

特異的な抗原ペプチドを用いた免疫療法について述べたいと思う。

免疫療法における科学的根拠

1991年にBoonらによりメラノーマ抗原MAGE遺伝子が同定され、ヒトの免疫系ががんを異物として認識し、排除しようことに科学的な根拠が与えられた¹⁾。すなわち、がん化に関連して特異なタンパク質が産生されると、これらに由来するペプチドが、HLAクラスI分子に結合して細胞の表面に発現し、CD8⁺細胞傷害性T細胞（キラーT細胞、CTL）がこれらを識別して活性化され、がん細胞を破壊するというメカニズムが存在する。現在までに、さまざまながん拒絶抗原およびペプチドが同定され、それらを用いた臨床試験が世界中で行われている。

米国国立がん研究所（NCI）のRosenberg SAらは、2004年のNature MedicineにがんワクチンのReviewとして、440例中奏効例はわずか2.6%であったと報告した²⁾が、そのことは2009年の米国がん学会でも議論になり、ペプチドワクチン単独では進行がんにはあまり有効ではないかもしれないが、生存期間や無増悪期間の延長等の可能性はあり、再発予防にも有効な可能性はある、また、さまざまな免疫抑制分子に対する抗体との併用などに期待が持てるとの意見も多かった。

一方、最近、日本国内のさまざまな施設からがんに対するペプチドワクチンの有効例の報告も散見される。大阪大学の杉山治夫らはWT1ペプチドワクチンが、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、乳がん、肺がん、glioblastoma（脳腫瘍）などで有効例を報告しているが、中でもglioblastomaでは、奏効例がみられている³⁾。札幌医大の佐藤昇志らのグループはサバイビン2Bペプチドワクチンにより進行大腸直腸がん奏効例の報告をしている⁴⁾。久留米大学の伊東恭悟らはテーラーメードがんペプチドワクチン療法により、

子宮頸がん、大腸がん、脳腫瘍、膀胱がんで著効例を報告しているが、なかでもglioblastomaでは、奏効例を複数認めている⁵⁾。また、近畿大学泌尿器科の植村天受らは、腎がんに対するCA9ペプチドワクチンによる複数の奏効例を報告している⁶⁾。山口大学の岡正朗らは、東大医科研の中村祐輔らとの共同研究により、大腸がんに対して、KOC1, RNF43, TOMM34, VEGFR1, VEGFR2の5種類のペプチドワクチン同時投与により、奏効例を報告している⁷⁾。山梨医大の河野らは、東大医科研の中村らとの共同研究により、食道がんに対して、TTK, LY6K (URLC10), IMP-3 (KOC1)の3種類のペプチドワクチン同時投与により、奏効例を報告している⁸⁾。岩手医大の藤岡らは、東大医科研の中村らとの共同研究により、膀胱がんに対して、MPHOSP H1, DEPDC1の2種類のペプチドワクチンを用いて、抗腫瘍効果を報告している⁹⁾。さらに、和歌山医大の山上らは、東大医科研の中村らとの共同研究により、腫瘍新生血管を標的とするVEGFR2ペプチドワクチン療法を開発し、切除不能進行膵がんに対し、ゲムシタビンとの併用の臨床第I相試験を実施した¹⁰⁾。良好と思われる生存期間中央値が得られて、現在、PEGASUS-PCスタディと呼ばれる臨床第II/III相試験が進行中であり、結果が待たれるところである。

我々も国立がんセンター東病院において、進行肝細胞がん患者を対象に、肝細胞がん特異抗原glypican-3 (GPC3)のペプチドワクチン臨床第1相試験を完了した。詳細は後述するが、計30例の結果からワクチンの安全性と免疫学的有効性ならびに臨床効果を確認している。

理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質

免疫療法への応用を考える場合には、多くの患者に適用できるかという汎用性、がん特

異性, 免疫原性, がん拒絶能, 抗原消失性および自己免疫などの有害事象誘導の危険性などによって各抗原の特徴をとらえる必要がある。理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質として, 1) がん患者の体内において免疫応答を誘導する抗原, 2) 発現の組織特異性が優れた抗原, 3) 免疫系からの逃避が起りにくい抗原の3つが重要である。

がん特異的抗原 glypican-3 (GPC3) の同定

我々は, 東大医科研・ヒトゲノムセンターの中村祐輔教授との共同研究により, cDNAマイクロアレイを利用した2万種類を超える遺伝子の肝細胞がんと正常組織における発現解析データを用いて, 上記の理想的ながん抗原としてふさわしい肝細胞がん特異的な新規がん胎児性抗原, GPC3を同定した¹¹⁾。マウスモデルでGPC3ががん拒絶抗原としても有用であることを証明し, マウスGPC3を導入したES細胞由来樹状細胞の抗腫瘍効果も証明した^{12), 13)}。さらに, ヒトHLA-A2, A24によりキラーT細胞に提示されるGPC3ペプチドを同定した¹⁴⁾。

GPC3ペプチドワクチンの 臨床第1相試験

肝細胞がんにおいては, 海外では目立った成績を示すがんワクチンは開発されていない。国内では, 我々が, HLA-A24, -A2陽性進行肝細胞がん患者を対象に, GPC3ペプチドワクチンの臨床第1相試験を完了した。安全性に問題はなく, ほぼ全例の血液中にペプチド特異的CTLの頻度の増加が検出され, その頻度はペプチド投与量が多いほど増えることが示唆された。また, CD8陽性CTLが, ペプチドワクチン後のがん組織内に多数浸潤してがん細胞を攻撃していることを, 複数の患者で証明できた。約60%の症例において初回ワクチン投与後2ヵ月の間に腫瘍マーカー

