

(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

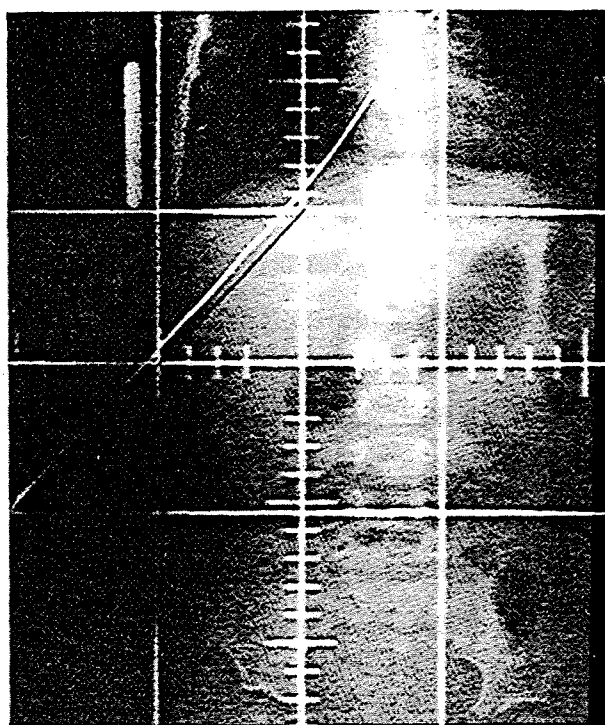


図 58 Wilms 腫瘍
術後照射野シミュレーション写真

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キリング (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、¹²³I 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⁹⁾。

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、



a) 初診時 MIBG シンチグラム
2 回後の MIBG シンチグラム



b) 化学療法 1 回後の
MIBG シンチグラム



c) 化学療法

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，二次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 1.5Gy/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。

- 7) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児悪性固形腫瘍 5 腫瘍の予後調査結果の報告—1986 ~ 90 年登録症例について—. 日小外会誌. 1999; 35: 716-38.
- 8) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with pediatric oncology group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 789-95.
1 歳以上神経芽細胞腫 POG stage C に放射線療法 (RT), 化学療法 (CT) 同時併用の有効性と毒性を評価するランダム化研究が実行された. この患者群において CT/RT が CT 単独と比較して優れた初期および長期効果があった.
- 9) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 985-92.
1986 ~ 1998 年, 高リスク小児神経芽細胞腫 23 人が術中放射線療法 (IORT) を受けた. 電子ビームエネルギーは 4MeV ~ 16MeV で, 中央線量は 10Gy (7 ~ 16Gy) である. 肉眼的完全切除 (GTR) 後に IORT を受けている 14 人/18 人は無病生存者である. 手術後肉眼的残存腫瘍がある亜全摘術 (STR) を受けた 5 人全員が局所再発を認め, 腫瘍死した.
- 10) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (9): 2504-10.
1972 ~ 1992 年, 早期神経芽細胞腫 stage 1, 2a, 2b, 4s 患者のうち術後補助療法を受けた群の無病生存率 (EFS) 52 %, 受けなかった群は 86 % で, 5 年生存率は各々 68 %, 94 % であった. 多くの早期 NBL は, リンパ節転移および肉眼的残存腫瘍があっても, 予後良好とみなすことができ, 最初の補助治療を省略することが可能となる.
- 11) 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: 1165-73.
高リスク神経芽細胞腫において, 自家骨髄移植を伴う骨髄破壊的治療が単独化学療法と比較して無病生存率を改善するか, そして, 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) による継続治療がさらに無病生存率を改善するかどうか評価された. 最初の無作為化後の 3 年平均無病生存率は, 移植群が化学療法群より著明に良好であった (34 ± 4 % 対 22 ± 4 %, $p = 0.034$). 第二の無作為化後の 3 年無病生存率は, 13-cis-retinoic acid 治療を受けた方が無治療群より著明に良好であった (46 ± 6 % 対 29 ± 5 %, $p = 0.027$).
- 12) 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: 1268-75.
高リスク神経芽細胞腫 (NB) において, 遅延一期的手術に引き続き, TBI を用いない骨髄破壊的化学療法後の末梢血幹細胞移植療法を行うときに用いられる術後放射線治療は, 化学療法により縮小した腫瘍巣を GTV とし 21Gy/14 分割 (肉眼的残存腫瘍には 9Gy ブースト照射) を行う. 13-cis-retinoic acid の維持療法により 2 年期待局所再発率は 7 % になった.
- 13) Gonzalez DG, Breur K. Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1983; 9: 841-6.
幼児期における長管骨照射による成長遅延が調査され, 照射時年齢と照射線量因子とする線量効果曲線を得た. 照射を受けた四肢の短縮を因子とすると, 照射されなかったもの

と比較したときに幼少の骨で影響はより大きかったが、照射の後、残っている成長が考慮に入れられると、照射時の年齢は最終的な影響を与えず、照射線量が最も重要な因子であった。

- 14) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3039-102.

IRS-IV (1991 ~ 1997 年) では、初発腫瘍部位, group (1 ~ 3), stage (I ~ III) による治療にランダム化された. vincristine, dactinomycin (VA) さらに cyclophosphamide (VAC), あるいは VA と ifosfamide (VAI), あるいは vincristine, ifosfamide, と etoposide (VIE) のランダム化研究が行われた. 粗 3 年 FFS 率と生存率は 77 %, 86 % であった. VAC, VAI と VIE による 3 年 FFS 率は 75 %, 77 %, 77 % ($p=0.42$) と同等に効果的で, 胎児型腫瘍では以前使われた治療より効果的であった.

- 15) Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, et al. Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation: comparison of group II and select group III patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31: 485-91.

IRS group II 採用されている 40Gy を, 導入化学療法後の顕微鏡的残存腫瘍がある局所進行横紋筋肉腫 (IRS group III) に採用した. その group III は group II と統計的に差がない継続的な局所制御を維持しており, group III が化学療法および遅延手術により顕微鏡的残存になる場合には, group II と同じような低線量照射で局所制御が可能と考えられる.

- 16) Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ, et al. The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 1084-7.

