

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコール開発に関する研究（中間リスク群）

担当責任者 細野 亜古 国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医長

研究要旨

横紋筋肉腫中間リスク群におけるサイクロホスファミド（CPM）の使用量を妊孕性が温存可能な量まで低下させ、AYA 世代肉腫患者の高い QOL 確保可能な集学的治療の開発を行う。

A. 研究目的

横紋筋肉腫は、将来骨格筋を形成する、あるいは悪性転化後に骨格筋分化能を発現した胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性腫瘍と考えられる。その治療としては、腫瘍摘除術または生検後に化学療法および放射線療法を組み合わせた集学的治療が広く行われている。

化学療法として、ビンクリスチン（Vincristine）、アクチノマイシン D（Actinomycin D）あるいはシクロホスファミド（Cyclophosphamide）を用い、二期的手術や放射線療法のタイミングと方法を考慮する VA あるいは VAC 療法が現在、横紋筋肉腫の標準的治療法と考えられている。

今後、日本において、副作用や晩期障害を減らし、治療成績を向上させるためには、予後因子を組み合わせたリスク分類にもとづき、化学療法、外科手術や放射線療法を統一した集学的治療とその評価が必要であると考えられる。今回は Group III（眼窩 Group III NO, NX を除く）、または、Stage 3, Group I, II に分類される胎児型横紋筋肉腫、Group I, II、または、Stage 1, Group III に分類される胞巣型横紋筋肉腫の中間リスク群の患者に対する、現在までに行われてきた治療より晩期障害や合併症を減らすため CPM の総投与量を減量した、VAC2.2 療法（ビンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド 2.2 g/m<sup>2</sup>）、VI 療法（ビ

ンクリスチン、イリノテカン）の交代療法の有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

本試験の選択基準

1. 横紋筋肉腫中間リスク群と診断されている。（中央病理診断結果での他のリスク群からの変更は許容する。） 2. 年齢 同意取得時年齢が 30 歳未満。 3. 初回手術日から 42 日以内に治療開始可能である。 3. 悪性腫瘍としては初発である。 5. PS : performance status を ECOG performance status score を用いて以下のごとく規定する。①PS 0~2、②なお、同意取得時に 15 歳以下の被験者の場合には、Lansky performance status score で 50 点以上とする。 6. 主要臓器の機能が温存されているもの。 7. 登録前 14 日以内において下記の条件を満たす骨髄、肝、腎、心機能を有する。（倫理面への配慮） 8. 本人ないし代諾者（15 歳以上 20 歳未満であって本人に病名告知を行っている場合はその両者）から文書同意を得た患者。

プロトコル治療は VAC/VI 療法を第 1 週 VAC 投与開始から第 43 週終了までとする。4 コース後の 12 週と 9 コース後の 27 週、14 コース後の 43 週に画像評価を行う。1 コース目の VAC の CPM の量は 1.2 g/m<sup>2</sup> と全コース共通として治療開始後のリスク変更に対応出来るようにする。

個人データ管理方法：この試験に参加された場合、患者のカルテ番号・イニシャル・生年月日が国立成育医療センター臨床研究センターに登録される。この際、個人データは登録コードを用いて全て暗号、匿名化される。このデータは研究目的以外には使用しない。パソコンで個人情報使用時は、インターネット接続から切り離す。また、パソコン内にデータを保存しないようにして、指紋認証 USB に保存して鍵をかけて保管する。研究発表、論文など、個人が特定できないように行う。研究終了後は、個人に関わる記録データは消去し、記録文書、メモ類は全てシュレッダーなどで粉碎処理する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：専用の説明文書を用いる。

未成年者を含む場合の代諾等の方法：代諾者用の説明文書を用いる。

### C. 研究結果

現在研究実施計画書を作成、データセンター、外科療法委員会、放射線治療委員会、バイオバンクと最終的な調整を行っている。

### E. 結論

なし

### F. 研究危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yonemoto T, Hosono A, Iwata S, Kamoda H, Hagiwara Y, Fujiwara T, Kawai A, Ishii T.

The prognosis of osteosarcoma occurring as second malignancy of childhood cancers may be favorable: experience of two cancer centers in Japan.

Int J Clin Oncol. 2014 Jul 15.

2) Yasui N, Kawamoto H, Fujiwara M, Aihara Y, Ogawa C, Hosono A, Suzuki S.

High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma: clinical course and outcome of 14 cases in the National Cancer Center, Japan.

Bone Marrow Transplant. 2014 Dec 1. doi: 10.1038/bmt.2014.256.

#### 2. 学会発表

1) Long-term outcomes of radiotherapy for unresectable Ewing sarcoma of the pelvis. A. Hosono, N. Yasui, H. Kawamoto, C. Ogawa, A. Kawai. 8th SIOP Asia Congress (Seoul, Korea)

2) Phase I study of vaccine therapy with a cocktail of peptides for pediatric patients with refractory solid tumors. A. Hosono, H. Kaneda, J. Hara, Y. Kinoshita, K. Kohashi, A. Manabe, Y. Shioda, T. Nakatsura. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (Berlin, Germany)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

