

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J-H, Simonds W, Nakagawara A, Koseki H	Topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage.	Oncogene	24(21)	3385-3396	2005
Ozaki T, Hosoda M, Miyazaki K, Hayashi S, Watanabe K, Nakagawa T, Nakagawara A	Functional implication of p73 protein stability in neuronal cell survival and death.	Cancer Lett.	228(1-2)	29-35	2005
Hanamoto T, Ozaki T, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Nakanishi M, Yamamoto H, Kikuchi H, Todo S, Nakagawara A	Identification of protein kinase A catalytic subunit beta as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function.	J. Biol. Chem.	280(17)	16665-16675	2005
Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Nakagawa A, Sakai R	Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma.	Am. J. Pathol.	167(1)	213-222	2005
Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, Nakagawara A	LM03 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma.	Cancer Res.	65(1)	4587-4597	2005
Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H	Aberrant methylation of FBN2 in human non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	50(1)	43-49	2005
Nakagawara A, Sawada T, Brodeur GM, Matthay KK	Professor Yoshiaki Tsuchida, MD, PhD (1936-2005).	Pediatr. Blood Cancer	45(5)	609-610	2005
Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, Nakagawara A, Kaneko Y	Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma.	Cancer Sci.	96(10)	653-660	2005
Ozaki T, Nakagawara A	p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world.	Cancer Sci.	96(11)	729-737	2005
Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K*	Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors.	Oncogene		in press	
Hosoda M, Ozaki T, Miyazaki K, Hayashi S, Furuya K, Watanabe K, Nakagawa T, Hanamoto T, Todo S, Nakagawara A*	UFD2a mediates the proteasomal turnover of p73 without promoting p73 ubiquitination.	Oncogene		in press	
Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A*	Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan.	Pediatr. Blood Cancer		in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Machida T, Fujita T, Oo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A*	Increased expression of pro-apoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology (BCH) domain, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas.	Oncogene		in press	
Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Suenaga Y, Ando S, Iida T., Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H*	Aberrant methylation of RASGRF2 and RASSF1A in human non-small cell lung cancer.	Oncol. Rep.		in press	
Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N*	High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis.	FEBS Lett.		in press	
Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, Koseki H*	Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases Hipk1 and Hipk2 in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals.	Moll. Cell. Biol.		in press	
Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A*	Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma.	Oncogene		in press	
Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, Hata J, Tsunematsu Y	Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy	Report of an autopsy case with immunohistochemical	28	548-553	2004
Hino S, Yamaoka T, Yamashita Y, Yamada T, Hata J, Itakura M*	In vivo proliferation pancreatic islet beta cells in transgenic mice expressing mutated cyclin-dependentkinase 4	Diabetologia	47	1819-1830	2004
Moritani M, Yamasaki S, Kamagi M, Suzuki T, Yamaoka T, Sano T, Hata J, Itakura M*	Hypoplasia of endocrine and exocrine pancreas in homozygous transgenic TGF- β 1	Molec Cellular Endocrinol	229	175-184	2005
Mori T, Kiyono T, Imabayashi H, Takeda Y, Tsuchiya K, Miyoshi S, Makino H, Matumoto K, Saito H, Ogawa S, Sakamoto M, Hata J, Umezawa A*	Combination of hTERT and Bmi-1, E6 or E7 induce prolongation of the life span of bone marrow stromal cells from elderly donor without affecting their neurogenic potential	MCB		5183-5195	2005
Ukiyama E, Endo M, Tezuka T, Kudo K, Sato S, Akatsuka S, Hata J	Recurrent yolk sac tumor following resection of a neonatal immature gastric teratoma	Pediat Surg Int			2005
Shiozawa Y, Kiyokawa N, Saito M, Fujimoto J, Hata J, Yamashiro Y	Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review	Eur J Pediat	164	616-620	2005

VI. 研究成果の刊行物・別刷

K. 小児腫瘍

1. 白血病

はじめに

急性リンパ性白血病は中枢神経再発が多く、その予後は極めて不良であったが、St. Jude Children's Research Hospital の randomized trial により、頭蓋・脊髄照射による中枢神経予防治療により予後が改善された。

病理分類

表1の病理分類参照。

■ 表1. 白血病の病理分類

急性リンパ芽球性白血病(ALL)	1) B 前駆細胞型 2) (成熟)B 細胞型-バーキットリンパ腫型 3) T 前駆細胞型 4) その他
急性骨髄性(非リンパ性)白血病 (AML/ANLL)	1) 急性骨髄性白血病(M 0, M 1, M 2, M 3) 2) 急性単球性白血病(M 4, M 5) 3) 急性赤白血病(M 6) 4) 急性巨核芽球性白血病(M 7)
慢性白血病	1) 慢性リンパ性白血病(小児には認められない) 2) 成人型慢性骨髄性白血病 3) 若年型慢性骨髄性白血病
骨髄異形性症候群(MDS)	

危険群分類

東京白血病治療研究委員会(Tokyo Children's Leukemia Study Group: TCLSG) L 99-15 リスク分類を表2に示す。この初期リスク判定後、治療による初期反応により危険群がさらに変更される。

治療方針

急性リンパ性白血病(ALL)は、三者

■ 表2. 東京白血病治療研究委員会(TCLSG)
L 99-15 リスク分類

WBC/年齢	1~6 歳	7~9 歳	10 歳~
~20 K	SR	HR	HR
20~50 K	HR	HR	HR
50~100 K	HR	HR	HEX 0
100 K~	HEX 12*	HEX 18*	HEX 18*

(初期リスク：乳児，B 細胞性を除く)

