

I はじめに

神経芽腫群腫瘍は交感神経系から発生する腫瘍で、小児の固形がんではもっとも頻度が高い。発生部位は副腎が最も多く、後腹膜(副腎後腹膜で全体の75%)、後縦隔(20%)がこれに続く。頸部・骨盤(5%)にもみられる。年少時、特に1歳未満で発見されるものは予後が良好で自然退縮することが知られている。また、腫瘍切除の可能な限局した神経芽腫では手術またはそれに引き続く軽めの化学療法で最近の治療成績は90%を超えており、乳児例とともに治療の軽減化が図られている。それに対し年長児、特に18か月以上で発見される転移を有する神経芽腫は、小児がんの中でも最も治療が困難な腫瘍で、造血幹細胞移植を含む強力な治療が行われているが、5年生存率は40%またはそれ以下にとどまっている。診断は尿中カテコラミン(VMA, HVAなど)代謝産物、Neuron specific enolase, CT/MRI, および¹²³I-MIBG シンチが有用である。転移は骨・骨髄、リンパ節が重要で肺転移は少ない。生検は必須で、国際分類に基づく病理診断、MYCN増幅の有無、11q deletionなどが重要である。年齢、病期を含む予後因子に基づいた治療が行われる。乳児例や限局例は手術、乳児例では進行例でも化学療法は軽減化が図られている。進行例の治療はわが国でも欧米でも絶えざる臨床試験などの治療研究の一環として行われることが多い。

II 概説

神経芽腫は交感神経系(傍脊椎交感神経幹と副腎髄質などの神経節細胞)から発生する腫瘍で、それらの神経節細胞は発生学上神経堤(neural crest)に由来する。良性の神経節腫を含めて神経芽腫・神経節芽腫は神経芽腫群腫瘍と総称され、小児の悪性固形腫瘍では最も頻度が高い。好発部位は後腹膜・後縦隔・頸部・骨盤部の交感神経幹、副腎および腹腔正中中部である。カテコラミンの代謝を行うfunctioning tumorであるが、褐色細胞腫と異なりアドレナリンなどは産生しないことが多く必ずしも高血圧は伴わない。尿中代謝産物としてVMA(vanillylmandelic acid), HVA(homovanillic acid), 未熟なものではVLA(vanillactic acid)やdopamineを排泄し、重要な腫瘍マーカーとなる。わが国では6か月乳児を対象に尿中VMA, HVAを測定する神経芽腫マススクリーニングが全国的に行われていたが、有効性に疑問が呈されて2004年に中止となった。

神経芽腫は臨床的にも生物学的にも極めてユニークな腫瘍で、明らかな自然退縮や成熟化がみられる神経芽腫と、急速に進行し治療の困難な神経芽腫とがある。両者は病理学的には一見区別がつけにくい、予後良好群と不良群に分けることができる。

III 発生機序

頻度は約1万人に1人強といわれる。高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いたスクリーニング施行時で5,000人に1人の乳児患者が発見された。6か月スクリーニングの受診率はほぼ85%で年に約170人が発見され、スクリーニング以外の患者数は約150人で、1歳以上の症例数はほとんど変化がない。スクリーニング症例の治療成績は極めて良好で自然退縮も観察されることから、スクリーニング

で発見された神経芽腫の多くは治療の不要な神経芽腫であったと考えられる。スクリーニングで発見された患者のうち後に進行していく神経芽腫がどの程度あるかは不明である。

IV 症状

他の小児がんと同じく、特異症状に乏しく進展するまで気がつかないことが多い。腹部や頸部では腫瘍の触知が初発症状となりうる。腫瘍は非常に硬く、凹凸不整で可動性がない。腹部・骨盤神経芽腫では腹痛、難治性下痢がみられることがある。縦隔原発では特異症状がなく胸部X線で偶然発見される。頸部原発では顔面の発汗異常、Horner徴候(眼球陥凹, 眼裂狭小, 縮瞳)がみられることがある。全身症状として、貧血・食欲不振・顔色不良が挙げられる。転移による症状として肝腫大・腹部膨満、骨転移による四肢痛・眼球突出や眼窩周囲のパンダのような溢血斑、治らない「こぶ」、皮膚転移による皮下腫瘍が挙げられる。骨転移による四肢痛は若年性関節リウマチとして治療され、神経芽腫の診断が遅れがちである。また、椎間孔から脊柱管内へ進展して脊髄を圧迫し、歩行障害・膀胱直腸障害をきたす(亜鈴くdumb-bell)型神経芽腫)。神経障害の回復には神経症状発症後3日以内の早期診断・治療が不可欠だが診断はしばしば遅れる。

少数だがVIP(vasoactive intestinal polypeptide)産生腫瘍がみられ、頑固な水様性下痢を伴うことがある。また、opsoclonus-myoclonusを伴うことがあり、dancing eye, dancing feet症候群ともよばれる。

新生児・乳児期早期では多発皮膚転移(図1)や肝転移、骨髄転移を有する予後良好な病期IVS症例¹⁾が知られる。肝転移による肝腫大は時に高度で、腫瘍破裂や呼吸不全で死亡することがある。

V 診断

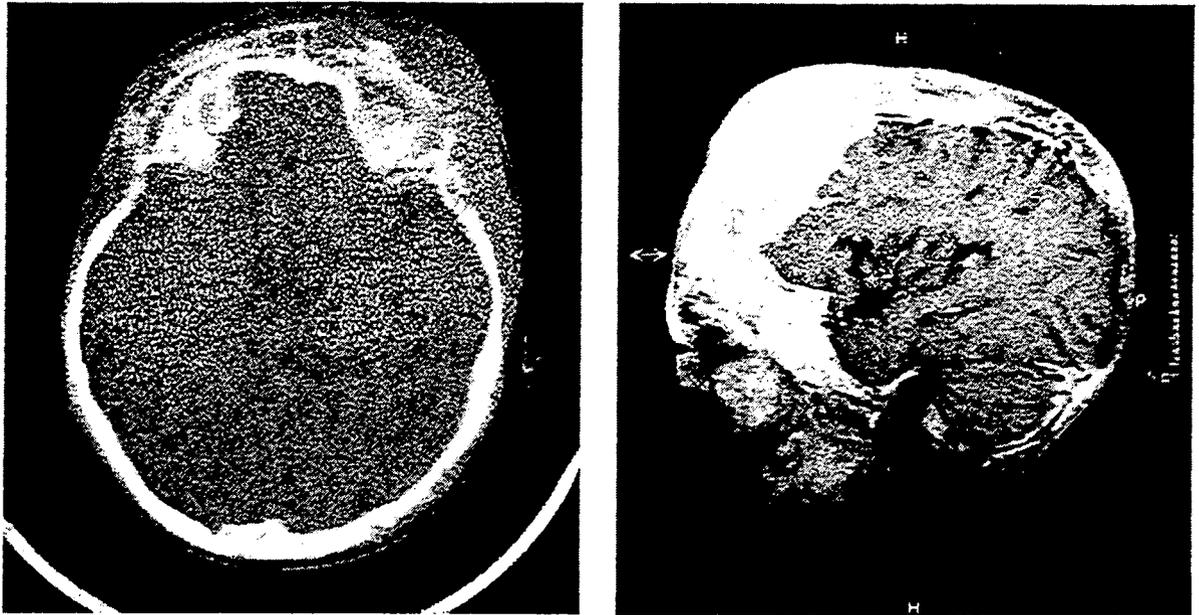
神経芽腫か否かの診断と同時に、進展度および予後因子を速やかに診断することが治療選択に必須