PIVKA-IIの低下を認めCTやMRIの画像検査での評価では約60%の症例で2ヵ月間がんの増悪なし(安定SD)であった。30mg, 3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果(部分奏効PR)が出現した。

今後は, もう他に治療法がない進行肝細胞がん患者にとって有用であるかを第2相試験で検証するとともに, このようなワクチン療法は元来, 腫瘍がない, あるいはCTで見えない腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ, 現在, 手術やラジオ波焼灼療法(RFA)などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第2相試験を実施中である。GPC3は肝細胞がんだけでなく, 小児がん(肝芽腫, 神経芽腫, 腎芽腫), 卵巣明細胞がん, 肺扁平上皮がんにも発現しており, それらのがん種に対しての応用も期待される。

Rosenberg SAらによるヒトがん に対する強力な免疫療法の報告

米国国立がん研究所のRosenberg SAらは, 体外で培養したCTLを戻す養子免疫療法Adoptive-Cell-Transfer therapyに, T細胞のHomeostatic Proliferationという考え方を組み合わせた免疫療法について発表した¹⁵⁾。Homeostatic Proliferationとは, 体内のリンパ球の数は一定に保たれており, その数を減らしてやると, 新たに移入されたリンパ球が生き延びて一定数に達するまで増殖するという現象である。あらかじめシクロホスファミドとフルダラビンの前投与により患者のリンパ球数を減らしておいて, そこへ大量に増やしておいた, がん細胞を傷害するCTLを移入すると, CTLが体内で長期にわたって生存し, ついには転移性メラノーマ約50%の例で劇的な腫瘍縮小をもたらし, 今までのがんの免疫療法では考えられないほどの抗腫瘍効果が観察された¹²⁾。最近では, 抗がん剤と全身放射線照射にて体内リンパ球除去前処置後, 体外で

大量培養した腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を体内へ戻すTIL養子免疫療法によって、奏効率70%という驚異的な結果を報告している¹⁶⁾。

一方、この治療で用いられたCTLは、MART-1, gp100といったメラノサイト分化抗原由来のペプチドを用いて誘導したもので、この治療により、正常メラノサイトへの攻撃による白斑やぶどう膜炎などの自己免疫現象も観察された¹²⁾。このことは、がんを拒絶できるほどの免疫療法が行われた場合、そのCTLを誘導するのに使われた抗原が自己の正常臓器にも発現するものであれば、その臓器を傷害してしまう可能性があることを示している。すなわち我々は、がん特異的に発現する、あるいは重要な正常臓器には発現しないがん拒絶抗原を同定しなければならない。免疫療法も、工夫したり他の治療と併用したりすることでペプチドワクチンよりもさらに有効な画期的治療法となり得る可能性を十分に秘めている。

日本ではメラノーマの患者は少ないが、日本人に多いがんを対象に、がん特異抗原を用いて培養したCTLの養子免疫療法を開発することで、日本人のがん治療に大きなブレークスルーが起こることは十分期待できる。我々も、がん患者末梢血単核球 (PBMC) より、GPC3由来エピトープペプチドを用いて、抗原特異的CTLの増殖が可能な条件を検討し、ペプチド特異的CTLを効率よく誘導し増幅させる技術を確認して、GMPグレードの細胞培養施設Cell Processing Center (CPC) を利用したGPC3由来エピトープペプチド特異的CTLの養子免疫療法の実施を目指している。

おわりに

現在、がんの補助療法あるいは手術などの局所療法が無効ながんに対する治療法として主流の抗がん剤は、確かに有効な場合もあるが、無効で有害事象だけが生じる場合も少なくない。最近脚光をあびている分子標的治療薬は高額であることも問題である。まだ元氣

なのに、「あなたにはもう治療法はありません」と宣告される患者も少なくない。我々が実施するがん特異抗原を標的とした免疫療法は、理論上、重篤な有害事象は起こりえず、有効性さえ証明できれば、標準的な治療法や補助療法となりうる可能性がある。また将来的にこれらワクチン等の免疫療法によりがんの予防法が確立できれば、国内がん患者数の減少に寄与することができ、国民の健康維持に大いに貢献できるものと考えている。

ワクチンはより安価に提供でき、開業医などこの医療施設でもできる治療である。さらには、がん特異抗原を用いて抗腫瘍T細胞を大量に培養して投与する養子免疫療法の開発により、患者個々にオーダーメイドで有害事象のない画期的な治療が可能になれば、抗がん剤治療に頼ってきたがん治療を大きく変える可能性があり、患者のQOLの改善にとっても大きな役割を果たすものと考えている。まだまだ越えなければいけないハードルは多いが、がん特異的免疫療法ががん治療を変える可能性は十分にあると信じて、日夜研究に励んでいる。

