

systemic disease and that an increase of chemotherapy intensity is a premise for the improvement of treatment outcome. Indeed, the only method that has been proven to significantly improve survival is strengthening of chemotherapy intensity, including high-dose chemotherapy (HDC) with stem cell rescue. Thus, HDC with stem cell salvage following intensive induction chemotherapy has been widely accepted as being required for neuroblastoma treatment in high-risk groups, and treatment results have improved [1–5]. However, the 5-year event-free survival (EFS) rate is 30–40% and remains unsatisfactory despite various intensive efforts [3–5].

Neuroblastoma cells acquire resistance to chemotherapy in the early stages of treatment: it is therefore a premise for attaining a cure to eradicate tumor cells before they acquire chemotherapy resistance. We therefore assumed that interruption of systemic chemotherapy and/or reduction of dose intensity by surgery and radiotherapy might promote acquisition of drug resistance by malignant cells and clonal evolution. We also assumed that intensive chemotherapy combined with potent HDC might enable us to postpone local therapy until after the completion of all systemic chemotherapies. Based on this hypothesis, we postponed local therapy until the completion of all systemic chemotherapies, which made it possible to administer intensive chemotherapy in a shorter period of time and increase chemotherapy intensity without interruption of chemotherapy. As local therapy, surgery for the primary focus and residual metastases was finally performed at completion of treatment and response to chemotherapy was then evaluated pathologically.

With respect to local therapy, no difference has been observed in the EFS rate between gross total resection and partial resection in prospective studies despite a decrease in local recurrence rate with gross total resection [6, 7]. In a similar manner, local radiotherapy has been clearly shown to reduce local recurrence [8], but its contribution to the improvement of EFS has not been proven [9, 10]. Thus, though extensive local therapy reduces the local recurrence rate, it does not significantly contribute to increased survival. Since we assumed the significance of local surgery might increase under sufficient control of systemic disease, gross total resection was attempted in all patients. Radiotherapy was not performed because of the acute adverse effects and late complications following intensive chemotherapy. We report the results of this novel treatment approach in a consecutive series of 11 children (1992–2005) with high-risk abdominal neuroblastoma.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Eleven consecutive pediatric patients with abdominal and mediastinum neuroblastoma at high risk for relapse were treated according to the

current treatment strategy. The high-risk category includes International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage 4 for patients aged ≥ 1 year and MYCN⁺ stage 4 for those aged < 1 year. Table 1 summarizes the clinical data for the 11 patients (6 males; 1 aged < 1 year; age range 6–64 months (median, 33 months)). Amplification of the MYCN gene was analyzed in primary tumors at first surgery in 8 patients and in bone marrow samples for the other 3. Six patients had MYCN amplification and 5 had no amplification by fluorescence in situ hybridization analysis. Seven of 8 patients who underwent biopsy of primary tumor or metastatic lymph nodes had unfavorable histopathological findings. Eight patients had poorly differentiated neuroblastoma and 1 had undifferentiated neuroblastoma according to the International Neuroblastoma Pathology Classification. Three patients (#6, #8, and #11) did not undergo biopsy at the outset but histological confirmation was performed in patient 6 at final surgery.

Induction Chemotherapy

For induction chemotherapy, we basically employed the new A1 regimen (cyclophosphamide (CPA) 1.2 g/m², etoposide (VP-16) 100 mg/m² \times 5, tetrahydropyranil-adriamycin (THP-ADR) 40 mg/m², and cisplatin (CDDP) 90 mg/m²) or the 98A3 regimen (CPA 1.2 g/m² \times 2, CDDP 90 mg/m², THP-ADR 40 mg/m², and vincristine (VCR) 1.5 mg/m²). We administered newA1 or 98A3 regimen every 4 weeks. Three patients received carboplatin (CBDCA) instead of CDDP because of insufficient renal function. Irinotecan was additionally administered to 4 patients [11]. Induction chemotherapy was administered for 3–6 courses, principally until normalization of tumor markers (neuron-specific enolase (NSE), vanillyl-mandelic acid (VMA), and homovanillic acid (HVA)) and disappearance of distant metastases. The disappearance of metastasis was evaluated by computed tomography, technetium-99 bone scan, bilateral bone marrow aspiration, and iodine-123 metaiodobenzyl-guanidine scan.

High-Dose Chemotherapy

After induction chemotherapy, patients received a double-conditioning regimen of 2 cycles of high-dose chemotherapy (HDC) consisting of thiotepa and melphalan [12]. Patients aged ≥ 2 years received 800–1000 mg/m² of thiotepa and 280–300 mg/m² of melphalan, and patients aged < 2 years at HDC received 32 mg/kg of thiotepa and 6 mg/kg of melphalan. This HDC regimen consisted of 2 cycles of administration of thiotepa and melphalan with a 1-week interval; thiotepa (140–200 mg/m²/day) and melphalan (50–75 mg/m²/day) were administered on days -11, -10, -4 and -3. When creatinine clearance (Ccr) was < 90 mL/min/1.73m² in

TABLE 1 Characteristics of Patients with Stage 4 Neuroblastoma

Patient	Age (mo.)	Gender	Primary site	INSS stage	Metastatic site at diagnosis	MYCN	Histology	
							INPC	Shimada
1	25	F	Adrenal	4	LN, B, BM	no amp	Poorly diff. NB	UH
2	53	M	Adrenal	4	LN, B	no amp	Poorly diff. NB + GN	UH
3	20	M	Adrenal	4	LN, B, BM, Lu	14	Undiff. NB	UH
4	19	M	Adrenal	4	LN, B	>20	Poorly diff. NB	UH
5	6	M	Adrenal	4	LN, BM, L	12	Poorly diff. NB	FH
6	48	F	Adrenal	4	LN, B, BM	20	N.E.	N.E.
7	29	F	Adrenal	4	LN, B, BM	>10	Poorly diff. NB	UH
8	33	M	Adrenal	4	LN, B, BM	>10	N.E.	N.E.
9	54	M	Retroperitoneum	4	LN, B, BM	no amp	Poorly diff. NB	UH
10	64	F	Retroperitoneum	4	LN (mediastinum)	no amp	Poorly diff. NB	UH
11	49	F	Mediastinum	4	B, BM	no amp	N.E.	N.E.

Note. B, bone; BM, bone marrow; F, female; FH, favorable histology; GN, ganglioneuroblastoma; INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification; L, liver; LN, lymph node; Lu, lung; M, male; N.E., not evaluable; Poorly diff. NB, poorly differentiated neuroblastoma; UH, unfavorable histology; Undiff. NB, undifferentiated neuroblastoma.

TABLE 2 Induction Chemotherapy and Preconditioning Regimens

Patient	Conventional protocol	Chemotherapy (no. of courses)	Time to HDC from onset (days)	Time of stem cell harvest (course)	Stem cell source	Conditioning regimen	
						Thiotepa (mg/m ²)	Melphalan (mg/m ²)
1	new AI ^a	3	120	3	Auto-BM	1000	300
2	new AI	5	130	2	Auto-PB	800	280
3	new AI ^a / CPT-11	6		N.D.	N.D.		
4	new AI ^a	5	167	3	Auto-BM	1000	280
5	98A3 / CPT-11	6	185	N.D.	u-CB	26 ^c	6 ^{b,c}
6	98A3 / CPT-11	5	165	N.D.	u-CB	760 ^b	210 ^b
7	98A3→98A3/ CPT-11	4	139	2 (PB) and 4 (BM)	Auto-PB, BM	800	280
8	98A3	5	167	5	Auto-BM	800	280
9	98A3	4	167	2	Auto-PB	720 ^d	252 ^d
10	98A3	4	132	1	Auto-PB	720 ^d	252 ^d
11	98A3	4	148	3 (PB) and 4 (BM)	Auto-PB, BM	570 ^d	200 ^d

Note. Auto-BM, autologous bone marrow; Auto-PB, autologous peripheral blood; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; CPT-11, irinotecan N.D., not done; u-CB, unrelated cord blood.

