

神経芽腫

檜山 英三¹⁾, 家原 知子²⁾, 金子 道夫³⁾

1 はじめに

神経芽細胞腫は、神経提由来の腫瘍で、小児固形悪性腫瘍の中では多い腫瘍の一つである。また、この腫瘍は、小児がんの中でも腫瘍特性が最も多様性を示すがんとして知られ、その治療は、リスク分類に従って選択されるのが一般的である。診断は病理で神経芽腫と確定するか、尿中の vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA) の上昇と骨髄で神経芽腫を示唆する細胞塊を検出することによってなされる。治療方針決定には、正確な病理診断と生物学的特性によるリスク分類が必要で、手術的摘出または生検での腫瘍の解析が必須となる。リスク分類は、診断時年齢、組織分類（嶋田分類, INPC 分類: International Neuroblastoma Pathology Classification）¹⁻³⁾, 病期 (INSS 分類: International Neuroblastoma Staging System), *MYCN* 遺伝子増幅, 腫瘍細胞の染色体数 (Ploidy), 等の分子生物学的因子を組合わせて判定する。通常では、高リスク群, 中等度リスク群, 低リスク群に分類して、治療方針を決定する。こうした状況で、手術不能の進行がんは、生検後にリスク判定を行い、それに応じた化学療法を行い、そののちに摘出術を行う。

2 組織学的分類

神経芽腫群腫瘍の組織分類は、従来の日本小児外科学会悪性腫瘍分類では、良性の神経節腫と、悪性は神経節細胞の混在の有無による神経節芽腫

と神経芽腫に分類し、前者は高分化型, 混在型, 低分化型に、後者は花冠細繊維型と円形細胞型に亜分類していた。嶋田らは、年齢によって分化傾向を示すことに着目し、年齢因子を加味した病理所見からのリスク分類として嶋田分類を提唱した。この考え方がベースとなり、今は、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) System が提唱されており、これに基づいて分類する (表1) ¹⁻⁴⁾。

3 病期分類とリスク分類

病期は、従来、Evans の分類 ⁵⁾ に従い、I, II, III, IV 期と IV-S 期に分類されていたが、本邦の日本小児外科学会悪性腫瘍分類 ⁶⁾ では病期 IV 期を IV-A 期と IV-B 期 (IV-S 期と同じ転移部位であるが、原発巣が進行しているもの) に分けていた。最近では、手術による切除範囲を加味した INSS 分類 ^{7, 8)} で分類されることが多い。

リスク分類は、表3に示した様に、診断時年齢, 病期 (INSS 分類: International Neuroblastoma Staging System), 組織分類 (嶋田分類, INPC 分類: International Neuroblastoma Pathology Classification) ¹⁻³⁾, *MYCN* 遺伝子増幅, 腫瘍細胞の染色体数 (Ploidy), 等の因子を組合わせて判定する ⁹⁾。通常では、高リスク群, 中等度リスク群, 低リスク群に分類するのが一般的であるが、表4に示した一番染色体短腕 (1 p) 欠失, 17 番染色体長腕増加, Trk A 発現などのマーカーで3群 (タイプ1から3) に分けられている腫瘍特性からみたサブセット分類を参考に決定する ¹⁰⁻¹²⁾。

4 治療法の概要

低リスク症例の治療は、ほとんどの症例は外科

1) 広島大学小児外科, 2) 京都府立医科大学小児科,
3) 筑波大学小児外科

的摘出のみであるが、一部の症例に 6-12 週の化学療法を付加する。脊髄の圧迫症状、病期 4S で肝腫大のために呼吸障害がある症例などである。薬剤毒性を起こさないように各薬剤の投与総量を最小限にする。中等度リスク群では、外科切除後に 12-72 週の化学療法を行うのが原則である。腹部の神経芽細胞腫で腎臓を巻き込んだ症例に対して、化学療法前に腎臓合併切除は行うべきでない¹⁰⁾。(エビデンスのレベル: III, 勧告のグレー

ド: B)。高リスク群では、大量の cisplatin や ifosfamide などを用いた大量多剤併用化学療法を行い、その後に外科切除を行い、さらにその後に全身照射、造血幹細胞移植などの治療法を組合わせた化学療法を行う。放射線療法はこうした化学療法前、施行中、終了後に組合わせる。終了後、分化誘導療法を行うことがある¹⁵⁾。一部では、大量化学療法、放射線療法を施行し、最後に局所療法として手術を行うことが試みられているが、治

表 1 International Neuroblastoma Pathology Classification (Shimada System) ^{1), 2)}.

