

採取するためには切除生検または摘出生検が望ましい。全身状態が不良な場合には針生検や骨髄穿刺による確定診断(神経芽腫)により治療を開始することもできる。切除生検は開創手術が原則であるが、十分量の腫瘍を採取しかつ生検部位からの出血をコントロールできることを条件に鏡視下で行ってもよい。

◇ 2 各腫瘍の外科療法

1. 神経芽腫

神経芽腫では原発巣が摘除の対象となり、転移巣が摘除の対象となることは少ない。腫瘍摘除は一期または二期的に行うが、神経芽腫は化学療法や放射線療法によく反応し、特に乳児例では、自然退縮や神経節腫への分化も期待できるため、原発巣摘除の要否とタイミングは慎重に判断する¹⁾。腎や主要血管の合併切除、臓器機能障害を残すような侵襲の大きい手術が予想される場合には二期手術を選択する。近年、腫瘍摘除により合併症を引き起こす可能性の高い画像所見を image defined risk factors (IDRFs) と規定し、IDRFの有無を腫瘍摘除可否の共通の判断基準に用いることが提唱されている。領域リンパ節は系統的郭清を行わず、腫大したリンパ節の摘除と病期診断のためのリンパ節生検(サンプリング)を行う。

一方、神経芽腫は病期、年齢、がん遺伝子 *MYCN* の増幅の有無、組織型、DNA ploidy (DNA 倍数性) などにより低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分類され、各リスクにより治療方針や外科療法の役割、手術のタイミングなどが異なる。

低リスクの神経芽腫は治療成績が良好なため、治療中および晩期の合併症を避けるように治療を行う。腫瘍が完全摘除された病期1では化学療法を省略し、完全に摘除できない病期2、3でも乳児では侵襲の大きな手術は適応とせず、最小限の化学療法により治癒を期待する。病期4Sでは自然退縮の可能性が高く、無症状例では積極的な治療を省略できる。ただし腫瘍の増大により呼吸障害や臓器障害により死亡する例もしばしば経験されるため、治療の選択は慎重に行う。一般に病期4Sでは原発巣の摘除が勧められる。

中間リスクでは多くが腫瘍摘除の困難な3期と遠隔転移を有する4期の症例であり、生検後に化学療法を行い、腫瘍の縮小を待って原発巣の摘除を行う。

高リスクでは腫瘍の生検後に寛解導入を目的とする多剤併用化学療法を開始し、腫瘍は縮小を待って摘除する。たとえ高リスクの症例でも手術と放射線の組み合わせによる原発巣のコントロールで生命予後に対する一定の効果を期待でき、これにより必要以上の抗がん剤の投与を行わずに晩期合併症や二次がんの可能性を減少させる効果も期待できる。手術は臓器損傷や機能障害を残さないよう、またタイミングや侵襲が化学療法の実施を障害しないように留意する。

神経芽腫のダンベル（dumbbell）型進展は短時間のうちに不可逆的な脊髓横断障害を引き起こし、病期4Sの肝腫大は急速な呼吸障害や肝障害の原因となる。いずれも神経芽腫に特徴的なオンコロジックエマージェンシー（oncologic emergency）で、化学療法や放射線療法による治療が第1選択であるが、速やかな効果が期待できない場合には外科的対応が求められる。ただし、ダンベル型進展に対する広範囲の椎弓切除は脊椎変形の原因となることを理解する。肝腫大のコントロールが困難な場合には緊急処置として腹壁開創による腹腔減圧術を考慮する。

2. 小児肝がん

肝芽腫、肝細胞がんのいずれにおいても腫瘍の完全摘除の可否が予後に大きく関与する。また肝芽腫では、定型的肝切除において非定型的肝切除よりも腫瘍の完全摘除率が高く、局所再発率の低いことが知られており、手術は定型的肝切除を選択する。したがって、小児肝がんでは可能な限り定型的な肝切除術により、腫瘍を一期または二期的に完全摘除することが治療の原則である²⁾。領域リンパ節に関しては腫大リンパ節の摘除とサンプリングを行う。

術前化学療法の要否は肝芽腫と肝細胞がんで異なる。肝芽腫では術前化学療法により腫瘍の完全摘除率が高まり、肝切除に伴う合併症の発生を減少させるとの理由から、たとえ摘除可能な症例においても、術前化学療法を推奨する考えがある。しかし、葉切除で十分にマージンをとって腫瘍を摘除できる場合には一期手術を選択してもよい。二期的に腫瘍摘除を行う場合には生検により病

理組織学的確定診断を得てから術前化学療法を行う。一方、肝細がんでは化学療法の効果を十分に期待し得ないため、一期手術が可能な症例ではまず摘除を試みるべきである。手術の合併症は一般的な肝切除の合併症が問題となる。

肺転移巣も、肝芽腫であれば化学療法と肺切除によりコントロールが可能である。化学療法と肺切除のいずれを先行すべきかについては議論があるが、両者の併用により、合併症を軽減するように治療を組み立てる。

化学療法後も肝の両葉に腫瘍浸潤を認める症例や、肝門部に腫瘍があり摘除不能な症例では肝移植の適応が検討される。ただし、肝外病変のないことが適応の条件となる。

3. 腎芽腫

腎芽腫では、腎摘除を先行し術後に化学療法と放射線療法を併用する方法と、化学療法を先行させた後に腎摘除を行う方法がある。わが国では片側例の場合、まず腎摘除を行い、腫瘍の組織型と病期に従い術後治療を選択するのが一般的である。領域リンパ節に関しては腫大リンパ節の摘除とサンプリングを行う。

一方、同時性両側性の腎芽腫では化学療法後に腎温存手術 (nephron sparing surgery) を行い、正常腎実質を残して腎機能を温存するように治療を試みる³⁾。腎温存手術には腫瘍からのマージン(例えば1 cm)を設定し腎実質を切除する腎部分切除術と、マージンをとらずに化学療法後の偽被膜に沿って腫瘍を摘除する腫瘍核出術がある。いずれの場合も術後に残る腎実質が50%以上(腎の2/3あるいは1/2以上)、および腫瘍が腎門構造から離れていることが適応の条件となる。