^aCBDCA was administered instead of CDDP.

^bDrug dose was reduced because of transplantation from allogeneic donors.

^cDrug was administered in terms of body weight (mg/kg).

^dDrug dose was reduced to 70–90% of the prescribed dose according to renal function.

patients aged ≥ 2 years, dosage was adjusted according to the following formula: given dose (mg/m^2) = $(\text{Ccr}/100) \times 800 \text{ mg}/\text{m}^2$ (thiotepa) or $280 \text{ mg}/\text{m}^2$ (melphalan). In the case of allogeneic transplantation, doses of these drugs were reduced, because of severe gastrointestinal toxicity due to these alkylating agents. Peripheral blood stem cells (PBSCs) and bone marrow cells were used as salvage stem cells in 4 and 3 patients, respectively. Because PBSC count was insufficient for stem cell rescue in 2 patients, bone marrow cells were also transfused with PBSCs. Autologous bone marrow was used in the patients in whom PBSCs could not be harvested: this was performed at the end of induction chemotherapy. PBSCs were harvested after the 1st to 4th course of induction chemotherapy, after morphologic disappearance of tumor cells from bone marrow. In the 2 patients in whom disappearance of tumor cells from bone marrow was delayed, unrelated umbilical cord blood was used (Table 2).

Local Therapy

After all courses of chemotherapy including HDC, radical surgery was finally applied to remove tumor tissue in local lesions when bone marrow function was acceptably recovered for surgery. Total resection for primary tumor as well as lymph node metastases was attempted. All lesions where the primary tumor and local lymph node metastases existed in onset of the disease were explored and if any suspected tumor tissue was existed, then resection was performed.

CT scan was performed after surgery to confirm no residual tumor in local lesions in all cases. Irradiation was not applied to any local lesions.

RESULTS

Response to Induction Chemotherapy

In 1 patient (#3), tumors did not respond to induction chemotherapy and he showed progressive disease. He died from progression of pulmonary metastatic tumors 6 months after diagnosis before HDC. After 3–6 courses (median, 5 courses) of induction chemotherapy, 10 patients received HDC. Time from initial diagnosis to HDC was 4–6 months (median, 5 months). With respect to metastases at initial diagnosis in patients who received HDC, these were detected in bone ($n = 8$), bone marrow ($n = 7$), lymph node ($n = 9$), and liver ($n = 1$) and evaluated by computed tomography, technetium-99 bone scan, bilateral bone marrow aspiration, and iodine-123 metaiodobenzyl-guanidine scan. After induction chemotherapy, the bone marrow metastases disappeared in all patients, but liver and bone metastases each remained in 1 patient, respectively. Primary tumors and regional lymph node metastases remained in all patients. Tumor marker levels were

normalized in all patients. At HDC, 7 patients attained PR and 2 VGPR according to International Neuroblastoma Response Criteria.

Response to High-Dose Chemotherapy

Nine patients received HDC at PR or VGPR. The size of one primary tumor did not change. After HDC, residual bone metastases disappeared in 1 patient. Liver metastases persisted in 1 patient. Five primary tumors that decreased to below 50% after conventional chemotherapy decreased to below 10% and the sizes of primary tumors did not change dramatically, but metastatic lymph nodes disappeared in 2 patients. With respect to adverse reactions observed during HDC, fungal osteomyelitis was observed in 1 patient who received allograft. In addition, gastrointestinal tract mucositis with bloody stools was observed in 1 patient and NCI-CTC grade III mucositis was noted in all patients.

Surgery and Pathological Evaluation of Tumors

Radical surgery was performed in each patient, resecting all recognizable lesions, including the primary tumor and affected lymphatic tissues. The timing of surgery was 2 months after the initiation of HDC in most patients who received autologous stem cell transplantation, and it was prolonged to 4 months in the patients who underwent allogeneic transplantation and/or had HDC-related complications (Table 3).

We evaluated the effect of chemotherapy including HDC by comparing tumor specimens resected at outset and second-look surgery in 6 patients, according to the histologic criteria for the effects of anticancer therapy for pediatric solid malignant tumors in Japan (Table 4) [13]. We were not able to evaluate the remaining 4 patients as insufficient amounts of pretreatment specimen were available. Necrotic or fibrous lesions were seen in one-third to two-thirds of the area of tumor tissues (Ef1b) of 1 patient. In the 4 cases, prominent necrosis and loss of tumor cells were observed in more than two-thirds of the tumor area and was associated with fibrosis and calcification (Ef2). On histological examination, the specimens from almost all, except one (#11), resected primary tumors had some degree of residual tumor tissue and in occasional cases viable tumor tissue was recognized in concurrently resected lymph nodes. However, residual tumor tissue consisted of scattered nests of neuroblastic cells in degenerative fibrous tissue, occasionally associated with Schwannian cell proliferation. Neuroblastic cells were more differentiating with abundant neutrophil formation as compared to pretreatment tumors. The preoperative induction chemotherapy and HDC produced remarkable cytotoxic effects and induced differentiation toward ganglionic cells. Examples of the histopathologic changes resulting from treatment are shown in Figures 1 and 2.

TABLE 3 Response to Treatment and Outcome

Patient	Response to induction chemotherapy			Response to induction chemotherapy and HDC			Time to surgery		Post therapy histology classification ^a	Outcome from diagnosis (mo.)
	Response	Residual site	VMA,HVA (mg/mgCr) ^c	Response	Residual site	VMA, HVA (mg/mgCr) ^c	From HDC (days)	From onset (days)		
1	PR	P/LN	≤20, ≤20	PR	P/LN	≤20, ≤20	96	216	N.E.	EFS (171)
2	PR	P/LN	N.E. ^d	VGPR	P	N.E. ^d	79	209	N.E.	EFS (104)
3	PD	-	-	-	-	-	-	-	-	PD (3 ^b)
4	PR	P/LN/B	N.E. ^d	VGPR	P	N.E. ^d	68	235	Ef1b	EFS (159)
5	PR	L/LN	≤20, ≤20	PR	L/LN	≤20, ≤20	106	291	Ef2	EFS (73)
6	PR	P/LN	N.E. ^d , ≤20	VGPR	P	N.E. ^d , ≤20	99	264	N.A	EFS (57)
7	PR	P/LN	N.E. ^d , ≤20	VGPR	P	N.E. ^d , ≤20	52	191	Ef2	Relapse in LN (24)
8	VGPR	P	≤20, ≤20	VGPR	P	≤20, ≤20	83	250	N.E.	EFS (38)
9	VGPR	P	≤20, ≤20	VGPR	P	≤20, ≤20	85	252	Ef2	Relapse in multiple sites (20)
10	PR	P	≤20, ≤20	VGPR	P	≤20, ≤20	50	182	Ef2	Relapse in LN (18)
11	PR	P	≤20, ≤20	PR	P	≤20, ≤20	55	203	Ef3	EFS (21)

Note. B, bone; CR, complete response; EFS, event-free survival; HDC, high-dose chemotherapy; L, liver; LN, lymph node; NR, no response; P, primary; PD, progressive disease; PR, partial response; VGPR, very good partial response. HVA, urine homovanillic acid; VMA, urine vanillylmandelic acid.

^aPathological classification according to the Committee on Histological Classification of Childhood Tumors, Japanese Society of Pathology (see Table 4).

^bDecreased.

^cThe level of VMA and HVA are revised by urine creatinin. Normal levels of VMA and HVA are below under 20 mg/mg Cr in our institute for every age.

^dNormal levels of catecholamine at onset.

