

第24回日本小児がん学会教育セッション 神経芽腫に対する集学的治療法：化学療法を中心に

七野 浩之, 陳 基明, 麦島 秀雄

I 概 念¹⁾

神経芽腫 (neuroblastoma) の概念は, Pepper, Hutchinson, Wright の3人の先駆者により確立した²⁾. 1901年にPepperらは肝臓と副腎の先天性肉腫6例の報告を行った. 続いて1907年にHutchinsonらが副腎腫瘍の眼窩転移例7例を報告した. そして1910年にWrightらが初めてneuroblastomaの用語を使用し神経芽腫の概念が確立している.

「神経芽腫」とは通常広義に用いられ, それは組織学的な分類として, 狭義の神経芽腫 (neuroblastoma) と神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma) 及び神経節腫 (ganglioneuroma) の3種類を総称するものである. 最近では広義の神経芽腫を, 脳腫瘍である中枢性神経芽腫と区別するために, 末梢性神経芽腫群腫瘍 (pNTs; peripheral Neuroblastic Tumors) と呼称するようになった^{1,3)}.

神経芽腫は, 胎生期の神経堤 (あるいは神経冠) (neural crest) を起源とする神経芽細胞が成熟分化せずに腫瘍化したものと考えられ, 副腎髄質および交感神経系組織に発生する胎児性腫瘍である^{1,3)}.

発生頻度は小児悪性固形腫瘍の中で脳腫瘍について多く, 日本の小児がんの中の10~20%を占める. アメリカでは7,000人出生に対し1人の割合で発生し, 年間約600~650人の発生がある¹⁾. 日本では出生数あたりの発生頻度は把握されてい

ないが, 日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group/JNBSG) の種々のアンケート調査などからの推計では年間に90~130例, そのうち高リスク神経芽腫は年間50~70例程度と考えられる⁴⁾. アメリカ Children's Oncology Group (COG) の統計では年齢のピークは出生時であり, 1歳未満は36%, 5歳未満で89%, 10歳未満で98%を占める¹⁾.

II 病態生理

神経芽腫の好発部位は副腎で65%を占め, その他は頸部, 後縦隔, 後腹膜, 骨盤腔などの交感神経節である. 左右差は3:2の割合で左に多い. 転移は骨, 骨髄, 肝, リンパ節, 皮膚, 眼窩等に認められる. 硬膜, 脳実質あるいは肺転移の報告もある¹⁾.

ほとんどの神経芽腫は血清カテコラミン (ドパミン, アドレナリン, ノルアドレナリン) を産生し, その尿中代謝産物であるバニルマンデル酸 (VMA) とホモバニリン酸 (HVA) などが上昇するため, これを腫瘍マーカーとして利用できる. また血中の神経特異エノラーゼ (neuron-specific enolase: NSE) が高値となることも多い¹⁾.

組織学的に狭義の神経芽腫は, クロマチンに富む核と乏しい細胞質からなる小円形の神経芽細胞とわずかな神経線維からなり, その間に間質細胞が存在する. 神経節芽腫は, 未分化な神経芽細胞と分化した神経節細胞が混在するものである. 神経節腫は, 主として神経節細胞からなるものである. 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会分類では, 神経芽腫 (花冠-細線維型・円形細胞型),

神経節芽腫（分化型・混成型・低分化型），神経節腫に分類している³⁾。

Beckwith らの研究から胎生期には多数の *in situ* neuroblastoma が存在し，その大多数は自然に成熟または消退し，残りのごく一部が神経節腫になるものと推定されている．日本で行われたマスキング症例の検討からも，マスキングで発見された神経節腫のうちあるものは自然退縮や分化成熟することが判明した^{3,5)}．しかし1歳半（あるいは1歳）以上で診断される症例はそのほとんどの病期は進行しており，また生物学的予後因子も不良なことが多く，治療抵抗性であることが多い．

1970年代に開始され連綿と継続されている研究から，現在では，予後と密接に関連している因子には，年齢，stage，病理組織学的分類，MYCN，DNA ploidy，染色体異常（1p-，11q-，17q+）等が考えられている^{1,3,6)}．