図1 新生児期の皮膚転移症例



極めて多数の暗紫色の皮下結節がみられ、急速に増大する(左)が、数か月後にはほとんど消失した(右)。(症例出典:順天堂大学医学部より)

図2 神経芽腫の広範な頭蓋骨転移のCTとMRI



頭蓋骨の外板と内板が解離し、頭蓋内方と外方に進展している。外方に進展した軟部腫瘤が突出した頭蓋骨とともに治らないこぶとして触知される。MRIのT2強調像では特に前頭骨から進展した腫瘤で脳が圧迫されているが、これでも硬膜は破綻していない。

である。上腹部に、肝とは別の正中方向に進展する非常に硬い可動性のない腫瘤は神経芽腫を強く疑う。骨盤内腫瘍は見逃されやすいが、直腸指診で発見できる。出生前診断例も最近は増加している。

A 尿中カテコラミン代謝産物

①VMA, HVAの定量

本腫瘍の85%以上がVMA, HVA産生腫瘍で、特異性の高い腫瘍マーカーとなる。

②神経芽腫マススクリーニング

生後6か月時の尿を濾紙にしみこませて送付、VMA, HVAをHPLCで定量し、異常高値症例は医療機関を受診して腫瘍の有無の診断を行っていたが、今は施行時期を生後18か月に遅らせたスクリーニングが数自治体で施行されているのみである。

B 画像診断

充実性腫瘍で内部構造は不均一、微細石灰化を認める。神経芽腫は発生部位が特異的であるので、占拠部位が診断に重要である。腹部の大動静脈とその主要分枝、腎や肝門と腫瘤の関係に注意する。

①単純X線撮影

縦隔原発腫瘍に特に有用である。小さな腫瘤は見逃しやすいので傍脊椎部、胸部大動脈の陰影との関係に注意する。骨転移に全身骨の検索(bone survey)が行われたが、現在は^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィ、¹²³I-MIBGシンチグラフィを行い、疑わしい部分について骨撮影を行う。

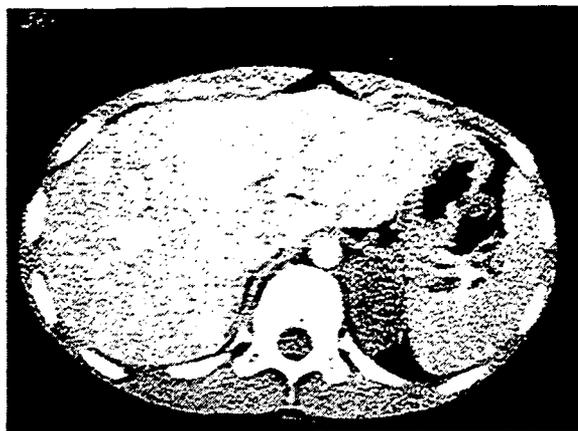
②超音波

腫瘤の占拠部位、内部構造、隣接臓器・脈管との関係を鎮静することなく無侵襲で繰り返し行える利点がある。腫瘍と肝・腎との関連をみるのに優れている。

③CT

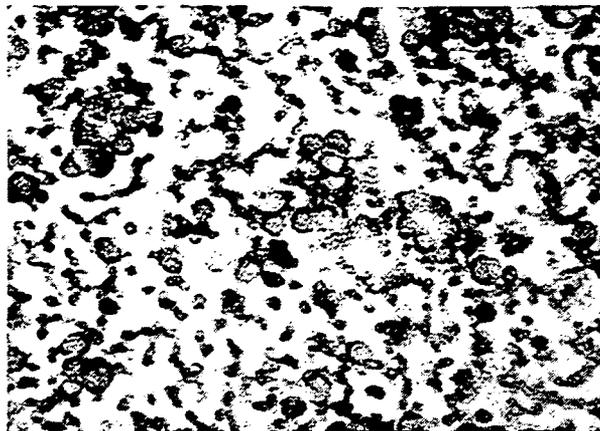
石灰化の有無、肋骨や椎間孔との関係、骨転移、造影撮影により腎や脈管、臓器との関連が明瞭となる(図2左、3)。

図3 神経芽腫のCT像



一見すると副腎腫瘍のように見えるが左横隔膜が前方にあり、後縦隔腫瘍であることが判明する。

図4 神経芽腫の骨髄転移



集塊を形成する腫瘍細胞の集塊の内側に神経細線維があり、ロゼットを形成している。大型の細胞はほとんどすべて腫瘍細胞である。

④MRI

必須の検査ではないが、axial以外の画像が得られ、血管との関連、脊椎管内腫瘍、肝転移、骨髄転移の描出に優れ、手術方針の決定に有意義である。他の充実性腫瘍と同じくT1 low, T2 highとなる(図2右)。

以前は血管造影(動脈造影・下大静脈造影)が行われたが、他の画像診断の発達により、麻酔を必要とする侵襲の大きな血管造影の意義はない。

C RI検査

カテコラミン代謝が行われている部位に特異的に集積する ^{123}I -MIBG*が神経芽腫の進展の診断、特に骨・骨髄転移の診断(図4)に必須である。保険未収載(現在治験中)。

*MIBGの腫瘍への特異性集積性を利用し、欧米では治療目的で大量の ^{131}I -MIBG投与して腫瘍に取り込ませ、その放射線による殺細胞効果を期待した治療が行われている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨シンチグラフィは初診時の骨転移の診断に有用である。骨端線など骨の成長部に正常でも活発な取り込みがみられるので転移の判定は慎重さを要する。本検査で転移が疑われる部位は単純X線撮影やCTを行い確認する。腫瘍自体にも集積がみられる。治療後骨転移腫瘍が消失しても $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDPの取り込みは続くので、骨転移の治療評価判定には使えない。

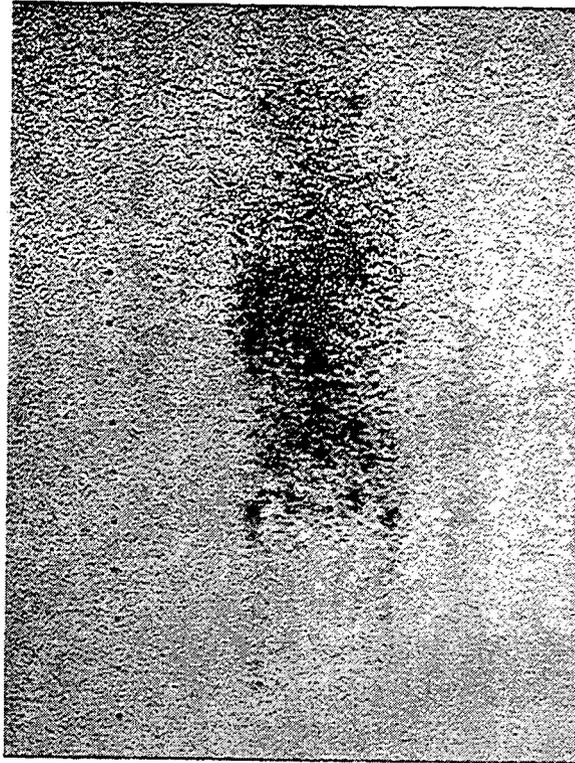
D 骨髄穿刺

複数箇所(International Neuroblastoma Staging System : INSS)²⁾では4か所)および生検が骨髄転移検索(図5)の必須の検査項目である。最近では自家造血幹細胞移植が進行神経芽腫の治療に広く行われ、骨髄からの腫瘍細胞の消失の確認にも骨髄検査は行われる。腫瘍細胞は造血系細胞に類似するが、より大型で、細胞集塊をつくり、rosette形成を証明できれば確定する。腫瘍細胞の確定には神経由来の各種神経系抗原による免疫組織化学、PCRによる分子遺伝学的検索も行われる。