TABLE 4 Pathological Classification of Treatment Effect According to the Committee on Histological Classification of Childhood Tumors, Japanese Society of Pathology

Ef0	No effect
Ef1a	Necrosis of tumor cells in less than one-third of tumor area
Ef1b	Necrosis of tumor cells in less than two-thirds and in more than one-third of tumor area
Ef2	Necrosis and disappearance of tumor cells plus calcification and fibrosis in more than two-thirds of tumor area
Ef3	All tumors are affected by obvious necrotic tissue and no tumor cells are seen

Outcome

Altogether, 10 of 11 patients received HDC and 7 patients have remained in remission for 21–171 months (median, 73 months). In 2 patients (#7 and #10), the tumor relapsed in regional abdominal and thoracic lymph nodes after 24 and 18 months, respectively, from initial diagnosis. In patient #9, relapse was observed in multiple sites including bone, bone marrow, and lymph nodes 20 after from diagnosis. After gross total resection of the tumors, patient #7 received salvage chemotherapy, consisting of irinotecan and topotecan, and local irradiation. Finally, allogeneic stem cell transplantation preconditioned with fludarabine and busulfan was performed. She has been in remission for 21 months after relapse. The other 2 patients are currently undergoing treatment.

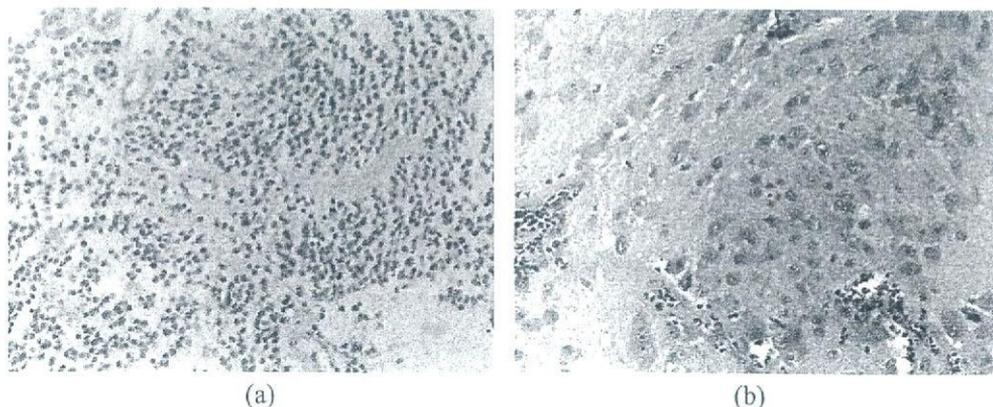


FIGURE 1 Histological findings for primary tumor is from patient 4: (a) before treatment—poorly differentiated subtype with low mitosis karyorrhexis index (MKI); and (b) after HDC—residual tumor nests of differentiating neuroblastic cells.

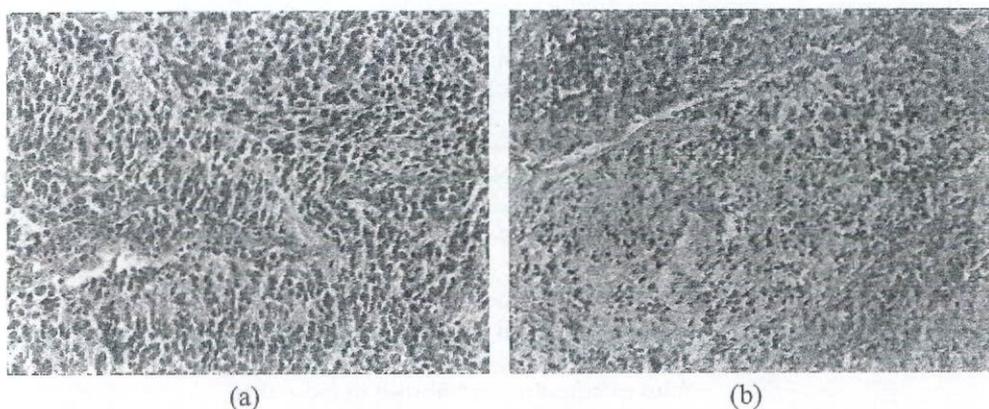


FIGURE 2 Histological findings for lymph node metastasis from patient 5: (a) before treatment—poorly differentiated subtype with low mitosis karyorrhexis index (MKI); and (b) after HDC—extensive necrosis with residual differentiating neuroblastic cell nests.

DISCUSSION

Primary surgery is generally and traditionally performed between induction chemotherapy and HDC. It might be possible that tumor cells become more sensitive to chemotherapy after mass reduction, but the rationale of the timing of local therapy is unclear. In this case series, we performed primary surgery after completion of induction chemotherapy and HDC based on the hypothesis that consecutive conventional and high-dose chemotherapies without interruption by local therapy can eradicate systemically spread tumor cells before acquisition of resistance to cytotoxic drugs and clonal evolution of resistant clones. The disadvantage of this treatment strategy is the increased risk for metastasis of tumor cells residing in the local tumors and emergence of resistant clones in these. Among 11 consecutive high-risk patients with stage 4 neuroblastoma, except 1 patient whose tumors were primarily refractory to induction chemotherapy, none displayed progressive disease before local surgery; 7 patients remain in event-free survival; and systemic relapse was observed in only 1 patient.

The disadvantage of performing surgery during chemotherapy appears to be related to the interruption of systemic therapy. Furthermore, when intraoperative/postoperative complications occur, discontinuation of systemic chemotherapy may be prolonged and this may cause systemic relapse. In performing surgery after all courses of chemotherapy, the timing of surgery can be selected under conditions of sufficient tumor control. Surgery was safely performed after recovery of hematopoiesis in this series.

In this treatment strategy, HDC plays a key role, since less potent HDC may allow progression of the local tumor. For HDC, we employed a double-conditioning regimen consisting of thiotepa and melphalan, as previously reported [12]. These agents were chosen for the treatment of neuroblastoma, as they show efficacy as high-dose, single-agent therapy for

neuroblastoma and are not used for conventional chemotherapy prior to HDC [4, 14, 15]. This HDC regimen consisted of 2 cycles of administration of thiotepa and melphalan with a 1-week interval: this interval facilitated combination therapy at the maximum tolerated dose of a single agent without severe complications. The major adverse effect of this regimen is gastrointestinal mucositis and narcotic drugs are frequently required. However, life-threatening complications such as veno-occlusive disease and renal insufficiency are not observed.

In this case series, the effect of chemotherapy was pathologically validated in primary tumors. No residual tumor cells were observed except in one patient. Scattered viable tumor cells were detected in other resected tumor specimens, though the number of these cells was small and they were embedded in the connective tissue. Similar findings were observed in regional lymph nodes. These scattered cells are tightly embedded in fibrous tissue and might possibly proliferate, contributing to relapse. Thus, it was shown that even HDC rarely totally eradicates tumor cells of the primary tumors.

Concerning local therapy, gross total resection was eventually performed after completion of all systemic chemotherapies. No conclusion has been drawn concerning the role of gross total resection. With our treatment strategy, systemic disease seemed to be controlled sufficiently, and under such conditions the significance of the local therapy may increase. Radiation therapy was not performed in this case series and local recurrence was observed in 2 patients without recurrence in other sites. This might suggest that radiotherapy is beneficial to selected patients who undergo gross total resection. To identify these patients, histopathological evaluation of chemotherapy outcome may provide useful information, in addition to the extent of local disease at initial diagnosis and the extent of surgery. Although the relationship between histopathological findings and clinical outcome was unclear in this series, recruitment of additional patients may assist in drawing some conclusions.

This novel treatment strategy consisting of the postponement of local surgery until the end of chemotherapy combined with intensive induction and consolidation chemotherapy seems feasible. A multicenter phase II study is being planned in Japan to confirm the utility of this strategy.

