

## &lt;特集「小児がん医療の現状と今後」&gt;

## わが国の小児がん治療研究の歴史と展望

細 井 創\*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学

## History and Future Prospects of Pediatric Cancer Research in Japan

Hajime Hosoi

*Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

小児がんは、わが国の年間発生数が2,000人から2,500人、発生率にして15歳未満人口1万人あたり1~1.5人という稀少疾患であり、治療法の改善・開発には、全ての当該疾患患者が参加・登録する多施設共同研究が必須である。わが国では、小児の造血器悪性腫瘍では、小児白血病と悪性リンパ腫の治療研究が各大学医学部小児科を中心とする地域の研究グループからグループ間共同の全国スタディーグループへと共同化され、発展してきた。また、小児の固形悪性腫瘍では、疾患ごとの全国スタディーグループが中央病理診断やデータセンターを共有化し、疾患間共同研究グループとして発展してきた。最近、これは2つの大きな流れは、日本小児がん研究グループ (Japan Children Cancer Group: JCCG) に合流し、経済的基盤を共有することになった。一方、厚生労働省は、小児がん治療施設の集約化を図り、全国に15の小児がん拠点病院を選定、指定した。また、2012年に日本小児血液学会と日本小児がん学会が統合して発足した日本小児血液・がん学会は、専門医制度を開始し、小児血液・がん暫定指導医、小児血液・がん専門医、小児血液・がん指導医、小児がん認定外科医、領域指導医の各資格認定、ならびに小児血液・がん専門医研修施設の施設認定を行っている。小児がん臨床研究グループ、小児がん拠点病院 (厚生労働省)、学会の3者の歴史的経緯を概説し、海外の一例として、ドイツの小児がん関連学会と治療研究組織を紹介し、わが国の小児がん治療研究の今後の課題を展望した。

キーワード：小児がん、日本小児がん研究グループ (JCCG)、小児がん拠点病院、日本小児血液・がん学会。

## Abstract

Pediatric cancer is a rare condition that affects 2,000~2,500 children per year at an incidence of 1~1.5 out of every 10,000 children aged <15 years. Joint multicenter studies involving participation and enrollment of patients with all of the relevant diseases are therefore essential in order to improve and develop treatment methods. In terms of pediatric hematopoietic malignancy, progress has been noted in several local research groups organized by pediatric hematologists at university hospitals and/or children

---

平成28年9月15日受付

\*連絡先 細井 創 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
hhosoi@koto.kpu-m.ac.jp

hospitals that have been focusing on the progress of and improvement in treatments for pediatric leukemia and malignant lymphoma. These research groups have cooperated with each other and have integrated into an intergroup and the national Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. For pediatric solid malignant tumors, national study groups for each tumor were exclusively formed by pediatric surgeons at universities to organize a national cooperative study group for pediatric solid tumors by sharing the central pathology review system and the data center supported mainly by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. In recent years, these two major groups have been further combined to form the Japan Children's Cancer Group, which attempts to share a common economic foundation. Meanwhile, the Ministry of Health, Labour and Welfare plans to consolidate pediatric cancer treatment facilities and has selected and designated 15 pediatric cancer hospitals throughout the country. Furthermore, the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology has prepared a system for certifying pediatric hematology and cancer specialists and the surgical treatment of pediatric cancer, with accreditation of training facilities. I have summarized the historical details of these three entities, introduced the German Society for Paediatric Oncology and Haematology as an overseas example for cancer research organizations, and discussed the future development of pediatric cancer research within Japan.

**Key words:** Pediatric cancers, The Japan children's cancer group (JCCG), Hospitals for childhood cancer designated by the ministry of health, labour and welfare, The Japanese society of pediatric hematology/oncology (JSPHO).

## はじめに

本学昭和29年卒、元京都第一赤十字病院長で前京都市子ども保健医療相談・事故防止センター長、故能勢 修先生ご恵贈の1954年刊ネルソン小児科学第6版の「白血病の治療」の項<sup>1)</sup>には、「白血病と確定したら両親にはっきりと病気の本態と予後を説明する。そして医師・両親とも子どもが少しでも心安らかな日々を過ごせるように努める。」との記載がある。その後改訂を重ねた第19版最新刊同項<sup>2)</sup>には、その後の治療の進歩が反映され、ほとんどの急性リンパ性白血病患児は、治癒・長期生存が期待できるようになったこと、現在は遺伝子診断を含む様々な予後因子により層別化される危険度(リスク群)に応じた層別化治療が行われ、晩期合併症の軽減、予防が課題となっていること等が記載されている。「不治の病」の一つが治る疾患となった背景には、小児がんを担当する小児科医たちの「子どもを大人より先に死なせてはいけない」という強い使命感と集学的治療の進歩、また希少疾患において Evidence Based Medicine (EBM) に基づく結果を出すための多施設共同臨床研究の発達がある。本項では、わ

が国の小児がん治療研究の歴史と現状について概説し、今後の課題について考察したい。

## 小児がんの疫学と特徴

小児がんは、本邦の年間発生数が2,000人から2,500人、発生率にして15歳未満人口1万人あたり1~1.5人という「稀少疾患」である<sup>3)</sup>。従って臨床試験や治験で新規治療法を開発するには、一施設、一大学関係病院らで有意な結果を出すことは困難であり、当該疾患患者が全員参加するような多施設共同臨床試験が必須である。さらに小児がんのなかでもさらに希少ながん種や同一のがん種でも遺伝子診断により細分化された特定のリスク群では、症例数はさらに限られ、国際的な共同臨床試験が必要となる。

小児がんと一口に言っても、その種類は豊富で、白血病以外に、悪性リンパ腫、ランゲルハンス組織球症、固形腫瘍では脳腫瘍、神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫を代表とする軟部組織肉腫など、様々ながん種がある。小児がんは、その約4割を占める造血器悪性腫瘍と残り6割を占める固形悪性腫瘍とに大別できる。小児の固形悪性腫瘍は、さらに胎児性腫瘍(芽腫)と肉腫に大別さ

