

Fig. 1 (a,b) Computed tomograms taken when the patient was 2 years of age. A $34 \times 48 \times 42$ mm cyst existed in the anterior neck. The cyst contained fluid with the density of water and fine calcified masses.

Here we report a case of an anterior neck cyst that macroscopically mimicked a thyroglossal duct cyst in surgery and was histologically diagnosed as a ‘thyroglossal anomaly’.

Case report

A 2-year-old boy was referred to our department for the treatment of a congenital anterior neck cyst. The lesion was first noticed in infancy but attention to this lesion was delayed because the infant had Wiskott-Aldrich syndrome and pediatric hematologists first treated him by bone marrow transplantation. This treatment was successfully completed when the child was 2 years old. Ultrasound examination of the neck mass showed heterogenous high echo content, and neck CT showed a $34 \times 48 \times 42$ mm mass with the density of water (Fig. 1a,b). These examinations indicated that the lesion was most probably a dermoid cyst.

The cyst was subsequently resected (Fig. 2a). Just before the operation, a small dimple in the skin was noticed at the caudal edge of the cyst (Fig. 2a, an arrow) with some of the induration connected to the cyst. A spindle-shaped skin incision was made on the dimple and the induration which was connected to the cyst was dissected (Fig. 2b). The cyst was totally dissected and the cyst had a protruded tract that ran into the deep site of the neck. It ran in an area dorsal to the hyoid bone, and at that time we judged the lesion to be a thyroglossal duct remnant cyst and performed a modified Sistrunk operation (Fig. 2b). The central portion of the hyoid bone was resected, and the cranial tract was ligated and cut about 1.0-cm long from the level of the hyoid bone according to Horisawa’s recommendation¹ (Fig. 2b, arrowhead). The pathological diagnosis of the large cyst and another two ducts was multiple dermoid cysts with a keratinized squamous epithelium and skin adnexa (Fig. 3a,b). The inner layer of the large cyst was completely separated from the two cylinder-shaped cysts. Two months after the surgery, a neck cyst was detected again by ultrasonography and CT (Fig. 3c), which was a cystic mass with very few calcification, and a second operation was performed. The cyst was sited near the resected hyoid bone and was completely resected. The cyst did not have any connection to the foramen cecum. It was considered to be a remnant lesion of the cranial cylinder-shaped dermoid cyst that was not resected completely at the first opera-

tion. Pathological examination revealed that the resected cyst was lined by a squamous epithelium and a pseudostratified ciliated epithelium (Fig. 3d), which suggested characteristics of a thyroglossal duct cyst. Therefore, we concluded that the originally observed lesion in this patient was composed of three separate cysts, and that the cranial cyst had the characteristics of a thyroglossal duct cyst while the other two cysts had characteristics of a dermoid cyst and that these lesions should be called thyroglossal anomalies both histologically and macroscopically.

Discussion

The thyroglossal duct remnant cyst and the dermoid cyst are generally considered to be distinct in etiology. A thyroglossal

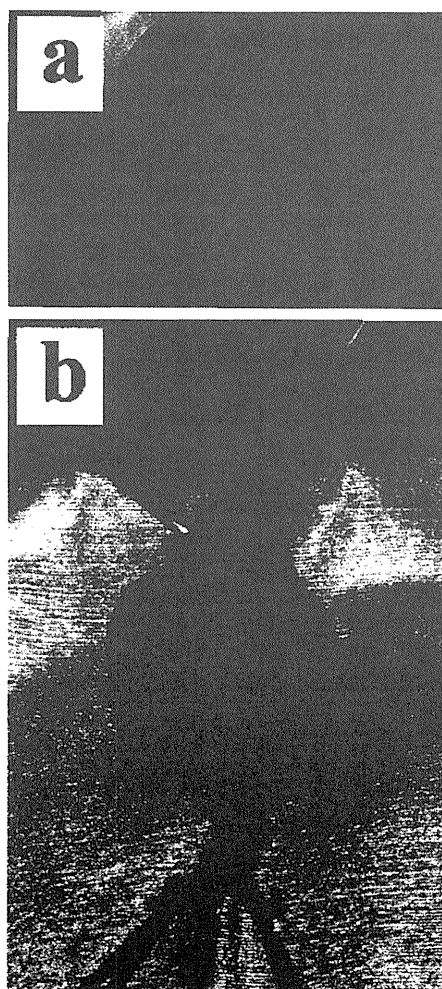
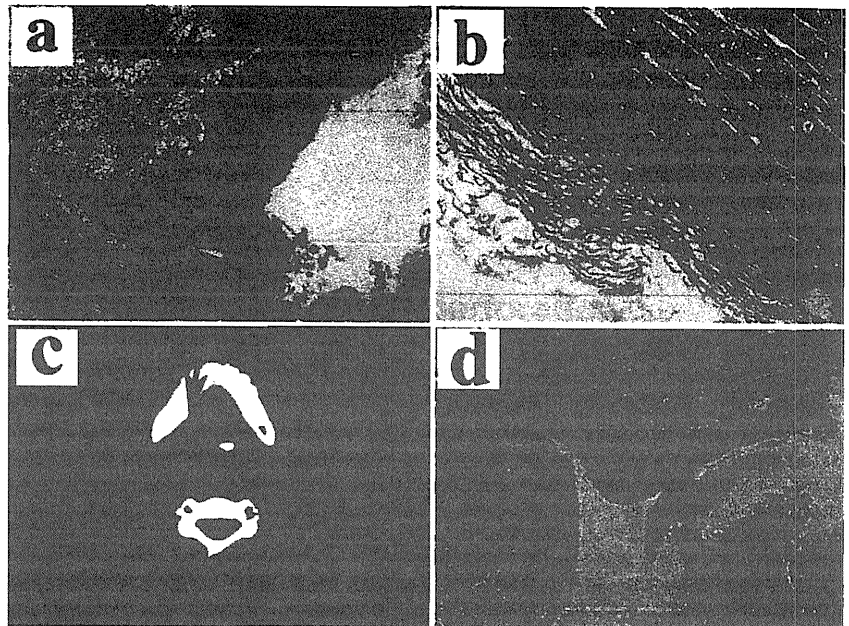


Fig. 2 (a) Appearance of the neck before the operation. Smooth surface mass sited at the middle neck and a small dimple can be seen at the caudal portion of the mass (arrow). (b) Complex mass after dissection. From the skin level, these ducts and cyst had the appearance of a continuous lesion like a thyroglossal duct. The central portion of the hyoid bone was co-resected and the cranial duct was cut about 1.0 cm above the level of the hyoid bone (arrowhead).

Fig. 3 (a) The duct was lined by a keratinized squamous epithelium with skin adnexa, such as a sebaceous gland (an arrow head) or hair follicles (an arrow). (b) The cyst was also lined by a keratinized squamous epithelium with a granular layer. (c) The lesion detected after the first operation was shown as cystic mass with very few calcification (an arrow head) by CT and we diagnosed it as true cyst. (d) The cyst that was resected at the second operation was partially lined by pseudostratified ciliated epithelium.



duct remnant cyst arises from the incomplete obliteration of the thyroglossal duct that is formed along the thyroid descending from the foramen cecum to the middle neck, and a dermoid cyst is caused by the abnormal sequestration or the invagination of the surface ectoderm that forms the eye, ears and face early in the embryonic stage.³

However, histological findings for these two lesions sometimes overlap and pathologists are sometimes confused when attempting to differentiate between the two cysts. Some cysts have had a keratinizing squamous epithelium and skin adnexa but also contained cuboidal epithelium and thyroid tissue. Sometimes these two types of lesions coexist in the neck region of one patient. Considering these confusing cases, it has sometimes been proposed to classify such lesions as 'thyroglossal anomalies'.⁴⁻⁷

In the case reported here, pathological examination of the first resected cyst revealed that it was composed of epithelium of ectodermal origin only (keratinized squamous epithelium with skin adnexa) and the diagnosis was multiple dermoid cysts. However, the subsequently resected cyst, which must have been the remnant of the cyst resected at the first operation, was composed of epithelia which included that of endodermal origin. So histologically this patient's lesion should be called a 'thyroglossal anomaly'. Furthermore, macroscopic findings at surgery were equivalent to those of a thyroglossal duct remnant cyst. The duct connected to the cranial site of the large cyst ran through the dorsal part of the hyoid bone to the deep area of the neck. We cannot exclude the possibility that these lesions may be classified as teratoid tumors from a strict pathological viewpoint but this issue is still controversial and open for further discussion in the future.

