

<特集「局所進行癌に対する集学的治療」>

局所進行性小児固形がんに対する集学的治療

文野 誠久*, 田尻 達郎

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学

Multimodal Therapy for Locally Advanced Pediatric Solid Cancer

Shigehisa Fumino and Tatsuro Tajiri

Department of Pediatric Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児固形悪性腫瘍では、発見時にすでに巨大で周囲臓器への浸潤が見られることが少なくなく、大部分が局所進行がんといえる。しかし、化学療法や放射線治療が奏功しやすく、これらの治療により腫瘍の縮小が得られ、切除可能となる場合が少なくない。また癌種によっては完全切除そのものが必要なく、遺残腫瘍が許容されることがある。そのため、小児外科医がこれらの局所進行がんを診た場合、化学療法や放射線治療により縮小した後の原発巣の位置を想像し、どのような外科アプローチが可能か、手術そのものが必要かを考えていく必要がある。つまり、局所進行性小児固形がんは、難治性ではあるものの、けっして治療不能がんではないため、腫瘍の悪性度、病態、分子生物学的特徴を理解し、手術術式や手術時期を検討することが肝要である。また、それぞれが希少癌である上に、多彩な発生部位から多様な外科治療戦略を要するため、小児心臓血管外科、呼吸器外科、移植外科、整形外科などの関連臓器のエキスペートの外科医の協力が必要となることが多く、症例毎に小児がん外科治療チームを編成し、患児にベストな外科治療を提供できるようにすることが肝要である。

キーワード：局所進行がん，小児悪性固形腫瘍，神経芽腫，肝芽腫，胚細胞腫瘍。

Abstract

Locally advanced pediatric solid cancer is defined as nonmetastatic tumor in which the primary total resection is impossible due to large tumor size or invasion to the vital structure. However, chemotherapy and/or radiotherapy are often successful for pediatric cancer, and locally advanced pediatric solid cancer often result in tumor shrinkage where the resection may be possible. In addition, some carcinomas do not always require complete resection, and residual tumor may be tolerated. It is important for pediatric surgeons to understand the grade of malignancy, pathogenesis, and molecular biology of the tumor, and to consider the surgical technique and timing of surgery based on these characteristics. In addition, because each cancer is rare and requires various surgical

令和3年5月12日受付 令和3年5月12日受理

*連絡先 文野誠久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

fumin@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.06.375

treatment strategies due to its diverse sites of origin, the cooperation of expert surgeons in related organs such as pediatric cardiovascular surgery, respiratory surgery, transplant surgery, and orthopedic surgery is often required. It is essential to organize a pediatric cancer surgical treatment team for each case so that the best surgical treatment can be provided to the patient.

Key Words: Locally advanced cancer, Pediatric solid cancer, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, Germ cell tumor.

はじめに

小児固形悪性腫瘍では、発見時にすでに巨大で周囲臓器への浸潤が見られることが少なくなく、大部分が局所進行がんといえる。しかし、成人の固形がんと比べると、化学療法や放射線治療が奏功しやすく、これらにより腫瘍の縮小が得られ、切除可能となる場合が少なくない。また癌種によっては完全切除そのものが不要なく、遺残腫瘍が許容されることがある。そのため、小児外科医がこれらの局所進行がんを診た場合、化学療法や放射線治療により縮小した後の原発巣の位置を想像し、どのような外科アプローチが可能か、手術そのものが必要かを考えていく必要がある。つまり、局所進行性小児固形がんは、難治性ではあるものの、けっして治療不能がんではないため、小児腫瘍外科医は、腫瘍の悪性度、病態、分子生物学的特徴を正しく理解し、手術術式や手術時期を検討することが肝要である。

本稿では、局所進行性小児固形がんに対する集学的治療とその中の小児外科医の役割について概説する。

小児における局所進行がんとは

局所進行がんとは、明確な定義はないが、成人のさまざまな癌種から総合すると、転移はないが、局所における浸潤が広範囲に、あるいは血管などの犠牲不能の重要臓器に至っているため、初診時には切除不能な腫瘍と考えることができる。したがって、成人領域ではその時点で治療不能とされ、緩和医療に移行することもあるが、最近では neoadjuvant 化学療法を行い、腫瘍の縮小により切除性が得られれば、conversion surgery に移行する方針がとられ