E 腫瘍生検

直ちに腫瘍摘出手術を行わない進展例・手術困難例では腫瘍生検により、診断の確定・予後因子の検索をして治療法決定の参考にする。生検にはneedle biopsyとopen biopsyがある。INPC病理診断確定のためにはopen biopsyが必須である。

図5 ^{123}I -MIBG シンチグラフィ



核種静注 24 時間後撮影。眼窩、ほとんどすべて椎体、骨盤骨、大腿骨などに広範な取り込みがみられる。これらは骨転移や骨髄転移があることを示す。肝と心は転移がなくても集積像を示す。

病理診断

未熟な神経芽腫は、被膜が薄く、断面は出血のため暗赤褐色で、間質に乏しく髄様で崩れやすい。成熟化するにつれ、線維性組織や Schwann 細胞が増加するため黄白色で硬度を増す。細かな砂粒様の石灰化が高頻度にみられる。化学療法後にも同様の外観を呈する。しばしば周囲のリンパ節に広範に転移して原発巣と一塊となる。血行性に骨、骨髄、肝、皮膚に好んで転移する。肺や脳転移はまれである。

組織学的には分化度により以下のように分類される(日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会)。

I 神経節腫 ganglioneuroma (GN) (I)

II 神経節芽腫 ganglioneuroblastoma (GNB)

 高分化型 well differentiated type (IIa)

 混成型 composite type (IIb)

 低分化型 poorly differentiated type (IIc)

III 神経芽腫 neuroblastoma

 花冠細線維型 rosette-fibrillary type (IIIa)

 円形細胞型 round cell type (IIIB)

国際的には INPC 分類が用いられるので、併せて掲載する(神経芽腫群腫瘍—国際分類 INPC による)^{3,4)}(表 1)。

神経芽腫の病期は治療方針決定に必須の情報で、治療開始前に早急に決定する必要がある。わが国では CCG 分類に準じた日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の病期分類が広く用いられる。しかし、最近では INSS による国際分類が広く用いられている(表 2)。

表 1 | INPC 分類と対応する日本病理学会分類

INPC 分類	対応する日本分類
Neuroblastoma (NB)	
Undifferentiated	IIIb
Poorly differentiated	IIIb, IIIa, IIc
Differentiating	IIIa, IIc
Ganglioneuroblastoma (GNB)	
Intermixed	IIa, IIc
Ganglioneuroma (GN)	
Maturing	IIa, I, (IIc)
Mature I	
Ganglioneuroblastoma (GNB)	
Nodular	IIb

表 2 | INSS (International Neuroblastoma Staging System) の病期分類

- stag 1 : 原発部位に局限した腫瘍；肉眼的完全切除で、組織学的腫瘍残存は問わない。組織学的に同側のリンパ節転移を認めない。ただし、腫瘍に接して切除されたリンパ節に転移があってもよい。
- stag 2A : 限局性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除；組織学的に腫瘍に接していない同側のリンパ節転移を認めない。
- stag 2B : 限局性の腫瘍で完全または不完全切除。同側の腫瘍に接していないリンパ節転移あり。組織学的に対側のリンパ節転移を認めない。
- stag 3 : 切除不能の片側性腫瘍が正中線を超えたもの、または片側性腫瘍で対側の局所リンパ節転移がある。または正中部の腫瘍で両側の局所リンパ節転移があるもの。
- stag 4 : 原発腫瘍の進展範囲を問わず、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚さらに / または他の臓器に進展するもの (stage 4S を除く)
- stag 4S : 限局性の原発腫瘍 (stage 1, 2A, 2B) で、転移部位が皮膚、肝、骨髄*にとどまるもの。ただし年齢は 1 歳未満。

*骨髄転移：浸潤腫瘍細胞は有核細胞の 10% 未満

■ CCG および日本の病期分類

- stage I : 腫瘍が原発臓器に局限する。
- stage II : 腫瘍が周囲に浸潤するが正中を越えない、または同側のリンパ節転移を有する。
- stage III : 腫瘍が正中線を超えて浸潤する、または対側のリンパ節に転移がみられる。
- stage IV : 骨、実質臓器、軟部組織、遠隔リンパ節などに遠隔転移がみられる。
- stage IVS : 原発腫瘍が stage I, II で遠隔転移が肝・皮膚・骨髄に限られる。

日本の分類では stage IV を IVA と IVB に細分する。原発巣は stage III で、遠隔転移が肝・皮膚・骨髄のものを IVB とし、それ以外の実質臓器・骨転移を有するものを IVA とする。

Stage IVS は神経芽腫特有の病期分類である。乳児に発生する神経芽腫では肝・皮膚・骨髄に転移がみられても予後がよく、無治療でも治る例があることが知られている。INSS では 4S の年齢を 1 歳未満に限定している。間もなく International Neuroblastoma Risk Group (INRG) による病期・リスク分類が公表される

◎ その他

血清 NSE、フェリチン、LDH が進行例や予後不良例では上昇し、腫瘍マーカーとなる。腫瘍から得られる予後因子 (括弧内に良好群を示す) としては病理診断 (favorable histology 群)、MYC 遺伝子増幅 (非増幅)、神経成長因子 NGF 受容体 trkA 発現 (高発現)⁵⁾、染色体の ploidy (3 倍体, aneuploid)、1p36 欠失 (無)、11q 欠失 (無) などがある。

良性の神経節腫は 3 倍体で、これは乳児期の神経芽腫が成熟化したものである可能性が高い。MRP

やテロメラゼの発現がみられるものは予後が不良である。最近、神経芽腫に特化した予後予測用の発現解析マイクロアレイチップがわが国で世界に先駆けて臨床応用され、現在その有用性の確認作業が進行中である。

VI 治療

治療法は神経芽腫の病理診断を含めた生物学的特徴と病期・年齢を考慮して決定する。

A 1歳未満の乳児期神経芽腫

一般に予後良好だが、生後3か月未満の幼若乳児例では腫瘍増殖が速く、特に肝転移による高度の肝腫大をきたすことがある。急速増大例にはcyclophosphamide (CPA), pirarubicin (THP-ADR) などの抗がん剤の少量投与や2~4 Gyの放射線療法が行われる。肝転移は時に制御不能で呼吸困難、肝破裂で死亡することもある。しかし、縮小傾向になると自然に消退することも多い。そのほかの乳児例ではMYCN増幅例以外の予後は良好で治療が過剰にならないよう注意が必要である。病期1, 2は手術のみ、摘出された病期3の一部も化学療法なし、他は化学療法を施行する。上記の2薬剤やvincristineが用いられ、4期進行例にはさらにcisplatinが加わる。手術は原発巣摘出とリンパ節切除で、系統的郭清は行わない。予後良好群で限局性の乳児神経芽腫では無治療観察を行う施設がある。

