特集 「癌治療」

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫，腎芽腫）の
最近の治療コンセプトと外科治療

上 原 秀 一 郎

日本大学医学部外科学系小児外科学分野

Recent Strategy of the Surgical Treatment for Neuroblastoma and Wilms Tumor

Shuichiro UEHARA

Department of Pediatric Surgery, Nihon University School of Medicine

Recent advances in multidisciplinary treatment have significantly improved the prognosis of childhood cancer. In particular, advances in chemotherapy have brought about a significant change in the surgical treatment of pediatric malignant solid tumors. Until the 1980s, the mainstay of treatment for pediatric solid malignant tumors was to initially remove the local tumor by extended surgery, followed by chemotherapy. However, complications from extended surgery made it difficult to perform multidisciplinary treatment smoothly. Furthermore, it has become clear that, even if the treatment is completed 5 or 10 years after the end of the treatment, the effects of the extended surgery include deformity of the body, permanent impairment of organ function, and extremely low QOL in the affected child.

In recent years, however, as the clinical and biological characteristics of tumors have been gradually clarified, the intensity of treatment required for each tumor has become clearer. In addition, the development of effective chemotherapeutic agents and chemotherapeutic regimens has led to a common understanding of the importance of preoperative tumor reduction, avoiding complications from surgery, and implementing seamless multidisciplinary treatment for pediatric cancer.

In this article, the recent treatment concepts and surgical treatments for pediatric solid malignant tumors, especially neuroblastoma and nephroblastoma, are reviewed.

Key words: neuroblastoma, nephroblastoma, surgical treatment, multimodal therapy

神経芽腫，腎芽腫，外科治療，集学的治療

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (6): 291–296)

はじめに

小児がんは成人がんと異なる性質を持ち、約半数が白血病，悪性リンパ腫に代表される血液腫瘍であり，残りの半数が脳腫瘍，肉腫，胎児性腫瘍などの固形腫瘍に分類される。また成人でよくみられるような上皮性腫瘍，いわゆる「がん」が発症することは極めて稀である。本稿では，筆者が本邦の臨床研究や治療方針の策定に関わっている小児悪性固形腫瘍，なかでも神経芽腫，腎芽腫の最近の治療コンセプトと外科治療について概説する。

小児悪性固形腫瘍の基本的な治療コンセプトの変化

近年の集学的治療の進歩により，小児がんの予後は著しく改善した。特に化学療法の進歩は小児悪性固形腫瘍における外科療法のあり方に大きな変化をもたらした。

1980年代頃までは，小児悪性固形腫瘍に対する治療はまず局所の腫瘍を拡大手術によって取り除き，引き続き化学療法を行う治療方針が主流を占めていた。しかし

ながら拡大手術による合併症のため，スムーズに化学療法を行うことができないなど，円滑な集学的治療の遂行を困難にしていた。さらに，たとえその治療が完遂され，治療終了後5年，10年を迎えたとしても，拡大手術による影響は体格変形，臓器機能の永続的な障害など，患児の極めて低いQOLをもたらすことが明らかとなってきた。

しかし近年，腫瘍の臨床的，生物学的特性の知見が徐々に明らかになるにつれ，各腫瘍に対する必要十分な治療のintensityが判明してきたこと，また有効な化学療法剤の開発や化学療法レジメンにより，可能な限り術前に腫瘍を縮小させ，手術による合併症を回避し，シームレスな集学的治療を遂行することの重要性が小児がんに関わる医療者の共通認識となっている。

神 経 芽 腫

神経芽腫は多様な臨床像を示すことが特徴であり，無治療で経過観察が可能なものから，強力な集学的治療を

Table 1 Detail for Image-defined risk factor of neuroblastoma (Adapted from Reference 5, Figure 3).

Anatomic Region	Description
Multiple body compartments	Ipsilateral tumor extension within two body compartments (ie, neck and chest, chest and abdomen, or abdomen and pelvis)
Neck	Tumor encasing carotid artery, vertebral artery, and/or internal jugular vein Tumor extending to skull base Tumor compressing trachea
Cervicothoracic junction	Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels, vertebral artery, and/or carotid artery Tumor compressing trachea
Thorax	Tumor encasing aorta and/or major branches Tumor compressing trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor infiltrating costovertebral junction between T9 and T12 vertebral levels
Thoracoabdominal junction	Tumor encasing aorta and/or vena cava
Abdomen and pelvis	Tumor infiltrating porta hepatis and/or hepatoduodenal ligament Tumor encasing branches of superior mesenteric artery at mesenteric root Tumor encasing origin of celiac axis and/or origin of superior mesenteric artery Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing aorta and/or vena cava Tumor encasing iliac vessels Pelvic tumor crossing sciatic notch
Intraspinal tumor extension	Intraspinal tumor extension (whatever the location) provided that more than one-third of spinal canal in axial plane is invaded, the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible, or the spinal cord signal intensity is abnormal
Infiltration of adjacent organs and structures	Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodenopancreatic block, and mesentery