*HEX 12：頭蓋照射線量 12 Gy，HEX 18：頭蓋照射線量 18 Gy

Ph1, 11 q 23(MLL 遺伝子再構成+)はすべて HEX とする

SR：標準危険群，HR：高危険群，HER：超高危険群

髄注 (methotrexate, cytosine arabinoside, prednisone) により頭蓋・脊髄照射を省く試みがなされているが、高リスク群には予防的全頭蓋照射が必要とされている¹⁾。急性非リンパ球性白血病 (ANLL) の大半が AML で、強力な化学療法により無病生存率の向上が得られるようになった²⁾。

ALL 2 次寛解時と AML 初回寛解時には TBI を含む強力な化学療法による前処置後の造血幹細胞移植が有効である。初診時や再燃時に髄外病変が認められる場合、腫瘍量減量や症状緩和を目的として病巣に局限した放射線治療が行われる。

治療方法

[1] 予防的全頭蓋照射

中枢神経予防の照射野は、前頭蓋窩の篩板から網膜後部、視神経に沿うくも膜下腔を十分に含む全頭蓋内くも膜下腔、尾側は第 2 頸椎下縁までを含む範囲とする。この照射野にはマルチリーフコリメータもしくは低融点鉛ブロックを用いた “stepped” field (ヘルメット型) が望ましい³⁾。このような装置のない施設では簡便な矩形照射野でもよい。水晶体の保護には、眼球面で左右水平ビームとなるように、ガントリーを後頭部方向に約 4~5 度振ることも考慮する。TCLSG では、ALL の 6 歳を超える高リスク群の患児に対しては、左右対向 2 門照射 18 Gy/10~12 回 (1 回線量は 1.5~1.8 Gy)、6 歳以下には 12 Gy/8 回で治療される¹⁾。

[2] TBI

TBI は、ALL 2 次寛解時と AML 初回寛解時に用いられる。照射法は左右対向 2 門照射、前後対向 2 門照射があり、通常は総線量 12 Gy/6 回/3 日である。

[3] 髄外浸潤、再発病変への照射

a. ALL 再発時の放射線治療

ALL 中枢神経再発時の 2 次寛解時には造血幹細胞移植療法を施行する。その際、中枢神経白血病をコントロールするために、TBI 前に 7.5 (予防的全頭蓋照射後の場合)~10.5 Gy/5~10 回 (1.5 Gy/回) の頭蓋照射を追加する必要がある。睾丸再発では、両側睾丸・副睾丸を照射野に含み、総線量 24~25 Gy/12~18 回を前方 1 門で照射する⁴⁾。腎臓再発の場合は 15 Gy/8~10 回を照射し、また両側であれば腎臓の耐容線量を考慮して 6~10 Gy/4~7 回とし、化学療法と併用する⁵⁾。

b. AML 中枢神経浸潤の放射線治療

AML 初診時に中枢神経白血病が認められた場合の治療線量は、2 歳未満の患児では 20 Gy/10~14 回、2 歳以上 3 歳未満では 24 Gy/12~16 回、3 歳以上では 30 Gy/15~20 回である²⁾。

治療成績

旧国立小児病院における ALL 予防照射野は矩形照射野を用いたが、中枢神経単独再発

例は5%であり、59例中42例(71%)に寛解が維持されている。

TCCSG L95-14 プロトコルでは、4年 event free survival (EFR) は SR 83.2%、HR 86.4%、HEX 68.2% である。

ALL は、欧米では全身治療として化学療法と中枢神経再発予防治療(髄注化学療法、または全頭蓋照射)にて60~70%が治癒する⁹⁾。TCCSG ANLL-91 プロトコルでは、AML 5年 EFS は同種骨髄移植例 69.4%、非同種骨髄移植例 59.3% である。

有害事象と対策

予防的頭蓋照射の合併症としては、成長障害と性的成熟障害、知能障害などがみられており、頭蓋照射線量を24 Gy から18 Gy に減らすことにより成長ホルモン分泌障害や知能障害が認められなくなってきた⁹⁾。放射線照射による脳内微小循環系の血管内皮細胞障害が発現する前に、髄鞘(myelin)を維持する乏枝神経膠(oligodendrocyte)が小線量の放射線により障害を受けるので⁹⁾、髄鞘化(myelinization)が急速に進む乳幼児には特に注意せねばならない。しかし、従来放射線治療の合併症といわれていた成長障害が、化学療法やステロイド剤による有害反応でもあるとされてきている¹⁰⁾¹¹⁾。知能障害でも、18 Gy 頭蓋照射・MTX 髄注併用群とMTX 髄注単独群とのランダム化比較試験の検討では有為差がなく、両者ともに知能障害を半数以上に認めている¹²⁾。

2. 小児ホジキン病

はじめに

小児ホジキン病の組織分類は、成人と同じく Rye 分類を用い、病期分類は Ann-Arbor 分類が用いられている。成長期にある年少児においては、放射線障害を避けるために化学療法と放射線治療を併用して放射線線量を低く抑えることが必要となるものが多く、この点で化学療法の障害(2次性白血病、不妊)を避けるため放射線単独治療を推奨した成人のホジキン病とやや適応を異にする。

病理分類, 病期分類

成人の項を参照。

治療方針

[1] 放射線単独療法

成長が止まった年長児の stage I, II の限局性病変に対しては放射線療法が適応であり、照射野は involved field (IF) より extended field (EF) が非進展生存率ではよい¹⁾。この場合、staging laparotomy により病期分類を決定すれば、横隔膜上部の pathological stage IA, IIA の場合、マントル照射野、傍大動脈照射野のみで骨盤照射を避けることが

できる²⁾。

[2] 併用療法

限局性病変に対する EF 放射線療法の代わりとして、化学療法と併用すれば放射線療法の照射野は IF で十分であることが明らかとなった³⁻⁵⁾。

治療方法

[1] 放射線単独療法

ホジキン病の局所制御は 35~44 Gy とされ、腫瘍が進展していない部位には 30~40 Gy とされている³⁾⁶⁻⁸⁾。1 回線量は 1.5~2 Gy で、マントル照射野など広い照射野のときには 1 回線量 1.5 Gy とする。