実施ならびに予定なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

ユーイング肉腫に関わる治療開発

担当責任者 尾崎 敏文 岡山大学大学院 整形外科学 教授

研究要旨

1993年から2011年に当院で治療を行った骨肉腫症例のうち、5年以上経過観察可能で初診時年齢が30歳未満、最終観察時の年齢が20歳以上の27例を対象とし、就職、結婚および子供の出生状況、二次がんの発生状況について検討した。患肢温存例と切離断例で就職率に有意差は認めなかった。8例（男性4、女性4）が結婚しており、うち3例（男性0、女性3）で子供が生まれていた。女性患者で、子供が生まれやすい傾向があった。1例に二次がんが生じていた。化学療法の晩期合併症として、イフォスファミド（IFO）使用群で有意に慢性腎障害発生率が高く、IFO使用例では、腎障害の定期スクリーニング検査が必要であると考えた。

A. 研究目的

骨肉腫は骨原発の悪性腫瘍のなかでも多く、第二次骨成長期に好発し、約45%が10歳代で特にその後半にピークがある。近年、集学的治療により骨肉腫患者の治療成績は著明に向上したが、長期予後の得られた患者の治療後のQOLの低下や晩期障害が問題となる場合がある。今回、長期生存の得られた骨肉腫患者の就職、結婚、生殖能および二次がん、晩期合併症の発生状況について検討した。

B. 研究方法

1993年から2011年に当院で治療を行った骨肉腫110例中、5年以上経過観察可能で初診時年齢が30歳未満、最終観察時の年齢が20歳以上の生存患者27例を対象とした。男性17例、女性10例で、初診時年齢は平均16歳（9-29）、観察期間は平均156ヵ月（71-244）、最終観察時平均年齢は平均29歳（21-42）であった。化学療法のプロトコールはNECO-93J、95Jを中心に行い、最終観察時患肢温存例が23例、回転形成術を

含む切離断例が4例であった。これらの症例の就職、結婚および子供の出生状況、二次がんの発生状況、化学療法の晩期合併症について検討した。

倫理面への配慮

ヒトを対象とする医学研究の倫理規範を示すヘルシンキ宣言にのっとり、対象者の個人情報等に留意して、研究を実施した。

C. 研究結果

24例が就職、就学し、職種は事務職13例、主婦3例、サービス業3例、主婦2例などで約半数が事務職であった。患肢温存例と切離断例で就職率に有意差は認めなかった（ $p=0.26$ ）。8例（男性4、女性4）が結婚しており、うち3例（男性0、女性3）で子供が生まれていた。女性患者で、子供が生まれやすい傾向があった（ $p=0.07$ ）。二次がんは1例に生じ、骨肉腫治療開始後18年で肺癌を発症した。IFO使用群で有意に慢性腎障害発生率が高かった。

D. 考察

切離断群と患肢温存例で就職率に差は認めず、諸家の報告と同様に骨肉腫患者では就職における問題は少ないと考えた。生殖能に対する化学療法薬剤の影響は限定的という報告もあるが、IFO による男性不妊も報告されている。化学療法の晩期合併症と①して IFO 使用群で、化学療法終了後、長期の経過で腎障害を発生する場合があります、再発・転移の検索だけでなく血液検査や、尿検査も定期的に行う必要がある。今後 IFO 併用の化学療法の有用性についての検討も②重要な課題である。

## E. 結論

骨肉腫患者では就職における問題は少ないが、転移・再発の検索だけでなく、不妊や腎障害、二次がんなどの晩期合併症の発生に留意し、長期経過観察を行うことが必要である。

## F. 健康危険情報 特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis. Mol Ther Nucleic Acids. 2014 2;3:e189
- 2) Fujiwara T, Kunisada T, Takeda K, Uotani K, Yoshida A, Ochiya T, Ozaki T. MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers. Biomed Res Int. 2014;2014:592868.
- 3) Fujiwara T, Katsuda T, Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, Takahashi RU, Takeshita F, Kubota D, Kondo T, Ichikawa H, Yoshida A, Kobayashi E, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. Clinical relevance and

therapeutic significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells. Stem Cells. 2014 32(4):959-973

4) Nakada E, Sugihara S, Kunisada T, Ozaki T. Long-term follow-up of resection-replantation for sarcoma in the distal radius. J Orthop Sci. 2014 19(5):832-837.

5) 国定 俊之, 武田 健, 藤原 智洋, 柳井 広之, 尾崎 敏文. 【切除縁評価法の問題点: 悪性骨腫瘍】日整会誌. 2014 88(9):558-594

6) 藤原 智洋, 武田 健, 国定 俊之, 尾崎 敏文. 【軟部腫瘍の診療における評価法の活用】関節外科 2014 33(10):182-210

### 2. 学会発表

#### 1) 骨肉腫患者治療後の長期的問題点

武田 健, 国定 俊之, 長谷井 嬢, 上原 第 88 回日本整形外科学会学術総会 (2014/5/22) 神戸・神戸国際会議場

2) AYA 世代の進行期肉腫の治療戦略 進行期骨肉腫 AYA 患者に対する緩和ケアチームの早期介入

国定 俊之, 武田 健, 松岡 順治, 尾崎 敏文

第 27 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 (2014/7/17-18) 大阪・大阪国際会議場

3) がん治療の個別化における形成外科の役割、期待と現状 骨軟部悪性腫瘍の治療 診断・切除・再建

尾崎 敏文, 国定 俊之, 武田 健, 藤原 智洋, 長谷川 健二郎, 木股 敬裕

第 52 回日本癌治療学会 (2014/8/28-30) 横浜・パシフィコ横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

