

研究課題：神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

課題番号：H19-がん臨床-一般-031

研究代表者：獨協医科大学越谷病院小児外科 教授 池田 均

1. 本年度の研究成果

1) 高リスク臨床試験の実施

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を基盤とし、高リスク神経芽腫を対象とする二つの臨床試験を継続した。「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」(2007 年 4 月 1 例目登録、登録期間 2 年)では 2009 年 2 月、予定数を超える 50 例を登録し、症例登録を終了した。2009 年 8 月現在、生存 41 例(うち無増悪生存 35 例)、死亡 5 例、未報告 4 例である。尚、死亡例に大量化学療法(MEC 療法)関連死を 3 例に認めたため、MEC 療法の改定を行い、以後、重篤な合併症を経験していない。

一方、「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」(2006 年 6 月 1 例目登録、予定期間 2 年)では 2009 年 10 月、最終登録例の観察期間を終了し、現在、データ収集による解析作業をすすめている。本臨床試験では寛解導入化学療法中に PD へ移行する症例が集積したため症例登録を停止したが、同一の寛解導入レジメンを使用する標準的治療の臨床試験(上記)の結果の検討等により、治療プロトコール自体の安全性には問題がないと判断し、遅延局所療法の臨床試験を第 II 相試験として組み直すこととした。

その他、新たな薬剤や大量化学療法レジメンのパイロット試験、ならびに再発神経芽腫の予後に関する後方視的調査研究を準備している。

2) 低・中間リスクに対する臨床試験

低リスク神経芽腫を対象とする「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」と、中間リスク神経芽腫を対象に「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」を立案、準備し、キックオフミーティングを実施した。いずれも治療合併症を極力回避し、安全かつ有効な治療法を開発すべく実施するもので、両リスク群における標準的治療の確立を目的としている。

3) 新規リスク診断の開発と TR の模索・推進

臨床試験参加例の中央病理診断および遺伝子解析を行う一方、臨床試験に参加しない症例に対しては、「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究」を 2009 年 6 月から開始し、本邦における神経芽腫の生物学的特性ならびに臨床像の把握を可能にした。新規登録症例は 140 例/年をこえた。

神経芽腫における ALK 遺伝子変異の特性と ALK 阻害剤に対する感受性の検討、およびリスク診断の後方視的解析も実施した。

4) 小児がん医療体制の整備

アンケート調査により本邦における小児がん医療の実態を把握するとともに、必要病床数の推定を行った。高リスク神経芽腫等に対する高度医療を全国において均てん的に確保するためには、施設要件の設定とこれを満たす施設への患者集約が必須と結論された。

5) 臨床試験の検討

希少小児がんを対象とする臨床試験における疫学的方法論を検討するとともに、新たな臨床試験、臨床研究の立案から研究計画書の作成において統計学的検討に関与した。

2. 前年までの研究成果

JNBSG の組織、機能の整備ならびに充実を図り、高リスクを対象とした二つの臨床試験の症例登録を行った。特に「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（局所遅延療法 delayed local treatment）の早期第 II 相臨床試験」では PD および治療関連死が重なったため症例登録を停止したが、解析の結果、予後不良例の偶然の集積が原因でプロトコル自体の安全性には問題がないと判断された。さらに高リスク症例を対象とした新たな臨床試験、また再発例における治療法の開発試験、低・中間リスク症例を対象とする標準的治療の確立を目的とする臨床試験（研究）の準備を行った。

基礎研究では組織診断と遺伝子解析を組み合わせた新たなリスク診断を開発するための後方視的研究を行った。

また小児がん医療体制の整備を目的に、神経芽腫治療の集約、高度専門化ならびにその均てん化についてアンケート調査を実施した。希少小児がんを対象とするグループ研究やその効率的な臨床試験の実施に関する疫学的方法論の確立を目的に、臨床試験のデザインやデータマネジメントに関しても検討を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

JNBSG による多施設共同研究により、全神経芽腫を対象に標準的治療の確立を目指す。すなわち高リスク神経芽腫においては新たな治療技術や治療戦略を開発し、治療成績の向上を図る。低・中間リスク症例に対しては合併症の少ないより安全な治療法を確立する。さらに過酷な治療を強いられる再発例に対しては有効な治療法を見出す。

基礎的研究では登録症例の分子生物学的解析により、新たなリスク診断や分子標的治療等の開発により、特に高リスク神経芽腫の治療成績の向上が期待される。

小児がん医療体制においては、他の小児がん（小児血液腫瘍を含む）研究グループや関連学会との連携により小児がん医療の集約化（治療専門施設の確立）、専門医制度や小児がん登録制度、フォローアップ体制の確立等に寄与し得る。すなわち神経芽腫を中心に小児がん全般に亘る医療の高度専門化を推進し、その全国的均てん化に貢献する。また本研究は希少小児がんの臨床研究体制や効率的な臨床試験の実施にも寄与し得るもので、その結果は小児がん患者や家族に多大な恩恵をもたらすことが期待される。

4. 倫理面への配慮

JNBSG における登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関して JNBSG 内部における倫理審査を実施し、また参加する各診療施設における倫理委員会または治験審査委員会の承認を必須条件とする。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査も併せて実施する。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守する。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。

臨床試験の実施に際しては JNBSG 内部の効果安全性評価に加え、第三者機関による監視システム

等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、患者の人権擁護、個人情報保護、データベースの機密性等を保証する。また、本研究に関連して動物実験等が行われる場合には、適切な動物愛護上の処置を行う。