腎温存手術は片側例でも単腎や対側腎に腎障害を有する例で適応となる。また腎芽腫症、Beckwith-Wiedemann (ベックウィズ・ヴィーデマン) 症候群、WAGR (ウィルムス腫瘍・無虹彩・泌尿生殖器奇形・精神発達遅滞) 症候群などでは、対側腎に腎芽腫を発生する可能性が高いため腎温存手術が適応となる。近年、これらの特殊例以外にも腫瘍が腎内に限局した症例を対象に腎温存手術を行う試みがある。腎温存手術を行う場合には腫瘍播種の原因となる生検

を省略してもよいが、この場合は他疾患の混入を排除するように、対象年齢を生後6カ月以上とするなどの工夫が必要である。腎温存手術後には腫瘍遺残、局所再発などに注意する。

腎芽腫の肺転移は肺野に複数の転移を認める場合が多く、そのため放射線療法および化学療法が治療の第1選択となる。これら治療後に残った病巣に対しては肺切除による摘除を適応とする。

4. 胚細胞腫瘍

胚細胞腫瘍の治療は組織型、発生部位、病期などにより異なる。

良性の奇形腫に対しては外科的摘除のみでよいが、後腹膜原発例では腸間膜血管などの主要血管を巻き込み、一塊の摘除が困難な場合がある。良性病変なので腫瘍の一部を残しても主要血管の損傷は避ける。

精巣原発の胚細胞腫瘍では、小さな奇形腫であれば正常の精巣実質を残すように核出術を試みる。卵黄嚢腫瘍などの悪性腫瘍では鼠径管を解放して高位精巣摘除術を行い、精巣内限局例を除いて後療法を実施する。経過によっては後腹膜のリンパ節郭清が適応となる。

卵巣の奇形腫では正常卵巣組織を温存するように腫瘍の核出術を行う。悪性の未分化胚細胞腫や卵黄嚢腫瘍では卵巣卵管摘出術を行い、後療法を行う。

仙尾部奇形腫では尾骨を含む腫瘍摘除術を行う。

(池田 均)

文 献

- 1) 池田 均：神経芽腫における外科的療法の役割. *Pharma Medica* 29：29-32, 2011.
- 2) 池田 均：小児の肝腫瘍. *小児科* 52：53-61, 2011.
- 3) 池田 均, 田原和典, 金澤 崇：腎芽腫に対する腎温存手術 (nephron sparing surgery) の問題点と有用性. *小児外科* 43：510-516, 2011.

Q32

小児腫瘍

回答：獨協医科大学越谷病院 小児外科
 いけだ ひとし すずき まこと
 池田 均, 鈴木 信

point

- 神経芽腫では年齢，病期，病理組織，腫瘍特性などによりリスク（悪性度）を判定し，治療方針を決定する．化学療法の効果も期待でき，侵襲の少ない手術により原発巣をコントロールする．
- 腎芽腫は片側例の場合，腫瘍摘除後に術後治療を行い，両側例では化学療法後に腎温存手術を行うのが一般的である．腎温存手術には腎部分切除術と腫瘍核出術があり，一部の片側例においても適応となる．治療後の残存肺転移に対しては，肺切除が適応となる．
- 小児肝がんでは摘除の可否が予後に大きく影響する．特に肝芽腫では定型的肝切除により完全摘除率が高く，局所再発率が低い．また術前化学療法は完全摘除率を高め，手術合併症を減少させる．肝外病変のない摘除不能例では肝移植が適応となり，肺転移も化学療法と肺切除によりコントロールが可能である．
- 横紋筋肉腫は摘除の可否，術後の形態や機能温存の可否，生命予後などを考慮して一期または二期的に摘除する．特に四肢，体幹では初回手術後に腫瘍残存がある場合，積極的な治療前再摘除が勧められる．
- 胚細胞腫瘍の治療は病理組織診断，原発部位，病期などにより異なり，奇形腫では腫瘍摘除のみで治療が終了する．

Q 外科治療の対象になる小児腫瘍とその特色は何ですか？

A 小児外科で扱う腫瘍は神経芽腫，腎芽腫（ウィルムス腫瘍），小児肝がん（肝芽腫，肝細胞がん），横紋筋肉腫，胚細胞腫瘍などです．近年，小児固形腫瘍の治療成績は著しく向上しており，3人に2人が治癒するといわれるようになりました．その第一の理由は化学療法の進歩ですが，いずれの腫瘍においても治療は手術，化学療法，放射線療法などを組合せた集学的治療を原則とします．

したがって腫瘍摘除前に化学療法や放射線療法を行うこともあり，そのような場合には通常，腫瘍生検が行われます．

小児腫瘍の治療成績の向上には，各療法が的確に実施されることが重要です．これは単一の療法による過度な治療を回避し，治療合併症の軽減と治療後の良好なQOLの確保に有効と考えられます．



小児腫瘍の生検法について教えてください



小児腫瘍の診断，治療方針の決定には病理組織学的な検索に加え，しばしば腫瘍の遺伝子や生物学的特性などの解析が必要になります。検索すべき項目は腫瘍により異なりますが，一般に腫瘍特性の解析や検体保存を目的に，十分量の検体採取が求められます。したがって切除生検（incisional biopsy）あるいは摘出生検（excisional biopsy）が望ましく，針生検は推奨されません。しかし，

腫瘍の進行した例では患児の全身状態が不良なため，針生検や骨髄穿刺による転移細胞の同定（神経芽腫）で治療を開始することもあります。切除生検や摘出生検は開創手術が原則ですが，十分量の腫瘍を採取しかつ生検部位からの出血をコントロールできることを条件に，内視鏡（腹腔鏡など）で行うことも可能です。