ユーイング肉腫に関わる治療開発：新規プロトコール開発・評価 検討会の実施  
放射線治療

担当責任者 角 美奈子 がん研究会 有明病院 放射線治療部 副部長

研究要旨

本研究は非転移性もしくは切除可能転移巣のみを有する初発ユーイング肉腫に対する臨床試験の構築、実施に必要な放射線治療の在り方について、臨床試験の放射線治療記載を中心に検討し、品質保証・品質管理に必要なシステムを作成することを目的とする。また、他のAYA世代がんの全体検討会議と連携し、効率的かつ包括的な検討を行う。

本研究では先行臨床試験である JESS04 および現在欧米で実施中の ESFT に関する臨床試験を検討し、新たな臨床試験における放射線治療記載の策定と品質保証・品質管理に必要なシステムの構築を行った。新たな臨床試験における放射線治療記載では、放射線治療方法の選択肢に陽子線治療および強度変調放射線治療を追加し、標的体積と線量設定において新たな記載の策定を行った。新記載は JESS04 や欧米の臨床試験の検討結果を反映した内容となっている。品質保証・品質管理システムに関しては、放射線治療方法に陽子線治療および強度変調放射線治療が加わったことより要件整理を実施し、システムの再構築を行っている。

臨床試験における局所制御や有害事象の経験の共有により、わが国における小児のみならずAYA世代がんの放射線治療の実施において、効率的かつ包括的な検討を可能とするための放射線治療情報の共有と検証システムの構築が必要と考えられる。

A. 研究目的

本研究は非転移性もしくは切除可能転移巣のみを有する初発ユーイング肉腫に対する臨床試験の構築、実施に必要な放射線治療の在り方について、臨床試験の放射線治療記載を中心に検討し、品質保証・品質管理に必要なシステムを作成することを目的とする。また、他のAYA世代がんの全体検討会議と連携し、効率的かつ包括的な検討を行う。ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(Ewing's

Sarcoma of Family Tumors, 以下 ESFT)は、小児期~青年期の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫であり、治療の基本は多剤併用化学療法、外科治療、放射線治療による集学的治療である。限局型 ESFT に対する局所治療としては、ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり放射線治療が手術併用もしくは単独で応用されている。わが国で実施された多施設共同

臨床試験である JESS04 においても、41 例中 24 例で放射線治療が併用された。現在計

画中の多施設

共同臨床試験では JESS04 で明らかとなった ESFT に関する臨床試験における放射線治療の課題を明らかとし、よりよい放射線治療の在り方を臨床試験計画の中で実現していく必要がある。

本研究ではJESS04および現在欧米で実施中のESFTに関する臨床試験を検討し、新たな臨床試験における放射線治療記載の策定と品質保証・品質管理に必要なシステムの構築を行った。

## B. 研究方法

わが国で実施された JESS04 における放射線治療症例について品質保証・品質管理をふくむ問題点を検証した。また、現在欧米で実施中の ESFT に関する臨床試験 (AEWS1031 および Euro-EWING2012) を検討し、新たな臨床試験における放射線治療記載と品質保証・品質管理の構築を行った。本年度は、放射線治療記載の完成と品質保証・品質管理システムの要件整理に特に重点的に取り組んだ。

(倫理面への配慮)

本研究においては、臨床研究においては施設の IRB に審査を依頼し了承の下研究を行うこととされている。また個人を特定可能とする情報は情報収集の範囲外とし、情報管理には十分な配慮を尽くして行っている。

## C. 研究結果

①JESS04放射線治療における問題点の検証  
JESS04は、2004年12月～2008年5月に53例を登録し、2011年6月に最終解析を行った。解析可能46症例中、局所療法は放射線治療および手術が各々24例で実施された。再発形式は局所4例、遠隔転移8例および局所+遠隔1例であった。放射線治療症例の再発は頭蓋骨・胸椎・肋骨原発の3症例であり、総線量が少ない傾向にあった。放射線治療関連のGr3以上の有害事象は皮膚炎と食道炎を

各々1例認めた。放射線治療QAでは違反・逸脱を総治療期間1例、総線量6例、標的体積2例、OAR線量2例に認め、QA活動及びprotocol改訂により著減した。3年無病生存率は71.7%であり5年無病生存率は69.6%と推定されている。

ESFTの治療成績の向上には中央病理診断と局所治療のより一層の充実が必要と考えられた。放射線治療に関しては線量分布の改善に陽子線治療やIMRTの応用が期待された。

## ②新たな臨床試験における放射線治療記載と品質保証・品質管理の構築

新たな臨床試験における放射線治療記載では、

1. 放射線治療方法の選択肢に陽子線治療および強度変調放射線治療を追加した。
2. 標的体積の設定においてマージン設定を変更した。
3. 線量設定において術前照射の線量を設定し、切除縁と病理所見より線量設定の把握が容易となるよう線量設定を変更した。

これらの変更は、JESS04における問題点の解決案として実際の放射線治療を担当された放射線腫瘍医の意見や要望を中心に改定案を作成した。さらに、結果が発表された欧米の臨床試験や、AEWS1031及びEuro-EWING2012などの臨床試験における放射線