れる。成人で大半を占める上皮性腫瘍（腺癌）は小児では稀である。ほとんど全ての小児がんは、成人、とくに高齢者に一般的ながんとは種を異にし、その治療においては、小児の特殊性に考慮することはもちろん、治療内容そのものが異なることを留意する必要がある<sup>4)</sup>。

小児がんには以下のような特徴がある。1) 病理診断が困難な未分化小円形細胞腫瘍が多い。2) 診断や悪性度の評価に各腫瘍に特徴的な遺伝子異常を検出する遺伝子診断が有用であり、臨床応用されている。3) 顕在・潜在的に早期に全身化（転移）していることが多いため、造血器腫瘍はもちろん、外科的に完全摘除できた固形悪性腫瘍でも術後の化学療法が必須となることが多い。5) 抗がん剤や放射線に対して高い感受性を有する腫瘍が多く、放射線治療は術後局所療法として再発予防に有効である。6) 成長期にある子どもでは化学療法や放射線治療による影響（晩期合併症）を被りやすく、その影響を最小限にする工夫と配慮が必要、などである。また、集学的治療の進歩により、小児がん全体の生存率は約70～80%に改善したが、今後は生命予後のみならず、成長・発達障害、晩期障害の予防など、生涯に渡り、患児のQOLを重視した対策が必要である。

### 現在も治療率が50%未満の小児がん

高リスク群白血病やある種の固形悪性腫瘍、また同一のがん種でも初診時遠隔転移のある進行病期例、また予後不良の遺伝子異常をもつ小児がんにはここ四半世紀生存率の改善が見られない一群があり、依然予後不良のままである。

このような小児がんには以下のようなものが挙げられる。1) Ph1染色体陽性急性白血病、2) Stage 4 神経芽腫（とくにMYCN増幅例）3) 高リスク群肝芽腫、4) 転移性ユーイング肉腫腫瘍、5) 悪性ラブドイド腫瘍、6) 高リスク群横紋筋肉腫（とくにキメラ遺伝子陽性胞巣型例）

これらには、新しい治療薬や治療法の開発が急務である。

## わが国の小児がん治療 研究グループの変遷

### 1) 造血器悪性腫瘍

1960年代からしばらくは、欧米留学から帰国した医師らを中心に、大学グループごとに、個々に創意工夫された治療が行われていたが、情報交換の研究会を母体に、研究グループが結成され、1969年には、東京小児がん研究グループ Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) が、1980年には小児癌白血病研究グループ Children's Cancer & Leukemia Study Group (CCLSG) が、1984年には九州・山口グループ Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group (KYCCSG) が、そして、1996年には最終的に9つの大学グループが結集して小児白血病研究会 Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) が結成された（図1）。そして2003年には、上記4つのグループが合同して、グループ間共同研究組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) が結成された（図2）。この間に、全国津々浦々に200余あった小児造血器腫瘍を治療する施設は、参加施設基準らをもとに緩やかに集約化され150施設余りとなった。JPLSGは2010年4月からNPO法人となり、データセンターは名古屋の特定非営利活動法人 Organization for Supporting Clinical Research (OSCR) が担当し、現在に至っている。

### 2) 固形悪性腫瘍

一方、代表的な小児固形悪性腫瘍には、神経芽腫、ユーイング肉腫、脳腫瘍、腎芽腫を代表とする腎腫瘍、肝芽腫を代表とする肝腫瘍、横紋筋肉腫らが挙げられるが、それぞれ、厚労省班研究や研究会を母体に疾患別全国スタディグループである日本神経芽腫研究グループ Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)、日本小児脳腫瘍コンソーシアム Japanese Pediatric Brain Tumor Consortium (JPBTC)、日本ウィルムス腫瘍研究グループ Japan Wilms Tumor Study Group (JWiTS)、日本小児

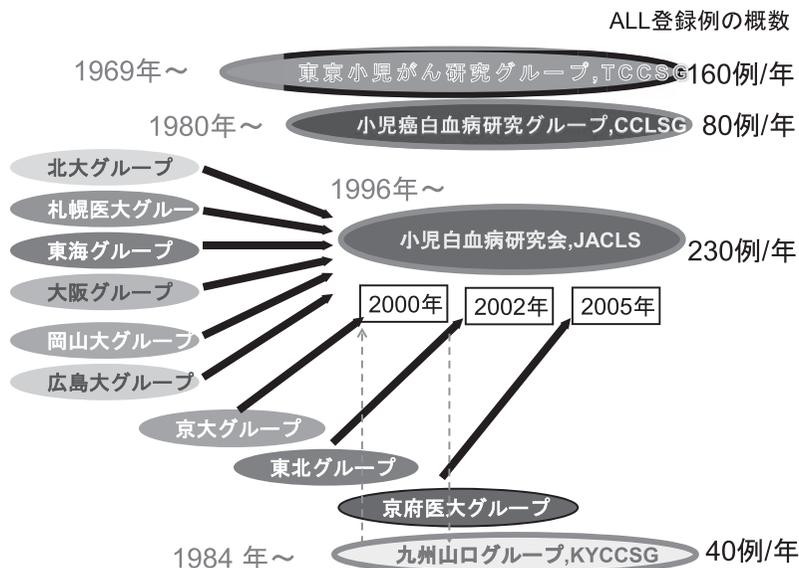


図1 わが国の治療研究グループの変遷（京都大学医学部人間健康科学科 足立壮一教授より提供）

わが国の小児造血器悪性腫瘍の研究会には、①東京小児がん研究グループ Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG)、②小児癌白血病研究グループ Children's Cancer & Leukemia Study Group (CCLSG)、③九州・山口グループ Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group (KYCCSG) および、9つの大学グループが結集し、結成された④小児白血病研究会 Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) がある。

