

表 1 脳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 2-A	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 2-B	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<sup>3)</sup>。

## 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<sup>4)</sup>。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、乳児期マススクリーニングによる発見例の 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 と一本鎖にした染色体 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(1p)や14番染色体長腕(14q)の欠失、17番染色体短腕(17q)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、二次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、二期的根治手術にて腫瘍の全摘出を行う<sup>5)</sup>。

なお、マスキ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 【二期的根治手術】

初診時に腫瘍が全摘できないときは生検、亜全摘、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。これを二期的根治手術という。

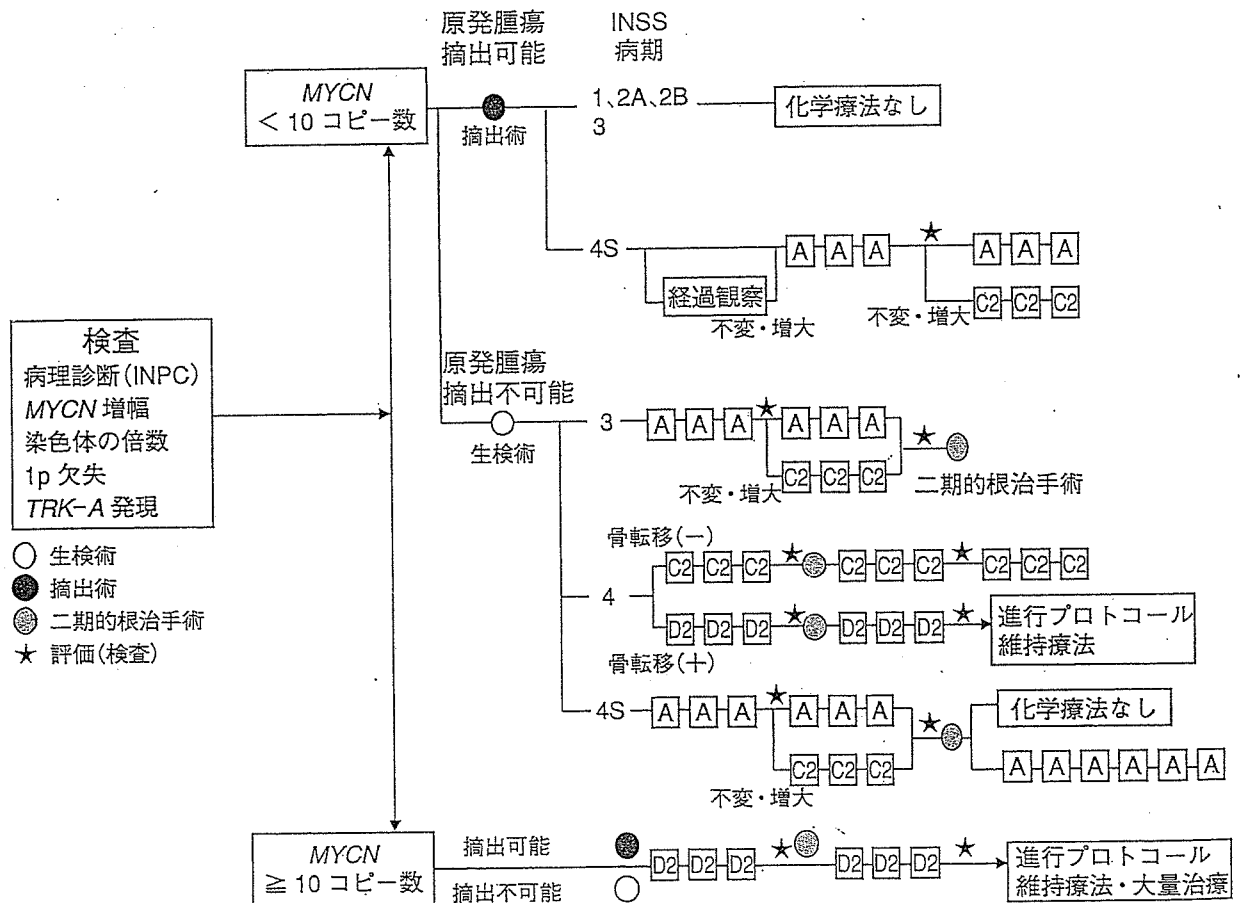


図 10 乳児神経芽腫プロトコール# 9805

[レジメン A]		[レジメン D2]	
ピンクリスチン	day 1	シクロホスファミド	day 1
シクロホスファミド	day 8 2週間ごと	ピンクリスチン	day 1
[レジメン C2]		ピラルピシン	day 3
ピンクリスチン	day 1	シスプラチン	day 1~5(持続静注) 4週間ごと
シクロホスファミド	day 1	(進行例のレジメン A1 より低用量である)	
ピラルピシン	day 3 4週間ごと		

## 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<sup>6)</sup>。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、<sup>131</sup>I-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<sup>131</sup>I 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	→手術→ 大量療法+自家幹細胞移植
または	
A3(A1) A3 A3 A3 A3 A3	→手術→ 維持化学療法(C/A2)

### 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 A1</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>ピラルピシン 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 A3</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>ピラルピシン 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 A2</p> <p>シクロホスファミド day 1</p> <p>ピラルピシン day 3</p> <p>カルボプラチン day 5</p> <p>(C/A2 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<sup>7)</sup>。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ずに化学療法を行い、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)

- 文献
- 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.