施行しても極めて難治なものが存在することが知られている。これまでの研究から、臨床病期、年齢、腫瘍細胞内の *MYCN* がん遺伝子のコピー数、国際病理分類 (INPC)、腫瘍細胞内の染色体数 (Ploidy) の5つの予後因子が明らかとなっており、これらによって病変の性質を見極めることが可能である。これら5つの予後因子を組み合わせて、3つのリスク群（低、中間、高）に分類し、初期治療に当たってはそのリスクに応じた治療方針を立案することができる。国際的には国際神経芽腫リスクグループ (INRG) がリスク分類を提唱しており¹⁾、本邦では2006年に設立された日本神経芽腫研究グループ（現日本小児がん研究グループ神経芽腫委員会）(JNBSG) がこれらのリスク分類を踏襲する形で提唱し、リスクに応じた治療の層別化を行っている。これまでの治療成績では5年生存率が低リスク群75%以上、中間リスク群50～75%、高リスク群50%以下とされている。従って外科手術のあり方もそのリスク分類に基づいて考える必要がある。

低・中間リスク群の手術は術前の画像診断から手術リスクを判定する Image-defined risk factor (IDRF)²⁾ を用いて手術適応を決定する。一方、高リスク群においては、様々な集学的治療をもってしても、いまだ50%を超えるような長期生存報告はほぼ皆無である。また再発は局

所よりも遠隔転移巣に多く見られ、遠隔転移が予後を左右することから、局所療法よりもまず全身治療に重点をおく治療戦略である「遅延局所療法」の臨床研究が行われている。

I. 低・中間リスク群の外科治療とそのリスク評価

低・中間リスク群神経芽腫においては、肉眼的に腫瘍残存があっても予後に影響を及ぼさないなど、予後良好とされている³⁾。従って治療中合併症はもちろんのこと、晩期合併症も引き起こさぬよう、十分配慮すべきである⁴⁾。外科手術においては、可能な限り臓器切除を避け、手術合併症を最小限に抑えることが求められる。よって術前の画像評価において、「いかに最小限に手術合併症の発生を抑えることができるか」を予測できる因子が必要であり、現在、Image-defined risk factor (IDRF) がその判定に用いられている (Table 1)。

IDRF の原型は、2005年に欧州において限局性神経芽腫の Surgical Risk Factor として提唱された。2009年に International Neuroblastoma Risk Group が作成した INRG リスク分類が発表され、IDRF を採用した²⁾。IDRF は原発巣の発生部位別にそれぞれのリスクを決定し、1項目でも陽性であれば IDRF 陽性と判断し、原発巣の摘出は控えることとなる。よって、IDRF が陽性か否かについ

Fig. 1 IDRF is positive when the artery is totally encased in the tumor (total encasement) or when the surface in contact with the tumor is more than 50% of the vessel circumference (partial encasement), and IDRF is negative when the surface is less than 50%.

For veins, IDRF is positive when the vessel lumen is collapsed and cannot be identified (no visible lumen), and IDRF is negative when the lumen can be identified (visible lumen).

ては、初期治療方針に多大な影響を及ぼす。

IDRF は、まず腫瘍の存在部位による規定があり、例えば胸腹部などの2領域以上にまたがっている場合や、気道圧迫があったり、腕神経叢を巻き込んでいたりするような場合などは陽性と判断する。また血管系については動脈について、腫瘍との接触面が血管の周囲長の50%を超えるものを **encasement** とし陽性と判断、50%に満たないものは **contact** として陰性と判断する。また静脈については腫瘍による圧迫を受けて内腔が確認できないものを **flattened (no visible lumen)** として陽性と判断し、内腔が確認できるものは **flattened (visible lumen)** として陰性と判断する (Fig. 1)。しかし2011年に新しいIDRFが発表され⁵⁾、腎臓温存のため、腎血管に関する定義が変更された。腎機能の悪化や片腎はその後の集学的治療の遂行に支障を来すため、治療遂行上、極めて重要な臓器である。腎合併症回避の観点から、腎門部の血管に限定し、たとえ **contact** であっても、IDRF 陽性と判断すると再定義されている。しかしこの定義を用いて旧IDRFと比較すると、腹部神経芽腫のIDRF 陽性率を顕著に上昇させ、初期治療において、生検し化学療法を先行する症例が非常に増える可能性が指摘された⁶⁾。そのような場合は術後の腎合併症を減らすことができると考えられるものの、いわゆる **overestimation** に陥っている可能性も同時に指摘された⁷⁾。従って現在の本邦の臨床研究では新IDRFは採用せず、2009年に提唱された旧IDRFに基づいて判断することになっている。

