

よく理解できる

子どものがん

診療を深めるための最新の知識とケア

編集

別所文雄 横森欣司

CANCER
IN CHILDREN

永井書店

●はじめに

神経芽腫は、胎生期の神経冠に由来する体幹の交感神経節、副腎髄質から発生する(図1)。このため腫瘍の発生部位は副腎、後腹膜部、後縦隔部が多い。神経芽腫は、次の特徴をもつ。①わが国の小児悪性腫瘍の中で、神経芽腫の発生頻度は白血病に次いで多く、また小児固形悪性腫瘍としては最も頻度が高い。②臨床経過中に腫瘍細胞の分化・成熟が起こり、また腫瘍の自然退縮がみられることがある。③予後が発症年齢により異なる。1.5歳未満(乳児)の神経芽腫の予後はよい。しかし1.5歳以上(幼児)の神経芽腫の予後は悪い。④治療面では、最近の化学療法の進歩にかかわらず、なお1.5歳以上の神経芽腫の予後は不良である。⑤形態学的に一見同じに見える神経芽腫は、実は多様な腫瘍群から成り立っていることが、最近の細胞・分子生物学的研究の進歩により、明らかとなってきた。

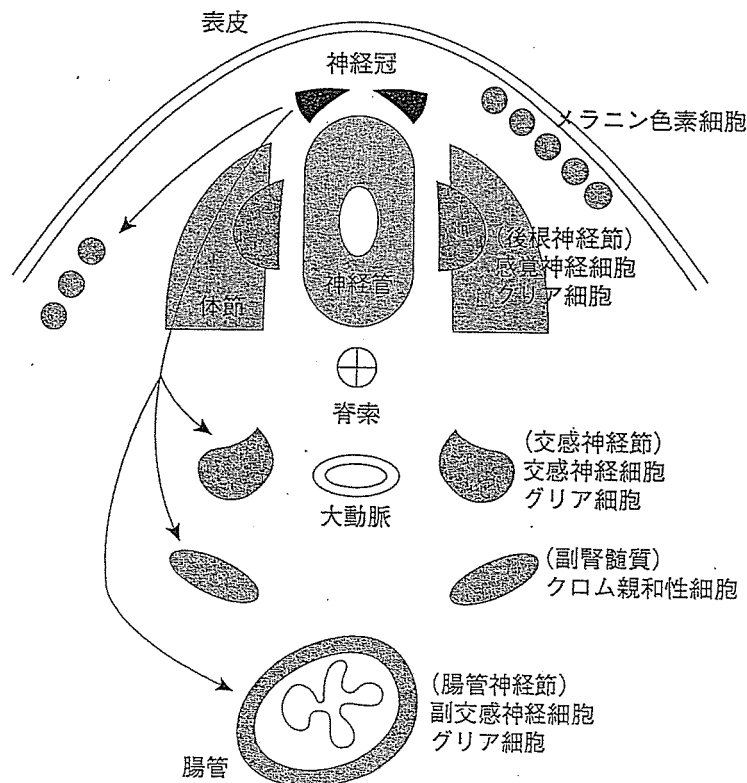


図1 神経冠の発生

神経管の背外側面にある神経冠細胞は、胎生初期に腹側に遊走し、頸部から骨盤内までの交感神経を形成する。一部の細胞は副腎に遊走し、先に形成されつつある髄質部に達し、髄質を形成する。また神経冠細胞は、末梢神経(知覚神経、Schwann細胞)、皮膚メラノサイト、平滑筋細胞などに分化する。神経芽腫は、発生学的に神経冠由来の腫瘍である。

1 発生頻度と年齢分布

わが国での新規の年間の神経芽腫の発生数は、小児慢性特定疾患研究事業の登録によると約320例で、その頻度は15歳未満の小児10万人あたり約1.6例と推定される¹⁾。発症の年齢分布は1歳未満に多く、1歳を過ぎると減少し、3歳で第二のピークを示す。以降、年齢とともに減少し、10歳以降の発症は稀となる(図2)。1.5歳未満の神経芽腫は低リスク腫瘍(1型)、1.5歳以上の神経芽腫は中間リスク腫瘍(2型)、1.5~5歳の神経芽腫は、高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。小児慢性特定疾患研究事業の登録によると、1歳未満の神経芽腫は51%、1~3歳が28%、4歳以上は21%を占める。

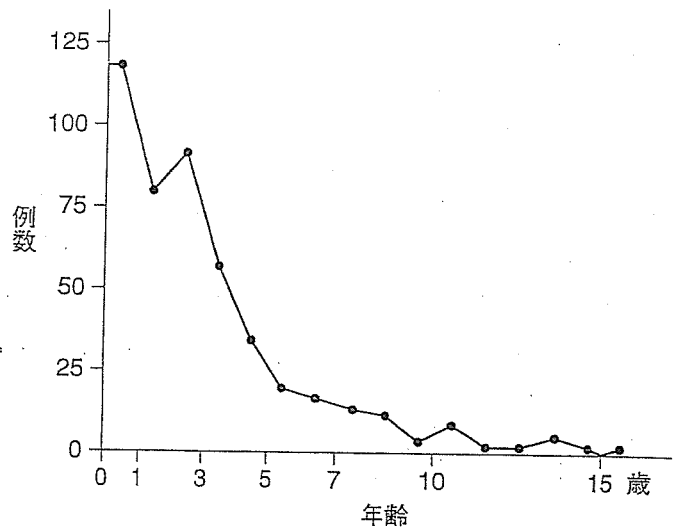


図2 日本での神経芽腫の発症年齢分布
発生数は1歳未満に多く、1歳を過ぎると減少し、3歳で2番目のピークを有し、以降年齢とともに減少する。1.5歳未満は低リスク腫瘍(1型)、1.5歳以上は中間リスク腫瘍(2型)、1.5~5歳は高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。

