6章
神経芽腫

クリニカルクエスチョン一覧

診断と病期分類，リスク分類
- ▶ CQ1　神経芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は
- ▶ CQ2　PET 検査は有意義か

外科療法
- ▶ CQ3　局所性神経芽腫の生検と一期的切除の適応についての指標は
- ▶ CQ4　ダンベル腫瘍への椎弓切除の有効性は
- ▶ CQ5　神経芽腫の内視鏡手術による腫瘍摘出の是非は
- ▶ CQ6　腹部神経芽腫の手術における腎合併切除の意義は

放射線治療
- ▶ CQ7　放射線治療の有効性とその適応は
- ▶ CQ8　術中照射は有効か

低リスク群の治療
- ▶ CQ9　無治療経過観察の適応と安全性は
- ▶ CQ10　外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は
- ▶ CQ11　外科的全摘不能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は
- ▶ CQ12　Stage MS 腫瘍への放射線治療，化学療法の意義と適応は

中間リスク群の治療
- ▶ CQ13　中間リスク群腫瘍に対する標準治療は

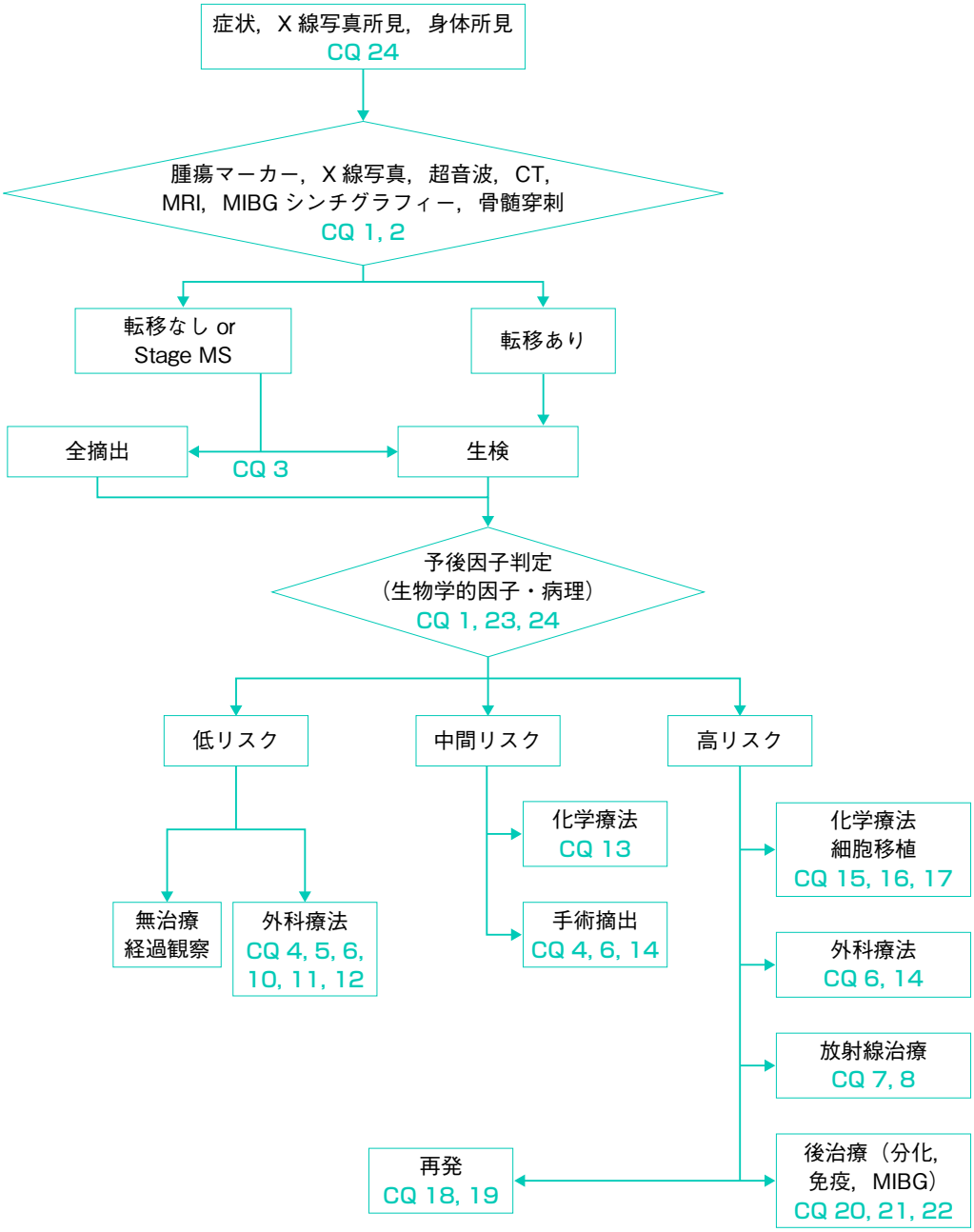
高リスク群の治療
- ▶ CQ14　神経芽腫の stage 4 に対する外科療法の原則は
- ▶ CQ15　高リスク群に対する寛解導入療法は
- ▶ CQ16　高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法の有効性は
- ▶ CQ17　高リスク群に対する同種移植の有効性は

セカンドライン治療
- ▶ CQ18　再発腫瘍に対する救済療法は
- ▶ CQ19　中枢神経系再発への対応は
- ▶ CQ20　神経芽腫への分化誘導療法は有効か
- ▶ CQ21　神経芽腫への免疫療法は有効か
- ▶ CQ22　神経芽腫への MIBG 治療は有効か，その適応は

その他
- ▶ CQ23　治療効果判定の方法は
- ▶ CQ24　眼球クローヌス / ミオクローヌス症候群への対応は

I アルゴリズム

神経芽腫



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

Ⅱ はじめに

神経芽腫は，胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞が癌化したものであり，体幹の交感神経節，副腎髄質に多く発生する。約 65％が腹部であり，その半数が副腎髄質，それ以外には頸部，胸部，骨盤部などから発生する。悪性度の高いものや，自然退縮を生じるものなど様々な腫瘍動態を示す。

発症頻度は米国の報告で，15 歳未満の小児腫瘍の 8～10％を占め，7,000 人に対して 1 人の発生割合である。小児がんの中では白血病，脳腫瘍に次いで多くみられる腫瘍である。小児慢性特定疾患研究事業の登録によると，わが国では年間 320 例前後の新規患児が発生している。年齢分布では 0 歳で最も高いピークがあり，3 歳に第 2 の高いピークをもつ 2 峰性のパターンを示す。1 歳未満は 51％，1～3 歳が 28％，4 歳以上は 21％であった。

神経芽腫患者の約 70％は診断時に転移巣がみられるが，予後は診断時年齢，臨床病期，生物学的因子と強く関連する。年長児の進行期にある神経芽腫では，強力な治療を行っても長期生存の可能性は明らかに低いが，1 歳未満の乳児では，進行期にあっても長期生存の可能性が高く，限局例の一部では自然退縮することも知られている。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1 神経芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は

背　景

神経芽腫の初診時に，治療方針決定のために必要なリスク分類と必要な検査について検討した。

推奨

神経芽腫の国際標準のリスク分類は国際神経芽腫リスクグループ分類（INRGR）であり，画像診断，病理診断とともに分子生物学的な診断が必須である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

神経芽腫は多様性を示すがんとして知られ，その治療は，リスク分類に従って選択されるのが一般的である[1)]。治療方針決定に必要なリスクは，一般的には低，中，高の3群に分類され，診断時年齢，病期，組織分類などの臨床的因子に，*MYCN* 遺伝子増幅，腫瘍細胞の染色体数（ploidy），11番染色体長腕（11q）の欠失などの分子生物学的因子を組み合せて判定する[2)]。各国の治療グループごとにリスク分類が作成されていたが，2009年に国際的標準でのリスク分類として，INRGRが提唱された[3)]。本リスク分類では，超低，低，中，高の4群に分類され，年齢因子は18カ月が採用された[4)]（表1）。

病期分類は国際的に最も多く用いられている国際神経芽腫病期分類（INSS）が改訂され，国際神経芽腫リスクグループ病期分類（INRGSS）が提言された（表2）。INRGSSでは診断時の画像検査をもとにL1，L2，M，MSに判定される[5)]。

