

神経芽腫治療における外科治療の役割

(一施設症例の解析からの考察)

The role of surgical intervention in the treatment
for neuroblastoma

田尻達郎、木下義晶、高橋由紀子

東 真弓、竜田恭介、田口智章、水田祥代

Tatsuro TAJIRI, Yoshiaki KINOSHITA,

Yukiko TAKAHASHI, Mayumi HIGASHI,

Kyosuke Tatsuta, Sachiyo SUITA

九州大学大学院医学研究院 小児外科

Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences,

Kyushu University

要旨

神経芽腫治療における外科治療の役割について一施設症例の解析から検討した。乳児神経芽腫においては、治療の主体は無理のない一期的外科的根治術であり、化学療法、放射線照射を避けることが可能であると思われる。年長児神経芽腫においては、化学療法後の外科治療と局所放射線照射により局所コントロールは可能であるが、遠隔転移のコントロールを含めて考えた場合、治療の主体は化学療法であり、外科治療はその前後の化学療法の妨げになるような手法は避けるべきと考えられた。

Key words : 神経芽腫、外科治療、生物学的特性

neuroblastoma, surgical intervention, biology

はじめに

本邦における神経芽腫に対する全国規模の統一プロトコールは、1994年から確立された1歳未満の乳児神経芽腫プロトコール¹⁾、²⁾と1985年から確立された1歳以上の進行神経芽腫プロトコール³⁾、⁴⁾に分かれており、乳児神経芽腫プロトコールは1998年に一度改訂され、進行神経芽腫プロトコールは、1991年と1998年に改訂されている。このような神経芽腫の2種類の統一プロトコールにおいて外科治療のカテゴリーは、診断時一期的根治術、生検、second look operationによる根治術の3種類に大別される。

また、2004年3月にて本邦の国家事業としての乳児神経芽腫マスキリーニング検査⁵⁾、⁶⁾は休止となり、乳児神経芽腫の診断、治療に関する概念は改変の時期であり、1才以上の進行神経芽腫治療に関しても、国際的に日本からの治療戦略、治療成績を発信できるような臨床研究確立のための準備が現在進行中である。以上のような本邦における神経芽腫治療の背景から、今回、乳児神経芽腫及び年長児進行神経芽腫の統一プロトコールに基づいて治療されてきた当

教室における神経芽腫症例の解析を基に外科治療の役割と今後の全国規模の神経芽腫臨床研究における外科治療の展望について検討した。

対象と方法

当教室において1985年から2003年までに治療を開始した神経芽腫症例123例を解析対象とした。1才未満症例の82例中、73例がマスキリング症例であり、INSS分類⁷⁾によるstage1,2,4S症例が79例(64%)であった。MYCN増幅に関しては、増幅例(3コピー以上)は、17例(14%)であり、現在、94例(76%)が生存している。

治療は原則として乳児症例は乳児統一神経芽腫プロトコールに従い、1才以上の進行症例は統一進行神経芽腫プロトコールに従って行った。基本的な外科治療指針としては、乳児神経芽腫症例に対しては、生検を含む臓器温存的腫瘍切除による初期手術を行い、Biologyが良好の残存腫瘍の腫瘍縮小後は、second look operationによる根治術は原則的には行なわなかった。また、1才以上進行症例に対しては、生検による初期手術を行い、腫瘍縮小後に、できるだけ臓器温存的系統的リンパ節郭清を行わない second look operationを施行し、その後、体外放射線照射に加えて地固め化学

療法か骨髄移植を選択した。

各カテゴリーにおいてKaplan-Meier法を用いて生存率曲線を作成し、log-rank test による生存率の有意差検定を行った。

結果

乳児神経芽腫症例

乳児症例82例の臨床像を表1に示した。85%にあたる70例が ← 表1
stage1,2,4S症例であり、MYCN増幅例はわずか2例であり、98%
が非増幅であった。死亡例は3例で、腫瘍死は1例のみであった。

原発巣の外科切除率と予後の関係では、98%が生存していること
から、全摘出例と非全摘出例において有意差を認めなかった (図1)。 ← 図1

また、乳児症例における化学療法施行と予後との関係では、全摘出
例 (59例) において化学療法の施行 (61例)、非施行 (21例) に関
して予後に差はなかった。非全摘出症例 (23例) においては、全例
に化学療法が施行されており、化学療法の有効性を評価できなかつ
た (表2)。 ← 表2

年長児 (1才以上) 症例

年長児 (1才以上) 症例41例の臨床像を表3に示した。78%にあ ← 表3
たる32例がstage3,4の進行症例であり、MYCN増幅例が15例

(37%) 存在していた。現在の生存数は15例 (37%) に過ぎなかった。

臨床病期と予後との関係では、stage1,2の早期症例 (9例) は、有意差をもって、進行症例 (32例) に対して予後良好であり (図2)、
MYCN増幅と予後との関係では、MYCN増幅症例 (15例) は、非増幅症例 (26例) に対して有意差をもって予後不良であった (図3)。

