

図2 総合的な免疫制御として期待される今後の展開

ことにより、誘導される活性化リンパ球を患者体内に戻す ACT、および、造血幹細胞移植いわゆるミニ移植などが行われる。米国 NCI では、転移性メラノーマ患者に対して、MART-1 A2 ペプチド拘束性および gp100 A2 ペプチド拘束性 T 細胞レセプターを遺伝子導入した末梢血リンパ球を用いた ACT を行い、それぞれ 20 例中 6 例 (30%)、16 例中 3 例 (19%) に奏効した<sup>15)</sup>。

また、マウスモデルにて、ヒストン脱アセチラーゼ阻害剤 (HDAC inhibitor) LAQ824 によって、抗原特異的 CTL 細胞移入による抗腫瘍効果の増強が報告された<sup>16)</sup>。以前より、HDAC inhibitor がメラノーマ細胞のアポトーシスを誘導して抗腫瘍活性を示すことが証明されていたことに加えて、腫瘍細胞の MHC クラス分子や抗原の発現が高まるためと考えられており、免疫療法の効果増強が期待できる<sup>17-19)</sup>。

### 3) 抑制的免疫細胞の制御

Treg を減少させる目的で、Treg の前駆細胞となるリンパ球除去が行われる。シクロフォスファミドとフルダラビンなどの骨髄非破壊性免疫抑制前処置や denileukin difitox (ONTAK) の投与、あるいは放射線などの前処置を組み合わせた ACT が開発され優れた効果を上げている。米国 NCI においては、再発メラノーマに対し、シクロフォスファミドとフルダラビンによる前処置後に、TIL を高用量 IL-2 とともに投与する ACT を実施し、43 例中 4 例の CR を含む 21 例 (49%) に奏効した。これに、全身放射線照射 (TBI) の前処置を組み合わせたことにより、200 cGy の TBI 併用で 25 例中 2 例の CR を含む 13 例 (52%)、1,200 cGy の TBI 併用で 25 例中 7 例の CR を含む 18 例 (72%)、しかも CR の 13 例のうち 12 例では CR 持続期間が 18~75 か月、かつ CR は現在進行形と、きわめて優れた効果を上げている<sup>20)</sup>。

また、免疫寛容の誘導に関わる CTLA-4 をブロックするモノクローナル抗体 (ipilimumab) 療法の臨床試験が進められている。このうち、米国 NCI では、stage IV メラノーマに対して、ipilimumab と gp100 ペプチドのコンビネーションで 22%、ipilimumab と高用量 IL-2 の併用で 13% の奏効率が得られた<sup>21)</sup>。

### 4) 今後の展望

#### ① Th17 細胞

最近、Th17 細胞が樹状細胞による腫瘍局所への遊走や所属リンパ節への移動に関わり、腫瘍特異的 CTL の誘導効率を上げることが示された<sup>22,23)</sup>。今後の治療への応用が期待される (図 2)。

#### ② 免疫抑制的細胞の制御

免疫抑制的細胞のシグナル伝達機構は、まだ詳細が明らかになっていないが、将来的には RNA 干渉により、免疫抑制的細胞のシグナル伝達を選択的に抑制する方法の確立が期待される。

化学療法剤や分子標的治療薬のなかには、sunitinib のように Treg や MDSC を抑制して Th1 タイプの反応を増強する<sup>24,25)</sup> 薬剤や、gemcitabine のように MDSC の増加を抑制する<sup>26)</sup> など、抑制的免疫細胞を制御する機能を持つ薬剤が報告されている。これらの薬剤を併用することにより、治療成績の向上が期待できるので、今後、至適な用量やタイミングを検討する必要がある。

#### ③ がん幹細胞の制御

がん幹細胞は、発がん過程、あるいは微小残存病変からの再発に関わる細胞として注目されるようになり、最近 5 年ほどの間に各種がんの特異的マーカーや、化学療法剤耐性や放射線耐性を含む生物学的特徴が明らかになつた。メラノーマでも複数の幹細胞マーカーが報告されており、このうち Schatton らの解析によると、メ

ラノーマとメラノサイトに特異的な ABC トランスポーターの一つである ABCB5 を発現するメラノーマ細胞を分離し、詳細な検討の結果、メラノーマの幹細胞としての性質を有することを示した。さらに、ABCB5 陽性メラノーマ細胞は、B7.2 依存性に T 細胞活性を抑制し、CD4+, CD25+, FoxP3+, Treg を誘導することが明らかにされた。したがって、メラノーマの幹細胞を制御により、メラノーマにおける免疫抑制の克服も期待できる<sup>20)</sup>。

## 結 語

メラノーマにおいては、多様な抑制的免疫細胞群や間質細胞がメラノーマ細胞と協調することにより、抗腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍が進展する。これらの分子機構や細胞間相互作用などを理解し、総合的に克服することが、今後のメラノーマに対する免疫療法の向上に不可欠である。

## 文 献

- Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10: 909-915, 2004.
- Wang HY, Lee DA, Peng G, *et al*: Tumor-specific human CD4+ regulatory T cells and their ligands: implications for immunotherapy. *Immunity* 20: 107-118, 2004.
- Gerlini G, Urso C, Mariotti G, *et al*: Plasmacytoid dendritic cells represent a major dendritic cell subset in sentinel lymph nodes of melanoma patients and accumulate in metastatic nodes. *Clin Immunol* 125: 184-193, 2007.
- Coffelt SB, Hughes R and Lewis CE: Tumor-associated macrophages: effectors of angiogenesis and tumor progression. *Biochim Biophys Acta* 1796: 11-18, 2009.
- Yagi H, Hashizume H, Horibe T, *et al*: Induction of therapeutically relevant cytotoxic T lymphocytes in humans by percutaneous peptide immunization. *Cancer Res* 66: 10136-10144, 2006.
- Francois V, Ottaviani S, Renkvist N, *et al*: The CD4(+) T-cell response of melanoma patients to a MAGE-A3 peptide vaccine involves potential regulatory T cells. *Cancer Res* 69: 4335-4345, 2009.
- Welters MJ, Kenter GG, Piersma SJ, *et al*: Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. *Clin Cancer Res* 14: 178-187, 2008.
- Jandus C, Bioley G, Dojcinovic D, *et al*: Tumor antigen-specific FOXP3+ CD4 T cells identified in human metastatic melanoma: peptide vaccination results in selective expansion of Th1-like counterparts. *Cancer Res* 69: 8085-8093, 2009.
- Engell-Noerregaard L, Hansen TH, Andersen MH, *et al*: Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters. *Cancer Immunol Immunother* 58: 1-14, 2009.
- López MN, Pereda C, Segal G, *et al*: Prolonged survival of dendritic cell-vaccinated melanoma patients correlates with tumor-specific delayed type IV hypersensitivity response and reduction of tumor growth factor beta-expressing T cells. *J Clin Oncol* 27: 945-952, 2009.
- Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, *et al*: Da-

carbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 17: 563-570, 2006.