The Sistrunk operation has been recommended in these cases.⁵ But recently a modified Sistrunk operation was proposed by Horisawa *et al.*,⁸ which recommended that the duct be cored out as far as 3–5 mm deep from the hyoid bone level because the duct beyond the site might again spread into many ductuli and they have ciliated epithelium to help secreted mucus drain into the oral cavity. We adopted this procedure and did not dissect the duct deeply enough to reach the pharyngeal wall. As a result, the duct was cut intermediately and the cranial portion remained partially after the first operation. It was very difficult to differentiate the two lesions intraoperatively in our case. Even though the modified Sistrunk operation had been performed, close postoperative follow-up was recommended, and, as was anticipated, the remnant cyst regrew in 2 months. We must keep in mind that a thyroglossal duct remnant cyst and a dermoid cyst in the anterior neck cannot easily be differentiated by histological findings or by macroscopic findings during surgery.

References

- 1 Nicollas R, Guelfucci B, Roman S, Triglia JM. Congenital cysts and fistulas of the neck. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol.* 2000; **55**: 117–24.
- 2 Al-Khateeb TH, Zoubi FA. Congenital neck masses: A descriptive retrospective study of 252 cases. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2007; **65**: 2242–7.
- 3 Smirniotopoulos JG, Chiecbi MV. Tearatomas, dermoids, and epidermoids of the head and neck. *Radiographics* 1995; **15**: 1437–55.
- 4 Haar JG, Boulos EJ, Sandeghi MH, Sheffer J. Association of a thyroglossal duct cyst and a dermoid cyst in the neck. *Ann. Otol.* 1981; **90**: 181–2.

- 5 DeMello DE, Lima JA, Liapis H. Midline cervical cysts in children thyroglossal anomalies. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1987; **113**: 418–20.
- 6 Drucker C, Gerson CR. Sublingual contiguous thyroglossal and dermoid cysts in a neonate. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol.* 1992; **23**: 181–6.
- 7 Phillips PS, Ramsay A, Leighton SE. A mixed thyroglossal cyst. *J. Laryngol. Otol.* 2004; **118**: 996–8.
- 8 Horisawa M, Niinomi N, Ito T. What is the optimal depth for core-out toward the foramen cecum in a thyroglossal duct cyst operation? *J. Pediatr. Surg.* 1992; **27**: 710–13.

Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia

Kenichiro Miura · Takashi Sekine · Riki Nishimura · Yutaka Kanamori · Atsuhiko Yanagisawa · Kiyohide Sakai · Michio Nagata · Takashi Igarashi

Received: 24 August 2010 / Accepted: 18 February 2011 / Published online: 1 April 2011
© Japanese Society of Nephrology 2011

Abstract Renal dysplasia associated with urinary tract obstruction comprises two distinct phenotypes, i.e., multicystic dysplastic kidney (MCDK) and obstructive renal dysplasia (ORD). MCDK is a common manifestation in infants with renal dysplasia, which is characterized by multiloculated thin-walled cysts with no functional parenchyma and an atretic ureter owing to pyelocalyceal occlusion early in fetal life. In contrast, ORD is an extremely rare condition which is caused by severe obstruction of the distal ureter or urethra. Here, we report two infants with ORD. Both patients manifested unilateral kidney enlargement with multiple cortical cysts, mild hydronephrosis, and marked dilatation of the ipsilateral ureter. Contralateral kidneys and urinary tracts revealed no

apparent radiological abnormalities. Serial ultrasonographic studies of fetal and neonatal kidneys in both cases revealed that ureteral dilatation was evident at gestational week 16 and 27, respectively, and most of the cortical cysts disappeared within 1–3 months after birth. The functions of the affected kidneys were severely impaired but evident at the time of birth. These manifestations were consistent with a diagnosis of ORD, and were distinct from the features of MCDK. Our observation of fetal and infantile kidneys in these two cases provides us with a better understanding of the pathogenesis of ORD.

Keywords Urinary tract obstruction · Multicystic dysplastic kidney · Cortical cyst · Glomerular cyst · Megaureter

K. Miura · T. Sekine · R. Nishimura · T. Igarashi
Department of Pediatrics, University of Tokyo, Tokyo, Japan

T. Sekine (✉)
Department of Pediatrics, Toho University Ohashi Medical Center, 2-17-6, Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, Japan
e-mail: tsekine@med.toho-u.ac.jp

Y. Kanamori
Department of Pediatric Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan

A. Yanagisawa
Department of Pediatrics, Ohta Nishinouchi Hospital, Kohriyama, Japan

K. Sakai
Department of Urology, Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan

M. Nagata
Department of Molecular Pathology,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

Introduction

Renal dysplasia associated with urinary tract obstruction comprises multicystic dysplastic kidney (MCDK) and obstructive renal dysplasia (ORD) [1]. MCDK is a common clinical entity that is associated with pyelocalyceal occlusion and atretic ureters, and its incidence is estimated at 1 in 2,500 newborns [1, 2]. ORD, also called obstructive dysplasia [3], is a phenotype of severe renal dysplasia with cortical cysts and primitive ducts in the medulla owing to lower urinary tract obstruction [1, 3]. The outer cortex is dysplastic with reduced nephrogenesis, although the inner cortex has a more normal appearance with mature glomeruli [3]. There have only been a few clinical reports on ORD and the precise mechanism underlying this disorder is still unclear. We describe the cases of two infants with unilateral kidney enlargement with multiple cortical cysts, mild hydronephrosis, and ipsilateral megaureter.

Morphological observations by renal ultrasonography were performed from early in fetal life to the infantile period, and serial renal functions were also analyzed after birth. These observations distinguish ORD from MCDK, and provide us with a better understanding of the pathogenesis of ORD.

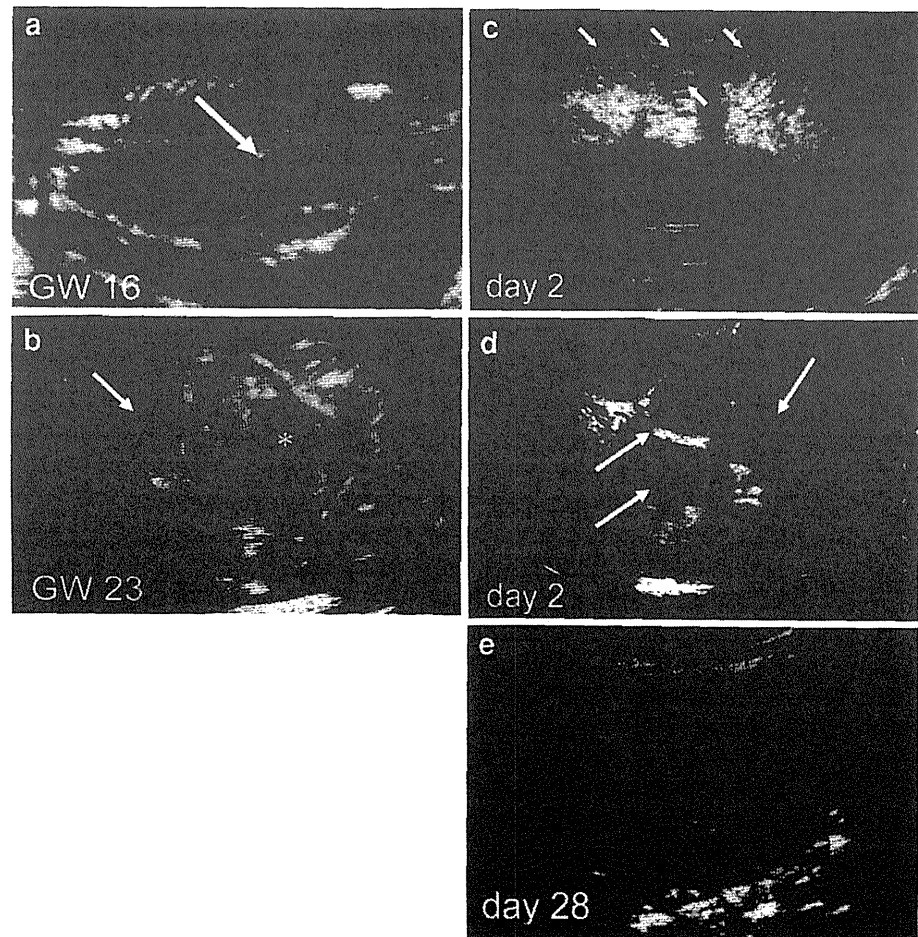
Case reports

Case 1

Fetal ultrasonography showed dilatation of the unilateral ureter as early as gestational week (GW) 16 (Fig. 1a). Dilatation of the renal calyces was also evident at GW 23 (Fig. 1b). The male infant was delivered at GW 37, and his birth weight was 2.924 g. His family history was unremarkable. Physical examination revealed a distended abdomen and right cryptorchidism. An enlarged right kidney and a dilated right ureter were palpable. Abdominal ultrasonography revealed an enlarged right kidney (8 cm in long axis) with numerous cortical cysts and parenchymal