る¹⁾²⁾。

翻って、小児領域であるが、小児悪性固形腫瘍で頻度の高い神経芽腫、肝芽腫、胚細胞腫瘍においては、初診時よりすでに腫瘍が巨大となり、神経芽腫では周囲動静脈を encasement し、あるいは脊柱管内へ進展し、肝芽腫では多区域にまたがり肝静脈を圧排し、縦隔悪性胚細胞腫瘍では胸部血管への浸潤・圧排している状況はけっして少なくない。したがって、小児固形悪性腫瘍のほとんどは初診時の時点では局所進行がんと言える。しかし、ここで腫瘍の生物学的特性を見ると、小児がんは化学療法や放射線治療への感受性が高く、これらの治療によりほとんどの症例で腫瘍の縮小が得られるため、conversion surgery というより、それを見越した予定調和としての手術計画を立てることが多い。さらには悪性度によっては腫瘍全摘が必要ないこともあるため、成人がんの手術戦略とはまったく異なる治療戦略で臨む必要がある。

本稿では、局所進行性小児固形がんの定義を、診断時に周囲臓器への進展・浸潤があり一期切除不可能で、かつ転移を有さないもの、とした。2011年～2020年の間に当教室で外科治療を行った小児がんで、この定義にあてはまるものについて、小児腫瘍外科の特徴として、多臓器・多癌種が含まれ総論的に論じることは難しいため、各癌種にわけて解説する。

各腫瘍の実際

1. 神経芽腫

神経芽腫は、神経堤を起源とし、副腎や交感神経節に分化する交感神経—副腎系譜の細胞が癌化したものと考えられている。その約80%は腹部、約20%は後縦隔交感神経節、まれに頸部、骨盤の交感神経節にも発生する。かなり

の大きさに増大してから発見されることが多く、発見時には既に骨髄や骨に転移が認められる頻度が高い。また、腫瘍随伴症状としては、交感神経節由来の腫瘍が脊柱管内に進展し、同部位の脊髄を圧迫する dumb-bell 型において神経症状として下肢麻痺や直腸膀胱障害、頸部発症であれば Horner 症候群（縮瞳、眼瞼下垂、眼球陥凹、顔面の発汗低下、紅潮）が認められることがある。

この神経芽腫のなかで、局所進行がん該当するものは、治療前の画像評価による国際神経芽腫リスク病期分類（International Neuroblastoma Risk Group Staging System: INRGSS）における L2（表 1）である。これは診断時に遠隔転移は認められないものの、画像診断で規定される IDRf（image defined risk factors）で、初回手術として生検のみでとどめるものと判断された腫瘍のことである（表 2）。IDRF で特に重

要となる血管系に対する判定規準は、動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれている場合（total encasement）、あるいは、動脈管腔の半周以上腫瘍に取り囲まれている場合（contact \geq 50%）を encasement（+）として IDRf 陽性とし、動脈管腔の半周未満が腫瘍に取り囲まれている場合は contact（+）として IDRf 陰性とする。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔が潰れて同定できない場合は、flattened with no visible lumen となり IDRf 陽性と判断し、内腔が同定できる場合は、flattened with visible lumen として IDRf 陰性とする³⁾。これら L2 腫瘍は、リスク分類では、MYCN 増幅例を除けばほとんどが低中間リスク群に該当し、腫瘍そのものの悪性度は高くない。そのため、日本小児がん研究グループ（JCCG）内の神経芽腫委員会で行われた臨床試験においては、初回手術では生検のみとし、

表 1 神経芽腫における INRGSS 病期分類

病期	定義
L1	限局性腫瘍で、IDRFで定義される主要臓器・構造を巻き込んでいない。
L2	限局性腫瘍で、1項目以上の IDRf 陽性を有する。
M	遠隔転移あり（病期MSは除く）。
MS	18か月未満に発症し、転移は皮膚、肝、骨髄のいずれかに限られる。