- Pashenkov M, Goëss G, Wagner C, *et al*: Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 24: 5716-5724, 2006.
- Goto Y, Arigami T, Kitago M, *et al*: Activation of Toll-like receptors 2, 3, and 4 on human melanoma cells induces inflammatory factors. *Mol Cancer Ther* 7: 3642-3653, 2008.
- Akazawa T, Ebihara T, Okuno M, *et al*: Antitumor NK activation induced by the Toll-like receptor 3-TICAM-1 (TRIF) pathway in myeloid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 252-257, 2007.
- Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, *et al*: Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 114: 535-546, 2009.
- Vo DD, Prins RM, Begley JL, *et al*: Enhanced antitumor activity induced by adoptive T-cell transfer and adjunctive use of the histone deacetylase inhibitor LAQ824. *Cancer Res* 69: 8693-8699, 2009.
- Kato Y, Salumbides BC, Wang XF, *et al*: Antitumor effect of the histone deacetylase inhibitor LAQ824 in combination with 13-*cis*-retinoic acid in human malignant melanoma. *Mol Cancer Ther* 6: 70-81, 2007.
- Bandyopadhyay D, Mishra A and Medrano EE: Overexpression of histone deacetylase 1 confers resistance to sodium butyrate-mediated apoptosis in melanoma cells through a p53-mediated pathway. *Cancer Res* 64: 7706-7710, 2004.
- Kobayashi Y, Ohtsuki M, Murakami T, *et al*: Histone deacetylase inhibitor FK228 suppresses the Ras-MAP kinase signaling pathway by upregulating Rap1 and induces apoptosis in malignant melanoma. *Oncogene* 25: 512-524, 2006.
- Rosenberg SA and Dudley ME: Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol* 21: 233-240, 2009.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, *et al*: Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 30: 825-830, 2007.
- Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, *et al*: T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 31: 787-798, 2009.
- Muranski P, Boni A, Antony PA, *et al*: Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 112: 362-373, 2008.
- Ko JS, Zea AH, Rini BI, *et al*: Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 15: 2148-2157, 2009.
- Finke JH, Rini B, Ireland J, *et al*: Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 14: 6674-6682, 2008.
- Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, *et al*: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 11: 6713-6721, 2005.
- Schatton T and Frank MH: Antitumor immunity and cancer stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1176: 154-169, 2009.



## ◆特集/皮膚悪性腫瘍 診断と治療 メラノーマの進行期における治療戦略

山崎直也\*

Key words : 悪性黒色腫 (melanoma), 治療, ステージIV, 遠隔転移

**Abstract** 進行癌は全身性疾患と考えて治療計画を立てることが一般的であり, 治療の原則は全身化学療法である. ところが悪性黒色腫(メラノーマ)の場合, 長期間この方面の治療方法の進歩がみられず, 40年間標準治療はDTIC(ダカルバジン)単剤投与のままであるという現実があり, このため, むしろ外科療法をはじめとする局所治療の組み合わせによって治療を続けていくことも多い. 外科療法, カテーテル手術, 放射線療法といった局所治療の位置づけは非常に重要であり, 個々の症例の進行度に合わせて治療戦略を立てることが必要である.

### 悪性黒色腫(メラノーマ)の疫学的特徴

悪性黒色腫は発生頻度や発生部位に人種間の際立った差異や特徴がみられる腫瘍であり, オーストラリア, なかでもクイーンズランド州に住む白人の露光部における発生頻度は世界中見渡しても最も高く, 日本人の発生頻度の50倍以上であるといわれている. ただし日本人についても悪性黒色腫の発生頻度は年々増加傾向にあると考えられており, 悪性黒色腫による死亡者数は30年前の3倍以上に増えている(図1).

最近の我が国におけるデータでは, 初診時のリンパ節転移がおよそ20%に認められ, 遠隔転移は, 主として肺, 肝, 脳, 骨に多く, 次いで消化管などあらゆる臓器に転移する. 遠隔転移が疑われる場合はCT, US, MRIなど各種画像検査を行うが悪性黒色腫はPET検査に対する感受性の高い腫瘍であり, PET/CTの転移検出率は通常CTの1.5倍程度である<sup>1)</sup>.

### 進行期悪性黒色腫の治療法

#### 1. 化学療法, 生物療法

##### a) 手術不能のstage IIIおよびstage IV症例に対する化学療法<sup>2)-7)</sup>

悪性黒色腫は抗癌剤の効果の現れにくい腫瘍に分類される. 悪性黒色腫に使われる代表的な抗癌剤はDTIC(ダカルバジン)である. 1970年には既に悪性黒色腫の治療薬として使われ始めていた古い薬剤で, DTIC単剤(850~1000 mg/m<sup>2</sup>)での奏効率は20%程度, 完全奏効率は5%未満である. 今まで多くの多剤併用化学療法が考案されたが, DTIC単剤との第Ⅲ相試験によってどの方法もsurvival benefitは認められていない.

奏効率の高さから標準治療となりうるのではないかと期待されたものにDartmouth regimen(BCDT療法)が挙げられる. これは我が国におけるDAC-Tam療法の原型となったもので, Dartmouth regimenにおける薬剤の組み合わせがDTIC-BCNU(carmustine)-CDDP-TAMであるのに対し, DAC-TamではDTIC-ACNU-CDDP-TAMと, ニトロソウレアが我が国において使用可能なACNUに変更になっているところが異なるだけである(なお, 投与スケジュール, 投

\* Naoya YAMAZAKI, 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国立がん研究センター中央病院皮膚科, 医長

図 1.