REFERENCES

- [1] Berthold F, Hero B, Kremens B, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979–1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett.* 2003;197(1–2):11–17.
- [2] Brodeur GM, Maris JM. *Neuroblastoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 933–970.
- [3] 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;341:1165–1173.

- [4] Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol.* 1996;14:2417-2426.
- [5] Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:649-658.
- [6] Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1574-1578.
- [7] Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg.* 1997;32:1616-1619.
- [8] Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol.* 2001;19:2821-2828.
- [9] Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:28-39.
- [10] Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer.* 2004;100:1268-1275.
- [11] Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:94-100.
- [12] Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:7-12.
- [13] The Committee of Histological Classification of Childhood Tumors. *Histological Classification and Color Atlas of Tumors in Infancy and Childhood: Peripheral Neuroblastic Tumors and Pheochromocytoma.* Tokyo: Kanehara; 2004: 34-35.
- [14] Kletzel M, Abella EM, Sandler ES, et al. Thiotepa and cyclophosphamide with stem cell rescue for consolidation therapy for children with high-risk neuroblastoma: a phase I/II study of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:49-54.
- [15] Pinkerton CR. ENSG 1-randomised study of high-dose melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7 (Suppl 3):112-113.

■ 特集 神経芽腫マスキングの今後

マスキング陽性でその後の無治療期間を経て腫瘍進展が考えられた症例

杉藤 公 信* 草 深 竹 志

はじめに

6カ月時神経芽腫マスキング（以下、MS）は1985年から2004年3月まで約20年間にわたり、日本で全国的に導入され、その結果として乳児神経芽腫の症例数が増加した。MS発見症例においては、進行症例であってもその多くの例で分子生物学的に良好な予後因子を示し¹⁾、臨床上也良好な転帰をとることが経験されてきた。一方、MS症例に対する治療戦略においては、外科治療が中心的役割を担ってきたが、外科的合併症や手術による死亡例の報告²⁾がなされ注意が促されるとともに、自然退縮例の報告³⁾も得られるようになり、1994年頃からは施設により無治療経過観察が行われるようになった。その結果については一般的に良好であるとの報告⁴⁻⁸⁾が多く発表され、無治療経過観察されるMS症例数は時間経過とともに増加した。しかし、無治療経過観察の施行にあたり、1)腫瘍が完全に消失しない、もしくは増大する症例、2)腫瘍マーカーが正常化しない、もしくは上昇する症例、3)経過観察の経緯の後、進行神経芽腫へと進展した症例なども存在すると思われたが、それらの詳細が明らかとなっているとは言い難い。とくに、3)に該当する例についてはどの程度の症例が存在したのか不明と思われる。

当院ではMS陽性症例に対して無治療経過観察が行われた後に進行神経芽腫として紹介となった1例と、MSで陽性であったが医療機関での再検査で陰性と判断され、引き続いての経過観察が

行われず、後に進行神経芽腫として発症した1例とを経験した。これらの例に関しては、MSの結果が疑陽性であったのか否かという問題も含み持つが、MSにかかわる問題を考えるうえで興味深い症例と考えられるのでその経緯について記述する。

I. 当院での経験症例

症例 1

2歳4カ月、男児。

既往歴：先天性ガラクトース血症。6カ月時の神経芽腫MSにて尿中VMA 22.3 μ g/mg Cre (cut off 値 16 以下)、HVA 28.8 μ g/mg Cre (cut off 値 26 以下)で陽性であった。他院にて画像検査を行わずに腫瘍マーカーのみで無治療経過観察が開始され、尿中VMA、HVAは次第に低下し、1歳2カ月時には尿中VMA 9.4 μ g/mg Cre、HVA 12.6 μ g/mg Creと正常化が得られていた。血清NSE値は15ng/ml(正常10以下)であった。この時点で、初めての画像検査として、腹部超音波検査と胸部単純X線写真とを施行されたが腫瘍は同定されなかった。ところが1歳3カ月頃より尿中VMA、HVA値と血清NSE値との上昇を認め、2歳3カ月時には、尿中VMA 77.8 μ g/mg Cre、HVA 84.0 μ g/mg Cre、血清NSE 48ng/mlとなった。この時点で行われた腹部CT検査、MRI検査にて左腎の上極に5.0 \times 7.0cm大の腫瘍像(図1)が指摘され、当院へ紹介された。当院紹介までの経過経過を図2に示す。骨シンチグラフィ、MIBGシンチグラフィ、骨髄検査にて骨転移と骨髄転移を認めstage IVAと判断された。開腹腫瘍生検にて、neuroblastoma (NB)、

* 日本大学医学部外科学系小児外科学分野
〔〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1〕

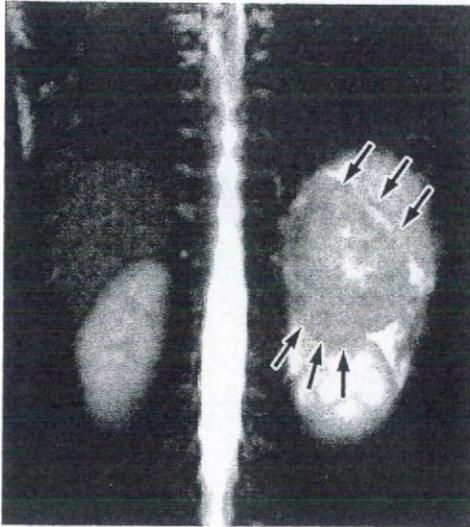


図 1 当院初診時腹部 MRI (T2)
左腎上極に 5.0×7.0 cm 大の腫瘤像を認める (矢印)。

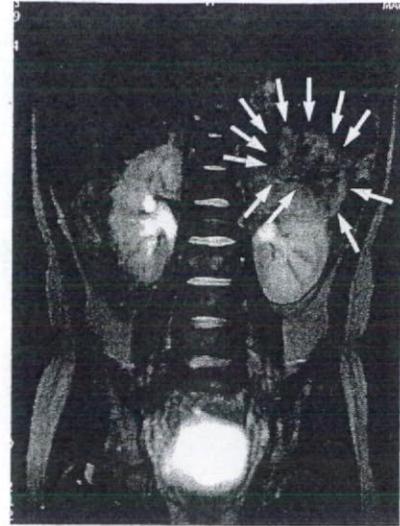


図 3 当院初診時腹部 MRI (T2)
左腎上極に 3.0×4.0 cm 大の腫瘤像を認める (矢印)。

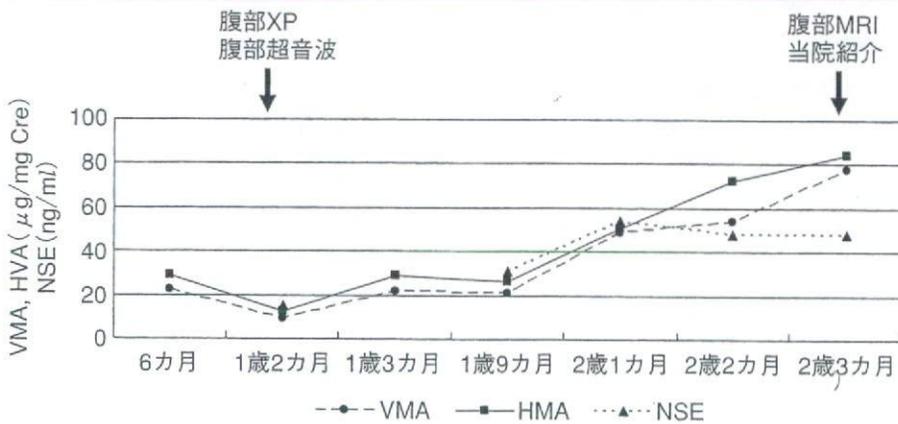


図 2 当院紹介までの観察経過 (症例 1)