B 1歳以上進行症例

わが国では1985年以降厚生省班研究プロトコルで治療されることが多い^{6, 7)}。病期3では治療前のMYCN増幅の有無で初期治療が異なる。大量cyclophosphamideとCDDPが基本薬剤でこれにanthracycline系薬剤(pirarubicinなど)やvincristineまたはetoposideが用いられる。98A3レジメンの有効性は高いが、腎毒性が強く、6クールを規定通り行うことが困難な場合があるため、現在は05A3 5クールを初期治療として用いる臨床試験が行われている。

手術・放射線の局所療法は原則として初期治療3~5クールの間に行う。初期治療後は、化学療法を続行する場合と、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行する方式がある⁸⁾。

摘出手術は転移巣の完全消失後に行うのが原則である。これまで系統的なリンパ節郭清が行われていた^{9, 10)}が、現在の臨床試験¹¹⁾では原発腫瘍切除と2 cm以上の残存転移巣の切除が行われ、系統的リンパ節切除は行わず局所放射線治療を併用した局所治療が行われ、転移を伴う進行例での系統的郭清の意義を明らかにする臨床試験が行われている。臓器温存による後障害回避と幹細胞移植の安全性確保がおもな目的である。

C 1歳以上の限局例

手術で完全切除ができればそれ以上の治療は不要と考えられる。腫瘍残存例には比較的軽い化学療法が行われる。

VII 予後

A 1歳未満の乳児期神経芽腫

新生児例や巨大肝転移を伴う4Sでは急激な腫瘍増大による腫瘍死症例がみられ、わが国の4Sの治療率は約70%である。4か月以降の乳児の治療率はstage 1, 2, 3, 4Sが95%以上、4でも約80%である。マス発見例1,903例の予後は死亡34例、うち腫瘍死はわずか10例であった。乳児期後期のMYCN非増幅例はほとんど腫瘍死しないと考えられ、治療による死亡や後遺症が起こらないよう注意が必要である。

B 1歳以上進行症例

従来、極めて予後不良とされたが、治療成績の向上がみられる。2年以内に全例死亡するとされたMYC増幅進行例にはさらに強力な治療が行われ、厚生省班研究プロトコルの成績では現在2年生存率は50%を超え、非増幅群と治療成績に大きな差はなくなった。米国では造血幹細胞移植により病期4の予後が改善したとされるが、わが国では造血幹細胞移植導入による治療成績改善は必ずしも明らかでない。治療終了後13-cisレチノイン酸の投与でさらに10%程度の予後向上が期待できるとの報告が米国からなされた⁸⁾。

C 1歳以上限局例

手術および化学療法が行われるが、予後は良好で5年生存率は93%である。治療の軽減が可能と考えられる。

文献

- 1) Evans AE, Chatten J, D'Angio G. *et al.*: A review of 17 IVS neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 1980; **45**: 833-839
- 2) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. *et al.*: Revision of the International Criteria for Neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1466-1477
- 3) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP. *et al.*: The International Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; **86**: 364-372
- 4) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会: 神経芽腫群腫瘍—国際分類INPCによる—金原出版, 東京, 2004
- 5) Nakagawara A: The NGF story and neuroblastoma *Med Pediatr Oncol* 1998; **31**: 113-115
- 6) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J *et al.*: Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; **21**: 190-197
- 7) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H. *et al.*: Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002; **24**: 613-621
- 8) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC *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* 1999; **14**; **341**: 1165-1173
- 9) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB *et al.*: Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a children's cancer group study. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 931-936
- 10) La Qualia MP, Kushner BH, Su W *et al.*: The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 412-417
- 11) Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. : Is extensive surgery required for the treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 1616-1619

IRBの審査で承認された施設で使用され始めている。ただし、ベサノイド (all trans retinoic acid: ATRA) を使用する急性前骨髄性白血病 (M3), および急性巨核球性白血病 (M7) が多く, 化学療法に対して感受性が強いダウン症候群に対しては別立てのプロトコールを使用する。

治療の基本骨格は, 寛解導入療法および数回の強化療法である。寛解導入療法後, その効果と白血病細胞の染色体異常の種類により層別化したうえで強化療法を行う。使用する薬剤は, 主にペブシドまたはラステット (VP-16: エトポシド), CA, アントラサイクリンである。強化療法におけるCAの使用法は大量療法である。中枢神経浸潤予防のために髄注も行う。高危険群では, 造血幹細胞移植を行う。

神経芽腫

neuroblastoma (NB)

金子道夫 筑波大学大学院教授・小児外科学

病態と診断

神経芽腫は小児の悪性固形腫瘍では最も頻度が高いが, それでも年間200例内外である。1985年から全国で尿による乳児マスキングが行われた。それにより発生数は従来の2倍以上に増加したにもかかわらず, 進行例の発生数はあまり減少しなかった。そのため2003年に厚生労働省から中止の勧告が出され, 現在はほとんど施行されていない。

本腫瘍は交感神経節細胞から発生し, 2/3が腹部から, さらにその2/3が, 副腎髄質が原発臓器である。それ以外は交感神経幹のある後腹膜, 後縦隔, 骨盤, 頸部から発生する。局所症状としては腹部腫瘍, 頸部腫瘍で, 胸部のものでは無症状でたまたま撮ったX線写真で指摘されることもある。ほとんどは骨髄転移による貧血・出血, 骨転移症状 (脚が痛い, 目の周りのパンダのような出血斑, 治らないこぶ) など転移巣の症状で来院する。骨盤原発は発見が遅れるが, 直腸指診が有用である。画像診断は超音波, CT, MRIがきわめて有用で, そのほか交感神経に取り込まれる¹²³I-MIBGシンチが転移の診断に使われる (保険未収載)。尿中VMA, HVA (Cr換算) 定量, 血清NSE (neuron specific enolase) が診断・治療効果判定に有用である。神経芽腫の病期診断はEvans分類を改変したわが国の分類と国際分類 (INSS: International Neuroblastoma Staging System) の両者が用いられるが, まもなくINRG (International Neuroblastoma

Risk Groups) 分類が登場する。転移を有する病期4が最も多く, 予後不良である。

治療方針

病期と生物学的予後因子の確定が治療方針決定に不可欠である。切除可能症例では切除, 切除困難例では生検が骨髄検査と併せて施行される。INRGでは, 切除可能性が画像診断で決定される (Image defined risk factor)。生検は病理診断 (中央病理診断: 成育医療センター) と生物学的予後因子確定のためopen biopsy (開放生検) がよい。生物学的予後因子の確定としてはploidy MYCN, 11q delがINRGの必須項目である。病理診断もShimada分類が発展した国際分類INPC (International Neuroblastoma Pathological Classification) が適応される。現在は神経芽腫に特化した発現解析チップも実用化され, 予後推定に有用である。

