

療法の組み合わせにより原発巣のコントロールと一定の生命予後, さらには化学療法による晩期合併症などの軽減を期待し得るため, 臓器損傷や機能障害を可及的に回避して腫瘍の摘除を行う。同時に手術のタイミングや侵襲が化学療法の実施を遅らせることのないようにも留意する。

IV. 外科的 oncologic emergency

脊髄横断障害の原因になる dumb-bell 型の腫瘍進展および stage 4S の肝腫大による呼吸障害(前述)は神経芽腫に特徴的な oncologic emergency である。いずれも化学療法あるいは放射線療法による対処が第 1 選択とされるが, 速やかな効果が期待できない場合には外科的対処が求められる。

文 献

- 1) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al : Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 33 : 1246-1250, 1998
- 2) Hero B, Simon T, Spitz R, et al : Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression : results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 26 : 1504-1510, 2008
- 3) 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
- 4) Ikeda H, August CS, Goldwein JW, et al : Sites of relapse in patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation in relation to preparatory "debulking" treatments. *J Pediatr Surg* 27 : 1438-1441, 1992
- 5) Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, et al : Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma : a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* 27 : 616-622, 1992
- 6) Kaneko M, Ohkawa H, Iwakawa M : Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 32 : 1616-1619, 1997
- 7) Castel V, Tovar JA, Costa E, et al : The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 37 : 1574-1578, 2002
- 8) Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al : Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma : dose it really make sense? *J Pediatr Surg* 38 : 1735-1738, 2003
- 9) 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, 2004
- 10) Rich BS, McEvoy MP, LaQuaglia MP, et al : Local control, survival, and operative morbidity and mortality after re-resection, and intraoperative radiation therapy for recurrent or persistent primary high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 46 : 97-102, 2011
- 11) Schnauffer L, Koop CE : Silastic abdominal patch for temporary hepatomegaly in Stage IV-S neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 10 : 73-75, 1975
- 12) Nuchtern JD : Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 15 : 10-16, 2006

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

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

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			

はじめに

神経芽腫の病期分類としては、International Neuroblastoma Staging System (INSS) が長年使用されてきた^{1,2)}。International Neuroblastoma Risk Group (INRG) においては、治療前の画像評価による staging が取り入れられようとしている³⁾ (表 1)。このなかで用いられている image defined risk factors (IDRF) は、局所性神経芽腫の症例に対し、画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみでとどめるのかを判定するための評価項目である。多施設共同で臨床試験を行う際に、生検か摘出かの方針を決める「共通の基準」を策定するのがその目的で、ヨーロッパの多施設共同研究により surgical risk factor (SRF) として提唱された⁴⁾。

2005 年に報告されたヨーロッパの他施設共同研究の結果によれば、評価可能であった 719 例の局所性神経芽腫症例のうち、352 例 (49%) において SRF が認められている。また、初期手術とし

表 1 INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System : 国際神経芽腫リスク分類)

Stage	
L1	Locoregional tumor not involving vital structures as defined by the list of Image Defined Risk Factors (IDRF で定義される主要な臓器・構造を巻き込んでいない局所性腫瘍)
L2	Locoregional tumor with presence of one or more Image Defined Risk Factors (1 項目以上の IDRF を有する局所性腫瘍)
M	Distant metastatic disease (except Stage Ms) 〔遠隔転移例 (Stage Ms を除く)〕
Ms	Metastatic disease confined to skin and/or liver and/or bone marrow (皮膚, 肝, 骨髄に限局した遠隔転移例)

て摘出を試みた 518 例のうち 45 例 (8.7%) に術後合併症を認めたが、155 例の SRF 陽性例においては 27 例 (17.4%)、363 例の SRF 陰性例においては 18 例 (5.0%) に合併症が認められ、統計学的に有意に SRF 陽性例において術後合併症の頻度が高かった⁴⁾。したがって、SRF 陽性例においては術後合併症が発生する可能性が高く、この場合、術前化学療法を選択し、腫瘍の縮小を待って摘出を行うべきであるとされる。

この結果に基づいて国際的に IDRF を局所性神

Tatsuro Tajiri Akihiro Yoneda Tomoko Iehara
Kazuaki Tokiwa Toshihiro Muraji Atsushi Kikuta
Akira Kikuchi Kimio Kanegawa Masayuki Kitamura
Akira Nakagawara Atsuko Nakazawa Hideto Takahashi
Tetsuya Takimoto Takeshi Fukushima Michio Kaneko
Junichi Hara Hitoshi Ikeda