以下の 4 グループとそれぞれの亜分類に分ける	
1. Neuroblastoma (Schwannian, stroma-poor)	
a. Undifferentiated	
b. Poorly differentiated	
c. Differentiating	
2. Ganglioneuroblastoma, Intermixed (Schwannian stroma-rich, GNB stroma-rich, mature Schwannian cell > 50%)	
3. Ganglioneuroma (stromal dominant)	
a. Maturing (scattered neuroblasts, not in nests)	
b. Mature ganglio-neuromatous tumour with a few randomly dispersed immature neuroblasts. No distinct nests of neuroblasts are found.	
4. Ganglioneuroblastoma, Nodular	
Unfavorable histology group は以下のように定義する:	
1. All undifferentiated neuroblastomas	
2. All nodular ganglioneuroblastomas	
3. All neuroblastomas in patients older than 5 yrs of age	
4. Poorly differentiated / differentiated neuroblastomas with high MKI in patients less than 1.5 yrs	
5. Poorly differentiated neuroblastomas with low MKI or differentiated neuroblastomas with high/ intermediate MKI's in patients 1.5-5 yrs	

表 2 INSS 病期分類^{7), 8)}

Stage 1	原発部位に限局した腫瘍: 肉眼的完全切除で、組織学的腫瘍残存は問わない。ただし、腫瘍に接して切除されたリンパ節は転移があってもよい。
Stage 2A	限局性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除; 組織学的に腫瘍に接していない同側のリンパ節転移を認めない。
Stage 2B	限局性の腫瘍で完全または不完全切除。同即の腫瘍に接していないリンパ節転移あり。組織学的に対側のリンパ節転移を認めない。
Stage 3	切除不能の片側性腫瘍が正中線を越えたもの (局所リンパ節転移はありまたはなし)。または片側性腫瘍で対側の局所リンパ節転移があるもの。
Stage 4	原発腫瘍の進展範囲に問わず、遠隔リンパ節、骨、骨髓、肝、皮膚、さらに/または他の臓器に進展するもの (stage 4S を除く)
Stage 4S	限局性の原発腫瘍 (stage 1, 2A, 2B) で、転移部位が皮膚、肝、骨髓にとどまるもの。ただし、年齢は 1 歳未満。 骨髓転移は浸潤腫瘍細胞が有核細胞の 10% 未満。

療成績は明らかでない。(エビデンスのレベル：IV，勧告のグレード：D)

放射線療法は，化学療法に反応せず生命危機あるいは臓器障害をきたす症状がある時，中等度リスク群で化学療法と手術にて治療が不十分の時，および高リスク群に施行する．高リスク群では，全摘後の局所照射が行われる場合もある．

脊髄圧迫症状で緊急の対処を要する場合，化学療法，放射線療法，椎弓切除術がある．椎弓切除術は側彎という晩期障害をきたす．脊髄圧迫症状が出現して72時間以上を経ると非可逆性の神経障害を残すので，緊急椎弓切除は72時間以内症例に限定される．低リスク群あるいは中等度リスク群では，晩期障害が少ない化学療法が選択され

表3 神経芽細胞腫のリスク分類⁹⁾

INSS 病期分類	診断時年齢*	MYCN 増幅	INPC 病理分類	DNA ploidy	リスク分類
1	—	—	—	—	低
2 A / 2 B	1才未満	—	—	—	低
		なし	—	—	低
		あり	favorable	—	
		あり	unfavorable	—	
3	1才未満	なし	—	—	中等度
		あり	—	—	高
	1才以上	なし	favorable	—	中等度
		なし	unfavorable	—	高
		あり	—	—	高
		あり	—	—	高
4	1才未満	なし	—	—	中等度
		あり	—	—	高
	1才以上	問わない	—	—	高
4 S	1才未満	なし	favorable	hyperdiploid	低
			—	diploid	中等度
			unfavorable	—	中等度
		あり	—	—	高

* 診断時年齢においても，1才半で分けるべきであるとの報告¹⁰⁾もある．

—：結果を問わない項目

表4 神経芽細胞腫の生物学的因子によるサブセット分類¹¹⁻¹³⁾

生物学的因子	タイプ1 (低悪性度)	タイプ2 (悪性度中等度)	タイプ3 (高悪性度)
MYCN 増幅	なし	なし	あり
核型	hyperdiploid near-triploid	near-diploid near-tetraploid	near-diploid near-tetraploid
1p 欠失	稀	少数	あり
17q 増加	稀	あり	あり
Trk A 発現	高発現	低発現／なし	低発現／なし
Ha-ras 発現	高発現	低発現／なし	低発現／なし
テロメラーゼ	低発現／なし	低発現	高発現
年齢	通常1才未満	通常1才以上	1 5才
INSS 病期分類	1, 2, 4 S	3, 4	3, 4
無病3年生存	90%以上	30-50%	20%以下