注意 【神経芽腫の多様性】

神経芽腫は、一見、形態学的には同じ腫瘍に見えるが、予後の異なる多様な腫瘍群からなる。年齢、病期、MYCN がん遺伝子増幅などが、予後を左右する(図3)。

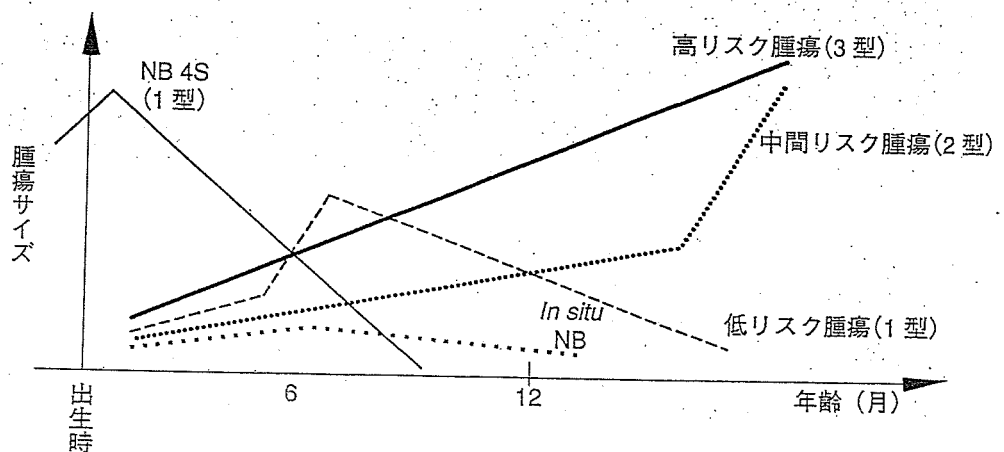


図3 神経芽腫の多様性

神経芽腫は、一見、形態学的には同じ腫瘍に見えるが、予後の異なる多様な腫瘍群からなる。低リスク腫瘍(1型)[4S, *in situ*(もともとの部位に限局)の神経芽腫などの縮小する腫瘍を含む]、中間リスク腫瘍(2型)、高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。

2 病理組織分類

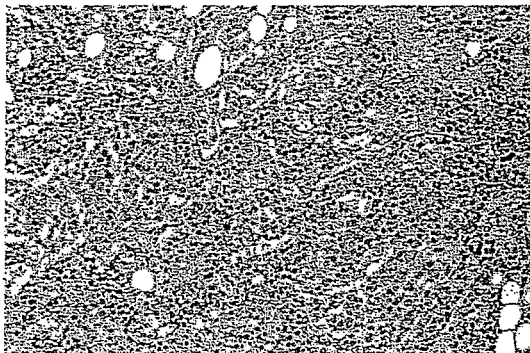
病理組織分類を正確に診断するためには、腫瘍摘出術や生検術による十分な腫瘍組織の採取が必要である。針穿刺による生検では、採取腫瘍組織が挫滅したり、組織検査と遺伝子検査に必要な腫瘍組織が採取できないことがある。

1 わが国での組織分類

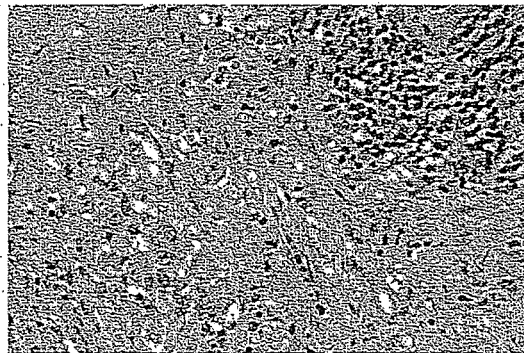
組織学的には腫瘍細胞の分化度により、①神経芽腫 (neuroblastoma、図 4-a)、②神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma、図 4-b)、③神経節腫 (ganglioneuroma、図 4-c)、に分類される。さらに神経芽腫は、①花冠細線維型と②円形細胞型に、神経節芽腫は、①高分化型、②混成型と③低分化型、に亜分類される。神経節腫は良性腫瘍である。

2 国際神経芽腫病理分類

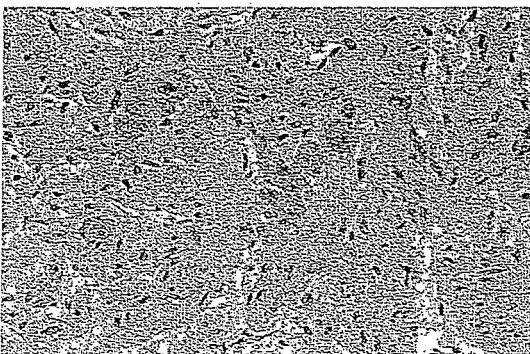
Shimada らは、①腫瘍組織内の間質 (Schwann 細胞) の発達の程度、②神経芽腫細胞の成熟度、核分裂・核崩壊像、③年齢要因、を組み合わせた組織分類を提唱した。この分類は、予後良好群と不良群の分類に有効で、Shimada 分類として世界中で用いられてきた。また 1999 年になって、従来の Shimada 分類を改訂した国際神経芽腫病理分類 (International Neurob-



a : 神経芽腫 (×200)



b : 神経節芽腫 (×400)



c : 神経節腫 (×400)

