

神経芽腫の至適手術療法の研究

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：金子道夫

共同研究者：大川治夫、岩川眞由美、堀 哲夫、池袋賢一、
雨海照祥、中村博史、平井みさ子

要旨：スクリーニングによる予後良好例の大幅な増加と進行神経芽腫治療における化学療法の有効性の確立を踏まえ、神経芽腫の至適手術治療を検討する必要に迫られている。乳児例でも進行例でも系統的リンパ節切除をしない縮小手術を1985年以降行い、乳児例は非手術4例、再発非手術2例、部分切除3例を含め全例腫瘍なく生存治療した。進行例でも術中照射を併用し、局所再発がほとんどない良好な治療成績が得られた。乳児例・進行例いずれも両側腎を全例で温存できた。神経芽腫の手術は乳児例・進行例いずれでも系統的な radical surgery はもはや必要ないことが示された。

見出し語：乳児神経芽腫、神経芽腫マススクリーニング、進行神経芽腫、手術

研究目的：神経芽腫は予後不良な小児悪性固形腫瘍であるが、最近ではマススクリーニング導入による乳児神経芽腫の大幅な増加と強力な化学療法の導入による進行症例の予後の改善が見られる。乳児の予後良好群も、1歳以上の予後不良進行群も手術は可能な限り切除する radical surgery が現在でも標準的な術式となっている。しかし、予後良好な乳児例ではマススクリーニングによる明らかな症例の増加がみられ、さらに一部施設での経過観察により自然退縮症例の報告が見られ、その特異な病態が明らかになってきた。さらに、乳児での切除例には血管の攣縮による腎消失などの手術に起因する合併症も報告されている。一方、全身播種を伴う進行例

では有効な化学療法の出現により、幹細胞移植を含む強力な化学療法が治療の中心となり、手術・放射線療法などの局所療法の意義については、再検討の余地があると考えられる。

筑波大学ではマススクリーニングが全国的に開始され、かつ進行例に対する有効なプロトコールである厚生省班研究が開始された1985年以降、乳児例でも進行例でも、手術はできるだけ縮小手術とした。すなわち、乳児例、進行例いずれでも、手術は原発巣など主要な腫瘍の切除にとどめ、系統的リンパ節郭清は施行せず、進行例では化学療法を優先する方式をとることにより、乳児および進行神経芽腫における縮小手術の意義を明らかにしようとした。

研究方法と手術法：乳児期症例は予後不良因子である腫瘍のN-myc 増幅がない限り、手術は原発巣切除と転移が疑われるリンパ節のサンプリングにとどめた。たとえ肉眼的に転移しているリンパ節があっても、系統的リンパ節摘除は全く行わなかった。切除がきわめて困難な症例では化学療法を施行し、縮小後切除を行い、場合により部分切除にとどめ、切除が著しく困難な場合には非手術とした。腎は原則として切除しないこととした。化学療法は1995年以後は「1歳未満で発見された神経芽腫治療プロトコール」に参加して、中央で割り付けされた randomized trial に従った。

1歳以上のstage III以上の進行神経芽腫では、まず厚生省班プロトコールの1組織として班プロトコールに従い、その施行時期・薬用量を遵守して施行した。原則として初期治療6クールが完了して、腫瘍の縮小が見られなくなり、遠隔転移巣が完全に消失してから手術することにした。手術は原発巣および主要リンパ節転移切除とし、転移リンパ節が主要血管や腎門部に密に接している場合には主要血管の外膜温存に努めた。切除困難なリンパ節転移は切除しなかった。切除終了後腫瘍床に10-15Gyの術中照射を併用した。また、両側腎を温存することを原則にした。

対象症例：今回検討した患者は上記の方針に従って治療した1985年以降に治療が開始された症例で、1歳以下の乳児例は23例のマスキリング発見例を含む33例、1歳以上の病期III以上の14例である。また1歳以上の病期IIが3例であった。乳児例にN-myc 増幅例はなかったが、diploid, trk-A 低発現腫瘍がみられた。1歳以

上の進行神経芽腫では進行例ではN-myc 遺伝子が10倍以上が2例、5-9倍が2例見られた。5-9倍症例はFISH法でN-myc 増幅を確認した。

結果：

乳児期神経芽腫

手術はいずれの症例でも、腹壁・胸壁の筋肉・神経を可能な限り温存し、手術切開創は極力小さくした。13例の病期I、IIは簡単に全摘可能であった。ただし、系統的リンパ節切除を施行していないので、リンパ節転移の検索はきわめて不十分であり、これらの症例は病期がII、ないしIIIであった可能性がある。13例の病期II、III症例でも原則的にはリンパ節サンプリングのみとし、小さなリンパ節は明らかに転移があっても転移リンパ節を放置した。すなわち、遺残リンパ節転移があった症例である。3例の病期IIIでは部分切除にとどまり、大きな遺残腫瘍を残した。病期III/IVSの4例では手術が困難のため手術をしなかった。