本邦における悪性黒色腫の性別死亡数(1972~2005年)  
(厚生労働省大臣官房統計情報部, 人口動態統計より)

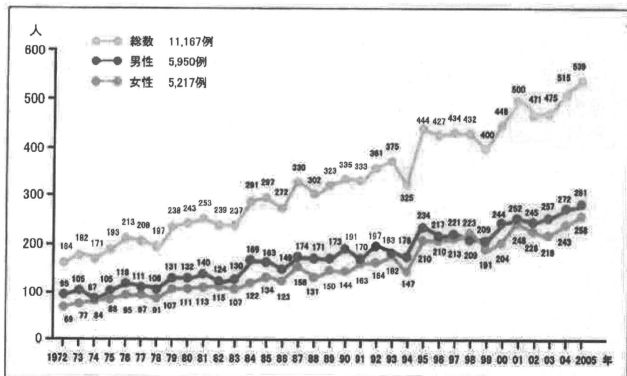
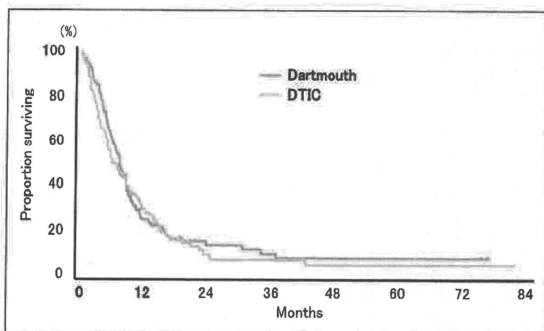


図 2.

Kaplan-Meier survival plot of 231 patients who were considered eligible and who had received treatment. Median survival time on Dartmouth regimen was 7.7 months (95% CI, 6.4 to 8.9 months) versus 6.4 months (95% CI, 5.5 to 8.9 months) on dacarbazine (p=0.51).  
(J Clin Oncol, 17 : 2745-2751, 1999 より)



と間隔は若干の相違がみられる)。この Dartmouth regimen の奏効率は 40~50% と高かったが DTIC 単剤と比較した第Ⅲ相試験において、両治療群の奏効率、および生存期間の中央値の両者について統計学的有意差は認められなかった(図 2)。

### b) 分子標的薬剤の開発

近年の分子標的薬剤の開発に伴って悪性黒色腫においてもその効果を明らかにするため臨床試験が行われている。1 レジメンの前化学療法歴のある進行・再発例に対しては、sorafenib-carboplatin-paclitaxel vs placebo-carboplatin-paclitaxel の第Ⅲ相試験が行われた。これは second line の化学療法としての臨床試験であり progression free survival(PFS)の比較において 17.9 week vs 17.4 week で差は出なかった<sup>3)</sup>。また、化学療法

歴のない進行例に対して、sorafenib-dacarbazine (n=51) vs placebo-dacarbazine (n=50) の第Ⅱ相試験が行われ、PFS の中央値は 21.1 week vs 11.7 week であったものの、統計学的有意差には至らなかった (hazard ratio 0.665 ; p=0.068)。

### c) 免疫療法, 生物療法

このように悪性黒色腫は進行例、遠隔転移例に対しての全身化学療法の延命効果が期待できない腫瘍であるが、一方で古くから免疫療法の主要なターゲットとされてきた。近年では M. D. Anderson Cancer Center の Eton らの報告で<sup>9)</sup>、cisplatin-vinblastin-DTIC 併用群と cisplatin-vinblastin-DTIC に interleukin-2 と interferon- $\alpha$  を加えた群を比較した第Ⅲ相試験において、奏効率はそれぞれ 25% vs 48% で有意差があっただけでな

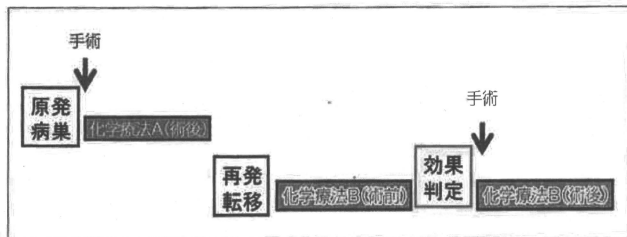


図 3. 術後補助療法として認められている化学療法 A の投与後に再発・転移が起こった場合、術後補助化学療法として認められていない化学療法 B を 2 度目の手術の術後補助化学療法として使うならば、手術前に評価可能病変のある状態で投与して効果をみて、効果のある場合に使うべきである。

く無増悪生存期間の中央値が、2.4 か月 vs 4.9 か月と有意差が認められた ( $p < 0.008$ )。ただし残念ながら、overall survival に有意差は認められなかった。また、この trial では grade 3 以上の有害反応 (特に貧血と血小板減少) は interleukin-2 と interferon- $\alpha$  を加えた群において圧倒的に高率に出現した。

#### d) まとめ

このような経緯から現時点で最も標準的な悪性黒色腫の全身化学療法は、開発からおよそ 40 年を経た現在でも DTIC 850-1000 mg/m<sup>2</sup> の 1 回投与である。

#### e) 転移巣切除後の補助療法

我が国では、ハイリスク、特にステージ III 悪性黒色腫の初回手術後補助療法として DTIC-AC-NU-VCR の 3 種類の抗瘍剤にインターフェロン  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) を組み合わせる方法は DAV-Feron 療法と呼ばれて広く使われている。この治療後に再発・転移が起こりこれを再度手術した場合、手術不能の再発・転移巣に対する化学療法と同様の治療法を術後補助療法として行うことは妥当ではない。再発・転移後の化学療法と術後化学療法は同じものとして考えてはならないし、標的がないまま、すなわち治療効果がみえないまま、副作用のある化学療法を漫然と継続して行うことは非常に疑問である。もし、再発・転移後に術後化学療法を行うのであれば、図 3 のように、術前に標的が存在している状態で化学療法の効果を評価しておくべきである。

#### 2. 重要臓器転移の切除

遠隔転移を有する場合、ステージは IV であるため、転移巣の手術は原則として根治を目的とした

ものではない。ただ、悪性黒色腫は全身的な化学療法の効きにくい腫瘍であるため、姑息的であっても手術を行うという治療方針が成り立つ場合がある。手術適応の有無の決定は慎重に行うべきであり、手術侵襲が大き過ぎず、QOL の向上が得られなければならない。

遠隔転移のなかでも肺転移に関しては、根治性を考慮した手術適応が提案されており、比較的良好な 5 年生存率が得られている施設もみられる。

#### a) 肺転移の手術適応と治療成績

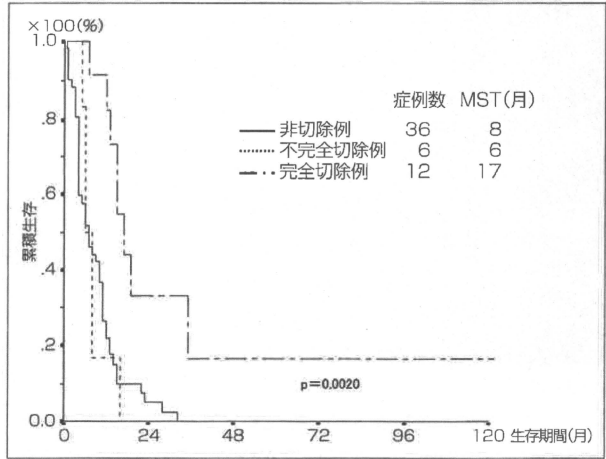
悪性黒色腫にかぎらず、転移性肺腫瘍の手術適応については Mayo clinic の Thomford が 1965 年に以下の 4 原則を提唱したことに始まる<sup>10)</sup>。