14 カ月時に腫瘍マーカーは正常化するも、15 カ月時より徐々に上昇を認め、27 カ月時に腹部 CT 検査にて腫瘤を認めた。

poorly differentiated (INPC 分類) の所見を得、予後因子は MYCN 遺伝子増幅なし、DNA diploidy, TrkA 高発現, 1p deletion なし, 17q gain なし、嶋田分類 unfavorable histology であった。98A3 プロトコルを 2 コース終了した時点で腫瘍マーカーは正常化し、遠隔転移巣は消失した。さらに 98A3 プロトコル 4 コースを追加した。大量化学療法を家族に勧めるも同意が得られず、腹部リンパ節郭清を伴う原発巣切除、ならびに 10 Gy の術中開創照射を施行した。開創照射が不十分と考えられた部位に 21 Gy の術後体外照射を追加し治療を終了した。切除標本の病理所見は、

ganglioneuroma (GN), mature (INPC 分類) で viable な悪性細胞は認めなかった。術後 3 年 10 カ月の現在無病生存中である。

症例 2

2 歳 9 カ月、女兒。

既往歴：無ハプトグロブリン血症。6 カ月時に MS にて陽性とされたが、他院における尿中 VMA, HVA の再検査では正常範囲内であり、その後の経過観察はなされていなかった。2 歳 6 カ月頃頃から発熱、膝関節痛ならびに腸骨部痛が出現し、紹介元を受診した。骨髓炎の診断で加療を受

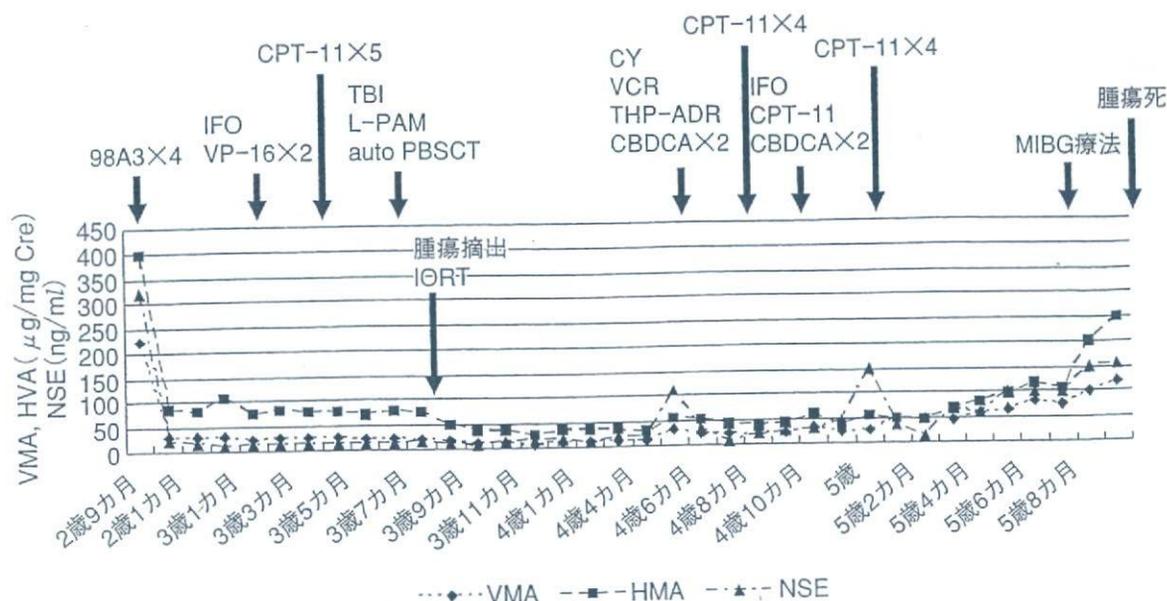


図4 全治療経過 (症例2)

腫瘍マーカーは、最初の98A3で著明に低下したが、正常化はしなかった。それ以降レジメンの変更、腫瘍摘出術、大量化学療法などの治療を行うも腫瘍マーカーは正常化しなかった。

CY: cyclophosphamide, IFO: ifosfamide, VP-16: etoposide, CPT-11: 塩酸イリノテカン, L-PAM: melphalan, PBSCT: 末梢血幹細胞移植, VCR: vincristin, THP-ADR: adriamycin, CBDCA: carboplatin, IORT: Intra Operative Radiation Therapy

けるも症状の軽快はなく、腸骨からの骨髓生検にて悪性腫瘍が疑われ2歳9カ月時に当院へ紹介入院となった。入院時尿中VMA 223.9 μg/mg Cre, HVA 398.2 μg/mg Cre, 血清NSE 48 ng/mlと高値を示し、腹部CT検査、腹部MRI検査では、左腎の上極に3.0×4.0 cm大の腫瘍像(図3)を認めた。MIBGシンチグラフィ、骨シンチグラフィ、骨髓検査にて骨転移と骨髓転移とを認め(stage IVA)、開腹腫瘍生検にて、NB, differentiating (INPC分類)の診断を得た。予後因子はMYCN遺伝子増幅なし、DNA diploidy, TrkA測定不可, 1p deletionなし, 17q gainなし, 嶋田分類favorable histologyであった。98A3プロトコルを開始し、4コース終了時点で骨髄転移は消失したが、腫瘍マーカーの正常化と骨転移巢の陰性化とは得られなかった。その後VP-16, IFOを2コース, CPT-11を4コース施行するも同様であり、引き続きTBI 10 GyとL-PAMを前処置としたPBSCTを施行したが、尿中VMA 10.0 μg/mg Cre, HVA 30.0 μg/mg Cre, 血清NSE 20 ng/mlで、骨転移巢も消失しなかった。家族はさらに外科治療と放射線治療とを希望し、3歳8カ月時

に原発巣切除と腹部リンパ節郭清ならびに10 Gyの術中開創照射とを施行した。切除標本は、ganglioneuroblastoma (GNB), nodular (INPC分類)の所見であった。術後に骨転移巢に対して局所照射を加えたが、腫瘍マーカーの正常化は得られず、レチノイン酸内服療法を外来にて行った。4歳5カ月時頃より腫瘍マーカーの上昇を認め、IFO, CPT-11, CBDCA, VCR, THP-ADRなどによる多剤併用療法を施行し、5歳7カ月時には他院にてMIBG治療を施行するも効果はなく、初診時より3年1カ月で腫瘍死した。全治療経過を図4に示す。

II. 考 察

2004年4月から全国的なMSは中止されたが、それまでの約20年間において、MS症例の大部分の予後が良好であるものの、MSの効果として本来期待されていた1歳以上の小児で発症する進行神経芽腫の発生率の低下については、明確に示されてこなかった。他方、MSでは本来自然退縮するなど治療の必要性に乏しい症例を多く検出しているとの推測のもとに、1990年代後半から

は無治療経過観察の対象とされた例が多くなったと思われる。

無治療経過観察において、その選択基準は施設により多少の差はあるが、1) stage I, II, IVs の症例、2) 尿中 VMA, HVA 値が $50 \mu\text{g}/\text{mg Cre}$ 以下、3) 腫瘍径 5 cm 以下、4) 主要血管や臓器が腫瘍に巻き込まれていないこと、5) 両親への IC (informed consent) が取れていることなどである。こうした基準によって無治療経過観察を行った症例においては、無治療経過観察中に腫瘍が縮小傾向を示したものが 42~92% 程度、腫瘍が完全に消失したものが 0~37% 程度であったことが報告されている^{4~8)}。また無治療経過観察中に腫瘍増大傾向などにより手術に至った症例^{4~6,8)}も相当数存在し、例えば日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告⁸⁾によると、無治療経過観察の行われた 82 例中 23 例が腫瘍摘出を受けており、このなかの 17 例においては、尿中 VMA, HVA が上昇あるいは低下しない、腫瘍が増大あるいは縮小しないことが摘出術の理由とされていた。しかし、これらの報告においては、無治療経過観察はその後に治療を選択する場合でもほとんどの例で問題なく対応がなされており、MS 症例の治療方針を考えた場合、従来の早期腫瘍摘出と同様にほぼ安全に行われている選択肢のひとつである⁸⁾とされている。