国際的な診断基準は以下のいずれかを満たす場合である。

①光学顕微鏡検査による腫瘍組織の明確な病理診断が得られていること。その際に免疫組織検査，電子顕微鏡所見，尿中または血清バニリルマンデル酸，ホモバニリン酸などカテコラミン代謝産物の上昇が認められることを参考とする。

②骨髄吸引や外科生検組織により明確な腫瘍細胞（例えば免疫組織学的に陽性の細胞集塊）が認められ，かつ上述の尿中または血清カテコラミン代謝産物値が高値を示していること。骨髄病変の確認のためには両側後腸骨稜からの骨髄穿刺吸引と生検が推奨される。

さらに，リスク因子の検索のための検査は治療前に行うことが必要である。

①病期分類のために，原発巣のCTもしくはMRIが必要である。遠隔転移巣の診断のための ^{123}I-MIBGシンチグラフィーが必要である。MIBG（メタヨードベンジル

表 1　INRG リスク分類

INRG 病期	月齢	INPC 組織分類	分化度	*MYCN* 増幅	11q 欠失	核 DNA 量	治療前リスクグループ
L1/L2		GN maturing；GNB intermixed					A 超低
L1		GN maturing；GNB intermixed を除くすべて		なし			B 超低
				あり			K 高
L2	＜18	GN maturing；GNB intermixed を除くすべて		なし	なし		D 低
					あり		G 中間
	＞＝18	GNB nodular または neuroblastoma	Differentiating	なし	なし		E 低
					あり		H 中間
			Poorly differentiated または undifferentiated		なし		
				あり			N 高
M	＜18			なし		Hyperdiploid	F 低
	＜12			なし		Diploid	I 中間
	＜＝12＜18			なし		Diploid	J 中間
	＜18			あり			O 高
	＞＝18						P 高
MS	＜18			なし	なし		C 超低
					あり		Q 高
				あり			R 高

表 2　INRG 病期分類

L1	遠隔転移のない局所性腫瘍で，IDRF を有さない
L2	遠隔転移のない局所性腫瘍で，IDRF を有する
M	遠隔転移を有する腫瘍（病期 MS を除く）
MS	月齢 18 未満で皮膚，肝，骨髄にのみ転移を有する腫瘍

グアニジン）スキャンが陰性であれば，テクネシウム 99 を用いた骨シンチグラフィーを実施する。骨転移の確認のために X 線写真撮影が推奨される。

②病理診断と分子生物学的診断のためには，組織生検が必要である。生検で得られた組織はすべてをホルマリン固定せずに，分子生物学的検査のために凍結検体，未固定生検体を採取しておくことが必須である[6]。病理分類は，国際神経芽腫病理分類（INPC）に従って分類することが推奨される[7]（表 3）。

③ *MYCN* 遺伝子増幅は，神経芽腫における強力な予後不良因子である[1]。臨床研究の発展につれて，*MYCN* 遺伝子以外の生物学的因子が，治療や臨床的に重要な予後因子として有用であることが明らかとなってきた。腫瘍細胞の染色体数

表 3　INPC 分類（Shimada System）

以下の 4 グループとそれぞれの亜分類に分ける
1. Neuroblastoma（Schwannian, stroma-poor）
a. Undifferentiated（no obvious neuropil）
b. Poorly differentiated（ganglionic cell＜5 %）
c. Differentiating（5 %＜ganglionic cell）
2. Ganglioneuroblastoma, Intermixed（Schwannian stroma-rich, GNB stroma-rich）
mature Schwannian cell＞50 % ganglioneuromatous tissue with scattered foci of variably differentiated neuroblastic cell nests.
3. Ganglioneuroma（stromal dominant）
a. Maturing（scattered neuroblasts, not in nests）
b. Mature ganglio-neuromatous tumour with a few randomly dispersed immature neuroblasts. No distinct nests of neuroblasts are found.
4. Ganglioneuroblastoma, Nodular（composite Schwannian stroma-rich stroma-poor, GNB, nodular）
A discrete mass of stroma poor neuroblastoma trapped in mature matrix. Usually seen macroscopically and haemorrhagic. Has a sharp pushing margin or an encapsulated border. The classification into favourable and unfavourable histology is then determined by the above morphological features and the patient's age in the case of the stroma-poor group.
Unfavourable histology group は以下のように定義する
1. All undifferentiated neuroblastomas
2. All nodular ganglioneuroblastomas
3. All neuroblastomas in patients older than 5 yrs of age
4. Patients less than 1.5 yrs with high MKI neuroblastomas
5. Patients 1.5-5 yrs with poorly differentiated neuroblastoma or with high/intermediate MKI's.

（ploidy）では diploidy が hyperdiploidy に比べて予後不良であるとされている。また，1 番染色体短腕（1p）の欠失および 11 番染色体長腕（11q）の欠失が予後不良と相関するとの報告がなされている[8]。他にも，17 番染色体長腕（17q）の増幅や *TrkA* 遺伝子の発現，遺伝子発現プロファイリングは予後の予測に有用であるとされているが，リスク分類因子としての実用化には至っていない[9]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　5,392 件
2. 1 × diagnosis　3,123 件
3. 2 × risk classification　55 件
この中から本テーマに関連する 9 文献を選択した。

文献

1）Brodeur GM. Neuroblastoma : biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003 ; 3 : 203-16.
2）Mueller S, Matthay KK. Neuroblastoma : biology and staging. Curr Oncol Rep 2009 ; 11 : 431-8.
3）Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. INRG Task Force : The International Neuroblastoma

Risk Group (INRG) classification system : an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 289–97.
4) Moroz V, Machin D, Faldum A, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age–at–diagnosis in young patients with neuroblastoma : a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Eur J Cancer 2011 ; 47 : 561–71.
5) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. International Neuroblastoma Risk Group Project : Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors : consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011 ; 261 : 243–57.
6) Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM,et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics : report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. Br J Cancer 2009 ; 100 : 1471–82.
7) Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors : a report from the Children's Cancer Group. Cancer 2001 ; 92 : 2451–61.
8) Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al. Children's Oncology Group : Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2243–53.
9) Vermeulen J, De Preter K, Naranjo A, et al. Predicting outcomes for children with neuroblastoma using a multigene–expression signature : a retrospective SIOPEN/COG/GPOH study. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 663–71.

CQ2 PET 検査は有意義か

背　景

近年の画像診断の進歩により，2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose（FDG）-PET（PET）が多くの腫瘍性疾患の診断に応用されるようになった。PET 検査の神経芽腫診断への応用を検討した報告を検索し，有用性を検証した。

推奨

神経芽腫診断において PET 検査の有用性は限定的である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

神経芽腫診断において，MIBG（メタヨードベンジルグアニジン）シンチグラフィーの方が PET 検査よりも鋭敏であるという報告が多い。113 例の神経芽腫症例での PET 検査と MIBG シンチグラフィーの比較検討で，stage 1 ないし stage 2 では，PET 検査の優位性があったものの，進行神経芽腫 stage 4 症例においては，MIBG が有意に有用であった[1]。また，PET/CT を用いた場合も同様の傾向があり，28 例の再発・難治の高リスク神経芽腫の検討では，全例で MIBG 陽性であったが，PET/CT では 24 例（86％）でのみ陽性であった[2]。この報告では，PET/CT では，MIBG と比較して，5 例の骨・骨髄転移と 4 例の軟部組織，6 例の頭蓋骨転移を検出できなかった。一般的に PET では骨・骨髄転移の描出が悪いため，高リスクの患者において，MIBG と PET の一致率は，40～50％と報告されている[3, 4]。

しかしながら，PET はカテコラミン産生能に関連しないので，MIBG 集積不良例，すなわちカテコラミン非産生性腫瘍の診断に有効な可能性がある。特に，軟部組織の評価に対しては，PET は補完的な役割をもつ可能性がある[3]。

なお，治療反応性の評価法としては，MIBG 陽性の部位は，MIBG でのフォローアップが適切であるが，MIBG 陰性かつ PET 陽性の部位に関しては，PET でのフォローアップが有効である[3]。また，PET で陰性化したとしても，MIBG では残存することが多く，臨床的な意義に関しては明らかになっていない。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	16,094 件
2.	1 × PET	100 件

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

文献

1）Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. ^{123}I-MIBG scintigraphy and ^{18}F-FDG PET in neuroblastoma. J Nucl Med 2009 ; 50 : 1237-43.

2）Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al. ^{18}F-FDG PET/CT and ^{123}I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma : diagnostic comparison and survival analysis. J Nucl Med 2011 ; 52 : 519-25.