### 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 2003年設立

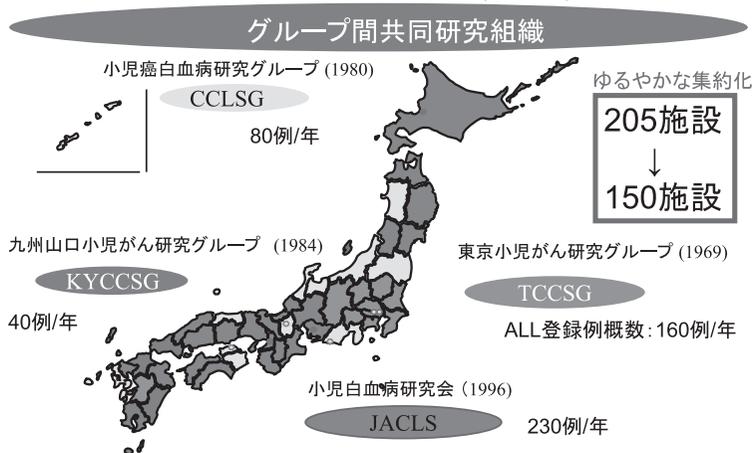


図2 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の設立（京都大学医学部人間健康科学科 足立壮一教授より提供）

4つの小児造血器悪性腫瘍研究グループが集まって、2003年、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) が設立された。

肝癌スタディグループ Japanese Study Group of Pediatric Liver Tumor, 日本横紋筋肉腫研究グループ Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG) となった。JNBSG の前身である厚労省神経芽腫研究班の形成は 1980 年代に始まっており、もっとも歴史が古い。JESS と JPBTC はそれぞれ、PBST 研究会、近畿小児脳腫瘍研究会を母体に 2000 年代に入り、小児科医を代

表として始まったが、他の固形腫瘍研究グループは、厚労省班研究を結成した大学小児外科教授を班長とする班研究として推進されてきた経緯がある (図 3)。これらのグループは、のちに国立成育医療研究センターを中央病理診断および検体保存センター、データセンターとして、小児固形がん臨床試験共同機構を形成した (図 4)。

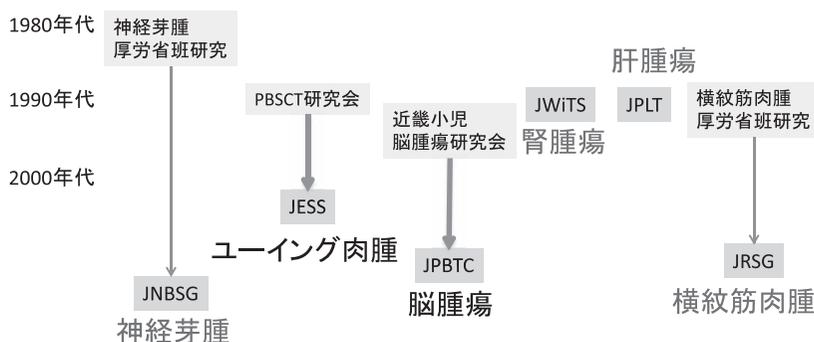


図 3 小児固形腫瘍疾患別グループの発足 (大阪市立総合医療センター 原 純一副院長より提供)

神経芽腫, ユーイング肉腫, 脳腫瘍, 腎芽腫, 肝芽腫, 横紋筋肉腫は、それぞれが獲得した厚労省班研究費や NPO 法人からの寄付金で研究会活動を維持してきた。

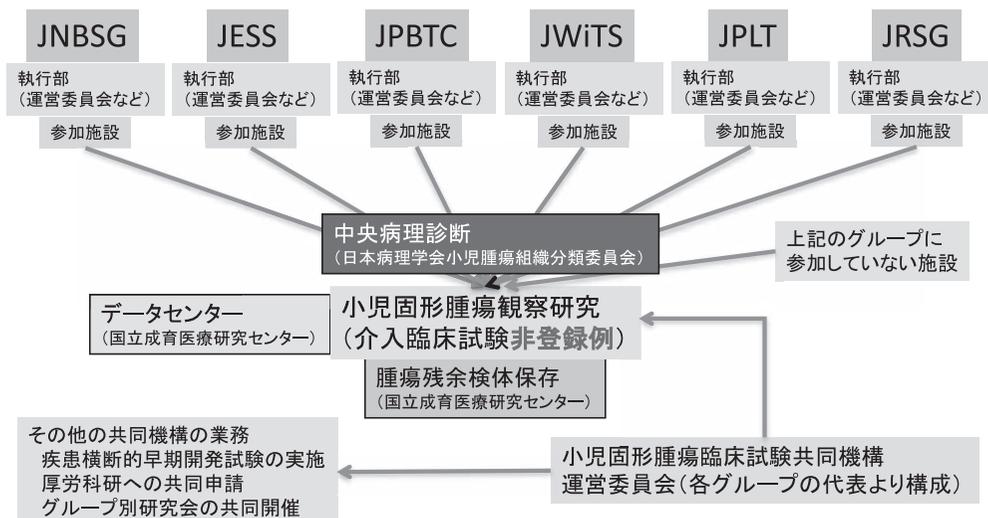


図 4 小児固形腫瘍臨床試験共同機構と共通インフラ (大阪市立総合医療センター 原 純一副院長より提供) 国立成育医療研究センターを中央病理診断および検体保存センター、データセンターとして、小児固形がん臨床試験共同機構が結成された。



図5 JCCG 発起人会 (2012年10月14日東京医科歯科大学にて)

前列向かって左より、麦島秀雄日本大学小児科教授(当時)(当時 JESS 代表)、水谷修紀東京医科歯科大学小児科教授(当時)(当時 JPLSG 代表、現 JCCG 理事長)、中川原章千葉県がんセンター病院長(当時)(現佐賀県がんセンター所長)、森川康英慶応大学小児外科前教授(当時 JRSJ 代表幹事)、後列向かって右より、檜山英三広島大学小児外科教授(現日本小児血液・がん学会理事長、JPLT 代表)、石井栄一愛媛大学小児科教授(現 JPLSG 代表)、田口智章九州大学小児外科教授(当時日本小児外科学会理事長)、著者(当時日本小児血液・がん学会理事、JRSJ 幹事、現 JCCG 理事、JRSJ 代表幹事)。他に、福澤正洋大阪大学小児外科前教授(当時日本ウィルムス腫瘍研究会代表)が本発起人会に参加、JCCG 結成が合意された。