図 4 神経芽腫の組織像

- a : 4 歳の男児。右副腎原発の神経芽腫円形細胞型腫瘍。
- b : 生後 8 ヶ月の男児。マススクリーニング発見例の後腹膜腔原発腫瘍。腫瘍は神経芽腫の部分 (右上) と神経節様の組織からなった。
- c : 5 歳の女児。左骨盤交感神経節原発。組織は神経節と Schwann 細胞組織からなった。

lastoma Pathology Classification ; INPC)が発表され、現在用いられている²⁾。

3 臨床症状

臨床症状は、発症年齢、原発腫瘍部位と病期で異なる。

①新生児期では病期4Sを示す。分娩時に巨大な胎盤、浮腫、貧血、黄疸、多発性肝転移による肝腫大により、著明な腹部膨満と呼吸困難を認める(図5)。

②乳児期では、新生児期と同様に病期4Sの症状、または限局腫瘍例が多い。限局腫瘍例は臨床的に無症状で、乳児健診または他の疾患で医療機関を受診したときに偶然に腫瘍が発見されることが多い。

③幼児期では大きな原発腫瘍と多彩な転移症状(発熱、貧血、骨・関節痛、歩行障害、眼球突出、リンパ節腫大、体重増加不良など)で発見されることが多い(図6)。

頸部～上部胸髄(C8～Th2)に発生する神経芽腫は、星状神経節を圧迫し、Horner症候群(眼瞼下垂、縮瞳、眼球陥凹、発汗低下)を起こす(図7)。胸部原発の神経芽腫は、下大静脈の機械的閉塞により下大静脈症候群を起こす。また交感神経節原発の神経芽腫は、椎間孔を遡上して脊柱内に腫瘍が浸潤し、脊髄圧迫または後根刺激症状を起こし、腰痛、下肢痛、下肢麻痺をきたすことがある。腫瘍は椎間孔の部分で細く(垂鈴型)なるので、dumb bell型の神経芽腫と

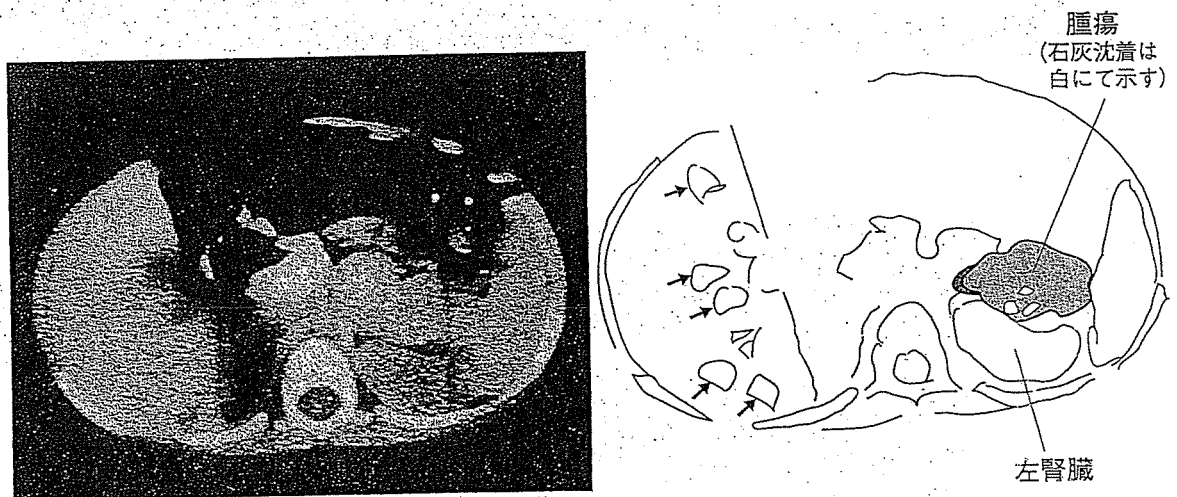


図5 神経芽腫4S

7ヵ月の女児。左副腎原発腫瘍と肝臓に多発性転移巣(CTにて低周域、右図の矢印)、また骨髄に少数の転移細胞を認めた。

MEMO

【神経芽腫4Sとは】

病期4(進行例で転移巣がみられる)であるが、特別に(special)なる。原発腫瘍は病期1または2の限局腫瘍で、肝・皮膚・骨髄などに転移がみられる。発症年齢は1歳未満で、自然退縮の可能性大である。予後はよい。MYCN増幅は通常みられない。

呼ばれる(図8)。稀ではあるが、血管作動性腸管由来ペプチド(vasoactive intestinal peptide; VIP)を産生する神経芽腫は、難治性下痢、低カリウム血症と脱水を起こす。また神経芽腫の臨床症状として、オプソミオクローヌス(opsomyoclonus、眼球運動異常と小脳失調)がみられる症例がある。

用語解説 【オプソミオクローヌス】

1962年 Kinsbourne が初めて記載したため「Kinsbourne 症候群」ともいう。神経芽腫の4%以下にみられる。眼球の付随運動と全身性多発性ミオクローヌスを起す。臨床経過が長引く再発増悪し、精神発達遅延、言語障害を残すことが多い。病因は不明であるが、自己免疫機序によると考えられる。