神経芽腫の特徴と外科治療について教えてください



神経芽腫には悪性度の極めて低い腫瘍から，種々の治療に抵抗性の難治な腫瘍まで heterogeneity があります。外科治療は原発巣のコントロールを目的に行われますが，乳児の神経芽腫では腫瘍の自然退縮や神経節腫への分化も期待できるため，腫瘍摘除の要否は慎重に判断します。一方，悪性度の高い腫瘍でも化学療法や放射線療法によく反応するため，原発巣摘除の適応やタイミングについては，腫瘍科医との協議が必要です。いずれにしても化学療法の効果が期待できる神経芽腫では，なるべく侵襲の少ない手術で原発巣をコントロールすることが原則です。近年，腫瘍摘除により合併症をひき起こす可能性の高い画像所見を image defined risk factors (IDRFs) と規定し，IDRF の有無を腫瘍摘除可否の共通の判断基準とすることが提唱されています¹⁾。例えば腎や主要血管の合併切除を必要としたり，臓器機能障害をひき起こすような侵襲の大きい手術が予想される場合には，IDRF 陽性として一期手術を避け，化学療法後の二期手術を選択します。腫瘍摘

除の際に領域リンパ節の系統的郭清は行わず，リンパ節については腫大リンパ節の摘除と病期診断のためのサンプリングを行います。

神経芽腫の悪性度は，年齢，病期，がん遺伝子 *MYCN* 増幅の有無，組織型，DNA ploidy などの予後因子により判定します。低悪性度の低リスク，高悪性度の高リスク，および中間リスクの3群に分類しますが，各リスクの外科治療の概要は以下のとおりです。

低リスクの神経芽腫は治療成績が良好なため，合併症を避けるように治療することが大切です。腫瘍が完全摘除された病期1では化学療法を省略し，完全摘除できない病期2，3でも乳児では侵襲の大きな手術は適応とせず，最小限の化学療法により治癒を期待します。低リスクのうち病期4Sでは自然退縮の可能性が高く，無症状例では積極的な治療を省略することができます。ただし腫瘍の急激な増大が原因で呼吸障害や臓器障害にいたり死亡する例もしばしば経験されるため，注意が必要です。一般に病期4Sでは原発巣の摘

除が勧められます。

中間リスクでは多くが腫瘍摘除の困難な3期と遠隔転移を有する4期の症例であり、生検後に化学療法を行って、腫瘍の縮小を待ち原発巣の摘除を行います。また高リスクでは生検後に寛解導入を目的とする多剤併用化学療法を開始し、腫瘍は縮小を待ってから摘除します。たとえ高リスクの症例でも手術や放射線の組合せにより原発巣のコントロールが可能です。生命予後に対する一定の効果を期待できます。原発巣のコントロールは必要以上の抗がん剤投与を抑制し、晩期合併症や二次がんの可能性を減少させることにもつながります。手術は臓器損傷や機能障害を残さないよう、また手術が化学療法実施の妨げにならないように留意します。

神経芽腫における外科治療のもう一つの役割は、いわゆる oncologic emergency への対処です。神経芽腫が椎間孔から脊椎管内へ進展する dumbbell 型の腫瘍では、脊髄の圧迫により短時間のうちに不可逆的な脊髄横断障害にいたることがあります。また病期 4S では肝転移による肝腫大が急速に進行し、致命的な呼吸障害や肝障害の原因となることがあります(上述)。いずれの場合も化学療法や放射線療法が治療の第一選択ですが、速やかな効果が期待できない場合には、それぞれ椎弓切除術、腹壁開創術(腹腔減圧術)が適応となります。ただし dumbbell 型腫瘍に対する広範囲の椎弓切除は、晩期合併症としての脊椎変形の原因になることを知っておく必要があります。



腎芽腫の特徴と外科治療について教えてください



腎芽腫は小児期の代表的な腎悪性腫瘍で、我国では年間 50 例程度の登録数があります。75%は3歳までに発症し、同時性両側性の症例が5%、家族内発生例が1%で、稀に腎外性腎芽腫も経験されます。

腎芽腫は、病理組織学的に予後良好型と退形成を伴う予後不良型に分類されます。腎芽腫の治療には腫瘍摘除を先行させる方法と、化学療法を先行させる方法があります。我国では片側例の場合、腫瘍を摘除し、組織型と病期に従い術後治療を行うのが一般的です。術後治療は予後良好型の病期 1, 2 であれば、アクチノマイシン D とビンクリスチンを用い、病期 3, 4 であれば、アドリマイシンを加えた3剤による化学療法と放射線療法の併用で治療が行われます。両側性の病期 5 では化学療法後に腎温存手術(腎部分切除または腫瘍核出術)により腫瘍を摘除し、腎機能を

できるだけ温存する治療法を選択します。また予後不良型の腎芽腫でも、腫瘍摘除と病期に応じた化学療法、放射線療法の組合せで治療が行われます。

腫瘍摘除(腎摘除)に際しては、最初に腎門血管の処理を行うのが原則ですが、大きな腫瘍の場合には、腎門へのアプローチが困難な場合も少なくありません。手術では両側性病変を見逃さないように、対側腎の検索も行います。リンパ節については、腎門および大動脈、下大静脈周囲の腫大リンパ節の摘除とサンプリングを行います。

腎芽腫は腎静脈から下大静脈内へ侵入し、右心房まで進展することがあります。このような場合には化学療法を先行させ、腫瘍をできるだけ小さくしたうえで、可能な限り低侵襲な手術で腫瘍摘除を行います。ただし広範囲な血管内操作を必要とすることが予想され

る場合には、心臓血管外科との共同作業が必要です。

一方、腎温存手術では腫瘍からのマージン（例えば1 cm）が確保できる場合には、腎部分切除術を行い、マージンが確保できない場合には、化学療法で形成された偽被膜に沿って腫瘍の核出術を行います。いずれの場合も術後に残る腎実質が50%以上、かつ腫瘍が腎門構造から遊離していることが適応の条件となります²⁾。

腎温存手術は片側例でも単腎や対側腎に腎障害を有する例で適応となります。また腎芽腫症、Beckwith-Wiedemann 症候群、WAGR 症候群など健側腎に腎芽腫を発生す