参考文献

- 1) van der Bruggen P *et al.* Science 254, 1643 (1991)
- 2) Rosenberg SA *et al.* Nat Med 10, 909 (2004)
- 3) 岡 芳弘, 他, Biotherapy 23, 170 (2009)
- 4) 鶴間 哲弘, 他, Biotherapy 23, 178 (2009)
- 5) 峯 孝志, Biotherapy 23, 185 (2009)
- 6) Uemura H *et al.* Clin Cancer Res 2, 1768 (2006)
- 7) 裕 彰一, 他, Biotherapy 23, 160 (2009)
- 8) Kono K *et al.* Cancer Sci 100, 1502 (2009)
- 9) 小原 航, 他, がんペプチドワクチン療法 中村 祐輔 編 63 中山書店
- 10) Miyazawa M *et al.* Cancer Sci 101, 433 (2009)
- 11) Nakatsura T *et al.* Biochem Biophys Res Comm 306, 16 (2003)
- 12) Nakatsura T *et al.* Clin Cancer Res 10, 6612 (2004)
- 13) Nakatsura T *et al.* Clin Cancer Res 10, 8630 (2004)
- 14) Komori H *et al.* Clin Cancer Res 12, 2689 (2006)
- 15) Dudley ME *et al.* Science 298, 850 (2002)
- 16) Dudley ME *et al.* J Clin Oncol 26, 5233 (2008)

Current Organ Topics:	<h2>Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancers</h2> <h3>メラノーマ・皮膚癌</h3> <h4>Ⅱ. メラノーマの免疫療法</h4> <p>—最近の動向—</p> <p>木庭 幸子 (信州大学医学部 皮膚科学教室)</p>
-----------------------	--

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(4): 629-633, April, 2010]

はじめに

生体内での腫瘍拒絶がおこりやすいメラノーマに対して、T細胞認識抗原による特異的免疫療法は、動物モデルの結果などから大変期待されたが、ヒトにおいては特異的T細胞の誘導を確認できても、生体内で大きな腫瘍を拒絶するには十分とはいえず、2004年にRosenbergらがまとめた自験例440を含めた765例(うちメラノーマ661例)のメタアナリシスによればPR以上の有効率はわずか3.8%ときわめて低迷している¹⁾。近年、がん微小環境における抗腫瘍免疫を抑制する細胞群の存在が知られるようになり、より包括的な免疫制御の重要性が浮き彫りになった。

本稿では、メラノーマにおける抗腫瘍免疫応答について概説するとともに、メラノーマに対する免疫療法の問題点と最近の動向について述べる。

1. メラノーマに対する抗腫瘍免疫応答

1) 免疫系による癌細胞認識の分子機構: 腫瘍抗原

細胞傷害性T細胞(以下CTL)が認識する抗原として、メラノサイト特異的タンパクやがん精巢抗原、がん過剰発現タンパク、がん特異的変異タンパクなどに分類される腫瘍抗原が単離され、それぞれのT細胞エピトープが同定されている。マウスモデルでは、抗原特異的免

疫誘導により、十分に腫瘍を制御できることが証明されている。NK細胞やNKT細胞も樹状細胞からのシグナルによって抗腫瘍活性を示す。

2) メラノーマにおける微小環境と免疫回避機構

がんの微小環境においては、がん細胞、間質細胞、免疫系細胞、液性因子などが、単独あるいは相互作用によって、免疫抑制状態をつくりだすとともに、様々な増殖因子を介して、発がん機転および腫瘍の増殖や転移に深く関わる。とくに、腫瘍特異的T細胞や樹状細胞の増殖や機能抑制の原因として、制御性T細胞(Treg)などの抑制的免疫細胞群が注目されている。Tregのほかに、免疫寛容誘導樹状細胞、骨髄由来抑制性細胞、腫瘍関連マクロファージなどが知られており、分子機序の解明に力が注がれている(図1)。

① 制御性T細胞

CD4⁺ CD25^{high} foxP3⁺のTregは、細胞免疫寛容に深く関わり、自己免疫性疾患の発症においても重要な役割を果たす。GITR⁺、CTLA4⁺などのフェノタイプを示し、がんにおいてはメラノーマをはじめとする各種の悪性腫瘍において、腫瘍浸潤リンパ球の中にも検出される²⁾。また、後述のように抗原特異的免疫療法によって誘導されることも観察されている。

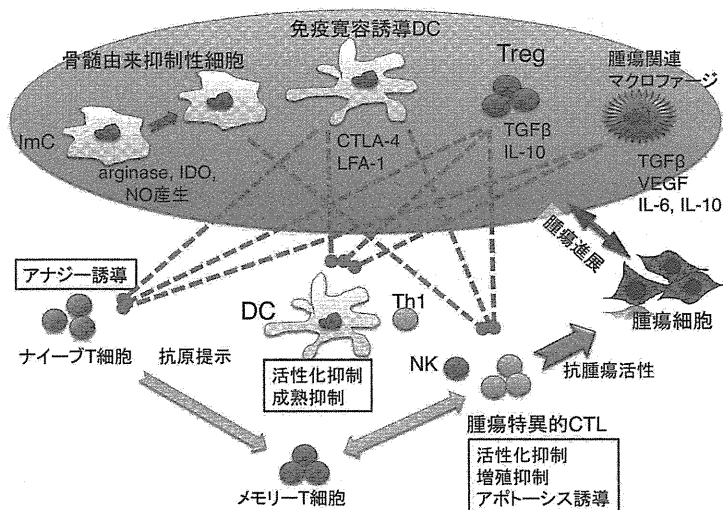


図1 抑制性免疫細胞群と抑制性因子

がん患者においては、Treg がリンパ球による腫瘍特異的な免疫応答を妨げ、増殖を抑制するだけでなく、抗原提示細胞の成熟化を阻害して抗原提示能を抑制するなどして、腫瘍局所あるいは全身における免疫回避に深く関わる。natural occurring Treg のほか、IL-10 や TGF β によって誘導される Tr-1, CD8+ foxP3+ Treg も知られており、誘導される条件やフェノタイプが微妙に異なることが知られている。