hyperechogenicity (Fig. 1c). The renal pelvis was mildly dilated. The right ureter was severely dilated and tortuous (Fig. 1d). The left kidney was apparently normal with compensatory hypertrophy. ^{99m}Tc diethylenetriamine pentaacetic acid diuretic scintigraphy performed at the age of 1 month revealed an obstructive pattern with no response to furosemide in the right kidney and a normal clearance pattern in the left kidney. The differential kidney functions were 24% and 76% in the right and left kidneys, respectively. These findings indicated a diagnosis of right ORD owing to severe ureterovesical junction stenosis. Ultrasonography showed that the size of the right kidney decreased (5.6 cm in long axis) and most of the cortical cysts had disappeared (Fig. 1e). At the age of 3 months, voiding cystourethrography showed grade I reflux in the right ureter. ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy showed minimally preserved uptake (2.0%) in the right kidney and a compensatory increase in the uptake (25.7%) of the left kidney. At the age of 12 months DMSA scintigraphy showed no uptake in the right kidney and the serum creatinine level was 0.24 mg/dl. Ultrasonography showed that the right kidney was 4.5 cm in long axis and

Fig. 1 Antenatal and neonatal ultrasonography of case 1. **a** Fetal ultrasonography at GW 16. A dilated ureter was detected (*arrow*). **b** Unilateral dilatation of renal calyces (*arrow*) and ureter (*asterisk*) were evident at GW 23. **c** On day 2 (after birth), ultrasonography revealed an enlargement of right kidney with multiple cortical cysts (*arrows*), medullary hyperechogenicity, and mild hydronephrosis. The size of the kidney was 8 cm in long axis. **d** Dilatation of the right ureter (*arrows*) was also noted on day 2. **e** On day 28, most of the cortical cysts of the right kidney disappeared and the renal size decreased (5.6 cm in long axis). GW gestational week



the renal pelvis was mildly dilated. The right ureter was still severely dilated and tortuous. No urinary tract infections have occurred with the use of prophylactic antibiotics.

Case 2

Fetal ultrasonography showed unilateral dilatation of the ureter at GW 27 (Fig. 2a). The female infant was delivered at GW 38 and her birth weight was 2,650 g. Her family history was unremarkable. Abdominal computed tomography and ultrasonography revealed an enlarged right kidney (6.3 cm in long axis and 3.5 cm in short axis) with multiple renal cortical cysts, mild hydronephrosis, and a markedly dilated right ureter (Fig. 2b). The left kidney and urinary tract revealed no apparent radiological abnormalities. Magnetic resonance urography showed that the right ureter did not seem to be connected to the bladder (Fig. 2c). ^{99m}Tc -mercapto-acetyl-triglycine scintigraphy revealed that the differential kidney functions were 7% and 93% in the right and left kidneys, respectively. A diagnosis of right ORD owing to distal ureteral atresia was made. Serum creatinine level was 0.50 mg/dl at 1 month of age. No surgical intervention was performed, because the parenchymal injury would be irreversible and there were no signs of urinary tract infection. At the age of 3 months, ultrasonography showed that most of the cortical cysts in the right kidney had disappeared. The renal uptake counts of ^{99m}Tc -DMSA at 6 months of age were 0.7% and 31.7% in the right and the left kidneys, respectively. At the age of 2 years and 8 months, ultrasonography revealed only a few small cysts and mild pelvic dilatation in the right kidney and a compensatory hypertrophy of the left kidney

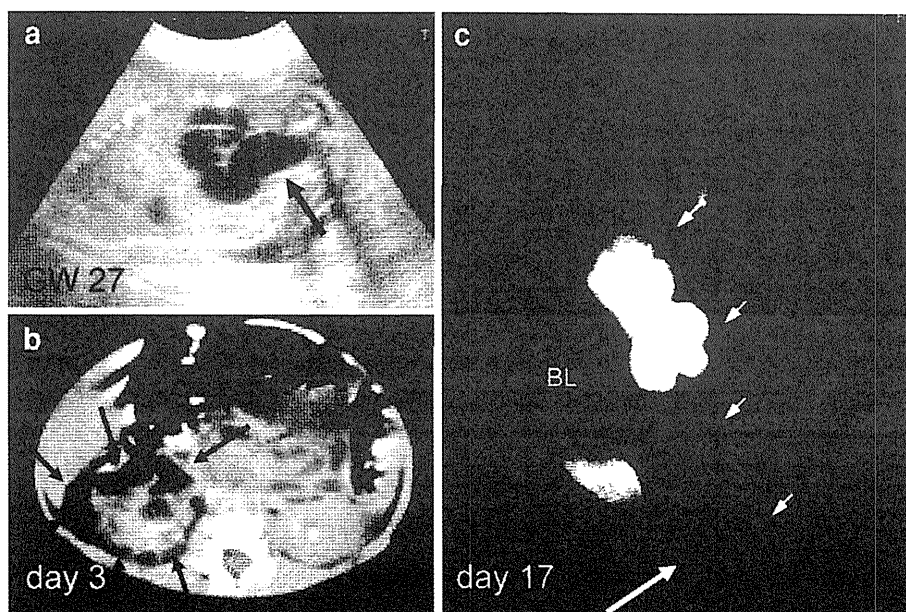
(8.3 cm in long axis). The size of the right kidney was 5.5 cm in long axis and 1.9 cm in short axis. The right ureter was still severely dilated. The renal uptake counts of ^{99m}Tc -DMSA were 0.4% and 36.8% in the right and the left kidneys, respectively, indicating that the right kidney function had deteriorated further. No urinary tract infections have occurred without the use of prophylactic antibiotics.

Discussion

We described the cases of two infants presenting with a unilateral enlarged kidney with multiple cortical cysts, mild hydronephrosis, and ipsilateral megaureter. Considering the existence of multiple renal cysts, several possible differential diagnoses should be discussed; i.e., renal cystic diseases including polycystic kidney disease, glomerulocystic kidney disease, unilateral renal cystic disease, and MCDK. Polycystic kidney disease in infancy is usually transmitted as an autosomal recessive trait. Affected infants have bilateral large echogenic kidneys with poor cortico-medullary differentiation, and macrocysts are usually not present at birth [4]. Glomerulocystic kidney disease is characterized by minute cortical cysts in bilateral (not unilateral) kidneys that are enlarged to various extents [5]. Unilateral renal cystic disease is a rare condition in which innumerable, variously sized cysts are scattered throughout the kidney [5]; however, none of these conditions are accompanied by hydronephrosis or severe ureteral dilatation, which were observed in our patients.

MCDK could be considered as a differential diagnosis of our patients, because their unilateral kidneys had

Fig. 2 Morphological study of the urinary system in case 2. **a** Antenatal ultrasonography revealed unilateral ureteral dilatation (*arrow*) at GW 27. **b** Enhanced computed tomography 3 days after birth showed an enlargement of the right kidney with multiple cortical cysts (*arrows*) and mild dilatation of the pelvis. **c** Magnetic resonance urography on day 17 showed a marked dilatation of the right ureter (*short arrows*) which did not seem to be connected to the bladder (*long arrow*). *GW* gestational week, *BL* bladder



multiple cysts and the functions of the affected kidneys were severely deteriorated. These features are common to ORD and MCDK. However, in the case of MCDK, renal ultrasonography shows multiple cysts with only a small amount of renal parenchyma, and DMSA scintigraphy shows no uptake of tracer at the time of birth [6]. In addition, megaureter is not observed in MCDK.

Both MCDK and ORD are considered to be caused by severe occlusion or obstruction of the urinary tract early in fetal life [1, 7], although another theory is that failure of the union between the ureteric bud and the metanephric blastema might lead to cystic dilatation [8]. Autopsy cases diagnosed with prune belly syndrome with complete obstruction of urethra revealed that the kidneys were histologically normal at GW 12–14, suggesting that renal dysplasia is caused by high hydrostatic pressure owing to urinary retention after GW 15–16 [9, 10]. When urinary flow impairment occurs later in gestation, or when obstruction is partial, renal damage would be less profound, resulting in congenital hydronephrosis and hydroureter [11]. The difference between MCDK and ORD is considered to be as follows: in MCDK, pyelocalyceal occlusion early in fetal life would result in the formation of multiple cystic lesions and disturbed development of the renal parenchyma without establishment of the pelvic system [1, 12]. Although some cases with an identifiable renal pelvis have been reported in MCDK, accompanying megaureter has not been described [8]. In ORD, severe stenosis or obstruction of the distal ureter or urethra causes similar damage to the renal parenchyma. However, in contrast to MCDK, as Shibata et al. [13] suggested in their analysis of autopsy specimens of fetuses with ORD, urinary retention in the dilated ureters would protect the renal parenchyma and the developing nephrons from exposure to high hydrostatic pressure, resulting in the preservation of minimal renal function. ORD is also accompanied by a patent and dilated pelvic system and dilated ureter [1, 3]. Shibata et al. [13] also showed that the cysts were not true cysts in both ORD and MCDK, but dilatations of nephron segments with preserved luminal continuity, and that the incidence of glomerular cysts was higher in ORD than in MCDK.