図 6 神経芽腫進行例の原発腫瘍と転移巣 MRI

2歳2ヵ月の男児。MRI 水平断にて右副腎腫瘍(白矢印)(a)と左視神経・眼窩後部、肋骨洞、蝶形骨洞への骨転移(白矢印)を認めた(b)。

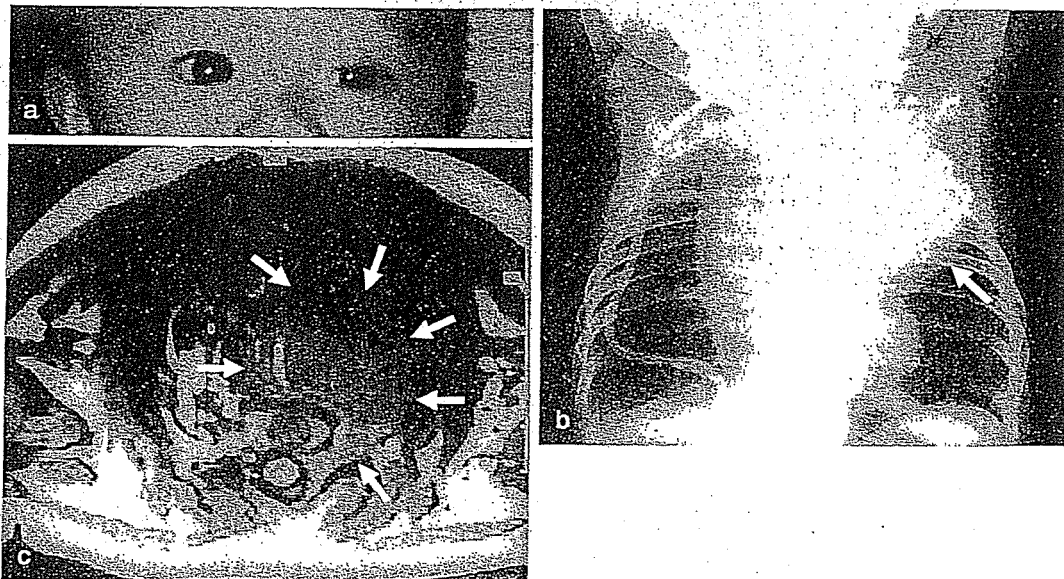


図 7 Horner 症候群の神経芽腫

10ヵ月の男児。左眼瞼下垂、縮瞳、眼球陥凹を認める(a)。胸部単純X線にて左上縦隔腫瘍陰影(白矢印)(b)、胸部CTにて後縦隔に腫瘍(白矢印)(c)を認めた。

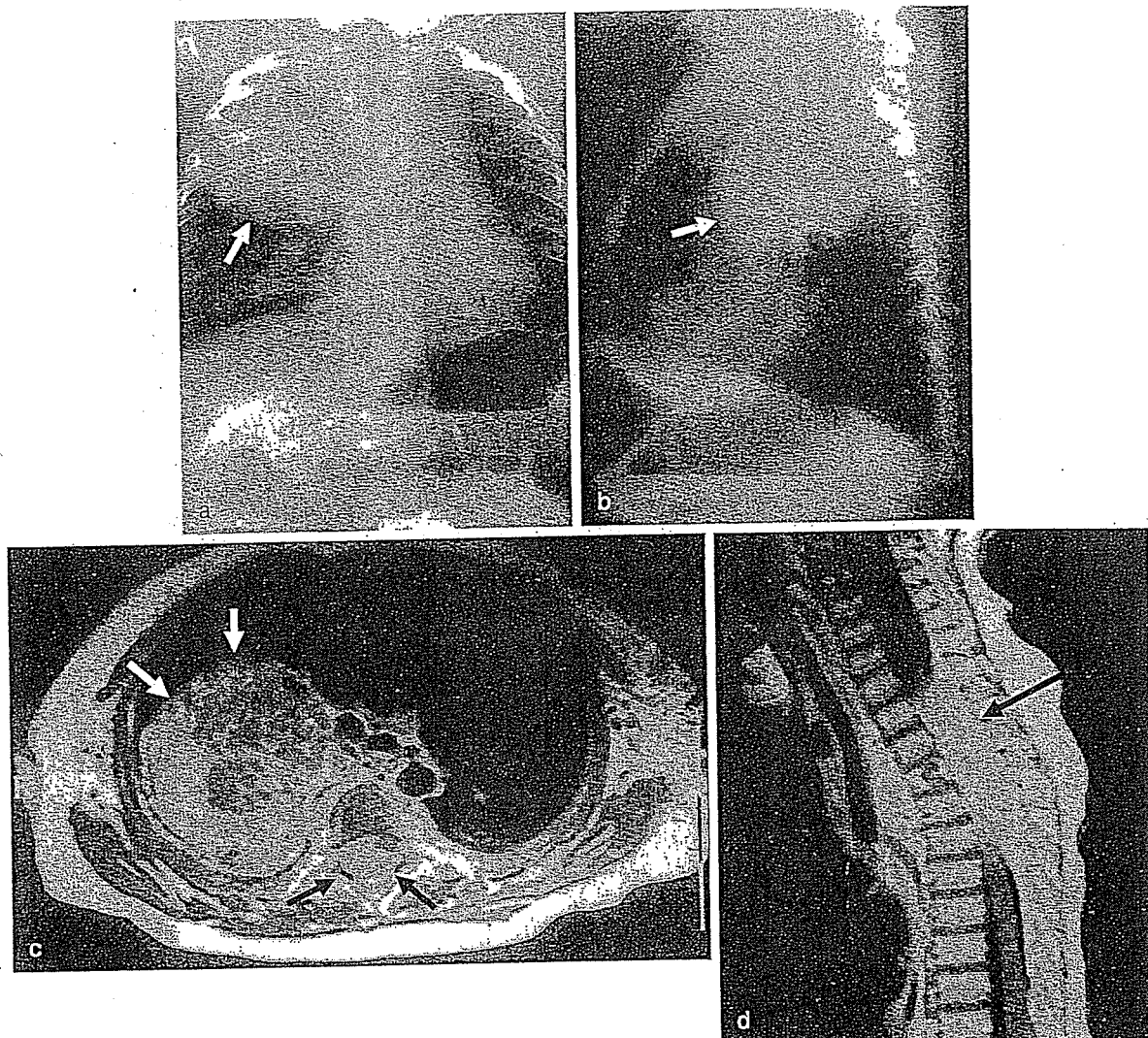


図 8 鐘型神経芽腫

5カ月の男児。胸部X線正面にて右縦隔に腫瘍陰影、第3肋間腔の拡大と腫瘍浸潤による背側肋骨の萎縮(a)、胸部X線側面にて縦隔中～後部に腫瘍陰影を認めた(b)。MRI水平断にて右上後縦隔腫瘍(白矢印)と脊柱内への腫瘍浸潤(黒矢印)(c)、矢状断にて脊髄への腫瘍浸潤(黒矢印)(d)を認めた。