5. 発表論文

1. 池田 均：神経芽腫. 小児がん看護、へるす出版(in press)
2. 池田 均：小児がん登録システムの現状と展望. 小児看護 31:1474-1479, 2008
3. 池田 均：18 ヶ月マスキングの問題点. 小児外科 40:1079-1082, 2008
4. Tsuchida Y, Ikeda H, et al. Neuroblastoma. Pediatric Oncology (eds. Gupta DK, Carachi R). Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Dehli, pp143-158, 2007.
5. Tomioka N, Nakagawara A, et al. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. Oncogene 27:441-449, 2008
6. Kaneko M, et al. Prolonged low-dose administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib enhances the antitumor activity of irinotecan against neuroblastoma xenografts. Cancer Sci 100:2193-2201, 2009
7. Monclair T, Kaneko M, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG task force report. J Clin Oncol 27:298-303, 2009
8. 金子道夫、他：進行神経芽腫の両腎温存手術. 小児外科 40:609-613, 2008
9. Mugishima H, et al. Hypercalcemia induced by 13-cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. Pediatr Int 50:235-237, 2008
10. 正木英一：小児Ⅱ. 神経芽腫. 2008 放射線治療計画ガイドライン. 日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、(社)日本医学放射線学会編. 日本放射線科専門医会・医会、pp 283-286, 2008
11. Hashii Y, Hara J, et al. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. Pediatr Hematol Oncol 25:439-450, 2008
12. Chen Y, Kikuchi A, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. Nature 455:971-974, 2008
13. Cohn SL, Iehara T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol 27:289-297, 2009
14. 中川温子, 大喜多 肇:小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍. 病理と臨床 26:938-944, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関における職名
池田 均	標準的治療の確立と研究の統括	群馬大学・昭和56年・医学博士・小児外科	獨協医科大学・小児外科/ 小児腫瘍	教授

中川原 章	遺伝子解析によるリスク診断	九州大学大学院・昭和52年・医学博士・生化学	千葉県立がんセンター・分子生物学	センター長
金子道夫	標準的治療の確立	東京大学・昭和48年・医学博士・小児外科	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学 小児外科・小児外科/小児腫瘍	教授
麦島秀雄	標準的治療の確立	日本大学・昭和48年・医学博士・小児科	日本大学小児科・小児腫瘍/再生医療	教授
正木英一	標準的放射線療法の確立	慶応大学・昭和48年・放射線医学	国立成育医療センター放射線診療部・小児がん放射線治療	部長
林 泰秀	遺伝子解析によるリスク診断	東京大学・昭和49年・医学博士・小児血液腫瘍学	群馬県立小児医療センター・小児血液腫瘍	院長
藤本純一郎	組織学的リスク診断および小児がん医療体制に関する検討	岐阜大学・昭和52年・医学博士・病理学	国立成育医療センター研究所・病理学	副所長
原 純一	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	大阪大学・昭和55年・医学博士・小児血液腫瘍学	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科・小児腫瘍	副院長
河野嘉文	標準的治療の確立と均てん化に関する検討	鹿児島大学・昭和56年・医学博士・小児血液腫瘍学	鹿児島大学小児発達機能病態学・小児科	教授
菊田 敦	低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	福島県立医科大学・昭和56年・医学博士・小児科学	福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門・小児悪性腫瘍	教授
熊谷昌明	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	慶応大学・昭和57年・医学博士・小児血液腫瘍学	国立成育医療センター固形腫瘍科・小児腫瘍/造血細胞移植	医長
瀧本哲也	臨床試験データマネジメント	京都大学・昭和58年・医学博士・小児血液腫瘍学	国立成育医療センター研究所RI管理室・小児血液腫瘍/データ管理	室長
菊地 陽	低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	東京大学・昭和60年・医学博士・小児科学	東京大学小児医学講座・血液腫瘍	准教授

小川 淳	標準的治療の確立と均てん化に関する検討	新潟大学・昭和61年・小児科	新潟県立がんセンター新潟病院小児科・小児悪性腫瘍/小児科	部長
松本公一	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	名古屋大学・昭和62年・医学博士・小児血液腫瘍学	名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科・小児血液腫瘍/造血細胞移植	副部長
田尻達郎	標準的外科療法の確立	九州大学・昭和63年・医学博士・小児外科	九州大学小児外科・小児腫瘍	准教授
七野浩之	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	山形大学・平成1年・小児科学	日本大学小児科・小児科	助教
家原知子	低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	京都府立医科大学・平成2年・医学博士・小児科	京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学/小児腫瘍学	講師
高橋秀人	臨床試験における疫学的方法論の確立	筑波大学大学院・平成3年・学術博士・数理統計学	筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻疫学分野・疫学/医学統計	准教授
牧本 敦	臨床試験デザイン	徳島大学・平成4年・医学博士・小児科学	国立がんセンター中央病院小児科・小児血液腫瘍	医長
菱木知郎	標準的外科療法の確立	千葉大学・平成5年・医学博士・小児外科学	千葉大学大学院医学研究科小児外科・小児外科	講師
大喜多 肇	組織学的リスク診断	慶応大学・平成11年・医学博士・病理学	国立成育医療センター研究所発生分化研究部・病理学	室長