

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

* : 別刷り添付なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
家原知子	神経芽腫	勝沼俊雄	小児の治療指針	診断と治療社	東京都	2010	467-470
池田 均、 鈴木 信	小児腫瘍	桑野博行	がん治療レクチャー：最新の手術モダリティ：臓器別外科治療最前線	総合医学社	東京	2011	935-939
池田 均	小児外科：主に腹部腫瘍の外科療法	堀部敬三	小児がん診療ハンドブック	医薬ジャーナル社	東京	2011	207-211
家原知子	神経芽腫	堀部敬三	小児がん診療ハンドブック	医薬ジャーナル社	東京	2011	441-448
池田 均	神経芽腫	伊藤泰雄、 監修、高松英夫、 福澤正洋、上野滋、 編集	標準小児外科（第6版）	医学書院	東京	2012	308-314
家原知子	神経芽腫	遠藤文夫	最新ガイドライン準拠小児科 診断・治療指針	中山書店	東京	2012	884-887(*)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田 均	特集「患者・家族の相談に答える：がん診療サポートガイド」、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？	治療	93 (4増刊)	1180-1181	2011
池田 均	神経芽腫における外科的療法の役割	Pharma Medica	29(5)	29-32	2011

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 田尻達郎、米田光宏、家原知子、常盤和明、連利博、菊田敦、菊地陽、金川公夫、北村正幸、中川原章、中澤温子、高橋秀人、瀧本哲也、福島敬、金子道夫、原純一、池田均	神経芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究におけるIDRFの評価と外科治療ガイドライン	小児外科	43(11)	1173-1178	2011
日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 家原知子、菊田敦、菊地陽、田尻達郎、米田光宏、常盤和明、連利博、金川公夫、北村正幸、柳生茂希、中川原章、中澤温子、高橋秀人、瀧本哲也、福島敬、金子道夫、原純一、池田均	神経芽腫低リスク群・中間リスク群	小児外科	43(11)	1179-1183	2011
米田光宏	術前画像診断に基づいた神経芽腫外科治療	小児がん	48(3)	212-217	2011
小川淳、新小田雄一、川上清、河野嘉文	我が国の小児固形がん診療施設の現状	小児がん	48(2)	112-118	2011
七野浩之	神経芽腫高リスク群に対するJNBSG臨床試験	小児外科	43(11)	1184-1189	2011
池田均、森川康英、福澤正洋、檜山英三	ピラルビシン(THP)の小児固形がんにおける保険適応外使用に関するアンケート調査の結果	日小外会誌	48(4)	727-730	2012
池田均	診療報酬上の問題：薬の適応外使用(ピラルビシン)	小児外科	44(8)	787-790	2012

瀧本哲也、池田 均	日本小児がん学会と日本神経芽腫研究グループの登録データからみた本邦の神経芽腫実態把握の現況	日本小児血液がん学会雑誌	49(3)	304-309	2012
中澤温子	小児がんの臨床研究と中央病理診断, リスク分類	病理と臨床	30(11)	1247-1250	2012
田尻達郎	神経芽腫の治療の現況と展望	日本小児血液がん学会誌	49(3)	366-372	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

8. 血液・腫瘍

神経芽腫

neuroblastoma

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学 家原知子

神経芽腫の治療には適切なリスク分類が必須である。低リスク腫瘍には治療の軽減が行われる。高リスク腫瘍には多剤併用の寛解導入療法と手術・放射線の局所療法、造血幹細胞移植を併用した大量治療が行われる。