3）Taggart DR, Han MM, Quach A, et al : Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5343-9.

4）Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma : fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3397-405.

CQ3 局所性神経芽腫の生検と一期的切除の適応についての指標は

背　景

遠隔転移のない神経芽腫について診断時の画像所見から，一期的に切除するか，生検を行って化学療法後に二期的切除術を行うべきかを決める指標について検討した。

推奨

局所性神経芽腫において，外科的リスク因子（surgical risk factors：SRFs）のある症例は生検を先行させることが推奨されるが，判断の指標となるものとしてIDRF（image-defined risk factor）が推奨されている。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

2005年に外科的リスク因子という概念を導入し，診断時の画像所見においてこれらが認められる症例と認められない症例について，後方視的に検討した報告[1]がある。欧州の共同研究で，外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し，外科関連合併症が増加することが明らかになった。外科的リスク因子を設定し，その有用性を検討した初めての報告で，症例数も多く有用な解析である。さらに，これらに改定が加えられ，IDRFという概念が提唱され，国際神経芽腫リスクグループ（INRG）に取り入れられた[2]。IDRFは，局所性神経芽腫の症例に対し，画像所見から手術のリスクを推定し，初期手術として摘出を試みるのか生検のみで留めるのかを判定するための評価項目である。従来の国際神経芽腫病期分類（INSS）は術後の分類であったが，IDRFは画像診断から術前に病期分類を行うことができ，今後の治療法選択に有用な指針になると考えられる。

なお，2011年に詳細なIDRF判定のガイドラインが発表されており[3]，血管と腫瘍との関係についてより客観的な判定が可能となった。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日
検索式：

1.	neuroblastoma	15,404件
2.	1 ×“localized”OR“locolesional”	513件
3.	2 ×“risk factor”OR“risk group”	55件

この中から本テーマに関連する3文献を選択した。
またPDQ®Cancer Information Japanを参考とした。

文献

1) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma : the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8483–9.
2) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. INRG Task Force : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system : an INRG Task Force report. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 298–303.
3) 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 : 243–57.

CQ4 ダンベル腫瘍への椎弓切除の有効性は

背　景

椎管内浸潤（ダンベル）腫瘍に対する有効な治療法を検討する。

推奨

神経芽腫の脊髄圧迫症状で緊急の対処を要する緊急手術（72 時間以内）以外は，椎弓切除の有効性は明らかでない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

13 例のダンベル型神経芽腫で神経症状のあるものに対し，全例で化学療法が行われ，3 例が回復，4 例改善，6 例不変で，不変 6 例中 2 例が緊急椎弓切除をうけて回復したことより，化学療法不応性の症例では椎弓切除が有効であるとの報告がある[1]。

イタリア小児血液がん学会（AIEOP）からの 34 例の後方視的検討では，いったん麻痺が生じると，神経症状の改善を目的とした手術および化学療法と化学療法のみを受けた症例の比較では，神経症状の改善に差はなく，満足のいく神経症状の改善はみられなかった[2]。一方，これらの腫瘍の 5 年全生存率（OS）は 100％と生命予後は極めて良かった。米国小児がんグループ（POG）からの 83 例の後方視的検討では，急性期の椎弓切除例と化学療法のみの症例との比較では，神経症状の改善率が 83％と 92％で差はなかった[3]。わが国の 94/98 乳児プロトコールでは 33 例のダンベル症例に対して，低用量のビンクリスチン（VCR），シクロホスファミド（CPA），ピラルビシン（THP）の治療を行うことで，椎弓切除を行わず，神経症状の改善が 33％でみられ，神経症状の増悪例はなかった[4]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　5,392 件
2. 1 × spinal cord compression　43 件
この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

文献

1）Yiin JJ, Chang CS, Jan YJ, et al. Treatment of neuroblastoma with intraspinal extensions. J Clin Neurosci 2003 ; 10 : 579-83.
2）De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant : the AIEOP experience. Pediatr Blood Cancer 2014 ; 61 : 1369-75.

3) Katzenstein HM, Kent PM, London WB, et al. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma : the Pediatric Oncology Group experience. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1047–55.
4) De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural compression in neuroblastoma : Diagnostic and therapeutic aspects. Cancer Lett 2005 ; 228 : 283–99.

CQ5 神経芽腫の内視鏡手術による腫瘍摘出の是非は

背　景

内視鏡手術による腫瘍摘出の治療効果判定への有効性を検証した。

推奨

内視鏡手術による腫瘍摘出についての是非は明らかでない。腫瘍の部位，大きさ，血管浸潤の有無によって適応を決定すべきである。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

血管侵襲のない 5 cm 以下の副腎原発腫瘍に対して，腹腔鏡下手術と開腹術による腫瘍摘出とは合併症に差がないことが，76 例の検討で示されている[1]。12 施設の過去 10 年間の小児腹腔鏡下副腎摘出の後方視的検討では，140 例中，開腹に移行したのは 13 例で，2 例に輸血を要し，1 例（褐色細胞腫）に再発を認め，輸血や合併症は有意に高いという結果には至っていない[2]。胸腔内腫瘍に対する胸腔鏡下手術に対しても，有用性が示されているが，施設レベルの検討にとどまっている[3]。したがって，内視鏡下での腫瘍切除の有効性は示されているがエビデンスレベルは低い。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 8 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	33,793 件
2.	1 × resection	779 件
3.	2 × endoscopy	76 件
4.	not olfactory	27 件

この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。

文献

1）Kelleher CM, Smithson L, Nguyen LL, et al. Clinical outcomes in children with adrenal neuroblastoma undergoing open versus laparoscopic adrenalectomy. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 1727–32.
2）St Peter SD, Valusek PA, Hill S, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children : a multicenter experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011 ; 21 : 647–9.
3）Fraga JC, Rothenberg S, Kiely E, et al. Video-assisted thoracic surgery resection for pediatric mediastinal neurogenic tumors. J Pediatr Surg 2012 ; 47 : 1349–53.

CQ6 腹部神経芽腫の手術における腎合併切除の意義は

背　景

腹部神経芽腫症例，特に広範なリンパ節転移があるような症例では，片側の腎を合併切除することで，切除率を上げることが可能となる。こうした局所療法の強化のために腎合併切除の適応と有効性を検討した。

推奨

神経芽腫の手術における腎臓摘出は行わないことを推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

腹部原発神経芽腫の手術について検討された報告[1, 2]では，一期的切除例で化学療法後の切除例に比べて腎摘出が2倍の頻度となっていたが，予後には関連がなく，むしろこうした症例はsecond look手術を行うことが推奨された。大量化学療法による腎合併症のことも考えると，腎摘出まで行って一期的切除を行うことは，利益が少なく，推奨されない。このような患者の治療成績は，外科的な根治性よりも腫瘍の生物学的特性そのものによって予後が規定される。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990年1月1日～2014年8月31日
検索式：
1. neuroblastoma　33,793件
2. 1 × resection　779件
3. 2 × nephrectomy　16件

この中から本テーマに関連する2文献を選択した。

文献

1）Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. J Pediatr Surg 1998 ; 33 : 161–4.
2）Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. Surg Today 2010 ; 40 : 526–32.

CQ7 放射線治療の有効性とその適応は

背　景

神経芽腫の治療法として，放射線治療の適応と有効性を検討した。

推奨 1

進行神経芽腫に対して，術後の原発腫瘍の制御および骨転移部への局所療法として，放射線治療を行う。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解説 1

神経芽腫において放射線治療の有効性を検証したランダマイズスタディはないが，さまざまな介入試験でその有用性が検証されている。

高リスク群に対する後方視的研究では，大量化学療法後の 21 Gy の局所放射線治療によって，21 例中 1 例のみ照射部位に再発したと報告されている[1)]。10 Gy の局所照射のみでは，局所再発は 52％に認められたのに対して，さらに 10 Gy の全身放射線照射（total body irradiation：TBI）を追加した場合の局所再発は 22％に減少したとの報告もあり[2)]，20 Gy 以上の局所放射線治療が局所再発制御に有効であると考えられる。

原発部位に関する照射については，Kushner らは 21 Gy の照射で，原発部位での再発率は 3 年で 10.1％であったと報告している[3)]。また，Gatcombe らは高リスク群神経芽腫 34 例の報告で，中央値 22 Gy の照射で原発部位は 3 年 94％の制御率であったとしている[4)]。

推奨 2

低中間リスク群の場合でも，肝転移による呼吸不全，化学療法に反応しないダンベル型の場合に，放射線治療を行う場合がある。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解説 2

低中間リスク群の場合，できる限り放射線治療を避けることが望ましいが，stage MS の乳児例において肝転移のため呼吸不全が認められる症例や，化学療法に反応しないダンベル型で神経障害が進行する症例に，放射線治療を行う場合がある[5)]。

しかしながら，いずれの場合においても，放射線治療による長期的な合併症を十分に考慮して治療にあたることが必要である[6, 7)]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　16,094 件
2. 1 × radiation therapy　68 件
この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。

文献

1) 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 2004 ; 100 : 1268-75.
2) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma : a Children's Cancer Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 56 : 28-39.
3) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2821-8.
4) Gatcombe HG, Marcus RB Jr, Katzenstein HM, et al. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 74 : 1549-54.
5) De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural compression in neuroblastoma : Diagnostic and therapeutic aspects. Cancer Lett 2005 ; 228 : 283-99.
6) Gillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 69 : 858-64.
7) Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma : high incidence of endocrine and growth problems. Bone Marrow Transplant 2014 ; 49 : 502-8.