### 3) 日本小児がん研究グループ (JCCG) への統合

日本小児血液学会と日本小児がん学会は、2011年から統合され、日本小児血液・がん学会となっていたが、千葉県がんセンターの中川原章センター長(当時)の呼びかけにより、2012年10月発起人会が立ち上げられ(図5)、複数回の協議を経て、2014年12月、JPLSGと小児固形がん臨床試験共同機構が合併し、NPO 法人日本小児がん研究グループ Japan Children's Cancer Group (JCCG)が設立された。JCCGは、日本で小児がん治療・研究を行っているほぼ全ての大学病院、小児病院(小児がん拠点病院、中央機関を含む)、総合病院(小児血液・がん専門医研修施設)約150施設あまりが会員施設となり、我が国の一大小児がん治療研究グループ組織となった。現時点では、その活動の財政基盤の大半を小児がん臨床研究に対する、複数のAMED研究助成の持ち寄りに依っているが、今後は、会員施設や正会員の年会費では賄えない

総会や各種委員会の開催費用、またデータセンターや検体保管施設らの維持費をどのように維持していくのか、長期的な財政基盤の確立が課題となっている。

### 厚生労働省の政策

わが国のがん対策は、成人がんを中心に、がん対策推進基本計画が推し進められてきたが、平成24年(2012年)6月の閣議決定で、重点的に取り組むべき課題の一つに新たに小児がん対策が取り上げられ、小児がん患者とその家族が安心して適切な医療や支援を受けられるような環境の整備を目指し、小児がん拠点病院を整備し、合わせて小児がんの全国の中核的な機関の整備が開始されることとなった。小児がん拠点病院の必要性に至った背景には、小児がんの年間新規患者数は成人がんに比し、圧倒的に少ないが、小児がんを扱う施設は全国に約200程度存在し、「小児がん患者が必ずしも適切な医療を受けられていない」ことが懸念されるとさ

れ、「質の高い医療を提供するため、(中略)、一定程度の集約化を進めることが必要」と結論付けられた<sup>5)</sup>。

一方、選定基準の策定の過程で、患者会や医療現場の声も反映され、「患者が発育時期を可能な限り慣れ親しんだ地域に留まり、他の子どもたちと同じ生活・教育環境の中で医療や支援を受けられるような環境を整備する必要もある。」ことから、均てん化の観点も盛り込まれ、その選定・指定にあたっては、「集約化」と「均てん化」のバランスをとりつつ、小児がん診療の総合力という観点から評価されることとなった。

「小児がん拠点病院の整備について」(平成24年9月7日健康局長通知)に基づき、小児がん拠点病院が全国に募集され、合計37医療機関が応募した。第1段階の書類選考(平成24年10月6日発送)で、書類選考基準必須要件の、診療実績(造血管および固形腫瘍年間症例数)、と

くに考慮する項目の、1)セカンドオピニオンの対応実績、2)緩和ケアチームの診療実績、3)地域医療機関へ紹介した実績、4)日本小児血液・がん学会暫定指導医数、5)日本小児外科学会専門医2名数などをもとに、22施設に絞り込まれた。

第2段階として、平成24年12月27日に厚労省がん対策課が組織した評価委員会において施設プレゼンとヒアリングが行われた。評価基準として、1)集約の診療や標準的診療の提供、2)緩和ケア、3)病病連携・病診連携、4)長期フォローアップ、5)自施設の診療従事者、6)研修の実施体制、7)相談支援体制、8)臨床研究、9)患者の発育及び教育、10)その他特記事項の各視点から、40に上る評価項目が設定され、9名の評価者から各々5段階評価点数を付けられ、その平均値の合計で順位付けがなされた(表1)。

選定にあたっては、1)北海道、2)東北、

表1 選定の対象となった医療機関の評価のまとめ(平成25年2月5日小児がん拠点病院の指定に関する検討会報告資料)

採点は検討会構成員9名による。各項目を5点満点で評価。表記点数は、構成員9名の平均。

評価の視点(項目は採点をもとに作成)	診療実績									基準的診療や標準的診療の提供	緩和ケア	病病連携・病診連携	長期フォローアップ	自施設の診療従事者	研修の実施体制	相談支援体制	臨床研究	患者の発育及び教育	その他特記事項		
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9												
平均										4.31	4.30	4.33	4.22	4.56	4.11	4.22	4.11	4.22	4.22	4.38	
参照すべき学習機会	造血器腫瘍	脳神経腫瘍	脳・脊髄腫瘍	別紙13.19	別紙4.5.6.10	別紙6.10	別紙2	別紙11.12	別紙13.14	別紙15.16	別紙18-21.7										
到達前県名	医療機関名									1 2 3 4 5 拠点病院として不十分 ← どちらとも真実ない → 拠点病院として十分											
愛知	名古屋大学医学部附属病院	13	21	21	45	30	41	22	13	24	4.48	4.78	4.00	4.56	4.44	4.56	4.78	4.33	4.78	4.22	4.38
京都	京都府立医科大学附属病院	14	14	16	21	26	21	4	3	4	4.44	4.56	4.44	4.33	4.67	4.33	4.44	4.33	4.11	4.67	4.50
福岡	九州大学病院	29	24	34	62	42	41	20	19	23	4.31	4.78	4.00	4.22	4.22	4.44	4.78	4.00	4.44	4.00	4.13
広島	広島大学病院	11	21	16	36	29	29	21	19	13	4.30	4.78	4.33	4.44	4.44	4.44	4.22	4.00	4.00	3.78	4.63
兵庫	兵庫県立こども病院	31	23	32	31	31	46	12	12	11	4.29	4.56	4.56	4.33	4.22	4.56	4.11	3.89	4.00	4.33	4.38
東京	国立成育医療研究センター	33	29	26	61	36	17	6	24	4	4.26	4.67	4.33	3.89	4.33	4.44	4.22	4.44	3.56	4.67	4.00
三重	三重大学医学部附属病院	11	21	14	13	15	2	4	4	4	4.23	4.22	4.44	4.11	4.56	4.22	3.89	4.33	4.00	4.33	4.13
埼玉	埼玉医科大学国際医療センター	46	64	55	26	31	42	14	19	24	4.19	4.56	4.33	4.11	3.67	4.11	4.22	4.33	3.67	4.67	4.25
神奈川	神奈川県立こども医療センター	36	29	21	21	21	26	10	7	4	4.18	4.44	4.22	4.22	3.89	4.22	4.00	4.33	3.78	4.44	4.25
大阪	大阪府立総合医療センター	21	17	23	32	23	24	16	19	13	4.16	4.33	4.56	4.00	4.33	4.00	3.78	4.22	4.00	4.33	4.00
茨城	東北大学病院	11	10	15	23	30	21	11	19	12	4.10	4.56	3.78	4.22	4.11	3.89	4.22	3.78	4.11	4.00	4.38
大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	24	23	17	23	19	24	4	3	3	4.09	4.44	4.11	4.22	4.11	4.33	4.00	4.00	3.78	4.33	3.38
北海道	北海道大学病院	11	14	12	46	21	16	20	12	3	4.05	4.22	3.78	4.00	4.22	4.11	3.89	4.11	4.22	4.11	3.75
京都	京都大学医学部附属病院	16	11	14	15	11	11	4	3	3	4.01	4.33	3.78	4.11	4.00	4.22	4.11	3.44	4.22	4.00	3.88
東京	東京都立小児総合医療センター	13	22	26	4	11	16	0	3	7	4.01	4.11	4.11	3.78	4.00	4.22	4.00	3.44	4.44	4.44	4.00
平均		23	23	23	32	27	30	12	11	13	4.21	4.49	4.19	4.17	4.21	4.27	4.18	4.10	4.01	4.29	4.13