② 免疫寛容誘導樹状細胞

最も強力な抗原提示細胞として知られている樹状細胞は、様々な環境下で抑制的な機能をも発揮し、免疫寛容誘導樹状細胞 (tolerogenic dendritic cell: TDC) と呼ばれている。TDC は、サイトカインや CTLA-4, LFA-1 などを介した免疫抑制機能を示し、抗原特異的 T 細胞の除去や、ナイーブ T 細胞のアナジの誘導、Treg の誘導・増殖に関わる。メラノーマにおいても、センチネルリンパ節で plasmacytoid DC が高率に検出され、TDC として機能している可能性が報告されている³⁾。

③ 骨髄由来抑制性細胞

骨髄由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC) は、TNF α や TGF β , IL-6 などにより、immature myeloid cell (ImC) から誘導される。CD14+ Lin $^{-}$, HLA $^{-}$, DR $^{-}$ を示し、arginase, ROS, ONOO $^{-}$, NO などを産生し、シグナル伝達阻害 (JAK3, STAT5) や MHC class-II 発現抑制、リンパ球のアポトーシス誘導、抗原特異的 T 細胞抑制といった抑制的な機能を示す。

④ 腫瘍関連マクロファージ

腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage: TAM) は、腫瘍中に浸潤しているマクロファージのうち、腫瘍細胞やストローマが産生する M-CSF, CCL2, CCL5 や、IL-6, IL-10 によってリクルートされ維持される M2 タイプマクロファージである。TAM は、血管増生を促し、成長因子など分泌することにより、腫瘍の進展を促進する⁴⁾。治療への展望として、TAM を標的とした血管新生阻害剤の可能性が注目されている。現時点では、TAM に特異的な分子マーカーは存在しないが、CD68 染色を行うと、メラノーマ組織中にも多数の CD68 陽性細胞が見いだされることから、メラノーマの微小環境においても TAM が局所的免疫抑制に関与している可能性が推察される。TAM による免疫系への影響としては、IL-10 などを介した、T2 polarization, ナイーブ T 細胞アナジ誘導、DC の成熟抑制、活性化抑制などが知られている。

表 1 がん免疫療法

能動免疫法
抗原特異的免疫療法
抗原ペプチド, タンパク, DNA
樹状細胞ワクチン
樹状細胞+抗原ペプチド, タンパク, DNA
樹状細胞+自己腫瘍溶解物
修飾がん細胞ワクチン
非侵襲的腫瘍破壊
放射線, 温熱, 凍結など
免疫増強法
サイトカイン
アジュバント
熱ショックタンパク
受動免疫法
細胞移入/養子免疫療法
腫瘍浸潤リンパ球
活性化リンパ球
TCR 遺伝子導入リンパ球
ミニ移植

2. メラノーマに対する特異的免疫療法の現状 (表 1)

1) 能動免疫法

① 抗原特異的免疫療法

メラノサイト特異的タンパクやがん精巢抗原などのタンパクやペプチド、あるいは遺伝子を用いて、*in vivo* あるいは *in vitro* で抗原特異的免疫応答を誘導することによって、腫瘍拒絶をもたらす。とりわけペプチドを患者に投与する方法は、ペプチドの供給が簡便で安価であるため注目を集めたが、これまでの多数の臨床成績を総合すると、ペプチド投与単独では、*in vivo* で誘導される抗原特異的 T 細胞による免疫応答が比較的弱いいため、腫瘍拒絶に至らないケースが多い。

浜松医大で行われている経皮的ペプチドワクチンは、角層を剥離した皮膚に抗原ペプチドを塗布し、表皮ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞として利用するユニークな治療法である。この臨床試験においては、25 例の進行期メラノーマ患者に対して、HLA-A*0201 の MART-1 と、A*2402 の MAGE-2, -3, gp100, tyrosinase の抗原ペプチドで経皮感作を行ったところ、腫瘍縮小および新規病変の抑制などの臨床効果が認められ、モニタリングでも CTL の誘導が確認できており、今後の展開が期待される⁵⁾。

抗原特異的免疫療法の課題としては、腫瘍細胞における抗原発現低下や MHC 分子発現低下のほかに、抗原刺激による Treg の誘導があげられる。メラノーマでは DP4 拘束性 MAGE-A3 ペプチドワクチンによって抑制性 T 細胞の誘導が、メラノーマ以外でも HPV-E6, -E7 ペプチドワクチンによる Treg の誘導が確認されている^{6,7)}。その一方で、A2 と DQ6 に共通した拘束性の

MART-1₂₅₋₃₆ペプチドを用いたワクチンによって、ペプチド特異的CD8⁺CTLが誘導され、かつ特異的foXP3⁺CD4⁺T細胞が減少したことが報告された⁸⁾。これらの研究結果から、ワクチンに用いるペプチドの選択には十分な検討が必要であることが示された。