CQ8 術中照射は有効か

背　景

進行神経芽腫の局所療法として，術中照射の適応と有効性を検討した。

推奨

進行神経芽腫の局所療法としての術中照射（intraoperative radiation therapy：IORT）の有効性については明らかでない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

IORT の放射線治療としての有効性を検証した報告は少なく，少数例での解析が行われているのみである。進行神経芽腫の局所制御療法としての IORT の有効性を示したものや[1, 2]，明らかに全摘できた症例では有効であるが，亜全摘以下の症例では有効性が不十分であるとの報告がある[3, 4]。さらに照射野外からの再発を指摘している報告もある[3-5]。一方，局所再発した症例に対し，再切除時に IORT を行って 50.4％の症例で局所コントロールが可能であったという報告が出ている[6]。

しかしながら合併症として，大動脈，腎動脈や腸間膜動脈狭窄などが報告されており[1, 2, 7]，今後の検証が必要な治療法であると考えられる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　15,404 件
2. 1 × intraoperative radiation therapy　15 件
この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。
また，PDQ® Cancer Information Japan を参考とした。

文献

1）Gillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 69 : 858-64.
2）Zachariou Z, Sieverts H, Eble MJ, et al. IORT（intraoperative radiotherapy）in neuroblastoma : experience and first results. Eur J Pediatr Surg 2002 ; 12 : 251-4.
3）Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 47 : 985-92.
4）Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma : does it really make sense? J Pediatr Surg 2003 ; 38 : 1735-8.
5）Kunieda E, Hirobe S, Kaneko T, et al. Patterns of local recurrence after intraoperative radiotherapy for advanced neuroblastoma. Jpn J Clin Oncol 2008 ; 38 : 562-6.

6) Rich BS, McEvoy MP, LaQuaglia MP, et al. Local control, survival, and operative morbidity and mortality after re-resection, and intraoperative radiation therapy for recurrent or persistent primary high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg 2011 ; 46 : 97-102.
7) Sutton EJ, Tong RT, Gillis AM, et al. Decreased aortic growth and middle aortic syndrome in patients with neuroblastoma after radiation therapy. Pediatr Radiol 2009 ; 39 : 1194-202.

CQ9 無治療経過観察の適応と安全性は

背　景

マススクリーニングによって発見された神経芽腫を中心に，無治療経過観察を行った報告がみられることから，無治療経過観察の適応と安全性を検討した。

推奨

低リスク群に分類される神経芽腫には，自然退縮や分化傾向をもつものがあり，これらを適応とすれば，安全に無治療経過観察を行うことができる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

無治療経過観察の適応として最も多く報告されているのは，わが国で行われた生後6カ月時のマススクリーニングによって発見された限局例で，一定の条件〔腫瘍径5 cm以下，Evans病期分類IまたはII（腫瘍が片側のみに限局している），摘出にリスクを伴わない，重篤な症状を呈していない，代諾者の同意が得られているなど〕を満たせば無治療経過観察によって60〜70%の症例において退縮または変化なしであるとしている[1-4]。さらにドイツから，乳児の*MYCN*遺伝子増幅のない限局例に対し前方視的観察研究が行われ，無治療経過観察が行われた93例中44例が自然退縮，10例が変化なしという結果が報告されている[5]。また，イタリアから出生前診断から出生後3カ月までの副腎神経芽腫[6]に対して，米国小児がんグループ（COG）からは乳児期早期（生後6カ月未満の副腎腫瘍を対象）に対しても無治療経過観察が可能である[7]，という報告がある。

以上より，少なくとも1歳未満発症の限局性神経芽腫に対し，無治療経過観察は適応となる。しかしながら，いずれの報告にも少数例ではあるが，増大例や遠隔転移を生じた症例が報告されている。無治療経過観察可能な症例を厳密に予測することは不可能で，慎重な経過観察が求められる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000年1月1日〜2014年3月31日
検索式：
1. “neuroblastoma” OR “neuroblastomas” OR “neuroblastic tumor”　15,209件
2. 1 × “wait and see” OR “observation” OR “spontaneous regression”　195件

この中から本テーマに関連する7文献を選択した。
また，PDQ® Cancer Information Japanを参考とした。

文献

1) Yamamoto K, Hanada R, Tanimura M, et al. Natural history of neuroblastoma found by mass screening. Lancet 1997 ; 349 : 1102.
2) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening : A 5-year prospective study at a single institution. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3012-7.
3) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening : a "wait and see" pilot study. Med Pediatr Oncol 2001 ; 36 : 160-2.
4) Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, et al. A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. Pediatr Blood Cancer 2010 ; 54 : 573-8.
5) Hero B, Simon T, Spitz R, et al, Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression : results of the prospective trials NB95-S and NB97. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1504-10.
6) Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, et al. Long-term follow-up of the "wait and see" approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. World J Surg 2013 ; 37 : 459-65.
7) Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants : a Children's Oncology Group study. Ann Surg 2012 ; 256 : 573-80.

CQ10 外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は

背　景

外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する適切な治療法を検討した。

推奨

低リスク群に分類された患者の治療では，外科的に全摘できた症例は，外科的摘出術のみにて経過観察する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

低リスク群の治癒率は 90％以上であることから[1-6]，外科的摘出術のみにて経過観察する[1, 2, 5, 6]。2000 年以降に欧州[7]，北米[8]，日本[9] からそれぞれ多施設共同の観察研究結果が報告され，低リスク群症例においては，手術による摘出後化学療法の有無により予後に差がないことが明らかとなった。ただし，LDH 高値かつ国際神経芽腫病理分類（INPC）unfavorable[7]，国際神経芽腫病期分類（INSS）2B かつ INPC unfavorable または diploid，INSS 2B かつ 18 カ月以上[8] などの条件を満たす場合は予後不良と報告されている（CQ1 参照）。なお，複数の研究は，スクリーニングなどにより乳児期に発見された神経芽腫が疑われる一部の症例は，外科的介入および病理診断なしに安全に経過観察できることを示唆している[10-12]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	15,409 件
2.	1 × low risk	276 件
3.	2 × therapy	110 件

この中から本テーマに関連する 3 文献を選択し，さらに本ガイドライン 2011 年版の CQ14 に採用された文献を追加した。
また，PDQ® Cancer Information Japan を参考とした。

文献

1）Alvarado CS, London WB, Look AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma : a Pediatric Oncology Group Study. J Pediatr Hematol Oncol 2000 ; 22 : 197–205.
2）Evans AR, Brand W, de Lorimier A, et al. Results in children with local and regional neuroblastoma managed with and without vincristine, cyclophosphamide, and imidazolecarboxamide. A report from the Children's Cancer Study Group. Am J Clin Oncol 1984 ; 7 : 3–7.
3）Hayes FA, Green A, Hustu HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma : prognostic significance of regional lymph node metastases. J Pediatr 1983 ; 102 : 59–62.

4) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1256–64.
5) Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 236–44.
6) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy : a children's cancer group study. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 18–26.
7) De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. Br J Cancer 2008 ; 99 : 1027–33.
8) Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma : results of Children's Oncology Group study P9641. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 1842–8.
9) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol 2013 ; 18 : 389–95.
10) Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression : results of the prospective trials NB95-S and NB97. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1504–10.
11) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening : s 5-year prospective study at a single institution. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3012–7.
12) Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, et al : A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. Pediatr Blood Cancer 2010 ; 54 : 573–8.