このように画像評価が極めて進歩した現在では、IDRF という因子を用いて、低・中間リスク群の神経芽腫に対する手術リスクを評価し、可能な限り臓器温存、合併症回避を目指している。

II. 高リスク群の外科治療とそのリスク評価

高リスク群については強力な集学的治療をもってして

も、いまだ十分な長期生存を担保できる治療戦略はない。再発は局所よりも遠隔転移巣に多く見られ、このことが予後を左右することから、まずは局所療法よりも全身治療に重点を置く治療が主流である⁸⁾。つまり2～3コースの導入化学療法ののちに外科療法を行う「標準治療」や、5～6コースの化学療法後の造血幹細胞移植併用大量化学療法後に局所療法を行う「遅延局所療法」が、JNBSGで臨床研究として行われてきた (Fig. 2)。このような全身療法を先行させた結果、残存した局所病変の切除のあり方について様々な意見があるが、全身治療の妨げになるような重篤な合併症を来さないようにすることが重要であることは言うまでもない。とくにこのリスク群の症例は難治であり、たとえ一時寛解に至ったとしても、再発リスクが高い。また再発した場合は再度、化学療法を中心とした集学的治療が行われるため、初回手術で腎臓の合併切除を余儀なくされる場合は、再発時に十分な化学療法の遂行が困難となることが予想される。局所療法のみでは寛解に持ち込むことが難しい本リスク群において、過度な外科手術が患児にとっては将来的にはむしろ有害になり得る。よってJNBSGの臨床試験では腎萎縮やリンパ管などの重篤な術後合併症が懸念される系統的リンパ節郭清は推奨せず、限定的な手術を提唱している。

高リスク群は先行する大量化学療法を含む化学療法のあとに行われるため、手術は術前の全身状態の評価がより問題となる。とくに「遅延局所療法」の場合は、造血幹細胞移植併用大量化学療法後に手術が行われるため、多くの症例で骨髄機能が低下している。よって完全な骨髄の機能回復を待ってから手術を施行していたのでは治療全体が遅滞してしまうことになる。そのためにはある程度の骨髄機能が回復していれば、赤血球輸血、血小板輸血、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) などの投与を行って、移植後は可及的すみやかに手術を行う必要があ

Fig. 2 Treatment strategy for high-risk neuroblastoma. Local therapy, including surgical therapy, is administered after 5 courses of remission induction chemotherapy followed by myeloablative high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation.

る。JNBSGでは造血幹細胞移植から100日以内に手術を行うことを推奨している。筆者の経験では小児悪性固形腫瘍に対する造血幹細胞移植後において、移植から手術までの日数は自家移植症例で 57.0 ± 3.9 日であった。またこれは血小板数が回復、安定するのに要した期間(46.5 ± 5.2 日)に依存していた⁹⁾。このことから感染、貧血などへの対策も重要であるが、血小板数の確保が全身治療から局所治療へ円滑に移行するための重要なファクターになっており、その回復、維持には慎重な対応が必要である。具体的には開胸や開腹術による摘出術の場合、少なくとも術直前には血小板数10万/mm³を確保し、術後もそのレベルを維持するよう努めている。

腎芽腫 (Wilms 腫瘍)

小児腎腫瘍には多彩な腫瘍が含まれるが、なかでも腎芽腫は小児三大悪性固形腫瘍(その他は神経芽腫、肝芽腫)の一つであり、小児腎原発悪性腫瘍のうち80%を占めている。1899年にMax Wilms博士が詳細な報告をしたことから、Wilms腫瘍と呼ばれている。

小児腎腫瘍は、米国National Wilms Study Group

(NWTs)から派生したChildren's Oncology Group (COG)の腎腫瘍グループと欧州のInternational Society of Paediatric Oncology (SIOP)が中心となって、国際的共同臨床試験が開始されており、前者は手術を先行させる治療方針であり、後者は化学療法を先行させる治療方針である。我が国では日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)は

COGの治療方針を踏襲していたが、JWiTSを引き継いだ日本小児がん研究グループ腎腫瘍委員会(Japan Wilms Tumor Study Group Renal Tumor Committee: JCCG-RTC)は現在、SIOP共同研究に参画している。

腎芽腫の外科治療

これまで片側性Wilms腫瘍の外科治療は腫瘍とともに片側の腎臓を全摘するのが原則であり、これまで本邦における日本ウィルムス腫瘍スタディーグループ(JWiTS)やそれを継承した日本小児がん研究グループ腎腫瘍委員会ではこの方針を推奨してきた(Fig. 3)。この方針により本腫瘍の予後は著しく改善している[Koshinaga, 2018 #1307]。

一方、Wilms腫瘍が好発するとされる症候群、つ

Fig. 3 For unilateral renal tumors, the initial treatment is a laparotomy with the aim of total resection of the kidney. For bilateral cases, a different protocol is utilized.