原発巣の外科切除率と予後との関係では、全摘出例 (19例) と非全摘出例 (22例) に有意差を認めず (図4)、また、stage3,4の進行症例 (32例) に限っても、原発巣の外科的切除率と予後との関係において、全摘出例 (11例) と非全摘出例 (21例) に有意差を認めなかった (図5)。

1994年以降のStage 4症例で原発腫瘍全摘出した6例の臨床経過を表4に示す。4例が再発しているが、再発形式は全て遠隔転移再発であり、現行の統一進行神経芽腫プロトコールに基づいた導入化学療法と系統的リンパ節郭清までは行わない腫瘍摘出術に放射線照射を加えた治療により局所腫瘍のコントロールは良好であると言える。

考察

乳児神経芽腫における外科治療の役割

マススクリーニング症例を中心とした乳児神経芽腫は大部分が局所腫瘍であり、悪性度も低く、外科切除率に関わらず予後良好であり、また、外科的に全摘出できた症例は化学療法の有無に関わらず予後良好であった。このことより、治療の主体は無理のない一期的外科的根治術であり、化学療法、放射線照射を避けることが可能であると思われる。

今後の乳児神経芽腫における外科治療の展望としては、stage3、あるいは、stage2Aで初期手術が部分切除以下の症例に化学療法を省くことができるかと観点からの臨床研究が必要であると思われる。化学療法の有無に予後が関連なければ、初期手術はさらに臓器温存につとめ、腫瘍のbiologyの検索を重視する手術が推奨され、また、化学療法の有無が予後に関連するなら、初期手術においても、臓器温存を考慮したできる限りの腫瘍切除を重視するべきと考える。

また、本邦におけるマススクリーニングの休止により、今後の乳児神経芽腫症例は、マススクリーニング施行時期と比較して生物学的特性、及び臨床経過に変化がみられると予測される。治療全体におけるsurgical interventionによる腫瘍のbiologyの検索は乳児神経芽腫治療における最も重要な役割である。

年長児（1才以上）神経芽腫における外科治療の役割

今回の解析結果では、年長児神経芽腫においては臨床病期と腫瘍の悪性度が最も予後に相関しており、臨床病期別では外科切除率と予後に有意な相関を認められなかった。また、米国のChildren Cancer Group (CCG)のHigh risk NBにおける外科治療の効果に関する報告⁸⁾においても、無病生存率において腫瘍全摘出例と非腫瘍全摘出例に有意差を認めていない。ただ、今回の解析におけるStage 4症例で原発腫瘍全摘出した6例の臨床経過の結果を考慮した場合、現行のプロトコールによる化学療法後の外科治療と局所放射線照射により局所コントロールは可能であるが、遠隔転移のコント

ロールを含めて考えた場合、治療の主体は化学療法であり、外科治療はその前後の化学療法の妨げになるような手法は避けるべきと考えられる。

今後、本邦において準備されている年長児進行神経芽腫に対する臨床試験における外科治療のコンセプトとしては、従来の局所根治を目指した手術の軽減化をはかり、外科治療による局所療法を可能な限り同一化することによりプロトコールの遂行性と効果の評価をより客観的にできることを目指すべきと考える。

文献

- 1) 家原知子、他：乳児神経芽腫における治療の軽減、小児外科、33：1221-1227、2001
- 2) 家原知子：乳児神経芽腫治療プロトコールのこれまでと今後、小児がん、41：35-38、2004
- 3) 金子道夫、他：(日本進行神経芽腫スタディグループ) 日本における進行神経芽腫の治療成績、小児外科、36：79-83、2004
- 4) Kaneko M, et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. J Pediatr Hematol/Oncol, 24: 613-621, 2002
- 5) Sawada T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan, Med Pediatr Oncol, 31: 429-434, 1998
- 6) Suita S, et al: Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. J Pediatr Surg, 33: 1674-8, 1998
- 7) 田尻達郎、他：神経芽腫の国際分類、小児内科、30：

253-257, 1998

- 8) Adkins ES, et al: Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. J Pediatr Surg, 39: 931-6, 2004

表1 1才未満に発症した神経芽腫82例(1985-2003)

臨床像	症例数
<p>病期</p> <p>stage 1, 2, 4S stage 3, 4</p>	<p>70 (85%) 12</p>
<p>MYCN増幅</p> <p>非増幅 増幅</p>	<p>80 (98%) 2</p>
<p>転帰</p> <p>生存 死亡*</p>	<p>79 (96%) 3</p>