一方、経過観察を行ったために、MS 発見時に治療を行った場合より手術や化学療法による患者の負担が増大する症例が存在する⁹⁾とも思われている。高間ら⁹⁾は MS にて発見後 19 カ月の観察期間中にマーカー値の上昇とリンパ節転移を疑わず所見を認め、腫瘍摘出を行ったところ腫瘍は椎管孔へ浸潤していたため亜全摘とし術後化学療法を併用した症例を報告している。そのほかにも当初 stage I と判断されていた 2 例が約 5 カ月から 8 カ月の経過観察期間を経て stage III と判断され、やはり化学療法を追加して治療した症例が報告されている⁴⁾。

これまでに無治療経過観察が行われ、その過程で stage IV となった症例の報告は文献上見当たらずその存在も含めて実情は不明である。しかし、われわれの提示した症例のうち、症例 1 は MS に

て陽性を指摘され、その後画像検査を行わないまま腫瘍マーカー値を経時的に観察され、1 歳 2 カ月時に腫瘍マーカーは正常化した。その 1 カ月後には上昇に転じ、2 歳 3 カ月時で初めて MRI が施行された時点では $5.0 \times 7.0 \text{ cm}$ 大の腫瘍が指摘されるとともに骨、骨髄転移も確認された。この症例では、MS 施行時には確かに腫瘍マーカーは上昇しており腫瘍が存在したものが、いったん早期に退縮傾向を示した後 1 歳 3 カ月時から約 1 年の経緯で原発巣増大のみならず遠隔転移にまで進展した可能性が考えられる。ただ、MS 陽性時に画像診断がなされておらず、2 歳 3 カ月時に診断された腫瘍が MS 時から存在していたことを示す確証に欠ける。しかし、マーカー値の推移が MS 時期からの腫瘍量を反映していたとすると、1 歳 2 カ月前後にいったんその量を減じた時期があったとしても、継続して同一の腫瘍が存在したと考えるのがより自然であると思われる。一般に MS 発見無治療経過観察後の摘出標本所見は、1 歳頃までに摘出されたものでは poorly differentiated のものが多く、それ以降では GNB intermixed や GN maturing など成熟傾向が顕著になる⁸⁾とされている。症例 1 での 2 歳 3 カ月時での腫瘍生検の病理所見は NB, poorly differentiated であったが、このことは MS 発見例には乳児期を経て成熟傾向を示さず、未分化な性格と増殖性を維持して腫瘍進展をきたす一群も含まれることを示すのかも知れない。この例では MS 陽性として医療機関を受診し無治療経過観察が行われるに当たり、画像検査が行われないなど開始時点での扱いが適切でなかったことが考えられる。その一因として当時 MS 症例の扱いには、直ちに手術を含めた治療を行うもの、無治療経過観察が適当とするものなど種々の考えが出されており、具体的に治療法を選択する際に医療機関において混乱が生じていたかも知れないこと、また一方で、MS 症例全般の予後が良いことから無治療経過観察も問題なく行いうる行為であるという認識が、やや安易に受けとられていたかも知れないことなどが考えられる。いまだに MS 症例の自然経過については不明である部分があると思われ、時には予想と異なる経緯をとりうるという立場で、注意

て無治療経過観察例を扱うことは重要であったと思われる。また、こうした例は経時的な所見、検査結果の把握が十分でないこともあり報告に届いていない例もあるのかも知れない。

症例 2 に関しては、MS 陽性として医療機関を受診したが、再検査の結果が陰性と判断され、その後の経過観察が行われていなかった。1 回の再検査で判断を確定し、その後の腫瘍マーカーの推移を観察しなかったことや、各種画像検査も行われなかったことには問題があったかも知れない。この例では、発熱、骨痛など症状が出現し診断が導かれたのが 2 歳 9 カ月時であり、それまでの経過については腫瘍マーカー値などの情報はなく、腫瘍の存在を強く支持するものに乏しい。MS に関しては単に疑陽性の症例であり、6 カ月時に腫瘍は存在していなかった可能性も考えられる。しかし、MS 時に種々の検査を施行しておれば腫瘍を検出していた可能性や、また疑陽性と考えても、その後の経過観察をしばらく長期に行っておれば、進行神経芽腫に至らない時点で病変に気づかれた可能性もあると思われ、やはり MS に関連する問題を提起する症例であると考えられた。

最近 Nakaoka ら¹⁰⁾は、MS にて陽性を指摘されるも腫瘍マーカー値が 18 カ月時で正常化したため、その後 follow-up は中止されていた症例を報告している。この例では MS 時に施行された CT や MIBG シンチグラフィなどの画像検査で腫瘍は見過ごされており、偶然 8 歳 10 カ月時に増大した後腹膜腫瘍が発見され、摘出したところ GNB, nodular であり嶋田分類で unfavorable histology の所見であったという。この例なども、医療機関における MS 陽性例での腫瘍の見落としの可能性や、また MS 発見例のなかには一般的な予想と異なる経緯をとりうるものが存在するというを示す 1 例とも言える。

今後 MS の再開を考慮する場合、自然退縮例を除外するとともに、真に早期発見が必要とされる症例を有効に検出することが課題となる。これまでに MS 無治療経過観察例やその摘出腫瘍標本から得られた知見をもとに、その時期を決定するとともに、症例の取り扱いのガイドラインの提示

や、全数にわたる症例の把握システムなど、十分な体制整備についても考えておく必要があると思われる。無治療経過観察が行われた症例については引き続き長期的に follow-up されることが望ましいと思われた。

文 献

- 1) Suita S, Zaizen Y, Sera Y, et al : Mass screening for neuroblastoma : quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg* 31 : 555-558, 1996
- 2) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al : Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 33 : 1246-1250, 1998
- 3) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al : Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 17 : 447-448, 1991
- 4) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al : Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment : results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 40 : 359-363, 2005
- 5) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al : Natural course of neuroblastoma detected by mass screening : a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 18 : 3012-3017, 2000
- 6) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al : Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening : a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36 : 160-162, 2001
- 7) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al : Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16 : 1265-1269, 1998
- 8) 水田祥代, 山本圭子, 浜崎 豊, 他 : マスクリーニングで発見され無治療経過観察された神経芽腫 82 例—日本小児がん学会 平成 10-12 年度神経芽腫委員会報告—. *小児がん* 39 : 131-136, 2002
- 9) 高間勇一, 窪田昭男, 大植孝治, 他 : 無治療経過観察中に腫瘍増大し椎間孔へ進展したマスクリーニング発見神経芽腫の 1 例. *小児がん* 42 : 857-862, 2005
- 10) Nakaoka T, Uemura S, Nakagawa Y, et al : Retroperitoneal ganglioneuroblastoma resected 8 years after mass screening : a case report. *J Pediatr Surg* 42 : E29-32, 2007

Stage IV Neuroblastomas Developed During Non-treatment Period : Possible Instances Observed in Two Patients with Initially Positive Mass Screening Results

KIMINOBU SUGITO, TAKESHI KUSAFUKA

Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Key words : Mass screening, Wait-and-see policy.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(9) ; 997~1002, 2008.