CQ11 外科的全摘不能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は

背　景

低リスク群腫瘍の外科的全摘出術が不能な患者に対する標準治療法を検討した。

推奨

外科的全摘出術が不能な患者には低用量の化学療法を試行する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

低リスク群では手術摘出のみを原則とするが，脊髄圧迫症状を呈する症例や，stage MS で肝腫大の著明な症例には化学療法を用いる[1)]。化学療法による後遺障害を最小限にとどめるため，各薬物の総投与量を低く抑えるべきである。米国小児がんグループ（COG）-9641 では，外科的切除不能で症状を有した一部の限られた症例に，カルボプラチン（CBDCA），エトポシド（ETP），シクロホスファミド（CPA），ドキソルビシン（DXR）を組み合わせた化学療法を 2〜4 コース施行し，5 年無病生存率（DFS）は 91％と良好であった[2)]。フランス小児がん学会（SFOP）では CBDCA，ETP，CPA，DXR，ビンクリスチン（VCR）の組み合せによる化学療法を 2〜4 コース施行しており，62％の症例で DXR が投与されないレジメンであったが，5 年 DFS は 90％と良好であり，低用量の化学療法は有効であるとしている[3, 4)]。わが国の研究では，外科的切除不能な低リスク群症例に低用量の CPA，VCR もしくは CPA，ピラルビシン（THP），VCR の化学療法を 6 コース試行し，5 年 DFS は 95％と良好であり，手術後の化学療法も不要であった[5)]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日〜 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　5,392 件
2. 1 × low risk　26 件
この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

文献

1）Strother DR, Children's Oncology Group. Phase III Study of Primary Surgical Therapy in Children With Low-Risk Neuroblastoma, COG-P9641, Clinical trial, Completed. Pediatr Blood Cancer 2006 ; 47 : 384.
2）Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma : results of Children's Oncology Group study P9641. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 1842-8.

3) Leclair MD, Hartmann O, Heloury Y, et al. Localized pelvic neuroblastoma : excellent survival and low morbidity with tailored therapy--the 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1689-95.
4) Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification : results of the prospective INES 99.1. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 449-55.
5) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol 2013 ; 18 : 389-95.

CQ12 Stage MS 腫瘍への放射線治療，化学療法の意義と適応は

背　景

Stage MS 腫瘍への放射線治療，化学療法を試行する場合とその意義を検討した。

推奨

神経芽腫 stage MS 症例への放射線治療，化学療法は予後不良因子をもつ場合や重篤な症状を有する場合に施行される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

腫瘍の分化や自然退縮は，特に乳児の stage MS 腫瘍にみられるため，本群の治療法は，臨床症状によって異なる[1)]。このタイプの腫瘍は重篤な症状が無い場合は，無治療で観察が可能である。生後 2 カ月未満に多い巨大な肝腫大による圧迫症状，呼吸不全などの合併症は治療の対象となる。米国小児がんグループ（COG）の研究では，80 例の stage MS 症例について，保存的治療 44 例が 5 年全生存率（OS）100％であったのに対し，低用量シクロホスファミド（CPA）の化学療法と放射線治療 4.5 Gy/3 日間を受けた 36 症例は 81％であった。本報告では，予後良好因子をもつ症例は最小限の治療で良好な成績が得られ，2 カ月未満の重篤な症例は化学療法や放射線治療が有効であるとしている[2)]。フランス小児がん学会（SFOP）からの 94 例の後方視的報告では，無症状の症例は対症療法のみで，重篤な症状を有する症例は放射線治療や CPA，ビンクリスチン（VCR）からなる初期治療を受け，3 年 OS はそれぞれ 100％と 80％であった。治療を要する症例の OS が 81％，80％であることからさらに治療を強化する必要性を示唆しているが，治療群は悪性度の高い腫瘍が選択されている可能性もあり，治療法の有効性は腫瘍の生物学的特性に依存している可能性もある。したがって，stage MS 腫瘍への化学療法，放射線治療は個々の症例に応じて判断する必要がある[3)]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　5,392 件
2. 1 × stage MS　16 件
この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。

文献

1) Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants : a Children's Oncology Group study. Ann Surg 2012 ; 256 : 573–80.
2) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV–S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 477–86.
3) Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma––report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). Br J Cancer 2003 ; 89 : 470–6.

CQ13 中間リスク群腫瘍に対する標準治療は

背　景

中間リスク群における有効な標準的治療法を検討した。

推奨

中間リスク群に対する標準的治療法は確立していないが，生検後に 4〜8 コースの中等度の化学療法を試行し，二期的に原発腫瘍の摘出術を行う治療法が一般的である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

中間リスク群は多様な病態を示し，一般的に *MYCN* 遺伝子非増幅かつ病理診断が予後良好な国際神経芽腫病期分類（INSS）stage 3 の腫瘍と，生後 365 日以内の *MYCN* 非増幅の遠隔転移をもつ症例，主に INSS stage 4 が含まれる。これらの腫瘍において，原発腫瘍は一期的切除が不能であり，初回手術は生検に留め，化学療法後に二期的に摘出術が行われる。中間リスク群の過去の治癒率は 75〜80％であったが，近年の報告では化学療法の減量によっても 90％前後の良好な成績を示している[1]。

米国小児がんグループ（COG）A3961 では，先行研究より化学療法薬の減量を計り 3 年全生存率（OS）が 98％と良好な成績を示している。この研究では，カルボプラチン（CBDCA），シクロホスファミド（CPA），ドキソルビシン（DXR）およびエトポシド（ETP）の薬剤の組み合わせの化学療法を 4 コース，反応不良例や予後不良因子をもつ症例には 8 コース実施する[2]。

欧州のグループは，生後 365 日以内の *MYCN* 遺伝子非増幅の stage 4，4S 群に対して CBDCA，CPA，DXR および ETP の薬剤の組み合わせの化学療法を 2 から最大 8 コース行い，2 年 OS が 95.6％と良好な成績を示している[3]。

同じく欧州神経芽腫研究グループ（SIOPEN）研究では，1 歳以上の *MYCN* 遺伝子非増幅の stage 3 症例に CBDCA，CPA，DXR および ETP の薬剤の組み合わせの化学療法を 2〜8 コース行い，5 年 OS が 87.6％と報告している[4]。

放射線治療は標準的治療としては使用されないが，乳児の stage 4 の症例において，骨転移なしが 5 年無イベント生存率（EFS）で 90±5.5％，骨転移ありが 27±10.6％（P ＜0.0001）と，骨転移を有する症例はその予後が不良であることがフランス小児がん学会（SFOP）から報告されており[5]，一部の残存腫瘍に対して行われていたが，中間リスク群に対する放射線治療の適応は意見の分かれるところである。先述の COG-A3961 では残存腫瘍への照射例は 0.6％と非常にまれであった[2]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　5,392 件
2. 1 × intermediate risk　66 件
この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

文献

1) Bagatell R, Rumcheva P, London WB, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8819-27.
2) Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1313-23.
3) De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1034-40.
4) Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification : results of the SIOPEN study. Eur J Cancer 2013 ; 49 : 3671-9.
5) Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions : results of the French society of pediatric oncology. Br J Cancer 2000 ; 83 : 973-9.

