

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<sup>1)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。腫瘍マーカーとしては尿中の vanillylmandelic acid (VMA：バニルマンデル酸), 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、<sup>123</sup>I 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<sup>4)</sup>。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 differ- entiated 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<sup>5)</sup>。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, 適切な化学療法の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。

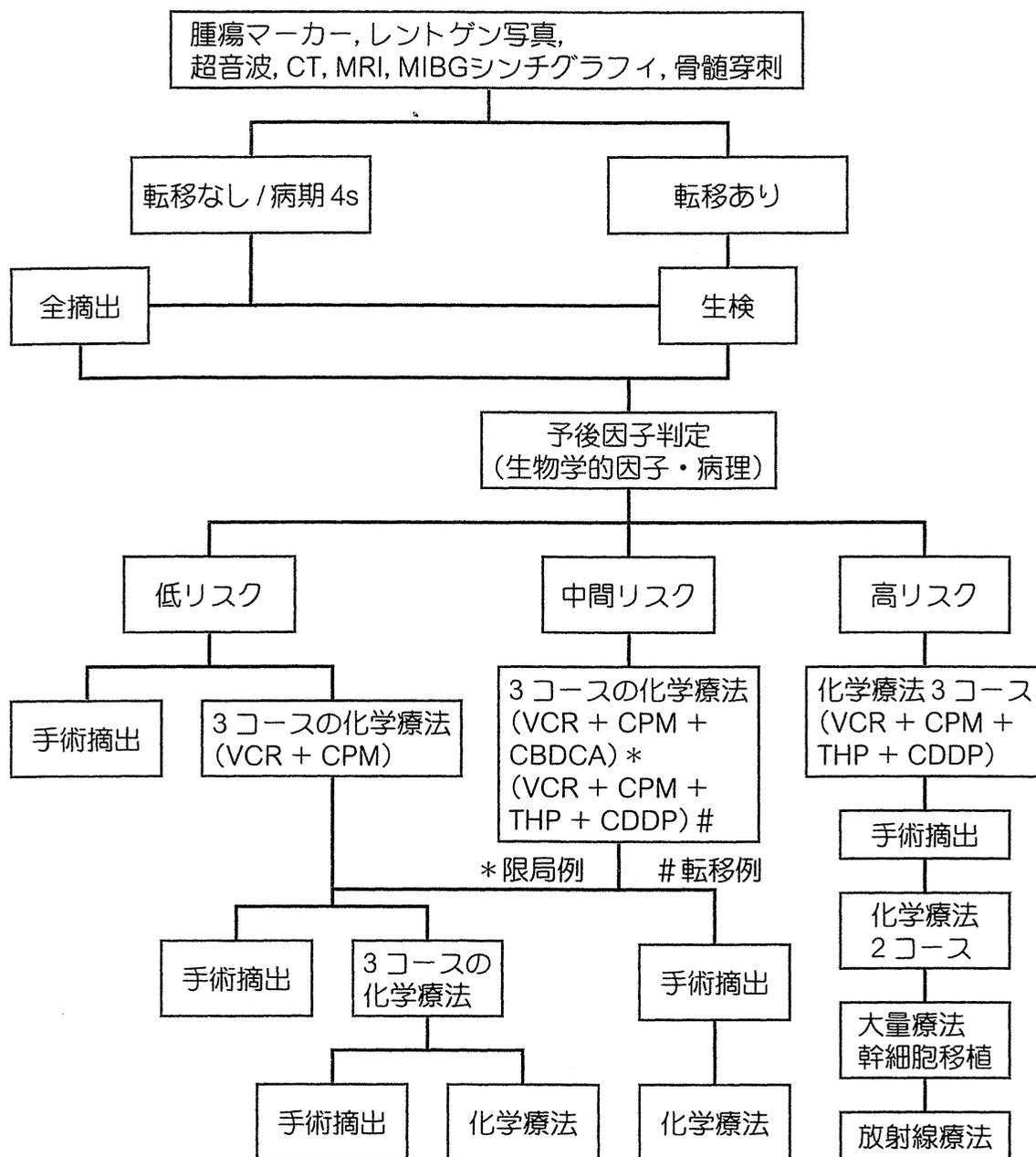


図1 治療アルゴリズム (JNBSG 日本神経芽腫研究グループの治療指針による)

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 : ピラルビシン, 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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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 $86 \pm 4\%$ と非常に良好であったことを報告している<sup>9)</sup>。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 Oncol* 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. ★

