

病など、かつては第一寛解期の同種造血幹細胞移植が必須と考えられていた疾患についても、化学療法のみで治療するような臨床試験が標準的となっている。前者では前述のようなイマチニブの併用療法⁵⁾、後者では用量強度を高めた治療法⁶⁾や AML と AML の治療薬剤を共に使用するようなレジメン⁷⁾の開発が行われている。

3) 新規薬剤の導入

現時点では、再発症例に対する有効性が確認された時点の薬剤が多いが、造血器腫瘍における同種造血幹細胞移植の有効性を考慮すると、標準薬剤による寛解導入不能症例に対して寛解導入を期待できる新規薬剤の役割が大きいといえる。ALL に対するクロファラビン⁸⁾、および T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫および T 細胞性 ALL に対するネララビン⁹⁾は、共に、再発症例において 30% 以上の有効率を示し、今後の併用療法の開発が期待される薬剤である。また、分子標的薬剤として、CD20 陽性悪性リンパ腫に対するリツキサン¹⁰⁾、AML に対するゲムスツマブゾガマイシン¹¹⁾、などは、他の薬剤との併用療法がファーストライン治療の一部となる可能性を残している。

イマチニブは、慢性骨髄性白血病に対する標準治療としての地位を確立しつつあるが、小児例で血縁ドナーが存在する場合には、依然、同種 SCT を選択する場合も多い¹²⁾。フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対するイマチニブの役割はまだ確立しておらず、寛解導入療法・強化療法⁵⁾や SCT 前処置での併用薬剤、または、同種 SCT 後の維持療法として実地診療が行われている¹²⁾。

4) 支持療法の開発

新規発症造血器腫瘍患者に対する初期治療時にリスクの高い高尿酸血症の予防薬としてのラスブリカーゼは、国内治験が終了し、現在、製造販売承認のための審査が進行中である¹³⁾。新たな制吐剤であるアプレピタント¹⁴⁾の開発がわが国で計画されており、その他、大量メトトレキサート療法での血中濃度遅延時の薬剤であるボラキサーゼ¹⁵⁾についても国内における開発が切望されている。

2. 固形腫瘍における治療開発の動向

小児固形腫瘍については、腫瘍発生母地の組織発生の成熟度に応じて、芽腫、肉腫、その他に大別できる。これらは厳密には薬剤感受性も異なるが、基本的には 1970 年代に開発された薬剤で構成されており、骨髄毒性の少ないビンクリスチンを基本として他の殺細胞性薬剤を 2~4 剤組み合わせるレジメンが主流である。

1) 基本的な薬剤選択

腎芽腫は、小児固形腫瘍のなかでも最も化学療法高感受性で、早期に治療開発が進められたがん種であり、ビンクリスチンにアクチノマイシン D、および、進行期の腫瘍に対してはこれらにドキシソルビシンの追加が推奨される。横紋筋肉腫、ユーイング肉腫に関しては、これらの薬剤に殺細胞性の強いシクロホスファミドを併用する。一方で、骨肉腫、神経芽腫、肝芽腫に関しては、殺細胞性薬剤としてシスプラチンが基軸となり、ドキシソルビシンが併用されることが多い。骨肉腫にはもう一つのレジメンとして大量メトトレキサート療法が組み合わせて施行されることが多く、神経芽腫では 1960 年代からビンクリスチン、シクロホスファミドの併用が使用されていたために、高リスク群ではこれを加えた 3~4 剤併用レジメンの繰り返し基本となっている。

2) 1980 年代以後の薬剤開発

小児固形腫瘍の個々の発生頻度は少なく、病理組織学的にも小円形細胞腫瘍であるなどの共通点が多いため、新薬の開発では小児固形腫瘍としてがん種を絞らない早期開発が進められている。1980 年代に開発されたイホスファミドとエトポシドの併用療法 (IE 療法) は、再発小児固形腫瘍に対して 30~50% の奏効率を示し^{16,17)}、これにカルボプラチンを加えた 3 剤併用の ICE 療法は、レジメンにかかわらず 50% 以上の奏効率と比較的高い 1~2 年生存率を示している¹⁸⁻²⁰⁾。IE 療法は、限局性ユーイング肉腫においては第 III 相臨床試験のサブグループ解析により標準的なファーストライン治療 (ただしビンクリ

スチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド併用 (VDC 療法) と交互投与) の地位を確立したといえるが²¹⁾、横紋筋肉腫や神経芽腫においては依然セカンドライン治療であり、ICE 療法もまた、現時点ではセカンドライン治療としての位置づけである。

1990 年代以降、最も有望視されている併用療法はトポテカンとシクロホスファミドの併用療法 (TC 療法) であり²²⁻²³⁾、がん種によって奏効率は異なるものの概ね 30~50% の奏効率を示す。TC 療法は、現在、神経芽腫、横紋筋肉腫で新規発症患者を対象とした後期第 II 相臨床試験や第 III 相臨床試験が行われているが、まだファーストライン治療として標準的な位置づけとはなっていない。

