV の基準点は体積の中心または中心近辺である。多門照射での基準点は通常、線束軸の交差点 (アイソセンター) である。

- (2) 線量定義 (Dose Definition) : 吸収線量は水・Gy (Gy-to-water) とする。

組織不均質性 : 密度補正を行っても良い ; 肺減衰による補正はすべきである。

- (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 を 1 日 1 回 1.8 Gy、週 5 回法で行なう。

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 (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。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合ではブーストとして体外照射で 10.8 Gy 追加照射を行う。

- (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。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。5 箇所以上の多発骨転移に照射する場合において、骨髄機能に影響を与えると心配された場合には放射線治療委員会に相談すること。

骨転移部位に対する総線量は、1 回 1.8Gy、合計 19.8 Gy とする。

- (5) 線量の均質性

2 次元治療計画では PTV 内の線量差は、基準点の +7% から -5% の範囲とする。3 次元治療計画ではすべての PTV は Dose Volume Histogram (DVH) により評価され、95% の等線量面で囲まれ、基準点の 110% を越える線量を照射される体積は等線量面内体積の 10% 未満とする。

- (6) 術中照射

術中照射では総線量 10Gy とし、電子線エネルギーは放射線腫瘍医が手術所見を勘案し、腫瘍背側が 95% 領域に入るように決定する。顕微鏡的残存腫瘍では電子線エネルギー 5~6 MeV を用いる。肉眼的残存腫瘍の場合は、残存部位に対してのみブーストとして 5Gy 追加とし、総線量 15Gy を肉眼的残存部へ照射する。その際の電子線エネルギーは残存腫瘍の予想厚に応じた適切

なものを用い、また脊髄神経への影響を勘案する必要がある。

なお、照射野には腸管、尿管などが含まれないようにし、必要なら鉛板で遮蔽する。

転移リンパ節領域が照射野外となった場合は、7.6.4(7)を参照のこと。

7.6.7 中断、変更および中止

- (1) 放射線治療の中断、変更および中止が必要とされる場合（血球減少や感染、毒性などによって）は照射録（あるいは診療録）に何故中断・変更が生じたのかを記載すること。
- (2) 血球減少による放射線治療の修正：放射線治療中の血球減少は多くの場合は化学療法に起因するものである。普通は血球減少により放射線治療を中断および変更する必要はない。血球数に問題がある場合には、放射線治療が完遂するまで、小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。
- (3) 総治療期間 70 日間以上にわたる延長、放射線治療による毒性の出現時には放射線治療を中止すべきである。

7.6.8 治療技術

- (1) CT を用いた 3 次元治療計画がこの研究では推奨される。正常組織を遮蔽する技術は意図された PTV の実現には必要不可欠である。（7.6.9 正常組織の遮蔽を参照）
- (2) 患者の体位：背臥位、仰臥位、側臥位で治療する。適切な鎮静や頭頸部腫瘍に対してはシェル作成し、体幹部・骨盤腫瘍に対しても体位を固定する道具を使用することが望ましい。
- (3) 照射野の作成：照射野は最低 5 HVL 厚のブロックを用いて作成すること。またはマルチリーフコリメーターを使用すること。

7.6.9 正常組織の遮蔽

可能であれば常に正常組織を遮蔽することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。

諸臓器の上限線量は表 7-1 に示すごとくである。この上限値は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮していない。今回のように、より強い化学療法が採用される場合には、小児腫瘍医と耐容線量を検討するべきである。しかし、眼レンズ（水晶体）の耐容線量を越えて治療を行わねばならない時は、白内障が発症しても手術的処置が可能であることより、その旨を小児腫瘍医とともに患者本人あるいは家族にインフォームド・コンセントを取ってある場合には、この限りではない。

骨格系においてガイドラインに示された放射線線量は成長障害を来す線量であり、軟部組織においても線維化を来し患者の変形をもたらす線量であることを患者および家族に説明しておく必要がある。

表 7-1 正常組織の耐容線量

リスク臓器—最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）：リスク臓器に対する線量上限および、volume-based（三次元）治療計画で DVH が必要な正常組織について記載する。