* 九州大学大学院医学研究院小児外科
〔〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

表 2 IDRf—Image Defined Risk Factors

<p>Ipsilateral tumor extension within two body compartments (以下 2 つの部位に進展している片側性腫瘍) Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis (頸部-胸部, 胸部-腹部, 腹部-骨盤)</p>
<p>Neck (頸部): Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein (頸動脈, 椎骨動脈, 内頸動脈を巻き込んでいる腫瘍) Tumor extending to base of skull (頸茎癌に浸潤している腫瘍) Tumor compressing the trachea (気管を圧迫している腫瘍)</p>
<p>Cervico-thoracic junction (頸胸部): Tumor encasing brachial plexus roots (腕神経叢根を巻き込んでいる腫瘍) Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery (鎖骨下静脈, 頸動脈, 椎骨動脈を巻き込んでいる腫瘍) Tumor compressing the trachea (気管を圧迫している腫瘍)</p>
<p>Thorax (胸部): Tumor encasing the aorta and/or major branches (大動脈またはその分枝を巻き込んでいる腫瘍) Tumor compressing the trachea and/or principal bronchus (気管または主気管支を圧迫している腫瘍) Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12 (Th9-Th12 の肋椎関節に浸潤する下部縦隔腫瘍)</p>
<p>Thoraco-abdominal (胸腹部): Tumor encasing the aorta and/or vena cava (大動脈または下大静脈を巻き込んでいる腫瘍)</p>
<p>Abdominal/pelvic (腹部/骨盤): Tumor infiltrating the porta hepatica and/or the hepatoduodenal ligament (肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している腫瘍) Tumor encasing the branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root (腸間膜根部で上腸間膜動脈の分枝を巻き込んでいる腫瘍) Tumor encasing the origin of the celiac axis, and/or of the superior mesenteric artery (腹腔動脈幹起始部または上腸間膜動脈起始部を巻き込んでいる腫瘍) Tumor invading one or both renal pedicles (片側または両側腎茎部に浸潤している腫瘍) Tumor encasing the aorta and/or vena cava (大動脈または下大静脈を巻き込んでいる腫瘍) Tumor encasing the iliac vessels (腸骨血管を巻き込んでいる) Pelvic tumor crossing the sciatic notch (大坐骨切痕を越える骨壁腫瘍)</p>
<p>Intraspinal tumor extension whatever the location provided that (椎管内腫瘍浸潤: 何れのレベルでも): More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded (横断像で椎管内の 1/3 以上を腫瘍が占めている) and/or the paravertebral soft tissue spaces are not visible (または脊髄周囲クモ膜下腔が腫瘍浸潤により消失している) and/or the spinal cord signal is abnormal (または脊髄の異常信号が認められる)</p>
<p>Involvement of adjacent organs/structures (隣接する臓器・構造に浸潤している): Pericardium (心膜), diaphragm (横隔膜), kidney (腎臓), liver (肝臓), duodenum-pancreatic block (膵頭十二指腸) and mesentery (腸間膜)</p>
<p>Conditions to be recorded but not considered IDRf's (IDRf の範疇に含まれないが, 記憶すべき事項): Multifocal primary tumors (多中心性腫瘍) Pleural effusion, with or without malignant cells (胸水: 悪性細胞を含む場合も含まない場合も) Ascites, with or without malignant cells (腹水: 悪性細胞を含む場合も含まない場合も)</p>

(Monclair ら³⁾, 2009 より改変抜粋)

経芽腫のリスク分類に取り入れることが決定されている。そこで、国際的な流れに沿ってわが国における神経芽腫臨床研究を行うため、JNBSG においては局所性神経芽腫症例に IDRF を適用し、その妥当性を評価することとなり、神経芽腫低・中間群に対する臨床研究「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「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」においては、局所性神経芽腫の治療方針を決定する際に IDRF を用いてリスク評価を行い、手術適応を決定する方針とした⁵⁾。本稿においては、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について紹介する。両臨床研究の全体的なプロトコールについては次の家原先生の総説にてご説明していただく。

1. IDRF の定義と評価方法および注意点

治療前の画像所見（造影 CT または MRI）を用い、IDRF の有無を判定する。この際、放射線専門医による読影が行われることが望ましい。

それぞれの原発巣の占拠部位に応じて、表 2 に示すような IDRF の項目について判定する。原発巣の部位に対応した項目すべてについて臨床研究の「治療開始時報告書」における「治療開始時 IDRF checklist」にて評価を行い、1 項目でも該当すれば、IDRF 陽性と判断する。

最近、IDRF に関するガイドラインに関して、INRG のプロジェクトとして「Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors : Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project」という論文が雑誌 Radiology に発表された⁶⁾。低中間リスク群臨床研究における IDRF の判定も、この論文を参考に行っているが、とくにもっとも重要となる血管系に対する判定規準は、encased であれば IDRF 陽性、そのほかの項目では yes であれば IDRF 陽性とする。血管に対する contact, encased の判定基準を示す画像（図 1）とシエーマ（図 2）を提示する。すなわち、動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれていた場合（total encasement）、あるいは、動

脈管腔の半周以上腫瘍に取り囲まれていた場合（contact \geq 50%）を encased（+）として IDRF 陽性とし、動脈管腔の半周末満しか腫瘍に取り囲まれていない場合は contact（+）として IDRF 陰性とする。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔がつぶれて同定できない場合（no visible lumen）が encased（+）として IDRF 陽性であり、内腔が同定できる場合は、contact（+）として IDRF 陰性とする。

IDRF 判定における注意点を以下に記載する。

1. Tumor compressing the trachea

画像上気道への圧迫があれば陽性とする。したがって厳密に trachea への圧迫はなくても、上気道の閉塞をもたらす腫瘍があれば陽性と判断する。

2. Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12

これは切除により脊髄への血行障害が生じる可能性がある腫瘍に適用される。したがって、たとえ腫瘍径が小さくても、Adamkiewicz 動脈を切離する可能性があれば、脊髄の虚血から術後対麻痺を生じるリスクがある。