IRS-III プロトコールに従って治療された前立腺横紋筋肉腫 group III 44 人中 36 人は治癒し, これに対して IRS-II (1978 ~ 1984 年) では 47 人中 23 人であった ($p=0.001$). 病気治癒した人たちの膀胱温存率はより良好であった (64 % 対 57 % IRS-II). 強化化学療法後施行される遅延二期的手術は高い膀胱温存率と高い治癒率をもたらす.

- 17) 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: 362-71.

IRS-II, III に登録された頭頸部非眼窩軟部組織肉腫の 5 年粗生存率は 53 % (250/469) であった. 213 人は 5 年以上無再発生存を保ち, 2 年以上継続的経過観察が行われていた. このうち大多数 164 人 (77 %) において, 1 つ以上の晩期合併症に関する記載があった.

〈正木英一 北村正幸 宮寄 治〉

せきすいしゅよう
脊髄腫瘍

spinal tumor

脊髄腫瘍は、長い脊柱管の中に、①脊髄そのもの、②脊髄の外で硬膜の内側、③硬膜の外側などいろいろの組織を母体として発生してきます。

発生率は脳腫瘍の10分の1程度で、良性腫瘍が多いといえます。

■ 進行すると神経伝達路の障害が起きる

神経症状の特徴として、次のようなものがみられます。

- ①片側の^{じょうし}上肢や^{かし}下肢の痛みやしびれ感、また、^{けいぶつう}頸部痛や^{はいぶつう}背部痛などを初発症状とし、その範囲が広がっていきます。
- ②次いで、進行性の両下肢の運動障害が出現してきます。
- ③感覚障害は、初期には位置覚や振動覚の障害がみられ、一定レベル以下の全知覚の低下に進行します。
- ④しばしば^{しつまん}排尿困難や失禁などを起こしてきます。

すなわち、^{とうつう}疼痛からしだいにあるレベルでの脊髄の横断症状*へと進行します。

早期診断のためには、このような症状の進行がみられたときは、病変のレベルを推定したうえで、積極的に次のMRI診断を行うことです。脊髄腫瘍の診断は、従来のミエログラフィー（脊髄造影法）から、近年はMRI診断へと移ったといえます。この方法によれば写真9-8のように、腫瘍そのものが明確に画像として描き出されます。

■ 治療法は腫瘍の摘出

MRIの所見などより腫瘍のレベルと広がりを知ったうえで、すべての症例でラミネクトミー（脊柱管の骨を開く手術）を行い、

良性の脊髄外腫瘍は全摘出します。脊髄内の悪性腫瘍は部分摘出と減圧術を目的とした手術を行います。その際、顕微鏡を使うマイクロサージェリーは、明るい拡大視野により正常組織と腫瘍の境界面の確認にきわめて有用です。

悪性腫瘍の場合は悪性脳腫瘍に準じた補助治療が必要です。

■ 腫瘍の種類と予後

神経から発生する^{しんけいしゅうしゅ}神経鞘腫や^{ずいまくしゅ}髄膜腫などの良性の脊髄外腫瘍は、症状が^{じゅうとく}重篤で固定したものでないかぎり、手術により症状がほぼ消失し治癒も可能です。脊髄内の悪性腫瘍も、しばしば全摘が可能で、症状もかなりの程度まで軽快します。さらに放射線治療の併用で、患者さんの予後は脳腫瘍の場合よりかなり良好といえます。

（斎藤 勇）

しんけいがしゅ しんけいがさいぼうしゅ
神経芽腫（神経芽細胞腫）

neuroblastoma

神経芽腫は^{ふくじん}副腎や交感神経節に発生する腫瘍です。小児悪性腫瘍としては白血病に次いで多く、その大部分は5歳以下の乳幼児に発生します。

まれに5歳を過ぎて発症することや、生まれたばかりの赤ちゃんに発見されることもあります。

■ 診断

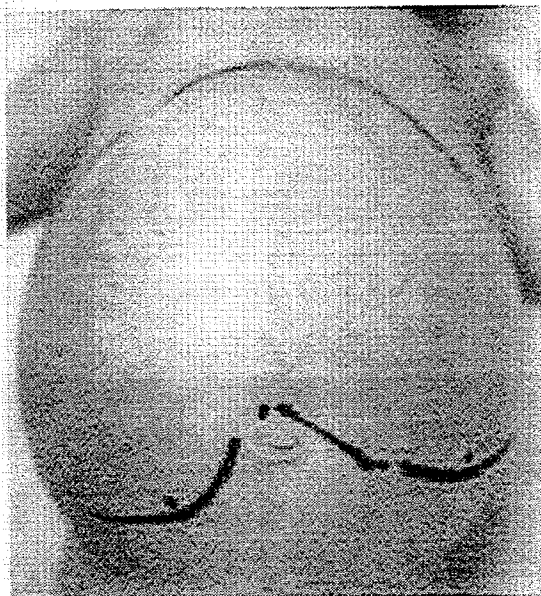
副腎と交感神経節は胎児期の^{しんけいてい}神経堤と呼ばれる共通の組織から発生するため、神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられています。腹部の神経芽腫ではおなかにしこりを触れることが多く、そのほか、転移による多様な症状を呈します（写真9-9）。

* 脊髄の横断症状 脊髄の機能が、その横断面すべてにわたり障害されることです。その横断面以下両側の麻痺、感覚障害、失禁などの膀胱直腸障害が起こります。

診断には尿中のバニリルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA)、血中の神経特異エノラーゼ (NSE) などの腫瘍マーカーを測定し、病気の進行度を判定するためにCT、MRI撮影 (写真9-10)、骨シンチグラフィ、MIBGシンチグラフィ、¹²⁵I-β-CIT骨髄検査などを行います。

神経芽腫の悪性度は年齢、病気の進行度 (病期)、病理組織、がん遺伝子MYCN (N-myc) 増幅の有無などにより異なるため、治療は悪性度に応じ選択されます。

写真9-9 乳児の神経芽腫



肝臓転移によりおなかが大きくふくらんでいる

写真9-10 MRI検査



白い部分は肝臓内の無数の転移

治療と治療成績

乳児期 (1歳未満) の神経芽腫

乳児期に診断される神経芽腫の多くは悪性度が低く、手術や抗がん薬による化学療法などで95%を超える生存率が得られています。したがって、治療はいずれも必要最小限の内容で、治療後に後遺症を残さないよう注意がはられます。特に乳児期早期の神経芽腫では腫瘍が自然に退縮する (小さくなる) 性質があり、腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝や腎の障害に対する治療が優先されます。