4 診断

1 腫瘍の原発と転移部位の診断

触診、腹部エコー、CT、MRI、meta-iodobenzylguanide(MIBG)シンチ、Gaシンチ、タリウムシンチにより腫瘍の原発と転移部位を診断する。特にMIBGシンチは、放射性カテコラミン前駆物質のMIBGの同位元素が、カテコラミン産生細胞に取り込まれるため、カテコラミンを産生する神経芽腫に特異的に集積し、原発腫瘍と転移腫瘍部位の診断に有用である(図9)。



図 9 MIBG シンチ

2歳の女兒。MRI 矢状断にて右上腹部に後腹膜原発腫瘍(白矢頭)(a)を認めた。MIBG シンチにて頭蓋、両側眼窩、両側上腕骨近位部、右上腹部の原発腫瘍、両側大腿近位部と遠位部、右脛骨近位部などに同位元素の集積を認めた(黒矢印)(b)。

2 尿と血液の生化学的診断

腫瘍細胞が産生するカテコラミンが体内で代謝され、尿中にバニリルマンデル酸(vanilly mandelic acid; VMA)、ホモバニリン酸(homovanillic acid; HVA)などが尿中に排泄される。神経芽腫例の95%では尿中VMAまたはHVAが高値を示し、診断と臨床経過の評価に役立つ。

血清中の神経特異性エノラーゼ(neuron specific enolase; NSE)、LDH、フェリチンが高値を示すこともある。

3 腫瘍の確定診断

神経芽腫の確定診断は、病理組織診断と電子顕微鏡学的診断(カテコラミン分泌顆粒または神経線維の検出)に基づき行われる。またモノクローナル抗体(神経芽腫に比較的特異性の高い細胞表面膜抗原または細胞内蛋白に対する)を用いた腫瘍組織と骨髄転移細胞の免疫組織診断、MYCN増幅、DMS(double minute stain)、HSR(homogeneously staining regions)(い

用語解説【カテコラミン】

交感神経興奮作用のある類似した化合物で、トバミン、ノルエピネフリン、エピネフリンが含まれる。

ずれも MYCN 遺伝子の集塊)の検出、染色体検査での 1p の欠失が神経芽腫の診断に役立つ。

超音波検査や単純 X 線検査、MRI、CT は腫瘍の原発部位、浸潤の程度、転移の有無の診断に役立つ。また MIBG シンチは神経芽腫に比較的特異的で、原発部位と転移部位の診断に有用である。

4 骨髄検査

初診時の病期の決定には、少なくとも左右 2カ所ずつの骨髄穿刺と骨髄生検を行い、塗抹標本、穿刺生検標本での顕微鏡学的検査が必要とされる。近年は、治療効果判定、骨髄または自家造血幹細胞移植細胞中の微小残存腫瘍の検出の目的のために、モノクローナル抗体を用いた免疫組織学または PCR (polymerase chain reaction)法による高感度の検査が可能である。

用語解説 【PCR (polymerase chain reaction)法】

特異的 DNA セクエンスの大量合成技術。神経芽腫細胞では普遍的な染色体転座がないので、神経細胞は特異的な遺伝子である。① PGP 9.5、② 神経中間フィラメント、または③ カテコラミン代謝の酵素であるチロシン水酸化酵素、を PCR で増幅し、高感度に残存腫瘍(10万〜1千個以下個の腫瘍細胞)を検出する。

5 病期分類

1 日本の病期分類

病期分類は神経芽腫の治療方針の決定と予後の把握に重要である。わが国では、Evans らによって 1971 年に提唱された病期分類を基礎に、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の分類が用いられてきた。病期 IV S (4 S) は、新生児または乳児期に発症し、肝、皮膚、骨髄への遠隔転移がみられるが予後はよい。また Evans 分類との相違点は、病期 IV を骨転移がある IV A と骨髄転移を示す IV B の 2 つに分類する点である。

2 神経芽腫国際病期分類

最近、米国、欧州と日本の間でまとめられた神経芽腫国際病期分類 (International neuroblastoma staging system ; INSS) が、神経芽腫の病期分類に用いられている (表 1)³⁾。INSS は腫瘍の外科的切除の可能性の有無、リンパ節転移および遠隔転移の有無により病期 1~4 と 4 S に分類される。現在、世界中で広く用いられている。従来の病期分類に比較して、予後、予後因子との相関に優れ、適切な治療の判断基準になるか否かは、今後のさらなる国際的なデー

表 1 神経芽腫の国際病期分類 (INSS)

病期 1	原発部位に限局した腫瘍：肉眼的完全切除で組織学的腫瘍残存は問わない。組織学的に同側と対側のリンパ節転移はない。
病期 2A	一側性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除：組織学的に同側と対側のリンパ節転移はない。
病期 2B	一側性の腫瘍で完全または不完全切除：組織学的に同側のリンパ節転移はあるが、対側のリンパ節転移はない。
病期 3	腫瘍は正中を越える。局所リンパ節転移はある、またはない。または一側性の腫瘍で対側の局所リンパ節はある。または正中部の腫瘍で、両側の局所リンパ節転移がある。
病期 4	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、または他臓器転移がある (但し病期 4S は除く)。
病期 4S	原発は病期 1 または 2 の限局性腫瘍で、転移が肝、皮膚または骨髄にのみある。

タの集積が必要である。

3 病期診断

INSS による病期診断の最小限の検査は、①原発部位では CT and/or MRI による三次元測定、可能なら MIBG シンチ、②転移巣では両側後腸骨稜での骨髄穿刺と生検、骨 X 線撮影、骨シンチまたは MIBG シンチ、腹部と肝臓の CT または MRI での三次元測定、胸部 (正面と側面) X 線で病巣がみられれば、胸部 CT または MRI が必要である³⁾。