治療

乳児症例はMYCN増幅例を除き, 軽減化がはかられ, 障害のより少ない治療の開発が行われている。MYCN増幅のない完全切除例の予後は90%以上で, ほぼ手術のみでよい。しかし, 生後18か月以上の遠隔転移例の予後は不良 (5年OS: 30%) で, 現在治療成績向上へ向けて神経芽腫全国組織 (JNBSG) で臨床試験が行われている (研究責任者: 熊谷昌明)。初期治療5クルの基本薬剤は大量シクロホスファミド, シスプラチンで, それにビラルピシン, ビンクリスチンを併用する。手術は4クル後に行い, その後MEC (メルファラン, エトポシド, カルボプラチン) を前処置とする大量化学療法・造血幹細胞移植が行われ, 最後に局所の放射線治療を施行する。今後, JNBSGでは低リスク・中間リスクでも臨床研究を準備しており, 小児固形腫瘍はこのような全国組織のもとに治療研究というかたちで施行されることがわが国でも必要である。

ビタミンK欠乏性出血

vitamin K deficiency bleeding

和田雅樹 東京女子医科大学講師・新生児科 (八千代医療センター)

病態と診断

国際血栓止血学会では, ビタミンK欠乏性出血症を, 生後24時間以内に発症する早期型, 従来の新生児メレナに相当して, 日齢1-7に発症する古典型, 生後2週-6か月の間に発症して, 男児に多い後期型に分類している。古典型は消化管出血で発症することが多いが, 近年のビタミンK予防投与

放射線治療(重粒子線も含めて)

国立成育医療センター放射線診療部 正木 英一

I はじめに

小児がんにおける放射線治療としては、通常高エネルギーX線による分割照射が行われており、これは放射線生物学における4つのR〔repair(回復), reoxygenation(再酸素化), reassortment(再分布), repopulation(再増殖)〕といわれる現象により理解されている。

II 放射線の基礎

電離放射線であるX線をおもに放射線治療では用いる。この高エネルギーX線はそれ自体では生物作用を有していないが、組織内で原子中の核外電子を高速電子として発生させるCompton散乱といわれる間接電離を起こす。この高速電子が細胞内の水分子と作用し遊離基(free radical)を発生させ、これが間接作用として放射線の生物作用であるDNA二重鎖切断を起こし、細胞の分裂死をもたらす。さらにこのDNA切断からの修復により突然変異あるいは発がんが起こることになる。

放射線治療で用いるX線では照射中に酸素が存在しなければならない。細胞中に酸素が存在するものと、低酸素状態の細胞では明らかに放射線の効果が異なり、このことは酸素効果といわれている。腫瘍組織では低酸素状態となっており、放射線感受性は低いとされている。1日1回あるいは2回照射する分割照射において、腫瘍周辺部のがん細胞が死滅するため、次の照射時には腫瘍中心部へも酸素が行き渡る再酸素化が起こり、放射線感受性が高まっていくものと考えられている。がん細胞、正常組織細胞ともに放射線照射によるDNA損傷の一部が回復し、この回復過程は亜致死障害(sublethal damage)と潜在的致死障害(potentially lethal damage: PLD)からの回復といわれている。がん細胞ではこの回復が少なく、正常組織細胞ではより回復しやすいとされ、この回復の差が分割照射の理論的根拠とされている。これら再酸素化と亜致死障害の回復といわれる現象は、通常では6時間後には認められているので、多分割照射(hyperfractionation)といわれる1日2回照射法は6時間以上間隔を開けるべきであるとされている。

照射時に腫瘍組織に酸素がたぐさないと放射線の効果がないということを厳守しすぎると、「抗がん剤併用療法時(骨髄機能低下時)に照射すべきでない」ということになる。小児がんにおいては化学療法の意義が高く、放射線治療は化学療法と同時併用することが多い。骨髄機能低下時においても放射線治療を継続することは、照射休止期間を設けることによる放射線効果の減弱を避ける意味でも必要であり、集学的治療の一環としての放射線治療の重要性を認識しなければならない。

腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射やガンマナイフは、1回照射にて大線量を照射するものである。これらの治療法には分割照射の利点が使えず、腫瘍周囲の正常細胞・組織にかなりの影響を与える。神経芽腫で用いる術中照射では、顕微鏡的残存腫瘍に対して電子線エネルギー6 MeV 10 Gyを筆者らは採用している。この1回10 Gyという線量は、抗腫瘍効果としては16 Gy/8分割、正常組織における晩期障害の観点からは30 Gy/15分割に相当すると考えられており、1回大線量を照射するというに際し、慎重に的確な腫瘍巣の判定を行い、その利点、欠点をよく理解して適応を決める必要がある¹⁾。

白血病などの小児がん治療に造血幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的治療が用いられるようになり、全身照射(total body irradiation : TBI)が行われることがある。これは放射線による骨髄死という急性障害を有効活用しようとするものである。骨髄死は原爆や原子炉の事故で報告されているもので、放射線全身被曝2.5～5 Gyにより被曝数週間後に無治療であれば、約半数の被曝者が骨髄障害により死亡(LD_{50/60})するといふものである。TBIを通常の線量率200～250 cGy/分で行うと肺・腸管障害などで問題が起こるが、TBI 1回10 Gy照射時に線量率5～8 cGy/分にして行くと生体への障害が少なく骨髄機能のみ死滅させることがわかった²⁾。現在はTBIでも分割照射を用いており、12 Gy/6分割/3日間の照射では線量率10～20 cGy/分でも問題が起こらないとされている³⁾。これは線量率効果とよばれるもので、亜致死障害の修復が照射中に起こり、照射中に細胞分裂(再増殖)が起こり、放射線効果が減弱するために正常細胞の障害が少ないとされている。

III 重粒子線

重粒子線とは電子より重い粒子(原子核)を加速させたもので、最も軽い水素原子核(陽子)によるものが陽子線とよばれている。これらはX線とは異なり生物作用は直接作用のみで、密に電離を起こし、電子よりも質量が重く、生物効果において比べることもできないくらいの違いを生じる。X線と比べて酸素効果が少なく低酸素状態にある腫瘍組織に対して有効で、放射線の生体に対する作用の程度を示す生物学的効果比(RBE)が大きく、悪性腫瘍を効果的に消滅させることができる。他の生物学的効果として亜致死障害の修復は少なく、潜在的致死障害は認められないなどというものである。重粒子線はそのエネルギーによって人体内を通過する深さ(飛程)が定まっており、その飛程の終端近くでエネルギーを急激に放出して止まるBragg peakをもち、それ以降は線量が急激になくなるという特徴をもつ。それゆえ、重粒子線では腫瘍に限局した照射が可能で、正常組織への障害を軽減できる。しかしながら、小児がんにおいては、あまりに線量を集中させすぎると、局所の成長障害による変形が起こることが懸念されるので、適応を慎重に選定しなければならない。

現在、日本では筑波大学陽子線医学利用研究センター、放射線医学総合研究所、国立がんセンター東病院、静岡県立静岡がんセンター、若狭湾エネルギー研究センター、兵庫県立粒子線医療センターの6施設において重粒子線治療が行われている。

IV 放射線治療による急性反応および晩期合併症

放射線による有害事象として急性反応(合併症)、晩期合併症がある。急性反応は照射中から数週～数か月までに生じ、放射線治療終了後6か月以上経過して発生する局所的反応を晩期合併症としている。