る可能性が高い症例では、両側例と同様、腎温存手術による腎機能の温存が図られます。近年、これらの特殊例以外にも腫瘍が腎内に限局した症例を対象に、腎温存手術を行う試みがあります²⁾。腎温存手術を行う場合には、腫瘍播種の原因となる生検を省略し、術前化学療法を行うのが一般的です。したがって他腫瘍との鑑別、また術後には腫瘍遺残、再発などに注意が必要です。

腎芽腫の肺転移は肺野に複数の転移を認める場合が多く、そのため放射線療法および化学療法が治療の第一選択となります。これらの治療後に残存する病巣に対しては、肺切除が適応となります。

Q 小児肝がん（肝芽腫，肝細胞がん）の特徴と外科治療について教えてください

A 肝芽腫は45%が1歳前に発症し、80%が4歳未満で診断されます。一方、肝細胞がんの好発年齢は学童期以降です。小児肝がんでは腫瘍摘除の可否が予後に大きく関与し、特に肝芽腫では定型的肝切除により腫瘍の完全摘除率が高く、局所再発率の低いことが知られています。したがって、小児肝がんでは、可能な限り定型的な肝切除術により腫瘍を完全摘除することが、治療の原則です。リンパ節については、肝門部および大動脈、下大静脈周囲の腫大リンパ節の摘除とサンプリングを行います。

術前化学療法に関しては、肝芽腫と肝細胞がんでは考え方が異なります。肝芽腫では術前化学療法により腫瘍の完全摘除率が高まり、肝切除に伴う合併症を減少させるとの理由から、たとえ摘除可能な症例でも術前化学療法を推奨する考えがあります。しかし、葉切除で十分にマージンをとって腫瘍を摘除できる

場合には、一期手術の選択肢もあります。腫瘍摘除が不能な症例や診断時にすでに遠隔転移をともなう症例では、生検により確定診断を得てから化学療法を行い、腫瘍の縮小を待って摘除を行います。化学療法はシスプラチン（CDDP）とピラルビシン（THP-ADR）の併用が標準です。一方、肝細胞がんでは化学療法の効果を十分に期待し得ないため、一期手術が可能な症例ではまず摘除が試みられます。

化学療法後も肝の両葉に腫瘍浸潤を認める症例や、肝門部に腫瘍があり摘除が不能な症例では、肝移植の適応が検討されます。ただし、肝外病変のないことが適応の条件です。

肺転移も肝芽腫であれば、化学療法と肺切除によりコントロールが可能です。化学療法と肺切除のいずれを先行すべきかについては、議論があります。



横紋筋肉腫の特徴と外科治療について教えてください



横紋筋肉腫では腫瘍の原発部位、組織型、病期、年齢、キメラ遺伝子の有無などが予後と関連します。これら予後因子のうち原発部位、組織型、病期を組合せてリスク分類を行い、治療の強度が決定されます。

横紋筋肉腫の治療は手術、化学療法、放射線療法を組合せて行われ、特に手術と放射線療法は原発腫瘍のコントロールに重要な役割を演じます。

外科療法については、一期的に腫瘍摘除を

行うか、または生検後に化学療法や放射線療法を行い、二期的に腫瘍を摘除します。原発部位や腫瘍の大きさから腫瘍摘除の可否を判断し、摘除後の患部の形態や機能の温存の可否と生命予後の両者を考慮して、治療法を決定します³⁾。四肢や体幹の横紋筋肉腫では、初回手術後に腫瘍が残存する場合、化学療法や放射線療法を開始する前に積極的に再摘除を行うほうが、生命予後は良好とされています。



胚細胞腫瘍の特徴と外科治療について教えてください



小児の胚細胞腫瘍は良性の奇形腫とその他の悪性腫瘍に大別されます。奇形腫は成熟型と未熟型に分類され、悪性腫瘍には卵黄嚢腫瘍、未分化胚細胞腫（胚細胞腫）、胎児性がん、絨毛がんなどがあります。胚細胞腫瘍の治療は病理組織診断、原発部位、病期などにより異なり、奇形腫に対しては腫瘍摘除のみで治療が終了します。しかし、後腹膜原発の奇形腫では、腸間膜血管などの主要血管が腫瘍に巻き込まれ、一塊の摘除が困難な場合もあります。良性であるため、仮に腫瘍の一部が残ったとしても、主要臓器や血管の損傷は避けねばなりません。

精巣原発の胚細胞腫瘍では、小さな奇形腫であれば正常の精巣実質を残すように核出術を試みます。卵黄嚢腫瘍などの悪性腫瘍では鼠径管を開放して高位精巣摘除術を行い、精巣内限局例を除いて化学療法が実施されます。経過によっては後腹膜のリンパ節郭清が適応となります。

卵巣の奇形腫では、正常卵巣組織を温存するように腫瘍の核出術を行います。悪性の未分化胚細胞腫や卵黄嚢腫瘍では、卵管卵巣摘出術を行い、術後治療を行います。

仙尾部奇形腫では、尾骨を含む腫瘍摘除術が行われます。

[文 献]

- 1) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system : an INRG Task Force report. J Clin Oncol 27 : 298-303, 2008
- 2) 池田 均, 田原和典, 金沢 崇 : 腎芽腫に対する腎温存手術 (nephron sparing surgery) の問題点とその有用性. 小児外科 43 : 510-516, 2011
- 3) Okamura K, Yamamoto H, Ishimaru Y et al : Clinical characteristics and surgical treatment of perianal and perineal rhabdomyosarcoma : analysis of Japanese patients and comparison with IRSG reports. Pediatr Surg Int 22 : 129-134, 2006

神経芽腫

1 分類，頻度，病因

神経芽腫は胎生期の神経堤由来の細胞が「がん化」したもので、副腎髄質や交感神経節細胞を原発とする胎児性がんである。小児の悪性固形腫瘍では脳腫瘍に次いで頻度の多い腫瘍である。米国の報告では、15歳未満の小児腫瘍の10%前後を占め、7,000人に1人の発生割合とされている。わが国では年間300例前後の新規患児が発生しているものと推測される。年齢分布は0歳に最も多く、続いて3歳と二峰性を示す。