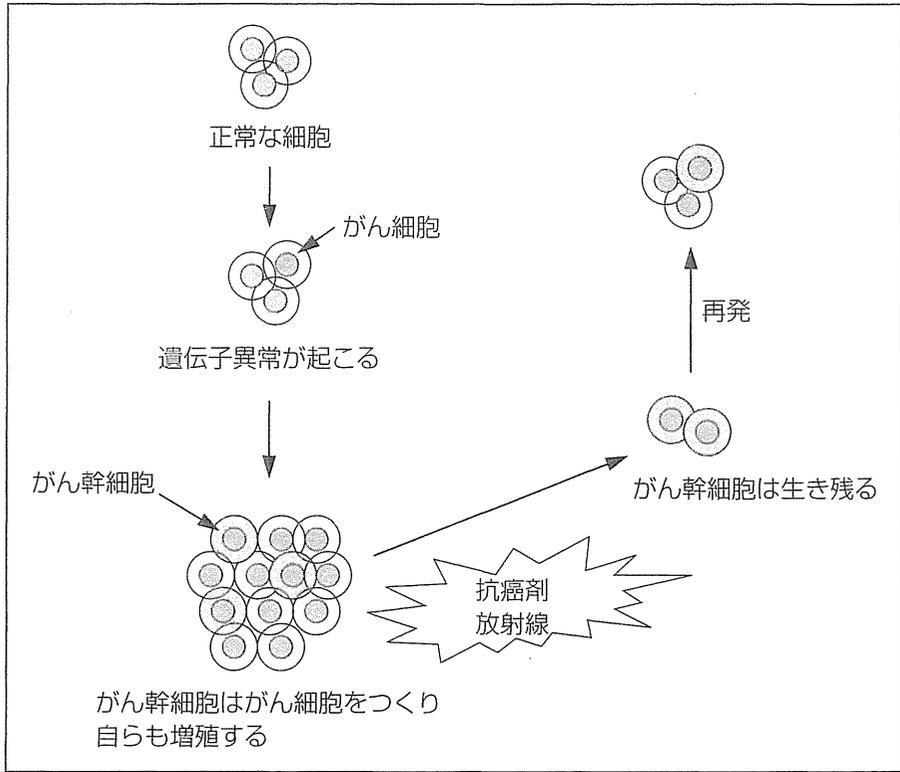


図 21-2 がん幹細胞

について理解が不十分であることが少なくなく、年齢に応じて疾患、治療、合併症について情報を提供し、治療終了後の通院の必要性を理解してもらう必要がある。また、医療機関には、継続した支援、フォローアップのネットワークづくりが求められている。

## B 神経芽腫 neuroblastoma

### 1 疫学・病因

神経芽腫は副腎髄質および交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病、脳腫瘍に次いで多い。副腎髄質および交感神経節はいずれも外胚葉由来の神経堤から分化、発生する組織で、したがって神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられている。神経芽腫の80%は副腎または腹部の交感神経組織に発生し、残りの約20%は縦隔の交感神経組織に、またまれに頸部および骨盤の交感神経組織にも発生する。わが国での新規発生数は年間150~200人程度とされ、

その大部分は5歳以下の乳幼児である。

神経芽腫の病因や発生要因は不明であるが、家族性に発生する神経芽腫や、まれながらHirschsprung病や先天性中枢性低換気症候群に合併する神経芽腫の存在が知られている。近年、遺伝学的な解析により、家族性神経芽腫の多くはALKがん遺伝子チロシンキナーゼ領域の活性化突然変異を有し、Hirschsprung病などに関連する神経芽腫ではPHOX2B遺伝子の異常を有することが明らかになった。

わが国では1985~2004年までの約20年間にわたり、乳児期の神経芽腫マスキングが全国的な事業として実施された。この間、マスキングにより自然退縮や分化の可能性のある神経芽腫(偽陽性例)が多数発見され、同時にマスキング陰性でも1歳を過ぎてから進行神経芽腫を発症する例(偽陰性例)が認められた。マスキングはもともと進行例を早期発見する目的で開始されたが、1歳以降の進行例を減少させ神経芽腫による死亡率を低下させるという意味ではその効果を明らかにすることができなかった。一方でマスキングを通じて神経芽腫の特質や自然経過などに関し数多くの知見が得ら

れ、神経芽腫の理解が大きく前進する結果となった。

現在、新生児期や乳児期の神経芽腫の多くは自然に退縮するか、または良性の神経節腫に分化する可能性を有する悪性度の低い腫瘍であると理解されている。また乳児期の低悪性度の神経芽腫が1歳以降に発症する高悪性度の神経芽腫に変化することはむしろ少なく、両者には腫瘍発生に関連する染色体や遺伝子異常に根本的な違いがあることが知られている。これらにはがん遺伝子 *MYCN* の増幅、腫瘍 DNA 量 (DNA ploidy) の変化、染色体の部分的変化 (1p36, 11q の欠失, 17q の増加)、膜受容体チロシンキナーゼの異常などが含まれ、いずれも予後因子や治療の分子標的として臨床的にきわめて重要である。

## 2 症状・診断

神経芽腫は腫瘍の増大や転移に伴う症状で発見されることが多い。副腎や腹部原発の神経芽腫では腹部に弾性硬の腫瘤を触知する。眼窩転移 (眼窩周囲の骨転移) による眼球突出や眼周囲の出血斑 (図 21-3)、椎体や四肢骨の転移に伴う疼痛、肝転移による腹部の膨大や呼吸障害などが発見の契機になることもある。まれに眼球や筋の不随意運動および小脳性運動失調を伴うことがあり、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調症候群

(opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome) と呼ばれる。抗腫瘍抗体の関与する免疫機序により起こると考えられており、治療により生命予後は良好であるが神経症状の残ることが多い。腫瘍から分泌される血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide; VIP) により難治性の水様下痢をみることもある。また腫瘍が脊椎管内へ進展するダンベル (dumb-bell) 型では下肢麻痺や直腸膀胱障害などの原因になる。進行例では顔面蒼白、貧血、食思不振、るいそうなどの症状を呈する。