ることがある。

マスキリーニングで発見された乳児例などでは、手術による合併症を避ける目的で、外科的な処置による確定的な組織診断なく経過観察される場合がある^{16, 17)}。米国では、周産期の Evans の病期分類 I でこのような試みがなされている。

(エビデンスのレベル: IV, 勧告のグレード: D)

5 化学療法ガイドライン

A) 低リスク神経芽腫

外科的に全摘できた低リスク症例に対する化学療法:

低リスク群の治癒(長期生存)率は90%以上であることから¹⁸⁻²²⁾、外科的摘出術のみにて経過観察する^{18, 20-22)}。(エビデンスのレベル: I, 勧告のグレード: A)

外科的に全摘できた低リスク症例で、化学療法施行による有意な成績向上が得られた報告はない。以下の症例が対象となる。

1) INSS 2 の低リスク腫瘍で50%以上の腫瘍が残存した症例

2) INSS 2 の低リスク腫瘍で、術後なお生命危機や臓器障害をきたすおそれがある症例。臓器障害には呼吸障害、腎障害、脊髄圧迫症状、消化管閉塞、尿路閉塞や凝固障害などがある^{23, 24)}。

(エビデンスのレベル: III, 勧告のグレード: B)

化学療法の期間は6-24週間, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine を副作用予防のため比較的低濃度で使用する。vincristine と cyclophosphamide を一週毎に投与して、3クール後の効果を判定し、必要な場合さらに3クールを追加する。Carboplatin または cyclophosphamide または cyclophosphamide と doxorubicin 1 回と etoposide を 3 回 / 3 日間, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin を各 1 回のレジメンを 3 週ごと 6-24 週行う。

化学療法が奏功しない症例には放射線療法を併用する場合もある²⁵⁾。これらの薬剤を低リスク腫瘍に使用した群と使用しない群での長期生存率の

有意差は得られていない²⁶⁾。(エビデンスのレベル: IV, 勧告のグレード: D)

病期 4 S の症例の治療は、臨床症状によって異なる。このタイプの腫瘍は臨床的に安定していれば治療は不要である。生後 2-3 ヶ月未満児に多い巨大な肝腫大による心肺や大血管の圧迫などの合併症は治療対象となる²⁵⁻²⁷⁾。80 例の病期 4 S 症例の長期生存率は、保存的治療例が 100%であったのに対し、低用量の化学療法を受けた症例は 81%であった。原発巣の切除は治癒(長期生存)率の改善につながらない。(エビデンスのレベル: II・勧告のグレード: B)²²⁾。

B) 中等度リスク群の化学療法

中等度リスク群の化学療法の対象は

1) 1 歳未満の *MYCN* 遺伝子増幅がない INSS3・4 期の症例

2) 1 歳以上で *MYCN* 遺伝子増幅がなく INSS3 期で INPC (嶋田) 分類 favorable type の症例、

3) 1 歳未満の INSS4S 期で *MYCN* 遺伝子増幅がなく、INPC (嶋田) 分類 unfavorable type か diploid 核型など予後不良因子を持つ症例である。

薬剤の組み合わせとコースは、cyclophosphamide, vincristine, pirarubicin, cisplatin (持続静注) を組み合わせた 5 日間のレジメンと cyclophosphamide と DTIC からなる 5 日間のレジメンを組みあわせて 4 週毎に 52-76 週まで行う。

INSS3 症例の化学療法は欧米では cyclophosphamide, etoposide, doxorubicin, cisplatin を組み合わせたレジメンを 3-4 週ごとに行い、18 週で手術を行った後、化学療法、放射線療法施行し、維持療法として cyclophosphamide; doxorubicin, cisplatin + etoposide を交互に 4 回繰り返し、最後に残存腫瘍の手術を行うプロトコールと、先の 4 剤を 4 週ごとに行い、12 週で骨髄を採取し、17 週で手術、化学療法と放射線療法後に自家骨髄移植を行うプロトコールが用いられている。移植後は維持療法を行うが、13 シスレチノイン酸による分化誘導療法を組み合わせることもある¹⁸⁾。