最近では、改変した抗原ペプチドや患者腫瘍細胞由来の物質が薬剤として開発され、海外で既に承認されたものもある。このうち米国においてはメラノーマに対するランダム化比較試験(RCT)として、患者腫瘍細胞より抽出した熱ショックタンパク質とペプチドの複合体: Oncophage[®]の第Ⅲ相試験、および、抗CTLA-4抗体MDX-10とメラノーマ抗原ペプチドワクチンMDX-1379を組み合わせた第Ⅲ相RCTが終了している。また、患者腫瘍細胞をハプテン化したM-Vaxとlow dose IL-2の第Ⅲ相RCTが行われている。

② 樹状細胞療法

末梢血単球由来の樹状細胞を調製し、*in vitro*でメラノーマ抗原やペプチドをパルスして、アジュバンドなどととも、リンパ節や皮下に投与する。樹状細胞の調製は、プラスチック接着細胞やCD14細胞からIL-4やGM-CSFなどのサイトカイン存在下で行われる。樹状細胞による抗原タンパクの取り込みや抗原ペプチドのプライミング、および樹状細胞の投与経路も詳細に検討され、最適化がなされている。これまで、世界中で行われた626例の樹状細胞療法の治療成績のまとめによると、CR+PRは約9%、SDを含めると約30%であり、投与経路はリンパ節内投与と皮下投与の治療成績が皮内投与や静脈内投与のそれよりも優れており、ヘルパー抗原の併用をした群が併用しない群よりも優れていた。また免疫モニタリングでは、遅延型過敏反応よりもIFN γ 産生細胞の数の上昇が臨床効果と相関していた⁹⁾。海外で2009年に行われた3種類のメラノーマ細胞株溶解液TRIMELを樹状細胞にパルスして投与する第Ⅱ相試験では、生存期間の中央値の大幅な延長が見られた¹⁰⁾。ドイツのグループはstageⅣメラノーマに対して、ペプチドパルス樹状細胞ワクチンと標準的的化学療法剤であるダカルバジン(DTIC)との第Ⅲ相RCTを行い、DTIC群5.5%の奏効率に対して樹状細胞ワクチン群3.8%と劣っていた¹¹⁾。

③ 腫瘍破壊によるワクチン療法

メラノーマは皮膚・皮下転移が多い。皮膚転移巣など経皮的にアプローチしやすい病巣に対しては、放射線照射や凍結凝固操作などを加えた後に、同部位に樹状細胞を注入することによって、*in vivo*で破壊された腫瘍細胞由来タンパクを樹状細胞に取り込ませ、腫瘍特異的免疫を誘導しようとする治療法も試みられている。我々は、

中部大学と共同し、マグネタイトをメラノーマ転移巣に集積させて交番磁場を照射し、腫瘍巣のみを選択的に発熱させる温熱免疫療法の臨床研究を行っており、将来的には樹状細胞投与の併用を計画中である。以上のいずれの治療法も症例数が少なく評価は難しいが、局所的効果は得られても、現時点では明らかな全身的抗腫瘍効果は認められていない。

④ 免疫増強法

非特異的免疫賦活操作により免疫を増強する方法として、単独あるいは抗原特異的免疫療法や細胞移入などと併用して行われる。サイトカイン療法としては、IL-2の大量投与による治療が主として米国で使われているほか、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21などのサイトカイン、あるいはサイトカイン遺伝子投与が行われるが、本邦ではこれらのサイトカインは高価であるために実現が難しい。また、メラノーマ細胞がIFNに感受性があることを利用して、我々は、名古屋大学が開発したヒトIFN β 遺伝子を組み込みプラスミドベクターを正電荷多重膜リポソームに包埋した製剤を用いて、2003年から進行期メラノーマに対して臨床試験を行ったが、十分な全身的臨床効果は得られなかった。

以前より、ピシバニールなどの微生物由来成分を用いたアジュバント療法により抗腫瘍効果が得られることは有名であったが、近年、自然免疫系をつかさどる数多くの分子やシグナル伝達が解明されるにつれて、自然免疫の活性化が獲得免疫の引き金になることが明らかになった。樹状細胞に対するToll様受容体(TLR)刺激により、腫瘍特異的CTL活性の増強やNK細胞活性の増強を介した抗腫瘍活性が確認されている。このうち、TLR9のアゴニストを用いたtargeting therapyの臨床試験も進められ、stageⅢB、ⅢC、Ⅳの20例についてCR2例を含む5例の奏効例がみられている¹²⁾。また、CTLは、TLRのアダプターであるMyD88とTICAM-1を発現しているため、これらのアダプターを利用するTLR2、3、4の刺激によりCTLの誘導効率の上昇が期待される。しかしながら、TLRはメラノーマ細胞にも発現しており、TLR4刺激によりメラノーマ細胞そのものの増殖が促進されることも報告されている¹³⁾ため、これらの臨床応用には十分な検討を要する。また、TLR3、TICAM-1経路によって、樹状細胞がNK細胞の抗腫瘍活性を増強することから、アジュバントとしても期待できる¹⁴⁾。

2) 受動免疫法

① 細胞移入/養子免疫療法(ACT)

患者からアフエレーシスで取り出した末梢血リンパ球や腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を、IL-2などのサイトカイン存在下で培養、あるいは*in vitro*で抗原刺激を加える