近年、胎児超音波検査や他疾患の検査を目的とした画像検査により無症状で発見される例も増えている。このような例には無治療で経過観察できる症例が含まれる。

神経芽腫の 80% 以上はカテコラミン代謝系 (酵素) を有するため、患者の尿中にドーパ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの代謝物として バニルルマンデル酸 (VMA) およびホモバニリン酸 (HVA) が排泄される。神経芽腫のスクリーニング検査ではこれら尿中の VMA, HVA が測定される。また血中の神経特異エノラーゼ (neuron specific enolase; NSE) も神経芽腫の診断や治療経過のモニターに有用な腫瘍マーカーである。NSE は神経細胞に存在する解糖系の酵素で、進行例では時に 100 ng/ml 以上の高値を呈し、また腎芽腫などでもわずかに高値になる。

神経芽腫は超音波検査、CT、MRI などにより

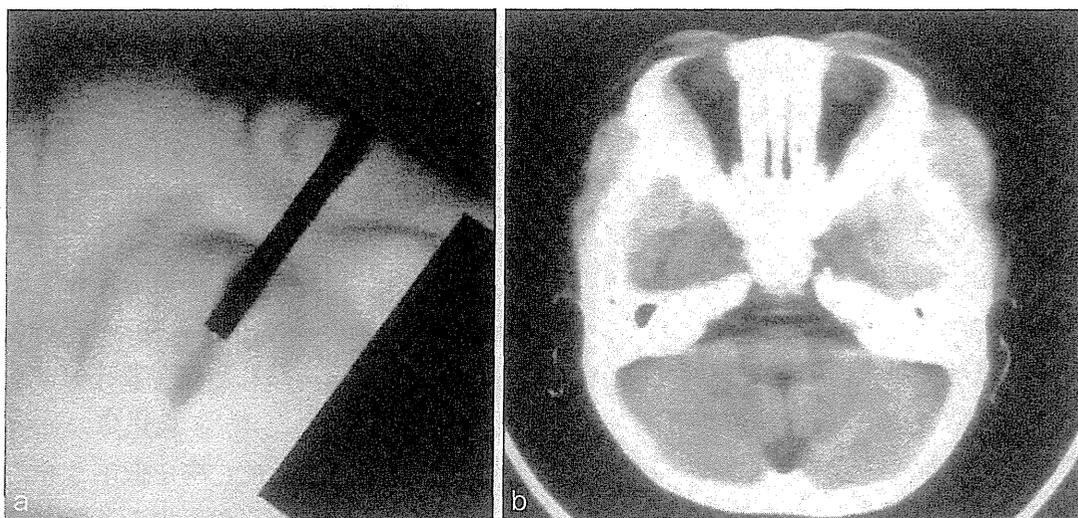


図 21-3 神経芽腫の眼窩転移

a. 眼球突出と眼周囲の出血斑 (→ カラー口絵 xv 頁参照), b. 眼窩周囲骨への転移 (CT)

(池田 均 小児科医が見逃したくない外科系疾患. 小児科診療 71 670, 2008)

微細な顆粒状石灰化や出血，壊死などを伴う内部の不均一な充実性腫瘍として描出される(図 21-4, 5)。これらの検査により周囲への浸潤やリンパ節転移の有無，さらに遠隔リンパ節転移，肝転移，脊椎管内進展の有無などを診断する。骨髄転移の診断には骨髄穿刺および生検を行う。遠隔転移の検出には  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィ， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィ，FDG-PET などが用いられる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG はカテコラミン代謝系を有する臓器に集積するため，神経芽腫と褐色細胞腫で陽性になる(図 21-6)。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP は骨代謝の盛んな部位に集積し骨転移巣を描出することができる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィと  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨

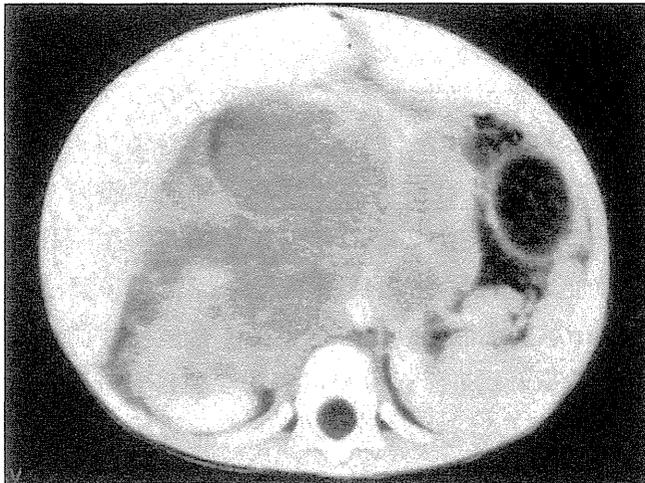


図 21-4 右副腎神経芽腫(CT)

(池田 均：小児科医が見逃したくない外科系疾患。小児科診療 71：670, 2008)