病期II頸部原発の症例で原発巣と主要リンパ節転移巣切除を施行したが、転移リンパ節の一部遺残があった。1ヶ月後肝転移が出現、急激に増大し、呼吸障害を来したが、やがて肝腫大は消失した。しかし、その後超音波で長期にわたり追跡したが、肝内結節が残存したので3年間に3回の肝結節の針生検を施行した。肝内に孤立性の結節が見られ、すべて成熟した神経節様細胞で、シュワン細胞を伴っていた。4歳時の生検では肝小葉内に神経節細胞が孤立性に見られる部分も観察された。

頸部縦隔原発病期IIIの新生児症例では生直後から気管・右気管の高度の圧迫による呼吸困難がみられたので、腕神経叢を温存した部分切除

を直ちに施行し、抜管に成功した。しかし、約1ヶ月後に急速に局所再発をきたし、呼吸困難が再出現したため、緊急気管内挿管を必要としたが重篤な低酸素脳症をきたした。化学療法を施行したが腫瘍さらに増大したため中止、約6ヶ月後腫瘍はほぼ自然消退した。しかし、この患児は6歳の現在も人工呼吸器管理を余儀なくされている。

マススクリーニングで発見された9ヶ月児では腫瘍内を腹腔動脈が走行する病期Ⅲのため手術困難症例と判断し、腫瘍開腹生検後、乳児期治療プロトコールCを3クール施行後に手術をする予定とした。N-myc は1コピーだが、trk-A 低発現であった。3クールの化学療法後術前にCTを撮影したところ、腫瘍はほとんど消失したため、化学療法を継続したが、出血性膀胱炎のため化学療法を中止した。しかし、現在腫瘍なく健在である。

乳児例33例全例が、非手術4例、再発非手術2例、部分切除3例を含め、手術施行の有無・遺残腫瘍の有無にかかわらず腫瘍は消失治癒した。全例に両側腎およびその機能を完全に温存できた。広範肝転移例では超音波で追跡すると腫瘍結節消失までには4-5年を必要とした。ただし、非マススクリーニング症例1例が癒着性腸閉塞による腸壊死のため腸閉塞手術前に急死した。

進行例 班プロトコールによる治療症例は14例であった。手術は病期Ⅲ1例が primary surgery, 他の1例の病期Ⅲが化学療法3クール施行し、腫瘍が全く縮小しないため手術に踏み切った。2例の N-myc 増幅例が化学療法としてA3プロトコール施行し、6クール以前に腫瘍の再増

殖が見られ、腫瘍死した。それ以外の10例は化学療法プロトコール6クール以降に手術を施行した。手術は、血管外膜、腎の温存に努め、切除困難例ではあえて腫瘍の一部を残存させた。

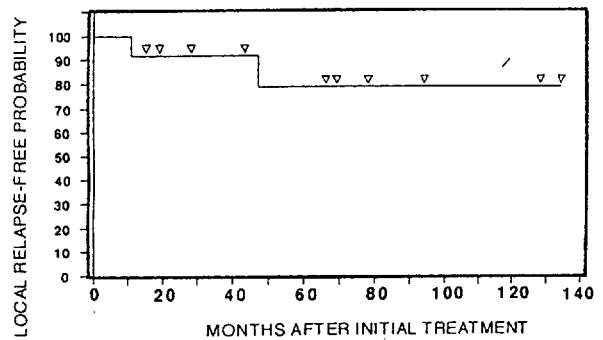


図 1 歳以上 病期ⅢとⅣ患者12名のの局所再発率曲線。N-myc 増幅した1例では治療開始後10ヶ月で局所再発し、15ヶ月で腫瘍死した。他の1例は47ヶ月で遠隔転移とともに局所再発が見られた。

原則として10-15Gyの術中照射を併用した。手術を施行した12例のうち2例の病期Ⅲを除く10例が遠隔転移を有していたが、手術時は遠隔転移は消失していた。手術した12例のうち、術後