2 臨床像と診断基準

1. 臨床像

初発時の症状は原発および転移巣の部位によって、発熱、全身倦怠感、貧血、腹部腫瘤、眼瞼出血などさまざまである。頸部や縦隔部原発の腫瘍は呼吸障害や、眼瞼下垂・発汗の異常などを呈するホルネル症候群を伴うことがある。また、乳児期の病期4s例では、肝腫大による腹部腫瘤や呼吸障害、皮下結節で発見される場合がある。後腹膜の交感神経節からの発生例ではdumbbell type(ダンベル型)と呼ばれる脊椎への浸潤を来し、両下肢麻痺や膀胱直腸傷害などを呈することがある。さらに、稀ではあるが眼球運動障害・小脳失調を呈するopsoclonus-myoclonus(オプソクローヌス・ミオクローヌス)症候群を伴うことがある。

腫瘍動態は、増殖力が強く進展や遠隔転移を来す悪性度の高い腫瘍や、分化

傾向ないしは自然退縮を来す悪性度の低い腫瘍までさまざまである¹⁾。

2. 診断基準

国際的な神経芽腫の診断の規準は、以下のいずれか1つを満たす必要がある²⁾。① 原発腫瘍または転移巣の生検を行い、明確な病理診断が得られていること(その際に免疫組織検査, 電子顕微鏡検査, 尿中または血清カテコラミン代謝産物値の上昇が認められることを参考とする)。② 左右両側の腸骨穿刺吸引細胞診と両側の骨髄生検により明確な腫瘍細胞が認められ, 尿中または血清カテコラミン代謝産物値が高値を示していること。病理診断分類は International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) 分類に従って分類することが推奨されている³⁾。腫瘍マーカーとしては尿中の vanillylmandelic acid (VMA: バニリルマンデル酸), homovanillic acid (HVA: ホモバニリン酸)が, 血液中では NSE(神経特異エノラーゼ), LDH(乳酸脱水素酵素), フェリチンが高値となり診断に有用である。

さらに, 病期診断として, 画像診断が必須である。原発腫瘍は, 胸腹部の単純レントゲンや超音波検査, CT, MRI で検索される。遠隔転移の診断には, ¹²³I を用いた MIBG (metaiodobenzylguanidine: メタヨードベンジルグアニジン) シンチグラフィが推奨される。稀に, MIBG 陰性の骨転移病変が報告されており, これらの検索には骨シンチグラフィ, 単純レントゲン撮影を行う必要がある。

3 病期分類, 治療層別と予後

頻用されている病期分類は 1993 年に定められた神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System: INSS) である。INSS では手術所見による病期診断であるので, 初診時から術後に確定 INSS に変更されることもあった。そこで, 2009 年に International Neuroblastoma Risk Group Risk (INRGR) が提言され, 術前の画像検査で, International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) を決定するように提唱されている⁴⁾。病期分類は, 「① 切除可能な限局性腫瘍 (L1), ② 切除不可能な限局性腫瘍 (L2), ③ 転移性腫瘍 (M), ④ L1, L2 の腫瘍で骨髄, 皮膚, 肝臓へ転移あ

る 4s 腫瘍 (MS)」の 4 つに簡略化された (表 1)。

治療層別は、各国の治療プロトコルや治療成績に応じて、低・中間・高リスクの 3 つに分類されるのが一般的であった。最も頻用されているリスク分類は Children's Oncology Group (COG) 分類である。しかし、治療成績を国際比較するためには、リスク分類を国際的に標準化する必要があり、前述の INRGR が報告された。INRGR では、年齢 (18 カ月)、病期、MYCN 遺伝子の増幅、11 番染色体長腕の欠失、病理組織診断を予後因子として用いている。5

表 1 INRG リスク

INRG	Age	Diagnostic category Tumor grade	MNA	Unbalanced 11q LOH	Ploidy	RISK
L1/L2		GN maturing, GNB intermediate	NA			Very Low
		Any except GN maturing, GNB intermediate	NA			Very Low
			Amp.			High
L2	< 18m	Any except GN maturing, GNB intermediate	NA	No		Low
				Yes		Intermediate
	> = 18m	GNB nodular, differentiating NB, GNB intermixed	NA	No		Low
		GNB nodular, poorly differentiating or undifferentiated	NA	Yes		Intermediate
		NB, poorly differentiated or undifferentiated	NA			High
Any		Amp.			High	
M	< 18m		NA		Hyperdiploid	Low
					Diploid	Intermediate
	Amp.			High		
> = 18m					High	
MS	< 18m		NA	No		Very Low
				Yes		High
			Amp.			High

(文献 4 より)

年の無増悪生存率は Very Low が 85%以上, Low が 75 ~ 85%, Intermediate が 50 ~ 75%, High が 50%未満と予想されている。

4 診断時および治療開始時の注意点

診断時には治療層別化のための正しいリスク判定が必須である(図1)。リスク判定に必須の年齢, 病期は術前に判断する必要がある。病期診断のために局所画像診断はもちろん, 転移巣検索のための MIBG シンチグラフィや骨シンチグラフィ, 左右両側腸骨からの骨髄検査が必須である。限局性の神経芽腫では初回治療が手術摘出となることが多いが, INRG では術前の画像上での手術のリスクから初回腫瘍摘出の是非を判定する Image Defined Risk Factors (IDRF) が推奨された⁵⁾。初診時に注意深い画像検査から IDRF 判定を行い, 手術リスクを避ける必要がある。その後の組織病理診断では INPC による判定が必要であり, 小児腫瘍病理に精通した病理医による診断が必要である。近年リスク判定には生物学的予後判定因子である *MYCN* 遺伝子増幅の有無, DNA ploidy, 11q 染色体短腕の欠失の有無は必須項目とされており, 十分量の検体を確保して検索する必要がある。