シンチグラフィを併用することにより骨転移と骨以外の転移を区別することができる。

神経芽腫の確定診断は腫瘍の組織学的診断による。したがって治療の開始前に腫瘍組織を採取し，病理組織学的診断と *MYCN* 増幅や DNA ploidy などの分子生物学的特性の解析を行う。原発巣の組織採取が困難な場合には骨髄やリンパ節転移巣の組織診断と尿中 VMA，HVA の高値により確定診断される。

### 3 病理組織・病期分類

神経芽腫の病理組織分類および病期分類は国際比較を可能にする目的で，それぞれ国際病理組織分類(International Neuroblastoma Pathology Classification；INPC)と国際病期分類(International Neuroblastoma Staging System；INSS)が用いられる。

#### A INPC(表 21-6)

INPC では腫瘍細胞である神経芽細胞の分化の程度と間質の Schwann 様細胞の多寡により，神経芽腫群腫瘍を神経芽腫(neuroblastoma)，神経節芽腫(ganglioneuroblastoma)，および神経節腫(ganglioneuroma)に分類する(図 21-7)。このうち一般に神経芽腫と呼ばれ悪性腫瘍として治療の対象になるのは前二者である。INPC では上記分

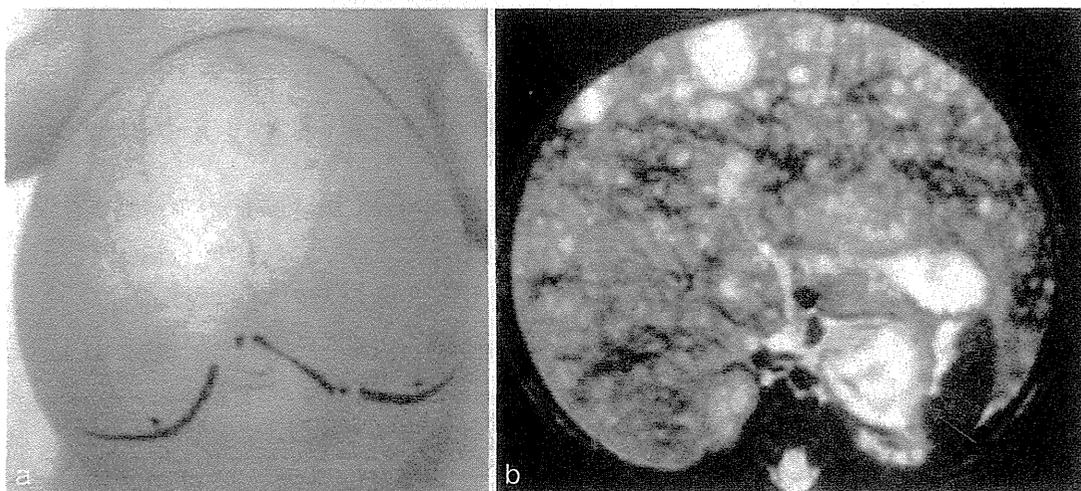


図 21-5 病期 4S の神経芽腫

a. 肝転移による腹部の膨隆と腹壁血管の怒張，b. 左副腎原発巣(矢印)と無数の肝転移(MRI)。

(池田 均：小児の癌。獨協医学会誌 32：256, 2005)

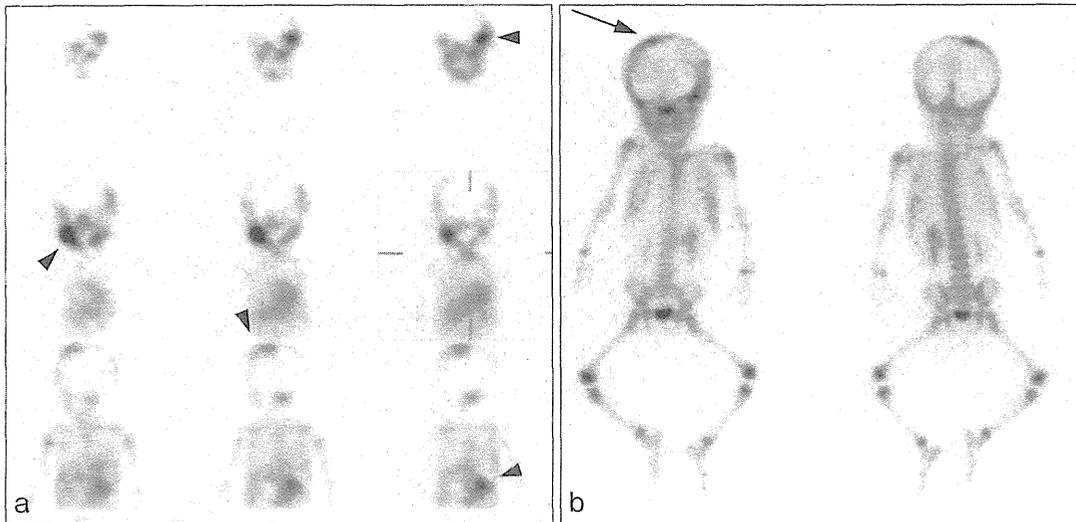


図 21-6 神経芽腫の転移

a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィで左副腎原発巣，頭頂部，左側頭部，右上顎部に集積を認める(矢頭)。

b.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィでは頭頂部(骨転移)に集積がある(矢印)。

(丸 光恵，他(監修)：ココからはじめる小児がん看護，p120，へるす出版，2009)