治療内容も検討し、最終的に決定された。品質保証・品質管理システムに関しては、放射線治療方法に陽子線治療および強度変調放射線治療が加わったことより、要件整理を実施した。JESS04においてQA活動により違反・逸脱の低減が明らかであったことを重視し、より適切な放射線治療実施を目的にシステムの再構築を行っている。

## D. 考察

ESFTの治療において必要となるのが、局所制御に重要な線量を確保しつつリスク臓器の線量を耐容線量以下になるべく低減する工夫である。この問題を解決する手段とし

て、三次元原体照射は必須であり、さらに施設により実施可能な放射線治療方法として、粒子線治療、小線源治療、定位放射線照射、強度変調放射線治療などがある。いずれも長所・短所を理解した上での臨床応用とevidenceの集積が重要である。粒子線治療はリスク臓器への線量低減とともに照射体積の低減による二次がんの発症率低下が期待されている。強度変調放射線治療では

リスク臓器の線量低減が期待されているが、小児の場合には低線量領域の増加および治療時間延長は大きな問題として認識される必要がある。

わが国では小児に対する放射線治療に十分な

体制を確保し実施している施設が限られており、

症例数の少ないESFTでは経験を積んだ放射線腫瘍医も少ないこともあり、臨床試験による経験の蓄積は非常に貴重と考えられる。臨床試験における局所制御や有害事象の経験の共有により、わが国における小児のみならずAYA世代がんの放射線治療の実施において、効率的かつ包括的な検討を可能とするための放射線治療情報の共有と検証システムの構築が必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Shibamoto Y., Sumi M., Takemoto M., Tsuchida E., Onodera S., Matsushita H., Sugie C., Tamaki Y., Onishi H.  
Analysis of radiotherapy in 1054 patients with primary central nervous system lymphoma treated from 1985 to 2009.  
Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26(10):653-60.

2) 角美奈子: 第3章 転移性脳腫瘍の治療、転移性脳腫瘍 診断・治療・管理(2014.12)

## 2. 学会発表

なし

## H. 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

肺癌診療ガイドライン(2014年版) 日本肺癌学会

小児がん診療ガイドライン(2015年版) 日本小児がん学会 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (改訂中)

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

肝細胞がんに対する治療開発

担当責任者 菱木 知郎 千葉県こども病院 小児外科主任医長

研究要旨

希少がんである小児期・若年成人期発症肝細胞がんを対象とする新規治療開発を目的とし、世界展開の国際共同臨床試験を設計している。今回本邦における小児期肝細胞がん治療の現状を解明するため、JPLT-2 登録例について後方視的な解析をおこなった。13 年間に 19 例の登録があり、追跡調査結果が得られた 17 例中 7 例が死亡しており、不完全切除例では長期生存例がなかった。今後切除不能例の治療成績向上に向け、臨床試験の成果が期待される。

A. 研究目的

小児期の肝がんの大多数は胎児性がんである肝芽腫であるが、稀ながら成人の肝細胞がん（以下 HCC）と同様の病理組織像をもつ HCC も小児期に発生することが知られる。その稀少さゆえにその病態の詳細はいまだ解明されていない。背景肝に異常のない症例がより多く含まれるなど、成人発症 HCC とは異なる特性をもつと考えられており、小児 HCC に特化した新規治療法の開発が必要であると考えられている。

希少がんでは質の高い臨床試験プロトコルを遂行する最大の障壁は症例のリクルートである。そこでヨーロッパの SIOPEL グループ、米国の COG とともに、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) は小児および若年成人の肝細胞がんを対象とし、世界に展開する大規模な国際共同臨床試験を行うことで合意し、研究の設計を行っている。この臨床試験の基盤を構築することが本研究の目的である。

B. 研究方法

研究デザインの設計にあたり、今年度は小児期に治療された肝細胞がん治療の現状に関する実態調査をおこなった。今回は JPLT-2 スタディに登録された症例を後方視的に解析し、小児期発症 HCC の臨床的特徴について検討した。1999 年から 2012 年の期間に登録された HCC 症例 19 例を対象とし、患者背景、治療内容および予後について解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

登録症例は匿名化され個人を特定することはできない。データ利用について包括的同意が登録時に得られている症例を対象とした。

C. 研究結果

性別の内訳は男児 13 例、女児 6 例であった。2 例は Fibrolamellar HCC であった。診断時の年齢は 21～188 ヲ月、中央値 134



カ月であった。PRETEXTはI, II, III, IVがそれぞれ1, 6, 5, 7例で、付記因子はM, R, P, Vがそれぞれ5, 7, 6, 1例と進行例が多かった。HBs抗原陽性例が5例あった。外科療法については一期的切除が6例、術前化学療法後に切除が7例(うち1例は肝移植)、最終的に切除不能例が6例であった。術前化学療法施行13例の内訳はCITA8例、CATA-L(動注化学療法)1例、sorafenib1例、CITA+sorafenib1例、その他1例、不明1例であった。効果判定情報が得られた12例のうちPRはわずか3例で、大半がNCまたはPDであった。予後追跡可能な17例のうち生存10例、死亡7例で、完全切除11例のうち9例が生存していたのに対し、不完全切除または手術不能例6例は全例死亡していた。

#### D. 考察

完全切除可能な小児HCCの予後は概ね良好であるのに対し、切除不能例に対する有効な治療は少なくその予後は極めて不良である。

#### E. 結論

このグループの患者に対し有効な化学療法を開発することが小児期HCCの治療成績の向上につながるものと考えられる。新規治療開発法開発に向け国際共同臨床試験の成果が期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Saida S, Watanabe KI, Kato I, Fujino H,