再発小児固形腫瘍に対し、単剤早期臨床試験の探索的解析で有効性を示したイリノテカンも小児固形腫瘍に対して有望視され、わが国でも医師主導試験が行われた²⁴⁻²⁶⁾。しかし、その後行われた第 II 相臨床試験では奏効率は 0~15% 程度にとどまり²⁷⁻²⁹⁾、新規発症の横紋筋肉腫を対象としたウインドウ第 II 相臨床試験では早期の進行をきたす例が多発したため、現在はビンクリスチンなどとの併用療法の開発へ移行している³⁰⁾。脳腫瘍の悪性神経膠腫に対して開発されたテモゾロミドは、他の小児固形腫瘍に対しても活性があり、特にイリノテカンとの併用療法は神経芽腫³¹⁾およびユーング肉腫³²⁾に対して 50% 以上の奏効率を示し、今後の開発が期待されている。

3) 新規薬剤の導入

神経芽腫に対する分化誘導療法としての 13-cis レチノイン酸は、維持療法としての役割が第 III 相臨床試験で証明されており³³⁾、同コホートを用いた長期的フォローアップの解析でも優越性が示された³⁴⁾。同じビタミン A 誘導体であるフェレンチナイドは、現在第 I 相臨床試験が終了しており、評価可能 30 症例中、完全寛解が 1 例、8 コース治療以上にわたる安定病変が 13 例存在し、有望視されている³⁵⁾。また、分子標的療法についても新たな知見が得られて、新規発症神経芽腫に対する維持療法として、13-cis レチノイン酸単独群と 13-cis レチノイン酸に抗 GD2 抗体、GM-CSF、IL-2 を併用した群で行った第 III 相ランダム化比較試験において中間

解析を行ったところ、併用群で無イベント生存率が 20% 近く上回ることが判明したため、ランダム化を中止して全て併用群に組み入れるように変更されたとの報告がなされており、今後、大きなパラダイムシフトが起こる可能性がある。腫瘍特異的なラジオアイソトープである¹³¹I-MIBG は、自家造血幹細胞移植を併用して行う治療であるが、より有効な投与方法を探索するために、第 I 相臨床試験が繰り返し行われている³⁷⁻³⁹⁾。

肉腫においてもいくつかの新規薬剤の開発が進んでいる。骨肉腫に対するムラミル酸ペプチド (MTP-PE) は、第 III 相臨床試験に組み込まれたが、優越性を検証することはできなかった⁴⁰⁾。トラバクテジンは再発の軟部肉腫に対する有効性が示されており⁴¹⁾、欧州では本効力が承認されている。分子標的薬剤はまだ前臨床試験の段階であるが、ユーング肉腫に対する IGF-R1 阻害剤⁴²⁾、横紋筋肉腫に対する mTOR 阻害剤⁴³⁾が特に有望視されている。

4) 標準治療レジメンの用量強度 (dose-intensity) と用量密度 (dose-density)

限局性ユーング肉腫においては、上述のように VDC-IE 療法が標準治療と考えられている。この第 III 相臨床試験の後継試験では、標準の VDC-IE 療法とアルキル化剤を増量して用量強度を高めた VDC-IE 療法との比較試験⁴⁴⁾、さらにその後継試験では、VDC-IE 療法を通常通り 3 週間で繰り返すレジメンと、G-CSF を併用して用量密度を高めて 2 週間で繰り返すレジメンとの比較試験が行われた⁴⁵⁾。結果、アルキル化剤の増量による生存率の向上は認められなかったが⁴⁴⁾、用量密度の増強による生存率の向上が示唆され⁴⁵⁾、今後、他の小児固形腫瘍においても、同様の戦略が考慮されるべきと考えられる。

5) 大量化学療法と SCT、細胞免疫療法

用量強度を高める最も有効かつ強力な手段は、SCT を併用した大量化学療法であると考えられる。神経芽腫においては、米国と欧州から 2 つのランダム化比較試験の結果が公表されており、共に大量化学療法と自家 SCT の併用を推奨する結論となって

いる^{33,46)}。他の小児固形腫瘍においては、まだ大量化学療法の有効性に関するエビデンスはきわめて少なく、ユーイング肉腫では現在進行中のEURO-E. W. I. N. G99試験のなかで何らかの結論が得られる予定である。同種SCTは、著しい骨髄転移のために自家造血幹細胞の採取が困難な例に対して、古くから実地診療として行われる傾向にあったが^{47,48)}、近年、同種免疫療法としての再評価が進んでいる⁴⁹⁾。米国においても神経芽腫を対象とした多施設共同臨床試験が開始される予定である。また、神経芽腫に対しては、免疫療法としての腫瘍ワクチンの開発も進んでいる^{50,51)}。

おわりに

小児がんに対する標準的なファーストライン治療は、1980年代までに開発された薬剤を適切に組み合わせることではほぼ確立している。今後、分子生物学的手法により、同一がん種のサブグループ化が進むと考えられ、それによって現在の標準治療による再発リスクの定量が可能となると期待される。そのなかで、治癒可能な群に対してはより低毒性の治療を開発し、難治群に対しては用量強度や用量密度を高めた治療や新規薬剤の導入などを考慮していくかねばならない。より多くの小児がん患者が長期生存を獲得するよう、治療体系を改善していく努力は、依然きわめて重要である。