表 2 神経芽腫における IDRf

解剖学的部位	項目
多部位	以下の2つの部位に進展している片側性腫瘍：頸部-胸部、胸部-腹部、腹部-骨盤
頸部	頸動脈、椎骨動脈、内頸静脈を巻き込んでいる腫瘍 頭蓋底に進展している腫瘍 気管を圧迫している腫瘍
頸胸部	腕神経叢根部を巻き込んでいる腫瘍 鎖骨下動静脈、椎骨動脈、頸動脈を巻き込んでいる腫瘍 気管を圧迫している腫瘍
胸部	大動脈またはその分枝を巻き込んでいる腫瘍 気管または主気管支を圧迫している腫瘍 T9-T12椎体レベルの肋椎関節に浸潤している下縦隔腫瘍
胸腹部	大動脈または大静脈を巻き込んでいる腫瘍
腹部と骨盤	肝門部または肝十二指腸間膜に浸潤している腫瘍 腸間膜根部で上腸間膜動脈の分枝を巻き込んでいる腫瘍 腹腔動脈幹起始部または上腸間膜動脈起始部を巻き込んでいる腫瘍 片側または両側腎莖部に浸潤している腫瘍 大動脈または大静脈を巻き込んでいる腫瘍 腸骨動静脈を巻き込んでいる腫瘍 坐骨切痕を越える骨盤腫瘍
脊髄内腫瘍伸展	横断像で脊柱管の1/3以上に浸潤している、または脊髄周囲にも膜下腔が消失している、または脊髄の異常信号が認められる脊髄内腫瘍伸展
隣接する臓器・構造に浸潤	心膜、横隔膜、腎臓、肝臓、腓頭十二指腸、腸間膜

その後リスク群に応じた化学療法として、レジメン LI-A (ビンクリスチン+シクロホスファミド), LI-B (ビンクリスチン+シクロホスファミド+ピラルピシン), LI-C (ビンクリスチン+シクロホスファミド+カルボプラチン) などが選択され, 3 コースごとに切除性を評価して可能であれば外科治療を行う. 低中間リスク群神経芽腫における外科治療の原則は, 残存腫瘍があった場合でも良好な予後が期待できることから, 正常臓器の温存を最大限考慮した手術を行うことである. そのため, 限局性神経芽腫に対して, 原発部位にかかわらず, IDRF が陽性であれば, 腫瘍を摘出するために臓器合併切除や主要血管の損傷を回避できない場合は, 部分切除や生検にとどめるべきで, 遺残腫瘍があっても良好な予後が期待できる⁴⁾⁵⁾. しかし, ここで問題となるのは遺残腫瘍による mass effect による続発症であり, 最たるものは dumb-bell 型による神経圧迫症状である. これらは神経芽腫の治療としては脊柱管内病変の遺残は腫瘍学的予後に影響せず完全切除を目指す必要はないが, 神経学的予後を考えた場合, ステロイドや化学療法による内科的減圧や椎弓切除による外科的減圧について検討する必要がある. 当施設での経験例としては, 後縦隔原発 dumb-bell 型

の低リスク群 2 例において初診時より下肢運動障害が認められ, 1 例は内科的減圧の後に椎弓切除を行い, その後腫瘍の部分切除を行い, 神経症状の改善をみた. しかし, もう 1 例は初診時にはすでに神経症状が完成しており, 化学療法および腫瘍部分切除で神経芽腫治療が終了した後も神経症状が持続するため, 椎弓切除を行ったが著明な改善は得られなかった (図 1).

このように, 局所進行性神経芽腫においては腫瘍学的予後は良好で遺残腫瘍は許容されるが, それによる続発症についても考慮に入れて, 外科治療計画をたてる必要がある. 今後の臨床試験の課題である.

2. 肝芽腫

肝芽腫は, 代表的な小児悪性肝腫瘍であり, シスプラチンをキードラッグとした化学療法と肝切除による完全腫瘍摘出が原則であり, 完全切除された肝芽腫の予後は良好である. わが国では JCCG 肝腫瘍委員会が臨床試験を実施しており, 現在は 2018 年から国際共通リスク分類 (CHIC 分類) を基に作成した小児肝細胞癌も含めたりスク別国際共同臨床試験 PHITT 試験 (JPLT4/PHITT) が開始され, 日米欧 3 極にて, 共通の病期, 病理分類を中央診断し, 極低, 低, 中間, 高などのリスク層別に基づくラ