Umeda K, Okamoto S, Uemoto S, Hishiki T, Yoshida H, Tanaka S, Adachi S, Niwa A, Nakahata T, Heike T. Prognostic significance of Aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatr Int.* (in press) doi: 10.1111/ped.12597

2) Hishiki T, Horie H, Higashimoto Y, Yotsumoto K, Komatsu S, Okimoto Y, Kakuda H, Taneyama Y, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ochiai H, Hino M, Ando K, Yoshida H, Iwai J. Histological features of primary tumors after induction or high-dose chemotherapy in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Surg Int.* 30:919-926, 2014

3) Shiohama T, Ochiai H, Hishiki T, Yoshida H, Kohno Y. Coexistence of neuroblastoma detected on staging of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int.* 56:608-610, 2014. doi: 10.1111/ped.12292.

##### 2. 学会発表

1) TUMOR HISTOLOGY FOLLOWING INDUCTION CHEMOTHERAPY AND / OR HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND ITS IMPACT ON THE OUTCOME OF PATIENTS WITH HIGH-RISK NEUROBLASTOMA. 46th annual congress of SIOP, Toronto

2) 進行神経芽腫原発巣の出時の標本における病理組織像の検討. 第51回日本小児外科学会学術集会.

3) 半定量的MIBGスコアによる転移性神経芽腫治療反応性の判定と初期反応不良例の臨床的生物学的特徴. 第52回日本小児血液・がん学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務報告）

肝細胞がんに対する治療開発：陽子線治療の開発

担当責任者 福島 敬 筑波大学医学医療系准教授（小児科学）  
石田 裕二 静岡県立静岡がんセンター小児科部長  
櫻井 英幸 筑波大学医学医療系教授（放射線腫瘍科）

研究要旨

我が国は、国民人口当たりの陽子線治療施設数が世界一であるとされ、成人がんの治療において広く利用されている。一方で、小児がんに対する陽子線治療は、集学的治療体制が整備された二つの施設が中心となって実施してきた。

筑波大学附属病院において、1984年以来2014年までに214症例、静岡県立静岡がんセンターにおいて2004年以来2014年まで117症例、合計331症例の陽子線治療が20歳以下を対象として実施された。0-20歳（中央値 7歳）、脳腫瘍 23%、横紋筋肉腫 21%、神経芽腫群 14%、Ewing肉腫/末梢性始原神経堤細胞腫瘍 11%、脳動静脈奇形 6%、脊索腫 3%、上咽頭癌 2%、骨肉腫 2%、malignant rhabdoid tumor 1%、網膜芽細胞腫 1%、その他 12%であった。

今後、これらのコホートについて詳細な後方視的解析を行い、一層効率の良い診療連携・共同診療体制の構築を検討し、一方で前方視的追跡調査プログラムを構築し、長期フォローアップ体制を確立する方針である。

多くの小児固形腫瘍に対する集学的治療において、放射線治療を利用することで有効性が高まり生存率がしてきた。一方で、周辺の正常組織への影響を最小限に抑え、短期的・長期的放射線障害を回避することが、最終的なQuality of Life(QOL)の向上に大きく貢献する方法の一つであると考えられている。期待を持たれている手法の1つが陽子線ビームを用いた放射線治療である。

西洋諸国および韓国では、既に小児腫瘍に対する陽子線治療を医療保険や行政補助

の対象としている。

A. 研究目的

国内で小児がんの集学的治療に積極的に取り組んできた2施設における治療実績を集計し、現状を明らかにする。一方で、長期フォローアッププログラム構築のためのデータを得る。

B. 研究方法

筑波大学附属病院および静岡県立静岡がんセンターにおいて陽子線治療を実施した20歳以下の症例の全てを対象として、デー

データベースを構築し、種々の解析を行った。更に長期フォローアップ体制を構築に向けて検討を開始した。

(倫理面への配慮)

双方の医療機関において、小児を対象とする陽子線治療の臨床研究に関して研究審査等を受け、承認を得た。

### C. 研究結果

陽子線治療実施時の年齢が20歳以下であった症例は表に示す通り、筑波大学附属病院では214例、静岡がんセンターでは117例であった。

2施設において陽子線治療を受けた症例の疾患内訳を図1に示す。脳腫瘍 23%、横紋筋肉腫 21%、神経芽腫群 14%、Ewing肉腫/末梢性始原神経堤細胞腫瘍 (ESFT/pPNET) 11%、脳動静脈奇形 6%、脊索腫 3%、上咽頭癌 2%、骨肉腫 2%、malignant rhabdoid tumor (MRT) 1%、網膜芽細胞腫 1%、その他 12%であった。脳腫瘍には、上衣腫、astrocytoma/glioma、髄芽腫/中枢PMET、中枢胚細胞腫瘍等が含まれ、その他には、肝芽腫、腎腫瘍、胸膜肺芽腫、臍芽腫、神経系外原発胚細胞腫瘍等が含まれた。