●文献

- 1) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-Stratified Therapy and the Intensive Use of Cytarabine Improves the Outcome in Childhood Acute Myeloid Leukemia: The AML99 Trial From the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 (in press).
- 2) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008; 111: 2548-55.
- 3) Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005; 105: 948-58.
- 4) Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 491-9.
- 5) Bowman P, Slayton W, Aledo A, et al. Improved early Event Free Survival (EFS) in children with Philadelphia chromosome-positive (Ph1+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with intensive imatinib in combination with high dose chemotherapy: Children's Oncology Group (COG) study AALL0031. *Blood*. 2007; 110: 9a (abstract #4).
- 6) Kawasaki H, Isoyama K, Eguchi M, et al. Superior outcome of infant acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy: results of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood*. 2001; 98: 3589-94.
- 7) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007; 370: 240-50.
- 8) Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1917-23.
- 9) Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3376-82.
- 10) Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 177-81.
- 11) Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3290-5.
- 12) Burke MJ, Willert J, Desai S, et al. The treatment of pediatric Philadelphia positive (Ph1+) leukemias in the imatinib era. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 (in press).
- 13) Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematol-

- ic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2009(in press).
- 14) Gore L, Chawla S, Petrilli A, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 242-7.
 - 15) Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2125-34.
 - 16) Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol*. 1987; 5: 1191-8.
 - 17) Kung FH, Pratt CB, Vega RA, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group Phase II study. *Cancer*. 1993; 71: 1898-903.
 - 18) Marina NM, Rodman JH, Murry DJ, et al. Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(7): 544-8.
 - 19) Marina NM, Rodman J, Shema SJ, et al. Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors. *J Clin Oncol*. 1993; 11(3): 554-60.
 - 20) Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995; 17(3): 265-9.
 - 21) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348: 694-701.
 - 22) Saylors RL III, Stine KC, Sullivan J, et al. Pediatric Oncology Group. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3463-9.
 - 23) Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: 795-800.
 - 24) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 101-5.
 - 25) Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al. A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3844-52.
 - 26) 牧本 敦. 血液腫瘍領域の取り組み～塩酸イリノテカン第I-II相臨床試験～. *小児臨床薬理学会雑誌*. 2007; 20: 53-56.
 - 27) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4622-7.
 - 28) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group(UKCCSG). *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2453-60.
 - 29) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 356-61.
 - 30) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 362-9.
 - 31) Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1290-6.
 - 32) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009(In press).
 - 33) Matthay K, 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*. 1999; 341: 1165-73.
 - 34) Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1007-13.

- 35) Children's Oncology Group (CCG 09709), Villablanca JG, Krailo MD, et al. Phase I trial of oral fenretinide in children with high-risk solid tumors: a report from the Children's Oncology Group (CCG 09709). *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3423-30.
- 36) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. A phase III randomized trial of the chimeric anti-GD2 antibody ch14.18 with GM-CSF and IL2 as immunotherapy following dose intensive chemotherapy for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group (COG) study ANBL0032. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15S, (suppl: abstr 10067z).
- 37) Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 229-36.
- 38) Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 500-6.
- 39) Matthay KK, Quach A, Huberty J, et al. Iodine-131--metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1020-5.
- 40) Myers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or myramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2004-11.
- 41) Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 576-84.
- 42) Manara MC, Landuzzi L, Nanni P, et al. Preclinical in vivo study of new insulin-like growth factor-I receptor-specific inhibitor in Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 1322-30.
- 43) Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, et al. Initial testing (stage I) of the mTOR inhibitor rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 799-805.
- 44) Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2536-41.
- 45) Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT). *J Clin Oncol.* 2008; 26 (May 20 suppl): Abstract# 10504).
- 46) Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomized trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 44: 348-57.
- 47) Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2382-9.
- 48) Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, et al. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14: 37-46.
- 49) Inoue M, Nakano T, Yoneda A, et al. Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 103-6.
- 50) Pule MA, Savoldo B, Myers GD, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med.* 2008; 14: 1264-70.
- 51) Russell HV, Strother D, Mei Z, et al. A phase 1/2 study of autologous neuroblastoma tumor cells genetically modified to secrete IL-2 in patients with high-risk neuroblastoma. *J Immunother.* 2008; 31: 812-9.

(牧本 敦)

43

小児がん

1 総論

A. 疫学

a) 記述統計

付録表 5 900 頁に小児がん(0~14 歳)の死亡統計を示す。小児の全がん死亡は男性が女性より多い。部位別死亡数で最も多いのは白血病で、全がん死亡の約 35% を占める。次いで死亡数が多いのは、男女ともに中枢神経系腫瘍(主に脳腫瘍)、副腎腫瘍である。

付録表 6 901 頁に小児がん罹患の国際分類に基づく集計を示す。死亡と同様、男女ともに白血病の割合が最も大きい。その他の診断分類で割合が大きいのは、Ⅲ.中枢神経系、その他の頭蓋内・脊髄腫瘍、Ⅳ.神経芽細胞腫、その他の類縁腫瘍、Ⅱ.リンパ腫、リンパ網内系腫瘍である。白血病を細分類でみると、男女ともに約 65% がリンパ性白血病(Ia)、約 25% が急性骨髄性白血病(Ib)である。14 歳以下の全がん罹患の年齢分布は、4 歳以下が約半分を占める。

b) 病因・危険因子

多くの小児がんの病因は明らかになっていない。急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病の危険性が、ダウン症候群や毛細血管拡張性運動失調症の小児で高いことが知られている。また、診断的子宮照射による胎児の電離放射線被曝は、急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病の確立した危険因子である。若年者に発症するホジキンリンパ腫、とくに混合細胞型の病因に、EBV (Epstein-Barr virus) が重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、若年発症の混合細胞型ホジキンリンパ腫がすべて EBV 陽性を示すわけではない。成人と同様、小児の非ホジキンリンパ腫の病因に、免疫機能が重要な役割を果たしているという証拠がある。後天性免疫不全症候群(AIDS)の小児で、非ホジキンリンパ腫の危険性が高いとの報告がある。横紋筋肉腫は、Li-Fraumeni 症候群などある種の遺伝性腫瘍症候群の小児で特徴的にみられる。生後 12 ヶ月以内に発症する神経芽腫は、その後に発症する神経芽腫と比べ遺伝的素因の影響が強いと考えられている。