急性反応は照射野内に存在する骨髄、皮膚、粘膜、唾液腺、生殖腺など分裂が盛んな細胞からなる組織・臓器に発生するものである。これらの組織・臓器の耐容線量を超えなければ、照射終了数か月後には回復する可逆的な反応とされている。この耐容線量を超えて照射せざるをえないときに、その組織・臓器特有の晩発性の局所反応が生じる(表1)⁴⁾。横紋筋肉腫の局所治療として放射線治療を施行する際に、常に合併症を念頭におかねばならない。IRS-II、-IIIでの頭頸部腫瘍(眼窩を除く)では77%に晩期合併症が発生していた⁵⁾。さらに、骨成長障害には細心の注意を払わなければならない。体幹部照射においては側彎症を防ぐために椎体全幅を照射野内に設定することが必須である(図1)。

晩期合併症のなかには耐容線量という概念から離れたところで発生するもの、すなわち少ない線量でも発生確率があるとされている二次発がんがある。放射線治療による二次発がんは放射線治療患者の約1%に発生するとされているが⁶⁾、化学療法による二次発がんはこれをさらに上回ると考えられている⁷⁾。

表 1 | 放射線治療に対する正常組織耐容線量(成人)

臓器	TD _{5%} 容積			TD _{50%} 容積			評価項目
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
腎	5,000	3,000*	2,300	—	4,000*	2,800	臨床的腎炎
膀胱	N/A	8,000	6,500	N/A	8,500	8,000	膀胱萎縮症状, 容積減量
骨: 大腿骨頭	—	—	5,200	—	—	6,500	壊死
骨: 顎関節	6,500	6,000	6,000	7,700	7,200	7,200	関節機能の著しい制限
骨: 肋軟骨	5,000	—	—	6,500	—	—	病的骨折
皮膚	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	毛細血管拡張症
	—	—	5,000	—	—	6,500	
	7,000	6,000	5,500	—	—	7,000	壊死, 潰瘍
脳	6,000	5,000	4,500	7,500	6,500	6,000	壊死, 梗塞
脳幹部	6,000	5,300	5,000	—	—	6,500	壊死, 梗塞
視神経	部分容積なし		5,000	—	—	6,500	失明
視交叉	部分容積なし		5,000	部分容積なし		6,500	失明
脊髄神経	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	脊髄炎, 壊死
	5,000	5,000	4,700	7,000	7000	—	
馬尾神経	容積効果なし		6,000	容積効果なし		7,500	臨床的に明らかな神経障害
上腕神経叢	6,200	6,100	6,000	7,700	7,600	7,500	臨床的に明らかな神経障害
眼: 水晶体	部分容積なし		1,000	—	—	1,800	治療を要する白内障
眼: 網膜	部分容積なし		4,500	—	—	6,500	失明
耳: 中耳/外耳	3,000	3,000	3,000*	4,000	4,000	4,000*	急性滲出性耳炎
耳: 中耳/外耳	5,500	5,500	5,500*	6,500	6,500	6,500*	慢性滲出性耳炎
耳下腺*	—	3,200*	3,200*	—	4,600*	4,600*	口腔内乾燥症(TD _{100%} : 5000)
喉頭	7,900*	7,000*	7,000*	9,000*	8,000*	8,000*	軟骨壊死
喉頭	—	4,500	4,500*	—	—	8,000*	喉頭浮腫
肺	4,500	3,000	1,750	6,500	4,000	2,450	間質性肺炎
心臓	6,000	4,500	4,000	7,000	5,500	5,000	心膜炎
食道	6,000	5,800	5,500	7,200	7,000	6,800	臨床的狭窄/穿孔
胃	6,000	5,500	5,000	7,000	6,700	6,500	潰瘍, 穿孔
小腸	5,000	—	4,000*	6,000	—	5,500	閉塞, 穿孔/瘻孔
大腸	5,500	—	4,500	6,500	—	5,500	閉塞, 穿孔/潰瘍/瘻孔
直腸	100cm ³ 容積効果なし		6,000	100cm ³ 容積効果なし		8,000	重症直腸炎/壊死/瘻孔, 狭窄
肝	5,000	3,500	3,000	5,500	4,500	4,000	肝不全

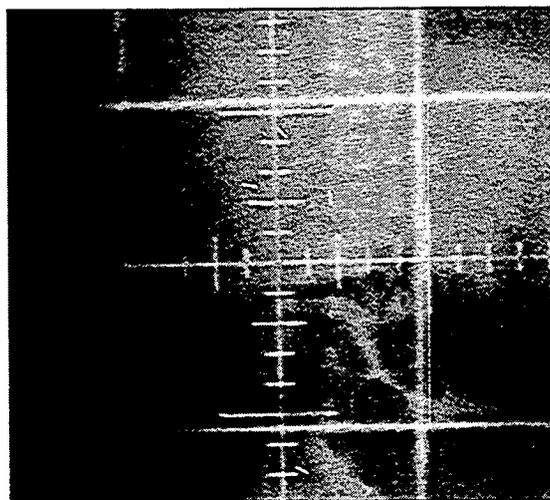
*: 50%以下の容積では著明な変化は認められない。

耐容線量: 通常照射(1日1回180~200cGy, 週5回法)での総線量, TD_{5%}: 5年後に5%の確率で合併症が生じる線量,

TD_{50%}: 5年後に50%の確率で合併症が生じる線量。

(Emami B, Lyman J, Brown A, et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122 より改変)

図 1 Wilms 腫瘍術後照射シミュレーション写真



術後照射野は術前の腫瘍床, リンパ節転移範囲を十分に含み, 側彎症予防のため患側のみならず対側を含む全椎体を照射野とする。



文献

- 1) 正木英一：小児——神経芽腫。平岡真寛，笹井啓資，井上俊彦(編)，放射線治療マニュアル。改訂第2版，中外医学社，2006；515-521
- 2) Thomas ED, Storb R, Clif RA, *et al.* : Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 895-902
- 3) Shank B, Chu FCH, Dinsmore R, *et al.* : Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogenic transplants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 ; 9 : 1607-1611
- 4) Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* : Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 109-122
- 5) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, *et al.* : Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck ; A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and-III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1999 ; 33 : 362-371
- 6) 酒井邦夫，北村達夫，日向 浩，ほか：悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん—第二次全国アンケート調査から。日医放射会誌1986；46：811-818
- 7) Donaldson SS : Lessons from our children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 26 : 735-749

1. 白血病, Wilms 腫瘍, 神経芽腫, 横紋筋肉腫

小児悪性腫瘍の治療方針は total cell kill の概念であり、化学療法の全身療法と、手術療法・放射線療法の局所療法をうまく組み合わせた集学的治療が効を奏している。

● 白血病

急性リンパ性白血病は、中枢神経再発が多くその予後はきわ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。放射線治療の役割は、近年の dose intensity の概念により強力な化学療法が導入されたため、中枢神経予防照射、骨髄移植の前処置としての全身照射、髄外再発に対する放射線治療などに限定されてきた。

(1) 病理分類

表 66 白血病病理分類

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-Burkitt 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 (M0, M1, M2, M3) 2) 急性単球性白血病 (M4, M5) 3) 急性赤白血病 (M6) 4) 急性巨核芽球性白血病 (M7)
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
骨髄異形成症候群 (MDS)	