- 1) 術前の全身状態が良好であること。
- 2) 原発巣がよくコントロールされていること。
- 3) 肺以外に転移巣がないこと。
- 4) 転移巣は片肺に局限していること。

これらはその後、時代とともに若干の見直しを受けながらも現在に至るまで受け継がれてきている。近年、上記の条件に加えて、さらに転移巣の数 (必ずしも単発でなければならないわけではなく 4 個以内であること)<sup>11)12)</sup>、腫瘍増大の doubling time が長いこと<sup>13)</sup>、などが挙げられるとともに、上記 4 原則のうちの一つである、「転移巣は片肺に局限していること」という条件は、手術方法の進歩とともに見直されている。悪性黒色腫の肺転移例の生存期間の中央値は 8 か月程度と短く<sup>14)</sup>、手術に代わる治療方法もないことから、近年は、肺転移巣の完全切除が可能で、かつ、緩やかな経過をとっているものであれば、両側肺転移であっても積極的に切除すべきであるという報告も増えている<sup>15)</sup>。

図 4.

国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫肺転移 54 例の予後 (1990~2005 年)



具体的な治療成績に関する報告として、1992 年 Harpole ら<sup>10)</sup>は 84 例の単発性転移切除例について、5 年生存率 20%と、保存的治療を行った 142 例の 5 年生存率 4%に比べて有意に良好であることを報告している。Gorenstein ら<sup>12)</sup>は多発転移や両肺転移の症例も単発転移例と予後に有意差はなく 5 年生存率は 25%と良好な成績を報告している。Ollila ら<sup>13)</sup>は、tumor doubling time が 60 日以上の場合の 5 年生存率は 20.7%、生存期間の中央値は 29.2 か月であったとしている。

我々の施設では、悪性黒色腫肺転移 54 例のうち、転移巣の完全切除例 12 例の生存期間の中央値 (median survival time : MST) は 17 か月で、不完全切除 6 例における 6 か月、手術無施行例 36 例における 8 か月より有意に良好であったこと (図 4)、また多変量解析によって、完全切除例に加えて肺転移数 4 個未満であった症例、肺転移までの disease-free interval が 12 か月以上であった症例、肺転移出現から手術までの期間が 90 日以上、つまり進行の緩やかであった症例が予後良好の条件であったことを報告した<sup>17)</sup>。

#### b) 脳転移の手術適応と治療成績

悪性黒色腫の脳転移の予後は非常に不良で、無治療またはステロイド剤による脳圧のコントロールなど対症療法のみを行った場合、生存期間は平

均 1 か月程度、通常の放射線療法や化学療法を行った場合でも平均 2~4 か月といわれている<sup>18)</sup>。

脳転移の 25%は表在性のものであり、手術適応としては、

- 1) 原発巣や脳以外の転移巣がよくコントロールされている (脳以外に転移があっても構わない)、
  - 2) 転移巣は単発性であることが望ましい、
  - 3) 術前の全身状態が良好である、
  - 4) 脳転移を切除することによって、逆に大きな脳神経障害が残ることがない、
- というような条件が考えられる。

悪性黒色腫の脳転移は、高頻度に腫瘍からの出血が起り、これによって状態が急変することがある<sup>11)</sup>。このため、手術は救命救急という目的で緊急に行われることがある。脳転移に対する手術成績としては Mūnoz ら<sup>19)</sup>が 48 例に対し中間生存期間 6 か月、Oredsson ら<sup>20)</sup>が 40 例の検討で同じく 8 か月と報告している。

#### c) 消化管転移

悪性黒色腫の消化管転移は無症状で経過することも多く、生存中に発見されるのは全体の 4~8% にすぎないといわれている<sup>21)</sup>。消化管転移を疑わせる症状は急激な貧血をはじめ、腹痛、イレウス、悪心・嘔吐などが多く、吐血、下血を伴う場合もある (図 5)。転移部位は小腸が最も多く、大腸、



図 5. 中央の潰瘍を形成する多発転移を認める(矢印)

胃の順である。症状緩和を目的とした手術は有効であり、また、イレウスと消化管出血は緊急手術の適応となる。消化管転移の予後は、中央値で、およそ3か月といわれているが、Agrawalらによれば消化管転移切除後の生存期間の中央値は6~11か月、1年生存率は35%、5年生存率18%と報告されている。また、少数ではあるが、他の部位に転移がなく、消化管転移が肉眼的に完全切除できた場合、生存期間の中央値は2~4年程度が期待でき、5年生存率も38%と良好であったとしている<sup>22)23)</sup>。

当科における悪性黒色腫消化管転移25例の予

後を図6に示す。切除適応となる症例自体が少ないため切除例は5例であるが、これらのMSTは22か月で、切除をしなかった20例のMSTが2か月であるのに比べ有意に良好であった。

#### d) 肝転移の切除

肝臓は、肺、脳と並んで悪性黒色腫の遠隔転移の好発部位の一つである。肝転移の予後も不良で平均生存期間は4か月前後といわれている。また、肝転移は発見時既にある程度の大きさのものが多発していることが多く、手術適応となることは少ない<sup>11)</sup>。ただし、最近では手術の有用性についての報告も散見されるようになり、特に、2001年のJohn Wayne Cancer InstituteとSydney Melanoma Unitとの共同研究において、肉眼的に完全切除され、病理組織学的に一つ一つの腫瘍のsurgical marginがfreeであれば、肝転移切除例のdisease free survivalとoverall survivalは有意に良好であることが報告された<sup>24)</sup>。今後手術症例は増加することが考えられる。