6 マスクリーニング

神経芽腫の予後は年齢に依存する。早期発見による予後改善を目的として、6~12ヵ月の乳児の尿中 VMA と HVA を測定するマスクリーニングがわが国では行われてきた。1985 年からは国の事業となり、1988 年には VMA と HVA の測定も定量法となり、測定精度も向上した。その結果、発見症例も年ごとに増加し、2000 年には 166 例、発生頻度は出生数 5,079 人に 1 人となった。これらマスクリーニング発見例の無病生存率は 98% と非常によい⁴⁾。マスクリーニングが、予後不良とされる幼児神経芽腫の早期発見と予後の改善に貢献しているか否かは、近年、論議のあるところであった。このため、2003 年 11 月厚生労働省は、「神経芽腫マスクリーニング検査のあり方に関する検討会」を設置し、①罹患と死亡の正確な把握、②マスクリーニング実施時期の変更などの評価と検討、③臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立、の 3 つを条件として、神経芽腫マスクリーニングを 2004 年 4 月からいったん休止することとした。

7 予 後

表 2 に示すように、年齢、病期と腫瘍細胞の特性により、神経芽腫の予後は 3 つに分類される。そして予後に応じた治療が選択される。臨床的に用いられる予後因子は年齢、病期、MYCN がん遺伝子増幅と国際神経芽腫病理分類 (INPC) の所見である。

1 診断時年齢

1 歳未満の乳児発症例は予後良好で、1 歳以上の発症例は予後不良である。特に、乳児期マスキリーニングによる発症例の 5 年生存率は 98% であった。最近の研究から、年齢因子は 1.5 歳を基準とすることが国際標準となっており、表 2 もこれに準じた。

2 病期

国際神経芽腫病期分類 (INSS) の 1、2 A、2 B と 4 S を早期例、3、4 を進行例としている。また、4 S は乳児にみられ、肝、皮膚、骨髄のみに転移がある。この 4 S は遠隔転移がみられるにもかかわらず自然退縮がみられることがあり、予後がよいという特殊な腫瘍群である (表 1)。

3 MYCN 遺伝子の増幅

生物学的因子の中では最も強く予後と相関する因子である。MYCN 遺伝子は 2 番染色体短腕の 2 p 24 に位置し、この遺伝子増幅を認め、増幅コピー数が多い例ほど細胞増殖と腫瘍進展が大であり、予後不良とされる。サザンブロット法、PCR 法や FISH 法で判定が可能である。

表 2 神経芽腫の腫瘍細胞の特性による分類

生物学的因子	低リスク腫瘍(1型)	中間リスク腫瘍(2型)	高リスク腫瘍(3型)
年齢	通常 1.5 歳未満	通常 1.5 歳以上	1.5~5 歳
INSS 病期分類	1、2、4 S	3、4	3、4
MYCN 増幅	なし	なし	あり
INPC	予後良好型	予後良好型と不良型	予後不良型
染色体の倍数	高 2 倍体 3 倍体	2 倍体 4 倍体	2 倍体 4 倍体
1 p 欠失	稀	少数	あり
17 q 増加	稀	あり	あり
TRK-A 発現	高発現	低発現/なし	低発現/なし
無病 3 年生存率	95%	約 50%	約 20%

(Brodeur GM : Neuroblastoma. Elsevier Science, Amsterdam, 2000 より改変)

用語解説 【FISH(fluorescence *in situ* hybridization)法】

標識した一本鎖プローブ DNA と一本鎖化した染色体 DNA を相補的に結合させ、遺伝子の局在を蛍光顕微鏡下に細胞単位で検出する方法である。サザンブロット法では判定に 7 日要するが、FISH 法では 2~3 日の短期間で判定が可能である。

4 染色体の倍数

染色体数から 2 倍体腫瘍、3 倍体腫瘍、低 4 倍体腫瘍、高 4 倍体腫瘍に分類する。2 倍体や低 4 倍体腫瘍には進行例や年長児例が多く、予後不良と考えられる。

5 TRK-A 遺伝子発現

TRK-A は神経栄養因子の 1 つである神経成長因子 (nerve growth factor ; NGF) の高親和性受容体である。TRK-A 遺伝子の発現は、予後良好な神経芽腫で著しい発現を認める。TRK-A 受容体の発現があると、NGF が TRK-A に結合、細胞シグナル伝達が細胞核に伝達され、細胞が分化またはアポトーシスを起こすと考えられる。

6 染色体異常

1 番染色体短腕 (1 p) や 14 番染色体長腕 (14 q) の欠失、17 番染色体短腕 (17 q) の増幅は、予後不良因子であることが近年の研究で明らかとなりつつある。

8 治療

1 低リスク腫瘍 (1 型)

MYCN 遺伝子非増幅の乳児例と限局性の早期例が対象となる。これらの症例の治療は外科的腫瘍摘出のみである。一部の腫瘍摘出不能例または悪性腫瘍の臨床症状がある症例は、ビンクリスチン、シクロホスファミドなどを用いた低用量の化学療法を短期間行い、二期的根治手術で腫瘍の全摘を試みる。わが国では、乳児神経芽腫統一治療プロトコールが、京都府立医科大学小児科学教室を中心に 1994 年から行われてきた。その成績の結果から、過剰な化学療法や放射線療法の減量が行われてきた。登録された約 600 例の 5 年無病生存率は 98% である。1998 年改訂の # 9805 プロトコールについての概略を示す (図 10)。MYCN 遺伝子増幅の有無と病