初診時の腫瘍の存在部位によってさまざまな症状を伴い, ときには重篤となることがある。縦隔原発の腫瘍では, 呼吸不全のために人工呼吸管理を余儀なくされる場合がある。また, 肝臓に巨大な転移巣を伴う病期 4s の乳児例では, 肝腫大による腹部膨大から呼吸不全を来し, 緊急的に肝への照射が必要となる場合がある。これらの腫瘍は低・中間リスクであり予後良好が予想されるが, 症状の見極めと処置, 適切な化学療法開始の判断が必要である。一方で, 高リスクの神経芽腫では腹部原発の腫瘍による高血圧や腎機能の悪化, 骨髄転移による貧血や出血傾向, 発熱を伴い全身状態が不良であることが多い。高用量の多剤併用化学療法を開始することによって, さらに状態の悪化を招く場合もあり得る。各プロトコルの治療開始基準を確認して, 慎重に対処する必要がある。わが国での高リスク標準プロトコルでは, 寛解導入療法の初回治療はシクロホスファミドの用量を減量して開始している。

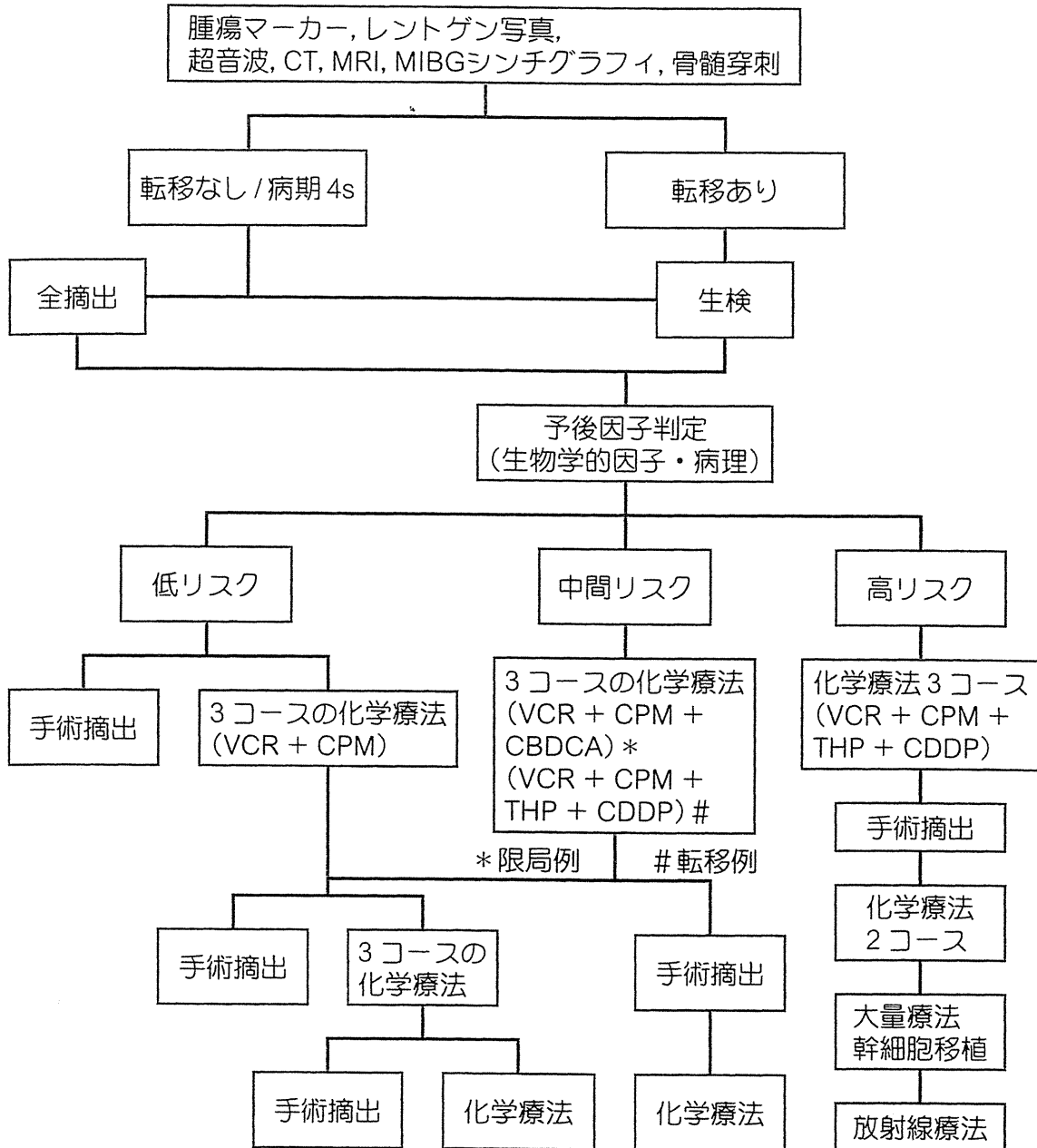


図1 治療アルゴリズム (JNBSG 日本神経芽腫研究グループの治療指針による)

リスク判定に年齢, 画像診断, 骨髄検査は必須である。画像検査から IDRF 判定を行い, 初回手術の判断が必要である。組織病理 INPC 判定と, *MYCN* 遺伝子増幅, DNA ploidy, 11q 染色体短腕の欠失の有無を検索する必要がある。リスクに応じた治療を行う。

VCR: ビンクリスチン, CPM: シクロホスファミド, CBDCA: カルボプラチン, THP: ピラルピシン, CDDP: シスプラチン

(筆者作成)

5 治療レジメンと治療全体のスケジュール

1. 低リスク治療

低リスク神経芽腫の治療は、大部分が手術のみである⁶⁾。また限局性腫瘍や4s期の腫瘍群の一部は、治療を行わずに経過観察のみで自然消退することが報告されている。国際的な標準治療方針でも手術のみであり、手術後の残存腫瘍に対して化学療法を行う研究と、手術後は残存腫瘍があっても化学療法は行わず、再発後に化学療法を追加する研究が報告されている。いずれの研究においても5年生存率は、88～100%と極めて良好であった。国内においても、一期的腫瘍摘出が不能な症例においてのみ、シクロホスファミド (CPM) およびビンクリスチン (VCR) を中心とした低用量の化学療法を施行して、腫瘍の縮小後に摘出術を行う方針となっている。