照射野	組織	通常照射による上限	DVH
頭部	脳	全脳 3 歳未満 23.4Gy	不要
		全脳 3 歳以上 30.6Gy	不要

	左右網膜		不要
	左右視神経	46.8Gy	不要
	視神経交叉	46.8Gy	不要
	下垂体		不要
	角膜	41.4Gy	不要
	眼レンズ	14.4Gy	不要
	涙腺	41.4Gy	不要
	蝸牛		不要
頸部	甲状腺		不要
胸部	肺	両肺 14.4Gy	必要
	心臓	全心臓 30.6Gy	不要
腹部	肝臓	全肝 23.4Gy	必要
	腎臓	両腎 14.4Gy	必要
	消化管	一部 45Gy	不要
	全腹一骨盤	30Gy (1.5Gy/回)	不要
骨盤	膀胱		不要
	直腸		不要
脊髄	脊髄	45Gy	不要

注：この耐容線量は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮しておらず、大量化学療法併用時は耐容線量はさらに低いことが予想される。従って両側腎、全肝臓、両側肺、全脳、脊髄、全心臓への照射はさらに 5 Gy 程度低い線量を上限とすることが望ましい。

7.6.10 線量計算と記載

- (1) 3次元治療計画法を用いる場合、3次元治療計画基準が必要である。
- (2) 基準点：基準点に対して処方線量を投与するために必要なモニターユニットや照射時間は、2次元治療および3次元治療では「外部放射線治療における線量の評価と統一」（日本放射線腫瘍学会研究調査委員会編 1995年9月）に準拠して計算される必要がある。
- (3) 線量の均一性：標的体積に対する最大・最小線量は計算され、2次元治療、3次元治療では各施設で使用している照射録用紙を用いて報告する。これらは等線量曲線から抽出されるか、計算されるか、DVHから導かれる。
- (4) 重要臓器 (Critical Organ)：表 7-1 に示された重要臓器への毎日の照射線量は、照射野に含まれるときは常に計算されるべきである。必要に応じて照射線量が委員会から要求されることがある。
- (5) 等線量分布：計画標的体積の中心横断面の線量分布図を提示すること。基準点ならびに計画標的体積と重要臓器を表示すること。当線量値は明確に表示すること。遮蔽ブロックの効果も記載すること。

3次元治療計画の場合、PTVのアイソセンターの横断面、矢状断面、冠状断面の等線量分布が表示

されていなければならない。矢状断面・冠状断面を表示出来ない場合は、横断面 5 枚でもかまわない（中心軸と 2 枚の上方面、2 枚の下方面）。これらの等線量分布には以下のものが含まれなければならない。

- ①等線量分布図では、十分な数の当線量輪郭線が放射線治療ガイドラインにのっとり表示されていなければならない。
- ②これらの等線量は治療計画 CT 像または治療計画 MRI 像に重ねて表示すること。ただし、標的体積と重要正常臓器に関して線量分布を確認する上で十分な輪郭線が描ければ、グレースケール画像なしでプロットしてもかまわない。つまり、DVH のための情報を含むこと。

7.6.11 品質保証に関する記載

- (1)放射線治療開始後 3 日以内に、以下のデータを準備し、委員会からの問い合わせに答えられるようにしなければならない。なお、不明な点に関しては放射線治療委員会へ連絡すること。
- (2)標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。初期（治療前）画像も必要である。
- (3)シミュレーションフィルムまたはそれぞれの照射野のデジタル再構成画像(DRR)
- (4)それぞれの照射野の確認写真（リニアックグラフィ）（体軸断でない照射野では不可能なことがある）
- (5)それぞれの標的体積における等線量分布図
- (6)処方線量（prescribed dose）を投与するためのモニター設定の計算を行った各施設で使用している照射録用紙
- (7)線量分布が設定内であることを証明する等線量分布図。標的体積と基準点が明確に示されていること。
- (8)3 次元治療計画では以下のデータも加えて準備すること：処方線量の 10%を越える線量を受けた正常組織の全治療に対する DVH。どの DVH のデータが考慮されるかについては表 7-1 に列挙されている。

7.6.12 放射線治療終了後 2 週間以内に提出すべきデータ

〔「10.1 記録用紙の種類と提出期限」を参照のこと〕

- (1) 大きな照射の修正を行った場合を含む治療を行った位置決め写真や照射野写真（リニアックグラフィあるいはポータルイメージ）のコピー〔個人情報をもマスクする事〕。
- (2) 放射線治療報告用紙
- (3) 必要な部位及び規準点における投与線量、毎日の線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録（各施設で使用している照射録用紙）のコピー〔個人情報をもマスクする事〕