対象症例の年齢分布を図2に示す。2-3歳と14-16歳との二か所にピークをもつ二峰性の分布を示した。

症例数の年次推移を図3に示す。筑波大学では、1984年から小児例を対象としているが、1983-2001の期間は、高エネルギー加速器研究機構(旧称 高エネルギー物理学研究所)との共同研究によるものである。2009年以降、双方の施設における症例数が急速に増加し、最近の3年間では40症例以

上に及んだ。

### D. 考察

成人領域と比較して、発生数が少ないこととも関連して、件数は圧倒的に少ないものの、小児腫瘍の集学的治療における陽子線の利用は急増していることは事実である。一方で、複数診療科の共同診療による受け入れ体制が構築されていたのが、従来は2施設のみであったが、最近になって国立がん研究センター東病院と北海道大学病院においても小児の受け入れを開始した(図4)。

小児患者を受け入れるための最大のハードルは、1人でじっとしていないことである。麻酔薬・鎮静剤の投与による体動抑制が確実ではあるが、放射線治療を継続する数週間にわたって麻酔薬・鎮静剤の投与、およびそれと関連した食事制限が毎日続くことは、本来は望ましくない状況である。3-4歳をこえると、1人で放射線治療を受けるためのプレパレーション(事前練習)と開始後の継続トレーニングが有効で、図5に示すとおり、陽子線治療の所要時間の短縮効果が明らかである。3歳未満では、薬物投与による体動対策が必須である。いずれの場合にも、成人を対象にする場合とは全く異なり、プラスアルファの人員・設備の整備が必要である。

もう一つの主なハードルとして、放射線治療の対象となるほとんどの小児腫瘍は、強力な化学療法を2-4週間単位で反復する期間中に局所療法が組まれることを挙げるができる。十分な支持療法と、高度骨髄抑制や臓器障害等の早期診断・治療体制が必須である。

世界的に見て最も潤沢に陽子線治療施設

を有する日本において、それを必要とする小児患者が世界一陽子線治療の機会を得られるような環境整備が求められている。

なお、日本放射線腫瘍学会において、小児期に陽子線治療を受けた症例の全国調査を実施中であるため、日本の全体像はそちらの調査結果から明らかになると期待される。

#### E. 結論

1. 2014年12月までに陽子線治療を受けた20歳以下331例のコホートを得た。
2. 今後、詳細な解析を行い、小児腫瘍の放射線治療における陽子線治療の役割を検証することにより、効率的な診療連携・共同診療体制の構築を検討する。
3. 長期フォローアップシステム構築に向けて多施設共同作業を進める。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. :Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. Radiation Oncology. in press. doi:10.1016/j.radonc.2015.01.007
- 2) Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N, Masumoto K,

Sakurai H, Sumazaki R. Tailor-made Treatment combine with Proton Beam Therapy for Children with Genitourinary/Pelvic Rhabdomyosarcoma. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. Accepted Jan 2015

##### 2. 学会発表

- 1) Shoko Okawada Hiromi Kato, Hiroshi Fuji, Yoko Nakasu, Yuji Ishida. Re-irradiation by proton beam therapy with chemotherapy for a patient with recurrent germ cell tumor. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PEDIATRIC NEURO-ONCOLOGY (ISPNO) 2014 (Singapore) 2014. 6. 30
- 2) 櫻井英幸, 福島敬, 水本斉志, 大城佳子, 沼尻晴子, 大西かよ子, 福光延吉, 石川仁, 奥村敏之, 坪井康次, 栄武二, 須磨崎亮, 増本幸二, 金子道夫。粒子線治療の小児がんへの適応。第56回日本小児血液・がん学会学術集会(岡山) 2014. 11. 28

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
(該当事項なし)
2. 実用新案登録  
(該当事項なし)
3. その他

表 疾患別陽子線治療症例数  
(20歳以下)

	筑波大学附属病院	静岡がんセンター	合計
集計対象期間	1984-2014	2004-2014	
陽子線時年齢	0-20.8 (6.7)	1-20.5(7.6)	
脳腫瘍	49	50	99
横紋筋肉腫	46	21	67
神経芽腫群	29	16	45
ESFT/pPNET	23	13	36
脳AVM	13	0	13
脊索腫	6	3	9
上咽頭癌	4	3	7
骨肉腫	5	1	6
MRT	3	2	5
網膜芽細胞腫	4	0	4
その他	33	8	40
	214	117	331

図1 疾患別陽子線治療症例数  
(20歳以下)