(2) 治療方針

急性リンパ性白血病 (ALL) は 3 者髄注 (メトトレキサート, cytosine arabinoside, プレドニゾロン) 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。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。

a) 予防的全頭蓋照射

中枢神経予防照射野は水晶体保護を考慮し、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¹⁾ (図 57)。ALL 高リスク群の患児に対しては、プロトコールにより 18Gy, 12Gy (1 回線量 1.8Gy) が採用されている。



図 57 予防的全脳照射

b) 全身照射 (TBI)

骨髄移植療法, 造血幹細胞移植の前処置としての TBI が用いられることがある。照射法は左右対向 2 門照射, 前後対向 2 門照射があり, 通常は低線量率で総線量 12Gy/6 回/3 日である。

c) 髄外浸潤・再発病変への照射

ALL 中枢神経再発時に造血幹細胞移植療法が行われるが, TBI が適応となったときに中枢神経白血病をコントロールするため 7.2 (予防的頭蓋照射後の場合) ~ 10.8Gy (1.8Gy/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・副睾丸に 24Gy²⁾, 両側腎臓再発は耐容線量を考慮し 6 ~ 10Gy とする³⁾。

(3) 治療成績と有害事象

東京白血病治療研究委員会 (Tokyo Children's Leukemia Study Group: TCLSG) L95-14 プロトコールでは, 4 年 event free survival (EFR) は SR で 83.2 %, HR で 86.4 %, HEX: 68.2 % である。ANLL-91 プロトコールでは, AML5 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。

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⁴⁾。知能障害においても, 18Gy 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⁵⁾。

● Wilms 腫瘍

Wilms 腫瘍は National Wilms' Tumor Study (NWTs) の randomized trial⁶⁾ 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, 放射線治療線量は減量され, ほとんど合併症を問題にしなくてすむようになった。

(1) 病理分類

表 67 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 67 のうち mesoblastic nephroma を除く腎腫瘍を NWTS では取り扱い、NWTS 病期分類が国際的に用いられている。

(2) 治療方針

予後良好群 stage III ~ IV, 退形成腫瘍 stage II ~ IV, 腎明細胞肉腫全病期, 横紋筋肉腫様腫瘍 stage III ~ IV に術後照射が必要であり, 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。

照射野および線量: GTV は手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣および所属リンパ節転移巣である。PTV として外側は側腹壁を照射野に入れ, 内側は対側傍大動脈リンパ節領域を含み, 側弯症予防のためにも椎体全幅が照射野に入るような前後 2 門照射野を設定する (図 58)。治療線量 10.8Gy/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が認められたときは全腹部照射 (大腿骨頭は遮蔽) 10.5Gy (1.5Gy/回) とする。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 10.8Gy を考慮する。肝, 肺, 脳転移などにおいて放射線治療の適応があるが, 残存腎および正常肝臓への照射は耐容線量以下とする。18 カ月以下

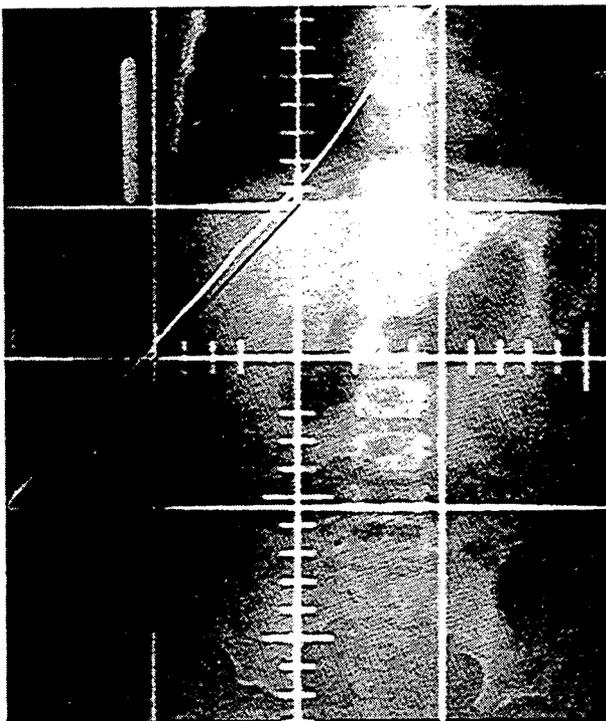


図 58 Wilms 腫瘍
術後照射野シミュレーション写真

の乳幼児に対しては化学療法を用い、放射線治療は控える。

(3) 治療成績および有害事象

NWTS-IV では stage II ~ IV は 90 % とよい成績であった⁶⁾。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 %、病期 I, II では 91.9 %、病期 III 80 %、病期 IV 66.7 %、病期 V 18.1 % であった⁷⁾。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うる。

● 神経芽腫

小児固形腫瘍で最も多い神経芽腫は予後不良とされていたが、6 カ月乳児検診時のマススクリーニング (MS) にて早期症例が発見されるようになり、MS 症例ではほとんど治癒するようになった。しかし、この中には自然消退するものが含まれており、過剰な治療が施されているのではないかとの反論や、MS により生存率が低下していないという欧米の論文が散見されるようになり、行政側がこれを中止した。しかし、臨床的に発見される進行症例の治療成績は相変わらず悪い現状である。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^{8,9)}。

(1) 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と患者の年齢にもとづいて、予後良好か予後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。腫瘍細胞の染色体数が 2 倍体、MYC-N がん遺伝子の増幅、trkA 遺伝子の低発現、血清 NSE (neuron specific enolase) の高値が予後不良因子として知られている。staging は International Neuroblastoma Staging System (INSS) が国際的に認知されており、¹²⁵I MIBG シンチグラフィが原発巣および転移巣の把握、さらに治療経過観察に必須とされている (図 59)。

(2) 治療方針

INSS stage 1, stage 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、これらの早期症例や stage 4S などの予後良好群に関しては、補助療法を控える方が治療成績はよい¹⁰⁾。しかし、予後不良因子である MYC-N がん遺伝子の増幅が認められ、リンパ節転移のある stage 2 以上の進行期には術後照射が必要である。

照射野および線量: GTV は手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣およびリンパ節転移巣すべてを含む。1 回線量 1.8Gy で週 5 日間照射を原則とする。術後放射線治療として 1 歳以下は極力放射線治療を避けたいが、20Gy は必要となる。2 歳までは 24Gy、2 歳以上は 30Gy の外照射が必要となる⁸⁾。

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 4MeV 以上、10Gy にて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている⁹⁾。