In our patients, the unilateral ureter was markedly dilated probably owing to distal ureteral obstruction. Cysts were identified mainly in the cortex, and the pelvic system was established and mildly dilated. Urine production in small amounts by the affected kidneys was preserved in both patients at the time of birth. These findings indicate a diagnosis of ORD, although renal biopsies were not performed because they would not be ethically validated. The observation that most of the cortical cysts in our patients disappeared within a few months after birth suggests that they communicated with the renal pelvis and shrank in size

when urine production decreased as the deterioration of the affected kidney functions progressed.

An indication for intrauterine urinary shunting in the present patients would be controversial because it carries a potential risk to the fetus and has little effect on total renal functions after birth when the contralateral urinary system is intact [14, 15]. Ureteroplasty or nephrostomy in the neonatal period would also be controversial because it might have little therapeutic significance after severe deterioration of the affected kidney functions has developed. Nephrectomy with removal of the megaureter should be performed if recurrent urinary tract infections are evident.

In conclusion, we described two cases of ORD and performed serial morphological and functional analyses through the fetal and infantile periods. Our observations indicated that distal ureteral obstruction early in fetal life would result in kidney enlargement with multiple cortical cysts, mild hydronephrosis, and marked dilatations of the ureter, and that glomerular filtration at a low rate in the affected kidney is preserved at the time of birth. These characteristic findings are distinct from MCDK, and this condition should be listed among the causes of cystic kidney diseases.

Conflict of interest The authors have declared that no conflict of interest exists.

References

- Bernstein J. Renal hypoplasia and dysplasia. In: Edelmann CM, editor. *Pediatric kidney disease*. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1992. p. 1121–37.
- Dillon E, Ryall A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. *Br J Radiol*. 1998;71:497–500.
- Bernstein J. Congenital malformations of the kidney. In: Tisher CC, editor. *Renal pathology: with clinical and functional correlations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 1355–86.
- Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 849–87.
- Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:26–56.
- Simoneaux SF, Greenbaum LA. Diagnostic imaging. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 535–64.
- Nagata M, Shibata S, Shu Y. Pathogenesis of dysplastic kidney associated with urinary tract obstruction in utero. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(Suppl 9):37–8.
- Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 3305–58.
- Terada S, Suzuki N, Uchida K, Ueno H, Akasofu K. Etiology of prune belly syndrome: evidence of megalocystic origin in an early fetus. *Obstet Gynecol*. 1994;83:865–8.
- Shigeta M, Nagata M, Shimoyamada H, Shibata S, Okuno S, Hamada H, et al. Prune-belly syndrome diagnosed at 14 weeks'

- gestation with severe urethral obstruction but normal kidneys. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:135–7.
11. Woolf AS. Congenital obstructive nephropathy gets complicated. *Kidney Int.* 2003;63:761–3.
 12. Becker N, Avner ED. Congenital nephropathies and uropathies. *Pediatr Nephrol.* 1995;42:1319–41.
 13. Shibata S, Shigeta M, Shu Y, Watanabe T, Nagata M. Initial pathological events in renal dysplasia with urinary tract obstruction in utero. *Virchows Arch.* 2001;439:560–70.
 14. Evans MI, Sacks AJ, Johnson MP, Robichaux AG 3rd, May M, Moghissi KS. Sequential invasive assessment of fetal renal function and the intrauterine treatment of fetal obstructive uropathies. *Obstet Gynecol.* 1991;77:545–50.
 15. Kitagawa H, Pringle KC, Koike J, Zuccollo J, Seki Y, Wakisaka M, Sato Y, Nagae H, Nakada K. Vesicoamniotic shunt for complete urinary tract obstruction is partially effective. *J Pediatr Surg.* 2006;41:394–402.

■ 特集 小児がんにおける外科治療

遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療 —再発形式からみた局所治療と全身治療の役割—

米田 光宏*¹ 井上 雅美*² 大植 孝治*⁵ 井深 奏司*¹
 合田 太郎*¹ 奈良 啓悟*¹ 中井 弘*¹ 川原 央好*¹
 窪田 昭男*¹ 西川 正則*³ 桑江 優子*⁴ 中山 雅弘*⁴
 河 敬世*²

はじめに

幹細胞移植を併用した化学療法強化、術中照射を含めた放射線療法、分化誘導療法やGD2抗体療法に代表される免疫療法など集学的治療の進歩にもかかわらず進行神経芽腫の治療成績は未だ満足できるものではない。近年、転移巣のコントロールに重点をおいた全身治療を強化する試みがなされているが^{1,2)}、そのなかで局所治療である外科療法の役割に関しては議論が多い。例えば、進行神経芽腫における積極的な腫瘍切除の意義についても、大きく生存に寄与しているという肯定的な意見^{3~5)}と否定的な意見に^{6~8)}分かれているのが現状である。そこで、進行神経芽腫における外科治療の意義を明らかにする目的で、当院で経験した高リスク神経芽腫の再発形式からその治療法の検討を行った。

1. 対象と方法

過去20年間に主たる治療を当院で行った初診時に遠隔転移を有するCOGリスク分類高リスク神経芽腫は26例であった。このうち一度も寛解

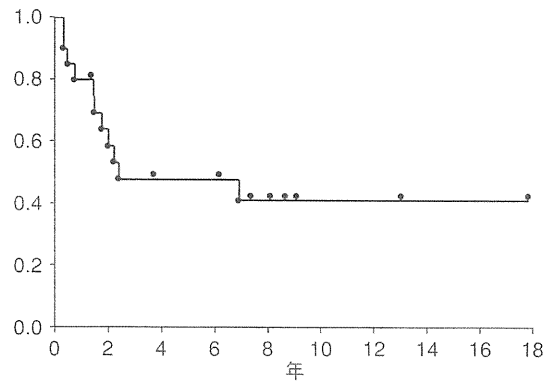


図1 全症例の生存曲線 (event free survival)

にいたらず induction therapy 中に死亡した6例を除く20例を対象とした。20例中男児9例、女児11例、平均月齢28.5(7~75)カ月で、18カ月未満6例、12カ月未満2例であった。MYCN増幅は検査しえた18例中8例に認められた。幹細胞移植(SCT)併用大量化学療法を全例に施行し、自家SCT2回法を5例、自家SCT+同種SCTを7例、同種SCT(HLA不一致移植)を10例に施行した。切除率では、肉眼的全摘を7例、亜全摘(90%以上の腫瘍量を切除)を10例に施行し、臓器合併切除を要したのは2例であった。放射線治療は9例(うち1例は術中照射)に施行した。以上の20例について、手術所見、治療内容、病理組織所見、転帰、再発形式を後方視的に検討した。なお、治療中に得られた病理組織所見は日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の治療効果判定基準

Akihiro Yoneda Masami Inoue Takaharu Oue Sohji Ibuka
 Taro Gohda Keigo Nara Hiroshi Nakai