* 1例のみ腫瘍死

表2 1才未満症例における化学療法と予後

化学療法	外科切除率	生存
施行 (N=61)	全摘出 (N=38) 非全摘出 (N=23)	35 (92%) 23 (100%)
非施行 (N=21)	全摘出 (N=21) 非全摘出 (N=0)	21 (100%)

表3 1才以上に発症した神経芽腫41例(1985-2003)

臨床像	症例数
<p>病期</p> <p>stage 1, 2</p> <p>stage 3, 4</p>	<p>9</p> <p>32 (78%)</p>
<p>MYCN増幅</p> <p>非増幅</p> <p>増幅</p>	<p>26</p> <p>15 (37%)</p>
<p>転帰</p> <p>生存</p> <p>死亡</p>	<p>15 (37%)</p> <p>26</p>

表4 Stage 4 で原発腫瘍全摘出症例の臨床経過 (1994-)

症例	初診時 転移部位	MYCN 増幅	術後 局所照射	局所再発	転移再発	転帰
1	N, B, E, bm	非増幅	30Gy	(-)	B	腫瘍死
2	N, B, E, bm	増幅	30Gy	(-)	(-)	7年生存
3	N, bm	増幅	30Gy	(-)	(-)	4年生存
4	N, V, bm	増幅	30Gy	(-)	B, bm	腫瘍死
5	B	非増幅	30Gy	(-)	B, brain	腫瘍死
6	B, bm	増幅	30Gy	(-)	N, B, bm	腫瘍死