#### 3. 肝転移に対する抗癌剤を用いた肝動脈塞栓療法(trans arterial chemoembolization ; TACE)

前の項で述べたように実際には肝転移の手術適応となる症例は少ない。脈絡膜原発悪性黒色腫は

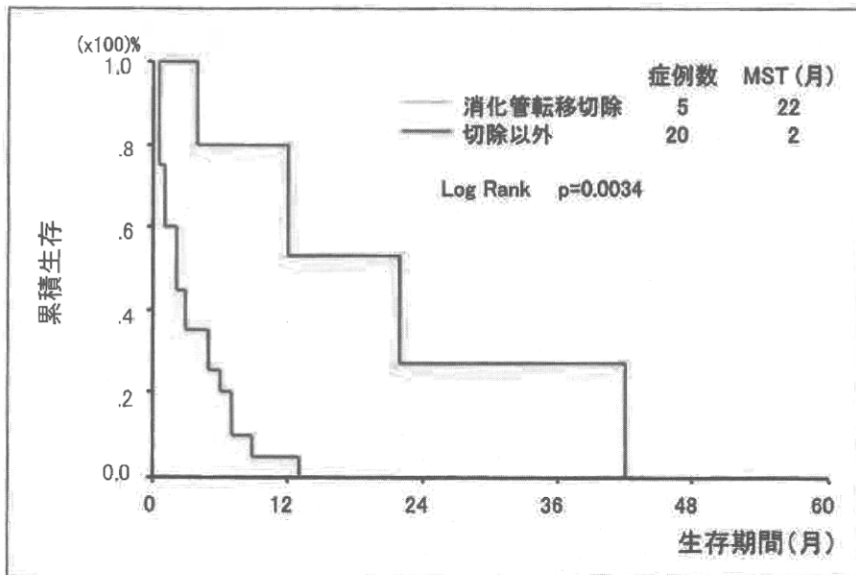


図 6. 国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫消化管転移25例の予後(1990~2005年)

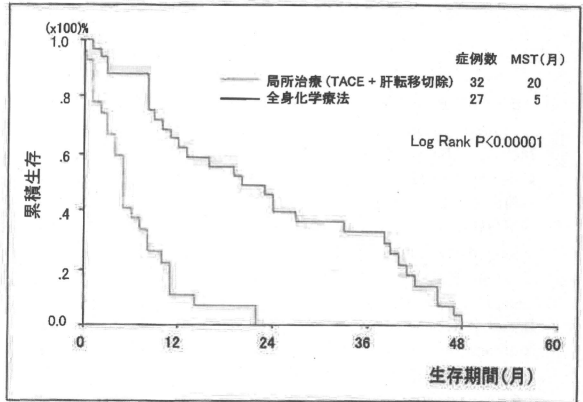


図 7.  
国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫肝転移の予後(1990~2005年)

非常に高率に肝臓にのみ転移するという性質を持っている。Bedikian らは 1995 年シスプラチンを用いた TACE が脈絡膜悪性黒色腫肝転移に対してそれ以外の各治療法よりも治療成績のよいことを報告した<sup>25)</sup>。我々は国立がんセンター中央病院皮膚科を受診した脈絡膜および皮膚原発悪性黒色腫の肝転移 59 例を局所療法群 (TACE + 手術) と全身化学療法群に分けて生存期間を比較した (図 7)。局所療法群の MST は 20 か月、全身療法群の MST は 5 か月で局所療法群は有意に生存期間が延長していた。

#### 4. 放射線療法

悪性黒色腫は通常の方法では放射線治療に抵抗性であるが、脳転移に対してガンマナイフなどの stereotactic radiosurgery を行うことにより、約 90% の症例で転移巣の増大が抑えられ、およそ半数の症例で腫瘍の縮小が認められるため、症状緩和に有用である。悪性黒色腫の脳転移の予後は前述したように best supportive care で平均 1 か月程度、通常の放射線療法を行った場合で平均 2~4 か月といわれているが、ガンマナイフ施行例の生存期間の中央値は半年程度延長し 7~8 か月となる<sup>26)</sup>。

骨転移に対しては、他の多くの癌種と同様に除痛効果が認められる。

#### 集学的治療に対する考え方のまとめ

進行癌は全身性疾患と考えるのが一般的であり、治療の原則は全身化学療法である。ところが悪性黒色腫には全身化学療法による治療法の進歩が長期間みられないという現実があり、このため、むしろ外科療法をはじめとする局所治療の組み合わせによって治療を続けていくことも多く、外科療法、カテーテル手術、放射線療法の位置づけは今日非常に重要であり、個々の症例の進行度に合わせた治療戦略の吟味が必要である。

また並行して新規薬剤の開発を進めていくことによって近い将来 break through となる薬剤が登場することを期待したい。

#### 文 献

- 1) 日本皮膚悪性腫瘍学会 (編) : 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン, 金原出版, 2007.
- 2) Hill GJ II, Kremenz ET, Hill HZ : Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer*, 53 (6) : 1299-1305, 1984.
- 3) Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN : Systemic chemotherapy and biochemotherapy. *Cutaneous Melanoma* (Balch CM et al eds), 4th ed, St Louis, Quality Medical Publishing Inc, pp. 589-604, 2003.



- 4) Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN : Systemic treatment of metastatic disease. Cutaneous Melanoma (Balch CM et al eds), 4th ed, St Louis, Quality Medical Publishing Inc, pp. 592-594, 2003.
- 5) 山崎直也, 佐々木英也, 浅野和弘ほか : 進行期悪性黒色腫に対する cisplatin-dacarbazine-vindesine 併用化学療法—21例の投与経験—. 日皮会誌, 105 : 1439-1444, 1995.
- 6) Yamazaki N, Yamamoto A, Wada T et al : Dacarbazine, nimustine hydrochloride, cisplatin and tamoxifen combination chemotherapy for advanced malignant melanoma. *J Dermatol*, 26 : 489-493, 1999.
- 7) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML et al : Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 17 : 2745-2751, 1999.
- 8) Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U et al : Result of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*, 27 : 2823-2830, 2009.
- 9) Eton O, Legha SS, Bedikian AY et al : Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma : Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 20 : 2045-2052, 2002.
- 10) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT : The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 49 : 357-363, 1965.
- 11) Sharpless SM, Das Gupta TK : Surgery for metastatic melanoma. *Semin Surg Oncol*, 14 : 311-318, 1998.
- 12) Gorenstein LA, Putnam JB, Natarajan G et al : Improved survival after resection of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg*, 52 : 204-210, 1991.
- 13) Ollila DW, Stern SL, Morton DL : Tumor doubling time : a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol*, 69 : 206-211, 1998.
- 14) Tafra L, Dale PS, Wanek LA et al : Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110 : 119-129, 1995.
- 15) Pastorino U, McCormark PM, Ginsberg RJ : A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases of resected pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am*, 8 : 197-202, 1998.
- 16) Harpole Jr DH, Johnson CM, Wolfe WG et al : Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103 : 743-750, 1992.
- 17) 西澤 綾, 山崎直也, 山本明史ほか : 悪性黒色腫の肺転移に対する外科療法の有用性. 日皮会誌, 116 : 1187-1193, 2006.
- 18) Brega K, Robinson WA, Winston K et al : Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer*, 66 : 2105-2110, 1990.
- 19) Muñoz JE, Vinolas N, Castro J et al : Metastasis cerebrales de melanoma : Estudio de 48 pacientes. *Med Clin (Barc)*, 101 : 684-687, 1993.
- 20) Oredsson S, Ingver C, Stromblod LG et al : Palliative surgery for brain metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 16 : 451-456, 1990.
- 21) Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Karakousis CP : Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol*, 4 : 105-110, 1995.
- 22) Agrawal S, Yao T-J, Coit DG : Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol*, 6 : 336-344, 1999.
- 23) Ollila DW, Essner R, Wanek LA et al : Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg*, 131 : 975-980, 1996.
- 24) Rose DM, Essner R, Hughes TM et al : Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. The John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg*, 136 : 950-955, 2001.
- 25) Bedikian AY, Legha SS, Mavlight G et al : Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. *Cancer*, 76 : 1665-1670, 1995.
- 26) Lavine SD, Petrovich Z, Cohen-Gadol AA et al : Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma : An analysis of survival, outcome, and complications. *Neurosurgery*, 44 : 59-66, 1999.