Japan's mass screening (MS) program aimed at 6-month-old infants to detect neuroblastomas was discontinued in April 2004. During the MS-period of over 20 years, a wait-and-see policy, observing MS-detected patients without treatment, had been adopted for selected patients in various institutions to avoid over-treatment and to estimate how frequently tumor regression occurs. To date, neuroblastomas in such patients have been shown to have taken various but favorable courses including complete tumor regression and partial regression with normalization of urinary tumor marker levels. In one group of patients, gradual or rapid increase in tumor marker levels and/or in tumor size had been observed, but the tumors were subsequently managed by prompt and secure surgical treatment. On the other hand, there is still a possibility that unforeseen tumor progression might have been overlooked in some instances. We describe herein two stage IV neuroblastoma patients, in whom the tumors that developed during the non-treatment period after MS test showed positive results.

* * *

2年9か月間の無治療経過観察を経て腫瘍摘出術を施行したマススクリーニング発見 ganglioneuroblastoma, intermixed の1例

井上 幹也*, 杉藤 公信*, 植草 省太*, 川島 弘之*
池田 太郎*, 越永 従道*, 草深 竹志*

要 旨

症例は、6か月乳児マススクリーニング (MS) にて陽性を指摘され、右副腎原発神経芽腫 (38×21 mm 大, stage I) と診断された女児である。無治療経過観察を行ったが腫瘍マーカーは正常化せず、腫瘍増大を認めた。2歳10か月時に開腹腫瘍生検を行ったが、ganglioneuroma (GN), maturing の診断で、経過観察が継続された。しかし、その後も腫瘍は増大傾向にあり、3歳4か月時に腫瘍摘出術を施行した。摘出腫瘍は70×50×50 mm 大であり ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed の診断であった。腫瘍マーカー値は術後速やかに正常化した。本症例は MS 発見神経芽腫無治療経過観察症例のうちでも、自然退縮には至らず全摘出を必要とした例であり、しかも2年9か月にわたる観察期間に GN へ完全には分化せず悪性の神経芽細胞の部分を残したまま増大傾向を維持していた。MS 症例の自然経過を示す興味深い症例であると思われた。

索引用語：ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, マススクリーニング, 無治療経過観察

I はじめに

尿中 VMA/HVA マススクリーニング (以下 MS) は、京都市や札幌市での先行¹⁾²⁾に引き続き 1985 年から日本で全国的に導入された。MS 発見症例の生存率は 97% 以上で³⁾、進行神経芽腫であってもそのほとんどで分子生物学的な予後因子は良好であった⁴⁾。一方 MS が行われ、乳児神経芽腫症例数は増加したが、進行神経芽腫の発生率の低下への効果については明確にされてこなかった⁴⁾⁷⁾。また MS 症例に対して外科的切除を行った結果、手術関連の合併症や死亡例が経験されたこと⁸⁾、他方 MS 症例の自然退縮例が観察されたこと⁹⁾などから、MS 症例に対する無治療経過観察が行われるようになった。無治療経過観察においては、その治療成績が良好であると報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾が、無治療経過観察を行った結果として有害と思われる事象に至った症例についてはその存在も含め詳細は不明であり、また腫瘍が完全に

消失しなかった症例に関して病理組織学的ならびに分子生物学的な特性を検討された例¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾は限られている。

今回、我々は MS 症例に対して無治療経過観察を行い、腫瘍マーカー値の正常化を認めず、腫瘍増大を呈した ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed の1例を経験した。腫瘍摘出まで結果的に2年9か月という比較的長い期間を経ており、乳児神経芽腫の自然経過を示す一群の例として興味深いものがあり報告する。

II 症 例

症例：6か月、女児。

主訴：MS 陽性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生後6か月時の MS にて尿中バニリルマンデル酸 (vanillylmandelic acid; VMA) 19.2 μg/mgCre (cut off 値 16 以下)、ホモバニリン酸 (homovanillic acid; HVA) 26.5 μg/mgCre (cut off 値 26 以下) と MS 陽性を指摘され、当院へ紹介となった。

血液生化学検査・尿一般検査所見：血清 NSE 20

* 日本大学小児外科

(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

ng/ml (正常 10 以下) と高値であったが, LDH 値やフェリチン値は正常で, その他に異常は認めなかった.

腹部超音波検査・腹部 MRI 検査所見 (図 1) : 右腎頭側に径 38×21 mm 大の腫瘤を認めた.

MIBG シンチグラフィ, 骨シンチグラフィ, 骨髄検査を施行するも, 遠隔転移は認めなかった. 以上より右副腎原発神経芽腫 stage I (日本小児外科学会悪性腫瘍委員会による分類) と診断し, 無治療経過観察を行う方針とした. 当院での無治療経過観察の選択基準は (1) stage I, II, IV s の症例 (2) 尿中 VMA, HVA 値が 50 μg/mgCre 以下 (3) 腫瘍径 5 cm 以下 (4) 主要血管や臓器が腫瘍に巻き込まれていないこと (5) 両親への IC (informed consent) が取れていることである. 中断基準としては尿中 VMA, HVA が上昇あるいは低下しない, 腫瘍が増大あるいは縮小しないことである.

1 歳 4 か月の時点で尿中 VMA 値は正常化したが, 尿中 HVA 値については上昇を認めないものの低下傾向になく高値が持続し, 血清 NSE 値についても同様であった (図 2). 腫瘍径は約 2 か月毎に腹部超音波検査に

て観察したが, 2 歳時頃には腫瘍径 42×30 mm 大となり以後増大傾向を示した (図 2). 腫瘍摘出術も考慮したが, 家族の希望で 2 歳 10 か月時に開腹腫瘍生検を施行した. Ganglioneuroma (GN), maturing (INPC 分類¹⁵⁾¹⁷⁾ と良性腫瘍の診断であったため, その後も無治療経過観察を継続したが, 尿中 HVA 値と血清 NSE 値

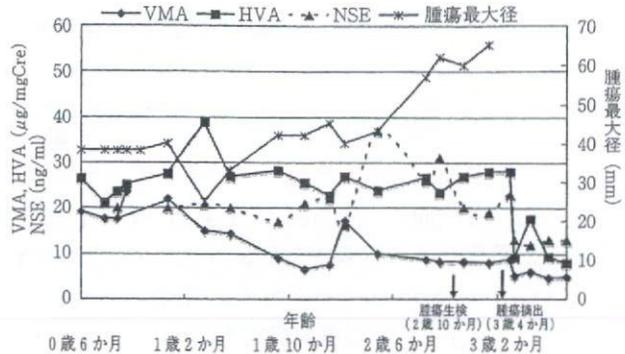


図 2 臨床経過

VMA は正常化したが, HVA, NSE は低下せず, また腫瘍は 2 歳時頃より増大傾向を示した.

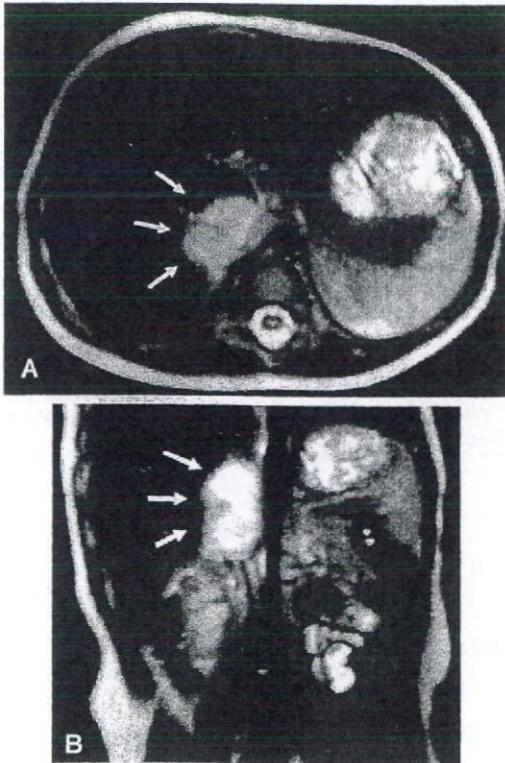


図 1 入院時腹部 MRI 検査所見

(A) 水平断, (B) 冠状断, T2 強調画像において, 右腎頭側に径 38×21 mm 大の high density な腫瘤像 (矢印) を認めた.