CQ14 神経芽腫の stage 4 に対する外科療法の原則は

背　景

遠隔転移のある神経芽腫の stage 4 の症例について，外科療法の結果が予後に寄与するかを検討した。

推奨

神経芽腫の stage 4 原発の完全切除を行う外科療法は予後の改善につながらない。したがって，将来の治療のために臓器切除をできるだけ回避して機能温存に努めることが肝要である。

■推奨グレード（推奨度，エビデンスレベル）：2C

解　説

遠隔転移を有する神経芽腫において，外科療法に関する検討は多方面から行われているが，前方視的なランダム化比較研究の報告はない。

外科療法について，肉眼的全摘が全生存率に寄与しているとの報告がある[1, 2]。また，大量化学療法で完全寛解が得られた症例では局所の完全切除が予後に関連するとの報告もみられる[3, 4]。一方，完全切除は生存率向上には影響が小さく，術中照射の追加による局所コントロールや転移巣のコントロールの方がより予後改善に重要であるとの報告もある[5-7]。これらの報告では，遠隔転移をもつ患者の治療成績は，外科的な切除範囲よりも腫瘍の生物学的特性の方に左右されていると論じている。つまり，手術による全摘を推奨する報告においては，術前化学療法に対する反応が良好な腫瘍ほど切除率が向上するといったバイアスがかかっている可能性もあり，その結果は慎重に検討されるべきである。

2011 年刊行の本ガイドライン第 1 版以降，後方視的臨床研究の報告が 2 報出ている。ドイツの臨床試験 NB97 における，診断時 18 カ月以上 stage 4 の 278 例の外科療法の検討では，手術の程度（画像上残存腫瘍のない場合，90％以上切除できている場合，50～90％切除の場合，50％未満または生検のみの場合）は生命予後，局所再発のいずれにおいても 5 年全生存率（OS），無イベント生存率（EFS）のいずれの延長にも寄与していないと結論している[8]。中国からも同様の 18 カ月以上 stage 4 の 64 例の検討では 95％以上切除とそれ以外を比較し，3 年 EFS において有意差はなく，限定的な改善のみであったと報告している[9]。これら 2 報とも切除率が高い症例において外科的合併症が多くなると指摘しており，総合的に判断すると外科的拡大切除が stage 4 の症例に対し，“益”となっているデータはみられない。

また，2011 年に発表された review paper[10] では，肉眼的に腫瘍及び周囲リンパ節切除を行った complete resection（CR）と肉眼的に 95％以上の腫瘍を切除した gross

total resection（GTR）とを比較した報告は 4 報あり，1 報が CR が有意に予後の改善に寄与している[11]，1 報が有意ではないが寄与している傾向あり[3]，2 報が予後の改善に寄与しない[5, 12]という結論であった。

全体的にみると，積極的な外科療法を肯定する報告はいずれも 2000 年台前半までで，時代とともに化学療法や免疫療法が強化されていくにつれ，外科切除率を高めても予後改善に寄与しないという報告が増えている。

したがって，拡大切除による外科的合併症を考慮すると，重要な周囲臓器温存を心がけ，外科療法による合併症を回避することに留意して行うことが肝要と考えられる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	15,409 件
2.	1 × stage 4	667 件
3.	2 ×“surgical resection”OR“surgery”OR“operation”OR“operative”	267 件
4.	3 × neuroblastoma［Title］	201 件

この中から本テーマに関連する 6 文献と，本ガイドライン 2011 年版の CQ に採用した 6 文献も検討に加え，12 文献を選択した。

また，PDQ® Cancer Information Japan を参考とした。

文献

1）Haase GM, Wong KY, deLorimier AA, et al. Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. J Pediatr Surg 1989 ; 24 : 194–200.
2）La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg 2004 ; 39 : 412–7 ; discussion 412–7.
3）Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma : a Children's Cancer Group study. J Pediatr Surg 2004 ; 39 : 931–6.
4）von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. J Pediatr Surg 2005 ; 40 : 936–41 ; discussion 941.
5）Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. J Pediatr Surg 2002 ; 37 : 1574–8.
6）Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg 1997 ; 32 : 1616–9.
7）Kiely E : A technique for excision of abdominal and pelvic neuroblastomas. Ann R Coll Surg Engl 2007 ; 89 : 342–8.
8）Simon T, Häberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 752–8.
9）Du L, Liu L, Zhang C, et al. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy. J Pediatr Surg 2014 ; 49 : 528–33.
10）Zwaveling S, Tytgat GA, van der Zee DC, et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95% tumour resection suffice? Pediatr Surg Int 2012 ; 28 : 953–9.
11）Koh CC, Sheu JC, Liang DC, et al. Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma. Pediatr Surg Int 2005 ; 21 : 69–72.
12）Shorter NA, Davidoff AM, Evans AE, et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma : a single institution study. Med Pediatr Oncol 1995 ; 24 : 287–91.

CQ15 高リスク群に対する寛解導入療法は

背　景

高リスク群神経芽腫に対する寛解導入療法の有効性について検証した。なお，神経芽腫に対する寛解導入療法とは，大量化学療法を行うまでの化学療法を指す。

推奨

高リスク群神経芽腫に対する寛解導入療法は，シスプラチン（CDDP），エトポシド（ETP），ドキソルビシン（DXR），シクロホスファミド（CPA），トポテカンなどからなる多剤併用療法が一般的である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

米国小児がんグループ（COG）-3881 では，5 コースの CDDP，ETP，DXR，CPA からなる高用量の多剤併用の寛解導入療法を行い，寛解導入率は 78％との成績を得ている[1, 2]。さらに，COG では，トポテカン従来の寛解導入療法に加えて，84％に反応が認められたと報告している[3]。

欧州神経芽腫研究グループ（SIOPEN）の HR-NBL1/SIOPEN 研究では，rapid COJEC 療法という，CDDP，ビンクリスチン（VCR），カルボプラチン（CBDCA），ETP，CPA を 10 日サイクルの短期間で繰り返す寛解導入療法を用いている[4]。Rapid COJEC 療法では，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いた方が発熱性好中球減少症の少ないことが示されている。DXR を用いない寛解導入療法で，COG と同等の寛解導入率とされている。

わが国の進行神経芽腫研究では，CDDP，VCR，ピラルビシン（THP），CPA からなる高用量の多剤併用の寛解導入療法を 28 日ごとに 5〜6 コース行い，寛解導入率は 93％と良好な成績であった[5]。

各国の臨床試験では，CDDP と CPA は次第に高用量になる傾向があり，それに伴って，腎障害や骨髄抑制の副作用が重篤となっていることが問題である[2, 6]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日〜2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　16,094 件
2. 1 × high risk　889 件
3. 2 × induction therapy　128 件

この中から本テーマに関連する 4 文献と，1999 年に報告された 2 文献も選択した。

文献

1) 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 1999 ; 341 : 1165-73.
2) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid : a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1007-13.
3) Park JR, Scott JR, Stewart CF, et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma : a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2011 : 29 : 4351-7.
4) Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma : the European HR-NBL1/SIOPEN study. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3516-24.
5) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 1999 ; 21 : 190-7.
6) Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005 ; 6 : 649-58.

CQ16 高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法の有効性は

背　景

高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有効性を検証した。

推奨

無イベント生存率（EFS）では，大量化学療法群は比較対照群に比べ統計学的に有意に優れていることが示されているため，その観点からは，高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は有効であるといえる。しかしながら全生存率（OS）では統計学的に有意な差が証明されなかった。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

現在，世界的な高リスク群神経芽腫に対する標準的治療戦略は，化学療法・外科療法・放射線治療を総合した集学的治療が採用されている。これに加えて欧米では免疫療法が新たに採用され，これまで停滞していた高リスク群に対する治療成績が向上し始めている。化学療法は寛解導入療法と地固め療法からなり，地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法（単回か複数回）かあるいは通常量の化学療法（複数回あるいは地固めなし）が採用されている。これらは複数の異なる治療形態を組みあわせた一連の総合的な治療であり，その中のどこかを取り出してその治療形態のみの有効性を評価することは慎重さが必要である。

その条件のもとに，骨髄破壊的大量化学療法を評価すると，2013 年に Yalçin は Cochrane 系統的レビュー評価を行い[1]，3 つのランダム化比較試験を選択し[2-4]，高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法の有効性は，高リスク群を 1 歳以上とした研究で，地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法を行った群の方が，通常化学療法群あるいは地固め療法を行わない群に比べ，EFS では，統計学的に有意に優れていると評価した（ハザード比 0.79, 95% 信頼区間 0.70–0.90）。しかし，OS では，両群に統計学的に有意な差はなかった（ハザード比 0.86, 95% 信頼区間 0.73–1.01）。有害事象については断定的な結論は得られなかった。多変量解析では二次がんと治療関連死亡については，両群で差はなかった。腎障害・間質性肺炎・肝中心静脈閉塞症などは骨髄破壊的大量化学療法群で有意に高頻度にみられるとする報告もあるが，重症感染症や敗血症には有意差はなかった。

PDQ®上では上記と同じ 3 つのランダム化比較試験の結果から，3 年 EFS は通常化学療法群で 22～31% に対し，大量化学療法群で 31～47% と報告している[2-4]。

大量化学療法としては，以前は全身照射を併用する治療法が多く採用されていたが，短期および晩期障害のリスクの点から近年では非全身照射が採用されることが多い。しかし全身照射と非全身照射の比較試験は行われていない。大量化学療法薬剤にはカルボプラチン（CBDCA）＋エトポシド（ETP）＋メルファラン（MEL）（CEM 療法）かブスルファン（BU）＋MEL（BUMEL 療法）のいずれかが用いられ，どちらが優れているかの検討が行われている[5]。また大量化学療法を複数回行う地固め療法（tandem regimen）も検討されている[6]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	16,090 件
2.	1 × high risk	889 件
3.	2 × high dose therapy	200 件

この中から本テーマに関連する 6 文献を選択した。
また，PDQ® Physician Data Query に記載されている Nueroblastoma Treatment（PDQ®）の中の Treatment of High-Risk Neuroblastoma を参照し，本テーマに関連する文献を選択した。

文献

1）Yalçin B, Kremer LC, Caron HN, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 8 : CD006301.
2）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 1999 ; 341 : 1165-73.
3）Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005 ; 6 : 649-58.
4）Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma : results of a randomised trial（ENSG-1）by the European Neuroblastoma Study Group. Pediatr Blood Cancer 2005 ; 44 : 348-57.
5）Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, et al. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe : lessons from more than 4000 procedures. Bone Marrow Transplant 2008 ; 41 : S118-27.
6）Seif AE, Naranjo A, Baker DL, et al. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma : Children's Oncology Group study ANBL00P1. Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 947-52.