2. 中間リスク治療

中間リスク腫瘍は、予後不良因子を有さない初診時に手術摘出が困難な限局性腫瘍と、乳児の *MYCN* 遺伝子非増幅の遠隔転移を有する病期4症例である。限局性腫瘍に対しての初回手術は生検にとどまり、初期治療として化学療法を施行し、その後二期的手術にて原発巣の摘出となる。国際的な標準治療では、化学療法はシスプラチン (CDDP)、シクロホスファミド、ドキソルビシン (DOX)、カルボプラチン (CBDCA)、エトポシド (VP-16) などから2ないし4の薬剤を併用した治療を12～24週間施行している⁷⁾。遠隔転移を有する症例においても、生検後に同様の初期治療を行い、二期的摘出を試みている。

米国では初期治療で遠隔転移巣などが寛解に至らなかった一部の症例に対しては、大量療法を行っており、フランスでは骨転移に対して放射線治療を併用している。しかし、大量療法の有効性や放射線治療の適応については議論のあるところである。中間リスク群は非常に不均一な集団であり、その治療薬剤の選択や期間に一定の見解は得られていない。わが国においては中間リスク群に標準治療法はなかったため、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) においては、標準治療法確立のための臨床試験を施行中である。

3. 高リスク治療

高リスク群に対する治療は、強力な多剤併用の寛解導入療法と、手術摘出および放射線治療による局所治療を行い、最後に自己造血幹細胞移植を併用した大量療法を行うという集学的治療法が一般的である。各国でさまざまな臨床試験が組まれている⁸⁾。現在最も治療成績のよい治療法は米国からで、寛解導入および幹細胞移植を併用した大量療法後に、レチノイン酸での分化誘導療法に加え、GD2抗体ワクチンを含む免疫療法を6コース施行し、2年全生存率が86±4%と非常に良好であったことを報告している⁹⁾。わが国では、シスプラチン、シクロホスファミド、塩酸ピラルビシン(THP)、ビンクリスチンからなる寛解導入療法に自己造血幹細胞移植併用の大量療法を組み込んだ集学的治療や、局所療法を大量療法の後に行う局所遅延療法の臨床試験が試みられている。

6 合併症の特徴(時期, 種類, 対策)

高リスクの化学療法は非常に強力であり、重度の腎機能障害や、骨髄抑制からくる重症感染症などによる致死的合併症が散見される。特に神経芽腫の治療で頻用される高用量のシスプラチンは腎尿細管機能障害を生じるため、投与時間を長くし、輸液量を増やして利尿を十分図るなどの対策が必要である。さらにクレアチニンクリアランスをはじめとする腎機能評価を頻回に行い、腎機能の悪化時には投与量の調整を行うなどの対応が必要である。

また、長期の化学療法と腹部放射線治療後の幹細胞移植では、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)や肝中心静脈閉塞症(veno-occlusive disease : VOD)などの血管内皮障害に伴うレジメン関連の致死的な合併症が散見されており、注意を要する。さらに高用量の化学療法は後遺障害としての聴力障害、成長障害、性腺機能障害も問題となっており、長期的なフォローアップも必要となっている。

(家原 知子)

文 献 (★推奨必読論文)

- 1) Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al : Neuroblastoma. *Lancet* 369 (9579) : 2106-2120, 2007. ★
- 2) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al : Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 11 (8) : 1466-1477, 1993. ★
- 3) Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al : International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors : a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 92(9) : 2451-2461, 2001. ★
- 4) Susan L Cohn, Andrew D J Pearson, Wendy B London, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System. *J Clin Onco* 27 (2) : 289-297, 2009. ★
- 5) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system : an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 (2) : 298-303, 2009. ★
- 6) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al : Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy : a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 18 : 18-26, 2000. ★
- 7) Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al : Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 363(14) : 1313-1323, 2010. ★
- 8) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al : 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* 27 (7) : 1007-1013, 2009. ★
- 9) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MFL, et al : Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363(14) : 1324-1334, 2010. ★



かかりつけ医から
専門医への質問

子どものがんでは手術せずに長期生存が期待できますか？

小児がん(神経芽腫, 腎芽腫, 肝芽腫, 胚細胞性腫瘍, 横紋筋肉腫など)の治療成績は化学療法の進歩により格段に向上しましたが, 治療の原則は手術, 化学療法, 放射線療法などを組み合わせた集学的治療です。治療内容は病期, 組織型, 腫瘍の生物学的特性などにより選択されますが, 手術により組織学的確定診断が可能となり, リンパ節転移などの有無も明らかになります。腫瘍は化学療法前あるいは化学療法後に摘除され, リンパ節の郭清や転移巣の摘除を必要とする場合もあります。手術のみ, あるいは化学療法のみで治療できる例は限られます。近年, 治療成績の向上により小児がん経験者が増加するにつれ, 治療後の成長・発達障害, 臓器機能障害, 生殖機能障害, 二次がんの発生などが問題になっています。多くは化学療法, 放射線療法などが原因であり, 手術を組み合わせることにより化学療法, 放射線療法を最小限にとどめる治療を行うこともこれら晩期合併症の可能性を軽減するうえできわめて重要です。

池田 均

獨協医科大学越谷病院小児外科 教授

治療(J.Therap.)別刷
Vol.93, No.4増刊 <2011.4増刊>

株式会社 南山堂



かかりつけ医から
専門医への質問

子どものがんでは手術せずに長期生存が期待できますか？

小児がん(神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫、胚細胞性腫瘍、横紋筋肉腫など)の治療成績は化学療法の進歩により格段に向上しましたが、治療の原則は手術、化学療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療です。治療内容は病期、組織型、腫瘍の生物学的特性などにより選択されますが、手術により組織学的確定診断が可能となり、リンパ節転移などの有無も明らかになります。腫瘍は化学療法前あるいは化学療法後に摘除され、リンパ節の郭清や転移巣の摘除を必要とする場合もあります。手術のみ、あるいは化学療法のみで治療できる例は限られます。近年、治療成績の向上により小児がん経験者が増加するにつれ、治療後の成長・発達障害、臓器機能障害、生殖機能障害、二次がんの発生などが問題になっています。多くは化学療法、放射線療法などが原因であり、手術を組み合わせることにより化学療法、放射線療法を最小限にとどめる治療を行うこともこれら晩期合併症の可能性を軽減するうえできわめて重要です。