Hisayoshi Kawahara Akio Kubota Masanori Nishikawa

Yuko Kuwae Masahiro Nakayama Keisei Kawa

*¹ 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

〔〒594-1104 和泉市室堂町 840〕

*² 同 血液・腫瘍科 *³ 同 放射線科 *⁴ 同 検査科病理

*⁵ 大阪大学大学院医学研究科小児成育外科

表 全症例の臨床像と治療経過

症例	月齢	原発巣	MYCN	治療	切除率	手術合併症・合併切除	病理効果判定	再発までの期間(月)	再発部位	局所再発	遠隔再発	転帰	追跡期間(年)
1	75.4	左副腎	ND	c3-o-c1-Auto1	全摘	なし	2b	—	なし	なし	なし	生存	17.8
2	19.2	右副腎	N	c4-Auto1-o-rad-Auto2	亜全摘	術中尿管切断	1b	—	なし	なし	なし	生存	13.0
3	8.2	右副腎	A	c3-Auto1-o-Allo2	全摘	なし	2b	—	なし	なし	なし	生存	9.1
4	27.0	左副腎	N	bio-c7-mmAllo1-o-mmAllo2	全摘	なし	3	—	なし	なし	なし	生存	8.7
5	18.2	左副腎	A	bio-c3-Auto1-o-Allo2	全摘	なし	2b	—	なし	なし	なし	生存	8.1
6	17.3	左副腎	N	bio-c4-Auto1-mmAllo2-o (IORT)	亜全摘	左腎, 膀胱尾部, 脾切除	1a	—	なし	なし	なし	生存	7.3
7	26.9	左縦隔	N	bio-c4-o-mmAllo1 (rad)	全摘	Horner	1a	—	なし	なし	なし	生存	3.7
8	7.0	右副腎	A	bio-c5-mmAllo1 (RIST)-o	亜全摘	なし	2b	—	なし	なし	なし	生存	1.3
9	50.5	右副腎	N	c5-mmAuto1-o-c1-mmAllo2	亜全摘	右腎合併切除, 腸閉塞	1a	82.8	両側脛骨	なし	あり	死亡	9.2
10	27.1	左副腎	A	c5-mmAllo1-rad-o-mmAllo2	亜全摘	なし	1b	—	なし	なし	なし	合併症死	6.1
11	15.8	右副腎	A	bio-c2-Auto1-o-rad-Auto2	部分切除	なし	1a	20.8	局所, 骨髄	あり	あり	死亡	4.0
12	45.5	左副腎	N	c2-o-c1-rad-Auto1-Auto2	亜全摘	なし	1a	23.7	骨, 骨髄	なし	あり	死亡	3.9
13	32.0	左後腹膜	N	bio-c4-mmAllo1 (RIST)	生検のみ	—	—	17.0	骨, 局所リンパ節	あり	あり	死亡	3.7
14	21.5	後腹膜	N	bio-c3-bio-c-Auto1-mmAllo2 (rad)	生検のみ	—	0-1a	26.3	縦隔LN, 骨, 骨髄, 肝	なし	あり	死亡	3.3
15	16.0	左副腎	N	c-Auto1-o-Allo2	全摘	なし	2a	28.3	局所, 骨髄	あり	あり	死亡	2.8
16	28.0	左副腎	ND	c3-o-Auto1-Auto2	亜全摘	なし	3	17.5	局所, 縦隔LN, 骨, 骨髄	あり	あり	死亡	2.1
17	43.6	左副腎	A	c4-Auto1-o-rad-Auto2	亜全摘	なし	2a	5.4	局所, 遠隔LN	あり	あり	死亡	1.5
18	21.2	左腎	A	bio-c-mmAllo1 (RIST)-o	全摘	なし	2a	3.5	遠隔LN, 骨髄, 骨, 肺, 肝	なし	あり	死亡	1.3
19	16.7	左副腎	A	bio-c3-o-c2-mmAllo1 (RIST)	亜全摘	なし	2b	3.5	中枢神経	なし	あり	死亡	0.9
20	52.7	左後縦隔	N	c6-Auto1-o-rad-Allo2	亜全摘	なし	1a	8.6	骨痛, 左胸水(局所)	あり	あり	死亡	0.9

A: 増幅あり, N: 増幅なし, ND: 施行せず, c3: 化学療法3コース, o: 手術, bio: 生検, rad: 放射線療法, IORT: 術中照射, Auto1: 自家幹細胞移植1回目, Allo2: 同種幹細胞移植2回目, mmAllo: HLA不一致移植, RIST: Reduced Intensity Stem Cell Transplantation, 病理効果判定: 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会治療効果判定基準による。

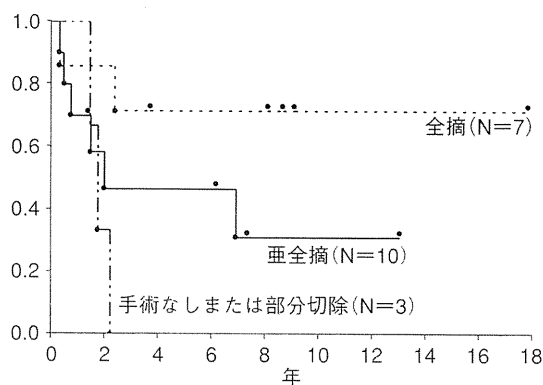


図 2 切除率別の生存曲線

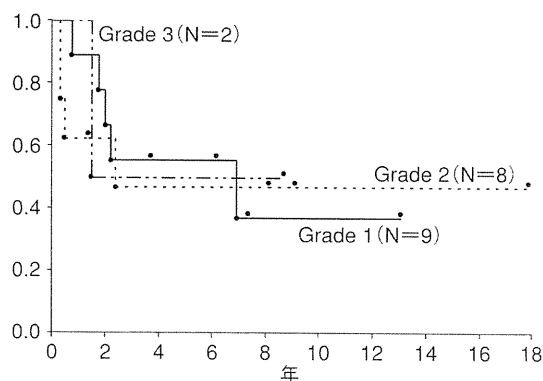


図 3 病理効果判定別の生存曲線

に基づいて評価した。

II. 結 果

転帰は、再発なく生存が 8 例、再発はなかったものの治療合併症による死亡が 1 例、再発死亡 11 例であった。生存例の追跡期間は平均 103.6 (16~214) カ月、再発死亡例における初期治療終了から再発までの期間は平均 21.6 (3~82) カ月、死亡例における初期治療終了から死亡までの期間は平均 39.7 (10~110) カ月であった。全症例の event free survival を図 1 に示す。再発死亡は治療終了後 2 年以内が 10 例を占め、同種移植後約 7 年で再発した症例⁹⁾を 1 例認めただけで、7 年以降に再発をきたした症例はなかった。

再発した 11 例中局所再発のみの症例はなく、局所および遠隔転移が 6 例、遠隔転移のみが 5 例であった(表)。切除率と再発形式を検討すると、全摘を行えた 7 例中局所再発および遠隔転移をきたした症例が 1 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしが 5 例であった。亜全摘を行った 10 例中局所再発および遠隔転移をきたした症例が 3 例、遠隔転移のみが 3 例、再発なしが 4 例であった。部分切除または生検のみの 3 例中局所再発および遠隔転移をきたしたのが 2 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしの症例はなかった。切除率と局所再発の有無について χ^2 検定により検討したが、有意な相関はなかった ($p=0.26$)。切除率ごとの生存曲線(図 2)に注目すると、全摘症例の予後がもっとも良好で、以下亜全摘、非切除(部分切除また

は生検のみ)の順に予後が悪い傾向がみられた。しかしながら症例数が少なく、統計学的な有意差は得られなかった。

また、治療開始後に病理組織標本を採取することができた 19 例について病理学的治療効果判定を検討した。局所再発なしの 14 例中 6 例が効果判定 2b, 3 であるのに対し、局所再発をきたした 5 例中 1 例のみが効果判定 3 であったが、統計学的有意差はみられず、効果判定による予後の差もみられなかった(図 3)。

III. 考 察

積極的な手術が進行神経芽腫の予後に寄与しているかどうかは、以前より肯定的な意見^{3~5)}と否定的な意見^{6~8)}が混在している。しかしながらいづれの報告も、可能な症例には腫瘍全摘を行うというスタンスで行われた治療の後方視的検討によるものである。化学療法に良好に反応する腫瘍はその縮小効果も高く、手術により全摘される可能性が高くなり、その予後も良好であろう。つまり全摘できる腫瘍は治療に対する反応が良好であるというバイアスがかかっていることになる。全摘可能な腫瘍をあえて全摘しないという前方視的臨床研究を実施することは倫理的上問題があり、結局後方視的検討を積み重ねることから結論を得る必要がある。

今回の後方視的検討においても、統計学的な有意差はみられなかったものの、全摘症例の予後は、亜全摘や部分切除、生検のみの症例に比し予後良

好である傾向を示した。また、再発なく生存の全例において亜全摘以上の切除が行われていたことから、積極的切除は治癒を目指すうえで必要条件になる可能性も考えられる。ただし集学的治療のなかで積極的切除を行う際に留意すべき点は、手術合併症が全身治療に影響を及ぼさないようにすることである。とくに induction therapy 中に行われる外科治療に問題が生じると、化学療法の中断につながり、このことが遠隔転移巣のコントロールに重大な不利益をもたらすと思われる。