ただし、乳児期の神経芽腫でも骨や遠隔リンパ節などに転移している場合や、がん遺伝子MYCNの増幅のある場合がわずかながら認められます。そのような腫瘍では悪性度が高く、より強力な治療が必要となります。

1歳以降の神経芽腫

1歳以降に発症する神経芽腫では腫瘍が大きく切除不能であったり、診断時にすでに骨やリンパ節などに遠隔転移を認める場合が全体の75%を超え、またMYCNの増幅した腫瘍も30%に認められます。これらの腫瘍では手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植 (骨髄移植や末梢血幹細胞移植) などを組み合わせた積極的な治療が行われます。

しかし、遠隔転移を伴った場合には5年を超える生存率は30%程度で治療成績はいまだに不良です (表9-12)。最近、わが国でも予後不良な神経芽腫に対して臨床試験を行い、有効な治療法を開発する検討が行われています。

一般に進行した神経芽腫では治療が長期に及び、患児や家族の身体的、精神的負担が大きくなります。そのため医師、看護師、薬剤師、栄養士、ソーシャルワーカーなどの医療チームによる治療が重要

表9-12 神経芽腫の治療成績

	病期	治療開始5年後の生存率
乳児 (1歳未満)	病期1、2、3、4S：骨や遠隔リンパ節に転移なし	95%以上
	病期4：骨や遠隔リンパ節に転移あり	70%
	がん遺伝子MYCNの増幅あり	40%
1歳以上	病期1、2	95%以上
	病期3	75%
	病期4：骨や遠隔リンパ節に転移あり	30%

厚生省研究班土田班(2002)

病気の知識
■がん

と考えられています。

■ 集団検査の中止と治療施設の選択

1985年から全国規模で実施された神経芽腫マススクリーニング(集団検査)は、1歳以降に発症する悪性度の高い神経芽腫を有効に早期発見できないとの結論から、2004年に中止されました。スクリーニング検査は希望すれば個別に医療機関(小児外科または小児科)で受けることができますが、小児がんの治療を行う医師はスクリーニング検査よりも、専門的な医療機関で治療を受けることが悪性度の高い神経芽腫を治癒するのに重要であると考えています。小児がんの専門医療機関は小児血液腫瘍医、小児外科医、放射線医、病理医などがそろっている医療機関です。悪性度の高い神経芽腫に対する治療は、このような医療機関でなければなかなか実施が難しいのが現状です。

また近年、各治療法が本当によい治療法であるかどうかの判定が単一の医療機関だけの成績では判断できないため、複数の専門医療機関がグループをつくり、治療法の妥当性や良しあしを検討しています。したがって医療機関を選択する際には、このようなグループに属している医療機関であるかどうかの確認も重要で、そのような医療機関で治療を受けることをおすすめします。神経芽腫では全国神

経芽腫研究グループ(JNBSG)が全国規模の臨床研究を進めており、一定の治療成績が得られる標準的な治療法を提供するしくみが形成されています。

(池田 均)

運動器と皮膚のがん

骨や筋肉などの運動器に生じるがんと、皮膚にみられるがんをまとめてあります。

ほね きんにく 骨と筋肉のがん

sarcoma

骨や筋肉に発生する悪性腫瘍を正式には肉腫と呼びます。そのほか、胃や腸のがんなどが、骨に飛び火した場合は「骨転移がん」として別に扱います。骨と筋肉のがんとは、骨肉腫を中心とする肉腫のことをさします。

腫瘍というと、ほとんどの人たちは「がん」と同じ意味にとってしまいがちですが、実際には直接生命に関係なくゆっくりと増殖していく良性腫瘍と、すみやかに増殖し、周囲の組織を破壊し、さらには遠く離れた重要臓器に転移して生命を脅かす悪性腫瘍(がん)があります。

■ 骨のがんは学齢期に多い

骨に発生する悪性骨腫瘍は、その大半が成長期の年齢、10~20歳代に好発しま

II. 神経芽腫

1. 放射線療法の目的・意義

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で最も発生頻度の高い腫瘍で年間150～200例発生するとされてきたが、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: パニリルマンデル酸), homovanillic acid (HVA: ホモバニリン酸) 定量によるマススクリーニングにてその発生頻度も高まってきた。早期診断がマススクリーニングにて可能となり、1歳以下のマススクリーニング症例では殆ど治癒するようになったが、進行症例の治療成績は相変わらず悪い。化学療法の強化と遅延一期的切除あるいは二期手術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⁾。

2. 病期分類による放射線療法の適応

日本での病期分類は日本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1)。

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、予後良好か予後不良かを明らかにしている臨床病理学的な嶋田分類が用いられている⁴⁾。腫瘍細胞の染色体数が2倍体、MYC-N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。これらの予後因子をもとに低リスク群、中間リス

表1. 神経芽腫国際分類 (INSS)

Stage 1	完全巨視的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良い)。
Stage 2A	不完全巨視的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 2B	完全または不完全巨視的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超える一側性の腫瘍、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線腫瘍。
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)を有する腫瘍で原発部位は問わない。
Stage 4S	原発は(stage 1, 2Aあるいは2B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)。

ク群、高リスク群に分類された治療法が開発されようとしている。

INSS stage 1と、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などの低リスク群に関しては、補助療法を控える方が治療成績が良い⁵⁾。しかし、予後不良因子であるMYC-N遺伝子の増幅が認められる血行転移のあるstage 4の高リスク群には術後放射線療法が必要である。近年、進行病期であっても予後不良因子のない中間リスク群には、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。

予後不良因子を持つ進行神経芽腫高リスク群の本邦での標準的な治療法は、初診時に生検（開腹生検を含む）を施行し、組織診を行う。これにより嶋田病理組織分類⁴⁾、MYC-N遺伝子などの予後因子が調べられる。シスプラチンを含む強力な化学療法を行うことにより腫瘍の縮小を図る。導入化学療法3～4回にて全摘可能となることが多く、原発巣の遅延一期的切除あるいは二期手術がリンパ節郭清術とともに行われる。術中照射あるいは術後照射を局所療法として採用することにより局所制御率が高まっている。最終治療として、幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を行うことにより、骨転移部も術前・術後化学療法に併せての20Gy照射にて制御可能となり、治療成績が悲惨であった進行神経芽腫でも治療を得るようになった^{6, 7)}。