診断のポイント

1. 症状 神経芽腫の症状は、腹部腫瘤、眼瞼の腫脹、四肢の疼痛など多彩で、発熱や顔色不良、倦怠感など非特異的な場合も多い。原発腫瘍の発生部位が副腎や交感神経節など体幹の後壁であるため、早期に腫瘤を触知することはまれであるが、乳児例では乳児健診や他疾患で受診した際に偶然、腹部腫瘤として発見されることもある。ただし、乳児期早期にみられる病期 4S の腫瘍では、肝転移腫大による腹部膨満や呼吸障害、皮下転移で発見される場合もある。幼児～年長児例では転移のみみられる進行例が多く、骨・骨髄転移による頭痛、腰痛、四肢の疼痛、歩行障害や、眼窩内転移による眼瞼の腫脹、頸部リンパ節腫脹などで発見される。縦隔発生例では咳嗽などの呼吸障害や、眼瞼下垂・発汗の異常などを呈する Horner 症候群がみられることがある。また、縦隔や後腹膜の交感神経節からの発生例では脊椎管内への浸潤をきたし (dumb-bell type)、脊髄圧迫による両下肢麻痺や膀胱直腸障害などがみられることがある。まれな症状として、難治性の下痢や眼球運動障害・小脳失調を呈する opsomyoclonus 症候群がある。

2. 診断に必要な検査 カテコラミン産生腫瘍であり代謝産物であるバニルマンデル酸 (vanilmandelic acid: VMA)、ホモバニリン酸 (homovanilic acid: HVA) が尿中で高値を示す。血液中では神経特異エノラーゼ (neuro-specific enolase: NSE)、乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase: LDH)、フェリチンが高

値を示す。

画像診断は、胸腹部の単純 X 線や超音波検査、CT、MRI で原発腫瘍の検索が可能である。遠隔転移の診断には、 ^{123}I を用いた MIBG (meta-iodobenzylguanidine) シンチグラフィが推奨される。まれに、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 X 線撮影を行う。

確定診断は病理組織診断である。国際的な神経芽腫の診断の規準は、以下のいずれか一つを満たす必要がある。

①原発腫瘍または転移巣の生検を行い、光学顕微鏡検査による腫瘍組織の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 (たとえば免疫組織学的に陽性の細胞集塊) 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。

さらに予後因子として、腫瘍組織からの生物学的因子の検索を行うべきである。腫瘍細胞の染色体数 (ploidy)、腫瘍組織中の *MYCN* がん遺伝子の増幅、不均衡な 11 番染色体長腕 (11q) のヘテロ接合性の消失および 1 番染色体短腕 (1p) のヘテロ接合性の消失、17 番染色体長腕 (17q) の増幅などが重要とされている¹⁾²⁾。

3. 組織診断 神経芽腫の病理分類は、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) 分類に従って分類することが推奨されており、間質の増生量、細胞の成熟度、細胞の有糸分裂-核崩壊指数 (mitosis karyorrhexis index: MKI) と患者の年齢に基づいて、予後良好 (favorable) および予後不良 (unfavorable) に分類される。この病理分類は予後と強く相関する (表 1)³⁾。

4. 病期分類 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) は、国際的に頻用されている病期分類である。この分類は手術後に判定されるもので、表 2 のとおりである。一方、2009 年に International Neuroblastoma Risk Group Risk (INRGR) が報告されたが⁴⁾、このリスク分類では、術前の画像検査での

病期分類として、International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) が提唱されている (表3)⁵⁾。

重症度評価

神経芽腫は自然退縮するものから、遠隔転移や腫瘍進展をきたして致命的となるものまで、その病態は多岐にわたる。したがって、リスクに応じた治療選択が必要となる。リスク分類は、診断時年齢、病期、病理組織分類などの臨床的因子に、MYCN 遺伝子増幅、腫瘍細胞の染色体数 (ploidy)、染色体異常などの分子生物学的因子を組み合わせて判定し、低・中間・高リスクの3群に分類するのが一般的である。リスク分類は各国の臨床試験に合わせて国ごとにさまざまであったが、近年、リスク分類を国際的標準化する目的で、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 (11qLOH) を予後因子として用いている (表4)。

基本病態

神経芽腫は、胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞ががん化したものであり、頸部・胸部・骨盤部など体幹の交感神経節や副腎髄質に多く発生する。悪性度が高く、腫瘍の増大・進展を示すものや自然退縮や分化傾向を示すものなど、さまざまな腫瘍動態を示す。