[2] 併用療法

小児ホジキン病では、初回の ABVD/MOPP 療法後、最も腫瘍の大きな部位に IF で 15 Gy/8~10 分割照射を行う。胸郭径の 1/3 を超える縦隔腫瘍、6 cm 以上のリンパ節病変、初回の ABVD/MOPP 療法にて完全寛解にならない部位に対しては、追加照射として 10 Gy を 4 回あるいは 6 回の化学療法後に行う⁹⁾。この低線量 15~25 Gy と 6 回 ABVD/MOPP 療法による無病生存率は 92% となった。

しかし、ABVD 療法の肺・心筋障害と MOPP 療法の生殖腺障害を避けるため、生殖腺障害が認められず、2 次白血病、骨髄異形成症の発生も認められない DAL-HD-90 が開発された。女性には OPVA (doxorubicin, vincristine, procarbazine, prednisone)、男性には OEPA (doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone) 2 回、中間期と進行期には C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) を 2 回、4 回の化学療法と初期・中間期に 25 Gy、進行期に 20 Gy を IF 照射とするもので、5 年無病生存率 91% であった¹⁰⁾。

治療成績

化学療法併用にて 5 年無病生存率は 90% を超えている。

有害事象と対策

化学療法による障害は軽視されがちであるが、発癌性を小児ホジキン病のみで見ると、6 回の MOPP 治療による 2 次白血病が 5.5% に認められた。これは放射線治療による固形腫瘍発生の 22 倍の危険性である¹¹⁾。また、突然変異頻度 (glycophorin A mutation assay) は、治療前と放射線治療群はコントロール群と変わらなかったが、化学療法群において著明に増加していた¹²⁾。

3. 小児非ホジキンリンパ腫

はじめに

縦隔病変はほとんど lymphoblastic type であり，思春期の男児に多く，急性白血病化しやすく，中枢神経浸潤が起りやすく¹⁾，予後不良の疾患であったが，白血病に準じた多剤併用の強力な化学療法²⁾³⁾により，2年生存率が70%を超えるようになった。

病理分類

小児非ホジキンリンパ腫の場合，組織型は Rappaport 分類(Working Formulation 分類)では，① lymphoblastic，② undifferentiated (small non-cleaved cell)，Burkitt，③ undifferentiated (small non-cleaved cell)，non-Burkitt，④ histiocytic (large cell)，⑤ Ki-1 lymphoma である。

病期分類

病期分類は，Ann Arbor 分類よりも St. Jude Children's Research Hospital 分類が小児には適している⁴⁾ (表3)。

■表3. 小児非ホジキンリンパ腫病期分類(St. Jude Children's Research Hospital 分類)

I 期	1つの腫瘍あるいは1つのリンパ節領域，ただし縦隔と腹部を除く
II 期	局所リンパ節病変をもつ1つの腫瘍，横隔膜の同側にある2つ以上の腫瘍，あるいはリンパ節領域の腫瘍，あるいは所属リンパ節病変の有無を問わない消化管原発腫瘍(切除されている)
III 期	横隔膜の両側にある2つ以上の腫瘍あるいはリンパ節領域，あらゆる胸腔内原発腫瘍あるいは広範な腹腔内腫瘍，あるいはあらゆる傍脊髄または硬膜外腫瘍
IV 期	他部位に病変があるにもかかわらず骨髄浸潤あるいは中枢神経浸潤をもつもの

治療方針

近年の dose intensity の概念により，より強力な化学療法(BFM-NHL 90, 95 など)が取り入れられた結果⁵⁾⁶⁾，放射線治療の適応が限られ，縦隔腫瘍や脊髄神経圧迫に対する緊急治療⁷⁾と化学療法で完全寛解に入らないものを放射線治療の適応とするようになってきている²⁾。

治療方法

緊急照射として1回1.5~2 Gyを照射すると，早いもので数時間，少なくとも2日以内に症状の改善がみられ，総線量は10 Gy以内でよいと考える⁷⁾。再発後の2次寛解時に，白血病と同様にTBIを含む骨髄移植療法が施行されることがある。

治療成績

近年の初期の強力な化学療法により無病生存率は90%に達した⁵⁾⁶⁾。

有害事象と対策

小児悪性リンパ腫の治療は化学療法が主体であり、放射線治療は低線量でよく、合併症は問題ないものとなった。

4. ウイルムス腫瘍**はじめに**

ウイルムス腫瘍は、National Wilms' Tumor Study (NWTS) の randomized trial により、現在では治癒できるものとなった。化学療法の強化とともに放射線線量は減量され、ほとんど合併症を問題にしなくてすむようになった。

病理分類

小児腎腫瘍の分類を表4に示す。このうち mesoblastic nephroma を除く腎腫瘍を NWTS では取り扱う。

■ 表4. 小児腎腫瘍分類

1. low risk	mesoblastic nephroma
2. intermediate risk	Wilms' tumor
3. high risk	focal anaplasia and diffuse anaplasia (退形成腫瘍) clear cell sarcoma of the kidney (CCSK, 腎明細胞肉腫) rhabdoid tumor of the kidney (横紋筋肉腫様腫瘍)

■ 表5. ウイルムス腫瘍臨床病期分類(NWTS)

Stage I	腫瘍は腎に限局し、完全摘出できたもの。 腎皮膜表面は犯されない、腫瘍破裂なし、切除断端を越えて明らかな残存腫瘍なし。
Stage II	腫瘍は腎を越えているが、完全摘出できたもの。 腫瘍の限局性の進展、血管侵襲、腫瘍生検あるいは側腹部に限局した局所の腫瘍漏出あり。切除断端あるいはそれを越えて明らかな残存腫瘍なし。
Stage III	腹部に限局した非血行性残存腫瘍あり。 腎門部、傍大動脈あるいはそれを越えるリンパ節浸潤あり。腫瘍漏出による腹腔全体の汚染、腫瘍の腹腔播種、手術断端を越えて顕微鏡的あるいは肉眼的な腫瘍進展、重要組織への局所浸潤のため完全切除不能。
Stage IV	Stage III 以上の転移(例えば肺, 肝, 骨, 脳転移)
Stage V	診断時、両側性のもの