まり WAGER 症候群, Denys-Drash 症候群, Beckwith-Wiedemann 症候群などに発生する症候性 Wilms 腫瘍に対しては, 異時性に対側にも腫瘍が発生する可能性が高いため, 残存腎機能の確保を目指した腎温存手術 (Nephron Sparing Surgery; NSS) が行われる。また両側性 Wilms 腫瘍に対しても腎機能を最大限温存するために, 術前化学療法により腫瘍を縮小させたのち NSS が行われる。また最近 SIOP の腎腫瘍研究グループが開始した治療研究 (Umbrella プロトコル) では片側性 Wilms 腫瘍であっても化学療法を先行させ, NSS を行うとしている。その理由は, 片側 Wilms 腫瘍治療後の遠隔期に残存腎機能障害や高血圧などの長期合併症を発症するためとされている。

安全に, そして確実に機能温存を目指した NSS を行うためには, 腎血流を一時的に遮断する方法が一般的である。開腹手術の場合は, 腎動静脈を全遮断するが, 腫瘍が極めて小さく, 楔状切除や核出術が可能な腎上極外方突出型であれば, 腎動静脈の血流を遮断することなく, 腸鉗子などで腎実質そのものを挟んで行うこともある。腎の代謝は好気性であり, 特に温阻血に影響されやすいことが知られており, 安全な温阻血時間は 20 分, 冷阻血時間は 2 時間までとされている¹⁰⁾。よって腎血管を遮断して NSS を行う場合には, 温阻血時間の短縮が鍵となる。冷阻血で行う場合には以下の順番で阻血を進め

る。①ブルドック鉗子による腎動脈の遮断, ②腎周囲に生食で作成したスラッシュアイスを充填, ③ターニケットによる腎静脈遮断, ④冷却した状態で 10 分間待つ, ⑤十分に腎を冷却した状態で NSS を行う。とくに冷却状態で 10 分間待つことが重要であり, 成人例であるが, この方法では少なくとも 1 時間, 最大で 2 時間疎血しても腎機能は回復すると報告されている¹¹⁾。NSS では正常腎にも損傷が加わること, 阻血の影響などから腎機能の影響は避けられないと考えられるが, Cost ら¹²⁾ は NSS が片腎切除術に比べて, 有意に術後腎機能が温存され, 再発率や生存率にも術式が寄与しないと報告しており, 今後ますます NSS が行われるようになると思われる。

米国 (COG) では「まず腫瘍切除をおこない, 病期分類と摘出した腫瘍の病理組織学的検討を踏まえた上で, 化学療法と放射線療法を行う」のに対し, 欧州 (SIOP) では, 「まず化学療法を行い, 腫瘍を縮小させた上で摘出する」という治療方針で臨床研究を進めてきた。今後, グローバルな臨床研究として今後の新しい展開とその結果が待たれる。

おわりに

神経芽腫, 腎芽腫を例にとって小児悪性固形腫瘍の外科手術のコンセプトについて述べた。決して「腫瘍があるから切除する」ということではない。小児悪性固形腫

瘍の特徴を十分理解した上で、小児がん治療全体のスキームを描ける外科医こそ、小児がんの外科治療に携わることが可能となる。

なお本論文の掲載に関し、COIはない。

文 献

- 1) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; **27**(2): 289–297.
- 2) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; **27**(2): 298–303.
- 3) Iehara T, Yagyu S, Tsuchiya K, et al. Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; **46**(7): 661–666.
- 4) Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989; **7**(2): 236–244.
- 5) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011; **261**(1): 243–257.
- 6) Fumino S, Kimura K, Iehara T, et al. Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *Journal of pediatric surgery*. 2015; **50**(12): 2102–2106.
- 7) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al. Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2016; **26**(1): 117–122.
- 8) Uehara S, Yoneda A, Oue T, et al. Role of surgery in delayed local treatment for INSS 4 neuroblastoma. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2017; **59**(9): 986–990.
- 9) Uehara S, Oue T, Nakahata K, et al. Perioperative management after high-dose chemotherapy with autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2015; **25**(1): 118–122.
- 10) Becker F, Van Poppel H, Hakenberg, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2009; **56**(4): 625–634.
- 11) 中澤速和. 腎部分切除術. 臨泌. 2016; **70**(5): 318–322.
- 12) Cost NG, Sawicz-Birkowska K, Kajbafzadeh AM, et al. A comparison of renal function outcomes after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for nonsyndromic unilateral Wilms tumor. *Urology*. 2014; **83**(6): 1388–1393.