表 1 免疫組織化学染色による細胞系統の決定

細胞系統	抗原
筋系	desmin, myogenin, MyoD1, muscle specific actin
神経系	NB84, NSE, S-100 protein
造血系/リンパ系	LCA, myeloperoxidase
胚細胞系	alpha fetoprotein, PLAP, beta-hCG, keratin
神経堤	S-100 protein, HMB-45, CD99, NCAM
間質系	vimentin, smooth muscle actin

hCG: human chorionic gonadotropin, LCA: leukocyte common antigen, NCAM: neural cell adhesion molecule, NSE: neuron specific enolase, PLAP: placental alkaline phosphatase.

表2 がん腫特異的な染色体・遺伝子異常

がん腫	染色体異常	遺伝子異常
ESFT	t (11:22) (q24;q12)	<i>EWS-FLI-1</i>
	t (21:22) (q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>
	t (7:22) (p22;q12)	<i>EWS-ETV1</i>
	other 22q12	その他の <i>EWS</i> 融合遺伝子
ARMS	t (2:13) (q35;q14)	<i>PAX3-FKHR</i>
	t (1:13) (p36;q14)	<i>PAX7-FKHR</i>
IADSRCT	t (11:22) (p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>
MMSP	t (12:22) (q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>
ALCL	t (2:5) (p23;q35)	<i>NPM-ALK</i>
synovial sarc.	t (X:18) (p11.2;q11.2)	<i>SYT-SSX1</i>
		<i>SYT-SSX2</i>
CFS/CMN	t (12:15) (p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>
ASPS	t (X:17) (q11;p25)	<i>ASPL-TFE3</i>
IMT	t (1:2) (q22-23;p23)	<i>TPM3-ALK</i>
	t (2:19) (p23;p13.1)	<i>TPM4-ALK</i>
neuroblastoma	1p del	?
	17q amplification	?

ALCL: anaplastic large cell lymphoma, ARMS: alveolar rhabdomyosarcoma, ASPs: alveolar soft part sarcoma, CFS: congenital fibrosarcoma, CMN: congenital mesoblastic nephroma, ESFT: Ewing sarcoma family of tumor, IADSRCT: intraabdominal desmoplastic small round cell tumor, IMT: inflammatory myofibroblastic tumor, MMSP: malignant melanoma of soft parts.

B. 病理分類

小児がんには前述のような多種多様ながん種を含み、大きくは固形腫瘍と造血器腫瘍に分けられ、固形腫瘍には中枢神経系腫瘍を含む。それぞれの疾患ごとに病理亜分類が存在し、それぞれに腫瘍の生物学的特性や予後が異なる。

小児固形腫瘍の形態学分類は、典型的な小円形細胞肉腫である Ewing 肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫などと、それ以外のものに大きく分かれる。前者の小円形細胞肉腫は、造血器腫瘍である悪性リンパ腫を含め、光学顕微鏡の形態診断レベルでは鑑別が不可能な群であり、免疫組織化学染色による細胞系統の決定は必須である(表1)。また、PCR 法や FISH 法を用いて、表2に示すようながん腫特異的な染色体相互転座および融合遺伝子を検出することで病理診断の精度を高め、病理亜分類に基づく適切な治療選択を行うことが可能となってきた。

小児白血病の形態学的分類は、成人白血病と同様、French-American-British (FAB) 分類および新 WHO 分類によってなされる。小児リンパ腫の分

類も新 WHO 分類を使用することが標準的であり、わが国では日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が作成した小児造血器系悪性腫瘍の組織分類が用いられる。小児リンパ腫は約 90% が非ホジキンリンパ腫 (NHL) であり、成人で約 30% を占める濾胞性リンパ腫は非常にまれで、ほとんどがびまん性かつ高悪性度で分類される(“44. 造血・リンパ組織の腫瘍”の項参照)。

C. 臨床像

小児固形がんの局在は、がん腫によって一定の傾向はあるものの特異的とはいえず、体中の至るところから発生し得る疾患も多く、かつ、発症早期からリンパ節転移や骨髄転移を起こす性質も共通であるため、その理学所見のみから疾患名を類推することは困難である。成人と異なり、全身状態の悪化で発見されることは少ない。腫瘤の存在、体表の変形、腹部膨満などの腫瘍圧迫による症状、骨・関節の痛みなどの転移による症状、発熱や鼻出血等の全身症状、などで発見されることが多い。疾患特異的な症状は各論で述べる。