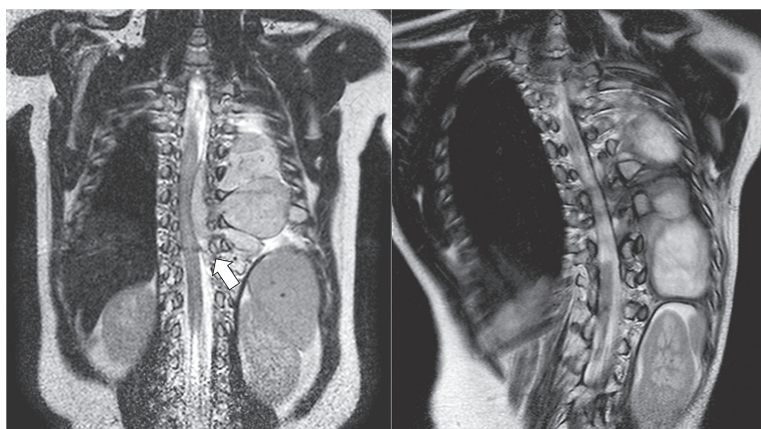


図 1 Dumb-bell 型縦隔神経芽腫

左: 診断時. 椎間孔から縦隔腫瘍が浸潤し, 第 5~10 胸椎の範囲に硬膜外腫瘍を形成している (矢印).

右: 椎弓切除後. 脊柱管内腫瘍は消失している. 側弯の進行を認める.

ンダム化試験として実施中である。このなかでは、Couinaudの肝区域を用いた腫瘍進展を表すPRETEXT (pre-treatment extent of disease) 分類を用いて、病期分類および腫瘍切除性を評価している⁶⁾。肝芽腫の外科治療方針は、術前化学療法後に肉眼的に認められる病変を外科的に完全切除することであり、とくに局所進行がん該当するのは、PRETEXT III (腫瘍は2つ以上の隣接しない肝区域または3つの隣接する肝区域に存在し、他の1区域あるいは隣接しない2区域に腫瘍の浸潤を認めない) あるいはPRETEXT IV (病変が4つの区域すべてに存在) となる。これらの原発巣の完全切除のためには、非定型的な高度肝切除、全肝摘出/同種肝移植を考慮する必要があり、切除性の評価はきわめて重要である。肝移植が推奨される条件としては、1) PRETEXT IIIかつ肝静脈すべてに塞栓あるいはencasementを認める場合、もしくは門脈の両枝に塞栓・encasementを認める場合、2) multifocalのPRETEXT IV、3) 残肝ボリュームの不足・虚血性胆管障害が危惧される、こと

が挙げられる⁷⁾。このような条件が予想される症例については、高度肝切除が可能か、肝移植が必要であるかは、開腹しないと判断がつかない場合もあり、肝移植、あるいはそのバックアップのもとに手術に臨む必要がある。我が国で行われる肝移植の大部分は生体肝移植であるため、脳死移植と比較すると移植施行のタイミングがはかりやすい。しかし肝移植実施施設へのコンサルテーション、搬送、ドナー検査など、多くのステップが必要であることをふまえて、肝移植あるいは難易度の高い肝切除が予想される場合は、早期にこれらが実施可能な施設との連携を始めるべきである⁸⁾。

自験例では、PRETEXT IIIの症例では移植外科医の協力の下高度肝切除が可能であったが、PRETEXT IVの2例においては化学療法を施行後も肝切除が困難と判断され、母をドナーとする生体肝移植が実施された(図2)。