期で治療の割付を行う。MYCN 非増幅の病期 1、2、3 の限局性腫瘍では外科的腫瘍摘出のみを行う。腫瘍が摘出不可能な症例では、低用量の術前化学療法を行い、腫瘍を縮小させ、二次的根治手術にて腫瘍の全摘出を行う⁵⁾。

なお、マススクリーニングで発見された腫瘍に対しては、無治療観察(外科的腫瘍摘出や化学療法を行わず、自然縮小を期待して、経過観察のみ)を行っている施設がある。十分なインフォームド・コンセントと専門医による注意深い観察が必要とされる。

用語解説 【二次的根治手術】

初診時に腫瘍が全摘できないときは生検、全摘出。その後化学療法により腫瘍を縮小させる。その結果、正常臓器への侵襲が少なく、腫瘍の全摘が可能となる。これを二次的根治手術という。

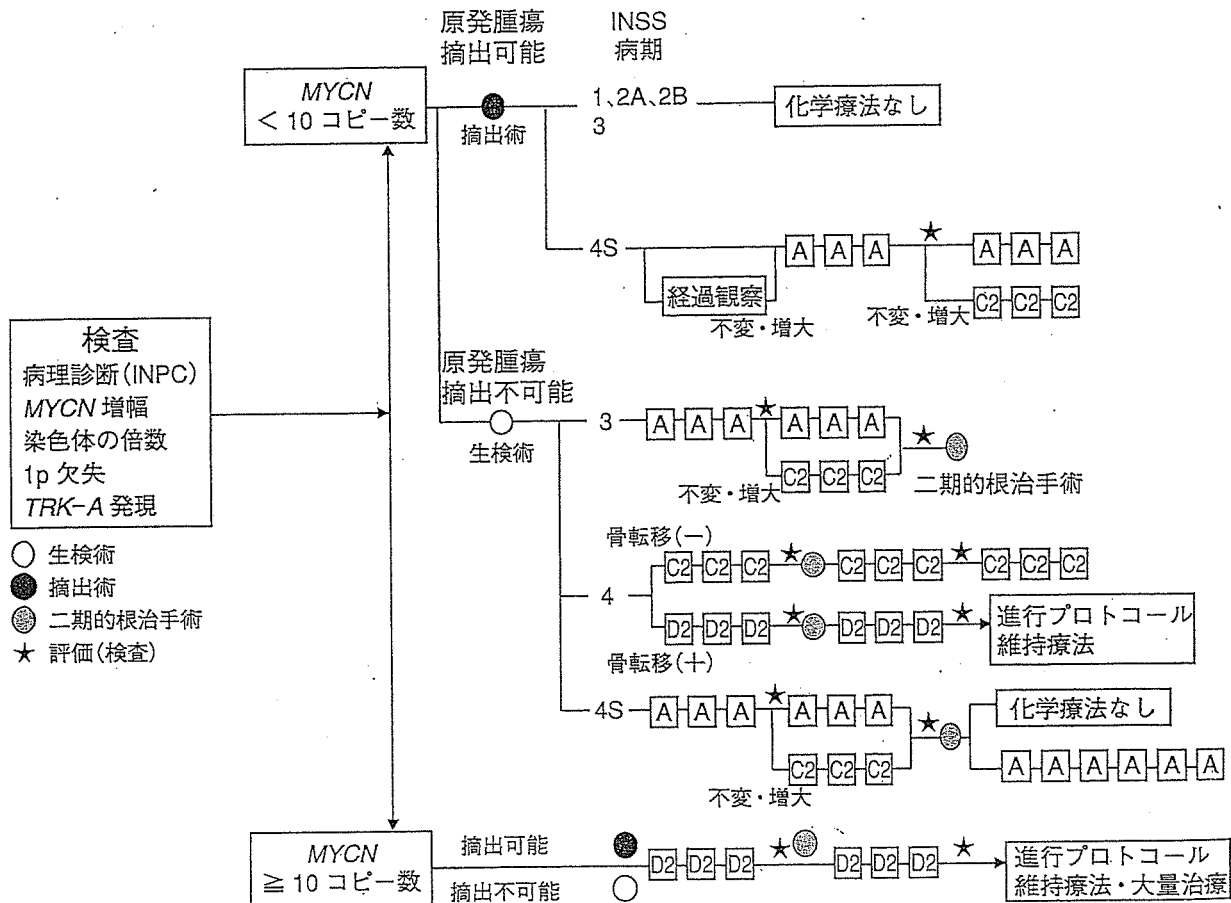


図 10 乳児神経芽腫プロトコール# 9805

[レジメン A]
 ビンクリスチン day 1
 シクロホスファミド day 8 2 週間ごと

[レジメン C2]
 ビンクリスチン day 1
 シクロホスファミド day 1
 ピラルピシン day 3 4 週間ごと

[レジメン D2]
 シクロホスファミド day 1
 ビンクリスチン day 1
 ピラルピシン day 3
 シスプラチン day 1~5(持続静注) 4 週間ごと
 (進行例のレジメン A1 より低用量である)

2 中間リスク腫瘍(2型)

わが国では中間リスク腫瘍群に属する神経芽腫例の詳細な治療情報はない。欧米では、MYCN 非増幅の病期 4 の乳児例と MYCN 非増幅の病期 3 の年長児例が中間リスク腫瘍群に含まれる。中間リスク腫瘍に対しては、ビンクリスチン、シクロホスファミド、カルボプラチン、ドキソルビシンなどを組み合わせた比較的低用量の化学療法が 12~24 週間行われている。

わが国の MYCN 非増幅の病期 4 の乳児例は、術前に 3 クール、二期的根治手術後に 6 クールの化学療法を行い、5 年無病生存率が約 80%と予後は良好である。

3 高リスク腫瘍(3型)