に4例に遠隔転移の再発が見られたが、局所再発は照射野外から手術野に局所進展した1例と晩期に遠隔転移とともに局所再発した1例の2例のみで、10例では局所再発は全くみられなかった。治療開始後最長12年を経過し、2年生存率は64%、8例が無病生存しており、良好な治療成績であった。全例両側腎の温存に成功した。

1例で術前腫瘍圧迫による水腎症が現在も残存している。手術による合併症は術後腸閉塞以外はない。しかし、化学療法に起因する高音部(4,000Hz以上)の聴力障害が生存者全例に、クレアチンクリアランスの低下が2例で見られた。2次癌発生、心機能異常は見られない。

[考察] 1歳未満の乳児神経芽腫症例は予後が良好なことが知られている。1985年にマススクリーニングが全国的に行われ、1991年以降は高感度で信頼性の高いHPLC法が採用され、全国で150例を越える乳児神経芽腫がマススクリーニングで発見されている。神経芽腫登録症例数はほぼ倍化したが、それに見合う1歳以上の神経芽腫の減少はみられず、マススクリーニングによる過剰な腫瘍の発見、不必要な治療が行われているのは確実になった。マススクリーニングのに伴って生じた問題点として、進行症例となる患児が発見症例にどれだけ含まれるか、現在識別不能な発見不要例=退縮症例にどこまで治療が許されるか、を挙げるができる。また、マススクリーニング発見例の死因をみると(1997年11月報告)予後が判明している1271例中27例が死亡しており、そのうち腫瘍死はわずか6例のみで21例が治療関連死、2次癌などで死亡している。また、温存した腎の消失や両側腎機能廃絶、腸管壊死、急性肝不全など手術に起因

する血管障害の報告も見られる。

一方、国内の数施設では症例を選んで無治療観察を行い、腫瘍消失例や神経節腫への成熟が観察されており、発見不要例=退縮症例が存在することは確定的となった。我々はマススクリーニング開始直後から原則として原発腫瘍切除とリンパ節試切という縮小手術を原則としている。これは初期のマススクリーニング症例に組織学的に明らかな退縮を認めたためである。一方、生後3ヶ月までの神経芽腫には急速な転移、増殖傾向を認めることが知られる。しかし、N-myc増幅のない腫瘍ではその後自然に退縮が見られ、急性期を乗り切れば1-5年でほぼ消失する。そこでこれら非マススクリーニング乳児症例にも手術、化学療法、放射線いずれも可能な限り縮小ないし、しない方針で治療を行った。我々の症例には腫瘍死は全くなく、また治療に起因する後遺症もないが、急速な経過で死亡した癒着性腸閉塞の1例と腫瘍の急速な再増殖による気道閉塞・低酸素脳症をきたした1例があった。

一方、1歳以上の神経芽腫では3例の病期Ⅱは容易に切除可能で手術の問題点はなかった。病期Ⅲ以上の14例では、血管外膜を温存し、術後化学療法を1週間以内の遅れで実施が可能であった。全例に両側腎温存に成功し、これは従来の手術方針では考えられない良好な結果である。1例シスプラチンによる腎尿細管障害のため術中照射をしなかった症例では上腸間膜動脈のリンパ節転移を全摘し、外膜も一部切除したが、この症例では術後約6ヶ月にわたり、腸管運動不全による下痢・便秘・腸管拡張が続いた。この間白血球減少時腸管からの bacterial translocation による敗血症に悩まされた。

以上の結果から進行例の治療は化学療法が第一義的で、このスケジュールをできるだけ崩さず治療を進めることが最も重要と考えられた。手術・放射線治療などの局所治療は遠隔転移の消失をみてからが良いと思われた。

[結論]神経芽腫の手術は乳児例でも1歳以上の進行例でももはや radical resection の必要はない。今後非手術も重要な治療の選択肢となりうると考えられた。また現在の化学療法も縮小に向けて再考の余地がある。

Kaneko M. Ohkawa H. Iwakawa M.: Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg 32(11):1616-1619, 1997



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:スクリーニングによる予後良好例の大幅な増加と進行神経芽腫治療における化学療法の有効性の確立を踏まえ、神経芽腫の至適手術治療を検討する必要性に迫られている。乳児例でも進行例でも系統的リンパ節切除をしない縮小手術を 1985 年以降行い、乳児例は非手術 4 例、再発非手術 2 例、部分切除 3 例を含め全例腫瘍なく生存治癒した。進行例でも術中照射を併用し、局所再発がほとんどない良好な治療成績が得られた。乳児例・進行例いずれも両側腎を全例で温存できた。神経芽腫の手術は乳児例・進行例いずれでも系統的な radical surgery はもはや必要ないことが示された。