## 総説

## 神経芽腫の治療—外科的立場から—

田尻 達郎, 木下 義晶, 宗崎 良太  
田中 桜, 東 真弓, 孝橋 賢一, 田口 智章

## はじめに

神経芽腫の特徴は、その生物学的多様性にあり、年齢、病期、腫瘍自体の悪性度により症例毎の治療法の選択が必要である。神経芽腫に対する外科治療は、1. 診断時腫瘍摘出術、2. 腫瘍生検術、3. Second look operation による根治術の3つに大別され、症例毎の選択が求められる<sup>1)</sup>。乳児神経芽腫は、stage4Sを除けば、その大部分が限局性腫瘍であることから、その外科治療の概念は、予後良好な限局性神経芽腫に対する外科治療のアプローチ法にほぼ等しいと言って良いと言える。また、2004年3月にて本邦の国家事業としての乳児神経芽腫マスキング検査<sup>2)</sup>は休止となり、乳児神経芽腫の診断、治療に関する概念は改変の時期であり、1歳以上の進行神経芽腫治療に関しても、国際的に日本からの治療戦略、治療成績を発信できるような臨床研究確立のための準備が現在進行中である。以上のような本邦における神経芽腫治療の背景から、今回、乳児神経芽腫及び年長児進行神経芽腫の全国統一プロトコルに基づいて治療されてきた九州大学小児外科における神経芽腫症例の解析を基に外科治療の役割と今後の日本神経芽腫スタディグループ (JNBGS) の神経芽腫臨床研究における外科治療の展望について述べたい。

## I 乳児神経芽腫に対する外科治療の概念

乳児神経芽腫の大部分は限局性で予後良好であることは、以前よりわかっていたが、日本での治

療は施設毎にさまざまであり、しかも、治療が過剰となる傾向にあった。そのような背景から、乳児神経芽腫に対する治療の軽減を行い、適正な治療法を確立する目的で、前向きなグループスタディとして1994年から全国統一プロトコルが開始された<sup>3)</sup>。また、乳児神経芽腫は、stage4Sを除けば、その大部分が限局性腫瘍であることから、その外科治療の概念は、予後良好な限局性神経芽腫に対する外科治療のアプローチ法にほぼ等しいと言って良いと言える。表1は、九州大学小児外科における1985年から2004年までに治療を開始した乳児神経芽腫症例82例の臨床像である。85%にあたる70例がstage1,2,4S症例で、MYCN増幅例はわずか2例であり、98%が非増幅であった。死亡例は3例で、腫瘍死は1例のみであった。原発巣の外科切除率と予後の関係では、98%が生存していることから、全摘出例と非全摘出例において有意差を認めなかった(図1)。乳児神経芽腫統一治療プロトコルの結果から、stage1,2,3までの乳児限局性神経芽腫における化学療法の有無による予後への影響が認められなかったことから乳児神経芽腫における治療の主体は無理のない臓器温存に努めた一期的外科的根治

表1 1歳未満に発症した神経芽腫82例

|        | 臨床像         | 症例数     |
|--------|-------------|---------|
| 病期     | stage1,2,4S | 70(85)% |
|        | stage3,4    | 12      |
| MYCN増幅 | 非増幅         | 80(98)% |
|        | 増幅          | 2       |
| 転帰     | 生存          | 79(96)% |
|        | 死亡*         | 3       |

\* 1例のみ腫瘍死

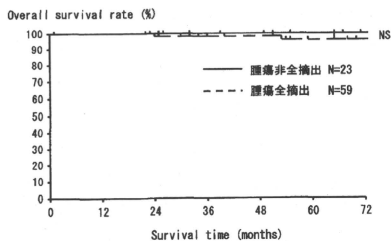


図1 1才未満症例における外科切除率と予後 (文献1より引用)

術であり、化学療法、放射線照射を避けることが可能であると思われる。

## II JNBSGにおける低・中間リスク群に対する外科治療ガイドライン

現在、JNBSGにおいて検討中の低・中間リスク群 (COGのリスク分類に基づいており、乳児の限局性神経芽腫の大部分) に対する臨床研究では、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。限局性神経芽腫に対し、一定の基準により画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価項目として Image Defined Risk Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されてきており、本研究においても、IDRFに基づいて初期手術の適応を判定することとしている。IDRFは当初、ヨーロッパの多施設共同研究により Surgical Risk Factor として提唱され<sup>4)</sup>、その後若干の改変が行われてきた<sup>5)</sup>。

JNBSGで検討中の低・中間リスク群に対する外科治療ガイドラインでは、全症例において、初期手術前に造影CTまたはMRIを撮影し、施設の外科医、放射線科医によるIDRFの判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定することとしている。具体的には、術前画像評価にてIDRF陰性の症例は、一期的手術の適応となり、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。IDRFが一つでも陽性の症例は、生検に止めることとしている。以下にIDRFの翻訳版を記載する。

### Image Defined Risk Factors (IDRF) について

術前の造影CTまたはMRIより以下の項目の有無について判定し、項目のうち一つでも「有」と判断されれば、IDRF陽性とする。

片側腫瘍が、2つの体幹区内に進展している。

(頸部—胸部, 胸部—腹部, 腹部—骨盤部)

[頸部]

腫瘍が総頸動脈, あるいは椎骨動脈, あるいは内頸静脈を巻き込んでいる。

腫瘍が頭蓋底に浸潤している。

腫瘍が気管を圧排している。

[頸・胸部接合部]