高リスク腫瘍群は、発症年齢 1.5~5 歳の MYCN 増幅例と分類されている(表 2)。しかしわが国では MYCN 増幅例と MYCN 非増幅の病期 3 と 4 の年長児例も進行神経芽腫として治療が行われている。治療は、手術とともに高用量の化学療法を行う。米国では大規模な比較試験が行われた。その結果、大量化学療法に自家骨髄移植を施行した群の 3 年無病生存率(34.4%)は、3 クールの地固め療法を施行した群(22.4%)よりも有意に高く、大量化学療法の有効性が明らかとなった。さらに、その後 6 ヶ月間の 13-シスレチノイン酸(ビタミン A の誘導体)の投与を追加した症例の生存率は、一層良好であった⁹⁾。但し 13-シスレチノイン酸は日本においては認可されていないので、入手には米国からの直接輸入が必要となる。

その他、海外では、¹³¹I-MIBG による放射線療法(腫瘍細胞内のカテコラミン顆粒に取り込まれた同位元素が腫瘍細胞を自爆させる)、または¹³¹I でラベルした GD 2(神経芽腫細胞の細胞表面と細胞質に存在するガングリオシド)抗体を用いた抗体療法による治療が進行中である。

わが国の、進行神経芽腫症例に対するプロトコールは、筑波大学小児外科学教室を中心に

A3(A1) A3 A3 A3 A3 A3

または

A3(A1) A3 A3 A3 A3 A3

→手術→ 大量療法+自家幹細胞移植

→手術→ 維持化学療法(C/A 2)

厚生省進行神経芽腫研究班治療プロトコール

<p>1. レジメン 98 new A 1</p> <p>シクロホスファミド day 1</p> <p>ビンクリスチン day 1</p> <p>ピラルビシン day 3</p> <p>シスプラチン day 1~5 (持続静注)/4 週間</p>	<p>3. レジメン C</p> <p>シクロホスファミド day 1</p> <p>ダカルバジン day 1~5</p>
<p>2. レジメン 98 A 3</p> <p>シクロホスファミド day 1, 2</p> <p>ビンクリスチン day 1</p> <p>ピラルビシン day 3</p> <p>シスプラチン day 1~5 (持続静注)/4 週間</p>	<p>4. レジメン new A 2</p> <p>シクロホスファミド day 1</p> <p>ピラルビシン day 3</p> <p>カルボプラチン day 5</p> <p>(C/A 2 を 4 週間ごとに繰り返す)</p>

図 11 進行神経芽腫治療プロトコール(厚生省班会議 1998 年版)

1998年に改訂された(図11)。強力な化学療法(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン)による寛解導入療法を行い、原発腫瘍と遠隔転移巣の縮小を行った後に、二次的根治手術による原発巣の切除を行う。その後は中等量の維持化学療法の継続、または造血自家幹細胞移植を併用した超大量の化学療法を選択する⁷⁾。最近、多回の造血自家幹細胞移植も積極的に導入されている。大量療法のレジメンとしてはメルファラン(Melphalan; M)、エトポシド(Etoposide; E)、カルボプラチン(Carboplatin; C)の組み合わせ(Hi-MECレジメン)(High; Hi 高容量の意味)が主流である。

さらに、わが国では、治療効果を高める目的で、寛解導入療法から、自家幹細胞移植併用の超大量の化学療法までを継続して行い、手術療法を自家幹細胞移植後に行うという新たな試みが計画されている。

9 集学治療によるトータルケア

神経芽腫患児の完治のためには、最小限の副作用で治療間隔を空けないで化学療法を行い、適切な時期に最小侵襲の手術療法を行う必要がある。このため小児科医、小児外科医、放射線医、看護師、薬剤師、栄養士との連携は必須となる。腫瘍カンファレンス(tumor board)が行われ、綿密な治療計画が時期を失わず、実行される。従来のように神経芽腫の患児の生存を目的とするのみならず、いかに生活の質(quality of life; QOL)を保ち、副作用、晩期障害、成長障害がなく、心身ともに健全な状態で退院できるかが問われる。小児医療関係の医師、看護師、患児、両親、精神科医、臨床心理士、病棟保育士、院内学級の教師を含めた連携は、患児の入院生活を支え、退院後の社会生活を潤滑に進めるうえで重要な役割を果たす。

10 患児と家族への説明と指導

医師は、低リスク腫瘍の患児とその家族には、予想される良好な予後を正確に話し、無用の心配を取り除く必要がある。中と高リスク腫瘍の患児には、病期3と4の2年無病生存率は、各々65%、45%と向上し、治療に十分希望がもてることを話す。治療による骨髄抑制、感染に対する抵抗力の低下、化学療法の副作用(急性と心臓、腎臓または聴力障害などの慢性が起こる可能性と定期検査の必要性)を話す。また可能な時期には外泊や他児との交流、院内学級への通学など、患児の社会生活をできるだけ可能としたQOL向上への努力が必要である。医療関係者と両親は、患児が治療に専念できるよう、意思の疎通を密にし、協力体制を組む。退院後は1日も早い社会生活(集団生活)への復帰ができるよう、規則正しい生活や社会性を身につける指導を行う。

(杉本 徹、家原知子、細井 創)

- 1) 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業, 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究. 平成 13~15 年度総合研究報告書, 2004.
- 2) Shimada H, et al : The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 86 : 364-372, 1999.
- 3) Brodeur GM, et al : Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 11 : 1466-1477, 1993.
- 4) Sawada T, et al : Mass Screening for Neuroblastoma in Japan. *Medical and Pediatric Oncology* 31 : 429-434, 1998.
- 5) 家原知子 : 乳児神経芽腫における治療の軽減. *小児外科* 33(11) : 1221-1227, 2001.
- 6) Matthay KK, et al : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid ; Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341(16) : 1165-1173, 1999.
- 7) Kaneko M, et al : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with *MYCN* amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 24 : 613-621, 2002.