また、最近では, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide を組み合わせてたレジメンも試みられている。予後不良因子を有する症例では、各薬剤の投与量と投与回数を増量させる。治療期間については、favorable type では12週、unfavorable type では24週行う。1才未満でMYCN遺伝子増幅がないINSS4期の症例は中等度リスク群であるが、favorable histologyでtriploidであれば、化学療法は12週、それ以外は24週とする。favorable typeの中等度リスク群における放射線療法は、腫瘍によって生命または臓器が侵される場合に限り施行する。unfavorable typeにおける放射線療法は、24週の化学療法後や、second look手術後の遺残腫瘍に対して行う。

治療成績は概して、50-70%の長期生存が期待できるが、1歳未満の方が治療成績が良い傾向にある²⁸⁻³¹⁾。(エビデンスのレベル:III, 勧告のグレード:B) 嶋田分類やINPC分類でunfavorable typeであったり、MYCN遺伝子が増幅している症例の長期生存は50%と悪い^{18, 22, 32)} (エビデンスのレベル:II, 勧告のグレード:A)。特に、INSS4期症例の長期生存率は、診断時年齢に大きく左右される。1才未満の症例は長期生存が期待できるが、その期待率は生物学的特性により異なり、MYCN遺伝子が増幅のない症例の治療率は90%以上であるのに対し、MYCN増幅例は10%前後と不良である³³⁾ (エビデンスのレベル:II, 勧告のグレード:A)。米国で乳児神経芽腫の切除不能例または遠隔転移例を核DNA量からdiploidとhyperdiploidの二群に分けて治療し、前者の3年生存率は55%に対し、後者は治療を減弱したにも関わらず94%であり、予後因子による層別化の必要性を示した。(エビデンスのレベル:III, 勧告のグレード:C) さらに、マスキング発見例では、1歳未満のMYCN遺伝子増幅がないINSS3期症例は、化学療法を施行しない群と施行した群で長期生存率に差がないとの報告がある³³⁻³⁴⁾ (エビデンスのレベル:IV, 勧告のグレード:C)

薬剤毒性予防のため、それぞれの薬剤の総投与

量を低く保つことが肝要である。実際には、先に示したstage IIIの神経芽腫患児に対する大量化学療法+骨髄移植では、228人中治療毒性は、重篤な腎障害、心筋障害、聴力障害などは、5%以下で、4人が治療関連死したが、全員1歳以上で2人は原疾患の増悪によるものであった⁷⁾。また、110人の転移性乳児神経芽腫患児のスタディでは、死亡した16人中13人が原疾患の再発で死亡し²³⁾、治療毒性は、さほど高くない。(エビデンスのレベル:III, 勧告のグレード:C)

C) 高リスク群の化学療法

高リスク群の化学療法の対象は

- 1) INSS1期または2A/2B期でMYCN増幅症例
- 2) 1才未満のINSS3/4期でMYCN増幅例
- 3) 1才以上のINSS3期で嶋田unfavorable histology, MYCN増幅のいずれか一方を有する症例
- 4) 1才以上のINSS4期例、1才未満でINSS4S期かつMYCN増幅のある症例³⁵⁾

標準的な化学療法は、cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, トポイソメラーゼII阻害剤が34-45%の奏効率を示したとの報告³⁶⁾などから、これらの薬剤が併用療法の基軸となっている。実際には、cisplatin, またはcarboplatinを中心に、cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, doxorubicin (または類似薬剤), etoposide (または類似薬剤)などを様々な用量で組合わせたレジメンが用いられ、4剤以上を併用した4-5日程度のレジメンの寛解導入率は76-93%である^{38, 39)}。これらのレジメンは4週ごとに繰り返され、2-5クール後に化学療法に反応した後に、原発巣をsecond look手術で切除し、その後に大量化学療法と自家幹細胞移植(骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植)を行う。大量化学療法は、melphalan, etoposide, carboplatinの組合わせによるHiMECレジメンが主流である。自家骨髄移植を施行した群と化学療法のための治療群の2群のランダム比較試験で、自家骨髄移植例での長期生存率の向上が得られている^{7, 40)}。しかし、これらのスタディで全身放射線照射(TBI)併用と併用しな