小児がんの中では白血病・脳腫瘍に次いで多くみられる腫瘍である。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 人の発生割合である。わが国では年間 320 例前後の新規患児が発生している。年齢分布では 0 歳でもっとも高いピークがあり、3 歳に第二の低いピークをもつ二峰性のパターンを示す。

予後は診断時年齢と強く関連し、一般的に年長児の予後は不良であるが、乳児では自然退縮・分化を示す腫瘍が多く、予後良好とされている。年齢因子は連続的なリスク因子であるが、近年の INRG の報告で、年齢

のカットオフは 1 歳から 1 歳半 (18 カ月) に変更された。

治療の実際

神経芽腫の治療指針は、リスク分類に従って決定される。

1. **低リスク腫瘍** 低リスク群は限局性腫瘍と病期 4S で、ほとんどが乳児例である。限局性腫瘍の基本的な治療方針は手術のみである。初診時に全摘

表1 International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) (文献3) より引用)

1. neuroblastoma/subgroup
 - a) undifferentiated
 - b) poorly differentiated
 - c) differentiating
2. ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed
3. ganglioneuroma (GN)/subgroup
 - a) maturing
 - b) mature
4. ganglioneuroblastoma (GNB), nodular

予後不良群 (unfavorable histology) は、以下の腫瘍である

- 神経芽腫
 - ①腫瘍細胞の分化度、年齢にかかわらず、high MKI を示す腫瘍
 - ②全年齢における undifferentiated NB
 - ③1.5 歳以上の神経芽腫、poorly differentiated
 - ④1.5 歳以上で発生した中等度 MKI を示す神経芽腫
- GNB・nodular

発生年齢と結節を形成する神経芽腫成分の分化度および MKI の程度によって予後が決定される。すなわち神経芽腫成分が上記①～④に相当する群

MKI: 有糸分裂・核崩壊指数

表2 International Neuroblastoma Staging System (INSS) (文献2) より引用)

病期	定義
1	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除。組織学的な腫瘍残存は不問。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない (原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい)
2A	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない
2B	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない
3	切除不能の片側性腫瘍で、正中線 (対側椎体縁) を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は不問。または、片側発生の限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生の腫瘍で椎体縁を越えた両側浸潤 (切除不能) か、両側リンパ節転移を認める
4	いかなる原発腫瘍であるにかかわらず、遠隔リンパ節、および/または、骨、骨髓、肝、皮膚、他の臓器に播種している (4S は除く)
4S	限局性腫瘍 (病期 1, 2A, 2B) で、播種は皮膚、および/または、肝、骨髓に限られる (1 歳未満の患者のみ)。骨髓中の腫瘍細胞は有核細胞の 10% 未満で、それ以上は病期 4 である。MBG シンチグラフィが行われるならば骨髓への集積は陰性

出が可能な腫瘍に関しては、手術摘出のみで治療を終了する。初診時に全摘出が不能で、生検や亜全摘にとどまった症例に関しては、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。一般的には2~4剤の化学療法薬を組み合わせ、低用量の化学療法を周期的に行う。わが国では、過去の乳児神経芽腫プロトコルが標準的になっているが、非切除症例に対してビンクリスチン (VCR)+シクロホスファミド (CPA) または、VCR+CPA+ピラルピシン (THP) による化学療法が安全かつ有効であった⁶⁾。

また、わが国でのマス・スクリーニング発見例やドイツでの無症状の乳児の低リスク症例の一部では試験的に、自然退縮を期待して経過観察が行われている。

2. 中間リスク腫瘍 中間リスク腫瘍は、MYCN 遺伝子非増幅で一期的に手術摘出が困難な限局性腫瘍と、乳児の MYCN 遺伝子非増幅の病期 4 である。原発巣の一期的全摘が不可能であり、初回手術は生検にとどまる。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。諸外国では、化学療法はシスプラチン (CDDP)、ドキシソルビシン (DXR)、CPA、エトポシド (VP-16) などから2ないし4の薬剤併用治療を周期的に行っている。さらに米国では、初期治療で寛解に至らなかった一部の症例に対して大量治療を行っており、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、大量治療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、その治療薬剤や期間に一定の見解は

