

特 集

JPLTのこれまでとこれから

松永 正訓

はじめに

日本小児肝癌スタディグループ (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor・JPLT) のこれまでの経過と問題点, 今後の展望につき報告させていただきます。本稿では JPLT のスタディに基づく具体的な臨床データは提示せず, グループスタディがいかに運営され, どのような問題点を抱えているかに焦点を絞り述べさせていただきます。また, 事務を担当する筆者の個人的な私見を交えて論述する部分がありますが, もちろん, これは JPLT のグループ全体を反映した意見では無いことをお断りいたします。

事務局を引き継いで

はじめに, JPLT の現在までの大きな流れを紹介します。1991年6月に北海道大学・内野純一教授を代表世話人として JPLT が発足しました。当初の JPLT-1 の目的は, 小児肝癌に対する CDDP と THP-ADR の動注療法と静注療法の効果の比較検討にありました。順調に症例数を積み重ねながらも明確な結論が得られぬまま, 1998年4月, 代表世話人が千葉大学・大沼に交代し, 引き続いて事務局も千葉大学に移りました。

グループスタディを引き継いで, まず, 始めに起こした行動は, グループスタディに対する求心力の向上です。グループスタディ事務局に対する強い求心力が無ければ, スタディは前進して行くことができません。そのきっかけとして, 当時, 最もすばやく行動できるのは Tissue Bank, Gene Bank の設立でした。幸い, 複数施設の協力

が得られ, またたくまに, 多数のサンプルが中央に集まりました。そこで, JPLT-2 では基礎研究を充実させることを重点目標として, 本邦の神経芽腫スタディグループ (厚生労働省研究班) に匹敵する Tissue Bank, Gene Bank を構築し, 希望する会員に研究を解放するという体制を整えました。しかし, 何と云っても求心力を維持するためには, プロトコールが魅力的であることが最大の要点になります。スタディ・デザインをリニューアルするにあたり, タイミング良く, 1999年3月, 小児肝癌国際会議 (スイス・ベルン) に参加することができました。これにより, 日本のグループスタディの現状を客観的に把握し, また, アメリカ・ヨーロッパのグループスタディがいかなるレベルにあり, 何を目指しているかを知ることができました。会議後, 世界に通用するスタディを立ち上げるべく, プロトコール改訂ワーキンググループを設立しました。これまでは小児外科医が中心だった JPLT に, 小児科の先生方にワーキンググループの主要メンバーとして参加して頂きました。この結果, 1999年11月, 小児肝癌の標準的治療方法を検討し, JPLT-2 プロトコールを完成させることができました。また, 年に1度, JPLT 研究会を開催し, 会員相互の勉強の場とするだけでなく, グループスタディに対する求心力向上にも役立てています。

また, グループスタディ事務局が集めた情報を外部に向かって発信して行くことも大事になります。1999年の国際会議に参加したことは, JPLT-2 の立ち上げの原動力になりました。これ以降, ほぼ毎年, SIOP/IPSO に参加し, 情報の収集と交換を行っています。一方, 日本国内では学会活動を活発にし, 日本小児がん学会, 日本癌学

会を中心に、私たちの活動を広くアピールするよう努めています。

この結果、2002年までに252例の小児肝癌の登録を頂いています。JPLT-2の登録は98例あり、年度によっては、日本小児外科学会の登録数を上回っています。

JPLT-1 から学んだこと

JPLT-1では、登録された154例の肝悪性腫瘍のうち、134例が肝芽腫適格症例でした。これらの症例の治療経過や臨床的予後因子を解析することにより、JPLT-1の治療成績が、初めて明らかになりました。JPLT-1では、当初の目的であった動注療法は症例数が少なく、動注と静注化学療法の効果比較の結論は出ませんでした。スタディとしては残念ながら失敗したと言わざるをえません。1991年当時の我が国の実情を考えると、ランダムイズ・スタディはまだ機が熟していなかったと思われます。しかし、これにより、日本全体の治療成績を初めて明らかにすることができました。これまでは、日本小児外科学会の5年追跡調査が唯一の情報であり、私たちは治療成績が十分に分からないままに肝芽腫を治療していたこととなります。また、欧米のグループスタディとの治療成績の比較もようやく可能となりました。その当時、欧米の肝芽腫に関する総説を読むと、日本の成績だけが記載されていないのが、現状だったのです。