Brodeur らの検討では，MYCNが増幅している頻度と3年生存率は，良性の神経節腫ではそれぞれ0/64・100%，低リスク群病期1と2では31/772・90%，4Sでは15/190・80%，進行例では612/1974・40%である．Shimada らの検討ではFavorable Histology (FH) 329例ではMYCN非増幅325例・増幅4例であるが，Unfavorable Histology (UH)では243例中MYCN非増幅164例・増幅79例であった．MYCN増幅はすなわち予後不良であるが，非増幅は必ずしも予後良好ではない．UHの中ではMYCN増幅腫瘍は非増幅腫瘍より早期に発症する傾向にあり，分化傾向が見られず，high MKIを呈する特徴がある¹⁾．

DNA ploidy が3倍体の腫瘍は2倍体・4倍体に比しDNAが不安定であるため，細胞の生存及び分裂増殖に不利であり，治療に対する反応性が良いと言われている．Flow cytometryによりDNA量を検討する．DNA index (DI)=1はdiploidを反映し予後不良であるが，FHではschwann細胞が2倍体のためDI=1になる^{1,3,6)}．

Ⅲ 臨床症状

臨床症状には原発部位の腫瘍による症状と転移

による症状があり，年齢と原発部位・病期により様々である．

乳児期早期の症例は多くが限局例であり症状を認めない．乳児期のマスキング発見例は一般的に無症状であった．4S期では，瀰漫性肝転移による腹部膨満症状とそれによる胸部圧迫のための呼吸器症状を認めることがある．進行例には，腹部膨満，食欲不振，発熱などの他に，遠隔転移の症状としての顔面蒼白，貧血，眼球突出，眼瞼出血，骨痛，関節痛，跛行などが認められるが，発熱のみの場合や偶然の腹部腫瘍触知による発見まで無症状のこともある．特殊な症状として，Horner 症候群や opsomyoclonus，小脳性運動失調あるいは脊椎管内への腫瘍進展による神経麻痺，腫瘍から産生されるカテコラミンによる異常な発汗や高血圧，血管作動性腸ペプチド産生による水様性下痢などが見られることがある¹⁾．

Ⅳ 診断

診断は原発腫瘍または転移巣の開創生検を行い光学顕微鏡検査により病理組織学的に確定診断する．あるいは，骨髓検査で腫瘍細胞の転移が確認され，かつ尿中VMAやHVAが明らかに高値である場合は，原発腫瘍の組織学的検討を行わずに神経節腫と診断してよい．しかしながら原則としては，診断を確定し，治療方針を決定するために必要な腫瘍の生物学的予後因子を検討するために，原発腫瘍（あるいは転移巣）の開創生検を行うべきである．針生検による病理診断は正確な診断に至ることが困難な場合があり，また生物学的予後因子の検索ができないことが多く，神経節腫以外の固形腫瘍の場合も含め薦められない^{1,3)}．

MYCN コピー数やDNA ploidyなどの分子生物学的予後因子の検索を行うことが，リスク分類による治療方針の決定には必要である^{1,3)}．

病理組織学的分類はInternational Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)が国際的に標準的である．これは，神経節腫細胞の形態に，診断時年齢，Schwann細胞の発達(stroma)，神経細胞の分化程度(differentiation)，核崩壊程度(Mitosis-karyorrhexis index) (MKI)を加味し，

組織型としては Neuroblastoma/Ganglioneuroblastoma, intermixed/ Ganglioneuroma/Ganglioneuroblastoma, nodular の4型に分類し、さらに予後のグループとして Favorable Histology Group (FH) と Unfavorable Histology Group (UH) に分類するものである^{1,3)}。

V 病期分類

これまで病期分類は日本小児外科学会悪性腫瘍分類, Evans system, St. Jude Children's Research Hospital and POG classification などが使用されてきたが、現在は神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System/INSS) (表1) が使用される⁷⁾。病期分類には初診時での原発腫瘍の広がり、リンパ節転移、肝転移、あるいは神経芽腫の好発部位である交感神経の経路に沿った部位への転移の把握が必要であり、これには全身の X 線 CT や MRI が必要である。さらに骨及び骨髄転移の検索が必須で、I-123 metaiodo-benzylguanidine (MIBG) シンチグラフィ及び Tc-99m 骨シンチグラフィが必要である。骨髄転移の検索には、治療効果の判定として International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) (表2) を用いる場合には左右2箇所、腸骨での骨髄穿刺吸引検査と左右2箇所の骨髄生検が必要とされている⁷⁾。