いレジメンが使用されており、TBIの有用性やリスクについてのエビデンスは示されていない。最近では、TBIを用いないレジメンの自家移植の有効性が示唆されている。また、自家移植にパージングした骨髄を用いた方が良いかどうかの結論は得られていない。原発巣の完全摘除ができなかった症例では原発部位への放射線療法を考慮する。転移巣への放射線療法は症例により決定すべきである⁴¹⁾。(エビデンスのレベル:IV, 勧告のグレード:D) 自家移植から回復後に、13-シスレチノイン酸の経口投与を6ヶ月間行うこともある。自家幹細胞移植後に13-シスレチノイン酸の経口投与を6ヶ月間投与の有効性が報告されている⁷⁾(エビデンスのレベル:II, 勧告のグレード:B)

本邦では、cisplatin, cyclophosphamide, vincristine, pirarubicinの5日間のレジメンを中心に、cyclophosphamideとDTIC, cyclophosphamideとpirarubicinとcarboplatin, ifosfamideとetoposideの3レジメンを組み合わせたプロトコルで治療し、MYCN増幅例にはそれ以外と異なる高用量のレジメンを使用してきた。その結果、MYCN遺伝子の増幅のない例の5年生存率は34.4%に対し、MYCN増幅例は33.3%であり³⁸⁾、臨床評価を得ている。同様にMYCN増幅を伴った症例がMYCN増幅のない症例に比べ予後不良と考えられていたが^{41, 42)}、高用量の化学療法で差がないとの報告もある。⁴³⁾(エビデンスのレベル:IV, 勧告のグレード:D)

一般の治療成績として、高リスク群の症例の長期生存率は10-40%で、強力な治療を行っても晩期再発や治療終了後5年以上での死亡例も報告されている^{44, 45)}。(エビデンスのレベル:II, 勧告のグレード:A)

高用量化学療法に自家骨髄移植を施行した群と3クール of 地固め療法を追加した群の比較では、大量化学療法+移植群で3年無病生存率(EFS)は34.4%と化学療法群の22.4%よりも有意に高い。さらに、その後に6ヶ月の13-シスレチノイン酸投与を追加した症例の3年EFSはより良好であった^{7, 46)}。(エビデンスのレベル:II, 勧告のグレード:B)

転移を伴う高リスク群の症例に対し診断時に完全な外科切除を行うことの利点は明確にされていない^{34, 47)}。(エビデンスのレベル:IV, 勧告のグレード:C)

診断時の原発巣の完全摘除が長期生存率を改善したとの報告があるが、広範切除よりも切除率を左右している腫瘍の特性に依存した結果とも考えられる⁴⁸⁻⁵²⁾。(エビデンスのレベル:IV・勧告のグレード:D)

高リスク群で中心薬剤となるCisplatinでは、消化器症状(悪心・嘔吐, 食欲不振等)がほとんど全例に起こる。また、急性腎不全等の腎障害、骨髄機能抑制、ショック(アナフィラキシー様症状)、聴力低下、難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、うっ血性心不全、まれに溶血性貧血、血栓性微小血管症、心筋梗塞、精神症状、肝障害が現れることがある。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行う。Cyclophosphamideは用量依存性に抗腫瘍効果が得られるが、大量使用時の副作用として出血性膀胱炎が知られており、その発症予防のためにメスナの使用が一般的である。さらに、腎毒性、性腺機能障害についても注意が必要である。また、Doxorubicinに特徴的である心毒性は5-10%程度の患者に出現しているが、患者に対する総投与量を最大500mg/m²に限定することにより、ある程度回避しうるものと期待できる。ただし、この心毒性は若年患者にはより高頻度に出現するというデータがある⁵³⁾ため、特に乳児患者においては総投与量をさらに減じて考慮するべきであると考えられる。また、胸部や腹部に放射線治療を受けた患者も心毒性のリスクが高いため、同様の考慮が必要である。Etoposideを含む併用化学療法による重大な晩期障害として、二次がん特に二次性白血病と骨髄異形成症候群がある。本腫瘍の化学療法は、併用療法で使用するために、骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があるが、G-CSF製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで対処が可能である。

また、高リスク神経芽腫に対する化学療法とし

て、大量化学療法＋骨髄移植療法が行われ、大量化学療法＋移植群の3年無病生存率が化学療法群よりも高かったが、血液学的な治療毒性は、初期治療中にgrade3, 4を71%に認めた。治療関連死は移植群と化学療法群では6%と3%で有意な差は認めなかった⁴⁾。一方、同様の治療方針であり、転移性神経芽腫に大量化学療法と自家造血幹細胞移植が行われ、7年の無増悪生存率は29%で、造血幹細胞移植を受けた患者29例中の毒性死亡は4名(13%)、全てが造血幹細胞移植の時期に発生しており、骨髄移植による副作用の有無については結論が出ていない³⁷⁾。(エビデンスのレベル：III、勧告のグレード：D)