病期分類

国際的には NWTS 病期分類(表 5)が用いられているが、日本ウイルス腫瘍スタディグループでは日本小児外科学会悪性腫瘍委員会分類に基づく病期分類を用いている。

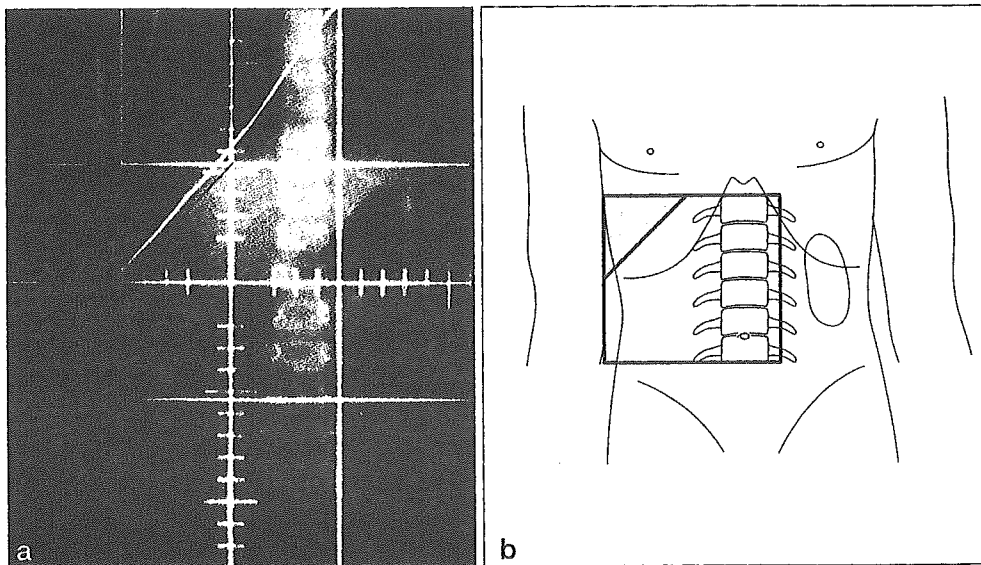
治療方針治療計画

予後良好群の stage III~IV, 退形成腫瘍の stage II~IV, 腎明細胞肉腫の全病期, 横紋筋肉腫様腫瘍の stage III~IV に術後照射が必要である。手術日を術後 0 日とすると, 化学療法は術後 5 日から開始し, 術後照射開始も術後 9 日より遅れてはならない¹⁾。stage III のような腹腔全体の腫瘍漏出や腫瘍播種が認められたときは全腹部照射を行う。転移病巣に対する放射線治療は有効であり, 化学療法との併用となる。

治療方法

手術前(初診時)CT にて認められた原発巣, リンパ節転移巣を十分に含み, 外側は側腹壁を照射野に入れる。しかし, 原発腫瘍を腎皮膜ごとに全摘できたことが明らかであれば, 腫瘍床として側腹部外の腹壁まで照射野に入れる必要はない²⁾。リンパ節転移の頭側, 尾側は 1 cm のマージンをとる必要がある。内側は対側傍大動脈リンパ節領域を含むように, また側彎症予防のためにも, 椎体全幅が照射野に入るよう前後 2 門照射野を設定する(図 1)。

治療線量 10.8 Gy/6 回, 週 5 日間照射を原則とする。腹腔全体の腫瘍漏出や腫瘍播種



■ 図 1. ウイルス腫瘍術後の照射野

前後対向 2 門。腫瘍の頭・尾側は 1 cm のマージンをとる, 外側は側腹壁を含む。内側は対側傍大動脈リンパ節領域を含み, 椎体全幅が入るように設定。

が認められたときは、全腹部照射(横隔膜ドームから閉鎖孔まで、大腿骨頭は遮蔽)とし、1日線量1.5 Gy、総線量10.5 Gyとする。しかし、残存腫瘍が大きく、局所再発をきたす可能性の高いときには追加照射10.8 Gyを考慮する。残存腎は鉛ブロックで遮蔽するか、1/3以上は14.4 Gy/8回を超えないようにし、また正常肝の1/2以上へは19.8 Gy/11回を超えないようにする。

肝転移の切除不能単発例には2 cm マージンをとる照射野とし、多発肝転移・びまん性肝転移の場合には全肝照射19.8 Gy/11回とする。照射野を縮小して5.4~10.8 Gy/11回追加照射することもあるが、肝臓の75%以上には30.6 Gyを超えないこと。

診断時から判明している肺転移では、肺尖部と肺背部下縁を含み、両肩(上腕骨頭)を遮蔽する両全肺照射が必要である。両全肺照射12 Gy/8回を行うときに、腹部照射の適応があれば同時に照射するが、骨髄抑制が起これば肺照射を先に行う。18ヵ月以下の乳幼児には化学療法を用い、放射線治療は控える。ただし、胸部単純X線写真で肺転移が認められず、CTでのみ認められたものに対しては全肺照射の適応ではない。

脳転移では、全脳に30.6 Gy/17回照射し、画像で認められる骨転移局所には3 cm程度のマージンを取って30.6 Gy/17回照射する。

治療成績

NWTS-IVではstage II~IVは90%とよい成績であった³⁾。日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の1986~1990年登録症例の予後追跡調査では、全例の5年生存率は84.7%で、病期別ではI, II期は91.9%, III期80%, V期66.7%, IV期18.1%であった⁴⁾。