表1 神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System/INSS)

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かに関わらず、遠隔リンパ節、及び/または、骨、骨髄、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、及び/または、肝、骨髄に限られる(1歳未満の患者のみ)。骨髄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。MIBGシンチが行われるならば骨髄への集積は陰性。

Brodeur GM, et al: J Clin Oncol 11(8): 1466-77, 1993. より引用

VI リスク分類

神経芽腫は、年齢、病期、病理学的特徴、分子生物学的特徴などにより著しく予後が異なる。このため治療選択の基準として、病期分類にさらにいくつかの予後因子を組み合わせたリスク分類の必要性が提唱されている。リスクは予後との関連により低リスク群、中間リスク群、高リスク群に分類することが一般的である。これまでは日米欧で独自のリスク分類が提案されてきたが、現在は国際的な統一分類の開発(The International Neuroblastoma Risk Classification (INRG))が企画され討議されている^{8,9)}。さらに今後は分子生物学的予後因子を組み込んだリスク分類が創案されることと考えられる。代表的なリスク分類である COG のリスク分類では、年齢と INSS 病期分類、INPC 組織分類、MYCN 増幅の有無及び DNA index により表3のように分類している^{1,10)}。

VII 鑑別診断

HE 染色による形態判断では鑑別が困難な腫瘍群を小円形細胞腫瘍と呼び、悪性リンパ腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫と神経芽腫が含まれる。これらの鑑別には生検あるいは摘出組織を利用して免疫染色や電子顕微鏡検査ある

表2 効果判定規準 (International Neuroblastoma Response Criteria/INRC)

評価	原発巣	転移巣
CR (complete response)	腫瘍無し	腫瘍無し カテコールアミン代謝産物正常化
VGPR (very good partial response)	90%—99%縮小	腫瘍無し カテコールアミン代謝産物正常化, 骨シンチでの集積は残存していてもよい (MIBG シンチは陰性化していなければならない)
PR (partial response)	50%以上縮小	測定可能病変が50%以上縮小 骨転移の病変数が50%以上減少 骨髄転移の病変数は0—1か所 (MIBG シンチでの集積は残存していてもよい)
MR (mixed response)	新病変の出現なし 原発巣および転移巣の測定可能病変において50%以上縮小する病変を認める 同時に他の病変は50%未満の縮小や25%未満の増大を示す	
NR (no response)	新病変の出現なし 原発巣および転移巣の測定可能病変は, 50%未満の縮小や25%未満の増大を示す	
PD (progressive disease)	新病変の出現 あるいは原発巣および転移巣の測定可能病変において25%以上の増大を示す病変を認める もしくは骨髄の転移病変の新たな出現	

CR, VGPR, PR, MR, NR については定義に述べられた全ての要件を満たしていることが必要である。PD に関しては定義に述べられたいずれかの要件を満たした状態である。

Brodeur GM, et al.: J Clin Oncol 11(8) : 1466-7, 1993 より引用

表3 COG リスク分類

低リスク
1. 患者の年齢を問わず INSS 1 期
2. 1 歳未満の INSS 2A 期及び 2B 期
3. 1 歳以上で, FHG の INSS 2A 期及び 2B 期
4. 1 歳以上で, <i>N-MYC</i> 増幅なしの INSS 2A 期及び 2B 期
5. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅なし, かつ FHG, かつ高二倍体 DNA である INSS4S 期
中間リスク
1. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅なしの INSS 3 期
2. 1 歳以上で, <i>N-MYC</i> 増幅なし, かつ FHG の INSS 3 期
3. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅なしの INSS 4 期
4. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅なし, かつ二倍体に近い DNA の INSS 4S 期
5. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅なし, かつ UFHG の INSS 4S 期
高リスク
1. 1 歳以上で, <i>N-MYC</i> 増幅あり, かつ UFHG の INSS 2A 期及び 2B 期
2. 患者の年齢を問わず, <i>N-MYC</i> 増幅ありの INSS 3 期
3. 1 歳以上で, UFHG の INSS 3 期
4. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅ありの INSS 4 期
5. 1 歳以上の INSS 4 期
6. 1 歳未満で, <i>N-MYC</i> 増幅ありの INSS 4S 期