3) 関東甲信越, 4) 東海, 5) 近畿, 6) 中・四国, 7) 九州の7つの地域ブロックが設定され, 各地域ブロックに最低1つの小児がん拠点病院を設けることが考慮されたが, 関東甲信越ブロックには4つの, 東海ブロックには2つの, 近畿ブロックには5つの小児がん拠点病院が指定され, 「ブロック内に複数の拠点病院が指定された地域では, 各拠点病院の強みを活かし, ブロック全体として提供される医療の質が向上するよう, 具体的な連携の姿を明確に示す」ことが求められた. 当初, 小児がん拠点病院は10施設程度が選定される予定であったが, 評価結果(表1)から, 最終的に15施設が選定され, 平成25年2月8日厚生労働大臣が指定した. 本学附属病院は, 小児血液・がん専門医数や小児外科医の充実, 栄養管理や口腔ケア, リハビリ, 緩和, 相談体制, 地域連携, 入院中の教育, 保育, 患者家族への支援らすべての点で高得点を得, 総合力が高く評価され, 第1位の名古屋大学医学部附属病院に0.04点差の僅差で第2位と

なった. また, 地方患者団体からは「最も治療を受けたい小児がん専門病院」として評価され, その後, 医療施設職員, 地方行政職員, 県会議員団らの視察が相次いでいる.

### 学会の取り組み

前述の日本小児血液・がん学会は, 日本小児血液学会と日本小児がん学会の統合設立後, 1) 小児血液・がん専門医および, 2) 小児がん認定外科医制度らを整備した. この整備の課程で, 本専門医制度の研修施設は現在までに全国に100余か所認定されている. 施設要件としては, 1) 小児血液・がん指導医または暫定指導医, 小児がん認定外科医, 放射線診断専門医または放射線治療専門医, 病理専門医の存在, 骨髄移植推進財団認定施設または臍帯血バンクネットワーク登録施設であることなどが挙げられている.

小児血液・がん専門医の受験資格は, 小児科専門医取得後2年以上の小児血液・がんの臨床

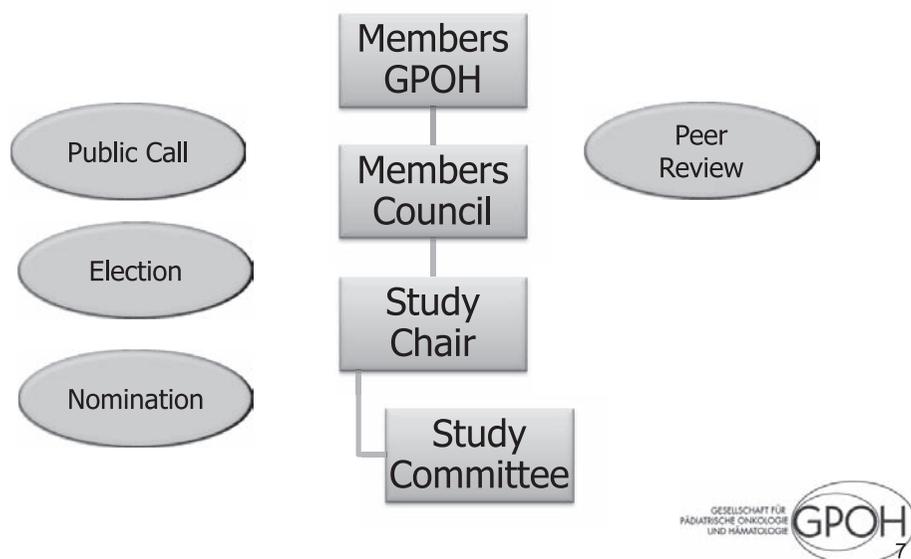


図6 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology; GPOH) の役員と臨床研究グループ代表らとの関係 (Gabriel Calaminus SIOP 前理事長より提供)

学会評議員会 (Members Council) が学会員から募集され, 選挙により選出される. 学会評議員委員会は各疾患別臨床研究グループのグループ長 (Study Chair) を選挙で選出し, 各 Study Chair の推薦を受けた学会員により, 臨床研究委員会 (Study Committee) が形成される.

