

芽腫では5年生存率が95%以上、中間リスクでは70～75%であり、高リスクでも30～40%程度の5年生存率が得られている⁶⁾。しかし高リスク神経芽腫の治療成績は、欧米とわが国のいずれにおいても1990年代以降、際立った改善はみられていない。

フォローアップと晩期合併症

治療開始後少なくとも5年間は再発の可能性を念頭に慎重なフォローアップを行う。特に最初の2年間は1カ月に1回、尿中VMA, HVA, 血中NSEなどの腫瘍マーカーを測定し、超音波検査で腹部の再発の有無をチェックする。胸部X線は3カ月に1回程度の撮影とし、随時、CT, MRI, ¹²³I-MIBGシンチグラフィなどを行う。2年を経過した後は腫瘍マーカーの測定を1～3カ月に1回程度とし、画像検査は必要な際実施する。

治療直後のフォローアップの目的は再発の早期発見であるが、治療後の経過年数とともに晩期合併症の診断と治療が大きな比重を占めるようになる。晩期合併症には手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法など、すべての治療により一定期間の経過後に発生するすべての障害(合併症)が含まれる。特に放射線療法や超大量化学療法では成長障害、臓器障害、内分泌障害、神経障害、心理的後遺症など、治療後の成長や社会生活に多大な影響を及ぼす合併症を引き起こす可能性がある。したがって、それぞれの障害に関連する専門医と緊密に連携し、晩期合併症を早期に発見し対処することが求められる。近年、小児がんの治療成績の向上とともに晩期合併症に対する長期のフォローアップと小児がん経験者の生活の質を保つことの重要性が強調されている。

■ 文献

- 1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍，2007年登録症例の全国集計結果の報告；I 神経芽腫群腫瘍。日小外会誌 45：92-102, 2009.
- 2) 池田均：18カ月マスキングの問題点。小児外科 40：1079-1082, 2008.
- 3) 池田均：腹部固形腫瘍。小児科診療 71：669-674, 2008.
- 4) 正木英一：小児がんの画像診断；アイソトープ診断。赤塚順一，他編，小児がん，医薬ジャーナル社，2000，pp149-160.
- 5) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍組織カラーアトラス（第2巻）；神経芽腫群腫瘍，金原出版，2004，pp6-12.

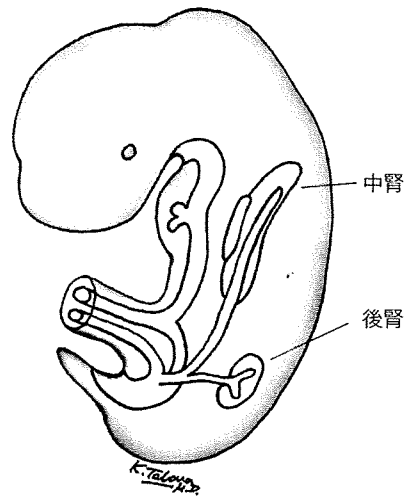


図4-E① 腎の発生

腎は胎生期の後腎から発生する。腎芽腫は後腎芽細胞に由来すると考えられている。

6) Ikeda H, et al : Experience with international neuroblastoma staging system and pathology classification. Br J Cancer 86 : 1110-1116, 2002.

(池田 均)

E 腎芽腫 (ウィルムス腫瘍) nephroblastoma (Wilms tumor)

概説・疫学

腎芽腫(ウィルムス腫瘍, Wilms tumor)は小児期の代表的な腎悪性腫瘍で、腫瘍細胞が組織学的に胎児期の後腎芽細胞に類似していることから、後腎芽細胞に由来する腫瘍と考えられている(図4-E①)。米国では年間500人の新たな患者の発生があり、100万人に対し7.9人の発生頻度で、小児腫瘍の6.3%を占めるとされる。一方、わが国では1年間に50例程度の登録数があり、75%が3歳までに発症する。診断時に両側腎に腫瘍を認める同時性両側性の腎芽腫が全体の5%を占め、腎以外の部位に発生する腎外性腎芽腫もまれにみられる。親子やきょうだいなどで腎芽腫を発症する家族内発症例が1%に認められる。

発生要因

腎芽腫には両側例や家族内発症例があり、他の先天奇形を合併する頻度も高い。したがって、腎芽腫

11

小児がん

Childhood Cancer

Point

- ・小児がんの治療方針はtotal cell killの概念であり、化学療法の全身療法と、局所療法である手術療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療が必須となっている。
- ・一次的切除が不可能なStage IIIとなるような腫瘍において、生検後に化学療法を行うことにより、二期的手術あるいは遅延一期的手術による根治術が可能となる。しかしながら、その後の早期術後照射が適応となる小児がんが多い。
- ・術後照射法は小児がんにおいて、3-D conformal radiotherapy あるいは stereotactic radiotherapyは大線量を必要とする脳腫瘍、横紋筋肉腫などに限られており、通常は対向二門照射が行われる。
- ・小児がんは集学的治療により治療成績が向上しつつあり、全国的な小児がん多施設治療研究が行われている。放射線腫瘍医は、小児腫瘍医、小児外科医、病理医、放射線診断医とともにtumor boardを形成することが必須である。

1. Wilms 腫瘍の治療

小児悪性腎腫瘍には、その90%を占めるWilms腫瘍と、間葉芽腎腫、悪性横紋筋肉腫様腫瘍、腎明細胞肉腫、腎細胞がんがあり、年間約50症例発症し、腹部腫瘍として認められることが多い。

Wilms腫瘍は、米国National Wilms' Tumor Study (NWTs)の無作為化比較試験により、現在では治癒できるものとなった。

NWTsでは、小児腎腫瘍のうち間葉芽腎腫 (mesoblastic nephroma)を除く腎腫瘍を取り扱って

表1 Wilms腫瘍のリスク分類(NWTs)

Low risk	mesoblastic nephroma (間葉芽腎腫)
Intermediate risk	Wilms' tumor
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2 Wilms腫瘍の臨床病期分類(NWTs)

Stage I	腫瘍は腎に限局し、完全摘出できたもの。腎皮膜表面は侵されない、腫瘍破裂なし、切除断端を越えてあきらかな残存腫瘍なし。
Stage II	腫瘍は腎を越えているが、完全摘出できたもの。腫瘍の限局性の進展、血管侵襲、腫瘍生検あるいは側腹部に限局した局所の腫瘍漏出あり、切除断端あるいはそれを越えてあきらかな残存腫瘍なし。
Stage III	腹部に限局した非血行性残存腫瘍あり。腎門部、傍大動脈あるいはそれを越えるリンパ節浸潤あり。腫瘍漏出による腹腔全体の汚染、腫瘍の腹腔播種、手術断端を越えて顕微鏡的あるいは肉眼的な腫瘍進展、重要組織への局所浸潤のため完全切除不能。
Stage IV	Stage III以上の転移(例えば肺、肝、骨、脳転移)
Stage V	診断時、両側性のも

用語解説

●**パルス強化療法**: 従来の化学療法では長期間投与が行われていたが、この入院期間を短縮し、治療効果と同じくするために試みられた、化学療法を強化し、短期間投与する治療法である。Wilms腫瘍予後良好群 Stage IIIで用いられているパルス強化療法レジメン DD-4A 54週は、標準的療法レジメンDD(アクチノマイシンD 0.015 mg/kg/回+ピンクリスチン 1.5 mg/m²/週+ドキシソルピシン 20 mg/m²/回) 66週と同等の治療成績であった。

いたが、横紋筋肉腫様腫瘍の予後が不良なことが明らかになりNWTS治療研究から除外されている。Wilms腫瘍リスク分類(表1)およびNWTS病期分類(表2)が国際的に用いられている。

NWTS-Stage IV (Stage II~IV)では、パルス強化療法[pulse-intensive (single-dose) regimen]による2年無病生存率は89.4%であり、標準的療法[standard (divided-dose) regimen]による90.5%と変わりがなくよい成績であった¹⁾。このため治療期間の短いパルス強化療法を標準的治療法としてNWTS-Vでは採用し、それに準じてわが国でも日本Wilms腫瘍スタディグループが治療研究を開始している。

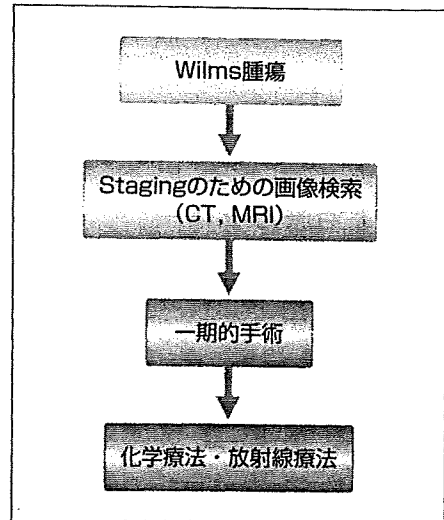


図1 Wilms腫瘍の治療戦略

1 治療戦略

一期的手術の後に、術後化学療法および術後照射が必要となる。術後照射が必要になる症例は、予後良好群のStage III~IV, 退形成腫瘍のStage II~IV, 腎明細胞肉腫の全病期, 横紋筋肉腫様腫瘍のStage III~IVである(図1, 表3)。

表3 Wilms腫瘍の病期別治療方法(NWTS-V)