表 21-6 神経芽腫の国際病理組織分類(INPC)

1. neuroblastoma (神経芽腫)
  - a) undifferentiated
  - b) poorly differentiated
  - c) differentiating
2. ganglioneuroblastoma, intermixed (神経節芽腫，混在型)
3. ganglioneuroma (神経節腫)
  - a) maturing
  - b) mature
4. ganglioneuroblastoma, nodular (神経節芽腫，結節型)

類に増殖の指標となる腫瘍細胞の核崩壊像と核分裂像の計測値(mitosis karyorrhexis-index ; MKI)および患者の年齢を加味し，予後良好型(favorable histology)と予後不良型(unfavorable histology)に分類する。

#### B INSS(表 21-7)

腫瘍の進展度と手術の結果(摘除の可否とリンパ節転移の有無)を加味した分類である。遠隔転移を伴う病期 4 は他がん腫では一般に予後不良であるが，神経芽腫の病期 4S は転移が皮膚，肝，骨髄に限られるもので，自然退縮の可能性があり多くは予後良好という特徴がある。

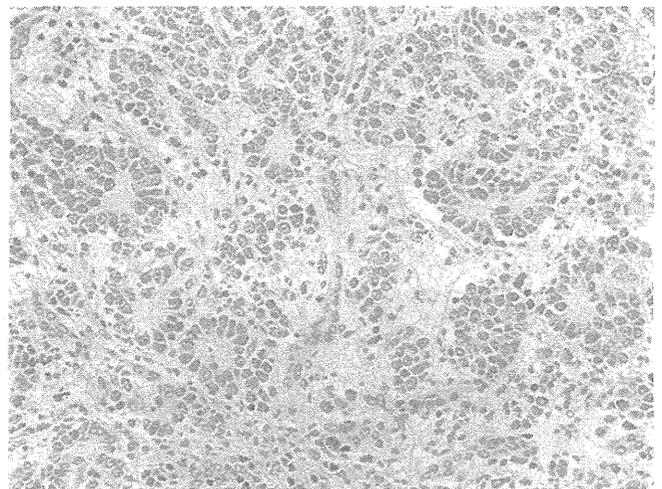


図 21-7 神経芽腫の病理組織

neuroblastoma, poorly differentiated subtype, low MKI, favorable histology (INPC) を示す。

(提供：国立成育医療研究センター病理診断部，中澤温子先生)

#### 4 予後因子とリスク分類

神経芽腫では年齢，病期，病理組織，血中NSEなどの腫瘍マーカー，さらに腫瘍の染色体，遺伝子異常などの生物学的特性など，さまざまな因子が予後と関連する予後因子として知られている(表 21-8)。なかでも年齢，病期，MYCNの増幅の有無は重要な予後因子であり，特にMYCNの増幅は4期神経芽腫の30~40%にみられる予後不良因子である(図 21-8)。これまでわが国では年齢，病期，MYCNの3者で悪性度の判定を

表 21-7 神経芽腫の国際病期分類 (INSS)

1.	原発部位に限局し、肉眼的に完全摘除されている。組織学的な腫瘍遺残があってもよい。リンパ節は、腫瘍に接し一塊に切除されたリンパ節を除き、同側のリンパ節に転移を認めない。
2A.	限局性の腫瘍で、肉眼的に不完全摘除。リンパ節は 1. と同様。
2B.	限局性の腫瘍で、完全または不完全摘除。腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移がある。
3.	片側性の摘除不能の腫瘍で正中線(椎体対側縁)を越えている。あるいは片側性の腫瘍で対側のリンパ節に転移がある。あるいは正中部の腫瘍で、両側に浸潤または両側のリンパ節に転移がある。
4.	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚、その他の臓器に転移がある(病期 4S 以外)。
4S.	限局性の腫瘍(病期 1, 2A, 2Bに相当)で、転移が皮膚、肝、骨髄(骨髄有核細胞の10%未満で、MIBG シンチは陰性)に限られている。年齢は1歳未満。

表 21-8 神経芽腫の予後因子

因子	予後	
	良好	不良
年齢	<1歳または1歳6か月	≥1歳または1歳6か月
病期 (INSS)	1, 2, 4S	3, 4
病理組織 (INPC)	良好型	不良型
血中 NSE	<100 ng/ml	≥100 ng/ml
MYCNの増幅	なし	あり
DNA ploidy	異数倍体, 高2倍体	2倍体, 4倍体
1番染色体短腕(1p36)の欠失	なし	あり
11番染色体長腕(11q)の欠失	なし	あり
17番染色体長腕(17q)の増加	なし	あり



図 21-8 fluorescence in situ hybridization (FISH) を用いた MYCN 増幅の検出(⇒カラー口絵xiv頁参照)

(提供 千葉県がんセンター・中川原章先生, 上條岳彦先生)