池田 均

獨協医科大学越谷病院小児外科 教授

解説

小児がんの治療における手術の役割は、各疾患またはそのリスク群ごとに意義を異にする。生検やリンパ節生検(サンプリング)により組織診断、病期診断が可能となり、腫瘍摘除により原発巣がコントロールされる。遠隔転移巣に対しても摘除が重要な役割を演じる場合がある。治療開始時の中心静脈カテーテルの挿入も外科医の役割であることが多い。以下、各疾患の外科療法を概説する。

■ 神経芽腫

神経芽腫は年齢、病期、組織型、がん遺伝子MYCN増幅の有無、DNA ploidyの組合せにより低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分類される。

低リスク群はもとより中間リスク群の治療成績も比較的良好であり、いずれも早期の治療合併症や晩期合併症を避けるべく治療が行われる。たとえば1歳未満、病期1～3でMYCN増幅がない症

例では腫瘍摘除と低強度の化学療法で治療が行われる。さらに腫瘍が完全摘除されていれば化学療法を省略できる。乳児期の神経芽腫は自然退縮や神経節腫への分化を期待できるため、臓器や大血管を合併切除するような手術は回避する。たとえ腫瘍が残存しても化学療法を最小限にとどめる。とくに病期4Sの神経芽腫では自然退縮の可能性が高く、腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝障害、腎障害などがなければ積極的な治療は避ける。多くの場合、原発巣の摘出が勧められるが、手術も含めて無治療で自然退縮を期待することも可能である。

一方、高リスク神経芽腫では外科療法、化学療法、放射線療法、さらに造血幹細胞移植を用いる超大量化学療法を組み合わせた高強度の治療が行われる。治療開始前の生検による組織診断が必須で、通常、化学療法による全身療法を優先し、その後に腫瘍摘除やリンパ節転移の有無を検索する

サンプリングが行われる。

腎芽腫

腎芽腫では腫瘍の摘除なしに治癒を望むことは通常、困難である。わが国では片側腎芽腫の場合、腫瘍摘除により組織型と病期を診断し治療を開始するのが一般的である。組織型が予後良好型で病期1、2であれば、術後に化学療法を施行し、病期3、4であれば化学療法に放射線療法を加える。一方、同時性両側性(病期5)の症例では化学療法後に腫瘍摘除を試みるのが原則で、腎部分切除や腫瘍核出術により正常腎組織を残し、腎機能をできるだけ温存する腎温存手術が適応となる。最近、病期1の症例でも化学療法を先行させ、腎温存手術により正常腎を残す試みがある。腎芽腫の肺転移巣には放射線療法が有効であるが、治療抵抗性でかつ切除可能であれば肺切除も考慮される。

退形成を伴う予後不良型の腎芽腫や腎明細胞肉腫、腎ラブドイド腫瘍においても、腫瘍摘除と病期に応じた多剤併用化学療法、放射線療法の組み合わせにより治療が行われる。

小児肝がん(肝芽腫、肝細胞がん)

小児肝がんも摘除なしに治癒を期待することはきわめて困難な疾患である。すなわち、摘除の可否が最も予後と関連し、腫瘍が完全摘除された場合には治癒が期待できるが、残存した場合には予後不良である。したがって、治療における外科的摘除の役割は大きく、可能な限り定型的な肝切除術により腫瘍を一次的に、または化学療法後に二期的に摘除する。

摘除が不能な症例や遠隔転移を伴う症例では化

学療法を先行し、腫瘍の縮小を待って摘除を行う。肺転移巣も化学療法と肺切除によりコントロールできることが多い。腫瘍が肝に限局し、かつ摘除不能な場合には肝移植も治療の選択肢になる。

胚細胞性腫瘍

治療は組織診断、発生部位、病期などにより異なる。良性奇形腫に対しては外科的摘除のみでよい。悪性胚細胞性腫瘍では摘除と化学療法の組み合わせが治療の原則である。精巣原発の胚細胞性腫瘍の場合、小さな奇形腫であれば正常精巣実質を残すべく核出術を試みる。卵黄嚢腫瘍では高位精巣摘除術を行い、経過によっては後腹膜リンパ節郭清も適応となる。卵巢原発の奇形腫では正常卵巢組織を温存すべく腫瘍核出術を行う。未分化胚細胞腫や卵黄嚢腫瘍では卵巢卵管摘出術が行われる。仙尾部の奇形腫では尾骨を含んだ全摘除が原則である。

横紋筋肉腫

治療は摘除、化学療法、放射線療法を組み合わせで行われ、低・中間・高のリスク分類に応じた治療強度が選択される。摘除は放射線療法とともに原発腫瘍のコントロールに重要な役割を演じる。腫瘍の部位や大きさから摘除可能性を評価し一次的摘除とするか、生検後に化学療法、放射線療法を先行させ二期的摘除かの選択を行う。四肢や体幹で初回手術後に腫瘍が残存する場合には積極的な再摘除を行い、その後に治療を開始することにより良好な生命予後が期待できる。ただし摘除後の局所の形態、機能温存と生命予後の両者を熟慮して外科的アプローチを選択する必要がある。



参考文献

- 1) 池田 均: 腹部固形腫瘍, 小児科診療, 71 (4) : 669-674, 2008.
- 2) 池田 均: 小児の肝腫瘍, 肝胆臓, 55 : 285-290, 2007.
- 3) 池田 均: 横紋筋肉腫の病期分類と外科治療ガイドライン, 小児外科, 35 : 45-50, 2003.
- 4) 池田 均: 神経芽腫, 腎芽腫(ウィルムス腫瘍), 小児肝がん(肝芽腫, 肝細胞がん), 横紋筋肉腫, 胚細胞性腫瘍, ココからはじめる小児がん看護, 丸 光恵, 石田也寸志(編), へるす出版, 東京, 116-138, 2009.