病期と年齢・予後因子	治療方法		
	手術	術後照射	術後化学療法
Stage I/予後良好群 24ヵ月以下, 腫瘍550g以下		なし	なし
Stage I/予後良好群 24ヵ月以上, 腫瘍550g以上		なし	EE-4A: ACT-D+VCR(18週)
Stage I/未分化型 (focal of diffuse)		なし	EE-4A: ACT-D+VCR(18週)
Stage II/予後良好群	手術	なし	EE-4A: ACT-D+VCR(18週)
Stage III/予後良好群 Stage II-III/未分化型(focal)		10.8 Gy	DD-4A: ACT-D+VCR+DOX(24週)
Stage IV/予後良好群 Stage IV/未分化型(focal)		10.8 Gy	DD-4A: ACT-D+VCR+DOX(24週)
Stage I-III/腎臓明細胞肉腫		10.8 Gy	I: ACT-D+VCR+CPA+VP-16(24週)
Stage II-IV/未分化型(diffuse)		10.8 Gy	I: ACT-D+VCR+CPA+VP-16(24週)

レジメン名	薬剤	用量	スケジュール
EE-4A	ACT-D	0.045 mg/kg/回	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18週 毎週(10回) 12, 15, 18週
	VCR	0.05 mg/kg	
	VCR	0.067 mg/kg	
DD-4A	ACT-D	0.045 mg/kg/回	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18週 毎週(10回) 12, 15, 18, 21, 24週 3, 9週 15, 21週
	VCR	0.05 mg/kg	
	VCR	0.067 mg/kg	
	DOX	1.5 mg/kg	
I	DOX	1.0 mg/kg	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11週 12, 18, 24週 0, 6, 12, 18, 24週 6, 12, 18, 24週 3, 9, 15, 21週 3, 9, 15, 21週
	VCR	0.05 mg/kg	
	VCR	0.067 mg/kg	
	DOX	1.5 mg/kg	
	CPA	14.7 mg/kg/日×3日間	
	CPA	14.7 mg/kg/日×5日間	
	VP-16	3.3 mg/kg/日×5日間	

ACT-D:アクチノマイシンド, VCR:ビンクリスチン, DOX:ドキソルピシン, CPA:シクロホスファミド, VP-16:エトポシド

手術日を術後0日とすると、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。

2 治療方法(表3)

術後照射における肉眼的標的体積(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。計画標的体積(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骨全幅が照射野に入るような前後二門照射野とする(図2)。

線量は、治療線量10.8 Gy/6回、週5日間照射を原則とする(表3)。腹腔全体の腫瘍漏出や腫瘍播種が認められた時は、全腹部照射(横隔膜ドームから閉鎖孔まで。大腿骨頭は遮蔽)とし、1日線量1.5 Gy、総線量10.5 Gyとする。しかし残存腫瘍が大きく局所再発をきたす可能性の高い時には、追加照射10.8 Gyが必要である。

リスク臓器として、残存腎は鉛ブロックで遮蔽するか、1/3以上は14.4 Gy/8回を超えないようにし、また正常肝臓の1/2以上へは19.8 Gy/11回を超えないようにする。18ヵ月以下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。

また、術後早期に化学療法を開始することが必要である。手術日をday0として、day5から予後良好群ではEE-4A、DD-4Aを開始することとなっている(表3)。骨髄抑制として白血球減少が8~14日に起こってくるが、化学療法はできるだけ各クールの開始時期を遅らせないようにする必要がある。シクロホスファミドによる出血性膀胱炎を予防するため、メスナが用いられる。

3 副作用対策

NWTSにおいて、臓器・組織耐容線量を考慮した照射線量が規定されているので、それを遵守する限りにおいて放射線晩期合併症(副作用)は問題とはならない。

2. 神経芽腫の治療

神経芽腫は、交感神経系組織が存在する副腎髄質または傍脊髄部を原発巣とし、幼児期に多く、年間約150症例発生する。

神経芽腫の発生部位は副腎が最も多く、その他は頸部、後縦隔、後腹膜、骨盤腔などの交感神経節である。腹部膨満、顔面蒼白、貧血、食欲不振などを初発症状とし、遠隔転移症状としての眼球突出、眼瞼出血、跛行、骨痛などで発見されることが多い。

神経芽腫はカテコールアミン産生腫瘍であり、その代謝産物としての尿中バニルマンデル酸(vanilmandelic acid: VMA)およびホモバニリン酸(homovanilic acid: HVA)が腫瘍マーカーとして

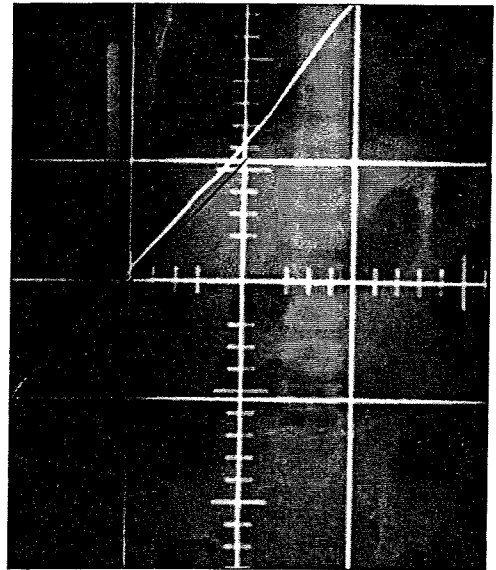


図2 Wilms腫瘍の術後照射野シミュレーション

一期的切除術にて全摘したstageⅢ右腎原発Wilms腫瘍に対する術後照射シミュレーション。初診時腫瘍を含む腎臓全体および椎体骨全幅が、照射野に含まれている必要がある。

用いられている。

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ヵ月乳児検診時のマスキリングにて早期症例が発見されるようになり、1歳以下のマスキリング症例ではほとんど治療するようになった。しかし、この中には自然消滅するものが含まれており、過剰な治療が施されているという欧米の論文が散見されるようになり、マスキリングは中止となった。

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、腫瘍細胞の染色体数が2倍体、*N-myc*遺伝子の増幅、*trkA*遺伝子の低発現、血清(neuron specific enolase : NSE)の高値が予後不良因子となっている。これらの予後不良因子のない群には治療軽減が考えられているが、予後不良因子をもつ進行症例には骨髄破壊の大量化学療法を採用している。

Stagingは、神経芽腫国際病期分類(International Neuroblastoma Staging System : INSS)が世界的に認知されており、 ^{123}I MIBG(metaiodo-benzylguanidine)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(表4, 図3)。

表4 神経芽腫国際病期分類(INSS)

1期	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除。組織学的な腫瘍残存は不問。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない(原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい)。
2A期	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない。
2B期	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない。
3期	切除不能の片側性腫瘍で、正中線(対側椎体縁)を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は不問。または、片側発生の限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生の腫瘍で椎体縁を越えた両側浸潤(切除不能)か、両側リンパ節転移を認める。
4期	いかなる原発腫瘍であるかにかかわらず、遠隔リンパ節、及びまたは、骨、骨髄、肝、皮膚、他の臓器に播種している(4Sは除く)。
4S期	限局性腫瘍(病期1, 2A, 2B)で、播種は皮膚、及びまたは、肝、骨髄に限られる(1歳未満の患者のみ)。骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の10%未満で、それ以上は病期4である。MIBGシンチが行われるならば骨髄への集積は陰性。

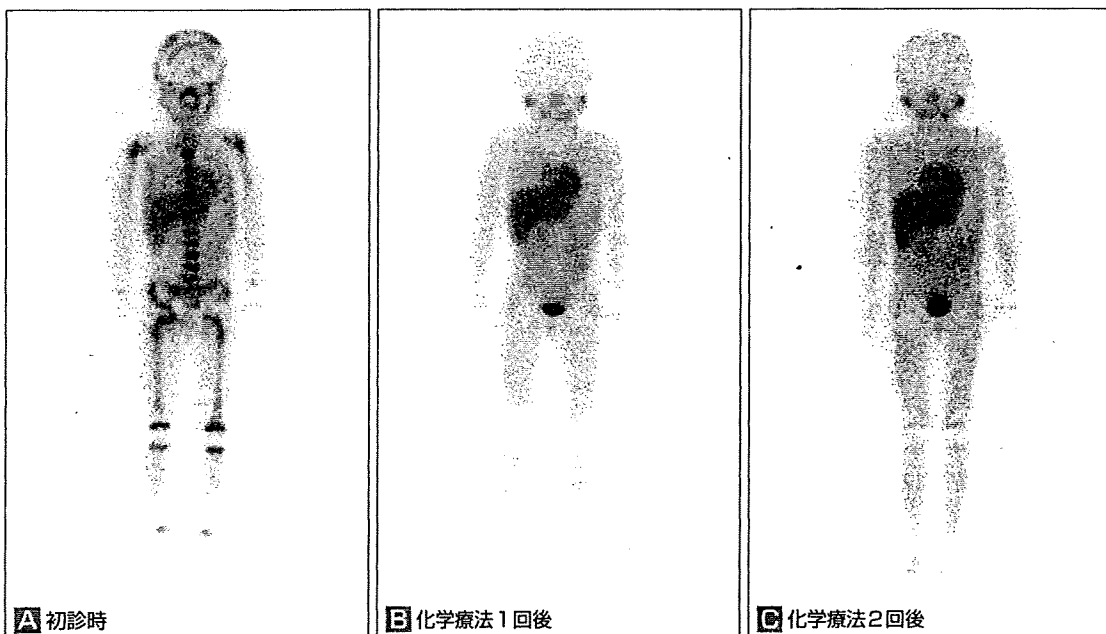


図3 神経芽腫 5歳女児 左副腎原発Stage 4のMIBGシンチグラフィ

^{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髄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), チオテパ+メルファラン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(19.8 Gy/11回)が行われた。