手術合併症による全身治療への影響を回避する方法として、Hashii ら¹⁾の報告にあるように、短期間に強力な化学療法および幹細胞移植併用の大量化学療法を施行し、最後に外科療法を行ういわゆる「遅延局所療法」も選択肢の一つである。欧米では幹細胞移植併用大量化学療法の前に CR になっていることが重要視されているが、Hashii ら¹⁾の治療成績は欧米のそれに遜色ないことから、遅延局所療法の妥当性が示唆される結果であると考えられる。現在、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) において、高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法が計画されており、この治療成績に期待したい。

われわれの施設では、自家移植 1 回法から 2 回法へ、そして最近では同種免疫反応を期待した HLA 不一致移植を行っている。化学療法の強化から同種免疫反応への期待と大きく軌道が修正されてきたが、いずれのアプローチも治癒率の著しい改善はみられていない。今回の検討でも再発例全例が遠隔転移を有していたことから、治療成績向上のためには全身治療のさらなる工夫が必要で、新規治療薬の開発、導入が求められている。

全身治療効果をあげるための方策として、米国ですでに広く使用されている retinoid¹⁰⁾や最近注目されている抗 GD2 抗体の導入¹¹⁾がわが国でも容易に使用可能になることを期待したい。

ただし、いたずらに治療強化を行うのみならず晩期合併症にも注目する必要がある。症例 10 は治療終了後 6 年以上再発なく経過していたが、同種移植後の GVHD に関連する晩期合併症により最近失った。

同種移植の合併症軽減を目指し、われわれの施設

設では、reduced intensity stem cell transplantation (RIST) を 4 例 (症例 8, 13, 18, 19) に施行した。評価するには追跡期間が短い、合併症を軽減しつつ、graft-versus-tumor effect を期待する同種移植法として期待している。また、MIBG 大量療法と RIST を組み合わせた症例報告も出ており¹²⁾、今後その治療成績が注目される。

おわりに

遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の再発は、全例遠隔転移巣を含んでいたことから、幹細胞移植を含めた化学療法、すなわち全身治療をより効果的に行うことが治療成績向上のために必要であると思われた。手術による原発巣の全摘出は、再発なく生存している症例において必要条件と思われたが、十分条件ではなく、全身治療の効果を妨げないように計画することが重要である。

文 献

- 1) Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, et al : A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 439-450, 2008
- 2) von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al : Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 40 : 936-941, discussion 941, 2005
- 3) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al : Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma : a children's cancer group study. *Journal of Pediatric Surgery* 39 : 931-936, 2004
- 4) Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al : Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26 : 1119-1123, discussion 1123-1124, 1991
- 5) La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al : The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 39 : 412-417, discussion 412-417, 2004
- 6) Castel V, Tovar JA, Costa E, et al : The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 37 : 1574-1578, 2002
- 7) Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M : Is extensive

- surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg 32 : 1616-1619, 1997
- 8) Kiely EM : The surgical challenge of neuroblastoma. J Pediatr Surg 29 : 128-133, 1994
- 9) Inoue M, Nakano T, Yoneda A, et al : Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 32 : 103-106, 2003
- 10) Matthay KK, Reynolds CP : Is there a role for retinoids to treat minimal residual disease in neuroblastoma? Br J Cancer 83 : 1121-1123, 2000
- 11) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al : Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 363 : 1324-1334, 2010
- 12) Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, et al : Iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 50 : 676-678, 2008

雑誌『小児内科』43巻3号(2011年3月増大号) 定価4,830円

特集 全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 —その時どうする

〔けいれんの治療と管理〕

けいれん重積への救急対応

家族、救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/けいれん重積を起こす疾患は何を考えるか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか17項目

けいれんに関する知識

けいれんの定義と種類/けいれんの機序と病態/けいれん重積とけいれん群発/けいれんと関連しやすい生理的運動・異常運動/けいれんを起こす疾患の鑑別診断…ほか7項目

〔意識障害の治療と管理〕

意識障害への救急対応

家族、救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/意識障害を起こす疾患は何を考えるか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか10項目

意識障害に関する知識

意識・意識障害の定義/意識障害の機序と病態/意識障害の種類と意識レベルの判定/意識障害と脳幹反応/意識障害とバイタルサイン/脳浮腫・頭蓋内圧の評価…ほか5項目

〔けいれん・意識障害をおこす疾患の治療管理のポイント〕

脳炎・脳症、髄膜炎

ヘルペス脳炎/インフルエンザ脳症/HHV-6, HHV-7による脳症/急性壊死性脳症、出血性ショック脳症候群/特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(福山・栗屋)/細菌性髄膜炎

脳血管障害、外傷、腫瘍

脳梗塞/もやもや病/急性小児片麻痺症候群/頭蓋内出血/頭部外傷/脳腫瘍変性脱髄性疾患

多発性硬化症/急性散在性脳脊髄炎てんかん、脳の機能的疾患

けいれんを主症状とするてんかん/意識障害を主症状とするてんかん/熱性けいれん/憤怒けいれん/良性乳児けいれん

/ウイルス性胃腸炎に伴うけいれん他臓器疾患、代謝障害による二次的脳障害

失神発作/高血圧性脳症/心・肺疾患によるけいれん・意識障害/電解質異常/糖尿病性昏睡/低血糖症/ミトコンドリア病/尿素サイクル異常症/有機酸代謝異常症/肝性昏睡/溶血性尿毒症症候群

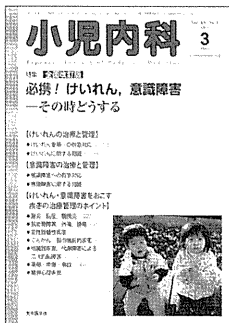
薬剤・中毒・事故

テオフィリン使用中におきるけいれん/抗ヒスタミン薬使用中におきるけいれん/シクロスポリン、タクロリムスによるけいれん・意識障害/向精神薬、睡眠薬、抗てんかん薬の中毒/農薬、エタノール、ニコチンの中毒/銀杏中毒/低酸素脳症(窒息、溺水)/熱中症/虐待による乳幼児頭部外傷—いわゆる揺すぶられっ子症候群

精神心理疾患

転換性障害(ヒステリー)

好評発売中



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

術前画像診断に基づいた神経芽腫外科治療

米田 光宏

I はじめに

神経芽腫の治療において適切な時期に適切な外科治療を行うことは、治療の効果を高め合併症を減らす上で重要な要素である。本稿では、術前画像診断に基づいて神経芽腫の外科治療を適切に施行していくためのコンセプトを、それぞれ高・中間・低リスクに分けて述べる。なお、リスク分類はCOGの分類に準拠した全国神経芽腫スタディグループ(JNBSG)のものを採用した(表1)。

1. 高リスク神経芽腫における外科治療

高リスク神経芽腫の治療成績は未だ満足できるものではなく、その再発形式も多くは遠隔転移巣における再発であるため、全身治療の強化が優先される。当センターにおける遠隔転移を有する高リスク神経芽腫20例の検討でも、再発した11例全例に遠隔転移巣における再発を認め¹⁾した。したがって外科治療は集学的治療の妨げにならないように施行時期を選択すること、術後合併症を最小限に抑え術後化学療法の開始が遅れるようなことがないように心がける必要がある。手術の内容についても、手術のみで局所根治を目指し腫瘍全摘を目指すのか、後の化学療法や放射線療法の効果を期待して安全性を重視して原発巣の摘出のみにとどめるのか、手術の目的を明確にした上で治療に臨まなければならない。この観点から、切除しようとする病巣が初診時にはどの範囲に存在していたのか、また、治療経過とともにどのように変化してきたのかを画像診断から正確に把握し、MIBGの評価によって腫瘍のviabilityを考慮しながら外科治療計画を立案する必要がある。さら

に術後は、正確な手術所見に基づく切除範囲を明確にし、摘出標本の病理組織検査結果との照合を綿密に行い、術後画像診断を把握した上で、放射線照射範囲を決定し、術後化学療法の必要性を検討することは言うまでもない。

原発巣摘出のタイミングとしては、日本大学や大阪大学²⁾において、外科治療を治療の最後、つまり大量化学療法の後に行う「遅延局所療法」を採用することで一定の成績が得られてきた。現在、この遅延局所療法の効果と安全性を評価するために、JNBSGにおいて、前方視的臨床研究が企画されようとしている。欧米では大量化学療法の前にCRになっているべきであるという意見が根強い。この点で、遅延局所療法は本邦独自の試みであり、臨床試験の結果が期待される。遅延局所療法においては、幹細胞移植後の骨髓機能低下状態にある患児に対して手術を行うことになるため、術前の全身評価を綿密に行い、赤血球や血小板輸血を充分量準備した上で、血液腫瘍科や麻酔科など関連各科とのチームワークを良好にし、厳密な術前、術中、術後管理を行うことを心がける。患児の状態が悪いために手術合併症が増加することは絶対に避けなければならない。言い換えれば、このような体制をとることができない施設では、安易に遅延局所療法を行うべきではないと考える。

