

批判的吟味6：治療効果

(まとめ：水田，山本，林(富))

(分担研究名：神経芽細胞腫スクリーニングの評価)

要約：マススクリーニングで発見された神経芽腫症例は治療法にかかわらずその大部分は予後良好であり手術は縮小傾向へ、化学療法は軽度に施行するか、早期症例には無施行の選択が増えてきている。数少ない死亡症例の半数以上は治療関連死であり、進行症例に対する予後因子に基づいた適格な治療法の選択が望まれている。また、最近、無治療経過観察の報告もあり、その大部分は良好な経過をたどっている。それらのデータの集計によりマススクリーニングで発見された神経芽腫の真の病態を把握する必要がある。

見出し語：マススクリーニング，神経芽腫，治療効果

はじめに

日本小児がん神経芽腫委員会の1985年から1995年までの登録(1,2)によると1,400例の神経芽腫が発見されており、生存は98%であり、27例が死亡している。判明している死因では腫瘍死は5例のみであり、治療関連死が14例(手術に起因すると考えられる死亡が7例、化学療法に起因すると考えられる死亡が7例)、MDSなどの二次癌が3例、その他3例となっている。治療法は手術+化学療法が最も多く(72.8%)、手術単独、手術+化学療法+放射線照射、化学療法単独という順番になっている。そして最近では無治療経過観察症例が報告されてきている。以下、それぞれの治療法とその効果について述べる。

1. 手術

まず、手術に関しては、腫瘍が全摘されたのは神経芽腫委員会の全国統計によると86%(120

2例)であり(1)、地区別のデータでもほぼ同様の全摘率である。stageIIIのように全摘困難な症例に対しては根治的な広範囲切除を施行すべきという意見(3,4)と比較的侵襲の少ない手術に止めて化学療法もmildな療法を中心とした治療を施行すべきであるという意見(5)に分かれる。マススクリーニング症例において切除標本の予後因子の検索では一部を除いてほとんど良好の因子がそろっていることから多くの施設ではMS発見例に対して根治的な広範囲切除を主目的とする切除方針より腫瘍摘出による診断を主目的とする切除方針に転換しつつある(6)。

系統的リンパ節廓清に関しても意見の分かれるところである。マススクリーニング症例のリンパ節転移は全国登録(2)のデータでは1,400例中577例(41.2%)にリンパ節転移を認められており、両側リンパ節転移は167例であった。

しかし、リンパ節転移はほとんど予後と相関はない。佐々木ら(7)は乳糜腹水などの合併症も少なからず認められるという経験と系統的リンパ節廓清を施行していない他施設のマススクリーニング症例の予後も非常に良好であることを考えると系統的リンパ節廓清は多くの症例で必要ないと述べている。それに対して常盤ら

(4)は術中の粒子活性炭を用いた腫瘍からのリンパ流を検討した結果、マススクリーニング症例でも基本的な系統的リンパ節廓清は必要と思われ、リンパ節廓清に伴う手術侵襲の程度や術後合併症の全体的な評価では、術後のquality of lifeを障害するような因子は認められず、MS発見例においても過大な手術侵襲ではないと報告している。

また、最近、小児領域にも取り入れられてきている内視鏡による腫瘍摘出術も症例数は少ないが報告されてきており(8)、適応を限定した侵襲度の少ない治療として考慮されつつある。

実際に手術に対する合併症としては全国登録では手術関連死が4例と報告されている(1)。また、3施設(九州大学小児外科、東北大学小児外科、埼玉県立小児医療センター)の症例217例の検討による術後の合併症を表に示す。手術を必要とした腸閉塞が8例、片腎の消失や萎縮などの腎障害が6例、術直後出血による再開腹を必要とした例が2例、また、術後腸重積症にて観血的整復を施行された症例が1例あり、合計17例(7.8%)にあきらかな術後合併症を認めている。この17例のなかで術後合併症にて死亡した症例はなかった。神経芽腫委員会の全国統計における手術関連死7例で死因があきらかなものは脾摘後の敗血症の1例と術後急性腎不全による1例であった(1,2)。