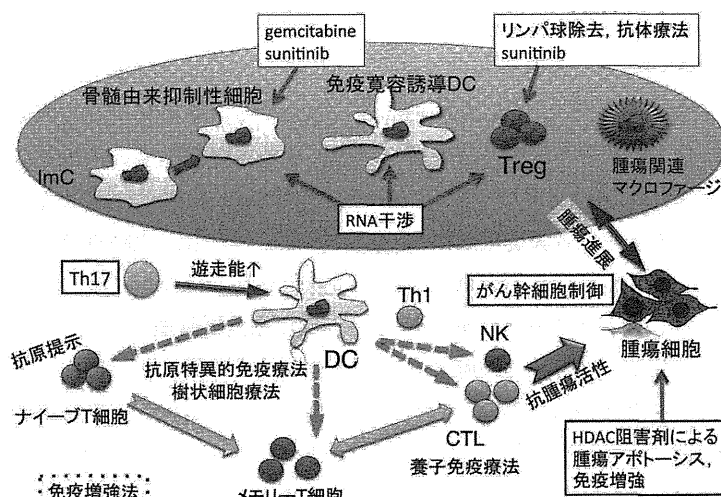


図2 総合的な免疫制御として期待される今後の展開

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。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¹⁷⁻¹⁹⁾。

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 diftitox (ONTAK)の投与、あるいは放射線などの前処置を組み合わせる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ることにより、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²⁰⁾。

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²¹⁾。

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^{22,23)}。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^{24,25)}薬剤や、gemcitabineのようにMDSCの増加を抑制する²⁶⁾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されつつある。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Schattenらの解析によると、メ

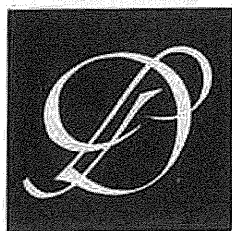
メラノーマとメラノサイトに特異的な ABC トランスポーターの一つである ABCB5 を発現するメラノーマ細胞を分離し、詳細な検討の結果、メラノーマの幹細胞としての性質を有することを示した。さらに、ABCB5 陽性メラノーマ細胞は、B7.2 依存性に T 細胞活性を抑制し、CD4+, CD25+, FoxP3+, Treg を誘導することが明らかにされた。したがって、メラノーマの幹細胞を制御により、メラノーマにおける免疫抑制の克服も期待できる²⁷⁾。

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.
- François 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*: Dacarbazine (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¹⁾.

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^{2)~7)}

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/m²)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)

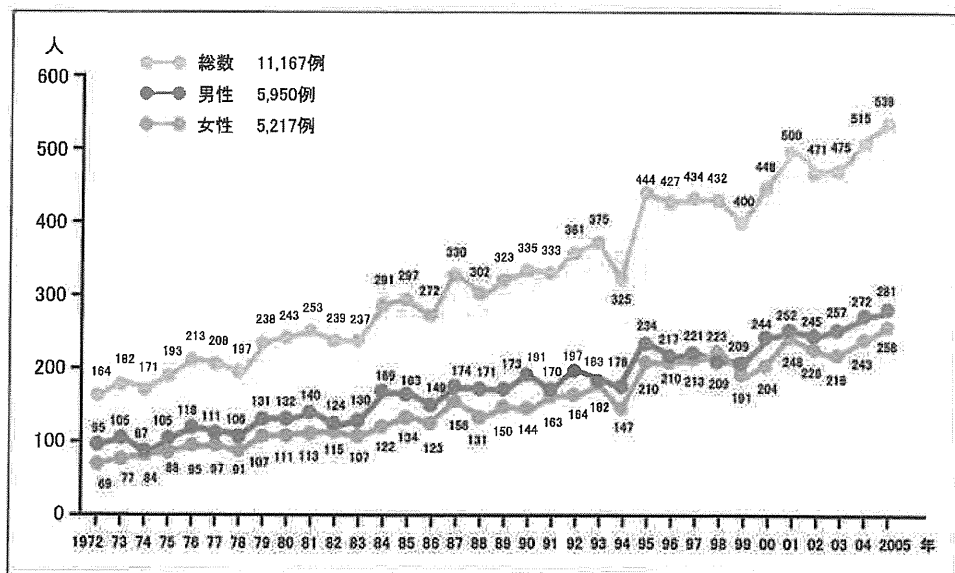
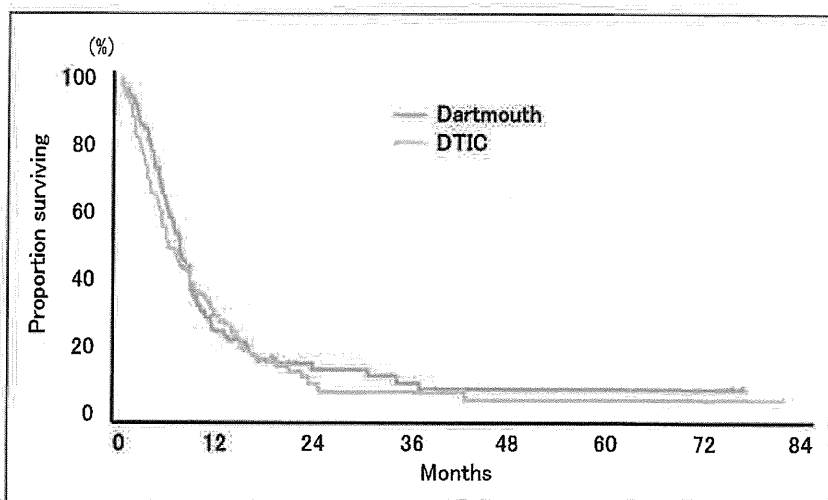