2. 低・中間リスク神経芽腫における外科治療

低および中間リスク神経芽腫における外科治療の役割はさらに大きく、治療の成否を決める最も重要な要素と言える。現在JNBSGでは、低リスクプロトコールと中間リスクプロトコールが開始されている。これら2つのプロトコールはImage Defined Risk Factor (IDRF)によって術

大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

表1 COGリスクとJNBSGの臨床試験

INSS	Age	MYCN	INPC	Ploidy	Risk	標準治療対象群	遅延局所対象群	中間リスク試験対象群	低リスク対象群
2A/2B	0-30y	+			High				
3	0-30y	+			High				
3	≥547d	-	UF		High				
4	<365d	+			High				
4	365≤547d	+			High				
4	365≤547d			DI=1	High				
4	365≤547d		UF		High				
4	≥547d				High				
4S	<365d	+			High				
3	≥365d	-	FH		Inter				
3	365≤547d	-	UF		Inter				
3	<365d	-	UF		Inter				
3	<365d	-		DI=1	Inter				
3	<365d	-	FH	DI>1	Inter				
4	<365d	-	FH	DI>1	Inter				
4	<365d	-	UF		Inter				
4	<365d	-	FH	DI=1	Inter				
4	365≤547d	-	FH	DI>1	Inter				
4S	<365d	-	UF		Inter				
4S	<365d	-	FH	DI=1	Inter				
1	0-30y	-			Low				
2A/2B	0-30y	-			Low				
4S	<365d	-	FH	DI>1	Low				

*現在どの群にも属さない症例：INSS1・MYCN(+)

前リスク評価を行い、国際共通基準に従って外科治療方針を決定することが特徴である。その目的は、治療効果を担保しつつ可能な限り治療合併症を軽減することである。

(ア) IDRDF 概要 (表3)

IDRDF は 2005 年ヨーロッパのグループから Surgical Risk Factor (SRF) として提唱された。European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group による LNESGI study の中で多施設アンケート形式で後方視的に調査検討されたものである。限局性神経芽腫 719 例中 352 例 (49%) に SRF が認められ、初回治療として摘出を試みた 518 例中不完全切除に終わった症例は SRF 陽性 155 例中 11 例 (14.2%)、SRF 陰性 363 例中 22 例 (3.0%) と有意に SRF 陽性例に頻度が高く、外科的合併症は SRF 陰性例 5.0% に対し、SRF 陽性例 17.4% と SRF 陽性例に有意に高く

認められた³⁾。その後 International Neuroblastoma Risk Group (INRG) において更なる検討が加えられ、IDRF として 2009 年 JCO に発表された⁴⁾。

IDRF では、原発巣の部位に応じてそれぞれリスク因子が定められ、最低 1 項目でも該当すれば IDRDF 陽性と判定する (表3)。

最新の INRG 術前病期分類においては、局所に限局した神経芽腫は IDRDF 陰性の stage L1 と IDRDF 陽性の stage L2 に分類される (表2)^{4,5)}。これまで国際的には INSS 術後病期分類のみが用いられて来たが、初回治療として外科治療を選択しない場合、正確な病期分類が行えないという問題があった。この点から、国際的な術前病期分類が提唱された意義は大きい。

(イ) 自験例における IDRDF の検討

本邦の神経芽腫症例に IDRDF を導入するとどうなるかという観点から、大阪府立母子保健総

表2 INRGSS-International Neuroblastoma Risk Group Staging System

Stage L1: Locoregional tumor not involving vital structures as defined by the list of Image Defined Risk Factors
Stage L2: Locoregional tumor with presence of one or more Image Defined Risk Factors
Stage M: Distant metastatic disease (except Stage Ms)
Stage Ms: Metastatic disease confined to skin and/or liver and/or bone marrow

表3 IDRF-Image Defined Risk Factors

Ipsilateral tumor extension within two body compartments Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis
Neck: Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein Tumor extending to base of skull Tumor compressing the trachea
Cervico-thoracic junction: Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery Tumor compressing the trachea
Thorax: Tumor encasing the aorta and/or major branches Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12
Thoraco-abdominal: Tumor encasing the aorta and/or vena cava
Abdomen/pelvis: Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament Tumor encasing the branches of the SMA at the mesenteric root Tumor encasing the origin of the celiac axis, and/or of the SMA Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing the aorta and/or vena cava Tumor encasing the iliac vessels Pelvic tumor crossing the sciatic notch
Intraspinal tumor extension whatever the location provided that: More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal
Infiltration of adjacent organs/structures: Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block and mesentery

合医療センターおよび大阪大学で1991年から2008年までに経験した限局性神経芽腫103例におけるIDRFの評価を後方視的に行った。アンケート調査であるL NESG1の報告に対し、我々の検討では全例において、小児放射線科医(大阪府立母子保健総合医療センター西川正則先生)による直接読影により評価した点でその精度が異なると考えている⁶⁾。

① IDRFの判定

IDRFは28例(27%)に認められ、IDRF陽性例は陰性例に比し、マススクリーニング(MS)発見例が有意に少なく(61% vs 93%)、初回治療として摘出が試みられた症例も有意に少なかった(32% vs 72%)。また、L NESG1との比較では、IDRF陽性率49%(352/719例)に比し本邦の28.4%は有意に

低く、その理由は本邦症例にMS発見例が多く含まれたためと考えられた。したがってMS休止後にはIDRF陽性例が増加すると予想される。

② 化学療法によるIDRFの変化

化学療法によるIDRF項目陰性化を目安に、摘出術の時期を決定できるかどうかを検討した。評価可能であったIDRF陽性15例中、IDRF陰性化群（化学療法によってIDRFが陰性化）は4例のみで、それ以外には項目減少群（IDRFは陰性化しなかったが陽性項目数は減少）5例、不変群（陽性項目数に減少なし）6例であった。IDRF陰性化例は腫瘍の体積比（化学療法後体積/化学療法前体積）がいずれも0.2以下でIDRFが陰性化するには十分な腫瘍縮小効果が必要であった。また、IDRF陰性化、項目減少に関わらず手術合併症を経験したことから、治療前のIDRFの評価が化学療法後の手術合併症を予測する上で重要であると考えられた。

③ IDRF導入シミュレーション

自験例にIDRFを適用した場合、どの程度の症例において治療方針が変わるのかを検討した。IDRF陽性で初期治療として亜全摘以上の手術を行った症例（A群）およびIDRF陰性で初期治療として化学療法を選択した症例（B群）をIDRFにより治療方針が変わる症例とした。その結果、IDRF導入により治療方針が変わる症例は103例中16例（15.5%）であった。内訳はIDRF陽性28例中A群9例（32.1%）、IDRF陰性75例中B群7例（9.3%）で、IDRF陽性例において高率に治療方針が変わると考えられた。しかしながら、実際の臨床経過を詳細に検討すると、IDRF導入により術後合併症が回避できると予想されたのは2例のみであった。

（ウ）JNBSG低・中間リスクプロトコール

JNBSG低・中間リスクプロトコールにおいては、IDRF陽性例には初回手術で摘出を行わず生検に止め、化学療法を優先して安全に手術可能となるのを待つ原則とする。IDRF陰性例

の初回手術およびIDRF陽性例化学療法後のsecond look手術においては、周囲臓器や腫瘍血管を極力温存し、原発巣の摘出のみを安全に行う。原則としてリンパ節郭清は行わず、stagingのためのサンプリングのみに止め、手術合併症を最小限にすることを奨励している。

① 低リスクプロトコール

低リスクプロトコールは正式名を「IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」といい、神経芽腫低リスク群に対して、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRFに基づく手術適応決定の判断規準を推奨する治療を実施し、治療合併症の軽減を図りつつ、本邦における低リスク群の治療成績を前方視的に観察することを目的とする。対象となるのは、下記の4つのカテゴリーに入る症例である（表1）。

- stage 1 かつ日齢が0日以上・年齢18歳未満、かつMYCN非増幅
- stage 2A/2B, かつ日齢0日以上・年齢18歳未満、かつMYCN非増幅
- stage 3, かつ日齢0日以上・364日以下、かつMYCN非増幅、
- stage 4S, かつ日齢0日以上・364日以下、かつFavorable Histology, かつDNA index>1, かつMYCN非増幅

