



神経芽腫

(小児内科医の立場から)

1. 病気のあらまし

神経芽腫は子どもにできる固形腫瘍の中で、脳腫瘍に次いで多く、わが国では年間 320 人前後の新しい患者さんがあります。診断される年齢では 0 歳が最も多く、3 歳前後が次いで多く 10 歳以降は非常にまれです。

神経芽腫の起源は、交感神経の基になる細胞で、交感神経節や副腎など体の背中側から発生します。同じ神経芽腫という病名でも悪性度の高いものや、自然退縮を生じるものなどさまざまです。

なお神経芽腫は、カテコラミンという物質を作る腫瘍で、尿中のカテコラミンの一種であるバニルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA) が高くなることから診断に役立ちます。この尿中 VMA・HVA 測定による乳児期のマススクリーニングが 1985 年から全国で施行されてきましたが、スクリーニングで陽性とされた例のなかに予後良好な腫瘍が多く含まれていた

ことから過剰診断が問題視され、2003年には厚生労働省の決定で休止となりました。

2. 診断

(1) 臨床症状：早期に腫瘤を触知することはまれです。ただし、1歳までの赤ちゃんにみられる病期4Sという腫瘍では、皮下への転移、肝腫大による腹部膨満や呼吸障害がみられません。幼児では転移のある進行例が多く、発熱、貧血、不機嫌、歩行障害、眼瞼腫脹など、転移した場所によってさまざまな臨床症状を表します。縦隔から発生すると咳や呼吸障害、ホルネル症候群がみられることがあります。脊椎管内への浸潤を来すことがあります(垂鈴型)、脊髄圧迫症状により両下肢麻痺等がみられることがあります。まれな症状としてオプソミオクロオース(眼球運動障害+小脳失調)、難治性下痢があります。

(2) 血液、尿検査：先に述べた VMA、HVA の尿中での測定が診断に役立ちます。他に血液中のNSE・LDH・フェリチンが高値を示すこともあります。

(3) 画像検査：超音波検査や単純レントゲン検査、MRI、CTは腫瘍の部位を見極めるのに役立ちます。またMIBGシンチは神経芽腫に特異的に取り込まれ、診断、転移部位の評価に役立ちます。

(4) 骨髄検査：初診時の病期の決定には、少なくとも左右2か所ずつの骨髄検査を行い、顕微鏡での診断が必要とされています。

(5) 病理診断：確定診断は腫瘍摘出術や生検術で採った腫瘍組織を顕微鏡で診断（病理診断）して決定します。病理組織分類は、嶋田分類（INPC 分類）によって行われ、神経芽腫の予後の判定に重要です。

(6) 病期分類：神経芽腫の予後は病期によるところが大きいため、初診時の病期の決定は重要です。わが国では日本小児外科学会分類が広く用いられてきましたが、国際標準である INSS 分類が用いられるようになってきました。病期は原発腫瘍の広がりや骨、骨髄などの転移巣の有無によって決定します。INSS は大きく 1、2(2A、2B)、3、4、4S に分類されます。1、2A、2B と 4S が早期例で、3、4 が進行例です。4S は乳児にみられ、肝、皮膚、骨髄のみに転移があり、遠隔転移がみられるにもかかわらず自然退縮がみられ、予後が良いという特殊な群です（次頁表 1）。

3. 予後

先に述べたように神経芽腫の特徴によって治療法は異なります。一般的には以下の特徴によって 3 つ（低リスク、中間リスク、高リスク）に分類され、それぞれに応じた治療法の選択が行われています（次頁表 2）。

(1) 診断時年齢：1 歳未満の乳児発症例は予後良好で、1 歳以上の発症例は予後不良です。とくに、乳児期マスキリングによる発見例の 5 年生存率は 95% 以上でした。近年の研究から、年齢因子は 1 歳半（18 か月）を基準とすることが国際標準となってきました。

表 1 神経芽細胞腫国際病期分類(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問わない。 同側のリンパ節に組織学的に転移を認めない（原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節に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転移を認める。 対側のリンパ節には組織学的に転移を認めない。
3	切除不能の片側性腫瘍で、正中線を越えて浸潤。 同側の局所リンパ節の転移は問わない。 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	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚、および/または他の臓器に播種している（病期 4S は除く）。
4S	限局性腫瘍（1、2A または 2B で定義される）で、播種は皮膚、肝、および/または骨髄に限られる（1歳未満に限定）。

（2）病期：INSS の 1、2A、2B と 4S を早期例、3、4 を進行例としています。

（3）*MYCN* 遺伝子の増幅：腫瘍細胞の生物学的特徴の中では最も強く予後と関係する因子です。*MYCN* 遺伝子の増幅を認め、増幅コピー数が多い例ほど予後不良とされています。