また、小児白血病および小児リンパ腫の臨床像は成人のそれと大幅に異なるものではないため、本項では割愛する(“44. 造血・リンパ組織の腫瘍の項”参照)。

D. 検査と診断法

十分な病歴聴取と理学的診察を行ったうえで、年齢や家族歴等を加味して診断を予測する。小児固形がんでは、前述のような臨床像の特徴から、病初期に原発部位を特定しにくい場合や予期せぬ転移巣が存在する場合もあるため、腫瘍の存在部位のCTもしくはMRIに加え、胸部CTによる肺転移の検索、骨シンチグラムによる骨転移の検索

は重要である。神経芽腫では¹²³Iを用いたmetaiodobenzylguanidine (MIBG)シンチグラムが推奨される。このような検査後に、腫瘍組織の生検もしくは一期的な手術を行い、腫瘍組織を用いて病理学的な確定診断を行う。血液検査では通常の検査に加え、腫瘍マーカーとされるNSE、AFP、 β -hCG等が鑑別診断に有用である場合も多い。神経芽腫が疑われる場合には尿中カテコラミンの定量が必須である。骨髄検査は穿刺細胞診のみならず生検による組織診も併せて行う。頭蓋底や傍脊髄の腫瘍では髄液検査と細胞診も行うべきである。

小児白血病および小児リンパ腫では、基本的に成人の白血病およびリンパ腫の検査と診断法に準じて行う(“44. 造血・リンパ組織の腫瘍”の項参照)。

2 各 論

A 神経芽腫

A. 病理分類

神経芽腫は、交感神経や副腎髄質に分化すべき神経堤由来の悪性腫瘍で、病理組織学的な分化度や分子生物学的特徴が多様であり、それが臨床的多様性に関連していると考えられている。Shimadaらは、病理組織学的特徴と臨床像との関連からShimada分類 [後に International Neuroblastoma Pathology Classification System (INPC) 分類に修正] を確立した。これは、診断時年齢と病理学的

特徴を加味した予後予測モデルである。

B. 臨床像

発生部位としては、体内の交感神経分布領域であれば何処でも可能性がある。約65%が腹部原発で、その約半数が副腎髄質原発、その他、頸部、胸部、骨盤内などが好発部位である。この空間的多様性に前述の病理学的および分子生物学的多様性が加わって多彩な臨床像を呈し、自然退縮をき

INRG stage	診断時年齢(月)	病理組織カテゴリー	腫瘍分化度	MYCN増幅	11q異常	DNA ploidy	治療前リスクグループ
L1/L2		GN maturing GNB intermixed					超低リスク
L1		GN maturing		なし			超低リスク
		GNB intermixed を除くすべて		あり			高リスク
L2	<18	GN maturing GNB intermixed を除くすべて		なし	なし		低リスク
				あり	あり		中間リスク
	≥18		differentiating	なし	なし		低リスク
			poorly differentiated undifferentiating	なし	あり		中間リスク
M	<18			あり			高リスク
	<12			なし		高二倍体	低リスク
	12-18			なし		二倍体	中間リスク
	<18			なし		二倍体	中間リスク
	≥18			あり			高リスク
MS	<18			なし	なし		超低リスク
				あり	あり		高リスク
				あり			高リスク

図1 International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification

日米欧から集積した8,800症例のデータの解析を基に、予後不良因子として重要な年齢、病期、腫瘍組織中のMYCNがA遺伝子の増幅、INPC分類、DNA ploidy、11番染色体異常、等の因子を加味し、同様の予後を持つサブグループを解析して再編成した治療前リスク分類である。

GN: ganglioneuroma, GNB: ganglioneuroblastoma

たすような予後良好の腫瘍から、用量強度の高い薬物療法を施行しても難治な腫瘍まで様々な腫瘍を含む疾患群である。

症状は、腫瘍による症状、分泌物等による全身症状(腫瘍随伴症状を含む)、転移巣による症状に分類される。腫瘍による症状は、腹部腫瘍、腹痛、下肢麻痺、膀胱直腸障害などの脊髄圧迫症状、頸部交感神経節圧迫による Horner 症候群、縦隔腫瘍や胸水貯留による呼吸困難など、全身症状としてカテコラミン分泌腫瘍による高血圧、VIP 分泌腫瘍による下痢、眼球運動異常、小脳失調、失語症などを伴う opsoclonus-mycoclonus 症候群など、転移巣による症状は、四肢痛、顔面や頭蓋の変形や眼窩部の紫斑、皮下腫瘍など多彩である。

C. 病期、予後因子

病期分類は、従来から TNM 要素を持った International Neuroblastoma Staging System (INSS) が使用されてきたが、これは T 因子に手術による摘出度を含むため、正確なサブグループ定義が困難であった。この事実から、International Neuroblastoma Risk Group (INRG) task force は、画像診断所見によって決められる手術危険因子 (image-defined risk factors : IDRF) を加味した INRG staging system を提唱するに至った。これは、限局性腫瘍 (L) と転移性腫瘍 (M) に二分したうえで、L を IDRF の有無によって L1 と L2 に、M を通常の転移性腫瘍 M と、従来予後良好と考えられてきた診断時 18 ヶ月未満かつ転移巣が骨髄、肝、皮膚に限局する MS に、それぞれ二分したものである (図 1)。