用語解説

●¹²³I MIBGシンチグラフィ：神経芽腫の特異的診断法とされている神経芽腫は、カテコールアミンを産生するfunctional tumorである。¹²³I metaiodo-benzylguanidine (MIBG)は、交感神経遮断薬であるguanidineのアナログであり、ノルエピネフリン再摂取機構を介し、ノルエピネフリン貯蔵顆粒に取り込まれるとされている。

1 治療戦略(図4)

現在、一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略は、寛解導入療法としての化学療法 (neo-adjuvant) を4~5コース行った後、局所療法として二期的手術および局所放射線療法を行い、その後強化した化学療法あるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法 (adjuvant) を行う。

導入化学療法による血液毒性は強いが、普通は血球減少により放射線治療を中断する必要はない。血球数に問題がある場合にも、放射線治療が完遂するまで、小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。

2 治療方法

肉眼的標的体積 (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1.8 Gyで、週5日間照射を原則とする。

導入化学療法後の遅延一期的切除 (delayed primary surgery) あるいは二期的手術が主流で、骨髄破壊的化学療法が行われる現在、CCG-3891 (Children's Cancer Group) 研究では、シスプラチン 60 mg/m² (day1), ドキソルビシン 30 mg/m² (day3), エトポシド 100 mg/m² (day3~6), シクロホスファミド 1,000 mg/m² (day4, 5) の組み合わせによる寛解導入療法を28日ごとに5サイクルを行う方法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、術後照射線量20 Gyを採用している。骨転移部も化学療法にあわせての20 Gyにて制御可能である²⁾。

この先行研究として、1985年に澤口が寛解導入療法 (JANB-85-A1) を世界に先駆けて開発し、シ

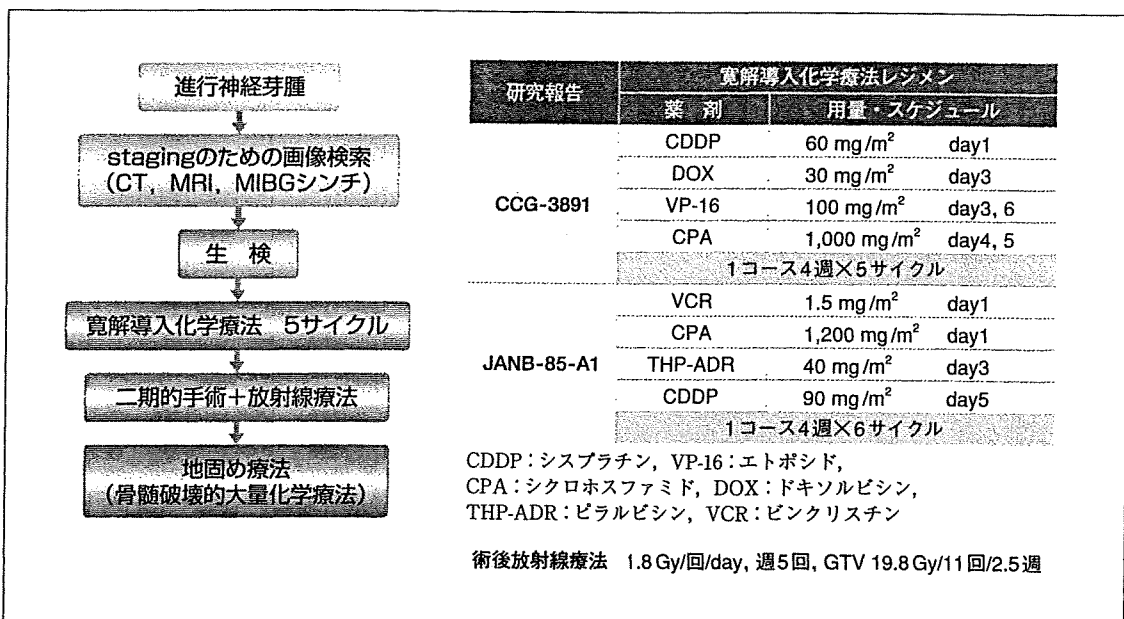


図4 進行神経芽腫の治療戦略

クロホスファミド1,200 mg/m², ビンクリスチン1.5 mg/m², ピラルビシン40 mg/m², シスプラチン90 mg/m²という寛解導入化学療法を28日ごとに6サイクル行うことにより, 治療成績の向上が認められた³⁾ (図4).

3 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

全身的な微小転移巣, 特に骨・骨髄転移の根絶を期待して, すなわちtotal cell killとして大量化学療法を行うが, その際に造血幹細胞サルベージ療法としての造血幹細胞移植があり, 自家移植と同種移植とがある. 自家移植に用いる造血幹細胞は, 骨髄あるいは末梢血幹細胞から採取している. 同種移植においては, ドナー由来の免疫担当細胞がレシピエント体内に残存するがん細胞に対して免疫反応を起こす「同種免疫反応による抗腫瘍効果」も期待できる.

CCG-3891研究において, 骨髄破壊的大量化学療法群と強化した非骨髄破壊的化学療法群の比較が行われ, 非骨髄破壊的化学療法群の3年無イベント生存期間(event-free survival; EFS)が22±4%であったのに対し, 骨髄破壊的大量化学療法群では34±4%と有意に優れていた²⁾. これらの結果より, 後続の臨床研究では, 進行神経芽腫において骨髄破壊的大量化学療法が地固め療法として採用されている.



用語解説

● **骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法**: 導入化学療法などの従来の化学療法では, 骨髄障害のために, がん細胞を根絶するまでの化学療法を強化できなかった. この骨髄障害を問題としない, total cell killを狙った地固め療法として, 造血幹細胞移植を前提とした大量化学療法が開発された.

● **大量化学療法の代表的なレジメン**

例1) チオテパ(TEPA) 200 mg/m²/day + メルファラン(L-PAM) 70 mg/m²/day

例2) MEC療法

	1回量	総投与量
メルファラン(L-PAM)	100 mg/m ²	200 mg/m ²
エトポシド(VP-16)	200 mg/m ²	800 mg/m ²
カルボプラチン(CBDCA)	400 mg/m ²	1,600 mg/m ²

このほかには, シスプラチン+メルファラン+エトポシド, プスルファン+メルファラン, メルファラン+エトポシド+カルボプラチン+ドキシソルピシン, などがある.

4 副作用対策

骨発育障害は6~10 Gyで現れ20 Gyで明らかとなるため, 照射野設定の際, なるべく骨端線を含まないようにする.

3. 横紋筋肉腫の治療

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しやすい. 米国Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)により, 手術後の化学療法と放射線治療の有効性が示された.

横紋筋肉腫は, 将来骨格筋を形成する胎児の中胚葉, または間葉組織に発生する腫瘍であるが, 本来骨格筋のない部位からも発生するもので, 年間60~80例発症している. 発生部位により, 予後

が分かれる。予後良好部位は眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道であり、予後不良部位は膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)となっている。

組織分類による予後では、胎児型 (embryonal type)、ぶどう状肉腫型 (botryoid type) は予後良好であり、染色体転座による PAX3/7-FKHR キメラ遺伝子をもつ胞巣型 (alveolar type) は予後不良である。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 を併せた IRS による予後分析により、リスク分類が行われるようになった(表5, 6, 7)。

1 治療戦略

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⁴⁾。肉眼的残存腫瘍 (clinical group III) の術後照射線量を

表5 横紋筋肉腫の術前Stage分類(IRS pre-treatment TNM staging classification)

Stage	原発部位 (Sites)	原発腫瘍 (T)	大きさ (Size)	領域リンパ節 (N)	遠隔転移 (M)
1	眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜 ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜 ほか	T1 or T2	a b	N1 N1 or N0 or Nx	M0 M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

- ・原発腫瘍 (T) — T1: 原発部位に限局, T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着
- ・大きさ (Size) — a: 最大径で5 cm 以下, b: 最大径で5 cm を越える
- ・領域リンパ節 (N) — N0: リンパ節転移なし, N1: 領域リンパ節に転移あり(画像または身体的所見上), Nx: 転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)
- ・遠隔転移 (M) — M0: なし, M1: あり

表6 横紋筋肉腫の術後Group分類(IRS clinical grouping classification)

Clinical Group	説明
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない (頭頸部を除いてサンプリングまたは廓清により組織学的確認を必要とする)
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし、領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った。即ち、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め、しかも、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるが、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
IV	a. 遠隔転移(肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など)を認める b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種、腹膜(大網)播種を伴う

表7 横紋筋肉腫のリスク分類(IRS-V)

リスク群	組織型	Stage (表5)	Group (表6)
低リスク群	胎児型	1	I, II, III
	胎児型	2, 3	I, II
中間リスク群	胎児型	2, 3	III
	胞巣型	1, 2, 3	I, II, III
高リスク群	胎児型または胞巣型	4	IV