腫瘍が腕神経叢を巻き込んでいる。

腫瘍が鎖骨下静脈, あるいは椎骨動脈, あるいは総頸動脈を巻き込んでいる。

腫瘍が気管を圧排している。

[胸部]

腫瘍が大動脈あるいは主分岐血管を巻き込んでいる。

腫瘍が気管あるいは主気管支を圧排している。

T9とT12間の横隔膜と椎体の接合部に浸潤している縦隔腫瘍

[胸腹部]

腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

[腹部・骨盤部]

腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。

腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。

腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈の根部を巻き込んでいる。

腫瘍が腎実質に浸潤している。

腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。

骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。

[ダンベル型腫瘍]

神経症状のあるもののみどの部位であっても神経症状を伴うダンベル腫瘍であればIDRFあり。症状のないダンベル腫瘍は記載のみに留め、IDRFとはしない。

〔周囲臓器への直接浸潤〕

心囊、横隔膜、腎、肝、十二指腸、脾、腸間膜

### Ⅲ 年長児進行神経芽腫に対する外科治療の概念

進行神経芽腫における外科治療法に関しては系統的リンパ節郭清の有無を含めて必ずしも統一した見解は得られていない。もともと神経芽腫は後腹膜腫瘍で大動脈やその主要分枝、下大静脈を巻き込んでいることも多く、厳密な意味での全摘は非常に困難である。また、腫瘍の切除度合は、生命予後の改善及び局所再発を防ぐために限界までの完全摘出（CR）が必要であるのか、それとも外科手技による周囲臓器の侵襲を少なくし、治療の早期継続を目指し、正常臓器の障害を少なくして後障害をなくすため、血管周囲の少量の遺残腫瘍は許容してもよいか（＜CR）という点である。

CR群の方が生存率が優れているとするのは、HasseによるCCSGからの報告<sup>6)</sup>、La QuagliaによるMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)からの報告<sup>7)</sup>があり、また我が国ではTsuchidaによるJANB-85研究からの報告<sup>8)</sup>、Kurodaによる国立成育医療センターからの報告<sup>9)</sup>がある。

一方、金子らによる筑波大学における報告では、年長児進行神経芽腫において手術はできるだけ周囲臓器、血管を温存するようにして全摘し、リンパ節も周囲組織を損傷しないようにサンプリングするにとどめ、術中照射を併用するという方針で行った結果、局所再発が死亡の原因となった症例はなかったと報告している<sup>10)</sup>。

九州大学においても金子らとほぼ同様な手術法と体外照射による局所放射線療法を行ってきたが、1985年から2004年までに治療を開始した九州大学小児外科における年長児（1歳以上）症例41例（表2）において原発巣の外科切除率と予後との関係では全摘出例（19例）と非全摘出例（22例）に有意差を認めず、また、stage 3,4の進行症例（32例）に限っても、原発巣の外科的切除率と予後との関係において、全摘出例（11例）と非全摘出例（21例）に有意差を認めなかった（図2）。当施設では腫瘍非全摘出例において、よ

表2 1歳以上に発症した神経芽腫41例

|        | 臨床像      | 症例数     |
|--------|----------|---------|
| 病期     | stage1,2 | 9       |
|        | stage3,4 | 32(78)% |
| MYCN増幅 | 非増幅      | 26      |
|        | 増幅       | 15(37)% |
| 転帰     | 生存       | 15(37)% |
|        | 死亡       | 26      |

Overall survival rate (%)

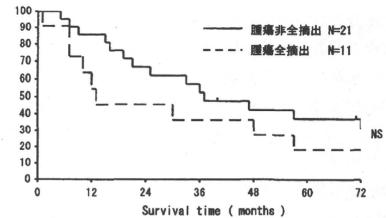


図2 1才以上の進行症例32例における外科切除率と予後（九州大学小児外科文献11より引用）

り強力な化学療法が施行されたわけではなく、むしろ、腫瘍全摘出例に対して積極的に骨髄移植を伴う大量化学療法を選択する方針であったにも関わらず、全摘出例と非全摘出例に予後の差を認めなかったと言える。

### Ⅳ 進行神経芽腫に対する臓器温存手術と術後体外照射

術式と局所放射線照射に関しても、まだ一定の見解は得られていない。また、術中照射と術後体外照射の選択に関しても同様である。Kurodaらはstage 3,4の進行神経芽腫に対してIntensive Operationと10 Gy～15 Gyの術中照射を施行し、良好な予後を得ていると報告している<sup>9)</sup>。一方、Simonらは1歳以上のstage 4の症例に対して手術後にMIBGシンチにて陽性である局所残存腫瘍に対して36 Gy～40 Gyの局所放射線照射を施行した結果、完全摘出した症例とほぼ同等の良好な予後を得ることができたことを報告している<sup>11)</sup>。術中照射と体外照射の功罪についてであるが、まず、効果的には術中照射10 Gyが体外照射の30 Gyにほぼ等しいと言われている。術

中照射の利点としては手技が1回で済むことから術後体外放射線照射がほぼ毎日約1か月間継続して行うことの患児への負担と管理上の煩雑さが無いことが挙げられる。ただ、短所としては、小児の場合、スペースが狭く、照射したい範囲を十分に確保できるかどうかが問題であり、術中照射の範囲外から局所再発したという報告も認められる<sup>9)</sup>。また、血管周囲のリンパ節郭清を伴うような侵襲の高い根治術の場合、術中照射の方が血管狭窄などの長期的な副作用などが、体外照射よりリスクが高いことが懸念されている。

九州大学においては、1歳以上のINSS stage 3,4の進行神経芽腫に対しては、1985年より一貫した治療方針として生検による初期手術を行い、腫瘍縮小後に、系統的リンパ節郭清を行わない臓器温存のsecond look operationを施行してきた。その際、腎合併切除により腫瘍全摘が可能であれば、原則的に腎合併切除を行い、腎合併切除を行っても、主要血管浸潤等により腫瘍全摘が不可能の考えられた場合は、腎温存の腫瘍全摘を目標とした。その後、原則的には、腫瘍全摘であれば、18 Gy-30 Gyの体外放射線照射に加えて骨髄移植を伴う大量化学療法を行って治療を終了とし、また、腫瘍非全摘であれば、体外放射線照射に加えて地固め化学療法を続行してきた<sup>12)</sup>。1994年以降のStage 4症例で原発腫瘍全摘出した10例の臨床経過を表3に示す。4例が再発しているが、再発形式は全て遠隔転移再発である。末梢血幹細胞移植に伴う大量化学療法は、このうち7例に施