3. Pelvic tumor crossing the sciatic notch

これは骨盤内からのアプローチだけでは腫瘍切除が不可能である場合に IDRF 陽性と判断する。したがって、大きく坐骨切痕を越えて背側に伸展する腫瘍が該当する。

4. Dumbbell tumors with symptoms of spinal cord compression

Dumbbell 腫瘍は、以下の①～③のうち 1 つでも該当すれば IDRF 陽性と判断する。

- ① 横断像で脊椎管内の 1/3 以上を腫瘍が占めている。
- ② 脊髄周囲くも膜下腔が腫瘍浸潤により消失している。
- ③ 脊髄の異常信号が認められる。

5. 筋肉への浸潤について

後腹膜腫瘍が腸腰筋に浸潤する場合など筋肉への浸潤がみられることがあるが、筋肉は合併切除可能と考え、筋肉への浸潤は IDRF 陽性とはみなさない。

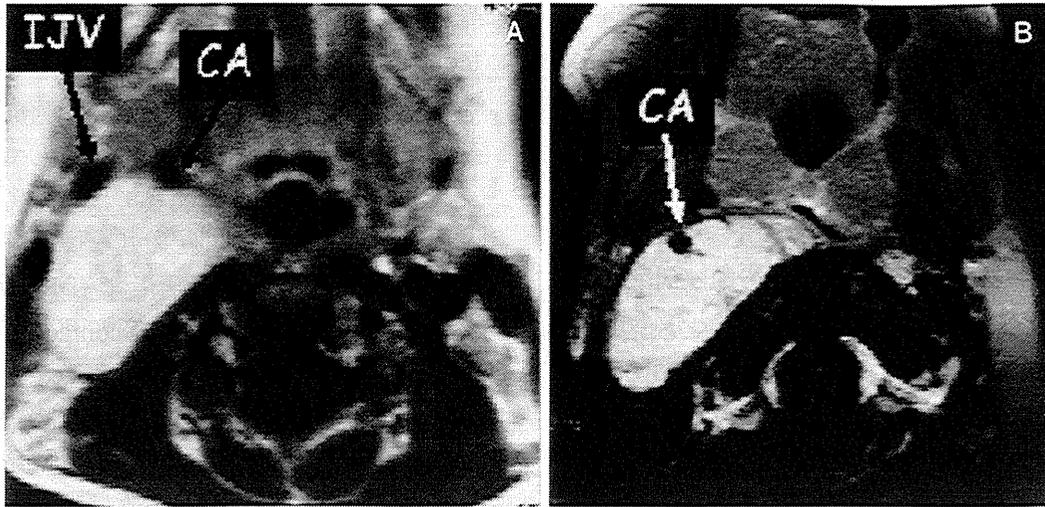


図 1 IDRF 判定基準画像 (MRI)
 A. Contact (+) (IDRF 陰性), B. Encased (+) (IDRF 陽性)。

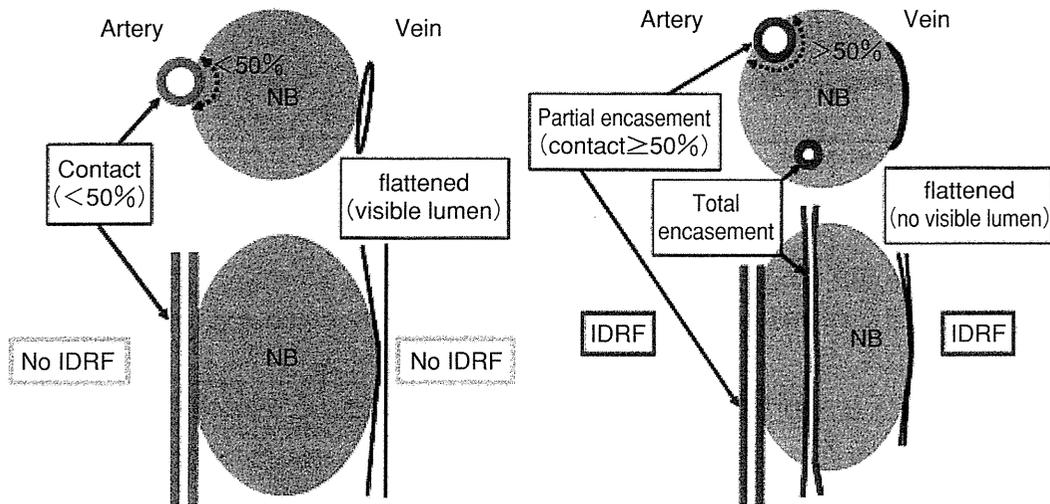


図 2 IDRF 判定基準シェーマ

動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれていた場合 (total encasement), あるいは、動脈管腔の半周以上腫瘍に囲まれていない場合 (contact $\geq 50\%$) を encased (+) として IDRf 陽性とし、動脈管腔の半周未満しか腫瘍に取り囲まれていない場合は contact (+) として IDRf 陰性とする。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔がつぶれて同定できない場合 (no visible lumen) が encased (+) として IDRf 陽性であり、内腔が同定できる場合は、contact (+) として IDRf 陰性とする。
 (Brisse ら⁶⁾, 2011より抜粋)

6. 陽性率について

ヨーロッパの報告によれば、局所性神経芽腫のうち約 50% の症例において IDRf 陽性であった⁴⁾。わが国の施設内検討では、30% 弱の症例において IDRf 陽性であったが、これはマスキリング発見例を多く含んでいたためと考えられ、スクリーニング休止後のわが国においては、

ヨーロッパの報告に近い陽性率になると思われる⁵⁾。

II. 低中間リスク群における外科治療ガイドライン

低中間リスク群における外科治療のガイドラインを以下に示す。

1. 初期手術適応について

- (1) 術前画像評価（造影 CT または MRI）による IDRF を有しない症例
一期的手術を行う。
- (2) 術前画像評価（造影 CT または MRI）による IDRF を 1 つでも有する症例
生検のみとする。

※IDRF による初期手術適応は、原則的に限局性神経芽腫に対して用いられるものであり、stage 4/4S 症例の原発腫瘍の初期手術適応と手法については施設判断とする。

2. 一期的初期手術ガイドライン（限局性神経芽腫）

限局性神経芽腫（stage 3）に対して原発部位にかかわらず、IDRF が陰性であれば、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに一塊としての切除を目指す。IDRF 陰性でも術中の所見で、腫瘍を摘出するために臓器合併切除や主要血管の損傷を回避できない場合は、生検にとどめる。

(1) 副腎、後腹膜原発

① 肝、腎、脾、脾臓を温存して腫瘍を摘出する。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を施行し、腎温存に留意する。

(2) 縦隔（ダンベル型）

① 腫瘍は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。

② また、椎弓切除は原則的には行わない（後腹膜原発の場合も同様とする）。

③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常 72 時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