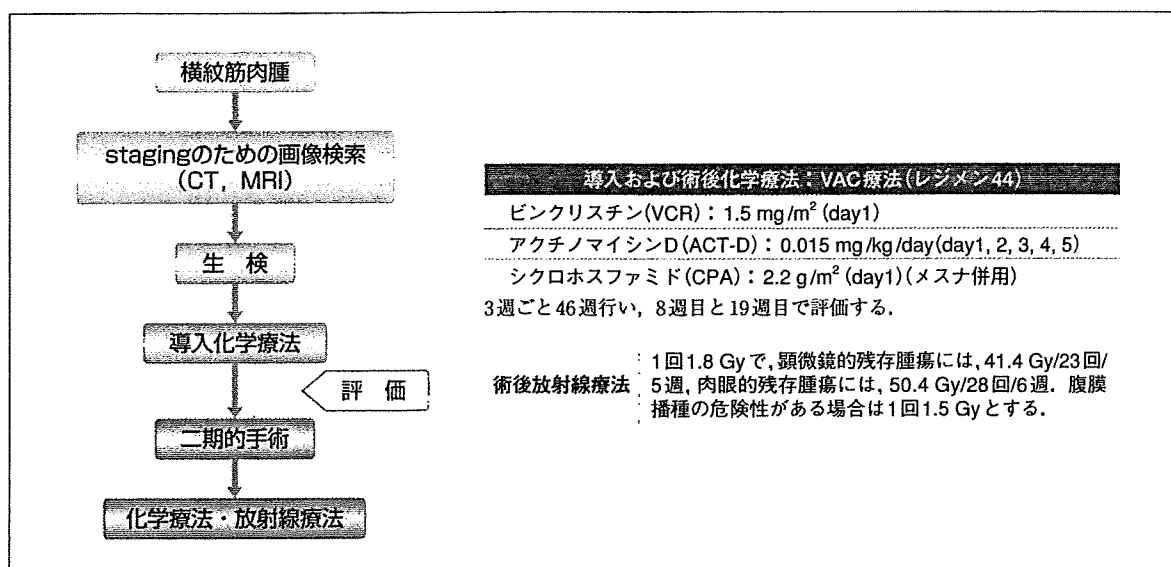


図5 横紋筋肉腫の治療戦略

下げるためと機能温存のために、現在の標準的治療である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、局所療法としての二期的手術および術後放射線治療が必須となっている（図5）。化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療研究がIRS-Vおよび日本横紋筋肉腫治療研究グループで進行している。

2 治療方法

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1回線量1.8 Gyで41.4 Gy/23回/5週、肉眼的残存腫瘍において50.4 Gy/28回/6週照射が標準的であるが、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回線量を1.5 Gyと低くする⁴⁾。なお、正常組織耐容線量を超えないように考慮し、照射野漸減法 (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。

傍髄膜領域あるいは髄膜進展が認められたものに対しては、診断がつき次第、放射線治療を始めるなければならない。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、緊急放射線治療にて不可逆的变化をきたさずにすむ。

3 副作用対策

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）研究では、77%に晩期副作用が発生している⁵⁾。

この晩期副作用の代表的なものとして、身長発育不良、頭頸部変形（組織形成不全あるいは非対称性による）、不良歯列および異常歯、白内障・角膜変化と眼萎縮による視力障害、聴力障害（cisplatinによる影響もある）、学習障害、二次性悪性腫瘍（肉腫、がん、白血病）が認められている。これに対処するため、成長ホルモン投与、形成外科的再建術、補聴器着用などを配慮すべきである。

さらに、化学療法・放射線療法併用であることから二次発がんの標準化発生率が5%前後と高いことを理解し、follow-up体制をとる必要がある⁶⁾。

小児がん治療における他科との連携のポイント

小児がんの放射線治療においては根治線量を投与できないことが多いので、化学療法の補助療法 (adjuvant therapy) ととらえて集学的治療の一翼を担うという考えを持つべきである。したがって、化学療法同時併用となる場合が多いが、骨髄抑制期であっても小児腫瘍医の管理体制を信頼し、split course を置かず、放射線治療を継続することも重要である。

術後照射ではなるべく術後早期に放射線治療を開始することが必要であり、Wilms腫瘍では術後9日以内に放射線治療開始が要求されている。当然、化学療法も術直後からの開始が必要となっており、これは手術による局所再発および遠隔転移リスクを下げるための重要な因子であることを理解していただきたい。

治療のコツ・ポイント

小児においては、検査であろうと放射線治療であろうと、患児の協力が得られることができれば、ほぼこれが達成できたと言われており、そのための環境作りが重要である。筆者の施設では液晶テレビで好きなアニメ映像を見せることにより、2歳以上であれば無鎮静で放射線治療を行っている。この環境に慣れさせるために、模擬照射として数日間をリニアック室で体験してもらっている。家族への甘えが大きい子供にあっては、病棟出棟時より看護師のみと来室してもらっている。

参考文献

- 1) Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., 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*, 16 (1): 237-245, 1998.
- 2) Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med*, 341: 1165-1173, 1999.
- 3) Sawaguchi S., Kaneko M., Uchino J., et al.: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer*, 66: 1879-1887, 1990.
- 4) Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S., et al.: Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24 (24): 3844-3851, 2006.
- 5) Raney R.B., Asmar L., Vassilopoulou-Sellin R., et al.: Late complications of therapy in 213 children with localized, non-orbital 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*, 33 (4): 362-371, 1999.
- 6) Bassal M., Mertens A.C., Taylor L., et al.: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 24: 476-483, 2006.

(正木英一)

神経芽腫

—難治希少疾患への挑戦—

福島 敬*¹ 七野 浩之*² 熊谷 昌明*³[*Jpn J Cancer Chemother* 34(2): 167-174, February, 2007]

Neuroblastoma Trial to Overcome a Rare Malignant Disease: Takashi Fukushima*¹, Hiroyuki Shichino*² and Masaaki Kumagai*³ (*¹Dept. of Pediatrics, Graduate School for Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, *²Dept. of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, *³Division of Hematology, National Center for Child Health and Development)

Summary

Neuroblastoma is one of the main causes of children's deaths in Japan and many developed countries, although it is a rather rare pediatric cancer. Many clinical studies have been carried out and reported. The clinical study system of Japan is much different from the systems of the other countries. In Japan, the main hospitals, where clinical study including clinical trials have been conducted, are not only national centers but also many regional or prefectural centers. Progression-free survival has been achieved in over 80% of low-risk patients, and in about 40% of high-risk patients. These are the same as the outcomes of neuroblastoma patients in European countries and North America. Further clinical studies and translational research should be planned especially regarding high-risk neuroblastomas. **Key words:** Neuroblastoma, Risk factors, Dose density, Supportive care, **Corresponding author:** Takashi Fukushima, Department of Pediatrics, Graduate School for Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi 305-8575, Japan

要旨 小児固形腫瘍の代表である神経芽腫は、希少疾患でもある。小児慢性特定疾患の制度に基づき、国内であればどの地域でも標準以上の診療を提供できるようにという課題を抱えながら研究実績を重ねてきた日本の経緯と、診療施設を集約化した欧米での経緯とでは、あまりにも土台が違う。しかし異なる背景を踏まえながら、お互いの成果を提供し合った結果、日本でも欧米でも低リスク群は80%以上、高リスク群は40%前後の無増悪生存率が達成された。今後の主な課題は高リスク群の治療成績向上である。集学的治療の強化と副作用の回避・軽減という一見相反する課題を同時に達成すべく、種々の工夫がなされている。

はじめに

小児がんはどの病型であっても希少疾患であるが、小児死亡率が十分に低くなった日本および欧米諸国のほとんどにおいて、小児の死亡原因として不慮の事故に次ぐ順位を占める。小児固形腫瘍のなかで、神経芽腫は脳腫瘍に次ぐ頻度である。この神経芽腫を克服するために引き継がれてきた工夫とその成果、今後の課題について述べる。

北米では7,000出生に対し1人の割合、すなわち10.4人/100万人/年の頻度とされる^{1,2)}。この頻度を日本に当

てはめると、マスクリーニングを施行しない場合の神経芽腫の発生数は年間180~200人程度と推測される。発症年齢、病期、発生部位、病理組織学的所見、分子医学的特徴などによって層別化されたなかの低リスク群は、すでに生存率80%以上を達成している。一方で、高リスク群は、化学療法・骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞移植(救援)療法および支持療法の進歩および外科治療や放射線療法などの局所療法の工夫により治療成績の改善がみられるようになったものの、3年無増悪生存割合は20~40%台にとどまり、適切な治療方法の開発をめざして臨床研究が進行中である¹⁾。

*² 日本大学医学部・小児科*³ 国立成育医療センター・血液科

表 1 神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System/INSS)

病期	定義
1	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除。組織学的な腫瘍残存は不問。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない。(原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい)
2 A	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない。
2 B	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない。
3	切除不能の片側性腫瘍で、正中線(対側椎体縁)を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は不問。または、片側発生の限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生の腫瘍で椎体縁を越えた両側浸潤(切除不能)か、両側リンパ節転移を認める。
4	いかなる原発腫瘍であるかに関わらず、遠隔リンパ節、及び/または、骨、骨髄、肝、皮膚、他の臓器に播種している。(4 S は除く)
4 S	限局性腫瘍(病期 1, 2 A, 2 B)で、播種は皮膚、及び/または、肝、骨髄に限られる(1歳未満の患者のみ)。骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の10%未満で、それ以上は病期 4 である。MIBG シンチが行われるならば骨髄への集積は陰性。