経験が必要であり、経験症例数として、造血器腫瘍 10 例以上、固形腫瘍 10 例以上、非腫瘍性血液疾患 5 例以上かつ合計 30 例以上の主治医経験が求められる。

小児がん認定外科医は、研修認定施設で小児がん症例に関する全身麻酔下手術を 20 例以上経験していること等、その他詳細が挙げられている。詳細は、本特集号の別項に譲る。

海外の例として、国際小児がん学会 (International Society of Paediatric Oncology; SIOP) 前理事長で、ドイツ小児がん・血液学会 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology; GPOH) 理事の Gabriele Calaminus 教授より供与された資料により、同学会と同国での小児腫瘍・血液疾患の臨床研究のネットワークと協力体制の概略を紹介する。学会評議員会 (Members Council) が学会員から募集され、選挙により選

出される。学会評議員委員会は各疾患別臨床研究グループのグループ長 (Study Chair) を選挙で選出し、各 Study Chair の推薦を受けた学会員により、臨床研究委員会 (Study Committee) が形成される (図 6)。学会員でもある臨床研究参加施設は、地域の登録センター (Local Center) に患者を登録し、Local Center は国のがん登録センター (Children's Cancer Registry) に患者登録を行うとともに、疾患別各臨床研究グループの臨床試験に参加する患者を各疾患別臨床研究グループに登録し、疾患別各臨床研究グループはがん登録センターとも情報共有をする (図 7)。このように、ドイツでは、国内小児がん・血液学会が国内小児がんおよび血液疾患の臨床研究グループを承認 (原文は、Legitimization 準正：婚姻関係にない父母から生まれた子が嫡子としての身分を取得すること) することで、学

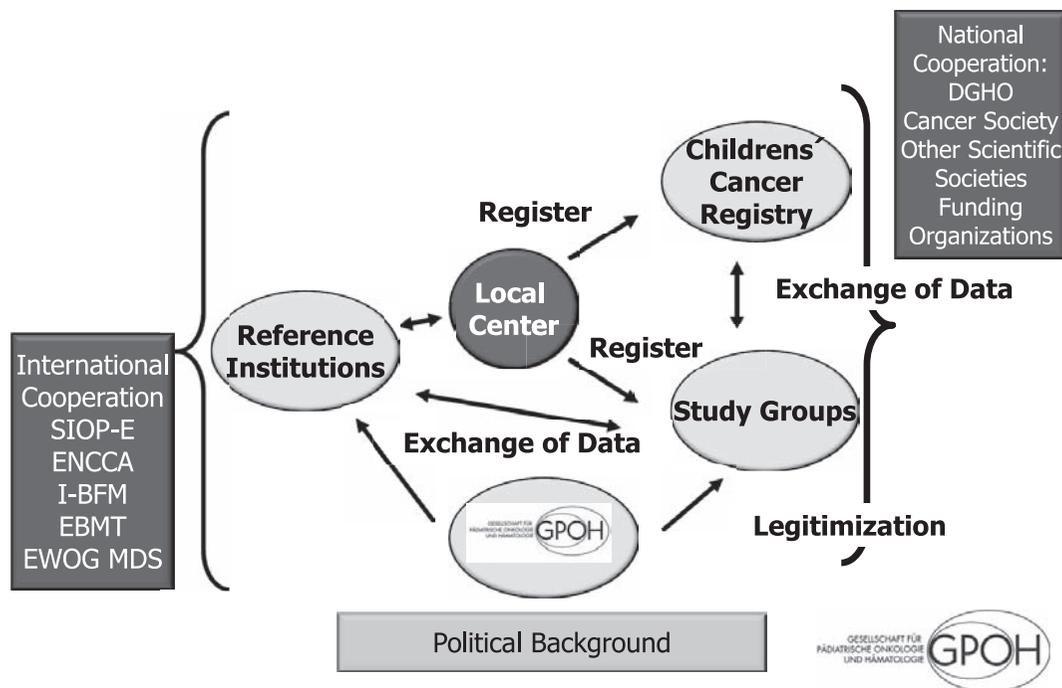


図 7 ドイツ小児がん・血液学会と臨床研究グループおよびがん登録の関係 (Gabriel Calaminus SIOP 前理事長より提供)

学会員でもある臨床研究参加施設は、地域の登録センター (Local Center) に患者を登録し、Local Center は国のがん登録センター (Children's Cancer Registry) に患者登録を行うとともに、疾患別各臨床研究グループの臨床試験に参加する患者を各疾患別臨床研究グループに登録し、疾患別各臨床研究グループはがん登録センターとも情報共有をする。

会自体が臨床研究グループと一体化し、臨床試験を運営することで、国内の他学会、支援団体、また国際的な臨床研究グループと連携している(図7)。

## おわりに

小児がんは希少疾患であり、その標準的治療の開発には、他施設共同のグループ、あるいは全国スタディが必要である。さらに、小児がんのなかでもとくに希少ながん種や特定のリスク群では国際共同の臨床試験が必要である。また、生物統計学的に有意な結果を出すための症例集積には比較的長期間を要し、試験仮説を検証するには5~10年を要することもある。従って、小児がんの治療においては、10数年以上前の医療水準で考案された、結果(成績と問題点)の出た「標準治療」を受けるよりも、むしろ、さらなる改善を目指した前向き臨床試験に参加するのが通例である。

わが国の小児がん治療は、1980年代までは欧米の治療研究結果を参考に、全国各施設の担当者がそれぞれに創意工夫した様々な治療が行われていた時代があったが、その治療の有用性を証明したり、広く普及させたりすることは困難であった。1990年代の後半から2000年代初頭にかけて、地域や担当医同士の繋がりから、地域や有志間の症例検討会や研究会が立ち上がり、それらはその後、いくつかの共同臨床研究グループへと発展する元となった。この過程で、現在はそのあり方が困難となってきた、関係製薬企業の人的・経済的支援が果たした役割は小さくなかった。

小児科医だけでは自己完結できず、従ってむしろ小児科医からは敬遠され気味であった小児固形悪性腫瘍の治療については、わが国では、小児外科大学教授らが獲得した厚生省班研究の「プロトコル」により、わが国の優秀な小児外科医が中心となり、医療実践としての観察治療研究が行われてきた経緯がある。