3. 放射線治療計画

1) 標的体積

GTV：手術前（初診時）CTにて認められた原発巣、リンパ節転移巣。骨髄破壊的化学療法においては導入化学療法後の縮小した原発巣と初診時より認められているリンパ節転移領域。

CTV：GTVにマージンをとってCTV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手術が主流である現在、術者による腫瘍浸潤範囲の情報に基づく必要がある。リンパ節転移には注意が必要である。腹腔内原発の時、横隔膜脚を越えて連続的に後縦隔リンパ節転移を来すことが多く、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。初診時所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域が全て照射野に含まれるようにする。

PTV：CTVに呼吸移動（インターナルマージン）や固定精度などを考慮して設定する。

2) 二次元治療計画

術後照射あるいは術中照射では術者の見解が重要である。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二門照射が適応となる。

4. 放射線治療

1) 照射法

術後照射においては、照射野はリンパ節転移範囲とともに局所再発を来す危険性の

ある腫瘍床を十分に含み、側弯症予防のため脊椎の全幅を十分に含む。

2) 線量分割

1日線量1.8~2Gy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/2~3週間は必要となる。2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/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幹細胞移植においては年齢にかかわらず20Gy/2~3週間(肉眼的残存腫瘍には10Gyブースト照射)となる⁷⁾。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6MeV10~12Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている^{2, 3)}。

新生児期に腹部膨満で見つかる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、緊急放射線治療が適応となる。1日1回1Gyを照射し、総線量5Gyで肝は縮小し、緊急事態を脱することがある。stage 4S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、全ての肝転移が照射野内に入る必要はなく、一時的な救命処置で良い。

3) 併用療法

放射線治療の適応となる進行神経芽腫には、化学療法が必ず併用されている。術前化学療法が行われ、遅延一期的切除あるいは二期手術にて腫瘍全摘が行われ、更に術直後からの化学療法も重要とされている。そこで、術後照射を施行するには化学療法の軽減を考慮すると腫瘍コントロールが難しいと考えられているので、骨髄抑制のコントロールに注意が必要となる。また、高リスク群では化学療法の強化が必要で、幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を最終治療手段とする。

5. 標準的な治療成績

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、マスキリング症例97.4%、マスキリング症例以外60.9%である⁸⁾。

6. 合併症

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NSD800ret以下(分割線量16Gy/8回に相当)、1歳から2歳までは900ret以下(20Gy/10回に相当)、2歳以上では1000ret以下(24Gy/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⁹⁾。また、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^{10, 11)}。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。

7. 参考文献

- 1) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9 : 789-795, 1991.
- 2) 正木英一. 特集 神経芽腫治療の進歩と問題点—症例から学んだ教訓を中心として— 進行神経芽腫における術中照射療法. *小児外科* 27 : 557-563, 1995.
- 3) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 985-992, 2000.
- 4) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86 : 364-372, 1999.
- 5) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies : a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol* 14 : 2504-2510, 1996.
- 6) 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* 341 : 1165-1173, 1999.
- 7) 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* 100 : 1268-1275, 2004.
- 8) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 35 : 716-738, 1999.
- 9) Tefft M. Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol* 6 (Radiation effect and tolerance, normal tissue) : 289-311, 1972.
- 10) Mayfield JK. Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am* 10 : 829-844, 1979.
- 11) Gonzalez DG, Breur K. Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 9 : 841-846, 1983.

(国立成育医療センター放射線治療科 正木英一)

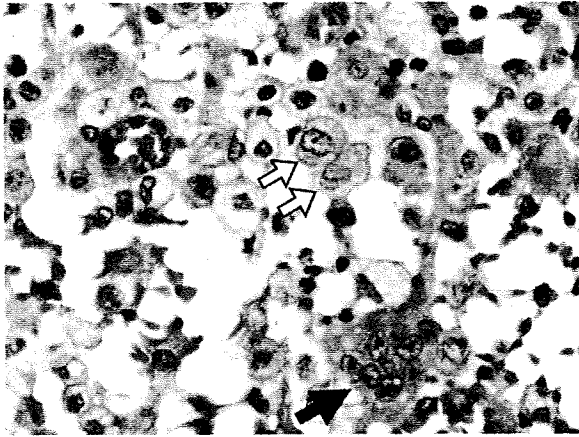


写真 4 - C ③ ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の組織像

白矢印：典型的なランゲルハンス細胞。

黒矢印：多核巨細胞。

トレキセート[®]、プレドニゾロン（プレドニン[®]、プレドニゾロン[®]）などの多剤併用療法] を 6～12 カ月間行うことが多い。日本では日本 LCH 研究会による JLSG-96/02 治療研究が行われ、良好な成績が出ている⁶⁾。MS 型で治療に反応せず急速に進行する例に対しては造血幹細胞移植が行われる⁹⁾。放射線治療は特殊な場合（圧迫の解除が緊急に必要な oncologic emergency のようなとき）を除き行われない。手術療法も根治療法を目的としては行われない。

8 経過と予後

造血器・肝脾・肺に浸潤がある例の生命予後は不良で、これらをリスク臓器とよぶ。リスク臓器浸潤があり、初期治療に反応不良の例の生命予後はきわめて不良で、半数は 1 年以内に死亡する。それ以外の例の生命予後は良好であるが、SS-m 型の 1/3、MS 型の 1/2 の例は再燃する。再燃例には以下のような後遺症が生じることが多い¹⁰⁾。

視床下部-下垂体病変による、抗利尿ホルモンや成長ホルモンなどの分泌障害は非可逆的で、尿崩症や成長障害が生じる。尿崩症に対しては抗利尿ホルモンの点鼻治療が必要である。眼窩や副鼻腔・中耳・乳突蜂巣・前中頭蓋底などに病変がある例は尿崩症の発症頻度が高く、これらは中枢神経 (central nervous system ; CNS) リスク病変とよばれる。

長期の経過中に中枢神経変性病変をきたすことが

あり、特に CNS リスク病変のある例は注意を要する。頭部 MRI で、小脳や大脳基底核の左右対称の病変が特徴的である。小脳失調や不随意運動、嚥下障害、性格変化、痴呆などの多彩な症状が次第に出現し、非可逆的に進行する。