I. 神経芽腫の診断

発生部位や尿中カテコラミン排泄量の増加、血清 NSE 高値などから、臨床診断は困難ではないことが多いが、発症時の病理組織診断は必須である。HE 染色でロゼット形成や神経細線維の存在が確認される場合には比較的容易であるが、それ以外の場合には酵素抗体法やフローサイトメトリーによる抗原診断、または特定の腫瘍に特異性の高いキメラ遺伝子や高発現遺伝子を対象とした DNA/RNA 診断を用いて small round cell cancer の鑑別診断が可能になる場合もある³⁾。

II. 病期分類、およびその他のリスク因子

1990 年代以降、国際標準化の必要性から病期分類、病理分類に関してそれぞれ International Neuroblastoma Staging System (INSS, 1987, 1991 の国際会議で決定、表 1)^{4,5)}、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)^{6,7)} の国際的合意が成立した。現在まで、日米欧いずれにおいても INSS 病期および INPC に基づく組織所見の他に、発症年齢、MYCN 増幅の有無、DNA index などいくつかの因子を基にリスク分類がなされてきた。最近の国際会議では、分子医学的所見を大幅に取り入れ、病理組織診断の役割を相対的に減じる方向で新たなリスク分類の検討がなされているという。

III. 治療の層別化

複数のリスク因子によって病期 1, 2 で、MYCN 増幅のないことなど、その他のリスク因子がない場合には低リスク群に分類される。すでにこの群の生存率は 80% 以上に達している。1960 年代以降使用されている James

療法⁸⁾は vincristine と cyclophosphamide との併用療法であり、現在でも低リスク神経芽腫に対する薬物療法の基本骨格である。

一方で病期 3 を主な対象とする中間リスク群には、低リスク群的な要素をもつ症例と、高リスク群的な要素をもつ症例とが混在して含まれ、将来は低リスク群かまたは高リスク群かのどちらかに分類可能かどうかを含めて検討が必要である。

乳児期の病期 4s を除く遠隔転移例、および MYCN の 10 倍(または 4 倍)以上増幅を伴う病期 3 (病期 2 まで含めるといふ意見もある) の例は、高リスク群に分類される。この群に対しては、多剤併用化学療法および自家造血幹細胞移植療法(自家造血幹細胞救済療法)を主体として、外科治療、放射線療法などを併用した集学的治療が行われる。この際には、きめ細かな支持療法が必須である。むしろ中心であるといっても過言ではない。治療の内容またはフェーズにより、または施設により経験則的エビデンスに基づく方法が工夫されている。多施設共同臨床試験の場合を含め、推奨される支持療法のガイドラインを十分に踏まえる必要がある。

IV. 高リスク群神経芽腫に対する治療方針

全国的なマススクリーニング事業休止の後、病期進行例の増加が予想され、高リスク群の治療は最も重要なテーマである。診療上の骨格は下記のとおりである。病期 3, 4 の症例では初回の手術での病巣摘出は困難であり、むしろそれによる侵襲は後の治療継続にとって不利益をもたらすことが多く、診断目的の生検にとどめられる。この際、原発巣内でも複数の組織型が混在している可能性があり、その一部しか採取できないという要素を

表2 寛解導入レジメンと寛解導入率

研究名称	研究期間	n	寛解導入療法レジメン			寛解導入率 (%)	文献
POG-8104-A	1981~1984	70	day 1~7 day 8	CPA DXR	150 mg/m ² /day (po) 35 mg/m ²	21日ごと×5回	59 (35)
POG-8104-B	1981~1984	64	day 1 day 3	CDDP teniposide	90 mg/m ² 100 mg/m ²	21日ごと×5回	64 (35)
CCG 321 P 2	1985~1989	207	day 1 day 3 day 3, 6 day 4, 5	CDDP DXR VP-16 CPA	60 mg/m ² 30 mg/m ² 100 mg/m ² 900 mg/m ²	8日ごと×5~7回	76 (33)
POG-8742-1	1987~1991	111	day 1~5 day 2~4 day 22~28 day 29	CDDP VP-16 CPA DXR	40 mg/m ² 100 mg/m ² 150 mg/m ² /day (po) 35 mg/m ²	42日ごと×5回	77 (30)
POG-8742-2	1987~1991	115	day 1 day 2 day 3~10 day 11	CDDP VP-16 CPA DXR	90 mg/m ² 100 mg/m ² 150 mg/m ² /day (po) 35 mg/m ²	21日ごと×5回	93 (30)
CCG-3891	1991~1996	539	day 1 day 3 day 3, 6 day 4, 5	CDDP DXR VP-16 CPA	60 mg/m ² 30 mg/m ² 100 mg/m ² 900 mg/m ²	28日ごと×5回	78 (34)
JANB-85-A 1	1985~1990	301	day 1 day 1 day 3 day 5	VCR CPA THP-ADR CDDP	1.5 mg/m ² 1,200 mg/m ² 40 mg/m ² 90 mg/m ²	28日ごと×6回	93 (10)

CCG: Children's Cancer Group, JANB: 神経芽腫に対する厚生省がん研究助成金班研究, POG: Pediatric Oncology Group

はらんでいる。寛解導入療法としての化学療法を数コース行った後、局所療法として原発巣摘出術および放射線照射を組み合わせて行う。引き続き、強化した化学療法あるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法を行う^{1,9,10}。再発は以上の集学的治療終了直後から2年以上が多いが、その後も少数ながら4~5年にわたってみられる¹。局所療法の工夫によって原発巣周辺の再発は減少し、骨・骨髄が主な部位となっている。

1. 寛解導入化学療法

1960年代以降の数々の臨床研究¹¹⁻³⁰の結果を踏まえて、神経芽腫に対する寛解導入療法としては、cisplatin, トポイソメラーゼII阻害剤, アントラサイクリン系薬剤, vincristine, cyclophosphamideのうち3~5剤を組み合わせた併用療法が主体である。5~7回程度^{1,9,10}反復し、その間に外科手術や放射線治療を挟むことが多い。日本では厚生省がん研究助成金による班研究として進行神経芽腫に対する研究が行われており、1985年からの澤口重徳班研究(JANB-85研究)で提案されたA1レジメンはcyclophosphamide+vincristine+pirarubicin+cisplatinの4剤併用療法であり、このレジメンを28日ごとに6サイクル行って寛解導入療法とするものであ

る^{9,10,31,32}。それ以後、現在まで引き継がれている班研究(金子道夫班長)でも、上記レジメンの骨格を改変して使用している。一方で北米のChildren's Cancer Group (CCG)-3881研究ではcisplatin+doxorubicin+etoposide+cyclophosphamideの組み合わせによる多剤併用化学療法を行い³³、CCG-3891研究では3881のetoposideとcyclophosphamideとを増量して、さらにifosfamideを加えたレジメンを28日ごとに5サイクルを行った³⁴。代表的なレジメンを表2に示す。

CR, VGPR, PRを寛解と定義した場合の寛解導入率は、北米のPediatric Oncology Group (POG), CCGなどの研究では59~93%^{30,33-35}、ヨーロッパの共同研究European Neuroblastoma Study Group (ENSG)では68~96%³⁶であり、これらと比較して日本では澤口重徳班研究(JANB-85研究)で93%、1991年からの土田嘉昭班研究(JANB-91研究)で92%といずれも良好な寛解導入率である^{9,10,32}。寛解導入率をみると、1985年以降の複数の報告の奏効率に大きな差はない。それぞれの薬剤量は、臨床試験の世代が進むごとに増加傾向にあり、わが国のレジメン開発も同様に増量・強化の方向で進んできた。さらに、近年は化学療法のレジメンそのものの強

表3 MEC (CEM) レジメンにおける各薬剤の用量比較

	金子班	PBSCT 研究会	CCG 3891	COG A 3973	GPOH (SIOP)
Melphalan	200 mg/m ² 2 days	180 mg/m ² 2 days	210 mg/m ² 2 days	210 mg/m ² 3 days	180 mg/m ²
Etoposide	500 mg/m ² 5 days	800 mg/m ² 4 days	640 mg/m ² 4 days	1,352 mg/m ² 4 days	1,200 mg/m ²
Carboplatin	1,500 mg/m ² 5 days	1,600 mg/m ² 4 days	1,000 mg/m ² 4 days	1,700 mg/m ² 4 days	1,500 mg/m ²

MEC療法と一口に表現しても、用量には相当の開きがある。

度を上げるよりも、むしろレジメンを反復する間隔を可能な限り短縮して治療密度を上げることによって治療成績向上をめざすことに比重がおかれている。

この過程で、腎尿管障害や骨髄抑制の遷延と感染症の発生が増加の傾向にある³⁷⁾。また従来は目立たなかった急性心機能障害もクローズアップされる可能性がある³⁸⁾。これらのデータを基に、有効性と安全性のバランスのとれる用量が模索されている。

2. 大量化学療法と自家造血幹細胞移植（自家造血幹細胞救援）療法

高リスク神経芽腫に対する地固め療法として、骨髄破壊の大量化学療法の有効性は、近年行われた CCG による臨床研究^{33,34)}により確認された。以後の治療スケジュールでは、骨髄破壊の大量化学療法が地固め療法として国際的に採用されている。