20世紀終わりころからは、EBMの考え方の導入や臨床研究のあり方、インフラ整備への必要性の機運が高まっていくなかで、先の小児造

血管腫瘍臨床研究グループ統合や小児固形悪性腫瘍疾患別治療研究グループの形成、本格的なプロトコル作成とデータセンターらが、厚労省班研究や一部小児がんをサポートするNPO支援団体らの寄附を資金源として整備されていった。

2012年(平成24年)には国のがん対策推進基本計画に小児がん対策が盛り込まれ、2013年(平成25年)2月には小児がん拠点病院の選定・指定が行われたが、対がん戦略の節目でもあったこのとき、小児がん臨床研究の財源であった厚労省の研究助成には小児がんを対象とする項目がなくなろうとしていた。同年4月、当時JNBSG代表であった中川原章千葉県がんセンター長、当時JNBSG運営委員長であった田尻達郎京都府立医科大学小児外科教授、就任直後の松本公一国立成育医療研究センター小児がんセンター長と著者とで厚労省を訪れ、現況を説明した。田尻教授を主任研究者として班研究が立ち上がることとなった。この厚生労働省研究助成田尻班研究は単年度ではあったが、厚生労働省助成研究として2014年(平成26年)度から現在(平成27年度からはAMED研究として)に続く10以上の小児がん疾患別治療研究あるいは関連研究助成獲得の橋渡しとなる、小児がん治療研究史上極めて重要な研究班であった。

JCCGは現在160余りの病院会員と300余名の正会員個人会員らからなる特定非営利活動法人としてスタートしたが、現在のところその経済的基盤は病院会員年会費と正会員年会費によっており、各種疾患委員会や専門委員会、データセンター、検体保存センターなどすべての委員会の活動費を賄うには未だ十分な経済的基盤がなく、関連するAMED研究費を持ち寄り、また関連支援団体から寄附を募り、動き出したところである。

小児がん拠点病院は、当初、少数の専門病院への集約化を目的に構想されたが、全国で医療実践している大学附属病院、小児病院らの小児がん診療施設の反発もあり、「患者が発育時期を可能な限り慣れ親しんだ地域に留まり、他の子どもたちと同じ生活・教育環境の中で医療や

支援を受けられるような環境を整備する必要もある」として、均てん化の視点も取り入れられ、「集約化と均てん化のバランスをとる」こととなった。のちに小児がん中核病院として、国立成育医療センターと国立がんセンター中央病院の2病院が厚労省より指定され、中核病院、拠点病院を中心とする地域の(拠点病院ではない)診療病院とのネットワークの構築が求められているが、「集約化が進んでいない」との声が成人がん支援団体代表者らから挙がっており、今後の在り方、進め方が問われている。

日本小児血液・がん学会の小児血液・がん専門医制度は、それぞれ小児科専門医、外科専門医(あるいは小児外科専門医)を基盤(1階)とする2階(あるいは3階)部分のサブスペシャリティーの専門医である。2017年(平成29年)度からスタートさせる予定であった専門医機構による1階部分19領域の新専門医制度は、日本医師会、病院協会らの「地域医療の崩壊と若手医師の都市偏在」への懸念から、精査のため1年実施延期となった。小児科学会は学会として予定通りスタートさせることとし、外科学会は延期の方向と開始となった。サブスペシャリティーの専門医試験受験資格には基盤の専門医取得が必須であり、今後の動向が注目される。

ドイツでは、小児がん臨床研究グループの運営は、おそらく経済的、時間的、人的効率性の観点から、事実上、当該学会により運営されて

いることを紹介した。わが国では小児がん統一臨床研究グループとなったJCCGの経済的基盤は未だ確立しておらず、病院会員や正会員に年会費という新たな負担を設けてもなお活動費、インフラの人件費は充足していない。また、JCCGと日本小児血液・がん学会の役員や両者で同一人物が兼務していることなど、経済的、時間的、人的にも未だ課題は多い。

今後これらの課題を解決して、わが国の小児がん臨床研究グループがより成熟し、効率よく臨床試験を運営し、科学的な、意味のある結果を出し、国際的に認知され、国際共同臨床試験に参加し、後進の育成を行うことが肝要と思われる。そして、わが国と世界の小児がん患者と家族に対して、より良い治療と治療後のフォローアップを永続的に提供し続けていくことが必要と考えられる。

稿を終えるにあたり、本稿執筆にあたり、資料を提供いただいた京都大学人間健康科学の足立壮一教授、大阪市立総合医療センターの原純一副院長、同センター米田光宏小児外科部長、University Childre's Hospital, Dept. of Ped, Hematology/OncologyのGabriele Calaminus教授、また、本稿執筆の機会を与えていただいた編集担当の田尻達郎教授に深謝いたします。

筆者は、「メルクマニュアル日本語版」監訳にあたりMSD(株)より原稿料を受領している。

## 文 献

- 1) Louis K. Diamond, Nathan J. Smith, Victor C. Vaughan, III. The leukemias. Waldo E. Nelson, M.D. The Text of Pediatrics (Sixth edition), Philadelphia & London. W. B. Saunders Company 1954; 997-999.
- 2) 杉田完爾. 第489章 白血病, ネルソン小児科学原著第19版. 衛藤義勝, 五十嵐隆, 井田博幸, 大澤真木子, 清水俊明, 高橋孝雄. 東京. エルゼビア・ジャパン株式会社 2015, 2009-2018.
- 3) がん対策推進協議会小児がん専門委員会. 小児がん対策専門委員会のがん対策推進協議会への報告についての参考資料～今後の小児がん対策のあり方について～ 2011.
- 4) 細井 創. 第20章 腫瘍性疾患. 標準小児科学第8版. 内山聖, 原寿郎, 高橋孝雄, 細井 創. 東京. 医学書院 2013, 563-573.
- 5) 小児がん医療・支援のあり方に関する検討会(厚生労働省). 小児がん医療・支援の提供体制のあり方について. 2012.