FHG;INPC で favorable histology group, UFHG;INPC で unfavorable histology group

記載のない項目は不問である

Castleberry RP. Eur J Cancer. 33 : 1430-1437, 1997 より引用

いは分子生物学的検査を施行する必要がある。また腫瘍マーカーとしての血清カテコールアミンやVMA, HVAなどを確認することが有効である。NSEは小円形細胞腫瘍ではいずれの腫瘍でも上昇することがある。また原発部位が腎近傍の場合には腎芽腫などの腎原発腫瘍との鑑別も必要である^{1),3)}。

VIII 予 後

予後を規定する最も重要な因子は適切な治療法である。このためリスク分類を設定し、リスクごとに治療強度を規定し、より適切な治療法の開発が検討されている。日本ではリスク分類は未だ議論の途上ではあるが、今後治療成績の集積により改善していくものと考えられる。今のところ1歳半以上あるいはstage 4あるいはMYCNが増幅している神経芽腫の予後は、骨髄破壊の大量化学療法を行っても3年無増悪生存割合として20~40%台に過ぎない。大量化学療法後の主な再発形式は骨あるいは骨髄再発である。現在アメリカではCOGのリスク分類に基づき3年全生存割合を低リスク群で90%超、中間リスク群で70~90%、高リスク群で30%超と推測している¹⁾。日本全体としての治療成績は明らかではない。

IX 治療方針

神経芽腫の治療は以前よりリスクに基づいた治療戦略が行われてきた。現在のCOGの治療方針は低リスク群では外科切除後経過観察、中間リスク群では外科切除と通常の化学療法、高リスク群では集学的治療が必要となり、外科切除に加え積極的な化学療法と大量化学療法+自家造血細胞移植及び放射線療法である。日本においても以前よりほぼ同様の治療方針が採られている。

低リスクあるいは中間リスク例の治療は第1選択としては外科切除を行う。外科療法単独で可能な場合や、あるいは6~12~24週間の化学療法を併用する場合がある。化学療法による障害を抑えるために薬剤使用量を少なくする努力が行われている。

ダンベル症候群をきたし脊髄圧迫症状を起こし

ている例では、神経学的な症状を一刻も早く改善し神経症状が永続するのを回避するために緊急化学療法を行うべきである。神経圧迫症状の期間が短いほど神経学的回復が期待される。椎弓切除術あるいは放射線療法も同等の治療効果が期待できるが、いずれもその後の化学療法が必要になるため、速やかな化学療法の実施が望ましいと考えられている¹⁾。

X 進行例に対する治療方針

種々の研究により明らかにされた予後不良因子(遠隔転移・MYCN増幅・UH・DNA index ≤ 1 など)を持つ高リスク神経芽腫は、現在なおその3年無増悪生存割合で20~40%であり、新たな有効な治療法の開発が切に待ち望まれている。

高リスク神経芽腫の進行は早く、発見後あるいは化学療法中にも急速に進展する例が多く見られ、原発部位の増大だけでなく骨・骨髄・リンパ節・肝・後腹膜・後縦隔などに急速に転移・浸潤する特徴がある。また、集学的治療が奏効し治療を終了できたとしても、治療後すぐから再発を認めることが多い。近年では原発巣局所に対する外科及び放射線療法が進歩してきており、以前よりも原発巣局所からの再発は減少して来たが、その代わりに骨や骨髄再発が主体となってきている。再発時期は骨髄破壊の大量化学療法施行直後から2年以内にほとんどの再発がみられ、その後も5年以上にわたり再発がみられる¹⁾。

現在日米欧では、高リスク神経芽腫に対しては、診断時に原発巣を安全に全摘出できる症例がほとんどなく、骨・骨髄転移例が多く、速やかに全身化学療法を行わないと生命の危険性が高いと判断されることから、生検後に速やかに寛解導入化学療法(induction)が開始される。化学療法を数コース行った後、局所療法として外科切除術および局所放射線療法を組み合わせた治療を行い、その後強化した化学療法かあるいは骨髄破壊の大量化学療法による地固め療法(consolidation)を行うものが多い。化学療法としてはシスプラチン・カルボプラチン・シクロフォスファミド・イホスファミド・エトポシド・ビンクリスチン・ピラルビシ