骨髄破壊の大量化学療法レジメンとして最も多く使用されてきたのは melphalan+etoposide+carboplatin の組み合わせによる MEC (HiMEC) レジメン（北米では CEM レジメン）である。この他に検討されているのは cisplatin+melphalan+etoposide や busulfan+melphalan, thio-TEPA+melphalan, melphalan+etoposide+carboplatin+doxorubicin などである¹⁾。日本では金子班研究以来 MEC が提案されている^{9,10)}が、施設によってはそれ以外のレジメンも採用されている。また、同じ MEC (CEM) の組み合わせでも、non-TBI レジメンを採用している COG-A 3973 研究³⁹⁾や GPOH 研究⁴⁰⁾では etoposide の増量が行われている（表3）。

一方、放射線照射が神経芽腫に対して高い治療効果を示すことはすでに明らかであり¹⁾、1980年代以降、全身放射線照射 (TBI) を併用した骨髄破壊の大量化学療法による自家造血幹細胞救援療法の効果を確認するため、複数の臨床研究が行われた^{33,34,41)}。これらの臨床研究の結果、TBI を併用した大量化学療法レジメンの有効性が示唆されたものの、TBI による急性毒性に加えて、成長障害、内分泌障害、白内障、二次がんなどの晩期毒性も明らかにされ^{34,42)}、短期的な毒性としては、Matthay らの報告

で TBI 群では高度の腎障害は 18%、間質性肺炎が 10%、VOD が 9%にみられている^{34,42)}。TBI を受けた 16 例では 5 年後の身長が -2.0 SD であった⁴²⁾。このような毒性データから、近年は non-TBI レジメンによる骨髄破壊の大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法を採用した治療が工夫されている^{39,40,43)}。

さらに自家造血幹細胞の確保についても工夫が必要な場合がある。一般的な末梢血幹細胞採取（骨髄抑制後の急速回復期にアフエーシスを行う）では十分な細胞数を確保できない poor mobilizer が、特に広範な骨髄浸潤を伴って発症した高リスク例で時に経験される。このような場合には、自家骨髄に切り替えるか、G-CSF 単独投与による幹細胞動員とアフエーシスによって十分な細胞数を獲得可能である⁴⁴⁾。

3. 外科療法

寛解導入療法期間内のどの時期に施行するか、腫瘍をどの程度切除（郭清）するかという二つの課題がある。

外科療法の施行時期については、有効な化学療法が開発される前は診断後速やかに手術が行われていたが、現在では delayed primary surgery が一般的である。すなわち、診断時の進行神経芽腫は周辺への浸潤や遠隔転移があり、完全摘出をめざす意義は乏しく、生検のみ行うべきであるという点については意見が一致している。しかし原発巣摘出術の最適な時期についての統一見解はなく、3~5 コースの間に施行されることが多い。

一方、腫瘍の切除に際して gross total resection (GTR)/complete resection をあくまでもめざすのか、それとも周囲臓器の侵襲を少なくし、それ以後の化学療法または放射線療法の早期開始を優先するために、血管周囲などの少量の遺残腫瘍は許容してもよい (partial resection: PR) かという議論がある。GTR 群のほうが生存率が優れているとする報告⁴⁵⁻⁴⁸⁾、GTR でも PR でも生存率に差を認めないとする報告⁴⁹⁻⁵⁴⁾とがありいまだ結論をみていない。寛解導入化学療法の強化、骨髄破壊の大量化学療法の強化および局所放射線療法の徹底などによる集学的治療を強化することによって、delayed pri-

mary surgery 後の遺残腫瘍量は結果的に少なく、むしろ周囲臓器の侵襲を最小限にすることが全体の治療成績向上に貢献するという仮説を検証する必要があると考えられる。

4. 局所放射線療法

進行神経芽腫に対しては、腫瘍巣に対する術後照射と骨転移部への放射線治療 15~30 Gy を採用することにより局所制御率が高まった⁵¹⁾。

1980年代、大量化学療法を用いない旧来の治療法では、POG staging system C (1歳以上の予後不良群)の化学療法後の手術とその3週間以内の術後照射 (1歳以上2歳までは24 Gy/3週間, 2歳以上は30 Gy/3~4週間)を行うことにより、明らかに予後が改善した⁵⁵⁾。

1990年代に大量化学療法を用いるようになると、術後残存腫瘍および骨転移部へ10 Gy/5分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提としたTBI (12 Gy/6分割)を行うことにより予後がさらに改善された⁵⁶⁾。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射20 Gy以上では局所再発率が10%であった⁵⁷⁾。また、術後照射10 Gyのみでは局所再発率が52%と高く、TBIを10 Gy加えることにより局所再発率が22%と下がることも明らかとなった⁵⁸⁾。

大量化学療法への影響を避けるため、放射線治療は自家造血幹細胞移植療法後に行われることが多い。アメリカのCOG研究では、照射野として化学療法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、腫瘍巣に1 cm マージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾側1.5 cm, 側方1 cm マージンを設けたCTV, さらに0.5 cm マージンを設けたPTVにて21 Gy/14分割 (肉眼的残存腫瘍には9 Gy ブースト照射)を行っている。13-*cis*-retinoic acidによる維持療法を行うと、2年期待局所再発率を7%に抑えることができた⁵⁸⁾。

化学療法を手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では、電子線エネルギー6 MeV 10~12 Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている^{59,60)}。

骨転移巣に対しては、TBI 10 Gyでは転移局所再発率が31%と高いため⁶¹⁾、転移局所へ多分割照射21 Gy/14分割/7日間を行うことで局所再発率を7.7%と下げることが可能となった⁵⁷⁾。

5. 後治療

CCG-3891研究によって、大量化学療法終了後に後治療として13-*cis*-retinoic acidを内服させる無作為割付第III相臨床試験を行い、1歳以上のstage 4の生存率を約10%向上したと報告されている³⁴⁾が、その後の追跡調査結果の報告が待たれる。

V. 日本における高リスク群神経芽腫に対する班研究の成果

厚生省 (後の厚生労働省) の研究助成による班研究として1985年澤口重徳班, 1991年土田嘉昭班, 1998年金子道夫班と受け継がれてきた。これらは臨床試験というより臨床実践的な体制で継続されてきたため、海外の臨床試験の成績と単純には比較できないが、以下にその概要をまとめた。

85年研究 (JANB 85)では、A1レジメンとして cyclophosphamide 1,200 mg/m², vincristine 1.5 mg/m², pirarubicin 40 mg/m², cisplatin 90 mg/m²を提案した。日本小児外科学会分類のstage III, IVにA1療法を行い、寛解導入率は93%, stage IIIの4年生存率75%, stage IVの4年生存率39%と、当時の海外からの報告を大きく上回った³¹⁾。2004年に金子が報告した85年研究の成績では、stage 3の5年 progression free survival (PFS)は75%, stage 4の5年 PFSは32%であった。一部の症例には、TBI併用自家造血幹細胞移植が併用され、その5年生存率は45.6%であった⁶²⁾。

91年研究 (JANB 91)では、cyclophosphamideを1,200 mg/m²×2に、また cisplatinを25 mg/m²×5に増量、vincristineの代わりに etoposide 100mg/m²×5に変更し、pirarubicin 40 mg/m²は引き続き採用したA3レジメンを提示した。またA1療法の vincristineを etoposide 100mg/m²×5に変更したものを new A1 (91A1) レジメンとした。その結果、寛解導入率は92%と好成績であった^{9,10)}。また MYCN増幅例の5年 event free survival (EFS)は、85年研究のA1療法では23.2%であったが、91年研究ではA3療法を行った群では49.0%, new A1療法+自家造血幹細胞移植療法群では37.0%, new A1+非自家造血幹細胞移植療法群は47.0%と改善した^{9,10)}。しかし、MYCN非増幅例の5年 EFSは、85年研究では33.3%, 91年研究でも32.2%と改善はみられなかった。また91年研究では etoposide関連と考えられる二次性白血病/骨髄異形成症候群が発生した¹⁰⁾。

1998年から現在まで行われてきた98年研究では、以下の諸点に変更された。すなわち、1) INSSの病期分類を採用し、2) リスク群を① MYCN非増幅のstage 3, ② MYCN増幅のstage 3およびMYCN非増幅のstage 4 (moderately poor risk group), ③ MYCN増幅のstage 4 (extremely poor risk group)の3群に分けて治療を層別化し、3) 91年研究で採用した etoposideを vincristineに戻した。98年研究の治療成績については現在追跡、集計作業が進行中である。

表 4 1 コースに使用される薬剤の用量の推移 (日米比較)

	1985~		1991~		最新	
	CCG-321 P 2	JANB 85	CCG-3891	JANB 91*	COG-A 3973+	JANB 98*
CDDP	60×1 day	90×1 day	60×1 day	25×5 days	50×4 days	25×5 days
CPA	900×2 days	1,200×1 day	900×2 days	1,200×2 days	2,100×2 days	1,200×2 days
DXR/THP**	30×1 day	40×1 day	30×1 day	40×1 day	25×3 days	40×1 day
VP-16	100×2 days	—	100×2 days	100×5 days	200×3 days	—
VCR	—	1.5×1 day	—	—	0.67×3 days	1.5×1 day

*: いずれも A 3 レジメンの用量, **: THP は JANB のみで使用, 薬剤用量の単位はいずれも mg/m², +: VCR + DXR+CPA 療法と CDDP+VP-16 療法を 3 週ごとに交互投与する。他のレジメンはすべて 28 日ごと。

