

II. 神経芽腫

1. 放射線療法の目的・意義

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で最も発生頻度の高い腫瘍で年間150～200例発生するとされてきたが、6ヵ月乳児検診時の尿中カテコールアミン代謝産物である vanillylmandelic acid (VMA:バニルマンデル酸), homovanillic acid (HVA:ホモバニリン酸) 定量によるマスキングにてその発生頻度も高まってきた。早期診断がマスキングにて可能となり、1歳以下のマスキング症例では殆ど治癒するようになったが、進行症例の治療成績は相変わらず悪い。化学療法強化と遅延一期的切除あるいは二期手術により腫瘍全摘術が行われるようになったが、術後照射あるいは術中照射により初めて局所コントロールが確実なものとなる¹⁻³⁾。

2. 病期分類による放射線療法の適応

日本での病期分類は日本小児外科学会悪性腫瘍委員会分類が用いられているが、国際的にはInternational Neuroblastoma Staging System (INSS) が認知されている(表1)。

間質増生量、神経芽細胞の成熟度および神経芽細胞の核分裂-核崩壊指数の組織学的パラメーターと患者の年齢に基づいて、予後良好か予後不良かを明らかにしている臨床病理学的な嶋田分類が用いられている⁴⁾。腫瘍細胞の染色体数が2倍体、MYC-N遺伝子の増幅、trkA遺伝子の低発現、血清NSE (neuron specific enolase) の高値が予後不良因子として知られている。これらの予後因子をもとに低リスク群、中間リス

表1. 神経芽腫国際分類 (INSS)

Stage 1	完全巨視的切除された限局した腫瘍、顕微鏡的腫瘍残存は問わない；同側リンパ節に顕微鏡的転移を認めない(原発巣に所属し摘出されたリンパ節は転移を認めても良い)。
Stage 2A	不完全巨視的切除された限局した腫瘍；同側の癒着していないリンパ節に顕微鏡的転移を認めない。
Stage 2B	完全または不完全巨視的切除された限局した腫瘍、同側の癒着していないリンパ節に転移あり。腫大している対側のリンパ節は顕微鏡的転移があってはならない。
Stage 3	摘出不能な正中線を超える一側性の腫瘍、局所リンパ節転移はありまたはなし；または対側の局所リンパ節転移がある片側性腫瘍；または(摘出不能な)浸潤あるいはリンパ節転移によって両側に進展する正中中部腫瘍。
Stage 4	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚または/あるいは他臓器転移(4Sと確定されたものは除外する)を有する腫瘍で原発部位は問わない。
Stage 4S	原発は(stage 1, 2Aあるいは2Bと確定された)限局性腫瘍、転移は皮膚、肝または/あるいは骨髄に限局している(1歳以下の乳児に限る)。

ク群，高リスク群に分類された治療法が開発されようとしている。

INSS stage 1と，stage 2でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ない。また，これらの早期症例やstage 4Sなどの低リスク群に関しては，補助療法を控える方が治療成績が良い⁵⁾。しかし，予後不良因子であるMYC-N遺伝子の増幅が認められる血行転移のあるstage 4の高リスク群には術後放射線療法が必要である。近年，進行病期であっても予後不良因子のない中間リスク群には，局所療法としての手術・放射線治療の軽減化が考えられ始めている。

予後不良因子を持つ進行神経芽腫高リスク群の本邦での標準的な治療法は，初診時に生検（開腹生検を含む）を施行し，組織診を行う。これにより嶋田病理組織分類⁴⁾，MYC-N遺伝子などの予後因子が調べられる。シスプラチンを含む強力な化学療法を行うことにより腫瘍の縮小を図る。導入化学療法3～4回にて全摘可能となることが多く，原発巣の遅延一期的切除あるいは二期手術がリンパ節郭清術とともに行われる。術中照射あるいは術後照射を局所療法として採用することにより局所制御率が高まっている。最終治療として，幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を行うことにより，骨転移部も術前・術後化学療法に併せての20Gy照射にて制御可能となり，治療成績が悲惨であった進行神経芽腫でも治癒を得るようになった^{6, 7)}。

3. 放射線治療計画

1) 標的体積

GTV：手術前（初診時）CTにて認められた原発巣，リンパ節転移巣。骨髄破壊的化学療法においては導入化学療法後の縮小した原発巣と初診時より認められているリンパ節転移領域。