現在、GM-CSFとモノクローナル抗体療法、¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) によるターゲット放射線療法、複数回の幹細胞移植を伴う大量化学療法、幹細胞移植前の¹³¹I-MIBG療法などが試みられている^{54,61)}。また、¹³¹Iでラベルした神経芽腫細胞に対する抗体(抗GD2抗体)療法を導入したプロトコールも進行中で、観察期間の中央値が19ヶ月ながら24例中18例が非進行で生存中である⁶²⁾。(エビデンスのレベル：IV、勧告のグレード：D)

D) 再発神経芽細胞腫(セカンドライン)の治療

再発或いは進行神経芽細胞腫の長期生存率とそれらの対する治療は、診断時の病期、再発時の腫瘍特性、再発部位とその程度、初期治療等多くの因子によって異なる。広範な再発時には、さらに集中的な治療を行っても通常予後不良である^{63, 64)}。一部に、再手術が奏功する症例がある。cyclophosphamideとtopotecanの併用療法⁵⁰⁾やirinotecanの投与が再発例に試みられている⁶⁵⁻⁶⁹⁾。

低リスク群腫瘍の治療後の再発腫瘍に対しては、外科的切除が可能であれば切除し、その後同様の化学療法レジメンを12週、残存する場合、あるいは転移巣がみられた場合は24週行うことが試されているが、まだその有効性は検証されていない。

中枢神経系への浸潤が5-10%に認められる。稀に脳髄膜転移、脳内転移がみられる。神経学的症状の改善には早期発見と治療が肝要である^{70, 71)}。

(エビデンスのレベル：III・勧告のグレード：B)

低リスク腫瘍として治療された症例の再発例は、中等量のcisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposideによる化学療法を行う。副作用防止のため、各薬剤の総投与量は低く抑えるべきである。年長児で嶋田のunfavorable histologyあるいはMYCN増幅を伴って再発した症例は、高リスク群に準じて治療を行う。

転移再発症例のうち、診断時がINSS1, 2, または4Sで、1才以下での再発であれば、腫瘍の特性に準じて治療を行う。明らかに予後良好な特性で、4S症例の転移部位で、3ヶ月以内の再発は経過観察とする²⁵⁾。(エビデンスのレベル：III・勧告のグレード：B)

3ヶ月以後の再発あるいは4Sの転移部位以外の転移では、原発巣を可能な限り切除し、12-24週の化学療法を行う³⁴⁾。(エビデンスのレベル：III、勧告のグレード：B)

INPC(嶋田)分類のunfavorable histologyあるいはdiploid核型が再発、転移巣に認められれば24週の化学療法を行う⁷²⁾。(エビデンスのレベル：III、勧告のグレード：C)

中等度リスク症例として治療した患者の局所再発では、化学療法終了後3ヶ月以上経て、表1, 2に示した様な各因子で予後良好特性を示す再発巣は外科的に切除する。完全に切除できなかった時は、さらに12週の化学療法を追加する。化学療法はcisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposideを使用し、各薬剤の総投与量は副作用予防のため低く維持すべきである。

転移再発のうち、化学療法終了後3ヶ月以内の再発、あるいは予後不良特性を有している場合は高リスク群に準じた治療を選択する。しばしば、ifosfamideと高用量cisplatin併用が用いられる。幹細胞移植や13-シスレチノイン酸の化学療法後の投与は生存期間を改善させる可能性がある¹⁸⁾。

高リスク症例の再発は極めて難治であり、予後不良である⁵⁴⁾。新薬の治験等の考慮も必要かもしれない。

E) 終わりに

小児悪性腫瘍の化学療法においては、長期無病生存を期待しうる高い有効性を期待できるが故に、成人の化学療法に比較してより強力に行われる傾向にある。このため、予想しうる副作用に十分な支持療法を行ったとしても、重篤な出血や敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避出来ない場合があり、合併症死に至る症例が少数ながら存在する。よって、本剤を用いた併用療法を行う場合においては小児悪性腫瘍に対するがん化学療法を熟知している専門的な小児腫瘍専門医師が使用する、もしくは専門医師の監督下において使用されるべきである。