(3) 頸部

① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けて腫瘍の切除を行う。

(4) 仙骨前

① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷を避けて腫瘍の切除を行う。

② 神経根の温存に留意する。

(5) リンパ節の郭清

① 原則として系統的リンパ節郭清は行わず、臨

床病期決定のためのサンプリングのみを行う。

② 転移リンパ節と思われる 2.0 cm 以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で活動的な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

3. 生検ガイドライン

(1) 組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、安全性に十分配慮したうえで可能な限り十分量の組織の採取を行う。

(2) すなわち少なくとも 1 cm 角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。

(3) 生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでもよい。

(4) 腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる（白色部と赤色部）と判断される場合には、両者から生検を行う。

(5) 中心壊死している場合があるので、被膜直下の部をできるだけ鋭的に（腫瘍挫滅を避けるため）採取する。

(6) これらの作業は鏡視下で行える場合は、その侵襲度の軽減というメリットから鏡視下生検を考慮してもよいが、現時点では腹腔鏡下生検術は、推奨できる証拠がない。

4. Second look operation の適応とガイドラインについて

(1) 限局性神経芽腫（stage 3）に対して

所定の化学療法が終了し、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陽性、あるいは MIBG シンチ陽性の場合には second look operation の適応となる。ただし、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陰性かつ MIBG シンチ陰性の場合の second look operation の施行に関しては施設判断とする。診断時に IDRF 陽性であった症例は、たとえ化学療法後に IDRF が陰性となったとしても、外科的合併症について十分注意して second look operation を行うべきである。所定の化学療法が終了後に IDRF 陽性の場合、原則的には治療スケジュールにあるように second look operation の適応ではないが、外科合併症を十分考慮したうえで、施設の判断により経過観察を

行うか、または部分摘出の選択が可能。すなわち、所定の化学療法終了後の各施設判断による second look operation の施行の有無によって本研究の治療スケジュールに適合しているかどうかを判定されることはない。また second look operation の施行の有無にかかわらず、IDRF の有効性の評価もこの研究の目的の範囲であるので、化学療法後の IDRF 評価を CRF として報告する。

切除に関しては一期的初期手術と同じく、原発巣の摘出に関しては、原発部位にかかわらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。リンパ節郭清に関しても、一期的初期手術と同様であるが、2.0 cm 以上の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移のみられた部位のリンパ節サンプリングを行う。

(2) stage 4 症例の second look operation のガイドラインについて

stage 4 症例に関しての原発巣の second look operation に関しては、原則的に、高リスク群の外科療法ガイドラインに準ずることとする。

III. 手術報告書と手術関連合併症の調査

低リスク群における観察研究、中間リスク群における臨床試験のいずれにおいても、評価項目の1つに手術関連合併症の発生割合があることから手術関連合併症を含む手術報告書を提出していただくことになっている。適格・不適格を問わず、手術が施行された患者数(全治療例)を分母とし、「外科的切除に関連した有害事象/手術合併症」の記載にしたがって術中、術後早期、術後後期の合併症ごとに頻度を求める。術中合併症としては、術中出血/血管損傷/尿管損傷/そのほか(リドカイン中毎など)、術後合併症としては早期；肺合併症/術後出血/創感染/術後感染症/下痢/腸閉塞/腸重積/乳び腹水/乳び胸水/Horner 症候群/そのほか(胆嚢炎、膵炎、腸管穿孔など)、後期；癒着性

腸閉塞/腎萎縮/腎性高血圧/神経麻痺などの調査を行う。

おわりに

JNBSG におけるリスク分類は現在、Children's Oncology Group (COG) のリスク分類に基づいているが、今後、わが国における臨床研究を世界に向けて発信していくためには、現在も流動中の国際的なリスク分類である INRG staging を常に意識しながら、わが国の臨床研究を進めるべきである。そのような観点からも、INRG staging の基本骨格の一つである IRDF に基づいた JNBSG の低中間リスク群に対する臨床研究はもっとも期待すべき、また、発展させるべき研究であり、今後、神経芽腫の治療を行っている多くの施設の参加をお願いしたい。

文 献

- 1) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al : International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 6 : 1874-1881, 1988
- 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 : 1466-1477, 1993
- 3) 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, 2009
- 4) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, 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
- 5) 米田光宏, 西川正則, 上原秀一郎, 他 : 神経芽腫における IDRF の概念. *小児外科* 42 : 627-632, 2010
- 6) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al : Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors : Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011 (Epub ahead of print)

*

*

*

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

神経芽腫低リスク群・中間リスク群

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		

はじめに

小児がんの予後改善と合併症回避のためには、リスクに応じた治療戦略の確立が必須である。過去のわが国における多施設共同研究は、基盤整備が不足し、治療には医師の裁量が多々みられる不十分な内容であった。神経芽腫においては、年長児を対象とした高リスク群と乳児を対象とした低リスク群を中心とした治療法の開発が行われたが、いずれも新たな治療開発研究にいたる結果は得られなかった。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の発足に伴い、神経芽腫でのリスクに応じた治療法の開発研究が始まった。リスク分類は国際的に広く採用され、信頼性のある米国小児腫瘍グループ (COG) 分類を採用することとなった。

JNBSG 発足当初の JNBSG 参加 107 施設での患者発生数の実態を 2008 年に調査した。107 施設のうち 84 施設 (78.5%) から回答があった。2004 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの 4 年間

に 399 例の発生があり、その内訳は高・中間・低リスク各群がそれぞれ 206 例、62 例、121 例であった。年間平均発生総数は 100 例、高リスク 50.5 例、中間リスク 15.5 例、低リスク 30.3 例であった。この調査患者数が、今回のリスク別臨床研究の基礎データとなった。ご協力いただいた関係施設にはこの場を借りて感謝の意を表したい。