行い、治療強度の決定に用いてきた。現在はさらに組織型と DNA ploidy を加えた米国の COG 分類を一部改変してリスク分類に用い、神経芽腫を

低リスク(低悪性度), 中間リスク(中等度悪性度), 高リスク(高悪性度)の3群に分け治療強度を決定している(表 21-9)。

## 5 治療

神経芽腫の治療はリスクに応じ外科療法, 化学療法, 放射線療法を組み合わせで行う。神経芽腫に有効な抗悪性腫瘍薬はビンクリスチン, シクロホスファミド, ピラルビシン, シスプラチン, カルボプラチン, エトポシド, メルファランなどで、これらの薬剤を多剤併用で用いる。低リスク, 中間リスクの神経芽腫では比較的良好な治療成績が得られており、治療による重篤な合併症や晩期合併症を起こさないよう過剰治療を避けることが重要である。一方、高リスクの神経芽腫では造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法を組み入れた強力な治療が行われる。わが国では日本神経芽腫研究グループ(Japan Neuroblastoma Study Group; JNBSG)が標準的治療の確立と新たな治療法の開

表 21-9 神経芽腫のリスク分類

リスク分類	INSS	年齢	MYCN増幅	INPC	DNA ploidy
低	1				
	2A/2B		-		
	3	< 365 日	-		
	4S		-	FH	DI > 1
中間	3	≥ 365 日	-	FH	
		365~547 日	-	UF	
	4	< 365 日	-		
		365~547 日	-	FH	DI > 1
	4S		-	UF	
			-		DI = 1
高	2A/2B		+		
	3		+		
		≥ 547 日	-	UF	
	4	< 547 日	+		
		365~547 日		UF	
		365~547 日			DI = 1
	4S	≥ 547 日	+		

FH 予後良好型, UF 予後不良型, DI DNA index

発を目的に全国的な臨床研究や臨床試験を行っている。

### A 低・中間リスクの治療

低リスクの神経芽腫では、腫瘍の摘出術と比較的弱い化学療法の組み合わせで治療が行われる。腫瘍が完全に摘除された場合には化学療法を省略することができる。腫瘍が完全摘除できない病期 2~3 の場合でも、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避け、化学療法も必要最小限にとどめる。近年、限局性神経芽腫において外科的摘除により臓器損傷や機能障害を起こしうる画像所見が画像規定危険因子 (image defined risk factors ; IDRFs) としてまとめられており、手術適応を考慮する際の参考になる。

また胎児期や新生児期に無症状で発見される神経芽腫や、自然退縮の可能性のある病期 4S では積極的な治療を控え慎重に経過観察することも治療の選択肢となる。これらの症例の一部には腫瘍の摘除や生検も行わずに経過観察できる症例もあるが、一般に可能な場合には原発巣の摘除が勧められる。

一方で病期 4S では腫瘍や腫大した肝の圧迫に

よる呼吸障害や肝、腎などの臓器障害により致死的になる場合も少なくない。このような場合にも腫瘍に対する最小限の治療と、呼吸障害、臓器障害に対する集中治療を行うことにより治癒に導ける可能性が十分にある。

中間リスクの神経芽腫では主に腫瘍の摘除が困難な 3 期および遠隔転移を伴う 4 期の症例が対象になるので、生検により神経芽腫の確定診断を得た後、化学療法を先行させて治療を開始する。低リスクに比し治療強度の強い多剤併用療法を用いるが、通常、造血幹細胞移植を併用する超大量化学療法は用いない。手術は化学療法により腫瘍が縮小し、臓器損傷や機能障害を引き起こすことなく安全に摘除できると判断される時点で行うことが望ましい。

### B 高リスクの治療

高リスクは主に MYCN 増幅例、あるいは非増幅でも骨や遠隔リンパ節に転移を伴う例である。1 歳未満の乳児にも 2~3% の頻度で MYCN の増幅例があり、これも高リスクとしての治療対象になる。高リスク神経芽腫に対しては外科療法、化学療法、放射線療法、さらに造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を組み合わせた強力な治療

21

小児腫瘍

が行われる。通常、治療開始時の原発巣摘除は困難で、組織学的診断および生物学的特性や遺伝子検索のための組織採取を目的に生検を行う。寛解導入を目的とする多剤併用化学療法後に腫瘍の縮小を待って、周囲臓器を温存するように原発巣と腫大リンパ節を摘除する。腫大のないリンパ節は転移の有無を検索するサンプリングにとどめる。原発巣の摘除の程度が生命予後に関連するとのデータは乏しく、やはり臓器損傷や機能障害をきたさない範囲で原発巣の摘除を行い、局所の残存腫瘍は放射線による治療に委ねる。また手術はそのタイミングや侵襲が化学療法の実施に影響を与えないように計画、実施することが重要である。

## 6 治療成績

神経芽腫の治療成績はグループ研究の導入により大きく向上し、現在のわが国の治療成績は欧米における治療成績と大差がない(表 21-10)。低リスクの神経芽腫では5年生存率が95%以上、中間リスクでは70~75%であり、高リスクでも30~40%の5年生存率が得られている。しかし高リスク神経芽腫の治療成績は欧米とわが国のいずれにおいても1990年代以降、際立った改善はみられておらず、新たな薬剤や分子標的治療の導入による治療成績の向上が望まれている。

## 7 フォローアップと晩期合併症

治療開始後少なくとも5年間は再発の可能性があり、慎重なフォローアップを必要とする。尿中VMA、HVA、血中NSEなどの腫瘍マーカーを測定し、胸部X線、腹部超音波検査、CT、MRI、<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィなどにより定期