得られていない。わが国の乳児神経芽腫治療プロトコルでは、VCR+CPA+THP を9コースまたはVCR+CPA+THP+CDDP を6コース施行し、9805研究では MYCY 遺伝子非増幅で INSS の病期 4 (n=36) は3年 EFS (event-free survival: 無再発生存率) が94%という良好な成績が得られた。

3. 高リスク腫瘍 高リスク神経芽腫には、MYCN 遺伝子増幅例や1歳以上の病期4症例が含まれる。これらの症例に対する治療は、強力な多剤

表3 International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) (文献4) より引用)

stage	定義
L1	限局性腫瘍で多臓器への浸潤なし
L2	限局性腫瘍で多臓器への浸潤あり
M	遠隔転移あり
MS	L1, L2 の腫瘍で骨髄, 皮膚, 肝臓へ転移あり

表4 The International Neuroblastoma Risk Group consensus pre-treatment classification schema (INRGR) (文献4) より引用)

INRG stage	年齢	diagnostic category tumor grade	MYCN	11q24 aberration	ploidy	pre-treatment risk group
L1		GN maturing GNB intermixed	NA			A Low
		any, except GN maturing or GNB intermixed	NA			B Low
			Amp			H High
L2		GN maturing GNB intermixed				A Low
	<18 m	any, except GN maturing or GNB intermixed	NA	No		D Intermediate
				Yes		I High
	≥18 m	GNB nodular, differentiating NB, differentiating	NA	No		E Intermediate
		GNB nodular, poorly differentiated or undifferentiated NB, poorly differentiated or undifferentiated	NA	Yes (Any)		J High
	(Any)		Amp			N Ultra-High
M	<18 m		NA		Hyperdiploid	F Intermediate
					Diploid	G Intermediate
			Amp			O Ultra-High
	≥18 m					P Ultra-High
MS	<18 m		NA	No		C Low
				Yes		K High
			Amp			Q Ultra-High

8
血液・腫瘍

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治療を行うという集学的治療が一般的である。米国では5コースのCDDP+DXR+CPA+VP-16からなる導入療法を行い、寛解導入率は78%であった。わが国の進行神経芽腫のスタディでは、VCR+CPA+THP+CDDPからなる導入療法を行い、寛解導入率は93%であった。米国の前向き試験での、自己造血幹細胞移植併用の大量化学療法を施行した群の5年EFSは30%であり、後療法としてレチノイン酸を内服した群での5年EFSは59%の治療成績であった⁷⁾。高リスク腫瘍に関しては、各国でさまざまな臨床試験が組まれており、わが国でも局所療法を大量治療の後に行う局所遅延療法が試みられている。また、高リスク腫瘍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の合併症が散見される。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いる。

最新ガイドライン/エビデンス

わが国の神経芽腫に対するガイドラインは、2005年に「抗がん剤適正使用ガイドライン」として、厚生労働省と日本癌治療学会の要望を受けて日本小児がん学会により作成されたが、今回、最新のエビデンスを取り入れて「がん診療ガイドライン」として作成中であり、2010年に完成予定である。

神経芽腫の治療についてエビデンスが得られている事項としては、以下の内容がある。外科的に全摘できた低リスク腫瘍に対しては、外科的摘出術のみにて経過観察可能である。高リスク腫瘍に対する自己造血幹細胞移植併用大量化学療法については、維持療法群との無作為割り付け比較試験の結果から、その有用性が証明されている。

近年のトピックス

前述のとおり、新規リスク分類であるINRGRが国際コンセンサスとして定められた。この中で、今まで12カ月で予後のカットオフが定められていたが、18カ月に変更となった。また、手術前の画像診断に基づく病期分類として、INRGSSが定められたのも特筆すべき点である。さらに、Image Defined Risk Factors (IDRF) という、手術前の画像診断で手