図 2.
Kaplan-Meier survival plot of 231 patients
who were considered eligible and who had
received treatment. Median survival time
on Dartmouth regimen was 7.7 months
(95% CI, 6.4 to 8.9 months) versus 6.4
months (95% CI, 5.5 to 8.9 months) on
dacarbazine (p=0.51).
(J Clin Oncol, 17 : 2745-2751, 1999 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⁸⁾. 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, 統計学的な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⁹⁾, cisplatin-vinblastin-DTIC 併用群と cisplatin-vinblastin-DTIC に interleukin-2 と interferon- α 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

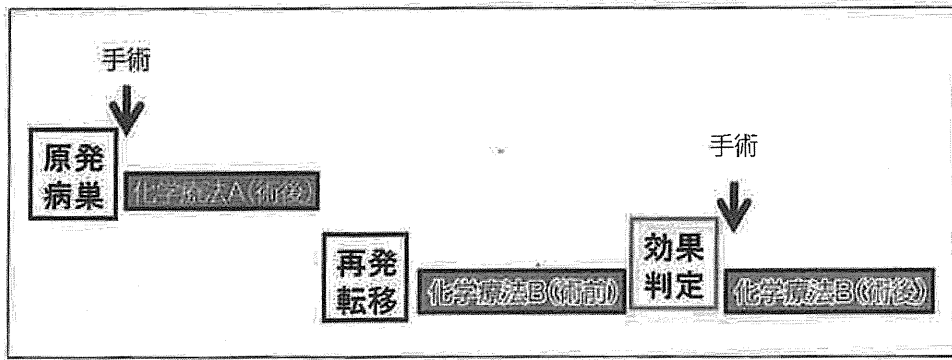


図 3. 術後補助療法として認められている化学療法 A の投与後に再発・転移が起こった場合、術後補助化学療法として認められていない化学療法 B を 2 度目の手術の術後補助化学療法として使うならば、手術前に評価可能病変のある状態で投与して効果をみて、効果のある場合に使うべきである。

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- α 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/m² 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 種類の抗癌剤にインターフェロン β (IFN- β) 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¹⁰⁾。

- 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)¹¹⁾¹²⁾、腫瘍増大の doubling time が長いこと¹³⁾、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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

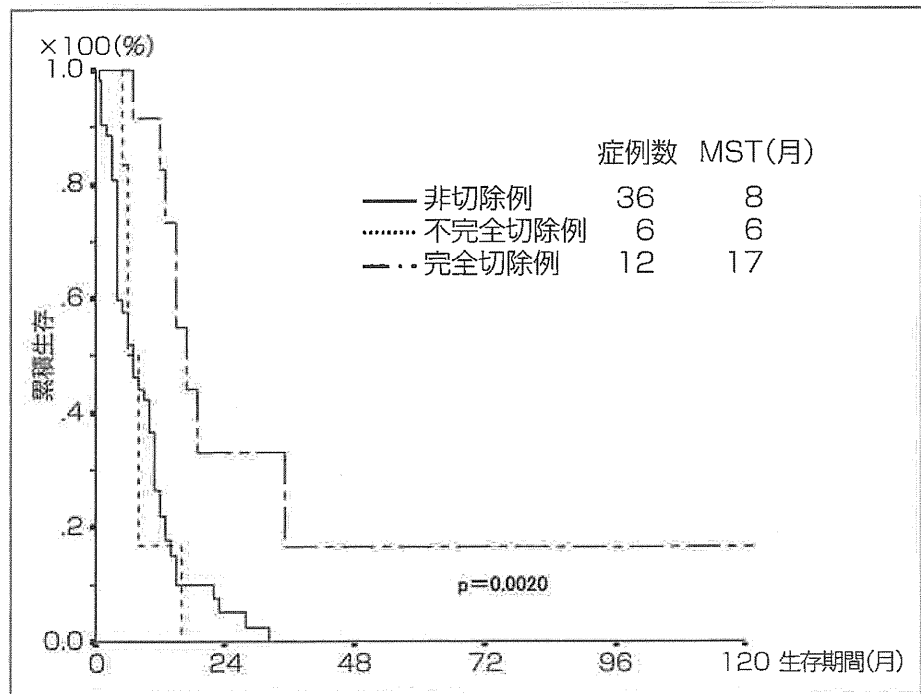


図 4. 国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫肺転移 54 例の予後 (1990～2005 年)

具体的な治療成績に関する報告として、1992 年 Harpole ら¹⁶⁾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¹²⁾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¹³⁾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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

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こり、これによって状態が急変することがある¹¹⁾。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 Muñoz ら¹⁹⁾が 48 例に対し中間生存期間 6 か月、Oredsson ら²⁰⁾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²¹⁾。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²²⁾²³⁾。

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¹¹⁾。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²⁴⁾。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