I. 低リスク観察研究

1. 背景

低リスク群の限局例の大部分は手術のみで治療が可能であり、摘出不能や残存腫瘍がある場合には化学療法が追加されることが一般的である。近年の海外の報告では、米国 CCG 3881 研究^{1,2)}とヨーロッパの LNESG 94.01 研究^{3,4)}では 3 年または 5 年生存率は、88~100% ときわめて良好であった。わが国の乳児神経芽腫プロトコール⁵⁾での限局性腫瘍の 5 年無病生存率は 94~99% と良好であった。一方で、ヨーロッパにおける LNESG 研究⁴⁾では 8.7%、ドイツの GPOH NB 97 研究⁶⁾では 19% に手術関連合併症を認めている。わが国の乳児神経芽腫プロトコールの成績では手術関連合併症は 8.3% に認められた。合併症のなかには、手術後死亡をはじめ腎萎縮、消化管閉塞、血栓症など重篤なものも存在していた。上記の現状から、低リスクに関しては手術合併症を減らし、良好な予後を維持した治療戦略の確立が必要となっている。

Tomoko Iehara Atsushi Kikuta Akira Kikuchi Tatsuro Tajiri
Akihiro Yoneda Kazuaki Tokiwa Toshihiro Muraji
Kimio Kanekawa Masayuki Kitamura Shigeki Yagyu
Akira Nakagawara Atsuko Nakazawa Hideto Takahashi
Tetsuya Takimoto Takashi Fukushima Michio Kaneko
Junichi Hara Hitoshi Ikeda

* 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学
〔〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル
梶井町 465〕

2. 対象

低リスク群の対象となる腫瘍は生物学的予後不良因子を有しない (MYCN 非増幅) 限局性腫瘍と stage 4S であり, COG 分類の低リスク腫瘍を対象とする。さらに COG 分類中間リスク群に分類されている MYCN 増幅がない 12 カ月未満の stage 3 の患者は, わが国における乳児神経芽腫の治療成績で 5 年無病生存率 93.9% と予後良好であった実績により, これらの症例も本低リスク研究の対象とした。したがって, 本低リスクの対象症例は下記のとおりとなる。

- stage 1 かつ日齢が 0 日以上年齢 18 歳未満, かつ MYCN 非増幅
- stage 2 A/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

3. 研究目的と計画

低リスク群の生存率は, わが国におけるマスキリーニング発見例や海外からの臨床発見例の報告でも 90~100% と予後良好である。したがって, 今後の治療開発の主眼は, 治療成績の向上を目指すことではなく, 治療軽減によって治療の副作用を減らしても, 良好な治療成績を維持できるかになる。これまで一定の基準で治療の副作用を評価した試験はほとんどなく, 比較検討も困難であった。以上のような実情をふまえて, 本研究ではこれまで施行されてきた手術摘出術および化学療法に加えて, image define risk factors (IDRF)⁷⁾ に基づく手術時期の決定を行うことで, 安全性と治療合併症の軽減をはかる。この方針によって, 現時点での治療成績と合併症の発症率を確認することを目的とする観察研究とした。

4. 期間と対象数

低リスク研究は観察研究であるため, 信頼区間の幅と登録期間を考慮して登録数を設定した。3 年累積生存率を 90~95%, 有害事象発生割合を 10~15% と見積もった場合の信頼区間の幅 (片側分) は, 登録期間の年数が経つにつれて, 次第に

減少するが, 4 年以降登録期間を延長しても信頼区間の減少幅はそれ以前に比べて小さくなる傾向にある。したがって, 登録期間を 3 年とし, 前述の調査より算出した 3 年間で症例集積可能な全 60 症例を登録数と設定した。

5. 治療指針

低リスクの基本的な治療法は手術摘出である。初回手術前の画像検査所見において, 手術リスク, つまり IDRF を判定し, IDRF 陰性であれば手術合併症は低いと予想して摘出術を行う。腫瘍が限局している症例での術後の化学療法は不要である。

一期的摘出術が不可能と判定された症例では, 低用量の化学療法 LI-A (ビンクリスチン・シクロホスファミド) または LI-B (ビンクリスチン・シクロホスファミド・ピラルビシン) を施行し, 3 コースごとに腫瘍の縮小を評価して摘出可能となった時点で, 二期的摘出術を行う。

限局例 IDRF 陰性: 全摘出術施行

IDRF 陽性 (摘出不能例): 3 コースごとの化学療法後に画像評価して摘出可能となれば全摘出術施行

Stage 4S 摘出可能例: 原発巣全摘後に代諾者の同意に基づき, 化学療法なしで転移巣の経過観察も可能であるが, 経過観察中に腫瘍の増大, 再燃を認める場合は化学療法を開始する。

摘出不能例: 3 コースごとの化学療法後に画像評価して摘出可能となれば全摘出術

6. 実施状況

2010 年 9 月より登録開始しており, 順次登録をいただいている。今後 IDRF 判定により, 合併症率の発現が抑えられ, 安全な治療法の確立ができるものと期待している。

II. 中間リスク群第 II 相臨床試験

中間リスク群は前述のわが国の調査結果でも明らかのように, 発生数が少ない。さらに, 限局性腫瘍と遠隔転移を有する腫瘍という, 非常に多様性のある腫瘍群が含まれるため, 標準治療とされるエビデンスのある治療法は確立されていない。