3. 悪性胚細胞腫瘍

胚細胞腫瘍は原始胚細胞を発生母体とし、松果体、縦隔、後腹膜、仙尾部などに発生する性

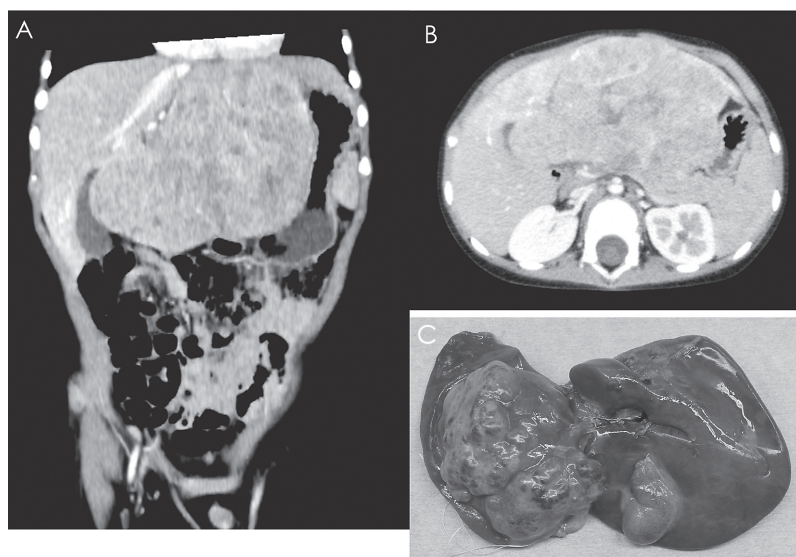


図2 PRETEXT IV肝芽腫

A, B: 診断時造影CT。肝左葉を占める肝腫瘍を認め、一部右様にも病変を認める。

C: 肝移植時の全肝摘出標本。

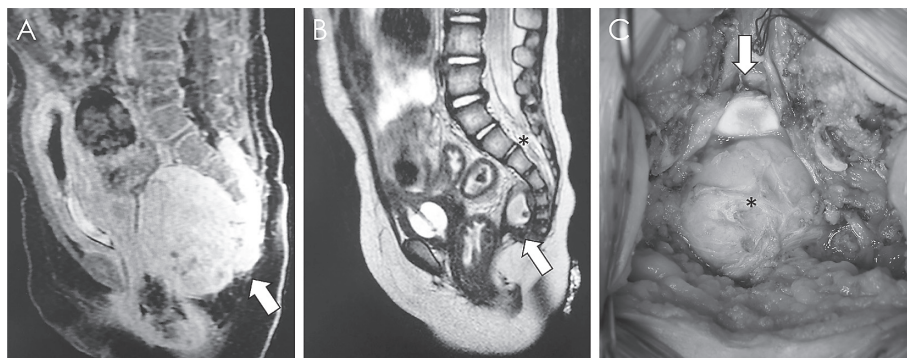


図3 脊柱管内進展を伴った仙尾部原発胚細胞腫瘍

- A: 診断時 MRI. 仙骨前腫瘍から連続して仙骨裂孔から脊柱管内進展が認められる (矢印).
- B: 化学療法後 MRI. 原発巣は著明に縮小 (矢印) している. 脊柱管内病変は索状に遺残している (*).
- C: 病変摘出時術中所見. S3 以下の仙骨切断を行っており, 矢印が仙骨断端を示す. 腫瘍は全摘され直腸が露出している (*).

腺外胚細胞腫瘍と、精巣および卵巣から発生する性腺胚細胞腫瘍がある。その病理組織学的分類は良性から悪性まで多岐にわたり、悪性の場合、adolescent and young adult (AYA) 世代以降の発症が多くなる。悪性胚細胞腫瘍の化学療法は、PEB療法（シスプラチン+エトポシド+ブレオマイシン）が主体であり、シスプラチンの晩期毒性を避けるためにカルボプラチンに変更したJEB療法（カルボプラチン+エトポシド+ブレオマイシン）なども施設により行われている。化学療法により縮小した後に外科的に全摘し得たものは予後は比較的良好であるが、浸潤性発育や巨大腫瘍を呈する局所進行がんの場合は、化学療法後にいかに外科的アプローチを行うかが問題となる。

当施設で経験した局所進行性悪性胚細胞腫瘍は、縦隔原発の2例と仙尾部原発の1例であった。縦隔原発例において最も問題となるのは、心臓および大血管（上行および大動脈弓、上大静脈、腕頭静脈、肺動静脈）への圧排、浸潤である。これらに対する手術には、小児心臓血管外科の協力が必須であり、教室では、胸骨正中切開による心膜、横隔神経合併切除を基本術式とし、大血管損傷のリスク、心脱転操作の必要