骨病変による病的骨折や側彎症、下肢長差などの整形外科的異常も多い。

抗がん剤治療（主にエトポシド）による急性骨髄性白血病などの二次がんの発生が報告されている。

■ 文 献

- 1) 河敬世：血球貪食症候群とは。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 1-8, 2008.
- 2) 石井榮一：血球貪食症候群の分類と頻度。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 9-15, 2008.
- 3) 大賀正一：原発性血球貪食症候群。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 109-115, 2008.
- 4) 今宿晋作：血球貪食症候群の診断基準：小児。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 70-78, 2008.
- 5) 今宿晋作：血球貪食症候群の治療。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 79-85, 2008.
- 6) 森本哲：Langerhans cell histiocytosis をめぐる最新の知見。小児科臨床 58 : 1807-1819, 2005.
- 7) 徳田桐子，他：ランゲルハンス細胞組織球症の分子生物学。小児外科 39 : 1380-1384, 2007.
- 8) 富田聡子，他：Langerhans cell histiocytosis。皮膚病診療 25 : 323-326, 2003.
- 9) 工藤寿子：難治性ランゲルハンス細胞組織球症の治療：造血幹細胞移植を中心に。日小児血液会誌 21 : 281-288, 2007.
- 10) 石田也寸志：ランゲルハンス細胞組織球症の晩期合併症と関連腫瘍。日小児血液会誌 21 : 289-295, 2007.

(早川貴裕，増澤垂紀，森本 哲)

D 神経芽腫 neuroblastoma

概説・疫学

神経芽腫は副腎髄質および交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病、脳腫瘍に次いで多い。日本では年間 150～200 人程度の発生があるといわれ、その大部分は 5 歳以下の乳幼児に発生する。

神経芽腫が発生する副腎髄質と交感神経節はいずれも外胚葉由来の神経堤から発生するため、神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられている (図 4 - D ①)。神経芽腫の約 50% は副腎に発生し、その他、腹部と縦隔の交感神経組織に好発する (図 4 - D ②)¹⁾。

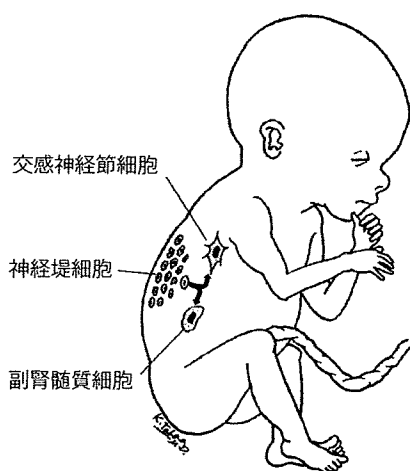


図 4-D ① 神経芽腫の発生母地

副腎髄質と交感神経節に分化する神経堤由来の細胞から神経芽腫が発生すると考えられている。

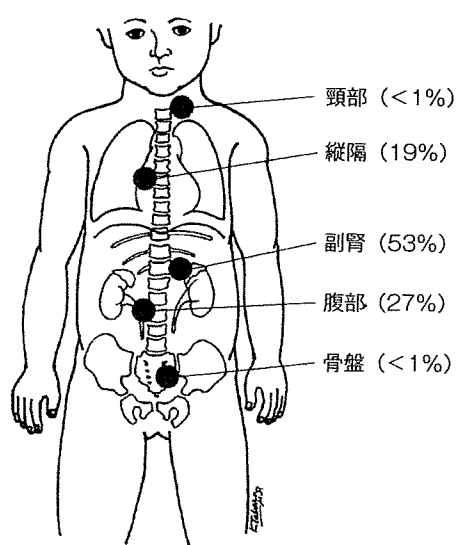


図 4-D ② 神経芽腫の発生部位

発生要因

神経芽腫の発生要因や発生原因についてはほとんど知られていない。しかし家族性に発生する神経芽腫や、ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung disease) や先天性中枢性低換気症候群に合併する神経芽腫 (いずれもきわめてまれ) では生殖細胞の遺伝子異常が関与するとの報告がある。

わが国では 1985 年から全国的に乳児期の神経芽腫マススクリーニングが実施され、1 歳未満の乳児神経芽腫が著明に増加した。一方、マススクリーニングで異常なしと判定されても 1 歳を過ぎてから転移を伴う進行神経芽腫を発症する例が認められ、1 歳以降の進行例については減少や死亡率の低下を実証することができなかった²⁾。この結果、マススクリーニングは有効性を明らかにすることができず 2004 年に中止されたが、神経芽腫の性質や自然経過などについては数多くの知見が得られた。すなわち新生児期や乳児期の神経芽腫の多くは自然に消失 (退縮) したり、良性の神経節腫に変化 (分化) する可能性のある悪性度の低い腫瘍であると理解されるようになった。また乳児期の神経芽腫から 1 歳以降の悪性例に進行することはむしろ少なく、マススクリーニング実施の根拠となる仮説が否定される結果となった。乳児期の神経芽腫と乳児期以降の進行神経芽腫との間には、腫瘍化や悪性化に関連する遺伝子異常の根本的な違いがあると考えられている。

症状・検査所見

マススクリーニングが全国的に実施されていた時代には多数の神経芽腫が無症状で発見されたが、マススクリーニングの中止後も胎児超音波検査や他疾患の検査を目的とした胸部 X 線検査や腹部超音波検査などで偶然、無症状で発見される例がある。このような症例には治療を必要としない症例が含まれることも事実である (写真 4-D ①)。

しかし神経芽腫は通常、腫瘍の増大や転移に伴う症状で発見されることが多い。副腎や腹部原発の神経芽腫では硬い腫瘍を腹部に触知し、その他、眼窩転移 (眼窩周囲の骨転移) による眼球突出や眼周囲の出血斑 (写真 4-D ②)、椎体や四肢骨の転移に伴う疼痛、肝転移による腹部の膨大 (写真 4-D ③) や呼吸障害などの症状を呈する。まれに小脳性運動失調や下痢を症状とすることもある。縦隔や腹部 (後腹膜) の神経芽腫が脊椎管内へ進展した場合、その形からダンベル型とよばれ、下肢麻痺や直腸膀胱障害などの原因になる (図 4-D ④)。進行例では顔面蒼白、貧血、食思不振、るいそう (やせ) などの症状を呈する³⁾。