2. 化学療法

化学療法を中心とする補助療法は全国的に軽減する方向にある。特にstage I, IIの早期例

の全摘症例に対してはJames療法を中心とした軽い化学療法が施行されており化学療法を全く行わない施設も増えてきている(2, 9, 10)。欧米では従来よりlocalized neuroblastomaに対しては外科的摘出による治療で充分であり、化学療法は必要ないとの意見が多い(11, 12, 13)。神経芽腫委員会の全国登録では1992年より化学療法施行率は減少傾向であり、特に病期 I, II, IVSの例で著明であるが予後の変化はなかったと報告されている(1)。また、1994年より開始された乳児神経芽腫統一プロトコールでは現在まで157例が登録され、stage I症例は全例化学療法なし、stage II症例では化学療法なしとJames療法3カ月間のrandomized studyが行われているがその結果からは統一治療プロトコールによる治療軽減に伴う生存率の低下は現在のところみられておらず、stage Iには術後化学療法は必要なく、stage IIに対する化学療法の有効性を示す結果も得られていないと報告している(14)。stage III, IVの症例については1才以上と同等な強力な多剤化学療法を施行する施設が多かったが(15)、Suitaら(5)はマススクリーニング症例は進行例に対してもmildな化学療法で良好な予後が得られると報告し、特にstage IIIに関してはJames療法で充分であると述べている。また、山本(16)や矢崎ら(9)はマススクリーニング症例の進行例に関してはそれぞれの症例で予後因子を考慮した治療を行うべきであると述べている。また、化学療法に関する副作用としては最も多く施行されている短期間のJames療法による副作用の報告は見あたらないが、神経芽腫委員会の全国登録において化学療法後の二次癌が3例認められている。その詳細はMDSが2例、pontine glioma発症が1例であった(1, 2)。また、8例に骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの超大量化学療法が施行されており、そのうち5例が死亡している。死因は2例が腫瘍死、3例は超大

量化学療法に起因したものであった(1, 2)。多剤化学療法やVP-16をはじめとした二次がんのリスクの高い薬剤にはその投与量, 投与期間に熟考が必要とされてきている。

3. 放射線療法

放射線療法については一般的に不要であると述べている報告が多く(16), 神経芽腫委員会の全国登録では1156例中71例(6.1%)で年次別にみると年々減少している(1)。照射部位は大部分が原発巣であり, 照線量は平均1870radとなっている。病期IVの進行例での施行率が高い。しかし, 放射線療法による晩発性の障害は施行数が少なく, 経過観察期間もまだ短いこともあり報告例はいまだ見あたらない。

4. 無治療経過観察

マススクリーニング症例の治療法に関わらず非常に予後が良いことから, マススクリーニング症例のなかに自然退縮症例が含まれると予想され, 最近, マススクリーニング症例に対して基準をきめて無治療経過観察する施設がでてきている。西平ら(17, 18)の定めた基準によると(1)尿中VMA, HVAがcut off値の2倍以下, 血清フェリチン100 ng/ml以下, NSE 30 ng/ml以下, LDH 1,000 IU/ml以下(2)画像検査にて大きさを観察しやすい部位にあり, 腫瘍は限局性で径5cm以下で遠隔転移が認められない。(3)経過観察開始後1カ月以内に腫瘍マーカーの50%以上の増加がなく, 著しい腫瘍の増大が認められない。(4)保護者のinformed consentが書面で得られていること。などが挙げられている。実際にはマススクリーニング症例32例のうち13例(40%)がその基準を満たして経過観察しており, 5cm径の腫瘍が7カ月後, 完全消失した例もあり, 11例が腫瘍マーカーの正常化, 腫瘍の有意の縮小がみられた。また, 米田ら(19, 20)も8例の無治療経過観察を行っており

3例は腫瘍の増大のため腫瘍摘出を施行し, 他の5例に関しては縮小傾向であり, 尿中VMA, HVAも正常化していると報告している。Yamamotoらの報告(21)でも12症例の無治療経過観察の結果, 11例に腫瘍の縮小を認め, 4カ月から27カ月の観察期間において12症例全てにおいて尿中HVA値の低下を認めている。また, 他の施設においてもまだ数は少ないが無治療経過観察する症例が最近報告されてきている。しかし, これらの施設における無治療経過観察の基準は少しずつ異なっており統一した基準による施行が望まれている。

5. 治療法の進歩

また, マススクリーニングによる治療効果を評価する場合にマススクリーニング施行前時期に比較して神経芽腫による死亡率の低下があるか否かが指標となるが, その場合に治療法の進歩による生存率への影響を考慮に入れるべきである。九州地区における1977年から1984年の神経芽腫症例(117例)と1985年から1992年における非マススクリーニングの神経芽腫症例(137例)の5年生存率は26.9%と49.2%であり有意差が認められた。この分析を早期神経芽腫(stage I, II)と進行神経芽腫(stage III, IV)にわけて比較しても両群において有意差があり(図), これはマススクリーニング施行前後で治療法の進歩による神経芽腫の生存率の上昇が認められるといえる。この結果はマススクリーニングの効果を判定するときに充分考慮すべき事象であるといえる。

まとめ

以上, マススクリーニング症例に対する治療法とその効果について論じた。全体的に全ての治療法において軽減化している傾向にあり, 究極的には無治療経過観察症例も報告されてきているが, 一方, マススクリーニング症例全てが