また、INRG task force は、日米欧から集積した 8,800 症例のデータの解析を基に、予後不良因子として重要な年齢、病期、腫瘍組織中の MYCN が n 遺伝子の増幅、INPC 分類、DNA ploidy、11 番染色体異常などの因子を加味した INRG classification system を提唱した (図 1)。

これら 2 つの分類の詳細については参考文献 2, 3 を参照されたい。

D. 治療法

手術による腫瘍の完全摘出の有無と、それに引き続く腫瘍の残存様式と元々の腫瘍の生物学的特性に従った治療方針決定、という 2 つの重要な視点が、前述した 2 つの INRG システムはそれぞれの視点に対応するものである。

通常、手術可能な限局性腫瘍では生物学的予後不良因子を持たない場合が多く、このような腫瘍の一部は自然退縮することも報告されている。初発時には手術のみで治療され、術後再発したとしても、限局性再発ならば再手術、転移再発であれば薬物療法の追加によってサルベージされる可能性が高い。

限局性腫瘍でも、局所進展があって手術困難なもの (他の予後不良因子なし)、手術可能性に関わらず予後不良因子 (とくに MYCN が n 遺伝子の増幅) のあるものに対する治療方針は議論のあるところであるが、前者では中等度に強力な術前・術後薬物療法 (薬剤は下記参照) によって完全摘出を促進する方針、後者では下記の転移性腫瘍に準じた強力な集学的治療が選択されることが多い。

転移性腫瘍に対しては、手術、放射線療法、薬物療法を組み合わせた集学的治療が行われる。寛解導入療法として、cisplatin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine の中から 3~5 種類の薬剤を選択し組み合わせた多剤併用療法が一般的である。世界的にみて標準レジメンのコンセンサスは得られておらず、手術や放射線療法を挟む形で 5~7 コース程度行われる。米国 Children's Cancer Group およびドイツの German Society of Pediatric Oncology から、melphalan を含む大量薬物療法を併用した自家造血幹細胞移植による地固め療法の有効性が示され、世界的にも採用されている。維持療法における 13-cis レチノイン酸の投与が有意に生存率を改善させるとの第 III 相試験結果が報告されているが、わが国では未承認である。

E. 予 後

図1に示すINRG classificationは、同様の予後を持つサブグループを解析して再編成した治療前

リスク分類である。期待される5年無イベント生存率は、超低リスクで85%以上、低リスクで75～85%、中間リスクで50～75%、高リスクは50%未満である。

B 横紋筋肉腫

A. 臨床像

横紋筋肉腫は体中の至る所に発生しうするために、その症状は多彩である。頭頸部の皮下および深部の腫瘍では眼球突出などの症状が出現する。鼻腔、口腔、外耳からポリープ状の腫瘍が突出し、出血を伴うこともある。傍髄膜原発例では脳神経麻痺、神経根圧迫症状が出現する。血尿、尿閉、便秘な

ど泌尿生殖器原発の症状も様々である。四肢や体表面の腫瘍は痛みを伴わないことが多い。

B. 病期・病理分類, 予後因子

病期分類は米国の Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS) の術前ステージ分類(表3)および術後グループ分類(表4)がわが国で広く

表3 術前ステージ分類 (IRS pre-treatment TMN staging classification)

stage	原発部位 (sites)	T	Size	N	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 他 (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 他	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

1. 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靠着
2. 大きさ (Size)	a: 最大径で5cm以下 b: 最大径で5cmを超える
3. 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 (画像または理学所見上) Nx: 転移の有無は不明 (とくに領域リンパ節転移の評価困難な部位)
4. 遠隔転移	M0: なし M1: あり

治療前の臨床的、画像的病期分類に基づく、術中所見または病理所見は考慮しない。

表4 術後グループ分類 (IRS clinical grouping classification, post-surgical)

Clinical Group	
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郭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。すなわち最も遠位の郭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郭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	1. 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 2. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 3. 胸膜播種、腹膜(大網)播種を伴う

初回手術後(薬物療法、放射線療法未施行)の病期分類
初回の術中所見および病理所見により分類され、以後の二期手術の結果には影響されない。

用いられている。欧州の International Society of Pediatric Oncology (SIOP) が主体となって行っている Malignant Mesenchymal Tumor (MMT) 研究でも、同様の病期分類を使用している。

原発部位、組織型および病期が主たる予後因子である。原発部位では眼窩、傍精巣部、傍髄膜領域以外の頭頸部で予後がよく、四肢、体幹の予後はわるい、病理型は3つに大きく分類される。胎児型 (embryonal)、胞巣型 (alveolar)、多形型 (pleomorphic) である。胞巣型は予後がわるく、t(2;13)(q35;q14) または t(1;13)(p36;q14) 染色体転座が認められ、それぞれ PAX3-FKHR または PAX7-FKHR 融合遺伝子が形成されている。

C. 治療法

治療方針は、上記の予後因子を勘案して決定する。米国 IRS 研究では、一期的手術と放射線療法による十分な局所療法を基本としてシンプルな薬物療法を追加する一方、欧州 MMT 研究では薬物療法により多剤を導入し、局所療法は手術を基本として放射線の使用を限定する傾向にある。現在得られている生存率のデータでは、IRS 研究がやや優れており、わが国でも IRS 研究の治療が標準的である。