CTV：GTVにマージンをとってCTVとする。このマージンは，化学療法後の遅延一期的切除あるいは二期手術が主流である現在，術者による腫瘍浸潤範囲の情報に基づく必要がある。リンパ節転移には注意が必要である。腹腔内原発の時，横隔膜脚を越えて連続的に後縦隔リンパ節転移を来すことが多く，腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こる。初診時所見，手術所見を参考に，リンパ節転移領域が全て照射野に含まれるようにする。

PTV：CTVに呼吸移動（インターナルマージン）や固定精度などを考慮して設定する。

2) 二次元治療計画

術後照射あるいは術中照射では術者の見解が重要である。小児では脊椎への影響を考慮し，椎体全幅を照射野に入れる前後二門照射が適応となる。

4. 放射線治療

1) 照射法

術後照射においては，照射野はリンパ節転移範囲とともに局所再発を来す危険性の

ある腫瘍床を十分に含み、側弯症予防のため脊椎の全幅を十分に含む。

2) 線量分割

1日線量1.8～2Gyで週5日間照射を原則とする。術後放射線治療として1歳以下は極力放射線治療を避けたいが、20Gy/2～3週間は必要となる。2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/3～4週間の外照射が必要となる¹⁾。骨髄破壊的化学療法と幹細胞移植においては年齢にかかわらず20Gy/2～3週間(肉眼的残存腫瘍には10Gyブースト照射)となる⁷⁾。化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣のみ照射することが可能な術中照射を年長児で適応とすることがあり、電子線エネルギー6MeV10～12Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている^{2, 3)}。

新生児期に腹部膨満で見つかるstage 4Sは予後良好ではあるが、肝転移が巨大で肝破裂あるいは呼吸不全で致命的になることが知られている。この肝転移に対し、緊急放射線治療が適応となる。1日1回1Gyを照射し、総線量5Gyで肝は縮小し、緊急事態を脱することがある。stage 4S肝転移は6ヵ月後には自然消退するといわれているので、全ての肝転移が照射野内に入る必要はなく、一時的な救命処置で良い。

3) 併用療法

放射線治療の適応となる進行神経芽腫には、化学療法が必ず併用されている。術前化学療法が行われ、遅延一期的切除あるいは二期手術にて腫瘍全摘が行われ、更に術直後からの化学療法も重要とされている。そこで、術後照射を施行する際には化学療法の軽減を考慮すると腫瘍コントロールが難しいと考えられているので、骨髄抑制のコントロールに注意が必要となる。また、高リスク群では化学療法の強化が必要で、幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的化学療法を最終治療手段とする。

5. 標準的な治療成績

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の1986～1990年登録症例の予後追跡調査では、累積5年生存率74.7%で、マスキリング症例97.4%、マスキリング症例以外60.9%である⁸⁾。

6. 合併症

骨の発育障害は年齢が低いほど強く現れる。年齢による線量と障害の関係は、1歳以下ではNSD800ret以下(分割線量16Gy/8回に相当)、1歳から2歳までは900ret以下(20Gy/10回に相当)、2歳以上では1000ret以下(24Gy/12回に相当)で軽度の障害が認められるのみとされている⁹⁾。また、骨発育障害は6～10Gyで現れ20Gyで明らかとなり、40Gyで障害が飽和状態になる^{10, 11)}。このため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含まないようにする。

女性において、卵母細胞の多い小児は成人に比べて不妊線量は高いが、永久不妊線量でホルモン産生能も消失するので、手術にて卵巣位置を照射野外に移動させることを考慮する。

7. 参考文献

- 1) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9 : 789-795, 1991.
- 2) 正木英一. 特集 神経芽腫治療の進歩と問題点—症例から学んだ教訓を中心として— 進行神経芽腫における術中照射療法. *小児外科* 27 : 557-563, 1995.
- 3) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 985-992, 2000.
- 4) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86 : 364-372, 1999.
- 5) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol* 14 : 2504-2510, 1996.
- 6) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341 : 1165-1173, 1999.
- 7) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 100 : 1268-1275, 2004.
- 8) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児悪性固形腫瘍 5 腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 35 : 716-738, 1999.
- 9) Tefft M. Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol* 6 (Radiation effect and tolerance, normal tissue) : 289-311, 1972.
- 10) Mayfield JK. Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am* 10 : 829-844, 1979.
- 11) Gonzalez DG, Breur K. Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 9 : 841-846, 1983.

(国立成育医療センター放射線治療科 正木英一)