わが国においては, 過去の乳児神経芽腫プロトコール⁵⁾で stage 4 の乳児例が対象症例の一部に

相当し、これらの症例に対する、治療レジメンは存在したが、臨床試験としてのエビデンスにはいたっていない。海外の報告について限局性腫瘍と遠隔転移腫瘍に分けて述べる。

限局例は米国 CCG 3881⁸⁾ではエトポシドを含む 2-4 剤の抗がん剤を周期的に投与する治療法を 35 週間行い、腫瘍縮小後に手術摘出を行う。本治療法では、予後不良因子のない腫瘍群では 4 年無病生存率が 90~100%と予後良好であったが、1 歳以上の病理学的予後不良群では生存率 54%と治療成績は不良であった。フランス SFOP の報告⁹⁾でもエトポシドを含む 4 剤の抗がん剤を 12~15 週間投与し、手術摘出を行う。3 年無病生存率は 89%と良好であった。

遠隔転移例のある乳児例に対しては、米国では上記と同様の 36 週間の治療を行い、3 年無病生存率は 93%と良好であった¹⁰⁾。フランスの報告では、4 剤の化学療法を 4~6 コース行い、骨転移なしの症例では 5 年無病生存率が 90%と良好であったが、骨転移がある症例では 27%と不良であった¹¹⁾。一部の症例では大量治療が行われている。

12~18 カ月の遠隔転移例に対しては、米国では 4 剤の抗がん剤を用いた臨床試験が各種行われているが、生物学的特性などによって生存率は 67~92%と幅のある報告である。CCG 3891 研究では強化療法として大量治療と維持療法の無作為割り付けを行ったが、大量治療の有効性は示されていない¹²⁾。

わが国の乳児神経芽腫プロトコールでは、治療関連死亡はみられていないが、米国 CCG、フランス SFOP 研究では複数例の化学療法関連死亡や二次がんの発生が報告されている。

1. 対象

COG 分類で中間リスクと判定されたうちの下記の患者を、本臨床試験の対象とする。1 歳未満の stage 3 症例については、わが国の乳児神経芽腫に対する治療プロトコールの結果により、低リスク症例として扱う。stage 3 症例では、1 歳以上の MYCN 非増幅と 12~18 カ月の unfavorable histology を示す症例が含まれる。stage 4 症例では、1 歳未満の MYCN 非増幅と 12~18 カ月の予

後不良因子を持たない症例が含まれる。stage 4s 症例では、MYCN 非増幅であるが、なんらかの予後不良因子を持つ症例が含まれる。したがって、中間リスクの対象症例は下記のとおりとなり、限局性腫瘍と転移性腫瘍が混在した、非常に多種多様の腫瘍群からなる。

- stage 3 年齢 365 日以上, favorable histology, MYCN 非増幅
- stage 3 年齢 365 日以上 546 日以下, unfavorable histology, MYCN 非増幅
- stage 4 年齢 364 日以下, MYCN 非増幅
- stage 4 年齢 365 日以上 546 日以下, favorable histology, DNA index>1, MYCN 非増幅
- stage 4S 年齢 364 日以下, unfavorable histology, MYCN 非増幅群
- stage 4S 年齢 364 日以下, favorable histology, DNA index=1, MYCN 非増幅群

2. 研究目的と計画

中間リスクは前述のとおり、非常に多様な腫瘍群であり、これらの症例に対して、低用量の術前化学療法と手術前画像評価に基づく安全な手術時期の決定により、治療合併症の軽減と良好な予後を得ることを目的として、わが国での臨床試験を計画した。化学療法剤としては、二次がんの発症の可能性のあるエトポシドを使用せず、治療合併症を回避するため化学療法は反応性をみながら、段階的に強度を高めることとし、大量化学療法を併用しない治療計画とした。手術合併症のリスクを抑える目的で、手術前評価については IDRF に基づく手術時期の決定を行うこととした。臨床試験名称は「image defined risk factors (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」とした。

前述のとおり、中間リスク群に対する標準治療に関するエビデンスは得られていない。諸外国における中間リスク神経芽腫に対する臨床成績は現在 70%程度となっており、国際神経芽腫リスクグループ (INRG) では 5 年無増悪生存率 50~75%と設定している¹³⁾。また、中間リスク群腫瘍の発生数はわが国では年間 15 例程度と非常に少ないことが予想されるため、無作為割り付けの比較試

験は困難である。したがって、本研究は、中間リスク患者（限局群、遠隔群）について、3年累積無増悪生存率を探索的に推定し、過去の中間リスク群の閾値生存率70%と比較し、有効性と安全性を評価する。

3. 期間と対象数

過去の集積症例状況より、限局群10例/年、遠隔群5.5例/年と考えられる。

累積生存率85%、70%の差を有意水準5%、検出力80%でlogrank検定するためには、freedman式で32例必要となる。中間リスク患者全体で必要症例32例が集積した場合に先の集積状況から、限局群21例、遠隔群11例が見込まれる。しかし限局群、遠隔群の治療成績はわかっておらず、もし治療成績が大きく異なる場合、限局群と遠隔群と分けた治療方法を確立するためには、それぞれに検討する必要がある。

したがって、必要な症例数を64例以上とする。このとき限局群41例、遠隔群22例の登録が予想され、遠隔群の期待3年累積無増悪生存率85%の95%信頼区間は、(66.5%, 95.8%)となる。先の集積状況から登録期間を5年、観察期間を3年、研究期間を8年とする。

4. 治療指針

限局性腫瘍に対しては、寛解導入療法のビンクリスチン・シクロホスファミド・ピラルビシン(LI-B)またはビンクリスチン・シクロホスファミド・カルボプラチン(LI-C)を行い、レジメン3コースごとに手術摘出可能かの画像および腫瘍マーカーでの評価を行う。評価時の効果が不十分と判定された際には、治療強度を上げたレジメンビンクリスチン・シクロホスファミド・ピラルビシン・シスプラチン(LI-D)またはビンクリスチン・シクロホスファミド・ピラルビシン・シスプラチン(LI-E)に変更する。転移性腫瘍に対しては、寛解導入療法(LI-D)を行い、3コース終了以降に評価を行い、外科療法を施行する。その後術後の化学療法を計5コース、最高6コースとなるように追加施行する。