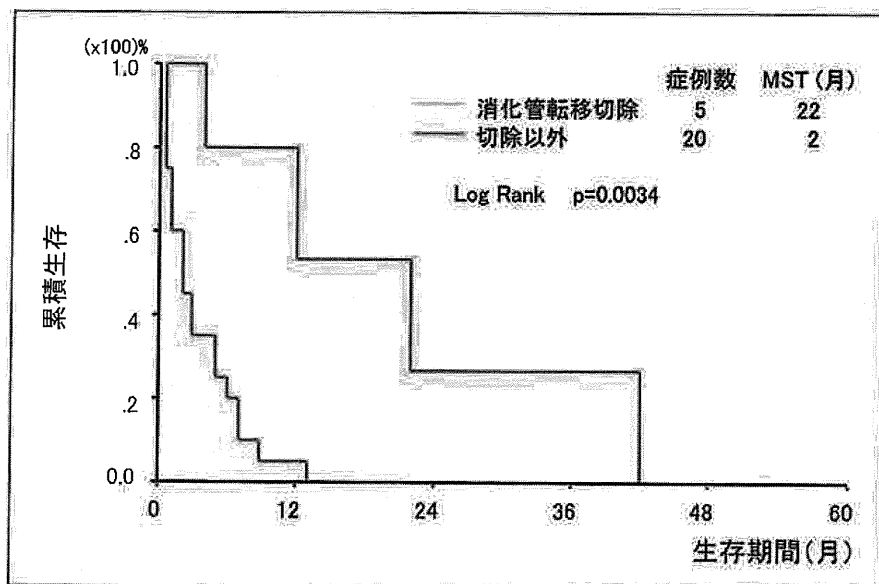


図 6. 国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫消化管転移25例の予後(1990～2005年)

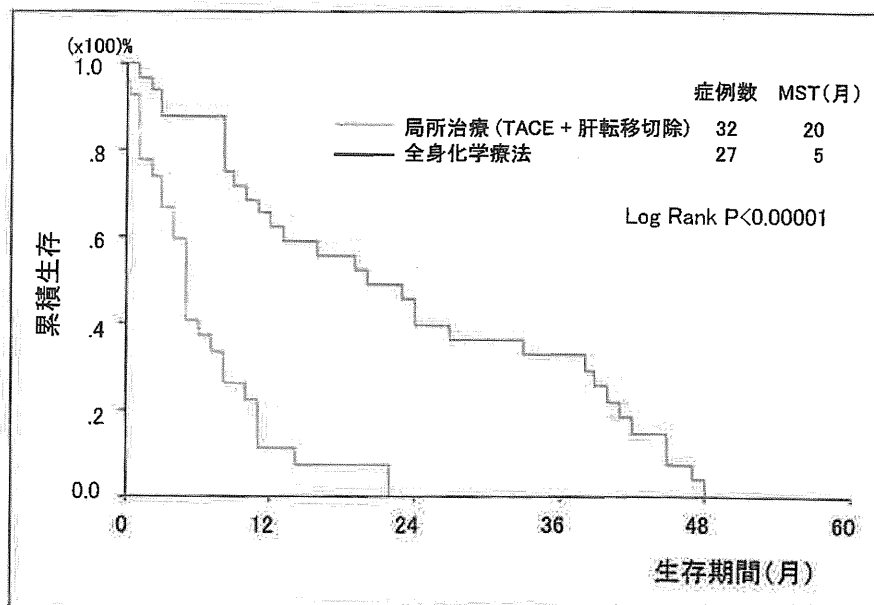


図 7.
国立がん研究センター中央病院皮膚科における悪性黒色腫肝転移の予後(1990~2005年)

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²⁵⁾。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²⁶⁾。

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方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, McCormack 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, Stromblad 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¹⁾。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²⁾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 (JNBSG) 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

療法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³⁾。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

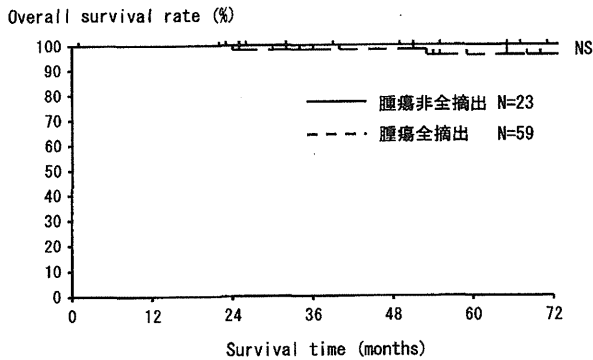


図1 1才未満症例における外科切除率と予後（文献1より引用）

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⁴⁾、その後若干の改変が行われてきた⁵⁾。

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管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〕

心嚢, 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岐, 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⁶⁾, La Quaglia による Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) からの報告⁷⁾があり, また我が国では Tsuchida による JANB-85 研究からの報告⁸⁾, Kuroda による国立成育医療センターからの報告⁹⁾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¹⁰⁾。

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

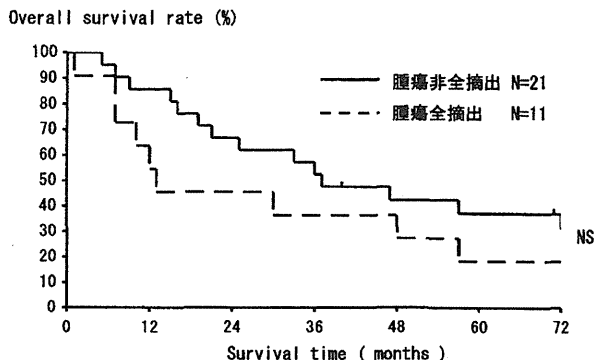


図 2 1歳以上の進行症例 32例における外科切除率と予後 (九州大学小児外科文献 11より引用)

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⁹⁾。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¹¹⁾。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な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⁹⁾。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と考えられた場合は、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¹²⁾。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^{13,14,15)}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ナル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¹⁶⁾。

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、脾温存によるできのり腫瘍切除とする。

(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。