神経芽腫の腫瘍マーカーとしては、尿中のバニリルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA) や血中の神経特異エノラーゼ (NSE) が診断や治療経過のモニターに有用である。特に VMA、HVA は神経芽腫が産生するカテコラミン代謝系物

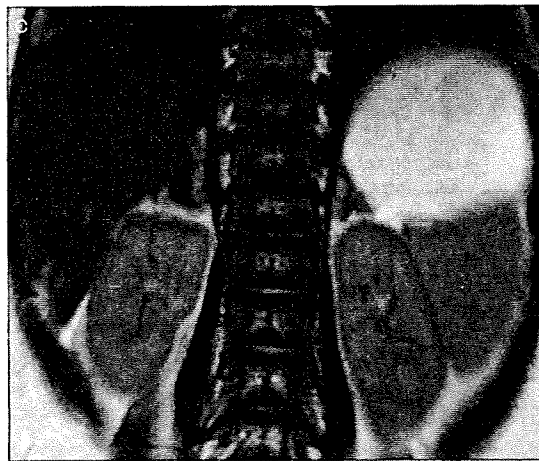
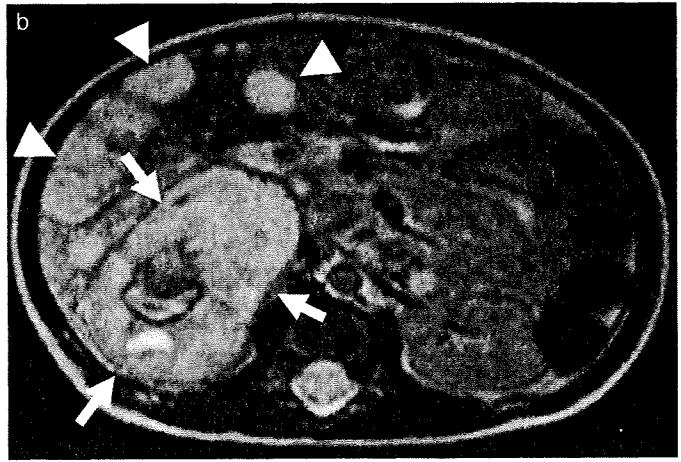
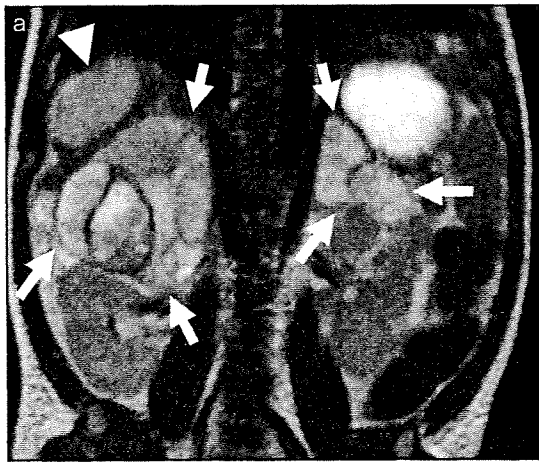


写真 4-D ① 神経芽腫の自然退縮

a・b: 胎児超音波検査で発見された両側副腎神経芽腫の出生直後のMRI。副腎原発巣(矢印)と肝転移巣(矢頭)
 c: 生後6カ月のMRI。無治療で腫瘍はほぼ消失している。

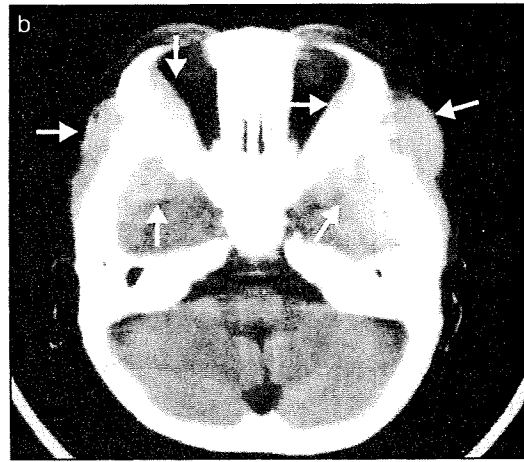
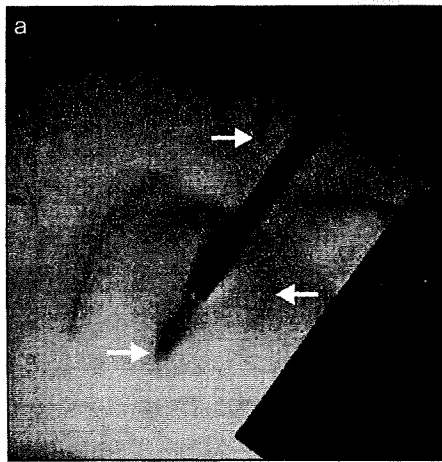


写真 4-D ② 神経芽腫の眼窩転移

a: 両側眼球の突出と眼周囲の出血斑
 b: CTで眼窩周囲骨への転移を認める。

(池田均: 小児科診療 71: 670, 2008 より引用)

質(ドーパ、ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン)の尿中代謝物で、神経芽腫の80%の症例で高値を示す。NSEは神経細胞に存在する解糖系の酵素で、進行例では100 ng/mL以上の高値を呈

することもあるが、腎芽腫などでもわずかに高値になることがある。

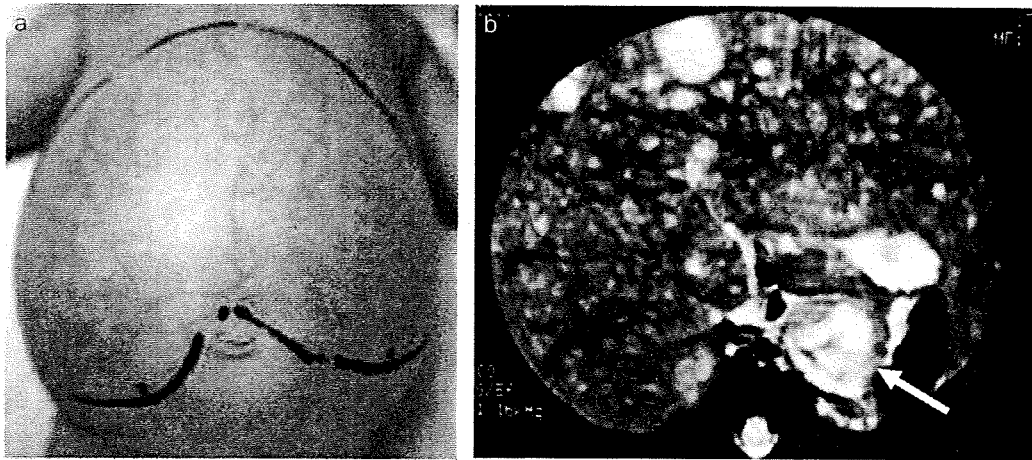


写真 4 - D ③ 病期 4S の神経芽腫

a: 肝転移による腹部の著明な膨大を認める。

b: MRI では左副腎の原発巣 (矢印) と無数の肝転移が描出されている。

(池田均: 獨協医学会誌 32: 256, 2005 より引用)