初回外科手術は生検術となり、生検ガイドラインにしたがって安全に施行されるべきである。化学療法後の評価でIDRFを参考に、安全な腫瘍摘

出術が可能と判断された場合はsecond look operationの適応とガイドラインにしたがい、腫瘍摘出術を施行する。

中間リスク群のstage 4症例の残存骨転移部に対する放射線療法の有効性については、統一した見解はない。本試験においては、乳児のstage 4症例について、最終化学療法後に転移残存がある時点で、本プロトコールはプロトコール中止とし、サルベージ治療としての放射線ガイドラインにしたがい放射線治療を行ってもよい。また、呼吸障害を伴うstage 4sの肝転移巣については放射線ガイドラインにしたがい、緊急照射の適応となる。

5. 実施状況

本臨床試験は2010年12月から登録を開始している。本臨床試験が中間リスク群に対する標準治療として確立できることを期待している。上記臨床研究に参加希望の施設は、JNBSGに参加のうえ、各臨床試験プロトコールを自施設で倫理審査通過後に登録開始が可能となる。

<JNBSG事務局>

筑波大学医学系棟 CREIL センター内
〒305-8575 つくば市天王台1-1-1
TEL・FAX 029-853-3326
E-mail: jnbsg@md.tsukuba.ac.jp

<低リスク研究事務局>

田尻達郎
九州大学病院小児外科
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
TEL 092-642-5573 FAX 092-642-5580
E-mail: taji@ped surg.med.kyushu-u.ac.jp

<中間リスク研究事務局>

家原知子
京都府立医科大学小児科
〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
TEL 075-251-5571 FAX 075-252-1399
E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

文 献

- 1) 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
- 2) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al : Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 18 : 477-486, 2000
- 3) Navarro S, Amann G, Beiske K, et al : Prognostic value of International Neuroblastoma Pathology Classification in localized resectable peripheral neuroblastic tumors : a histopathologic study of localized neuroblastoma Eruopean Study Group 94.01 Trial and Protocol. J Clin Oncol 24 : 695-699, 2006
- 4) Cecchetto G, Mosseri V, Bernardi B, 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
- 5) 家原知子 : 乳児神経芽腫統一治療プロトコルのこれまでと今後. 小児がん 41 : 35-38, 2004
- 6) Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, et al : Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients : Results of the GPOH NB97 trial. Pediatr Blood Cancer 50 : 965-969, 2008
- 7) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al : Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors : Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011 May 17. [Epub ahead of print]
- 8) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al : Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 16 : 1256-1264, 1998
- 9) Rubie H, Michon J, Plantatz D, et al : Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Br J Cancer 77 : 2310-2317, 1998
- 10) Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al : Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma : a prospective Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 18 : 1260-1268, 2000
- 11) Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al : Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions : results of the French society of pediatric oncology. Br J Cancer 83 : 973-979, 2000
- 12) Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al : Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 23 : 6474-6480, 2005
- 13) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system. J Clin Oncol 27 : 289-297, 2009

雑誌『小児外科』43巻9号(2011年9月号) 定価2,835円

特集 重症心身障がい児と小児外科

障がい児の外科—子どもに優しい外科医
 障がい児への投与熱量の検討
 障がい児の間接熱量測定による安静時エネルギー消費量
 空気嚥下症による腸捻転症
 障がい児の呑気症に対する新しい術式：食道胃離断・有望空腸による腹部食道瘻造設術
 障がい児(者)の消化管通過障害
 障がい児の急性腹症
 障がい児(者)で緊急手術を要した大腸病変
 誤嚥性肺炎に対する喉頭気管分離術
 当院における喉頭気管分離術後気管腕頭動脈瘻への治療戦略
 喉頭気管分離術による介護者のQOLの向上
 障がい児における噴門形成術とQOL

噴門形成術後の再発予防
 障がい児(者)の術後合併症
 障がい児における胃瘻の問題点
 大学病院における障がい児への外科的治療の取り組み
 専門病院における障がい児に対する外科的治療の取り組み
 総合病院における障がい児者に対する外科治療の取り組み
 こども病院における障がい児に対する外科的治療の取り組み
 地域医療における小児外科医の役割
 大阪府の場合：「医療的ケア」におけるかかわり
 宮城県の場合：障がい者に対する外科治療の現況
 東京都多摩地区の場合



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た¹⁾。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

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) IDRf 概要 (表3)

IDRF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 LNESG1 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IDRF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IDRF陰性のstage L1とIDRF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IDRFの検討

本邦の神経芽腫症例にIDRF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LNESSG1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、LNESSG1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陽性の場合は、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陽性の場合は、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再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⁴

西川正則¹、井上雅美²、中山雅弘³、窪田昭男⁴、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

我が国の小児固形がん診療施設の現状

小川 淳¹⁾, 新小田雄一²⁾, 川上 清³⁾, 河野 嘉文²⁾

要 旨

小児固形がん診療施設の実態把握を目的として全国の265診療科を対象にアンケート調査を行った。162診療科より回答があり123診療科で診療実績があった。欧米に比して人口あたり多数の施設で小児固形がん診療が行われていた。欧米の小児がんセンターと同程度の機能と診療実績をもつ施設が存在している一方、集学的治療体制の整わない多数の施設で小児固形がん診療が行われている実態が明らかになった。

Key Words: 小児固形がん診療施設, 小児がん検討会, トータルケア, 小児がん登録制度

I はじめに

欧米における小児がん患者の生存率は改善し、全体の80%近くに治癒が得られるとされている。本邦の正確な小児がん生存率のデータは存在しないが欧米と同様に改善傾向にあると考えられる。小児固形がんは希少疾患であり今後さらなる治療成績の向上および生存の質の向上のためには治療薬や治療法の開発のみならず全国的な診療体制の再構築が不可欠である。具体的には小児がん専門医制度、小児がん登録制度、臨床試験グループ、中央診断制度、長期フォロー体制等が上げられる。同時に実際に診療に当たる施設単位での診療体制充実も不可欠である。