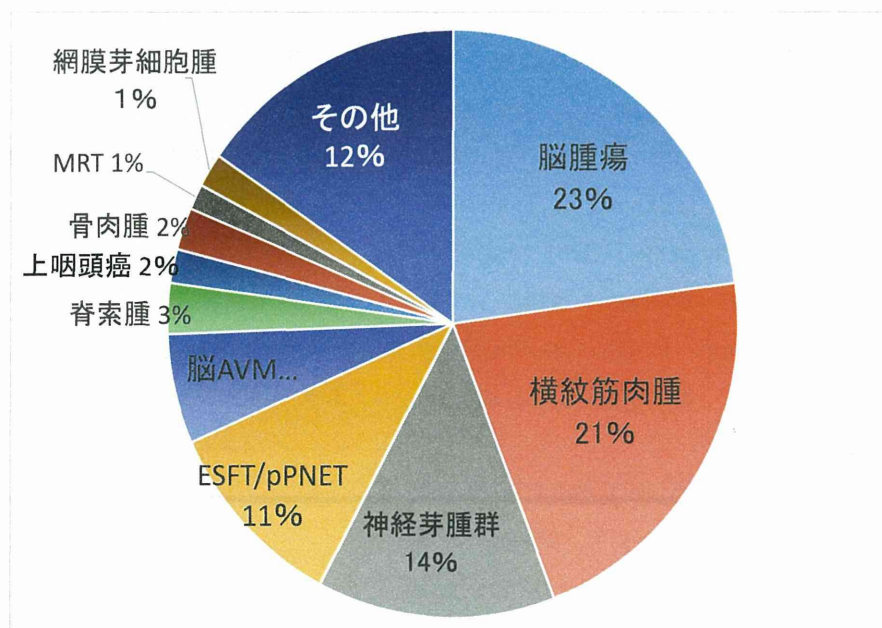


図2 年齢別陽子線治療実施症例数  
(20歳以下)

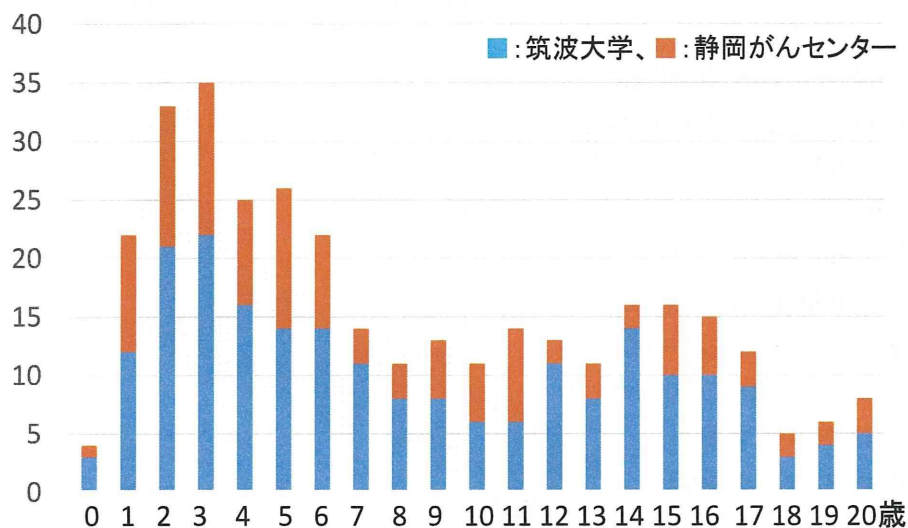
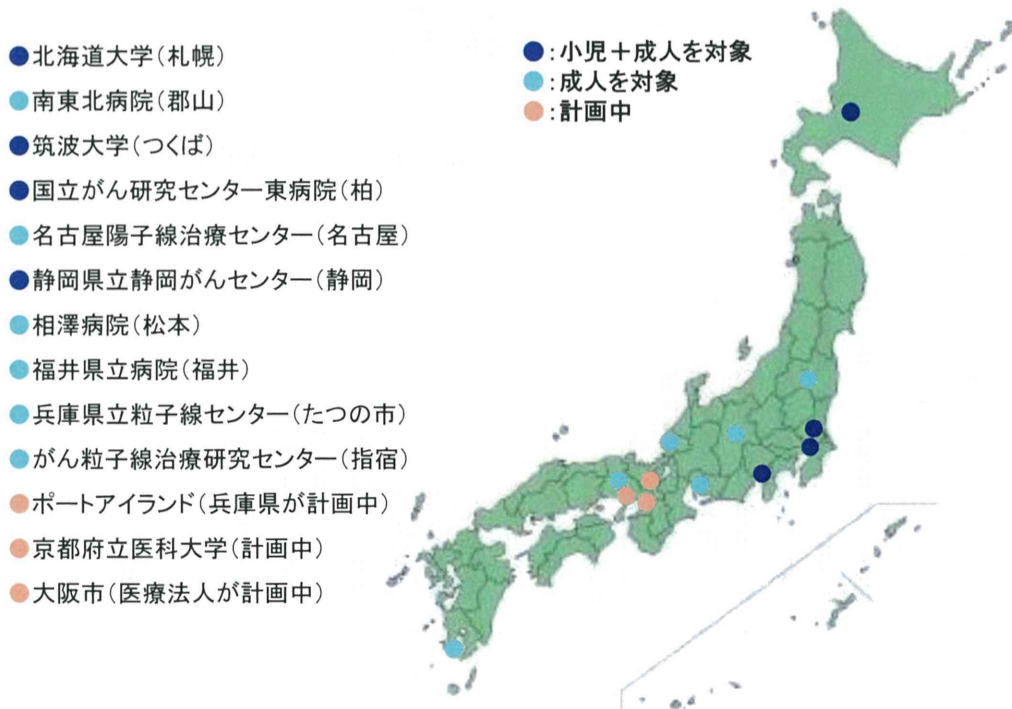