CQ17 高リスク群に対する同種移植の有効性は

背　景

高リスク群に対する同種移植の有効性を検証した。

推奨

現時点では，同種移植は，高リスク群神経芽腫のような生命予後の非常に不良な群に対して，その予後改善のために臨床試験の枠組みの中で取り組むべき治療法であると考えられている。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：なし

解　説

これまで高リスク群神経芽腫に対する同種移植は，自家移植よりも優れているとはいえないと結論されていた。しかし，同種移植が有効であったとする個々の症例報告は散見され，また最近では移植前処置の選択肢やドナーの選択肢が広がり，有害事象を減らし有効率を増す試みがされている。また生存割合も決して低すぎない成績が報告されている。

高リスク群神経芽腫に対する同種移植についてのまとまった報告は，1994年にMatthay[1]やLadenstein[2]により行われたのが初めである。それらはともに後方視的検討であったが，全生存率（OS）と無増悪生存率（PFS）は同種移植と自家移植で有意差がなく，同種移植の方が優れているとはいえないと結論されていた。2008年のLadenstein[3]により行われた欧州骨髄移植グループ（EBMT）への神経芽腫移植4,098例の登録例の検討による報告でも，5年OSは同種移植59例で25％であるのに比し，自家移植3,350例では37％であり，有意に自家移植が優れていた。Ladensteinは多変量解析の結果により神経芽腫の予後は，診断時年齢2歳未満で，自家造血細胞移植を行い，ブスルファン（BU）/メルファラン（MEL）の前処置を行い，移植前に完全寛解である群で予後が優れているとしている[3]。しかし同種移植が有効であったとする個々の症例報告は散見され[4, 5]，また近年では，先述のLadenstein[3]が5年OSを25％と報告し，2013年にHale[6]は国際骨髄移植登録（IBMTR）に登録された143例の神経芽腫の同種移植の後方視的検討で，前治療に自家移植を行っていない群46例では5年OSは29％と報告，同年Palliard[7]はフランスで前方視的に行ったreduced intensity conditioningによる同種移植で3年無イベント生存率（EFS）を28.6％と報告するなど，満足な成績ではないが決して低くない生存割合が報告されている。

現在では，同種移植については，ドナー・移植前処置・移植時期の選択など様々な解決すべき課題があり，これらの課題を解くためにも高リスク群神経芽腫のような生命予後の非常に不良な群に対しては，その予後改善を目的に臨床試験の枠組みの中で取り組

むべき治療法であると考えられる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　16,090 件
2. 1 × allogeneic　71 件
この中から本テーマに関連する 5 文献と，2000 年以前で代表的と考えられる 2 文献を選択した。

文献

1) Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma : a report from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2382–9.
2) Ladenstein R, Lasset C ,Hartmann O, et al. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis : report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1994 ; 14 : 37–46.
3) Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, et al. EBMT Paediatric Working Party : 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe : lessons from more than 4000 procedures. Bone Marrow Transplant 2008 ; 41 Suppl 2 : S118–27.
4) Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. Pediatr Clin North Am 2010 ; 57 : 47–66.
5) Kanold J, Paillard C, Tchirkov A, et al : Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children : toward a neuroblastoma model. Bone Marrow Transplant 2008 ; 42 Suppl 2 : S25–30.
6) Hale GA, Arora M, Ahn KW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma : the CIBMTR experience.Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 1056–64.
7) Paillard C, Rochette E, Lutz P, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation in pediatric malignancies : a report from the Société Française des Cancers de l'Enfant and the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 1401–8.

CQ18 再発腫瘍に対する救済療法は

背　景

再発神経芽腫に対する救済療法を検証した。

推奨 1

診断時低リスク群または中間リスク群の再発に対する救済療法は，局所再発か転移性再発か，診断時の腫瘍の生物学的特性が良好か不良か，再発した時期がいつか，現在の年齢などにより異なる。米国小児がんグループ（COG）の経験では，それぞれの再発様式に見合った治療を行うことにより予後は良好である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

推奨 2

診断時高リスク群の再発では，確立した救済療法はなく，予後は不良である。この群に対しては臨床試験に基づく試験的治療を検討しても良い。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

診断時低リスク群あるいは中間リスク群の再発では，局所再発か転移性再発か，診断時の腫瘍の生物学的特性が良好か不良か，再発した時期がいつか，現在の年齢がいくつかなどにより異なる。COG の経験[1, 2] ではそれぞれの再発様式に見合った治療を行うことにより予後は良好である。

診断時高リスク群の神経芽腫の再発は予後不良である。2011 年に International Neuroblastoma Risk Group Project からなされた報告では，初回の再発を認めた全ての神経芽腫 2,260 人の予後は，全生存率（OS）で 20 ± 1％であった[3]。2011 年の German Society for Pediatric Oncology and Hematology（GPOH）からの後方視的研究で報告された診断時高リスク群で自家造血細胞移植を施行された後の再発の集団で，再発後無治療群（74 人）の 3 年 OS は 4.0 ± 2.6％にすぎなかった[4]。同じ報告から，再発後に化学療法だけを行った群（135 人）では 3 年 OS は 9.6 ± 2.8％であったが，化学療法に加えて自家造血細胞移植を併用できた群（23 人）では 43.0 ± 10.9％と上昇がみられた。このことは，高リスク群の再発では自家造血細胞移植まで施行可能となれば，予後が改善できる可能性を示唆している[4]。

再発後の化学療法についてはトポテカン，イリノテカン（CPT-11），テモゾロミド（TMZ）などを含む多剤併用化学療法が複数報告されている。2007 年に GPOH からは，

多施設・前方視的研究として，トポテカン＋シクロホスファミド（CPA）＋エトポシド（ETP）の併用療法で，再発後の有効率（CR＋PR）を61％と報告した[5]。2011年にCOGから，多施設・前方視的研究として，CPT-11＋TMZの併用療法で，画像評価可能な腫瘍がみられる再発群では有効率（CR＋PR）を11％，骨髄やMIBG（メタヨードベンジルグアニジン）シンチグラフィーで確認される再発群では有効率（CR＋PR）を20％と報告した。また両群を合わせての2年無増悪生存率（PFS）は13±9％，2年OSは30±10％であった[6]。2010年にCOGから，多施設・前方視的・ランダム化比較研究としてトポテカン＋CPA群とトポテカン単独群を比較した結果が報告され，併用群（57人）では有効率（CR＋PR）を32％，単独群（59人）では19％と報告し，併用群の方が単独群よりも有効であるとした。しかし両群を合わせての3年PFSは4±2％，3年OSは15±4％にすぎない[7]。

また2013年にスローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）から，単独施設・後方視的研究として，イホスファミド（IFM）＋カルボプラチン（CBDCA）＋ETPの併用療法で新規再発群の有効率（major esponse＋minor response）を82％と報告している[8]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日
検索式：
1. neuroblastoma　16,090件
2. 1 × relapse　1,465件
3. 2 × therapy　1,132件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。
また，PDQ®Physician Data Queryに記載されているNueroblastoma Treatment（PDQ®）の中のRecuurent Neuroblastomaを参照し，本テーマに関連する2文献を選択した。

文献

1）Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma : results of Children's Oncology Group Study P9641. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 1842-8.
2）Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1313-23.
3）London WB, Castel V, Monclair T, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma : a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3286-92.
4）Simon T, Berthold F, Borkhardt A, et al.Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma : results of German trials. Pediatr Blood Cancer 2011 : 56 : 578-83.
5）Simon T, Längler A, Harnischmacher U, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide（TCE）in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. J Cancer Res Clin Oncol 2007 : 133 : 653-61.
6）Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma : a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 208-13.
7）London WB, Frantz CN, Campbell LA, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma : a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3808-15.
8）Kushner BH, Modak S, Kramer K, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma : a high-dose salvage regimen and review of the literature. Cancer 2013 ; 119 : 665-71.