から人工心肺補助（待機）下に施行を行った。1例においては腕頭静脈の合併切除と人工血管再建を行い、もう1例においては呼吸器外科の協力の下、hemi clamshell切開を追加して左肺上葉合併切除を行った⁹⁾。仙尾部原発脊柱管内進展例においては、化学療法による縮小後に整形外科の協力の下、仙骨合併切除を行った（図3）。このように胚細胞腫瘍は発生部位が多様なため、局所進行がんの切除には各臓器の外科エキスパートの協力のもと行う必要がある。

さいごに

局所進行性小児固形がんは、今回提示した以外にも横紋筋肉腫やEwing肉腫などの手術困難例が存在し、必ずしも全摘が可能となるわけではない。いずれにせよ共通していえることは、局所進行性の小児固形悪性腫瘍においては、癌種の特性を熟知し、そのうえで安全性と根治性を天秤にかけながらの手術適応と術式選択を行う必要がある。また、それぞれが希少癌である上に、多彩な発生部位から多様な外科治療戦略を要するため、小児外科医だけでなく、小児心臓血管外科、呼吸器外科、移植外科、整形外科などの関連臓器のエキスパートの外科医の協力

が必要となることが多く、症例毎に小児がん外科治療チームを編成し、各科と連携して患児にベストな外科治療を提供できるようにすること

が肝要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 岡野尚弘, 古瀬純司: 切除不能膵癌に対する conversion surgery. 医学のあゆみ, 268: 913-916, 2019.
- 2) 加藤 厚, 大塚将之, 吉富秀幸, 他: 切除不能胆道癌に対する conversion surgery の意義と今後の課題. 胆と膵, 39: 887-891, 2018.
- 3) 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫. 小児外科, 52: 627-630, 2020.
- 4) Iehara T, Yoneda A, Tajiri T, et al: Results of a prospective clinical trial JN-L-10 using image-defined risk factors to inform surgical decisions for children with low-risk neuroblastoma disease: A report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee. Pediatr Blood Cancer, 66: e27914, 2019. doi: 10.1002/pbc.27914. Epub 2019 Jul 24.
- 5) Iehara T, Yagyu S, Tajiri T, et al: Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. Jpn J Clin Oncol, 46: 661-666, 2016. doi: 10.1093/jjco/hyw050. Epub 2016 May 20.
- 6) Towbin AJ, et al: 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). Pediatr Radiol, 48: 536-554, 2018.
- 7) 山田洋平: 肝腫瘍に対する移植 血行再建と根治性. 小児外科, 52: 1260-1265, 2020.
- 8) 菱木知郎: 肝腫瘍 切除範囲と根治性. 小児外科, 52: 1254-1259, 2020.
- 9) Fumino S, Yamagishi M, Tajiri T, et al: Advanced surgical strategy for giant mediastinal germ cell tumor in children. J Ped Surg Case Reports, 27: 51e55, 2017.

著者プロフィール



文野 誠久 Shigehisa Fumino

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学・学内講師

略 歴：1997年3月 神戸大学医学部 卒業

1997年4月 京都府立医科大学小児外科

1998年4月～2000年3月 京都第一赤十字病院外科

2001年4月～2005年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科大学院生

2008年4月～2009年3月 近江八幡市立総合医療センター小児外科

2010年4月 京都府立医科大学小児外科

2011年4月～現職

専門分野：小児外科全般, 小児胆道疾患, 小児がん

- 主な業績：1. [Fumino S, Tajiri T, Usui N, et al: Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017. *Pediatr Int*, 61: 672-678, 2019.](#)
2. [Fumino S, Yamagishi M, Tajiri T, et al: Advanced surgical strategy for giant mediastinal germ cell tumor in children. *J Pediatr Surg Case Reports*, 27: 51-55, 2017.](#)
3. [Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, et al: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatr Surg Int*, 32: 909-914, 2016.](#)
4. [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. *J Pediatr Surg*, 50: 2102-2106, 2015.](#)
5. [Fumino S, Higuchi K, Aoi S, et al: Clinical analysis of liver fibrosis in choledochal cyst. *Pediatr Surg Int*, 29: 1097-1102, 2013.](#)
6. [Fumino S, Ono S, Kimura O, et al: Diagnostic impact of computed tomography cholangiography and magnetic resonance cholangiopancreatography on pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg*, 46: 1373-1378, 2011.](#)