表 2 神経芽腫の生物学的因子による分類

生物学的因子	低リスク	中間リスク	高リスク
年齢	12 か月未満	12 か月以上	12 か月～5 才
INSS 病気分類	1、2、4S	3、4	3、4
<i>MYCN</i> 増幅	なし	なし	あり
嶋田分類 (INPC)	予後良好群	予後良好群 / 不良群	予後不良群
DNA ploidy	3 倍体腫瘍、 高 4 倍体腫瘍	2 倍体、 低 4 倍体腫瘍	2 倍体、 低 4 倍体腫瘍
1 p 欠失	まれ	少数	あり
17 q 増加	まれ	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

(4) 病理：嶋田分類 (INPC 分類) で予後良好群と予後不良群に分けられます。

(5) DNA ploidy：染色体数から 2 倍体腫瘍、3 倍体腫瘍、低 4 倍体腫瘍、高 4 倍体腫瘍に分類すると、2 倍体や低 4 倍体腫瘍には進行例や年長児例が多く、予後不良と考えられています。

(6) 染色体異常：腫瘍細胞の 1 番染色体短腕 (1p) や 14 番染色体長腕 (14q) が欠損しているものや、17 番染色体短腕 (17q) が増えているものは、予後不良であることが明らかとなりました。

4 . 治療

(1) 低リスク腫瘍

MYCN 遺伝子増幅のない乳児例や病期 1、2A、2B の早期例が対象となります。これらの症例の治療は外科的摘出のみです。一部の摘出不能症例や強い症状を来した症例についてはビンクリスチン、シクロフォスファミドなどを用いた低用量の化学療法を短期間行い、腫瘍が小さくなってから手術で摘出（二期的手術）を試みる場合があります。わが国では 1994 年から乳児神経芽腫統一治療プロトコールが行われており、過剰な化学療法や放射線療法の減量が行われてきました。約 600 人の患者さんの 5 年無病生存率は 98% です。

なお、マスキングで発見された一部の腫瘍に対しては、手術摘出や化学療法なしで、自然退縮を期待して経過観察のみを行っている施設もあります。十分な医師からの説明と親御さんの理解、専門医による注意深い観察が必要です。

(2) 中間リスク腫瘍

わが国ではこの群に属する神経芽腫の患者さんは少ないと考えられます。欧米では *MYCN* 増幅のない乳児期の病期 4 の症例や、*MYCN* 増幅のない年長児の病期 3 の症例が含まれます。

わが国の *MYCN* 増幅のない乳児期の病期 4 の症例は術前に 3 クール、二期的手術後に 6 クールの化学療法を行い、5 年無病生存が 80% 前後と良好な成績を示しています。

(3) 高リスク腫瘍

この腫瘍群には *MYCN* 増幅例と年長児の *MYCN* 非増幅の病期

4 の症例が含まれます。治療は、手術とともに高用量の化学療法を行います。米国では大規模な比較試験が行われ、大量化学療法に自家骨髄移植を施行した群では、3 クールの地固め療法のみを施行した群よりも有意に生存率が高く、大量化学療法の有効性が明らかとされました。

わが国の、進行神経芽腫例に対する治療法は、強力な化学療法(シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ピラルピシン、シスプラチン)による寛解導入療法を行い、原発巣および遠隔転移巣の縮小を図った後に、二期手術による原発巣の切除を行うものです。その後は中等量の維持化学療法の継続または、造血自家幹細胞移植を併用した超大量化学療法のいずれかを行います。近年、多回の造血自家幹細胞移植も積極的に導入されています。超大量化学療法の薬剤としてはメルファラン、エトポシド、カルボプラチンの組み合わせによる HiMEC レジメンが主流です。

さらに、骨転移や局所には放射線治療の併用が有効です。

5 . チーム医療とトータルケア

神経芽腫の患者さんが完治するためには、最小限の副作用で治療間隔をあけない化学療法と、適切な時期に、患者さんに最も負担の少ない手術療法が行われる必要があります。そのためには小児科医、小児外科医、放射線医、看護師、薬剤師、栄養士などの連携は必須であり、カンファレンスを行い治療計画が立てられます。さらに、神経芽腫の患者さんを治すだけの時代から、いかに QOL を保ち、副作用なく、心身と

もに健全な状態で社会に送り出すかが問われる時代となって
きました。両親や精神科医、臨床心理士、病棟保育士、院内
学級の教師を含めた連携は患児の入院生活を支え、退院後の
社会生活を潤滑に進める上で非常に重要となっています。

(家原 知子 京都府立医科大学附属病院小児科)

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccej-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます(<http://www.ccej-found.or.jp>)

カット：永井泰子

- 2