## 著者プロフィール



## 創 始 Hajime Hosoi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・教授  
 略 歴：1982年（昭和57年）3月 京都府立医科大学医学部卒業、  
 同年 5月 同大学附属病院小児科研修医  
 1984年（昭和59年）4月 同大学附属病院小児科修練医  
 1985年（昭和60年）4月 済生会滋賀県病院、7月 愛生会山科病院、10月 京都八幡病院小児科各医員  
 1986年（昭和61年）4月 京都府立医科大学附属病院小児科修練医  
 1987年（昭和62年）4月 京都八幡病院小児科医長  
 1991年（平成3年）4月 京都府立医科大学小児科学教室・助手  
 1994年（平成6年）7月 St. Jude Children's Research Hospital (米国テネシー州メンフィス) Dept. of Molecular Pharmacologyへ Postdoctoral Research Associate として留学  
 1997年（平成9年）7月 同大学小児科学教室・助手  
 2000年（平成12年）10月 同大学小児科学教室・学内講師  
 2001年（平成14年）10月 同大学小児科講師  
 2005年（平成17年）4月 同大学小児科学教室・助教授  
 2007年（平成19年）4月 同大学院医学研究科小児発達医学・准教授  
 2008年（平成20年）4月 同大学医学部医学科小児科学教室（大学院小児発達医学）教授、附属病院小児科診療部長 現在に至る  
 2011年（平成23年）4月 同大学附属病院 化学療法部 部長（兼任）、治験審査委員会 委員長（兼任）  
 2013年（平成25年）4月 同大学附属病院副院長（兼任）、周産期診療部長（兼任）  
 2015年（平成27年）4月 同大学 医療センター所長およびがんプロフェッショナル養成センター長 現在に至る。

専門分野：小児腫瘍学

主な業績：（2009年以降）

- Ouchi, K, Kuwahara, Y, Iehara, T, Miyachi, M, Katsumi, Y, Tsuchiya, K, Konishi, E, Yanagisawa, A, Hosoi, H. A NOXA/MCL-1 Imbalance Underlies Chemoresistance of Malignant Rhabdoid Tumor Cells', *Journal of Cellular Physiology* 2016; 231: pp. 1932-1940.
- Yagyu, S, Iehara, T, Tanaka, S, Gotoh, T, Misawa-Furihata, A, Sugimoto, T, London, W, Hogarty, M, Teramukai, S, Nakagawara, A, Hiyama, E, Maris, J, Hosoi, H. Serum-Based Quantification of MYCN Gene Amplification in Young Patients with Neuroblastoma: Potential Utility as a Surrogate Biomarker for Neuroblastoma. *Plos One*; 11: p. e0161039, MEDLINE, EBSCOhost, viewed 15 September 2016.
- Iehara, T, Yagyu, S, Tsuchiya, K, Kuwahara, Y, Miyachi, M, Tajiri, T, Sugimoto, T, Sawada, T, Hosoi, H. Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Japanese Journal Of Clinical Oncology* 2016; 46: 661-666.
- Hosoi, H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan. *Pediatrics International* 2016; 58: 81-87.
- Seiki, M, Nishimura, R, Yoshida, K, Shimamura, T, Shiraiishi, Y, Sato, Y, Kato, M, Chiba, K, Tanaka, H, Hoshino, N, Nagae, G, Shiozawa, Y, Okuno, Y, Hosoi, H, Tanaka, Y, Okita, H, Miyachi, M, Souzaki, R, Taguchi, T, Koh, K, Hanada, R, Kato, K, Nomura, Y, Akiyama, M, Oka, A, Igarashi, T, Miyano, S, Aburatani, H, Hayashi, Y, Ogawa, S, & Takita, J Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nature Communications*, 2015; 6: 7557, MEDLINE, EBSCOhost, viewed 15 September 2016.
- Ouchi K, Miyachi M, Tsuma Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. FN1: A novel fusion partner of ALK in an inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 909-911.
- Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 606-611.
- Kakazu N, Yamane H, Miyachi M, Shiwaku K, Hosoi H. Identification of the 12q15 amplicon within the homogeneously staining regions in the embryonal rhabdomyosarcoma cell line RMS-YM. *Cytogenet Genome Res* 2014; 142: 167-173.
- Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, Iehara T, Kakazu N, Hojo H, Hosoi H. PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene* 2014; 33: 5601-5608.
- Miyachi M, Tsuchiya K, Yoshida H, Yagyu S, Kikuchi K, Misawa A, Iehara T, Hosoi H. Biochem Biophys Res Commun. Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400(1): 89-93.
- Katsumi Y, Iehara T, Miyachi M, Yagyu S, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tamura S, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Kuroda H, Sugimoto T, Houghton PJ, Hosoi H. Sensitivity of malignant rhabdoid tumor cell lines to PD 0332991 is inversely correlated with p16 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 Sep 16; 413(1): 62-8.
- Yagyu S, Iehara T, Gotoh T, Miyachi M, Katsumi Y, Kikuchi K, Tsuchiya K, Osono S, Kuroda H, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Preoperative analysis of 11q loss using circulating tumor-released DNA in serum: a novel diagnostic tool for therapy stratification of neuroblastoma. *Cancer Lett* 2011 Oct 28; 309(2): 185-9.
- Miyachi M, Kakazu N, Yagyu S, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Hosoi H. Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Clin Cancer Res* 2009, 15; 15(12): 4077-84.
- Hosoi H, Kakazu N, Konishi E, Tsuchihashi Y, Hada S, Amaya E, Nakabayashi Y, Misawa-Furihata A, Tabata-Maruyama H, Iehara T, Sugimoto T, Yamane H, Yamasaki M, Shiwaku K, Yanagisawa A, Ono M, Tokiwa K, Iwai N, Hashiba M, Abe T, Sawada T. A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009, 189(2): 98-104.
- Misawa A, Tanaka S, Yagyu S, Tsuchiya K, Iehara T, Sugimoto T, Hosoi H. RASSF1A hypermethylation in pretreatment serum DNA of neuroblastoma patients: a prognostic marker. *Br J Cancer* 2009, 27; 100(2): 399-404.