668

a) 外科治療

IRS 研究では、可能な限り腫瘍を一期的に全摘除することが治療の原則である。一期的手術で腫瘍の全摘除を施行できなかった例は、計4~5コースの薬物療法後に二期的待機手術 (second-look operation) を目指す。

b) 放射線療法

IRS 研究では、診断時に完全切除が不可能な腫瘍に対しては総量 50.4 Gy/30 fr が用いられている。一方、一期的に完全切除された腫瘍(術後病期グループ I) に関しては、他の予後不良因子(胞巣型、組織型など)がない限り、放射線療法を行わない。

c) 薬物療法

術後グループ I を含む全患者に対して、術後薬物療法は必須である。IRS 研究では、vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide の併用 (VAC) 療法を術前、術後合わせて 12~14 コース行うことが標準である。予後良好部位に発生した一部の患者では、vincristine, actinomycin D の併用 (VA) 療法が推奨される。欧州の MMT89 研究では、VA に ifosfamide を加えた IVA 療法が第一選択で、効果不十分の場合に、carboplatin や etoposide を用いた治療へ変更される。

(治療期間)	1	2-3	4-6	8-10	24-36	
基本骨格	寛解導入療法 VCR PDN L-ASP IT-MTX	地固め療法 6-MP IT-MTX	維持療法	6-MP MTX (VCR, PDN, IT-MTX)		
標準リスク群 の治療 (standard BFM)		+	中間維持相	再寛解導入相 VCR, DEX L-ASP, DXR IT-MTX	再強化相 6-MP CY ARA-C IT-MTX	維持療法
高リスク群 の治療 (augmented BFM)	+	+	+		+	
	DNR	VCR L-ASP	VCR MTX L-ASP		VCR L-ASP	

図2 ALL 治療の基本骨格

日米欧においては、いずれもBerlin-Frankfurt-Munster (BFM)グループの治療レジメンを基本として治療が構成されている。①寛解導入療法、②地固め療法、③中枢神経予防相、④再寛解導入・再強化療法、⑤維持療法、の5つの構成要素からなり、総治療期間は2～3年間である。

VCR : vincristine, PSL : prednisolone, L-Asp : L-asparaginase, 6-MP : mercaptopurine, MTX : methotrexate, CY : cyclophosphamide, Ara-C : cytarabine, DEX : dexamethasone, DXR : doxorubicin, DNR : daunorubicin, IT-MTX : methotrexate 髄腔内投与

b) 地固め療法

完全寛解を獲得した患者では、正常骨髄細胞が十分に回復しているため、さらなる抗白血病効果を期待して、殺細胞性の高い薬剤の組み合わせで4～6週間の地固め療法を行う。cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurineの3剤併用が標準的である。

c) 中枢神経予防相

歴史的には、1970年代の頭蓋放射線照射の導入により中枢神経再発が激減してALLの生存率が飛躍的に向上した。しかし、放射線照射による内分泌障害、知能への影響、二次がんなどの問題のため、放射線照射は初発時中核浸潤例と診断時白血球数高値のT細胞性ALLなど特定の高リスク患者のみに適用され、中枢神経浸潤のない患者ではmethotrexateの大量静注療法と髄腔内投与によって、中枢神経再発の割合を5～10%未満に抑制できている。

d) 再寛解導入・再強化療法

ALLの再発の原因として、薬剤耐性の獲得、白血病細胞の「聖域」への逃避、G0期細胞の残存などが考えられている。一定期間の維持療法を経た後に、再度寛解導入療法と地固め療法を繰り返すことで薬剤耐性の獲得を防ぎ、残存する白血病細胞を根絶する目的で行う。実際に高リスク群の患者で無イベント生存率の向上が認められている。

e) 維持療法

methotrexateとmercaptopurineの内服を1～3年間継続するのが標準である。米国では、この2剤に加えてprednisoloneとvincristineの併用が採用されているが、この優越性は明らかではない。

C. 経過・合併症

骨髄再発は20～25%、中枢神経単独再発は5～10%、精巣単独再発は2～5%である。合併症は、急性毒性としての血球減少による感染と出血、腫

瘍融解症候群などのほか、長期生存が得られるが故に、低身長、肥満、思春期遅発、ステロイドによる骨粗鬆症、二次がんなどの晩期毒性の問題が重要視されている。

D. 予 後

標準リスク群 ALL の 5 年無病生存率は 85%、高リスク群でも 70% である。ただし、寛解導入不良例や Ph 染色体陽性例などの超高リスク群に限ると 40% 未満であるため、このような例では第一寛解期の同種造血幹細胞移植が考慮される。また、再発 ALL に対しては、再寛解導入後の第二寛解期以降の同種造血幹細胞移植が積極的に考慮される。一方、第一寛解期が 18 ヶ月以上継続できた例では 25% 以上が再度長期寛解を達成できることから、再発であっても薬物療法のみで治療する傾向にある。

付：思春期の ALL

近年、欧米では思春期の悪性腫瘍の特殊性が注目され、“Adolescent and Young Adult (AYA)” oncology という領域を形成するに至った。

とくに ALL において、小児の臨床試験と成人を対象とする臨床試験の両方に適格となる 16～21 歳の年齢の患者についてなされた治療による生存率の差が各国より報告され、この年齢層への適切な治療方針の決定が切望されている。