有害事象と対策

現在のNWTSに従って放射線治療を行えば、放射線照射による重篤な副作用は避け得る。

5. 神経芽腫

はじめに

神経芽腫は、6ヵ月乳児検診時の尿中カテコールアミン代謝産物であるvanillylmandelic acid(VMA), homovanillic acid(HVA)定性によるマススクリーニングにて早期診断がなされている。1歳以下のマススクリーニング例ではほとんど治癒するようになったが、進行例の治療成績は相変わらず悪い。化学療法の強化と二期的手術、あるいは遅延一期的切除により腫瘍全摘術が行われるようになったが、術後照射あるいは術中照射により初めて局所コントロールが確実なものとなる¹⁻³⁾。

図表 6. 神経芽腫国際分類(INSS)

Stage 1	完全切除された限局した腫瘍，顕微鏡的腫瘍残存は問わない；同側リンパ節に顕微鏡的転移を認めない(原発巣に所属し摘出されたリンパ節は転移を認めてもよい)。
Stage 2 A	不完全切除された限局した腫瘍；同側の癒着していないリンパ節に顕微鏡的転移を認めない。
Stage 2 B	完全または不完全切除された限局した腫瘍，同側の癒着していないリンパ節に転移あり。腫大している対側のリンパ節は顕微鏡的転移があってはならない。
Stage 3	摘出不能な正中線を越える一側性の腫瘍，局所リンパ節転移はありまたはなし；または対側の局所リンパ節転移がある片側性腫瘍；または(摘出不能な)浸潤あるいはリンパ節転移によって両側に進展する正中中部腫瘍。
Stage 4	遠隔リンパ節，骨，骨髄，肝，皮膚，または/あるいは，他臓器転移(4Sと確定されたものは除外する)を有するもの腫瘍で原発部位は問わない。
Stage 4 S	原発は(stage 1, 2 A あるいは 2 B と確定された)限局性腫瘍，転移は皮膚，肝または/あるいは骨髄に限局している(1歳以下の乳児に限る)。

病理分類

間質増生量，神経芽細胞の成熟度，および神経芽細胞の核分裂・核崩壊指数の組織学的パラメーターと患者の年齢に基づいて，予後が良好か不良かを明らかにしている臨床病理学的 Shimada 分類が用いられている。予後不良因子として，腫瘍細胞の染色体数が2倍体，N-myc 遺伝子の増幅，trkA 遺伝子の低発現，血清 NSE(neuron specific enolase)の高値が知られている。

病期分類

staging は，日本では小児外科学会悪性腫瘍委員会分類が用いられているが，国際的には International Neuroblastoma Staging System(INSS)が認知されている(表6)。

治療方針

INSS stage 1・2 でリンパ節転移がなく，全摘されたものには術後放射線療法は必要ない。また，これらの早期例や stage 4 S などの予後良好群は，補助療法を控えるほうが治療成績がよい⁴⁾。しかし，予後不良因子である N-myc 癌遺伝子の増幅が認められたり，リンパ節転移のある stage 2 以上の進行期には，術後照射あるいは術中照射の局所療法により局所制御率が高まっている(表7)。近年，進行病期であっても予後不良因子のないものには，局所療法としての手術・放射線治療の軽減化が考えられ始めている。

治療方法

手術前(初診時)CTにて認められた原発巣，リンパ節転移巣すべてにマージンをとって術後照射野とする。このマージンは，化学療法後の遅延一期的切除あるいは二期的手術が

図表 7. 神経芽腫療法方針

stage 1		手術(完全摘出)		化学療法無/化学療法
stage 2		手術(完全摘出)		化学療法
		手術(不完全摘出/予後不良群)	放射線療法	化学療法
stage 3	化学療法	手術(二期的手術)	放射線療法*	化学療法+/-ABMT
stage 4	化学療法(+放射線療法**)	手術(二期的手術)	放射線療法*	化学療法+/-ABMT
stage 4S	(化学療法/放射線療法***)	手術(生検)		化学療法無/化学療法

化学療法：乳児化学療法プロトコールと進行神経芽腫化学療法プロトコールがある。

放射線療法*：年長児には術中照射を用いることもある。

放射線療法**：術前化学療法にあわせて骨転移部に10~20 Gy照射する

化学療法あるいは放射線療法***：肝腫大が著明で呼吸不全、肝破裂の危険性がある場合、低線量(4.5~5 Gy/5回)の放射線照射か少量のJAMES療法を行う。

化学療法+ABMT：骨髄破壊的化学療法と自家骨髄移植療法(ABMT)あるいは末血幹細胞移植療法(PBSCT)(TBIを前処置とする場合とない場合がある)

主流である現在、術者による腫瘍浸潤範囲の情報に基づく必要がある。腹腔内原発のとき、横隔膜脚を越えて連続的に後縦隔リンパ節転移をきたすことが多く、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こる。小児では脊椎への影響を考慮し、椎体全幅を照射野に入れる前後2門照射が適応となる。

1日線量1.8~2 Gyで週5日間照射を原則とする。術後放射線治療として、1歳以下は極力避けたいが、20 Gy/2.5~3週間は必要となる。2歳までは24 Gy/3週間、2歳以上は30 Gy/3~4週間の外照射が必要となる¹⁾。骨髄破壊的化学療法と自家幹細胞移植(TBI+または-)においては、この線量を加減する必要がでてくる。化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射を年長児で適応とすることがあり、電子線エネルギー6 MeV 10~12 Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている²⁾³⁾。

最終治療として、骨髄移植を前提としたTBIを含む骨髄破壊的化学療法を行うことにより、骨転移部も術前・術後化学療法にあわせての10~20 Gy照射にて制御可能となり⁵⁾、治療成績が悲惨であった進行神経芽腫でも治癒を得るようになった⁶⁾。