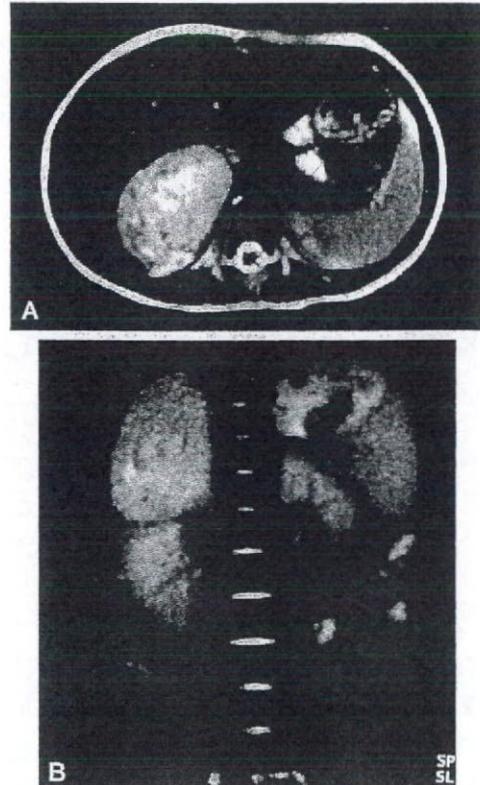


図 3 切除時腹部 MRI 検査所見

(A) 水平断, (B) 冠状断, T2 強調画像において, 右腎頭側に径 62×40 mm 大の high density な増大した腫瘤像を認めた.

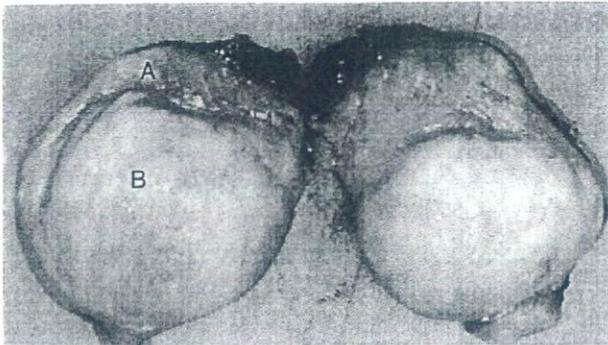


図4 摘出標本肉眼所見

腫瘍は大きさ 70×50×50 mm, 重さ 95 g で, 断面は頭側 (A) と尾側 (B) とで異なる肉眼構造を呈した。(A) 部分はやや暗赤色でやや軟であった。(B) 部分は黄白色でより弾性硬であった。

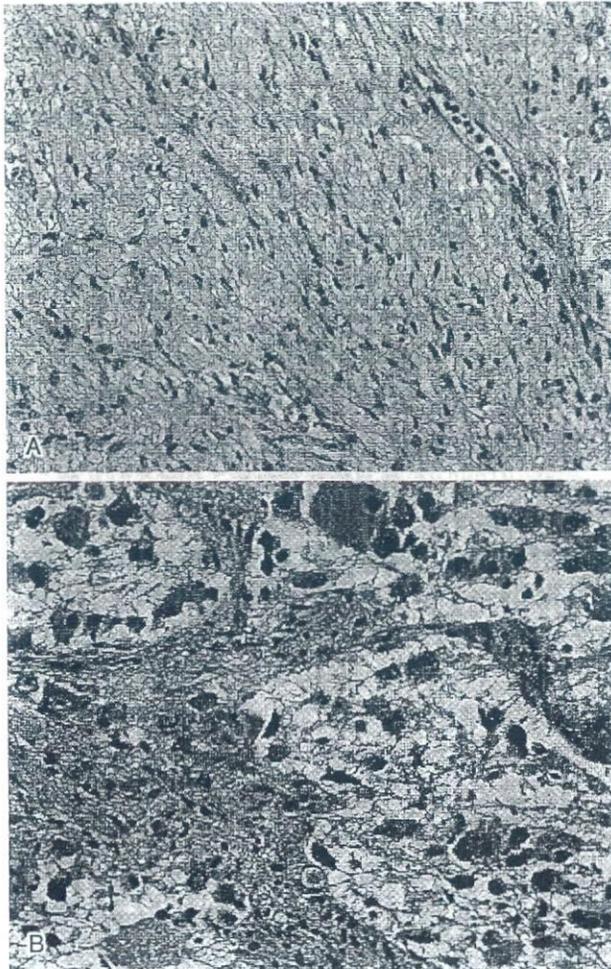


図5 摘出標本組織学的所見

(A) Ganglioneuroma が主体の部分 (×200), (B) neuroblastic cell が主体の部分 (×400), 全体として GNB, intermixed と診断された。

とは低下せず, さらに腫瘍径は 62×40 mm 大と増大し (図3), 3歳4か月時に腫瘍摘出術を施行した。初診時から切除に至るまで MIBG シンチグラフィーを3回施行したが全て陰性の所見であった。

手術所見: 腫瘍は右腎頭側に位置し, 下大静脈を腹側に圧排し, 前回生検部が肝下面に強固に癒着していた。リンパ節腫大は認めなかった。肝臓と腫瘍との癒着は強固で癒着部の肝臓を合併切除し, 腫瘍全摘出術を行った。

摘出標本 (図4): 腫瘍は 70×50×50 mm 大, 重さ 95 g で, 断面は隆起した充実性の形態を示したが, 頭側部分 (A) と尾側部分 (B) でそれぞれ異なる肉眼的構造を呈した。(A) 部位の色調はやや暗赤色で硬さはやや軟であった。一方, (B) 部位は黄白色であり (A) 部位より弾性と硬さに富んでいた。

病理組織学的所見: 腫瘍の大部分は Schwann 細胞の増生と成熟した交感神経節細胞様大型細胞から構成されていた。これらの大型細胞はしばしば satellite 細胞を伴っており GN, maturing の所見 (図5-A) であったが, 一部に分化傾向にある神経芽細胞と神経線維が島嶼状に残存しており (図5-B), 腫瘍全体としては GNB, intermixed (INPC 分類¹⁵⁾⁻¹⁷⁾ の像を呈していた。GN の成分に関して腫瘍断面の (A) 部位と (B) 部位における差異は認めなかったが, neuroblastic cell の成分は, 黄白色, 弾性硬であった (B) 部位に偏在して認められた。

予後因子: MYCN 遺伝子増幅なし, TrkA 高発現, 1 p deletion なし, 17 q gain なし, 嶋田分類 favorable histology で予後不良因子は認めなかった。

最終診断は, GNB, intermixed (INPC 分類¹⁵⁾⁻¹⁷⁾, stage 1 (INSS 病期分類¹⁸⁾⁻¹⁹⁾ であった。術後1週目には, 尿中 HVA 値と血清 NSE 値とは正常化し, 術後2年の現在再発を認めず日常生活にも問題はない。腫瘍マーカーと腫瘍径の推移など臨床経過を図2に示す。

III 考 察

神経芽腫は, 小児における腹部悪性固形腫瘍の主体をなし, 1歳以上の進行症例における予後は不良である。本邦では, 1985年から尿中 VMA/HVA による MS が全国的に導入され, かかる進行症例の発生を減少せしめ予後を改善する試みがなされたが, その効果については明確に示されてこなかった⁴⁾⁻⁷⁾。また一方で, 1991年に MS 症例における腫瘍の自然退縮例⁹⁾が観察されて以来, 1994年頃から MS 症例に対する無治療経過観察が行われるようになり, その成績については良好であると報告されている¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。