また、具体的に予後不良因子として1歳以上、肝4区域腫瘍、遠隔転移、肝外血管侵襲なども明らかにしました。

しかし、システム全体から見た場合、いくつかの問題点があることも明らかになりました。まず、術前病期分類（日本小児外科学会分類）が国際的に通用しない点、病理中央診断ならびに基礎研究が著しく立ち後れていること。さらに、Informed Consentを含む倫理問題への取り組みが手つかずであった点です。

JPLT-1 から JPLT-2 へ

JPLT-1で学んだ以上の点に対して、JPLT-2で

は様々な改善を行いました。すなわち、

1. 術前病期分類にSIOPELのPRETEXT Systemを導入したこと。
2. 1年にわたる改定作業の後、JPLT-2治療プロトコールを開始したこと。
3. 病理Central Reviewを徹底すること。
4. Gene Bank Systemの確立と基礎研究の充実を目指すこと。
5. Informed Consentを三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、徹底して行うこと、です。

PRETEXTシステムは、外科的切除の難しさに基づく合理的な分類であり、JPLT-2では、日本小児外科学会分類に替わってスムーズにわが国に導入することができました。病理Central Reviewは、JWiTSと比べるとまだ満足すべき症例数の蓄積はありませんが、JPLT-1と比較すると大きく進歩しており、中央診断によって良性、悪性の判断が逆転した症例もあります。遺伝子解析の倫理問題には相当な労力を注ぎましたが、現在では日本のグループスタディの中では最も厳格なものができあがったと自負しています。

JPLT-2プロトコールは、静注投与のCITA、または、動注抗癌剤塞栓療法であるCATA-Lで治療を開始します。Second Lineには4剤からなるITECを使用し、さらに治療抵抗例には、造血幹細胞移植を含む治療を提案しており、治療の抵抗性に応じて3段階の構造のプロトコールになっています。これらは、実は1999年当時、日本全国でばらばらに行われていた各種治療を一本化したものに過ぎません。ある意味、スタディの意図はJPLT-1よりも後退しています。しかし、日本全国ですべての患者が同じ医療を安全に行えること、そしてその結果を数字としてまとめる事ができる点が最も重要と考えました。JPLT-2には、2002年までに98例の登録があり、肝芽腫適格症例64例が治療をすでに終了しています。現在までのところ、転移の有無で治療成績が二極化している印象を受けます。具体的内容については本稿では割愛させていただきます。

事務局の機能について

さて、グループスタディの遂行にあたり、最も重要なのは事務局の機能と考えます。現在のJPLT-2のシステムでは以下の流れで事務作業が進みます。

まず、各参加施設は、患者の発生後、速やかに事務局に登録を行います。事務局は患者を連結可能匿名化し、当該施設に Informed Consent が行われていることを確認します。各施設から事務局に送られる検体、またはプレパラートは、事務局において患者の名前が塗りつぶされ記号により匿名化されます。匿名化された検体または、プレパラートは Gene Bank, 病理 Central Review に送られ、検査結果は事務局を経由して当該施設へ送られます。各施設が責任を持ってラベルの匿名化をやって頂ければ検体またはプレパラートは事務局を経由する必要はありません。しかし、万が一、個人名が明らかになった検体が Gene Bank に送られると大きな問題になります。事務局にとって、この日常的な作業はきわめて大きな負担になっています。将来的には、参加施設の各先生方にご理解をいただき、各施設での匿名化を進めていきたいと考えています。

臨床データはカルテ形式の時系列の調査表を用い、事務局がデータを解析します。従って、事務局においてのみ、基礎研究データと臨床データを突き合わせる事ができます。研究者は事務局に患者のデータを請求することになります。事務局が患者の個人情報を連結可能匿名化することで、データが確実に一元的に管理されることとなります。

基礎研究について

遺伝子検体、病理 Central Review の症例数も毎年、順調に蓄積されています。特に Gene Bank は、中川原章先生のお世話により世界最大規模に到達しています。

2003年7月現在の研究プロジェクトを以下に示します。

- ① DNA Ploidy
- ② β カテニン遺伝子変異

- ③ Telomerase 活性ならびに RNA compartment の解析
- ④ APC 遺伝子変異
- ⑤ Wnt シグナルの標的遺伝子 (c-myc, cyclinD1 など) の発現解析
- ⑥ 薬剤耐性遺伝子 (MDR1, MRP, MRP2/cMOAT) の発現解析
- ⑦ ゲノム解析 (LOH 解析・CGH 解析・アレイ CGH 解析)
- ⑧ 転写因子 CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α) の解析
- ⑨ 血中ミッドカイン (MK) の定量
- ⑩ cDNA 発現プロファイル解析
- ⑪ マイクロアレイによる遺伝子発現解析