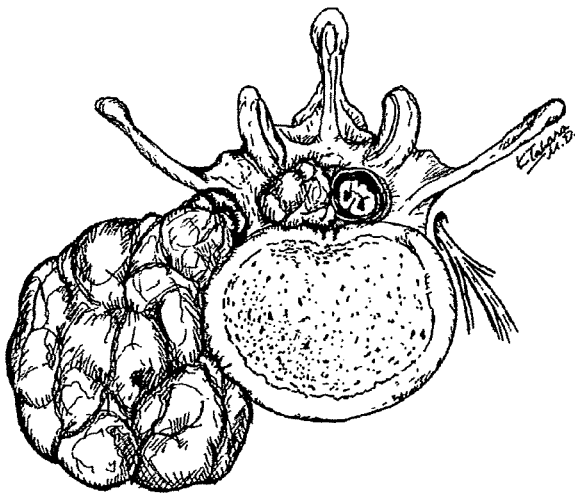


図 4 - D ③ 神経芽腫の椎管内進展 (ダンベル型)
傍椎体の腫瘍が椎間孔から椎管内へ進展し、脊髄を圧迫している。

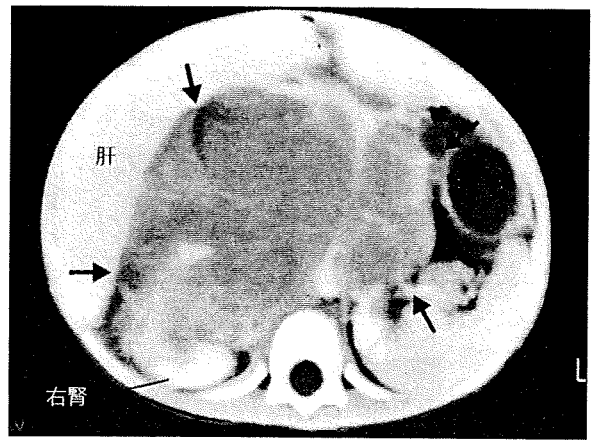


写真 4 - D ④ 右副腎神経芽腫の CT 像

巨大な腫瘍が腹部の血管を取り囲み、肝や腎を圧排している (矢印で囲んだ部分が腫瘍)。

(池田均: 小児科診療 71: 670, 2008 より引用)

診断

神経芽腫は超音波検査, CT, MRI などにより微細な顆粒状石灰化や出血, 壊死などを伴う内部の不均一な充実性腫瘍として描出される (写真 4 - D ④)。これらの検査では周囲への浸潤やリンパ節転移の有無, さらに遠隔リンパ節転移, 肝転移, 椎管内進展の有無などを診断する。 ^{123}I -MIBG シンチグラフィはカテコラミン代謝系を有する臓器に集積するため, 神経芽腫と褐色細胞腫で陽性になる (写真 4 - D ⑤)。また $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィは骨代謝の盛んな部位に集積し, 骨転移巣を描出す

ることができる。両者の併用により骨転移と骨髄転移を区別することも可能である⁴⁾。

神経芽腫の診断には腫瘍マーカーの測定と画像診断が欠かせないが, 確定診断は腫瘍の組織学的診断による。治療の開始前に少なくとも腫瘍の生検を行い, 病理組織学的診断とともに染色体や遺伝子などの分子生物学的特性の検査も併せて行う。骨髄転移の診断には骨髄採取が必須で, 原発巣の組織採取が困難な場合には, 骨髄やリンパ節転移巣の組織診断により確定診断が行われる。

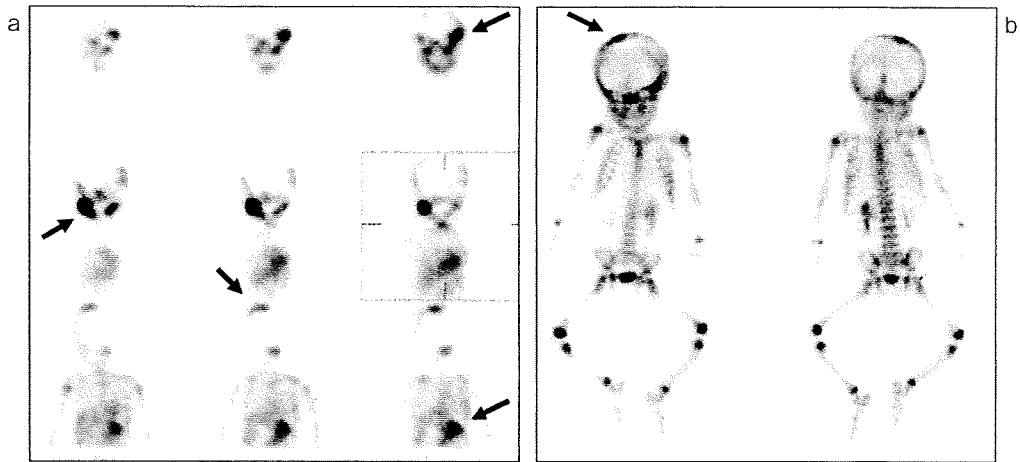


写真 4-D ⑤ 多発転移を伴う神経芽腫

a: ^{123}I -MIBG シンチグラフィでは左副腎原発巣のほか、頭頂部、左側頭部、右上顎部に集積を認める (矢印)。
 b: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィでは頭頂部に集積があり、同部は骨転移であることがわかる。

表 4-D ① 神経芽腫の国際病理組織分類 (INPC 分類)