小児がんの疾患特性及び患者が小児期・思春期にあることを考慮すると、小児固形がん診療には多職種で構成された医療チームによる集学的治療・トータルケアが必要とされる。そのため欧米では多くの施設要件を備えた小児がんセンターに対象患者を集約している。一方本邦の小児固形がん診療施設の現状は明らかではない。そこで小児がん診療施設の実態把握を目的にアンケート調査を行った。

II 方 法

1. 調査対象

小児外科は日本神経芽腫グループ(JNBSG)参加施設及び全国の大学病院の51診療科そして小児科系はJNBSG参加施設及び日本小児血液学会疾患登録施設リスト等を参考にした214科の計265科にアンケートを送付した(平成20年7月14日付け)。大学病院等47施設に対しては小児科系と小児外科の2診療科にアンケートを送付した。回答には施設名の記載を求めなかった。8月末までの返送分を解析対象とした。回答は162科(61%)から得られた(表1-1)。このうち過去3年間に小児固形がんの新規患者が確認されなかった39科を除く123科を解析対象とした(表1-2)。

2. 調査項目

背景情報として、診療科(病院)の所在地域、設立主体、病院機能、診療科の標榜名、病床数、過去3年間の年間新規発症患者数(新患数)、医師数などを尋ねた。次に著者らが考案した暫定的施設要件(表2)の充足について回答を求めた(表3)。さらに均てん化・集約化の必要性と施設要件の妥当性について尋ね、自由意見の記入を求めた。

1) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科

2) 鹿児島大学小児科

3) 鹿児島市立病院小児科

表 1-1 病院機能別アンケート回答率・診療内容

	投函数	回答数 (回答率%)	診療科内訳			診療内容(診療科数)			
			小児科系	小児外科	無回答	固形がん のみ	造血管腫瘍 のみ	固形がん・ 造血管腫瘍	診療実績 無し
一般病院	107	45(42%)	44	11	0	2	10	27	6
大学病院	130	85(65%)	68	7	0	7	4	65	9
小児病院	22	18(82%)	14	4	0	3	1	12	2
がんセンター	6	3(50%)	3	0	0	0	1	2	0
無回答		11	9	1	1	0	2	5	4
計	265	162(61%)	138	23	1	12*	18	111*	21

*: 小児固形がん診療 123 科

表 1-2 小児固形がん診療 123 科の背景

診療科	小児科系(102科), 小児外科(21科) 無記入(1科)
所在地域	北海道(9科), 東北地区(7科) 関東甲信越地区(東京を除く)(23科) 東京地区(13科), 北陸地区(3科) 中部東海(12科), 近畿地区(27科) 中国地区(10科), 四国地区(7科) 九州沖縄地区(12科)
病院機能	一般病院(28科), 大学病院(72科) 小児病院(15科), がんセンター(2科) 無回答(6科)
平均病床数*	39床
平均医師数†	7.1人

*: 診療科全体の病床数

†: 診療科全体の医師数

表 2 小児がんの診療に当たる医療機関が満たすべき要件(暫定)

1. 小児科と小児外科の連携がとられている。(定期的な tumor board が開かれている.)
2. 症例により臨床各科(整形外科, 脳外科, 耳鼻科, 泌尿器科, 眼科, 放射線科など)との連携が容易に出来る。また小児腎臓専門医, 小児循環器専門医などとの連携が可能である。
3. 放射線診断・治療部門, 病理部門に小児がん担当者がいる。
4. 放射線治療・診断, 病理・遺伝子診断について院外にもコンサルテーションシステムを持っている。
5. 臨床試験や治験に積極的に参加するまたその体制がある。
6. 小児がん登録を確実に行う。
7. 小児がん専門医が診療に従事している。小児がん専門医の研修指導体制が整備されている。
8. 長期フォローの体制が整備されている。
9. 院内学級・保育, 宿泊施設など患者さんの QOL に関わる体制が整備されている。

3. 解析

各設問の単純集計・クロス集計を行った。また施設要件について 35 項目の点数化を行った(表 3, 表 4)。小児がん検討会開催と小児科・小児外科

の協力診療体制を 5 点, 他の項目は 1 点で合計 43 点満点とした。また以下の項目について重点的に解析した。

- a 小児固形がんの平均年間新患数により A 群: ≤5 例, B 群: 5 例 < かつ ≤10 例, C 群: 10 例 < に 3 分類し各々の診療科数, 合計年間新規患者入院数, 平均施設点数, 医師数, 病床数および機能別病院数を算定した。
- b 各要件単位の平均施設点数を算出し, 各群間で比較した。
- c 地域別の特性を明らかにするために総施設得点(43 点)の約 8 割に当たる 35 点以上を獲得した診療科を小児がん診療体制が充足しているとしてその割合を地域別に算出した。また各群の診療科の割合を地域別に算出した。
- d 集約化と均てん化の可否について集計した。自由意見を要約した。

III 結果

1. 施設背景

病院機能別回答率に大きな差はなく調査対象に著しい偏りはなかった。(表 1-1)

2. 結果 a

A 群が 68 科(55%)で新患数の合計は 136 人となり全体の 19%であった。B 群は 35 科(29%)で新患数の合計は 237 人であり全体の 32%であった。一方 C 群は 20 科(16%)で新規患者の 49%に当たる 363 名の診療に当たっていた(表 5)。各診療科の施設点数は 31 点を最頻値として正規分布様の結果が得られた。診療体制と新患数の関係は A 群 68 科の平均点数が 25.5 点, B 群 35 科が