表 21-10 神経芽腫の治療成績

年齢	病期	5年生存率
< 1歳	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	MYCN増幅あり	40%
≥ 1歳	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

的に再発の有無をチェックする。

治療直後のフォローアップの目的は再発の早期発見であるが、経過年数とともに晩期合併症の診断と治療が大きな比重を占めるようになる。晩期合併症は手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法などすべての治療が原因となり、一定期間を経過した後に発生するすべての障害(合併症)を含む。特に超大量化学療法や放射線療法は成長障害や臓器障害、生殖機能障害、内分泌障害、神経障害、心理的後遺症など、治癒後の成長や社会生活に多大な影響を及ぼす合併症を引き起こす可能性がある。また抗悪性腫瘍薬を原因とする二次がんの発生の危険もある。したがってそれぞれの障害に関連する専門医と緊密に連携し、晩期合併症を早期に発見し対処できる体制を整えることが重要である。近年、小児がんの治療成績の向上とともに、晩期合併症に対応できる長期のフォローアップと小児がん経験者の生活の質を保つことの重要性が強調されている。

## C 腎悪性腫瘍 malignant renal tumor

小児の腎腫瘍には多彩な腫瘍が含まれているが、そのうち80%を占めるのが後腎芽細胞を発生母地とする腎芽腫である。腎芽腫は神経芽腫、肝芽腫、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫などともに代表的な胎児性腫瘍である。近年、腎芽腫に関する新知見が明らかにされ、その組織像、病態、さらに腫瘍発生に関する遺伝子などが明確になり、これまで腎芽腫に含まれていた腎ラブドイド腫瘍(rhabdoid tumor of the kidney; RTK)および腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney; CCSK)はそれぞれ独立した腫瘍とされている(表 21-11)。



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があります. 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があります。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期的に、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期的摘除とするか、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. 肝胆膵, 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.

# 神経芽腫における外科的療法の役割

獨協医科大学越谷病院小児外科 池田 均

## KEY WORDS

- 神経芽腫
- 外科療法
- IDRF

## はじめに

神経芽腫を含む小児癌の治療成績は化学療法の進歩により格段に向上した。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生命予後はもちろん，治療合併症や晩期合併症を軽減し治療後の良好なQOLを保証するためにもきわめて重要である。本稿では神経芽腫の治療における外科療法の役割について概説する。

## I. 神経芽腫の特徴

神経芽腫の外科療法に際しては，神経芽腫の発生や生物学的特性，治療などについてその特徴をよく理解しておく必要がある。神経芽腫は外胚葉由来の神経堤細胞から発生する腫瘍で，80%は副腎または腹部の交感神経組織が原発巣となる。残る20%は縦隔の交感神経組織に原発し，頸部や骨盤の交感神経組織に発生する神経芽腫もまれ

にある。すなわち神経芽腫の原発部位は頸部から骨盤まで広く分布し，原発部位ごとに腫瘍の局在，進展などに特徴がある。たとえば，頸部原発の例では腫瘍による頸部血管の巻き込みや気道圧迫の危険があり，頸部から上縦隔原発の場合には腫瘍摘除によりHorner徴候が必発と考えてよい。下部胸椎に接する神経芽腫ではしばしば腫瘍が横隔膜の上下に連続して進展することがあり，また摘除に際しては脊髄栄養血管を損傷する可能性もある。交感神経幹に発生した腫瘍が椎間孔から脊椎管内へ進展する場合にはdumbbell型と呼ばれ，腫瘍摘除のために椎弓切除を行うと脊椎変形の原因となる。腹部原発の場合にはしばしば腫瘍が大動脈や腹腔動脈，上腸間膜動脈，腎動脈などを巻き込んでおり，一次的摘除が困難ことが多い。また副腎，後腹膜いずれの原発でも腎や横隔膜への直接浸潤を認めることがあり，これも腫瘍の一次的摘除を困難とする要因となる。

このように神経芽腫，特に周囲に進

Surgical treatment of  
neuroblastoma.  
Hitoshi Ikeda (教授)

表. 神経芽腫のIDRFs(一部抜粋)<sup>3)</sup>

---

Ipsilateral tumor extension within two body compartments
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 principle 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 branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root
• Tumor encasing the origin of the celiac axis, and/or of the superior mesenteric artery
• 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
Infiltration of adjacent organs/structures

---

注) 詳細は文献<sup>3)</sup>を参照のこと。

展や浸潤した例では、その外科的摘除は決して容易でない。しかし神経芽腫は一般に化学療法によく反応するため、化学療法後の二期手術であれば一期手術に比し合併症の危険を回避し、腫瘍摘除が可能となる例も多い。また神経芽腫では乳児など一部の症例に自然退縮が認められ、良性の神経節腫への分化をうかがえる例があることも事実で、特に侵襲の大きい摘除術の適応に関しては慎重な判断が必要となる<sup>12)</sup>。近年、一期的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) (表) 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おり<sup>3)</sup>、わが国でも治療合併症の軽減という観点からその有用性を検証