1. 神経芽腫 (neuroblastoma)
 - a) 未分化型 (undifferentiated)
 - b) 低分化型 (poorly differentiated)
 - c) 分化傾向型 (differentiating)
2. 神経節芽腫, 混在型 (ganglioneuroblastoma, intermixed)
3. 神経節腫 (ganglioneuroma)
 - a) 成熟傾向型 (maturing)
 - b) 成熟型 (mature)
4. 神経節芽腫, 結節型 (ganglioneuroblastoma, nodular)

分類

治療は病理組織学的診断と病期を決定した後に開始される。わが国では国際比較を可能にする目的で、国際病理組織分類 (表 4-D ①) と国際病期分類 (表 4-D ②) が用いられている。

① 病理組織分類

病理組織分類は神経芽腫群腫瘍の分類で、広く神経芽腫、神経節芽腫、および神経節腫が含まれる⁵⁾。このうち一般に神経芽腫とよばれるのは病理組織分類の神経芽腫と神経節芽腫で、両者が悪性腫瘍として治療の対象になる。病理組織診断は腫瘍の悪性度の判定にも重要で、上記の分類に腫瘍細胞の核崩壊像と核分裂像、および患者の年齢などを加味し、予後良好型と予後不良型の神経芽腫に分類する。

表 4-D ② 神経芽腫の国際病期分類 (INSS 分類)

1. 原発部位に限局し、肉眼的に完全摘除されている。組織学的には腫瘍遺残があってもよい。リンパ節は、腫瘍に接し一塊に切除されたリンパ節を除き、同側のリンパ節に転移を認めない。
- 2A. 限局性の腫瘍で、肉眼的に不完全摘除。リンパ節は 1. と同様。
- 2B. 限局性の腫瘍で、完全または不完全摘除。腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移がある。
3. 片側性の腫瘍だが摘除不能で正中線 (椎体対側縁) を越えている。あるいは片側性の腫瘍だが対側のリンパ節に転移がある。あるいは正中部の腫瘍で、両側に浸潤または両側のリンパ節に転移がある。
4. 遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚、その他の臓器に転移がある (病期 4S 以外)。
- 4S. 限局性の腫瘍 (病期 1, 2A, 2B に相当) で、転移が皮膚、肝、骨髄 (骨髄有核細胞の 10% 未満) に限られている。ただし年齢は 1 歳未満。

② 病期分類

神経芽腫の病期分類は腫瘍の広がり (進展度) と手術の結果 (摘除の完全性とリンパ節転移の有無) を加味した分類で、病期はその後の治療方針の決定に欠かせない。他のがんでは遠隔転移を伴う病期 4 は一般に予後不良であるが、神経芽腫の病期 4S は転移が皮膚、肝、骨髄に限られるもので、自然退縮の可能性があり、多くは予後良好という特徴がある。

予後因子

神経芽腫にはさまざまな予後因子が知られている (表 4-D ③)。年齢、病期、組織、腫瘍マーカー、

表 4 - D ③ 神経芽腫の予後因子

因子	予 後	
	良 好	不 良
年 齢	<1 歳または 1 歳 6 カ月	≥1 歳または 1 歳 6 カ月
病 期	1, 2, 4S	3, 4
組 織	良好型	不良型
血中 NSE (神経特異エノラーゼ)	<100 ng/mL	≥100 ng/mL
MYCN の増幅	なし	あり
DNA 量	異数倍体, 高 2 倍体	2 倍体, 4 倍体
1 番染色体短腕の欠失 (1p-)	なし	あり
11 番染色体長腕の欠失 (11q-)	なし	あり
17 番染色体長腕の増加 (17q+)	なし	あり

(池田均：獨協医学会誌 32：256, 2005 より一部改変)

腫瘍の染色体や遺伝子の異常などで、特に年齢、病期、がん遺伝子 MYCN の増幅はリスク分類と治療方針の決定に重要である。MYCN の増幅は神経芽腫の 30～40% にみられ、正常の 10 倍 (10 コピー) 以上の増幅は予後不良因子である。

現在、神経芽腫は予後因子の組み合わせにより低リスク、中間リスク、高リスクの 3 群に分類され、リスクに応じた治療が行われる。

治 療

低リスク神経芽腫の治療成績は良好で、中間リスクにおいても比較的良好な治療成績が得られている。したがって低リスク、中間リスクの神経芽腫では治療による合併症や晩期合併症を避けるように治療することが重要である。1 歳未満の病期 1～3 の神経芽腫では、MYCN 増幅などの予後不良因子がなければ、摘出術と比較的弱い化学療法の組み合わせで治療が行われる。腫瘍が完全に摘除されていれば化学療法は省略できる。また乳児期の神経芽腫は自然退縮や神経節腫への分化を期待できるため、臓器や大血管を合併切除するような手術は避け、腫瘍が残っていても化学療法は最小限にとどめる。特に自然退縮の可能性が高い病期 4S では腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝、腎などの臓器障害に対する治療を優先する。ただし骨や遠隔リンパ節に転移がある場合や、MYCN の増幅例 (乳児例の 2～3%) では進行例に準じて治療を行う。

一方、高リスク神経芽腫では外科療法、化学療法、

表 4 - D ④ 神経芽腫の治療成績

年 齢	病 期	5 年生存率
<1 歳	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	MYCN 増幅あり	40%
≥1 歳	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

(池田均：獨協医学会誌 32：257, 2005 より引用)

放射線療法、さらに造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法などを組み合わせた強力な治療が行われる。わが国では 1980 年代の中頃より神経芽腫のグループ研究が実施され、シクロホスファミド (エンドキサン[®])、ピラルビシン (テラルビシン[®]、ピノルビン[®])、エトポシド (ベプシド[®]、ラステット[®])、シスプラチン (ランダ[®]、プリプラチン[®]) などの多剤併用療法を中心とする集学的治療が大きく進歩した。外科療法については先に化学療法を行った後に縮小した腫瘍を摘除し、リンパ節は転移の有無の検索にとどめるのが一般的である。放射線療法は外照射や術中照射が用いられ、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法は高リスク神経芽腫の治療に重要な役割を演じる。

治療成績

神経芽腫の治療成績はグループ研究の開始後に大きく向上し、わが国の治療成績は欧米における治療成績と大差がない (表 4 - D ④)。低リスクの神経