世界的にみても、小児臨床試験グループのほとんどが前述の BFM 型の治療骨格を持つ小児レジメンによるプロトコル治療を設定しており、成人レジメンとの差は単純な薬剤の用量強度の差とはいえない。寛解導入療法、地固め療法、中間維持療法、再寛解・再強化療法、維持療法という一連のブロック治療の流れが重要であり、とくに成人レジメンにはない再寛解・再強化療法が生存率の向上に貢献していると考えられている。

個々の薬剤では、ステロイド、vincristine、L-asparaginase が小児レジメンで大量に使われる傾向がある反面、アントラサイクリン系薬剤、大量 cytarabine 療法、アルキル化薬の使用は小児レジ

メンでは限定されている。ステロイド、vincristine、L-asparaginase は、年齢の高い患者ほど耐用性が悪くなることが知られている薬剤であり、これらの大量使用によって生存率の改善、再発率の低下が得られる一方で、重症感染症や大腿骨頭壊死、および日常生活に影響を与えるような神経毒性の発生に関与していることは明らかであり、小児レジメンで治療された思春期 ALL 患者では、寛解導入療法中および寛解導入後の治療関連死亡率が高いこともよく知られている。

2 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

A. 病期と予後因子

小児 NHL のほとんどは高悪性度に分類され、その組織型によらず進行が早く、限局した病変にみえてもしばしば骨髄や中枢神経浸潤を認める。必ずしも Ann Arbor 分類にそった進展様式を取らないため、現在は StJude 小児病院の Murphy 分類が広く用いられている。相違点として、たとえば前縦隔腫瘍のある T-LBL (T-lymphoblastic lymphoma) は Ann Arbor 分類では stage II だが、Murphy 分類では stage III となる。これは中枢神経や骨髄への微小浸潤が多く、再発の高リスクだからである。逆に、消化管・腸間膜・後腹膜や腎に病変のある BL (Burkitt lymphoma) は Ann Arbor 分類では stage IV だが、独立した予後因子とならないため Murphy 分類では stage III となる。組織型によらず病期は予後因子であるが、とくに BL における中枢神経浸潤は強い予後不良因子である。

B. 治療法

これまでの海外での臨床試験の結果から、LBL に対しては ALL 型レジメンが基本であり、BL に対しては歴史的に単剤で最も有効であった cyclophosphamide に、vincristine、methotrexate、prednisolone を加えた COMP レジメンが骨

43. 小児がん

- hood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* **23** : 2618-2628, 2005
- 7) Pui CH, Robison LL, Look T : Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* **371** : 1030-1043, 2008
 - 8) Ramanujachar R, Richards S, Hann I et al : Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: emerging from the shadow of pediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* **47** : 748-756, 2006
 - 9) Gross TG, Termuhlen AM : Pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Current Oncol Rep* **9** : 459-465, 2007
- 〈疫学〉
- 1) Marugame T et al : The Japan Cancer Surveillance Report : incidence of childhood, bone, penis, and testis cancer. *Jpn J Clin Oncol* **37** : 319-323, 2007

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 of 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、二期の手術あるいは遅延一期の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、現在では治療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 (遠形成腫瘍) clear cell sarcoma of the kidney (CCSK: 腎細胞肉腫) 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。腎皮臓表面は侵されない、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、腫瘍生核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+ビンクリスチン 1.5 mg/m²/週+ドキソルビシン 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。

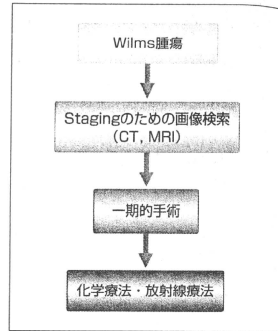


図1 Wilms腫瘍の治療戦略

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	手術	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 (local of diffuse)		なし	EE-4A: ACT-D+VCR(18週)
Stage II/予後良好群		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	day5から
	VCR	0.05 mg/kg	毎週(10回)	day7から
	VCR	0.067 mg/kg	12, 15, 18週	ACT-D同時投与
DD-4A	ACT-D	0.045 mg/kg/回	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18週	day5から
	VCR	0.05 mg/kg	毎週(10回)	毎週(10回)
	VCR	0.067 mg/kg	12, 15, 18, 21, 24週	ACT-D同時投与
	DOX	1.5 mg/kg	3, 9週	
	DOX	1.0 mg/kg	15, 21週	
I	VCR	0.05 mg/kg	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11週	day7から
	VCR	0.067 mg/kg	12, 18, 24週	DOX同時投与
	DOX	1.5 mg/kg	0, 6, 12, 18, 24週	
	CPA	14.7 mg/kg/日×3日間	6, 12, 18, 24週	
	CPA	14.7 mg/kg/日×5日間	3, 9, 15, 21週	
	VP-16	3.3 mg/kg/日×5日間	3, 9, 15, 21週	

ACT-D: アクチノマイシンD, VCR: ビンクリスチン, DOX: ドキソルビシン, 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珠突出、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

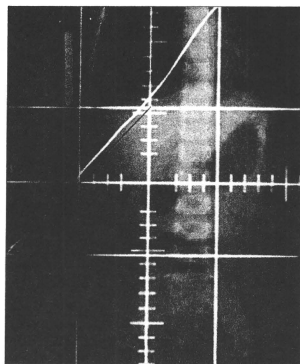


図2 Wilms腫瘍の術後照射野シミュレーション

一期的切除術にて全摘したstage III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。