文 献

- 1) Shimada, H, Ambros, IM, Dehner, LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86: 364-372, 1999.
- 2) 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: 2451-2461, 2001.
- 3) Chatten, J, Shimada, H, Sather, HN, et al. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *Hum Pathol*, 19: 1187-1198, 1988.
- 4) 秦順一：神経芽腫国際分類 I N P C について。小児がん 41:11-14, 2004.
- 5) Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's Cancer Study Group A. *Cancer*, 27:374-378, 1971.
- 6) Nagahara N, Ohkawa H, Suzuki H, et al. Staging for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 8:179, 1990 (letter)
- 7) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A. et al. Revision of the International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol*, 8:1466-1479, 1993
- 8) 金子道夫：神経芽腫の国際病期分類 International Neuroblastoma Staging System (INSS). 日本小児外科学会雑誌, 33:17-23, 1997.
- 9) Castleberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 33:1430-1437, 1997
- 10) London WB, Castleberry RP, Look TA, et al. Evidence for an age cut-off higher than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group (COG). *Advanced in Neuroblastoma* 11:52, 2004
- 11) Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature Rev Cancer*, 3:203-16, 2003
- 12) Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 19:93-101, 1997.
- 13) Hiyama E, Hiyama K, Ohtsu K, et al. Telomerase activity in neuroblastoma: is it a prognostic indicator of clinical behaviour? *Eur J Cancer*. 33:1932-1936, 1997.
- 14) Shamberger, RC, Smith, EI, Joshi, VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 33: 161-164, 1998.
- 15) Matthay, KK, Villablanca, JG, Seeger, RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*, 341: 1165-1173, 1999.
- 16) Nishihira, H, Toyoda, Y, Tanaka, Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18: 3012-3017, 2000.
- 17) Yoneda, A, Oue, T, Imura, K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol*, 36: 160-162, 2001.
- 18) 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.
- 19) Hayes, FA, Green, A, Hustu, HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node

- metastases. *J Pediatr*, 102:59-62, 1983.
- 20) Evans, AR, Brand, W, de Lorimier, A, et al. Results in children with local and regional neuroblastoma managed with and without vincristine, cyclophosphamide, and imidazole-carboxamide. A report from the Children's Cancer Study Group. *Am J Clin Oncol*, 7: 3-7, 1984.
 - 21) Alvarado, CS, London, WB, Look, AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 22: 197-205, 2000.
 - 22) 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.
 - 23) Katzenstein, HM, Bowman, LC, Brodeur, GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D (S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 16: 2007-2017, 1998.
 - 24) Plantaz, D, Rubie, H, Michon, J, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients—results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*, 78: 311-319, 1996.
 - 25) 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.
 - 26) Guglielmi, M, De Bernardi, B, Rizzo, A, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol*, 14: 1537-1544, 1996.
 - 27) Hsu, LL, Evans, AE, and D'Angio, GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol*, 27: 521-528, 1996.
 - 28) Castleberry, RP, Kun, LE, Shuster, JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 9: 789-795, 1991.
 - 29) Castleberry, RP, Shuster, JJ, Altshuler, G, et al. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favorable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 10: 1299-1304, 1992.
 - 30) West, DC, Shamberger, RC, Macklis, RM, et al. Stage III neuroblastoma over 1 year of age at diagnosis: improved survival with intensive multimodality therapy including multiple alkylating agents. *J Clin Oncol*, 11: 84-90, 1993.
 - 31) Bowman, LC, Castleberry, RP, Cantor, A, et al. Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst*, 89: 373-380, 1997.
 - 32) Matthay, KK, Sather, HN, Seeger, RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol*, 7: 236-244, 1989.
 - 33) Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biological factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*, 18: 1260-1268, 2000.
 - 34) Kaneko, M, Iwakawa, M, Ikebukuro, K, et al. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1690-1694, 1998.
 - 35) Strother, D, van Hoff, J, Rao, PV, et al. Event-free survival of children with biologically favourable neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer*, 33: 2121-2125, 1997.
 - 36) Sawaguchi, S, Kaneko, M, Uchino, J, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. A report from the Study Group of Japan. *Cancer*, 66: 1879-1887, 1990.