新生児期に腹部膨満でみつかるとなるstage 4Sは予後良好ではあるが、肝転移が巨大で肝破裂あるいは呼吸不全で致命的になることが知られている。この肝転移に対し、緊急放射線治療1日1回1 Gy 総線量5 Gyで肝は縮小し、緊急事態を脱することがある。この肝転移は6ヵ月後には自然消退するといわれているので、すべての肝転移が照射野内に入る必要はない。

治療成績

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の1986~1990年登録症例の予後追跡調査では、累積5年生存率74.7%で、マススクリーニング例97.4%、マススクリーニング例以外は60.9%であった⁷⁾。

有害事象と対策)

骨の発育障害は、年齢が低いほど強く現れる。年齢による線量と障害の関係は、1歳以下では NSD 800 ret 以下(分割線量 16 Gy/8 回に相当)、1歳から2歳までは 900 ret 以下(20 Gy/10 回に相当)、2歳以上では 1000 ret 以下(24 Gy/12 回に相当)で、軽度の障害が認められるのみとされている⁸⁾。また、骨発育障害は 6~10 Gy で現れ、20 Gy で明らかとなり、40 Gy で障害が飽和状態になる⁹⁾¹⁰⁾。このため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含まないようにする。

女性において、卵母細胞の多い小児は成人に比べて不妊線量は高いが、永久不妊線量でホルモン産生能も消失するので、手術にて卵巣位置を照射野外に移動させることを考慮する。

6. 横紋筋肉腫**はじめに**

横紋筋肉腫は局所的に浸潤し、筋膜に沿って進展する腫瘍であり、手術のみでは局所再発をきたしやすい。さらに、早期に遠隔転移を起こすので、化学療法を含んだ強力な集学的治療が必要である。Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)により手術後の化学療法と放射線療法の有効性が示された。

病理分類)

組織分類では、胎児型(embryonal type)、ぶどう状肉腫型(botryoid type)は予後良好であり、胞巣型(alveolar type)は予後不良である。胞巣型では、染色体転座による PAX 3/7-FKHR キメラ遺伝子が横紋筋肉腫の原因となることが最近判明した。

病期分類)

放射線治療に用いる病期分類は、従来 IRS grouping system が用いられてきたが、最近術前診断による TNM-staging system と術後診断による grouping system をあわせて用いるようになり、両者をあわせての IRS による予後分析によりリスク分けが行われるようになった(表 8, 9)。

治療方針)**[1] 原発巣への放射線療法**

現在の標準治療である VAC 療法(vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide)と、局所療法としての術後放射線治療は必要である。clinical group I 胎児型には放射線治療は不要であるが、胞巣型には術後顕微鏡的残存(clinical group II)と同様な術後照射

■表 8. 横紋筋肉腫 JRSg staging (術前, IRS pre-treatment TNM staging classification)

(日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSg)の許可により掲載)

- ・治療前の臨床的・画像的病期分類
- ・術中所見または病理所見は考慮しない

stage	原発部位 (sites)	T	Size	N	M
1	眼窩, 頭頸部(傍髄膜を除く), 泌尿生殖器(膀胱, 前立腺を除く), 胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他(体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他	T1 or T2	a	N1	M0
			b	N1 or N0 or Nx	M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

1. 原発腫瘍 (T)
 - T1: 原発部位に限局
 - T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着
2. 大きさ (Size)
 - a: 最大径で 5 cm 以下
 - b: 最大径で 5 cm を超える
3. 領域リンパ節 (N)
 - N0: リンパ節転移なし
 - N1: 領域リンパ節に転移あり(画像または理学所見上)
 - Nx: 転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)
4. 遠隔転移
 - M0: なし
 - M1: あり

■表 9. 横紋筋肉腫 JRSg Grouping (術後, IRS clinical grouping classification) (post-surgical)

- ・初回手術後(化学療法, 放射線療法未施行)の病期分類
- ・初回の術中所見および病理所見により分類され, 以後の二期手術の結果には影響されない。

clinical group	
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし, いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない(頭頸部を除いてサンプリングまたは郭清により組織学的確認を必要とする)
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり, ただし領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った。すなわち, 最も遠位の郭清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め, しかも, 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるが, 最も遠位の郭清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 垂全摘除または 50% 以上の部分摘除を施行
IV	a. 遠隔転移(肺, 肝, 骨, 骨髄, 脳, 遠隔筋組織, 遠隔リンパ節など)を認める b. 脳脊髄液, 胸水, 腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種, 腹膜(大網)播種を伴う

(注) group 分類は, 化学療法, 放射線療法を施行していない初回手術後の病期分類であり, 初回手術の術中所見および病理所見により分類される。したがって, 以後の二期手術の結果には影響されない。治療前再切除は, 初回手術との間に化学療法, 放射線療法を施行しない場合をさすが, その場合の group 分類については初回手術の場合と同様に取り扱う。

表 10. clinical group 別放射線治療線量概要

clinical group	組織型	線量(Gy)
I	胎児型	なし
	胞巣型	41.4
II	全	41.4
III	眼窩・眼瞼	45
	その他	50.4
II, III*	二期的手術後の評価	
	完全切除	0~41.4
	顕微鏡的残存	41.4
	肉眼的残存	50.4

*この二期的手術後の評価による放射線治療線量は IRS-V 放射線ガイドラインの考え方が入っているため、これを参考になさる方はご自身あるいは施設の治療方針として患者家族にご説明願います。

表 11. 正常組織耐容線量
(IRS-V プロトコールによる)

organ	dose limit : conventional
bilateral kidneys	14.4 Gy
whole liver	23.4 Gy
bilateral lungs	14.4 Gy
whole brain > 3 yrs	30.6 Gy
< 3 yrs	23.4 Gy
optic nerve and chiasm	46.8 Gy
spinal cord	45.0 Gy
GI tract (partial)	45.0 Gy
whole abdomen-pelvis	30.0 Gy at 1.5 Gy/fraction
whole heart	30.6 Gy
lens	14.4 Gy
lacrimal gland/cornea	41.4 Gy