なお、stage 1, MYCN増幅例はCOGでは低リスクに分類されるが、JNBSG低リスクプロトコールでは対象としていない。

推奨治療法は、限局性腫瘍（stage 1・2・3）と転移巣を有する腫瘍（stage 4S）で異なっている。限局性腫瘍ではIDRF陰性で原発巣の全摘出が可能な症例は手術のみで治療終了、IDRF陽性の場合、初回手術は生検にとどめ、化学療法で腫瘍の縮小が得られた後に摘出を行う。転移巣を有する腫瘍の場合は、原発巣においてIDRF陰性なら原発巣摘出後、化学療法を行うか経過観察を行うかを施設判断とする。IDRF陽性の場合、生検のみにとどめ、化学療法後、second look手術を行うこととしている。

② 中間リスクプロトコール

中間リスクプロトコールは正式名を「IDRFに基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する第II相臨床試験」とする臨床試験である。その目的は、COG分類で中間リスクと判定された症例のうち本試験に適合すると判定された神経芽腫の患者を対象として、化学療法と手術療法の併用による治療法を施行し、標準的治療の確立を目指し、対象症例に対して低容量の術前化学療法かつ大量化学療法を併用しない治療計画により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることを目指すとしている。

対象は、COG分類で中間リスクと判定されたうちの下記の患者としている(表1)。

- stage 3 (月齢12か月以上かつ Favorable Histology, 月齢12-18か月かつ Unfavorable Histology) MYCN非増幅群,
- stage 4 (月齢12か月未満, 12-18か月 DNA index 1<) MYCN非増幅群,
- stage 4S (Unfavorable Histology かつ DNA index=1) MYCN非増幅群

基本治療は本邦乳児神経芽腫プロトコール9405, 9805で用いられてきた治療を採用することとし⁷⁾、限局性腫瘍(stage 3)と転移性腫瘍(stage 4S)に分かれている。

Stage 3症例に関しては、Favorable Histologyであっても年長児の症例が入ること、また12-18か月症例ではUnfavorable Histologyの症例も対象とすることなどから、低リスク群治療よりも治療強度が強化されている。そして治療反応性が悪ければ、さらに治療強度を上げて治療成績向上を図ることとなっている。

また、stage 4症例に対しては乳児神経芽腫プロトコール⁷⁾で用いられてきたD2レジメンを基本治療とし、遠隔転移が制御され、摘出手術が可能となった段階で手術を行う方針である。

中間リスクプロトコールにおける外科治療

においては、対象症例の大部分は一期的全摘が不可能な症例であり、初回手術は生検にとどまると考えられる。初期治療として化学療法を施行し、その後second look手術となるが、過去の臨床研究の報告でも中間リスク症例における腫瘍本体の摘出可能性や手術合併症について詳細に記載した報告はほとんど見あたらない。本研究においてはsecond look手術の際にもIDRFに基づいた評価を行い、可能な限り手術合併症の軽減に努める。仮に化学療法終了時に残存腫瘍が認められる場合であっても、IDRFに基づいた評価で手術のリスクが高いと考えられ、腫瘍の生物学的特性に予後不良を示す因子がなければ、敢えて全摘術を行わず、治療終了として経過観察とすることも施設判断として許容されている。

(エ) 低・中間リスク神経芽腫まとめ

生物学的予後因子の詳細な研究により、神経芽腫においてはかなり正確なリスク分類が可能になって来ている現在、低・中間リスクに分類される神経芽腫の予後は概ね良好であることから、治療合併症を最小限にすることを優先した外科治療が求められる。これまでの臨床研究では、それぞれの施設や外科医の判断で治療方針が決められていたが、JNBSG低・中間リスクプロトコールでは、IDRFという国際的共通基準を用いることで施設間格差のない臨床研究が行えるメリットがある。さらにこれらの研究成果からIDRFをより正確で有用なものに改良していき、科学的根拠に基づいた、より患児の身体に優しい外科治療を構築していくことが求められている。

II おわりに

神経芽腫の外科治療は正確な術前画像診断に基づいて行われるべきである。外科治療が主体となるIDRF陰性の低・中間リスク神経芽腫においてはもちろんのこと、IDRF陽性例や高リスク例においては、その生物学的予後因子も加味して外科治療を計画、実行していくことが求められる。こうした点からも、神経芽腫の特性を十分に理解し

た外科医が、血液・腫瘍科、放射線科、病理などの tumor board のメンバーと綿密に意見交換を行った上で治療方針を決めていくことが重要である。また、手術にあたっては、「こころ分子におきてメスを構えるべし」⁸⁾という格言を念頭に、患児の腫瘍特性を十分に把握した上で、必要最小限の侵襲で最大の効果が得られる外科治療を行うべきである。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、ご協力をいただいた以下の方々に深謝いたします（敬称略）。

大阪府立母子保健総合医療センター

放射線科¹、血液・腫瘍科²、検査科病理³、小児外科¹

西川正則¹、井上雅美²、中山雅弘³、窪田昭男¹、河敬世²

大阪大学大学院 外科学講座小児成育外科学⁵、情報統合医学講座小児科学⁶

上原秀一郎⁵、大植孝治⁵、橋井佳子⁶、太田秀明⁶、福澤正洋⁵

JNBSG 低・中間リスクプロトコール作成委員および会長、運営委員長

家原知子、田尻達郎、菊田 敦、菊池 陽、瀧本哲也、高橋秀人、金川公夫、上条岳彦、北村正幸、七野浩之、常盤和明、中澤温子、連 利博、柳生茂希、

池田 均（会長）、原 純一（運営委員長）

IDRF 関連（INRG メンバー）

Monclair T、Brisse HJ、金子道夫

前日本大学医学部小児外科教授

草深竹志（故人）

文 献

- 1) 米田光宏、他：遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療—再発形式からみた局所治療と全身治療の役割—。小児外科 43：488-492, 2011
- 2) Hashii Y, et al: A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25：439-450, 2008
- 3) Cecchetto G, 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
- 4) Monclair T, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27：298-303, 2009
- 5) Cohn SL, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27：289-297, 2009
- 6) 米田光宏、他：小児外科領域の放射線診断・治療—最近の話題— 神経芽腫における IDRF の概念。小児外科 42：627-632, 2010
- 7) 家原知子、他：【小児固形悪性腫瘍の新しい治療】乳児神経芽腫における治療の軽減。小児外科 33：1221-1227, 2001
- 8) 小川道雄：分子生物学とこれからの外科臨床。小川道雄、齋藤英昭（編）：外科分子病態学。東京、医学書院。pp 343-344, 1999



Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for a portosystemic shunt after pediatric living-donor liver transplantation[☆]

Takanobu Shigeta^{a,*}, Mureo Kasahara^a, Seisuke Sakamoto^a, Akinari Fukuda^a, Toshihiko Kakiuchi^a, Naoto Matsuno^a, Hideaki Tanaka^b, Osamu Miyazaki^c, Yoshinori Isobe^d, Shunuke Nosaka^c, Atsuko Nakazawa^e

^aDepartment of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535, Japan

^bDepartment of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535, Japan

^cDepartment of Radiology, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535, Japan

^dDepartment of Radiology, Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

^eDepartment of Clinical Pathology, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535, Japan

Received 7 November 2010; revised 15 February 2011; accepted 22 March 2011

Key words:

Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration;
Portosystemic shunt;
Pediatric liver transplantation

Abstract Portosystemic shunts may cause steal phenomenon after liver transplantation, which can lead to graft loss without proper management. Portal vein stenosis is one of the causes for the occurrence of portosystemic shunts after liver transplantation. Recently, new interventional radiologic techniques have been developed in the field of liver transplantation. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO) is a novel interventional technique for gastric varices and portosystemic shunts and also is effective for increasing portal vein flow. We herein report a pediatric case of portal vein stenosis with a large shunt successfully treated with a combination of balloon dilatation and B-RTO. If enlarged collateral vessels cause steal phenomenon, then B-RTO should be considered as an additional therapy.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

A portosystemic shunt generally occurs in cirrhotic patients and is rarely reported after liver transplantation. However, a portosystemic shunt can occur after pediatric liver transplantation because of congenital malformation or postoperative

formation [1]. The presence of large collateral vessels may cause the steal phenomenon, which can lead to graft atrophy and failure [2]. There have so far been few reports of interventional radiology in pediatric liver transplant patients with large portosystemic shunts. The recent development of interventional radiology has allowed for the development of new applications for the treatment of vascular and biliary complications after pediatric liver transplantation [3].

This report presents a pediatric case of portal vein stenosis with a large portosystemic shunt, which was

[☆] This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a research grant for immunology, allergy, and organ transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (no. 21591403).

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3416 0181; fax: +81 3 3416 2222.
E-mail address: shigeta-t@ncchd.go.jp (T. Shigeta).