ン・ドキシソルビンなどから2-4剤を選択し、それらを組み合わせて併用する種々の化学療法計画が考案され実施されている。また大量化学療法としては、現在主として行われているのはメルファラン＋エトポシド＋カルボプラチンの組み合わせによるMEC療法(CEM療法)やブスルファン＋メルファランの組み合わせによるBU/Mel療法などである。TBIについては議論の多い部分であるが、近年ではTBIによる腎障害、間質性肺炎、肝中心静脈閉塞症などの急性毒性と、成長障害、内分泌障害、白内障、二次がんなどの晩期毒性の重大性から、生存者の生活の質も重視したnon-TBIによる治療開発が世界的に進行している¹⁾。

これらの高リスク神経芽腫に対する世界各国における標準的治療戦略による臨床試験成績はほぼ類似している。米国のCCG-A 3891臨床試験の大量化学療法群のデータでは、3年無増悪生存割合は $34\pm4\%$ で、非大量化学療法群では $22\pm4\%$ である¹¹⁾。またドイツ及びスイスのNB97臨床試験の大量化学療法群のデータでは、3年無増悪生存割合は47% (95% CI 38-55)で、非大量化学療法群では31% (95% CI 23-39)である¹²⁾。一方、日本から報告される3年無増悪生存割合は大体30～50%の範囲にある¹³⁾。

神経芽腫を含め発症数の少ない稀少疾患である小児固形腫瘍はいずれも未だ治療法開発段階であり、常に整備された前方視的な多施設共同臨床研究に従い治療が行われることが望ましいと考えられる。小児固形腫瘍は症例数が少なく、診断が不確実になることも多いため中央病理診断の必要性がある。各施設での個々の経験に基づいた治療では症例数が少なすぎて確かなデータが得られず、しかもデータ管理が不十分となりやすい。治療成績の向上には多施設臨床研究が不可欠である。

進行神経芽腫の再発例では再発後の予後はさらに悪い。現在でも非常に難治であり、再発後の長期生存例は少ない。新規薬剤や新規治療戦略の開発が望まれている。

現在世界的に期待されている新規薬剤・治療法には Topotecan, Irinotecan, Fenretinide, 131I-

MIBG+ ASCT, Tandem Auto SCT, Allo SCT, Anti-GD2 monoclonal antibody 3F8+GM-CSF, Demethylating agent (Decitabine) などがあげられる¹⁾。

XI 治療終了後の長期的な問題点

治療終了後の長期的な問題点も最近クローズアップされるようになり、重大な課題として再認識されている。これらには副鼻腔炎、低身長、やせ、肥満、歯牙の崩出障害、甲状腺機能低下症、性腺機能障害、不妊症、毛髪、難聴、白内障、腎機能障害、心機能障害、呼吸器系の障害、学校に関連する問題、精神神経的問題、二次がんなどの種々の問題点がある¹⁾。

XII 結 語

本稿では、神経芽腫についての基礎的知識の概略と、進行神経芽腫に対する化学療法についての知見を紹介した。

文 献

- 1) 本稿全体を通じて次の文献を参考にした。
Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principle and Practice of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp933-970, 2006
- 2) Rothenberg AB, et al: Neuroblastoma remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchinson. *Pediatr Radiol*, 39: 155-160, 2009
- 3) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編集: 小児腫瘍組織カラーアトラス第2巻. 神経芽腫群腫瘍-国際分類INPCによる-第1版, 金原出版, 東京, pp3-33, 2004
- 4) 日本神経芽腫研究グループ運営委員会資料
- 5) 澤田淳, 他: 神経芽腫スクリーニング. 小児がんの臨床, 初版, 赤塚順一他編集, 医薬ジャーナル, 大阪, pp135-145, 2000
- 6) Volchenboum SL, et al: Progress in defining and treating high-risk neuroblastoma: lessons from the bench and bedside. *J Clin Oncol*, 27: 1003-1004, 2009

- 7) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11 : 1466-1477, 1993
- 8) Cohn SL, et al: The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol*, 27 : 289-297, 2008
- 9) Monclair T, et al: The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report. *J Clin Oncol*, 27 : 298-303, 2008
- 10) Castleberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 33 : 1430-1437, 1997
- 11) Matthay KK, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med*, 341 : 1165-1173, 1999
- 12) Berthold F, et al: Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 6 : 649-658, 2005
- 13) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al: Intensified chemotherapy increases the survival rate in patients with stage 4 neuroblastoma with *MYCN* amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*; 24 : 613-621, 2002