[注] この耐容線量は化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮していない。

が必要である¹⁻³⁾。肉眼的残存腫瘍(clinical group III)の術後照射線量を下げることと機能温存のために、化学療法後の二期的手術により腫瘍全摘を試みている⁴⁾(表 10)。

[2] 転移に対する放射線療法

思春期(10歳以上)clinical group I 傍精巣横紋筋肉腫のすべてに後腹膜リンパ節の外科的サンプリングが必要で、陽性であれば放射線治療が必要である²⁾。傍髄膜領域で髄膜浸潤が認められたものに対してのみ全頭蓋照射 24~30 Gy/3~4 週が必要である⁶⁾。

治療方法

治療体積は、切除術前に理学的所見や CT・MRI 所見にて認められた病変により決定される。この領域には、病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく、すべての腫大したリンパ節領域も含まれ、1.5 cm マージン(ただし患者の体外にまでは延長しない)が必要である。四肢原発腫瘍では、腫瘍または腫瘍床の周囲に 2 cm マージンをとる必要がある。腹腔内原発で腹膜播種の危険性が認められる場合には全腹部照射となる。

顕微鏡的残存腫瘍においては 41.4 Gy/23 回/5 週、肉眼的残存腫瘍において 50.4 Gy/28 回/6 週照射が標準であるが、照射野が大きいときは 1 回線量を 1.5 Gy と低くする⁶⁾。照射中には放射線増感効果(dactinomycin, doxorubicin など)のない化学療法を併用する。なお、正常組織耐容線量を超えないように注意する(表 11)。

腫瘍線量が 36 Gy(リンパ節転移陰性例)、または 41.4 Gy(リンパ節転移陽性例)となった後に、照射野を 5 mm マージンに照射野縮小し、正常組織耐容線量を超えないよう考慮する。正常組織を彎入させるような突出した腫瘍の場合、すなわち肺、消化管、膀胱が治療により正常な解剖学的位置に戻るような突出した腫瘍の場合、shrinking field technique により正常組織の障害を最小限にすることが可能となる。

図表 12. 横紋筋肉腫における IRS-III の治療成績

IRS-III の治療成績⁹⁾

clinical group	I	II	III	IV
3年無病生存率%	84	78	69	31

部位	頭頸部	眼窩	傍脊髄	四肢	泌尿生殖器*	膀胱・前立腺
3年無病生存率%	71	80	70	66	85	76

* 膀胱・前立腺以外

IRS 治療成績 (IRS-III~IV)

リスク群	無病生存率
低リスク群	88% (3年無病生存率)
中間リスク群	55% (5年無病生存率) ~ 76% (3年無病生存率)
高リスク群	30% (5年無病生存率)

小児では骨格系への配慮が必要で、前後対向2門照射、左右対向2門照射が適応となることが多い。傍髄膜原発頭頸部腫瘍などではCTシミュレーションによる3次元照射法により、腫瘍への線量を減らすことなく脳・脊髄線量を下げることが可能となる。しかし、顔面骨への線量集中を考えると、顔面変形を残さないように、ある程度健側への線量付加も考慮すべきである。

照射時期として、臓器温存を図るにはなるべく早い時期、できれば術後化学療法施行3週目から放射線治療を開始するほうがよい⁶⁾。例外は化学療法後の二期的手術を考えているときである。

傍髄膜領域、あるいは髄膜進展が認められたものに対しては、診断がつき次第放射線治療を始めなければならない⁶⁾。いわゆるゴールデンタイム(72時間以上完全脊髄機能障害があれば回復の望みがない)を超えなければ、緊急放射線治療にて不可逆的变化をきたさずにすむ。

治療成績

- IRS-III の治療成績を表 12 に示す⁹⁾。
- 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の 1986~1990 年登録症例の予後追跡調査では、2 年生存率 59.2%、5 年生存率 43.1% で、前期間(1981~1985 年)59.7%、46.7% から改善が認められていない⁷⁾。

有害事象と対策

横紋筋肉腫の局所治療として、放射線治療を施行する限り小児正常組織への影響は免れず、常に合併症を念頭に置かねばならない。IRS-II, III での頭頸部腫瘍(眼窩を除く)では 77% に晩期有害事象が発生していた⁸⁾。

7. ユーイング肉腫(PNETを含む)

はじめに

ユーイング肉腫と未分化神経外胚葉腫瘍(peripheral neuroectodermal tumor : PNET)は、同じ原始幹細胞に由来することが明らかとなり、同じ治療法が取られている。

病理分類

ユーイング肉腫には骨原発と骨外性原発とが存在する。未分化な古典的ユーイング肉腫から神経分化がみられる PNET まで種々の分化度の腫瘍が存在し、それらはユーイング・ファミリーと呼ばれている。

病期分類

骨外性ユーイング腫瘍は横紋筋肉腫の病期分類を用いる。これは、group I : 完全摘出、group II : 顕微鏡的残存、group III : 肉眼的残存、group IV : 転移の4期に分けられる。

治療方針

限局性腫瘍であっても潜在転移を起こしていると考えられており、手術・放射線治療による局所療法のみでは再発が多く、多剤併用療法あるいは造血幹細胞移植を伴った骨髄破壊的化学療法が必要とされている。放射線療法は、機能温存手術が不可能なとき、および手術後断端に腫瘍残存(顕微鏡的残存、肉眼的残存ともに)が認められるときに用いる。

治療方法

[1] 限局性腫瘍

放射線療法は通常、50.4~55.8 Gy(1回1.8 Gy)¹⁾²⁾を化学療法前の腫瘍の範囲に照射する。化学療法併用の場合には、骨原発ユーイングでは骨全体を照射野に入れる従来の照射方法をとる必要がなく、involved field radiation(IF)でよい²⁾。この際、MRIによる画像診断で腫瘍浸潤範囲を決定すべきである。

