

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に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LNESG1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、LNESG1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と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 IDRDF 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