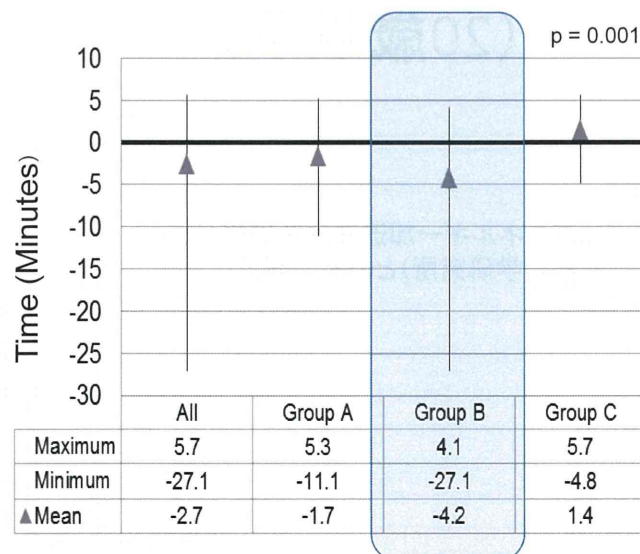
図3 年代別陽子線治療実施症例数  
(20歳以下)



## 図4 日本の陽子線治療施設



## 図5 プレパレーション/トレーニング効果



Group A:40 could follow instructions and did not require preparation for PBT

Group B:60 had difficulty staying in the treatment bed for a long time, but could communicate

Group C:11 could not follow instructions and required anesthesia

Mizumoto et al. Radiotherapy and Oncology (accepted Jan 2015)



### Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目

「Adolescent and young adult (AYA) 世代に及ぶ骨・軟部肉腫ならびに固形がんに対する妊娠、晩期合併症に考慮した治療プロトコール開発に 関する研究」

機関名 学校法人慶應義塾大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究15病院における後ろ向きコホート (Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: A hospital-based retrospective cohort study in Japan) (英語) (口頭)	石田 也寸志, 邱 冬梅, 前田 美穂, 藤本 純一郎, 気賀沢 寿人, 小林 良二, 佐藤 真穂, 岡村 純, 吉永 信治, 力石 健, 七野 浩之, 清谷 知賀子, 工藤 寿子, 浅見 恵子, 堀 浩樹, 川口 浩史, 稲田 浩子, 足立 壮一, 真部 淳, 黒田 達夫	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014. 11. 30	国内
当院での進行・再発神経芽腫に対する外科的治療の検討 (ポスター)	高橋 信博, 富田 紘史, 石濱 秀雄, 藤村 匠, 加藤 源俊, 藤野 明浩, 星野 健, 嶋田 博之, 高橋 孝雄, 黒田 達夫	第51回日本小児外科学会学術集会	2014. 5. 9	国内
小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本横紋筋肉腫研究グ	黒田 達夫, 森川 康英, 池田 均, 大	第51回日本小児外科学会学術集会	2014. 5. 9	国内

ループ (JRSG) の展開と臨床試験の今後の課題 (口頭)	植 孝治, 木下 義晶, 仁尾 正記, 檜山 英三			
データセンター報告/BBJとの連携 (口頭)	瀧本 哲也	小児固形がん臨床試験共同機構 (JCCG固形腫瘍分科会) 総会	2015.01.24	国内
The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG): Preliminary Results From The JRS-I Study And The Background For The Next JRS-II Treatment Protocols. (口頭)	H. Hosoi	8th Asia SIOP Congress. Seoul, Korea	2014.4.17-19	国外
HIGH SERUM MIR-206 EXPRESSION LEVEL PREDICTS POOR PROGNOSIS IN RHABDOMYOSARCOMA. (口頭)	M. Miyachi, K. Tsuchiya, Y. Nitta, K. Ohuchi, H. Yoshida, Y. Kuwahara, T. Iehara, H. Hosoi	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014.11.28-30	国内
RESULTS OF THE JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP JRS-I LRA0401 PROTOCOL. (ポスター)	H. Hosoi, H. Hojo, H. Okita, J. Hata, H. Masaki, M. Nozaki, T. Soejima, H. Ikeda, K. Horibe, S. Ohta, J. Hara, T. Takimoto, M. Miyachi, K. Tsuchiya, S. Teramukai, Y. Morikawa.	46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Toronto, Canada.	2014.10.22-25	国外
Treatment outcome of rhabdomyosarcoma in the head and neck region: clinical analysis of 9 cases. (ポスター)	Y. Nitta, H. Yoshida, M. Miyachi, K. Tsuchiya, K. Ohuchi, Y.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014.11.28-30	国内

	Katsumi, Y. Kuwahara, T. Iehara, S. Nakamura, K. Yamada, H. Nakano, I. Hisa, J. Asai, N. Kato, H. <b>Hosoi</b>			
A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP) in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). (ポスター)	<b>Atsushi Ogawa,</b> Hiroshi Kawamoto, Mari Saito Oba, Ako Hosono, Yoshiyuki Kosaka, Junichi Hara, Yuji Ishida, Kenji Yamada, Katsuyoshi Koh, Yasuhiro Okamoto, Hideo Mugishima, Atsushi Kikuta, Takashi Taga	Chicago (2014 ASCO Annual Meeting)	2014.06.02	国外
Phase I study of vaccine therapy with a cocktail of peptides for pediatric patients with refractory neuroblastoma, Ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma and osteosarcoma (ポスター)	<b>A. Hosono,</b> H. Kaneda, J. Hara, Y. Kinoshita, K. Kohashi, A. Manabe, Y. Shioda, T. Nakatsura	Connective Tissue Oncology Society	2014.10	国外
Long-term outcomes of radiotherapy	<b>A. Hosono,</b> N. Yasui,	第56回日本小児血液・がん学会学術集	2014.11	国内