Gene Bank の検体を用いた研究は、世話人会の審査を経ることを条件に原則的にオープンなっています。これらのプロジェクトのうち、 β カテニンの遺伝子変異解析は、肝芽腫の発癌と進展の概念に大きなインパクトを与えたと言えます。

遺伝子に変異が入った β -catenin は、核に蓄積し、Oncogene として作用することになります。そこで、JPLT の研究プロジェクトとして、遺伝子変異の解析を行いました。この結果、68 例中、44 例、64.7% に変異を見出しました。これは、他の小児固形腫瘍では認められない高率な変異であり、肝芽腫の基礎研究は Wnt シグナルを起点に発展していく可能性が高いと考えられます。

現況の課題とその克服

JPLT やその他のグループスタディが多くの問題点を抱えている現況は申すまでもありません。それらの課題を克服するためには余りにも人的資源が不足しているのが現状です。欧米のグループスタディは煩雑な事務作業を多人数のスタッフが業務用アプリケーションソフトを用いてサーバーで管理されたコンピューターを駆使してこなしていると思われます。一方、我が国の小児固形がんのスタディグループでは、数人（あるいは個人）の医師が医療行為の合間にパソコンを使ってこなしているのが現実です。この問題を解決するのは資金力・経済力ということになりますが、日本

ではどのスタディグループも永続的で十分な経済的基盤を持っていません。JPLTでは日本で唯一各参加施設から会費（2000円/年）を頂いています。しかし、毎年20万円弱の金額はすべて切手代などの事務費で消費されます。JWiTSのようなコンピューター・ネットワークのインフラ整備は不可能です。

データの質はどうでしょうか？ JPLTでは個人の手入力、個人の統計知識で作業が行われています。人間が行うことには必ずミスがあるはずであり、これを補正する人的な、またはコンピューターの仕組みの上でのバックアップが求められます。これも経済的な基盤の上に解決される問題です。

任期はどうでしょうか？事務局の負担の大きさは当事者にしかわかり得ません。誰が何を何年間、やるのが良いのかを考える必要があります。ただし、日本のグループスタディが今のスタイルを継承する限り、事務局を負担できる施設は日本全体の中でごく一部に限られてしまうと思われまます。逆に言えば、どこの施設であれ、事務局を担当したい意欲を持つ施設がその任を果たせるようなシステム作りが必要と思います。

グループスタディが提起する治療は何を目指すべきなのでしょう？プロトコルのあるべき姿は、標準的治療ガイドラインなのか、臨床試験なのか、近年、議論が深まっています。JPLTが目指すのは、先に述べたように「日本全国ですべての患者が同じ医療を安全に行える」標準的治療ガイドラインとなっています。しかし、これで世界に通用するののかという議論があります。また、同時に、世界に通用させること自体が目的なのかという意見もあります。世界に通用するか否かの議論をする時に、研究結果が質の高いジャーナルに掲載されるか否かに話が進むことを、筆者は否定的に考えます。我が国では何よりも参加施設自体が色々な意味において十分には成熟していません。グループスタディの事務局が独りよがりに臨床試

験を押し進めても成功するとは限りません。グループスタディの原点の目的に立ち返れば、自ずと結論は明らかになるはずで、現時点では、標準的治療ガイドラインと臨床試験を組み合わせたJRSGのスタイルが最も合理的に見えます。

最後に、グループスタディで得た知的財産をいかに統合、蓄積、発展させれば良いのでしょうか？各グループスタディが抱える様々な問題を合理的に解決するためには、グループスタディ間の垣根を越えて、作業の分担と集中を行う必要があると考えます。抽象論になるかもしれませんが、日本にグループスタディは一つあれば、それで十分なはずで、また、共通のデータセンターを設置するならば、グループスタディも必然的に一つに収斂するはずで、これにより重複している多くの無駄が省けるはずで、何より参加各施設の負担も軽減されるはずで、各グループスタディの知的財産を持ち寄ることで、はじめて世界に通用するグループスタディが構築できるかもしれません。

文 献

Takayasu H, et al.: Frequent deletions and mutations of the beta-catenin gene are associated with overexpression of cyclin D 1 and fibronectin and poorly-differentiated histology in childhood hepatoblastoma. *Clin Cancer Res* 7 : 901-908, 2001.

Sasaki F, et al.: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT- 1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol- 1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 37: 851-856, 2002.

Matsunaga T, et al.: Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma -Report from Japanese study group for Pediatric Liver Tumor-. *Pediatr Surg Int* 19: 142-146, 2003.