手術後に顕微鏡的残存腫瘍が見られない場合には、放射線療法は必要でない。

[2] 転移性腫瘍

原発腫瘍、転移性病変に対して放射線療法を行う必要がある。照射野が広く、骨髄への影響が大きい場合は、小児腫瘍医と相談のうえ化学療法を優先することもある。

転移病巣には45~55.8 Gy(1回1.8 Gy、照射野が広いときには1.5 Gyに下げる)を照射する³⁾。しかし、TBIを前処置とした骨髄破壊的化学療法を用いる場合には、それより線量を下げることが可能となる。

化学療法により画像上、肺転移が消失しても、肺転移例すべてに全肺照射を行うべきで

ある⁴⁾。全肺照射として14~18 Gyでよい成績をあげてはいるが⁵⁾、化学療法を使用しないときの肺耐容線量(IRS-V)である14.4 Gy以下を目標とすべきと考えられる。骨髄破壊的化学療法が考慮されている場合にはさらに線量を下げる必要がある。

治療成績

化学療法を受けた限局性腫瘍では5年無病生存率は51~69.4%であり、そのうち手術・術後放射線療法を受けたものの5年無病生存率は80%、3年無病生存率は87.1%と高かったのに対して、放射線治療単独では5年無病生存率41%、3年無病生存率74.5%と低かった²⁾⁵⁾⁶⁾。

転移例では5年無病生存率は22~23%であるが、肺転移単独であれば予後はかなりよいとされている²⁾³⁾⁶⁾。

有害事象

ユーイング肉腫における放射線治療による2次癌発生絶対危険率(absolute risk)は47.99 Gy以下で0、48~59.99 Gyでは24.9例/1万人年(person-years)、60 Gy以上では131例/1万人年であり、累積発生率はそれぞれ0%、5%、21%である⁷⁾。

8. 網膜芽細胞腫

はじめに

網膜芽細胞腫は、主に乳幼児に発生する網膜原発の悪性腫瘍である。本邦での年間登録症例数は約70~90例¹⁾であるが、長期生存率は全体で10年生存率が約9割と大変よい。遺伝性と非遺伝性の2種がある。最近13番染色体長腕(13q14)に局在する網膜芽細胞腫遺伝子(RB遺伝子)の変異によって生じることがわかってきた。片眼性の頻度が約70%、両眼性が約30%である。両眼性の全例と片眼性の一部(約15%)が遺伝性である。片眼性は2~3歳の発症が多く、両眼性では1歳未満が多い。遺伝性では、体細胞に癌抑制遺伝子であるRB遺伝子の変異を伴っており、もともと骨肉腫を始めとする悪性腫瘍が生じやすい。さらに、放射線治療や抗癌薬によって2次癌の頻度が高まる²⁾。放射線治療後の癌発生は、2/3が照射野内からの2次癌、1/3が照射野外からの多重癌である³⁾。RB遺伝子変異がある場合には、長期にわたり注意深い経過観察が必要となる。

病理分類

網膜芽細胞腫は、主として網膜顆粒層から生じた未分化細胞からなる。神経芽腫や髄芽腫と似た組織像が見られる。網膜芽細胞腫の特徴として、有糸分裂数やMIB-1標識指数が高いことによる著明な細胞増殖が挙げられる⁴⁾。

病期分類)

a. Reese-Ellsworth による病期分類は、表 13 に示すごとく局所病変の評価が中心で、Group I~IV に分類されている¹²⁾¹³⁾。

b. セントジュード小児研究病院(St. Jude CRH)の臨床病期分類システムは、表 14 のごとく眼内外の腫瘍範囲の評価が中心で、腫瘍摘出を要し、CT や MRI 画像も用いられる¹⁴⁾。

治療方針)

従来、片眼性は眼球摘出、両眼性は進行側の眼球摘出と対側の放射線照射による保存療法が行われてきた。しかし、最近では抗癌薬を積極的に使用する試験的プロトコルが増えている⁵⁻⁹⁾。抗癌薬とレーザー治療に放射線治療を組み合わせ、積極的に視機能温存を図る治療や、2次癌や顔面変形を避けるため抗癌薬とレーザー治療のみで治療するという報告もある⁹⁾。

抗癌薬治療では、カルボプラチン、エトポシド、ビンクリスチンの組み合わせが多い。その場合、エトポシドによる2次性白血病のリスクが問題になる。非遺伝性患者におけるエトポシドのリスクは、遺伝性患者における放射線治療の2次癌リスクには及ばない¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、遺伝性患者でのエトポシド使用による白血病リスクがどの程度であるか、あるいは化学療法と放射線治療の両方を行った場合にどの程度リスクが高まるかはわかっていない。

治療方法)

水晶体を温存する場合は、ハーフビームにより水晶体をブロックして、眼球後側と球後眼窩領域に対してリニアック X 線による側方1門照射を行う。ただし、その場合は水晶体側の照射野辺縁における局所再発の可能性が高まるので、眼球赤道より背側のものに適応が限られる。

眼球全体に照射する場合は、X 線あるいは高エネルギーの電子線を使い、前方1門から眼窩全体に照射することが推奨される。眼球全体への側方1門照射は、ビルドアップにより角膜線量が増加するので推奨されない。また、低エネルギーの電子線は角膜炎や角膜潰瘍を起こしやすいので用いない。

照射は、再現性確保のためシエルを用い、精密な治療計画や位置ぎめを行う。乳幼児の照射は、全身麻酔あるいは鎮静が必要となるので、設備や体制が整った施設で治療することが望ましい。

照射線量は、放射線単独の場合は総線量 45~50 Gy、1回線量は 1.8~2.0 Gy である。抗癌薬併用では総線量が減量となるが、その場合の至適線量は確立されていない。