行したが、施行症例、非施行症例において再発形式及び転帰に差異を認めなかった。現行の統一進行神経芽腫プロトコールに基づいた導入化学療法と系統的リンパ節郭清までは行わない腫瘍摘出術に放射線照射を加えた治療により局所腫瘍のコントロールは良好であると言え、また、遠隔転移のコントロールを含めて考えた場合、治療の主体は化学療法であり、外科治療はその前後の化学療法の妨げになるような手法は避けるべきと考えられる。

#### V JNBSGにおける高リスク群に対する外科治療ガイドライン

本邦における1985年からの全国規模の年長児神経芽腫に対する多施設共同治療研究は、その成績において国際的にひけをとらない結果をあげている<sup>13,14,15)</sup>が、登録時にバイアスがあった可能性や、プロトコール逸脱例が、多かった点、副作用報告システムの整備が不十分であった点などの問題があり、国際的な臨床試験に比較してその臨床研究体制から非常に遅れている。そこで、神経芽腫全体を包括するデータセンターをもち、臨床試験とリンクした中央病理診断やトランスレーションリサーチを可能とする検体センターをそなえた全国的組織である日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)において高リスク群(COGのリスク分類に基づいており、年長児進行神経芽腫の大部分)に対して以下のような2つの臨床試験が構築された。

表3 Stage4で原発腫瘍全摘出例の臨床経過

| 症例 | 初診時転移部位     | MYCN 増幅 | 術後局所照射 | 転移再発 | 局所再発  | 転帰      |
|----|-------------|---------|--------|------|-------|---------|
| 1  | N, B, E, bm | 非増幅     | 30 Gy  | (-)  | B     | 腫瘍死     |
| 2  | N, B, E, bm | 増幅      | 30 Gy  | (-)  | (-)   | 11年無病生存 |
| 3  | N, bm       | 増幅      | 30 Gy  | (-)  | (-)   | 8年無病生存  |
| 4  | N, V, bm    | 増幅      | 30 Gy  | (-)  | B, bm | 腫瘍死     |
| 5  | B           | 非増幅     | 30 Gy  | (-)  | B     | 腫瘍死     |
| 6  | B, bm       | 増幅      | 30 Gy  | (-)  | B, bm | 腫瘍死     |
| 7  | B, bm, H    | 非増幅     | 30 Gy  | (-)  | (-)   | 3年無病生存  |
| 8  | B, bm, H    | 非増幅     | 18 Gy  | (-)  | (-)   | 3年無病生存  |
| 9  | bm, V       | 増幅      | 24 Gy  | (-)  | (-)   | 2年無病生存  |
| 10 | B, bm       | 非増幅     | 18 Gy  | (-)  | (-)   | 1年無病生存  |

1. 「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第Ⅱ相臨床試験」
2. 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

そして、この2つの臨床試験においては、局所療法の quality control を統一するために外科治療ガイドラインを作成し、手術記録の提出を求めている。また、局所放射線照射に関しては、術中照射と体外照射を選択できるようにしてあり、術中照射の場合は、10 Gy の照射量とし、体外照射の場合、肉眼的残存腫瘍が認められない場合は、総線量として、19.8 Gy の照射、肉眼的残存腫瘍が認められる場合には、総線量として、30.6 Gy の照射と規定されている。

以下に臨床試験の高リスク群に対する外科治療ガイドラインの原発巣摘出の部分とリンパ節郭清の部分のみを抜粋して掲載する<sup>16)</sup>。

高リスク群に対する外科療法ガイドライン（一部抜粋）

原発巣の摘出

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。

(1) 副腎、後腹膜原発

- 1 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- 2 機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を続行し、腎温存に努める。
- 3 広範な腎実質浸潤がある場合には、腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合は、腎を温存して、できるだ

け腫瘍切除を行う。

- 4 腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合は、腫瘍被膜内切除にて血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。
- 5 脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動静脈を巻き込んでいる場合、5歳以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5歳未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

(2) 縦 隔

- 1 ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、合併症を避ける。また、椎弓切除は原則的には行わない。（後腹膜原発の場合も同様とする）ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常72時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。
- 2 横隔膜はできるだけ温存するが、active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(3) 頸 部

- 1 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けてできるだけ腫瘍の切除を行う。
- 2 気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(4) 仙 骨 前

内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけてできるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。

リンパ節の郭清

- (1) 原則として系統的リンパ節郭清は行わないものとする。
- (2) 転移リンパ節と思われる2.0 cm以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。
- (3) 2.0 cm以上のリンパ節の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

おわりに

現在、JNBSG で実施中の高リスク神経芽腫に対する臨床試験、及び検討中のIDRFを導入した低・中間リスクにおける外科治療ガイドラインのコンセプトとしては、従来の局所根治を目指した手術の軽減化をはかり、外科治療による局所療法を可能な限り同一化することによりプロトコルの遂行性と効果の評価を、より客観的にできることを目指しており、外科療法が同一化されることにより、高リスク神経芽腫における術中照射と体外照射の功罪も明らかになると考えられる。

文 献

- 1) 田尻達郎, 木下義晶, 高橋由紀子, 他: 神経芽腫における外科治療の役割 (一施設症例の解析からの考察) The role of surgical intervention in the treatment for neuroblastoma. 小児がん, 42: 64-68, 2005
- 2) Sawada T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan, Med Pediatr Oncol, 31: 429-434, 1998
- 3) 家原知子: 乳児神経芽腫統一治療プロトコルのこれまでと今後. 小児がん, 41: 35-38, 2004
- 4) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. J Clin Oncol, 23: 8483-8489, 2005
- 5) Monclair T, Brodeur G, Ambros P, et al: The international Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol, 27: 298-303, 2009
- 6) 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

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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: 1735-1738, 2003
- 10) 金子道夫: 神経芽腫の手術—これまでとこれから. 日外会誌, 106: 418-421, 2005
- 11) Simon T, Hero B, Bongarts R, et al: Intensified External-Beam Radiation Therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children >1 year with residual local disease. Strahlenther Oncol, 182: 389-394, 2006
- 12) 田尻達郎, 宗崎良太, 木下義晶, 田中 桜, 田口智章: 進行神経芽腫治療に対する臓器温存手術と術後体外照射の意義. 小児外科, 40: 624-628, 2008
- 13) 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
- 14) 金子道夫, 他: (日本進行神経芽腫スタディグループ) 日本における進行神経芽腫の治療成績. 小児外科, 36: 79-83, 2000
- 15) Suita S, Tajiri T, Kaneko M, et al: Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. J Pediatr Surg, 42: 489-493, 2007
- 16) 田尻達郎, 田口智章: 神経芽腫の治療の変遷と今後の展望. 日小児誌, 111: 1515-1523, 2007