導入化学療法後の遅延一期的切除、二期的手術とともに骨髄破壊的化学療法が行われる場合、

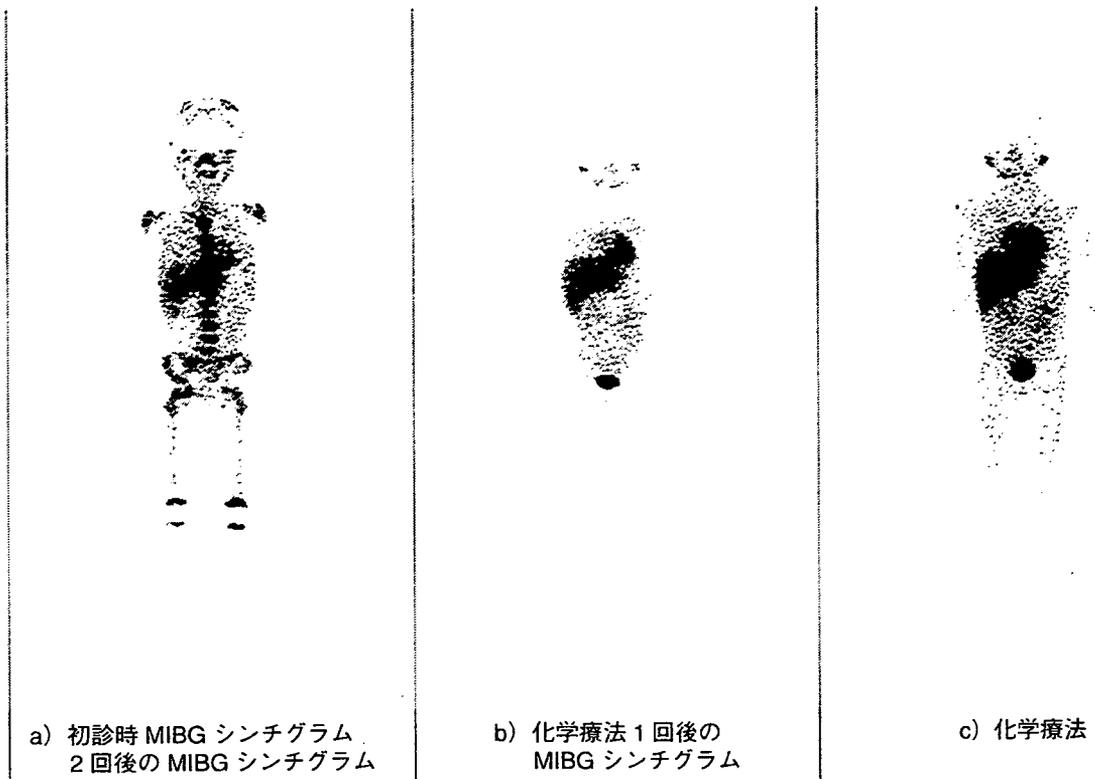


図 59 神経芽腫 5 歳女児 左副腎原発 stage 4

^{123}I -MIBG シンチグラフィにて原発巣および全身骨格に集積を認めたが (a), 左腸骨, 右恥骨部は単純写真にて骨皮質転移が証明され, 骨盤骨以外の全身骨格系への集積は骨髓転移と考えられている。化学療法により集積は陰性化し (b, c), TEPA + L-PAM の前処置で自家末梢血幹細胞移植施行した。その後遅延一期的切除と術後照射, 骨盤骨転移局所照射 (19.8Gy/11 回) が行われた。

化学療法により縮小した腫瘍巣を GTV とする術後照射 20Gy が採用されている。骨転移部も 20Gy にて制御可能となり, 13-cis-retinoic acid にて維持療法とすることにより進行神経芽腫であっても治癒が期待できるようになった^{11, 12)}。

stage 4S は予後良好であるが, 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 5Gy/5 回が適応となる。この肝転移は 6 カ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。

(3) 治療成績および有害事象

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, マスクリーニング症例 97.4 %, マスクリーニング症例以外 60.9 %である⁷⁾。骨発育障害は 6 ~ 10Gy で現れ, 20Gy で明らかとなり, 40Gy で障害が飽和状態になる¹³⁾。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, 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。

● 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は局所的に浸潤，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く，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．

(1) 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 PAX3/7-FKHR キメラ遺伝子が横紋筋肉腫の原因となるということが最近判明した．発生部位，腫瘍サイズなどを考慮した IRS-staging system と術後診断による IRS-grouping system を併せての 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．

(2) 治療方針

標準治療である VAC 療法 (ビンクリスチン，アクチノマイシン D，シクロホスファミド) 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) と同様な術後照射が必要である¹⁴⁾．肉眼的残存腫瘍 (clinical group III) の術後照射線量を下げると機能温存のために，二期的手術による腫瘍全摘を試みている^{15, 16)}．

照射野および線量：GTV は初診時の理学的所見や CT，MRI 所見にて認められた腫瘍巣である．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る．顕微鏡的残存腫瘍においては 41.4Gy (1.8Gy/回)，肉眼的残存腫瘍において 50.4Gy が標準であるが，腹膜播種の危険性が認められる場合の全腹部照射では 15Gy/回と低くする．なお，正常組織耐容線量を超えないように考慮し，shrinking field technique により正常組織の障害を最小限にすることが必要である．

傍髄膜原発で髄膜進展が認められたものに緊急照射が適応である．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) を超えなければ不可逆的変化をきたさずにすむ．

(3) 治療成績と有害事象

① IRS 治療成績 (IRS-III ~ IV)

表 68 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)

②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⁾。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において、小児正常組織への影響は免れないものであり、常に合併症を念頭におかねばならない。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¹⁷⁾。

文献

- 1) Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, et al. The rule of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a report from the Childrens Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27 (5): 1001-9.
中枢神経系 (CNS) あるいは髄外再発の高いリスクをもつ予後不良群の急性リンパ性白血病の子供において、頭蓋照射や巨大腫瘍への照射により CNS 再発率と無病生存率が改善されていた。
- 2) Askin FB, Land VJ, Sullivan MP, et al. Occult testicular leukemia: testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 1981; 47: 470-5.
ALL 診断時から継続的完全寛解中の 3 年間において、潜在性睾丸白血病浸潤 (OTL) が両側睾丸生検にて 5 人/59 人 (8.5%) 認められた。OTL をもつ 5 人の少年の生検後の強力な治療により 4 人生存を認めた。
- 3) Stoffel TJ, Nesbit ME, Levitt SH. The role of radiotherapy in renal involvement in acute childhood leukemia. *Radiology.* 1975; 117: 687-94.
急性白血病の 21 人の子供たちは、高血圧 (2 患者)、乏尿 (5 患者)、腫瘍関連徴候 (5 患者)、そして、腎不全 (9 患者) を防ぐ維持療法として腎臓照射を受け、600 ~ 1,200rad の総線量が提案された。
- 4) Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, et al. Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 730-3.
急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の治療を受ける子供たちの成長障害と成長ホルモン (GH) 欠乏は、化学療法を受けた患者において認められるが、放射線治療—この study に用いた線量—において、少なくとも診断後 9 年以内では認められなかった。
- 5) Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, et al. Comparison of neurophysiologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 145-51.
CNS 予防の 2 群ランダム化研究, 1,800cGy 頭蓋照射と MTX 髄注 (RT 群), MTX 髄注 (MTX 群) を受けた長期持続性完全寛解 49 人では、神経精神的機能と神経毒性臨床指標は両群において同等に減少していた。
- 6) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 237-45.
NWTS-4 (1986 ~ 1994 年) では stages I ~ II/予後良好型 (FH), stages I/未分化型 WT (低リスク [LR] 群), stages III ~ IV/FH WT, stages I ~ IV/腎臓明細胞肉腫 (高リスク [HR] 群) の 16 歳未満未治療 1,687 人において、vincristine, dactinomycin 分割投与 (標準 [STD] 治療) と dactinomycin1 回投与 (瞬間集中的 [PI] 治療) にランダム化された。PI 治療は STD 療法と同じ 2 年 RFS であり、新しい標準治療となった。