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：神経芽腫低リスク群に対して、IDRF（Image Defined Risk Factors）に基づく手術適応決定の判断基準を用いて段階的に化学療法を強化する前方視的観察研究を開始した。IRB 承認施設は JNBSG 参加 114 施設中 57 施設で登録症例は 12 例であり、症例集積ペースは目標数を下回っており、IRB 承認の促進を図る必要がある。

A. 研究目的

IDRFに基づく手術適応決定と化学療法の段階的強化方式を用いた低侵襲性治療による低リスク群神経芽腫に対する前方視的観察研究の推進を目指す。

B. 研究方法

JNBSGの臨床試験として2010年9月1日より症例登録を開始した。JNBSG参加114施設に通知し各施設の倫理委員会申請をお願いした。エンドポイントは全生存割合、有害事象発生割合、手術関連合併症の発生割合、3年無増悪生存割合。予定登録数は60例、登録期間3年、追跡期間3年である。

C. 研究結果

試験進捗状況は2012年1月23日現在、登録症例数12例で予定登録数の20%と目標数を大きく下回っている。倫理委員会承認施設も57施設（50%）である。転帰確認8例、死亡0例、寛解7例、非寛解1例である。CRF回収状況は治療開始報告書12/12例、治療進行状況に応じて適切に回収されており、すべて回収済みである。モニタリ

ング結果は限局性腫瘍10例、年齢；1歳未満6例、1歳～1歳6カ月未満4例、性別；男6例、女4例、病期；1期5例、2A期3例、3期2例、病理診断；神経芽腫9例、神経節芽腫1例、原発；副腎6例（左1、右5）、頸部2例、後縦隔1例、その他1例である。IDRFは陽性4例、陰性6例であった。転移性腫瘍2例であり、年齢は1歳未満2例、性別；男1例、女1例、病期は4S期2例、病理診断は神経芽腫2例、原発は左副腎2例、転移臓器は肝臓2例である。IDRF判定は陰性1例、評価なし1例であった。治療経過は化学療法実施7例、外科療法のみ実施5例である。適格性について検討が必要な症例はなかった。安全性評価では重篤な有害事象として、治療関連死、治療終了後30日いないの死亡例はなく、grade4の非血液毒性として呼吸不全を1例に認めた。原因は腫瘍増大によるものであり、治療に反応し縮小、呼吸不全は軽快した。寛解導入化学療法でgrade3以上の有害事象はレジメンLI-A；対象6例に17件、レジメンLI-B+CPA；対象1例に1件、レジメンLI-C；対象1例に2件の報告があっ

た。手術関連有害事象は対象 8 例で認められなかった。

D. 考察

登録症例 12 例における登録とモニタリングは適切に行われており、安全性評価にも問題はないと判断され、試験を継続することに支障はない。一方、JNBSG 参加施設における倫理委員会申請手続きが遅れており、周知、促進が必要であり、これに伴い症例集積ペースも低く推移しており改善が必要である。

E. 結論

JNBSG 参加施設に対して倫理委員会申請と症例登録の促進を働きかける必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表：

1. 家原知子、菊田 敦、菊地 陽、田尻達郎、米田充宏、常盤和明、連 利博、金川公夫、北村正幸、柳生茂希、中川原 章、中澤温子、橋本秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均. 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. 小児外科、43 : 1179-1183、2011.
2. 田尻達郎、米田充宏、家原知子、常盤和明、連 利博、菊田 敦、菊地 陽、金川公夫、北村正幸、中川原 章、中澤温子、橋本秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均. 神経

芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究におけるIDFRの評価と外科治療ガイドライン. 小児外科、43 : 1173-1178、2011.

3. 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 2011;25: 892-897.
4. 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53回小児血液・がん学会、2011. 11. 25、前橋.
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. 第53回日本小児血液・がん学会、2011. 11. 25、前橋
3. 赤井畑美津子、小林正悟、藁谷朋子、佐野秀樹、大戸 斉、菊田 敦. HLA半合致移植により多発肺転移の大部分が