すべく、前向きグループ研究が行われている。

一方、神経芽腫の治療はリスクによりその基本方針を異にする。現在、神経芽腫は病期、年齢、癌遺伝子MYCNの増幅の有無、組織型、DNA ploidy などにより悪性度を低・中間・高の3つのリスクに分類し、リスクに応じた治療方針が選択される。したがって外科療法も腫瘍のリスクにより治療において担う役割やそのタイミングなどが異なる。前述のごとく、神経芽腫は化学療法によく反応し、特に高リスクの神経芽腫ではその多くが遠隔転移例や局所進展例であるため、手術より全身療法としての化学療法が治療の主体となる。しかし手術や放射線療法の組み合わせにより原発巣の確実なコント

ロールを得ることは生命予後の向上に寄与し<sup>4)-10)</sup>、同時に全身療法としての化学療法を必要最小限とし成長・発達障害、臓器機能障害、生殖機能障害、二次癌の発生などの晩期合併症の可能性を軽減すると期待される。したがって外科医は、治療全体における局所療法としての外科療法の役割などについて治療チームとの間に共通の理解や認識を有すべく討議を重ねておく必要がある。

## II. 外科手技の実際

### 1. 中心静脈ルートの確保

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ことも外科医の役割である。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、乳幼児の場合には前者を用いることが多い。

## 2. 生検

神経芽腫のリスク判定および治療方針の決定には組織型や生物学的特性の診断が必須であり、無治療経過観察例などの一部の例外を除いて腫瘍の生検を行う。生検法には針生検、切除生検 (incisional biopsy) および摘出生検 (excisional biopsy) があるが、検体保存のための標本採取の意味も含めて十分量の腫瘍組織を採取すべきであり、患児の状態が許せば切除生検または摘出生検を選択する。全身状態がきわめて不良な場合には針生検による腫瘍採取、または骨髄穿刺による骨髄採取で確定診断を行い、治療を開始する場合もある。また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手術で行ってもよい。

## 3. 腫瘍摘除

神経芽腫の場合、腫瘍摘除は原発巣の摘除を意味し、単発の肝や皮膚転移などの例外を除いて通常、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手術により行うが、前述のごとく化学療法への反応性や放射線療法の効果を考慮し、また特に乳児例では自然退縮や神経節腫への分化を期待し、腎や主要血管の合併切除や臓器機能障害を残すような侵襲の大きい手術は可及的に回避する。侵襲が大きくなると判断される例で摘除を行う

場合には、化学療法後の二期手術を選択する。リンパ節に関しては領域リンパ節の系統的郭清は行わず、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) を行うにとどめる。

## Ⅲ. リスクによる治療と外科療法

### 1. 低リスク

低リスクの治療成績は良好であり、治療合併症や晩期合併症を避けるべく治療を行う。1歳未満の乳児例で stage 1~3、かつ MYCN 非増幅の症例では腫瘍摘除と低強度の化学療法で治療を行う。腫瘍が完全摘除された stage 1 では化学療法を省略できる。腫瘍が完全摘除できない stage 2, 3 の場合でも、乳児では臓器や大血管を合併切除するような手術は適応としない。たとえ腫瘍が残存しても最小限の化学療法で治癒を期待できる。

stage 4S の神経芽腫では自然退縮の可能性が高く、無症状の症例では積極的な治療を省略できる。しかし短期間のうちに腫瘍が増大し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、本病期の治療方針の選択にはきわめて慎重な態度が必要である。ただしこのような例でも、腫瘍に対する最小限の治療と、呼吸障害、臓器障害に対する集中治療で治癒に導ける可能性が十分にある。一般に、stage 4S においても原発巣の摘除が勧められるが、実際には肝腫大などにより摘除が困難で転移巣の生検のみで治療を開始する例も多い。肝腫大により呼吸困難のコントロールが難しく、化学療法や緊急照射の効果が間に合わない場合には、

緊急処置として腹壁の開創による腹腔の減圧術を行うこともある<sup>11)</sup>。一方、無症状で発見された新生児期の stage 4S などでは自然退縮を期待し、生検も含めて全く無処置、無治療で経過観察できる例もある<sup>12)</sup>。

### 2. 中間リスク

中間リスクの神経芽腫では主に腫瘍の摘除が困難な stage 3 および遠隔転移を伴う stage 4 の症例が対象になるので、生検により神経芽腫の確定診断を得た後、化学療法を先行させて治療を開始する。低リスクに比し治療強度の強い多剤併用療法を用いるが、通常、造血幹細胞移植を併用する超大量化学療法は用いない。手術は化学療法により腫瘍が縮小し、臓器損傷や機能障害を引き起こすことなく安全に摘除できると判断される時点で行うことが望ましい。

### 3. 高リスク

高リスクは MYCN 増幅例や、非増幅でも骨や遠隔リンパ節に転移を伴う例が大部分を占める。1歳未満の乳児にも 2~3% の頻度で MYCN の増幅例があり、これも高リスクとしての治療対象になる。高リスク神経芽腫に対しては外科療法、化学療法、放射線療法、さらに造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を組み合わせた強力な治療が行われる。通常、治療開始時の腫瘍摘除は困難で、生検の後に寛解導入を目的とする多剤併用化学療法を開始する。すなわち寛解導入療法の後に腫瘍の縮小を待って原発巣と腫大リンパ節を摘除する。腫大のないリンパ節は転移の有無を検索するサンプリングにとどめる。高リスク例でも手術と放射線