私の治療方針

初診時に、生物学的因子を含む診断を十分にを行い、リスク判定に基づいた治療選択を行う。低リスク腫瘍に関しては副作用を最小限に抑えた治療選択が必要であり、手術時期や化学療法の施行、継続についての決定にはcancer-boardによる慎重な対応を行っている。高リスク腫瘍については、強力な化学療法を中心とした集学的な治療が必要であるが、治療間隔を空けずに、腎障害などの副作用の出現を最小限に抑えた薬剤投与を行っている。

術リスクを判定する指標が定められた。このことで、手術合併症を減少させると期待されている。

また、神経芽腫の発生、病因の解明のための基礎研究は盛んになされているが、この中で2008年には、受容体型チロシンキナーゼALK遺伝子の点突然変異が神経芽腫の発がんにかかわっていることが明らかとなり、治療への発展が期待されている。

ピットフォールと対策

神経芽腫はリスク分類による治療指針が重要であり、初期診断が重要である。そのためには、疾患に精通した小児科医、小児外科医、病理医、放射線診断医によるチーム医療が必須である。また、低リスク群は予後良好で大部分の腫瘍が自然退縮するとの誤解が生じやすい。無治療で経過観察を行う場合は、患者家族への十分な説明同意のうえで、疾患に精通した医療チームによって慎重に行われることが望ましい。

文献

- 1) Maris JM et al.: *Lancet* **369**:2106-2120, 2007
- 2) Brodeur GM et al.: *J Clin Oncol* **11**:1466-1477, 1993
- 3) Shimada H et al.: *Cancer* **92**:2451-2461, 2001
- 4) Cohn SJ et al.: *J Clin Onco* **27**:289-297, 2009
- 5) Cecchetto G et al.: *J Clin Oncol* **23**:8483-8489, 2005
- 6) 家原知子: *小児がん* **41**:35-38, 2004
- 7) Matthy KK et al.: *J Clin Oncol* **27**:1007-1013, 2009

著者連絡先

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学
家原知子

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．

Q

小児腫瘍の生検法について教えてください

A

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。

Q

神経芽腫の特徴と外科治療について教えてください

A

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、腫瘍摘除の可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、アドリアマイシンを加えた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まなう症例では、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。

卵巢の奇形腫では，正常卵巢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，卵管卵巢摘出術を行い，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

Ⅲ章 治療的アプローチ

③ 外科治療

1. 小児外科：主に腹部腫瘍の外科治療

はじめに

小児がんの治療成績は化学療法の進歩により大きく向上した。しかし治療は手術、化学療法、放射線療法の組み合わせによる集学的治療が原則で、各療法が的確に実施されることが、治癒率の向上のために、また治療中や晩期の合併症を回避して良好な QOL (quality of life：生活の質) を確保するために極めて重要である。

◇ 1 基本的外科手技

1. 中心静脈ルート確保

治療開始時に、静脈栄養、薬剤投与、採血などを目的とする中心静脈カテーテルを挿入する。鎖骨下静脈や外頸静脈などを挿入ルートとし、挿入法は穿刺またはカットダウンによる。カフ付きカテーテル、皮下埋め込み型ポートのいずれを用いてもよいが、乳幼児の場合にはカフ付きカテーテルを用いることが多い。

2. 生検

診断やリスク（悪性度）判定、治療方針の決定には組織型、遺伝子変化、生物学的特性などの診断が必須である。したがって、神経芽腫の無治療経過観察例や腎芽腫の腎温存手術例などの一部の例外を除いて、治療の開始時に腫瘍生検を行う。生検法には針生検、切除生検 (incisional biopsy)、摘出生検 (excisional biopsy) があるが、腫瘍特性の検索や検体保存を目的に十分量の検体を

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.

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，腹部腫瘍，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瘍や呼吸障害，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(オブソクロヌス・ミオクロヌス)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