- 37) Brodeur GM, et al. Neuroblastoma. pp895-937. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.
- 38) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 21:190-7, 1999.
- 39) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. J Pediatr Hematol Oncol. 24:613-21, 2002.
- 40) Pinkerton CR, Philip T, Biron P, Frapazz D, Phillipe N, Zucker JM, Bernard JL, Philip I, Kemshead J, Favrot M. High-dose melphalan, vincristine, and total-body irradiation with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed neuroblastoma: a phase II study. Med Pediatr Oncol. 1987;15 (5) :236-40.
- 41) Franks, LM, Bollen, A, Seeger, RC, et al. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. Cancer, 79: 2028-2035, 1997.
- 42) Kaneko, M, Nishihira, H, Mugishima, H, et al. Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma, Med Pediatr Oncol, 31: 1-7, 1998
- 43) Kawa, K, Ohnuma, N, Kaneko, M, et al. Long-term survivors of advanced neuroblastoma with MYCN amplification: A report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. J Clin Oncol, 17: 3216-3220, 1999.
- 44) Cotterill, SJ, Pearson, AD, Pritchard, J, et al. Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey". Med Pediatr Oncol, 36: 235-238, 2001.
- 45) Mertens, AC, Yasui, Y, Neglia, JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol, 19: 3163-3172, 2001.
- 46) Imaizumi, M, Watanabe, A, Kikuta, A, et al. Improved survival of children with advanced neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Tohoku Neuroblastoma Study Group. Tohoku J Exp Med, 195: 73-83, 2001.
- 47) Kaneko, M, Ohakawa, H, and Iwakawa, M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg, 32: 1616-1619, 1997.
- 48) Shorter, NA, Davidoff, AM, Evans, AE, et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: a single institution study. Med Pediatr Oncol, 24: 287-291, 1995.
- 49) Castel, V, Tovar, JA, Costa, E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. J Pediatr Surg, 37: 1574-1578, 2002.
- 50) 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 1123-1114, 1991.
- 51) DeCou, JM, Bowman, LC, Rao, BN, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. J Pediatr Surg, 30: 937-940; discussion 940-931, 1995.
- 52) 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.
- 53) Pratt CB, Shanks EC. Doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children Am J Dis Child. 127:534-6, 1974.
- 54) Cheung, NK, Kushner, BH, Cheung, IY, et al. Anti-G (D2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. J Clin Oncol, 16: 3053-3060, 1998.
- 55) Kushner, BH, Kramer, K, and Cheung, NK. Phase II trial of the anti-G (D2) monoclonal antibody 3F8 and granulocyte-macrophage

- colony-stimulating factor for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 19: 4189-4194, 2001.
- 56) Garaventa, A, Bellagamba, O, Lo Piccolo, MS, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer*, 81: 1378-1384, 1999.
- 57) Hara, J, Osugi, Y, Ohta, H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 22: 7-12, 1998.
- 58) Frappaz, D, Michon, J, Coze, C, et al. LMCE3 treatment strategy: results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol*, 18: 468-476, 2000.
- 59) Grupp, SA, Stern, JW, Bunin, N, et al. Rapid-sequence tandem transplant for children with high-risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 35: 696-700, 2000.
- 60) Kletzel, M, Katzenstein, HM, Haut, PR, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol*, 20: 2284-2292, 2002.
- 61) Miano, M, Garaventa, A, Pizzitola, MR, et al. Megatherapy combining I (131) metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*, 27: 571-574, 2001.
- 62) Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 36:227-30, 2001.
- 63) Pole, JG, Casper, J, Elfenbein, G, et al. High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 9: 152-158, 1991.
- 64) Castel, V, Canete, A, Melero, C, et al. Results of the cooperative protocol (N-III-95) for metastatic relapses and refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 35: 724-726, 2000.
- 65) Saylors, RL, 3rd, Stine, KC, Sullivan, J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*, 19: 3463-3469, 2001.
- 66) Blaney, S, Berg, SL, Pratt, C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res*, 7: 32-37, 2001.
- 67) Choi, SH, Tsuchida, Y, and Yang, HW. Oral versus intraperitoneal administration of irinotecan in the treatment of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Lett*, 124: 15-21, 1998.
- 68) Furman, WL, Stewart, CF, Poquette, CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol*, 17: 1815-1824, 1999.
- 69) Mugishima, H, Matsunaga, T, Yagi, K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24: 94-100, 2002.
- 70) Kramer, K, Kushner, B, Heller, G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*, 91: 1510-1519, 2001.
- 71) Blatt, J, Fitz, C, and Mirro, J, Jr. Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*, 14: 233-241, 1997.
- 72) Tajiri, T, Suita, S, Sera, Y, et al. Clinical and biologic characteristics for recurring neuroblastoma at mass screening cases in Japan. *Cancer*, 92: 349-353, 2001.