VI. 高リスク群における治療毒性と支持療法

85 年研究 (澤口班) 157 例の有害事象は, 白血球数が 500/mm³未満に達した例が 52 例 (33%), 血小板輸血を要した例が 105 例 (67%), 軽度の出血性膀胱炎および血尿を来した例が 102 例 (65%), 40 mL/分/m²未満のクレアチニンクリアランスの低下を認めた例が 33 例 (21%), 心電図変化 9 例 (6%), 聴覚障害 2 例 (1%) であった⁶³⁾。

98 年研究の中間報告では, A 3 レジメンの安全性に関する二つの留意点が提起された⁶⁴⁾。一つは 1 コース目の化学療法前後の治療関連死亡で, これは最新の集計によると 168 例中 5 例 (3.0%) であった^{62,64)}。うち 2 例は RS ウイルス感染症が死亡原因で, 化学療法に伴う免疫抑制と因果関係は否定できないものの, 2 例とも治療開始時に呼吸器症状がみられていた。残りの 3 例は, がん性胸膜炎による胸水貯留, アスペルギルス肺炎, DIC の合併による死亡が 1 例, 敗血症性ショック 1 例, 頭蓋内出血 1 例であった^{62,64)}。また, これ以外の治療関連死亡は第 5 コース後の敗血症 1 例のみであった。第 1 コース中の重篤な治療関連毒性対策として, RS ウイルス感染症など小児が日常的に罹患する偶発症を含めて, 総合小児医学的対応をさらに徹底することが必要である。

もう一つの問題点は腎障害であり, クレアチニンクリアランス 70 mL/分/1.73 m²未満となった症例は全体の 30% に上った。腎障害による死亡例はみられなかったが, 7 例がその後の化学療法を減量した⁶²⁾。

腎障害に関しては, cisplatin の用量との関連が示唆される。日米の過去 3 世代の臨床試験において, 寛解導入療法に用いられる各薬剤の用量設定の推移を表 4 に示す。過去二つの試験において, 概して日本のレジメンのほうが高用量であり, 特に cisplatin が高用量であることが目立つ。一方, 最新の COG-A 3973 と JANB 98 A 3 の比較では, 1 レジメンの用量は COG-A 3973 がすべて上回っている。ただし, 総投与量および用量強度で比較すると, cisplatin のみ JANB 98 が約 1.5 倍多いことがわかる。1 レジメンにおける投与量や全コースを通じた総

投与量以外にも, 投与方法 (1 レジメンにおける用量を 1 日で投与するのか 5 日間に分けるのか), レジメンごとの間隔 (投与密度), 腎庇護のための補助療法, 薬物代謝酵素活性の個人差・民族差など複数の因子が関与しているものと考えられ, 今後の課題の一つである。

化学療法レジメンの反復間隔を可能な限り短縮 (治療密度を高める) して治療成績の向上をめざす方針を今後採用することにより, 従来は目立たなかった治療毒性が出現したり, われわれの経験した以上に合併症が重篤化する危惧もある。この治療密度を高めるプロトコルは, 今後の臨床試験で検証されるべきものであるが, 呼吸循環補助療法, 血液浄化療法, (準)無菌室対応などの支持療法をいつでも導入できる体制を整えておくことが必要であると考えられる。

VII. 日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) の発足

従来は, 班研究および国内地域ごとのグループによる臨床研究が主体であったが, 神経芽腫臨床研究を組織立って継続・発展させるために, 2006 年 5 月に日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) が全国組織として発足した。中央病理診断・分子医学的診断システム, 検体センター (千葉県がんセンター研究所および国立成育医療センター研究所), データセンター兼コントロールセンター (国立がんセンター中央病院小児がんデータセンター), 各専門委員会などを備え, 共通の基盤に立った臨床研究およびトランスレーショナルリサーチを合理的・能率的に支援・推進し, 神経芽腫の病態解明および治療法開発を通して社会貢献することを目的としている。初代会長として, 金子道夫 (筑波大学小児外科) が 2006 年 5 月に選出され, 事務局は福島敬 (筑波大学小児科, 電話 029-853-3219, FAX 029-853-3214, tksfksm@md.tsu-kuba.ac.jp) が担当している。

謝辞 ご校閲いただきました筑波大学大学院人間総合科学研究科小児外科学金子道夫教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Brodeur GM and Maris JM: Neuroblastoma. Principle and Practice of Pediatric Oncology (eds by Pizzo PA, *et al*), 4th ed, Lippincott, Philadelphia, 2002, pp 895-937.
- 2) Holland F: Cancer medicine. BC Decker Inc, London, 2003, p 2363.
- 3) 福島 敬, 藤原暢子, 中嶋玲子, 他: 進行神経芽腫幼児例におけるDNA/RNA診断の有用性と白金製剤を含まない多剤併用療法の有効性について. *小児がん* 40: 578-581, 2003.
- 4) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, *et al*: International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 6: 1874-1881, 1988.
- 5) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, *et al*: Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 11: 1466-1477, 1993. with permission.
- 6) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, *et al*: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 86: 349-363, 1999.
- 7) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, *et al*: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86: 364-372, 1999.
- 8) James DH, Hustu O, Wrenn EL, *et al*: Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. *JAMA* 194: 123-126, 1965.
- 9) Kaneko M, Nishihira H, Mugishima H, *et al*: Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. *Med Pediatr Oncol* 31: 1-7, 1998.
- 10) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, *et al*: Intensified chemotherapy increases the survival rate in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 24: 613-621, 2002.
- 11) Starling KA, Sutow WW, Donaldson MH, *et al*: Drug trials in neuroblastoma: cyclophosphamide alone; vincristine plus cyclophosphamide; 6-mercaptopurine plus 6-mercaptopurine riboside; and cytosine arabinoside alone. *Cancer Chemother Rep* 58: 683-688, 1974.
- 12) Thurman WG, Fernbach DJ, Sullivan MP, *et al*: Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma. *N Engl J Med* 270: 1336-1340, 1964.
- 13) Sweeney MJ, Tuttle AH, Etteldorf JN, *et al*: Cyclophosphamide in the treatment of common neoplastic diseases of childhood. *J Pediatr* 61: 702-708, 1962.
- 14) Pinkel D: Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer* 15: 42-49, 1962.
- 15) Kontras SB and Newton WA: Cyclophosphamide therapy of childhood neuroblastoma: preliminary report. *Cancer Chemother Rep* 12: 39-50, 1961.
- 16) Evans AE, Baehner RL, Chard RL, *et al*: Comparison of daunorubicin with adriamycin in the treatment of late stage childhood solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 58: 671-676, 1974.
- 17) Pratt CB and Shanks EC: Doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children. *Am J Dis Child* 127: 534-536, 1974.
- 18) Ragab AH, Sutow WW, Komp DM, *et al*: Adriamycin in the treatment of childhood solid tumors. *Cancer* 36: 1567-1571, 1975.
- 19) Tan C, Etcubanas E, Wollner N, *et al*: Adriamycin: an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. *Cancer* 32: 9-17, 1973.
- 20) Wang JJ, Corters E, Sinks LF, *et al*: Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. *Cancer* 28: 837-843, 1971.
- 21) Windmiller J, Berry DH, Haddy TB, *et al*: Vincristine sulfate in the treatment of neuroblastoma in children. *Am J Dis Child* 3: 75-78, 1966.
- 22) Selawry OS, Holland JF and Wolfman IJ: Effect of vincristine on malignant solid tumors in children. *Cancer Chemother Rep* 52: 497-500, 1968.
- 23) Sullivan MP, Nora AH, Kulapongs P, *et al*: Evaluation of vincristine sulfate and cyclophosphamide chemotherapy for metastatic neuroblastoma. *Pediatrics* 44: 685-694, 1969.
- 24) Green AA, Hayes FA, Pratt CB, *et al*: Phase II evaluation of cisplatin in children with neuroblastoma and other malignant solid tumors. Cisplatin: current status and new developments (eds by Prestyko AW, *et al*), Academic Press, New York, 1980, pp 477-484.
- 25) Nitschke R, Starling K, Land V, *et al*: Cis-platinum in childhood malignancies. *Proc ASCO* 17(abstr): 310, 1976.
- 26) Kamalakar P, Freeman AI, Higby DJ, *et al*: Clinical response and toxicity with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in children. *Cancer Treat Rep* 61: 835-839, 1977.
- 27) Bleyer WA, Krivit W, Chard RL, *et al*: Phase II study of VM-26 in acute leukemia, neuroblastoma, and other refractory childhood malignancies: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 61: 1243-1248, 1979.
- 28) Rivera G, Green A, Hayes A, *et al*: Epipodophyllotoxin VM-26 in the treatment of childhood neuroblastoma. *Cancer Treat Rep* 61: 1243-1248, 1977.
- 29) Kellie SJ, DeKraker J, Lilleyman JS, *et al*: Ifosfamide in previously untreated disseminated neuroblastoma. Results of Study 3A of the European Neuroblastoma Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 903, 1988.
- 30) Castleberry RP, Cantor AB, Green AA, *et al*: Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide, and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 12: 1616-1620, 1994.
- 31) Sawaguchi S, Kaneko M, Uchino J, *et al*: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer* 66: 1879-1887, 1990.
- 32) Ohnuma N, Takahashi H, Kaneko M, *et al*: Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: An analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 24: 181-187, 1995.
- 33) 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* 14: 2417-2426, 1996.
- 34) 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. *N Engl J Med* 341: 1165-1173, 1999.
- 35) McWilliams NB, Hayes FA, Green AA, *et al*: Cyclophosphamide/dxorubicin v. cisplatin/teniposide in the treatment of children older than 12 months of age with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology

- Group randomized phase II study. *Med Pediatr Oncol* **24**: 176-180, 1995.
- 36) Hartmann O and Berthold F: Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience. Neuroblastoma (eds by Brodeur GM, *et al*), Elsevier Science, Amsterdam, 2000, pp 437-452.
- 37) 平成 15 年度厚生労働省がん研究助成金 金子班第 2 回班会議資料, 2003.
- 38) 榎本有希, 福島 敬, 清水崇史・他: BNP が多剤併用化学療法における心筋毒性の評価に有用であった 2 幼児例. *小児がん* **42**(2): 244-248, 2005.
- 39) Seeger RC: Hematopoietic stem Cell Transplantation for children with High-Risk malignancies. *小児がん* **40**(3): 367-369, 2003.
- 40) Berthold F, Kremens B, Simon T, *et al*: Stem cell transplantation vs. maintenance chemotherapy in neuroblastoma a randomized trial of the GPOH group. *Med Pediatr Oncol* **41**: 286, 2003.
- 41) Graham-Pole J, Capser J, Elfenbein G, *et al*: High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **9**: 152-158, 1991.
- 42) Valteau-Couanet D, Benhamou E, Vassal G, *et al*: Consolidation with a busulfan-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* **25**: 937-942, 2000.
- 43) Villablanca J, Matthay KK, Swift PS, *et al*: Phase I trial of carboplatin, etoposide, melphalan and local irradiation (CEM-L 1) with purged autologous bone marrow transplantation for children with high-risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* **33**: 170, 1999.
- 44) 宮田大揮, 福島 敬, 清水崇史・他: PBSC poor mobilizer に対する G-CSF 単独投与幹細胞採取の有用性と問題点について. *日小児血液会誌* **18**(4): 517, 2005.
- 45) Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NKC, *et al*: Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* **26**: 1119-1124, 1991.
- 46) La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, *et al*: Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J pediatr Surg* **29**: 1162-1166, 1994.
- 47) Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, *et al*: Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* **27**: 616-622, 1992.
- 48) Kuroda T, Saeki M, Honna T, *et al*: Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: dose it really make sense? *J Pediatr Surg* **38**: 1736-1738, 2003.
- 49) Sitarz A, Finklestein J, Grosfeld J, *et al*: An evaluation of role of surgery in disseminated neuroblastoma: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* **18**: 147-151, 1983.
- 50) Losty P, Quinn F, Breatnach F, *et al*: Neuroblastoma—a surgical perspective. *Eur J Surg Oncol* **19**: 33-36, 1993.
- 51) Kiely EM: The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* **29**: 128-133, 1994.
- 52) Kaneko M, Ohkawa H and Iwakawa M: Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* **32**: 1616-1619, 1997.
- 53) 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* **56**: 28-39, 2003.
- 54) Castel V, Tovar JA, Costa E, *et al*: The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* **37**: 1574-1578, 2002.
- 55) 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.
- 56) Evans AE, August CS, Kamami N, *et al*: Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol* **23**: 323-327, 1994.
- 57) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, *et al*: Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* **19**(11): 2821-2828, 2001.
- 58) 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**(6): 1268-1275, 2004.
- 59) 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**(5): 557-563, 1995.
- 60) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, *et al*: Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47**(4): 985-992, 2000.
- 61) Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, *et al*: Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* **11**(11): 2226-2233, 1993.
- 62) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金 金子班第 1 回班会議資料, 2004.
- 63) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, *et al*: Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese Study Group protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* **21**: 190-197, 1999.
- 64) 平成 15 年度厚生労働省がん研究助成金 金子班第 1 回班会議資料, 2003.

特集 小児科医が見逃したくない外科系疾患

Ⅲ. 消化器・腹部疾患

腹部固形腫瘍

池田均 獨協医科大学越谷病院小児外科

Key Words

神経芽腫
腎芽腫
肝芽腫
肝細胞がん

要旨

小児の腹部固形腫瘍は頻度の高い疾患ではないが、いずれも確実な早期診断と高度な専門的治療を要する疾患である。腹部腫瘍や腹部の膨隆、腹痛などのほか、さまざまな症状を呈することがあり、日常診療においても忘れてはならない、また見逃してはならない疾患である。本稿では、代表的な小児腹部固形腫瘍のうち神経芽腫、腎芽腫、および小児肝がんについて概説する。

はじめに

小児の腹部固形腫瘍は日常的に遭遇する疾患とはいえないものの、腹部の膨隆や腹部腫瘍、腹痛、発熱などを初発症状として、救急外来を訪れることもまれではない。外来を担当する初診医として、見逃してはならない疾患のひとつである。

本稿では、小児腹部固形腫瘍のうち代表的な疾患として神経芽腫、腎芽腫、および小児肝がんについて概説する。

神経芽腫

神経芽腫は神経堤由来の副腎髄質や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に次いで多く、その大部分は5歳以下の乳幼児に発生する。腹部原発の神経芽腫は腹部腫瘍として発見されることが多い(図1)。その

ほかに、眼窩転移による眼球突出や眼周囲の出血斑(図2)、骨転移による疼痛、肝転移による腹部の膨大や呼吸障害、脊椎管内進展による下肢麻痺や、直腸膀胱障害などの症状で発見されることもある。

神経芽腫の約80%はカテコールアミンを産生し、その代謝物バニルマンデル酸(以下、VMAと略す)や、ホモバニリン酸(以下、HVAと略す)は、尿中に排泄されるため、尿中のVMA、HVAは神経芽腫の腫瘍マーカーとして有用である。ほかに血中の乳酸脱水素酵素(LDH)、神経特異エノラーゼ(NSE)、フェリチンなども神経芽腫の重要な腫瘍マーカーである。

神経芽腫では、多くの予後因子が存在する(表1)。中でも年齢と病期は、もっとも重要な因子で、とくに1歳未満の神経芽腫では、無治療で自然退縮や良性の神経節腫への分化が期待

表1 神経芽腫の予後因子

	予後	
	良好	不良
年齢	1歳未満	1歳以上
病期 (INSS)*	1, 2, 4S	3, 4
組織型 (Shimada分類)	favorable histology	unfavorable histology
MYCNの増幅	なし	あり
DNA ploidy	Aneuploid (hyperdiploid)	Diploid Tetraploid
1p欠失またはLOH	なし	あり
17q gain	なし	あり
TRK-Aの発現	あり	なし
血中フェリチン	< 142 ng/mL	> 142 ng/mL
血中NSE	< 100 ng/mL	> 100 ng/mL

* INSS: International Neuroblastoma Staging System

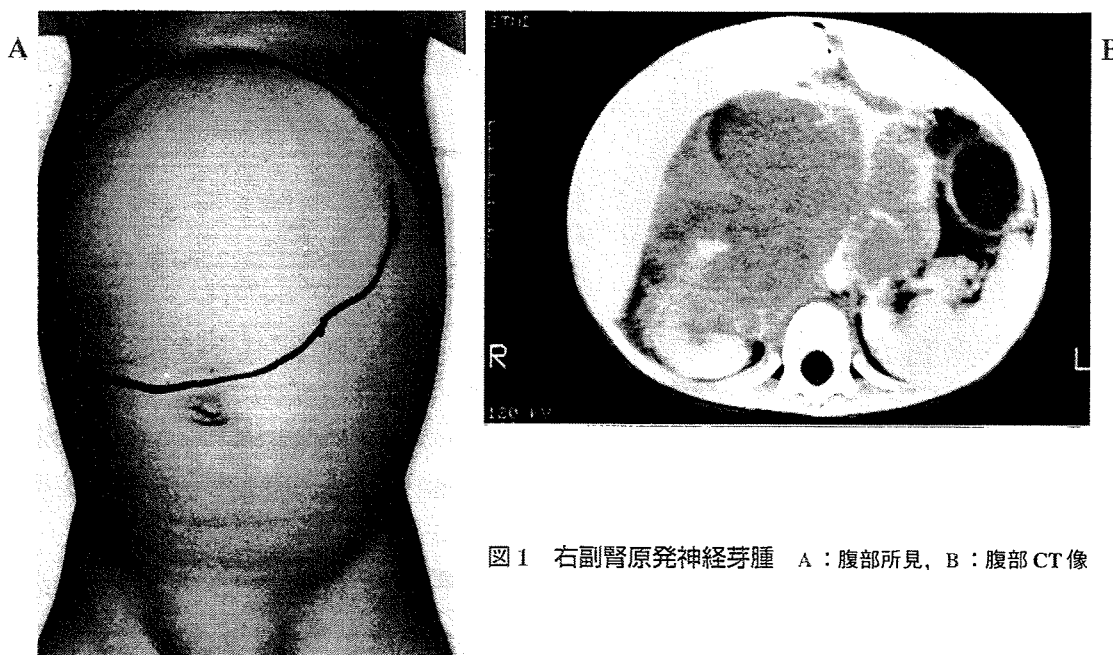


図1 右副腎原発神経芽腫 A: 腹部所見, B: 腹部CT像



図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: 頭部CTでは眼窩周囲の骨破壊と腫瘤像を認める