図1 1才未満症例における外科切除率と予後

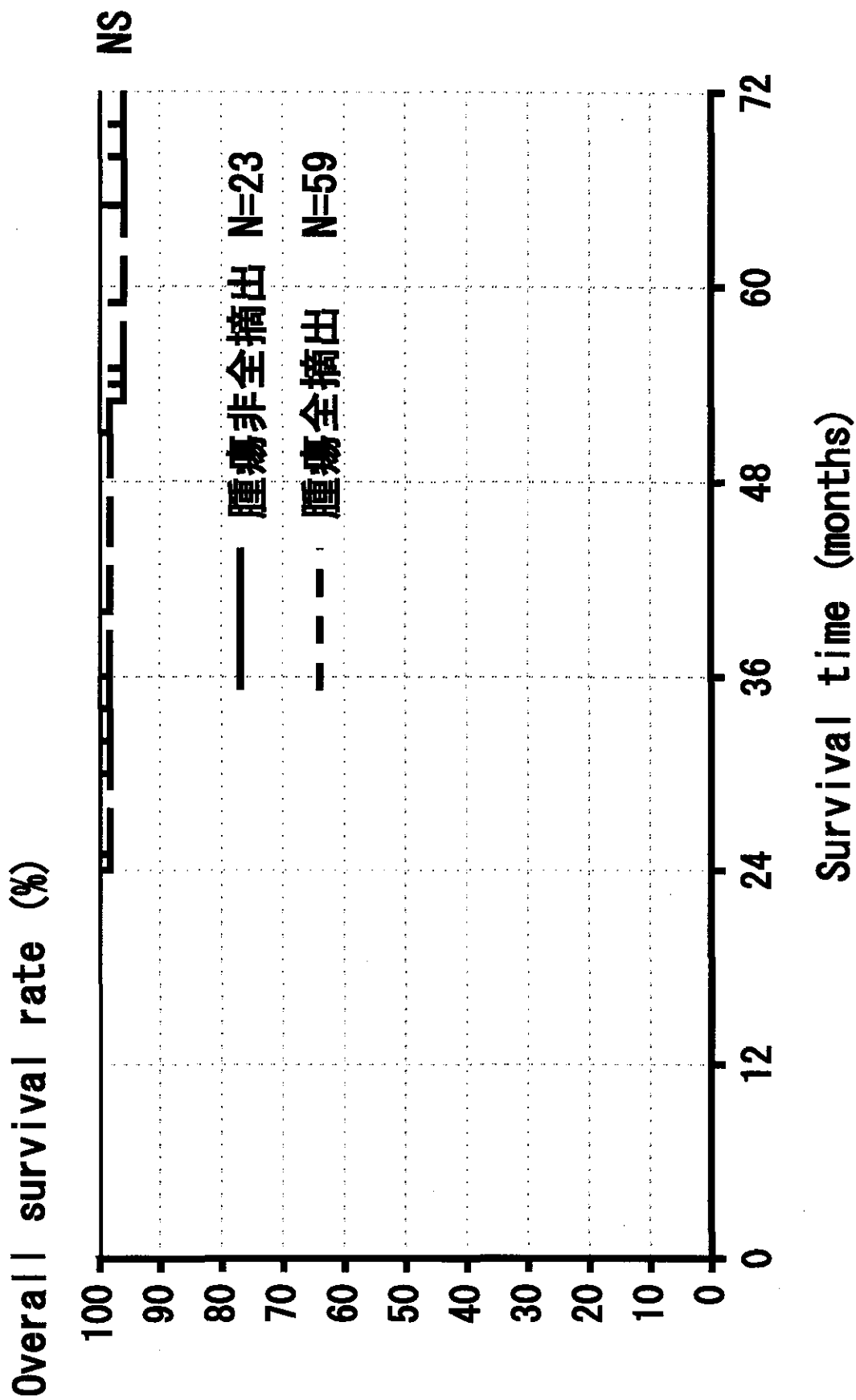


図2 1才以上症例における臨床病期と予後

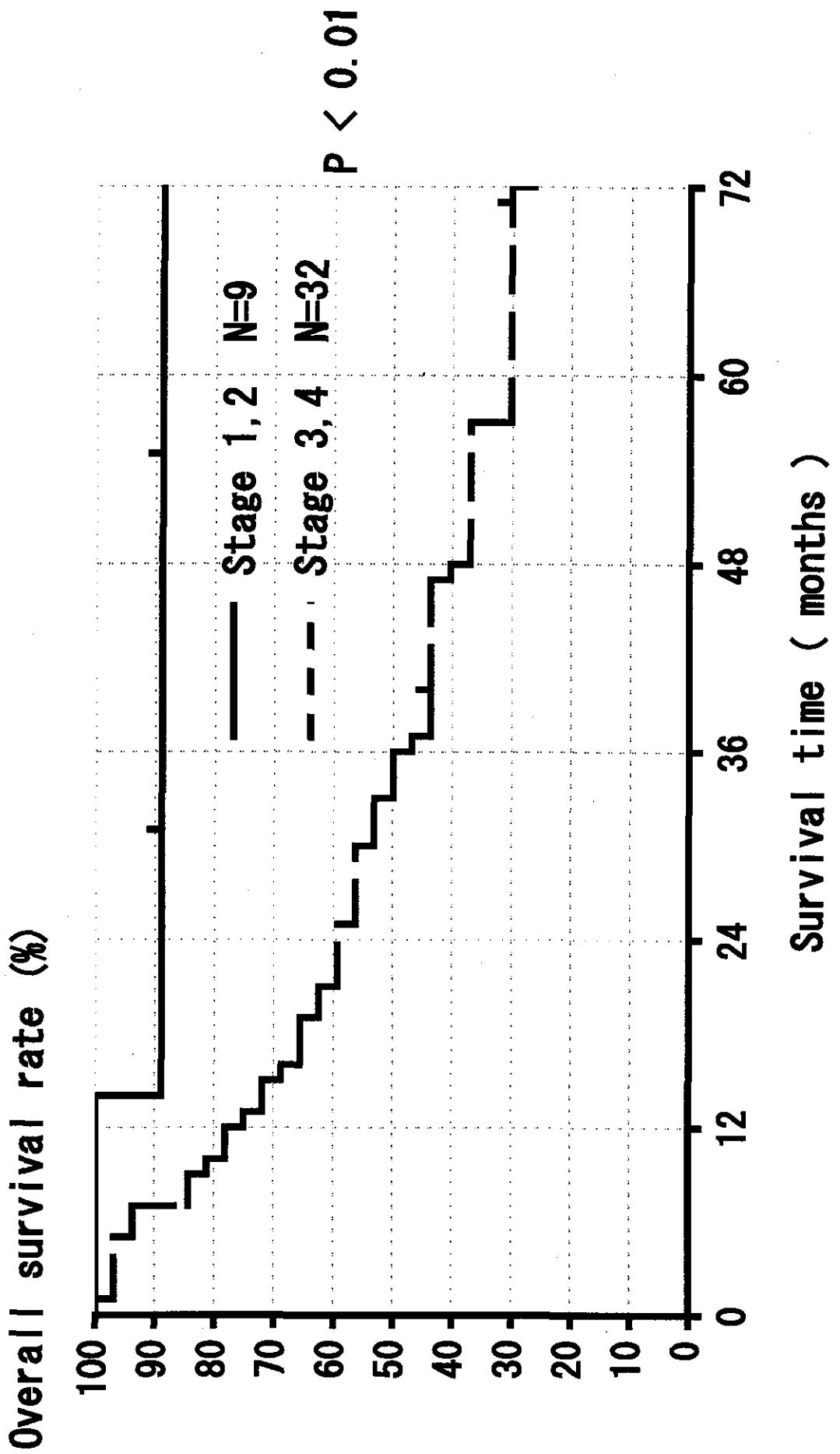


図3 1才以上症例におけるMYCN増幅と予後