予後良好群とは言えないことも忘れてはいけない。池田ら(22)は手術を施行せずに非切除経過観察の適応症例の選択が可能か検討を行った結果、腫瘍径と各因子の間に相関はなく、非切除経過観察の症例の選択は困難であると報告しており、現時点ではマススクリーニング症例発見時に手術をせずに完全に予後を予測することは不可能である。マススクリーニング症例における治療において患者がうけるbenefitとriskを詳細に分析することは難しいが、今回述べた手術、化学療法に関連したdemeritの割合と無治療経過観察症例の結果から推測される実際に治療を必要とするマススクリーニング症例の割合を比較検討しなければならぬと思われる。

文献

1. 家原 知子, 他; 神経芽腫マス・スクリーニング発見例における治療法の変遷と予後; 小児がん, 34, 228-232, 1997
2. 神経芽腫委員会報告; 第13回日本小児外科学会 委員会報告, 1997
3. 佐伯 守洋, 他; 神経芽腫マススクリーニング症例に対する治療適応; 小児がん, 33, 211-215, 1996
4. 常盤 和明, 他; 小児神経芽腫に対する系統的リンパ節廓清の意義; 日外会誌, 92, 1159-1162, 1991
5. Suita S et al; How to deal with advanced cases of neuroblastoma detected by mass screening: A report from the pediatric oncology study group of the kyushu area of Japan; J Pediatr Surgery, 29, 599-603, 1994
6. 松村 光芳, 他; 神経芽細胞腫マススクリーニング発見例の外科治療; 小児外科, 24, 33-38, 1992
7. 佐々木 文章, 他; 神経芽腫マススクリーニング例の外科治療; 日小外会誌, 32, 244-247, 1996
8. Yamamoto H et al; Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening; J Pediatr Surgery, 31, 385-388, 1996
9. 矢崎 信, 他; マスクリーニングで発見された神経芽腫の治療戦略—治療の軽減の試み; 小児がん, 33, 5-9, 1996
10. 福澤 正洋, 他; 神経芽腫マススクリーニング症例に対する治療法の検討; 小児がん, 33, 29-33, 1996
11. Look AT, et al; Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma; J Clin Oncol 9: 581-591, 1991
12. De Bernardi B, Conte M, Mancini A, et al; Localized neuroblastoma. Surgical and pathologic staging; Cancer 60: 1066-1072, 1986
13. Kushner BH, Cheung NV, LaQuaglia MP, et al; International neuroblastoma staging system stage 1 neuroblastoma: A prospective study and literature review; J Clin Oncol 14: 2714-2719, 1996
14. 家原知子 他; 乳児神経芽腫統一プロトコール治療成績とINSS分類による今後の展開—; 小児がん, 34, 455, 1997
15. 内藤 春彦; 神経芽細胞腫マススクリーニング発見例の外科治療; 小児がん, 24, 39-44, 1992
16. 山本 圭子, 他; マスクリーニング発見神経芽細胞腫の集学的治療; 小児外科, 24, 45-49, 1992
17. 西平 浩一, 他; 神経芽腫マススクリーニング陽性例における腫瘍の自然治癒および分化, 成熟; 医学のあゆみ, 177, 534-535, 1996
18. 西平 浩一, 他; 神経芽腫スクリーニングの有効性の検討—無治療例の腫瘍の自然退縮

と治療例の経過及び非スクリーニング進行例—
；小児がん, 34, 383, 1997

19. 米田 光宏, 他；当センターにおける神経芽腫マススクリーニング症例の治療方針—自然退縮を期待した無治療経過観察の試み；小児がん, 33, 197-201, 1996

20. 米田 光宏, 他；神経芽腫マススクリーニング発見例に対する無治療経過観察；小児がん, 34, 394, 1997

21. Yamamoto K, et al : Natural history of neuroblastoma found by mass screening: Lancet, 349, 1102, 1997

22. 池田 均, 他；神経芽腫マススクリーニング陽性例の予後因子：非切除経過観察の適応症例の選択は可能か；小児がん, 33, 155-160, 1996



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



要約: マスクリーニングで発見された神経芽腫症例は治療法にかかわらずその大部分は予後良好であり手術は縮小傾向へ、化学療法は軽度に行うが、早期症例には無施行の選択が増えてきている。数少ない死亡症例の半数以上は治療関連死であり、進行症例に対する予後因子に基づいた適格な治療法の選択が望まれている。また、最近、無治療経過観察の報告もあり、その大部分は良好な経過をたどっている。それらのデータの集計によりマスクリーニングで発見された神経芽腫の真の病態を把握する必要がある。