CQ19 中枢神経系再発への対応は

背　景

神経芽腫の中枢神経系（central nervous system：CNS）再発への対応について検証した。

推奨

神経芽腫の中枢神経系再発には，確立した救済療法はなく，予後は非常に不良である。この群に対しては世界的にみても臨床試験に基づく試験的治療は十分に行われていない。緩和ケアも考慮すべきである。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

神経芽腫の中枢神経系転移は初発時にはほとんどみられない。しかし，再発時には5～10%に中枢神経系再発がみられ，その予後は極めて不良であり，生存期間中央値は6カ月と報告されている[1)]。中枢神経系再発は，診断時の腰椎穿刺や *MYCN* 遺伝子増幅が危険因子としてあげられている[1, 2)]。脳外科療法による手術は，浮腫の軽減や出血の抑制あるいは腫瘍の切除のために行われる。放射線治療としては中央値21.6 Gyの全脳全脊髄照射（craniospinal irradiation：CSI）にOmmayaチューブ内への放射線免疫療法併用16例と局所放射線照射（radiation therapy：RT）13例を後方視的に検討したスローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）の報告では，CSI群では中央値28カ月の追跡で75%の患者が生存していたのに比べ，RT群では13例全ての患者が中央値8.8カ月で死亡していた[3)]。また同じくMSKCCからの報告で，GD2またはB7H3を標的とするモノクローナル抗体に ^{131}Iを付着させたものをOmmayaチューブから注入する放射線免疫療法に，CSIと経口テモゾロミド療法とイソトレチノイン（13-cis retinoic acid：13-cis RA）を併用した集学的治療を21人に行い，17人が中央値33カ月生存していると報告している[4)]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日
検索式：

1.	neuroblastoma	16,090件
2.	1 × relapse	1,465件
3.	2 × CNS relapse	48件

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。
また，PDQ®Physician Data Queryに記載されているNueroblastoma Treatment（PDQ®）の中の

Recuurent Neuroblastoma を参照した。

文献

1）Kramer K, Kushner B, Heller G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. Cancer 2001 ; 91 : 1510-9.
2）Matthay KK, Brisse H, Couanet D, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma : radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. Cancer 2003 ; 98 : 155-65.
3）Croog VJ, Kramer K, Cheung NK, et al. Whole neuraxis irradiation to address central nervous system relapse in high-risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 78 : 849-54.
4）Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy : results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. J Neurooncol 2010 ; 97 : 409-18.

CQ20 神経芽腫への分化誘導療法は有効か

背　景

進行神経芽腫に対する，骨髄破壊的大量化学療法後の分化誘導療法の有効性について検討した。

推奨

進行神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法後の非進行例へ，イソトレチノイン（13-cis retinoic acid：13-cis RA）投与の有効性が示唆されている。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

434 例の stage 4 症例のうち，骨髄破壊的大量化学療法後の 13-cis RA 投与例 130 例と非投与例 128 例で，3 年無病生存率（DFS）が 46％と 29％（P＝0.027）と有意に，13-cis RA 投与例の予後が良好であった。この結果をもって骨髄破壊的大量化学療法後に存在しうる微小残存腫瘍を治療するには，13-cis-RA による分化誘導療法が用いられるようになった。その後の長期予後報告では，13-cis RA を投与された患者の 5 年無イベント生存率（EFS）は，維持療法を受けなかった患者よりも高かった（42％ vs. 31％）が，有意差は認められなかった。本試験では，自家造血細胞移植と 13-cis RA の投与あり，なしに割り付けられた患者の 2 回目のランダム化時からの 5 年全生存率（OS）は 59％と 41％であった。地固め化学療法と 13-cis RA に割り付けられた患者と投与しない地固め化学療法患者の 5 年 OS は 38％と 36％であった[2]。また，最近では骨髄破壊的大量化学療法後の分化誘導療法レジメンとともに免疫療法が実施される[3, 4]。

わが国では 13-cis RA の使用が認可されていないので，使用することは現在困難である。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990 年 1 月 1 日～ 2014 年 8 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	33,793 件
2.	1 × therapy	9,876 件
3.	2 × ifferentiation	679 件
4.	3 × clinical trial	30 件

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

文献

1) 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 1999 ; 341 : 1165-73.
2) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid : a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1007-13.
3) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1324-34.
4) Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 3264-70.

CQ21 神経芽腫への免疫療法は有効か

背　景

神経芽腫への免疫療法について検証した。

推奨

大量化学療法後の非進行病変の高リスク群神経芽腫に対し，抗 GD2 抗体の有効性が示されている。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

米国小児がんグループ（COG）は 2001～2009 年の期間で，寛解導入化学療法・外科療法・放射線治療・大量化学療法と自家造血細胞移植療法を施行した後に進行病変がない状態の患者を対象とし，キメラ抗 GD2 抗体 ch14.18 と GM-CSF およびインターロイキン-2・イソトレチノイン（13-cis retinoic acid：13-cis RA）を併用投与する群と，13-cis RA だけを投与する群にランダム化比較試験第Ⅲ相試験を行った。226 例がランダム化比較試験に登録され，免疫療法群 113 例と対照群 113 例で試験が開始された。その結果，2 年無イベント生存率（EFS）は免疫療法群で 66±5%，対照群で 46±5%（P＝0.01），2 年全生存率（OS）では免疫療法群で 86±4%，対照群で 75±5%（P＝0.02）と報告し，抗 GD2 抗体を含む免疫療法の有効性を示した[1]。

抗 GD2 抗体以外の免疫療法は，新たな治療選択肢として多くの研究者が新規治療法の開発を目指しているが，まだ少数の薬剤でしか臨床的検討が行われていない。多くの候補療法はその有効性が確立していない。Ganglioside を標的とするワクチン療法やキメラ抗体受容体を使用する免疫療法，あるいは *MYCN* や *ALK* を標的とする治療法などが模索されているが，いずれも研究段階である[2]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	16,090 件
2.	1 × immunotherapy	418 件
3.	2 × high risk	99 件

この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。
また，PDQ® Physician Data Query に記載されている Nueroblastoma Treatment（PDQ®）の中の Teatment of High-Risk Neuroblastoma を参照した。

文献

1) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1324-34.
2) Mackall CL, Merchant MS, Fry TJ. Immune-based therapies for childhood cancer. Nat Rev Clin Oncol 2014 ; 11 : 693-703.

CQ22 神経芽腫へのMIBG治療は有効か，その適応は

背　景

MIBG（メタヨードベンジルグアニジン）治療は，高リスク群神経芽腫の治療の一部として，治療プロトコールの様々なタイミングで施行されている。MIBG治療の有効性と適応について検討した。

推奨

MIBG治療の有効性は再発・難治例で示されてはいるが，初発例に対する有効性は明らかでない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

MIBG治療は，再発・難治神経芽腫症例に使用され，10～50％の有効性が報告されている。1998年に報告された単剤投与の第Ⅰ相試験では，再発・難治症例30例の37％に有効であった[1]。また，164例の再発・難治症例に対する第Ⅱ相試験では，18 mCi/kgを使用し，自家造血細胞移植を併用し，36％の有効性（CR＋PR）が得られている[2]。

最近では初発症例に対しても，臨床試験として施行されている[3]。米国小児がんグループ（COG）-ANBL09P1では，新規診断の高リスク群神経芽腫に対して^{131}I-MIBG治療を含むパイロット試験を行っている。このパイロット研究では5サイクルの多剤化学療法および^{131}I-MIBGの投与を含む寛解導入化学療法レジメンを行い，ブスルファン（BU）/メルファラン（MEL）による自家造血細胞移植および外照射療法を行うもので，その耐容性と実行可能性が評価される。

MIBG治療は，ラジオアイソトープを用いるため，被曝の問題から2～7日間の隔離が必要となる。そのため，低年齢の患者では適応しにくい治療法といえる。

主な副作用は，血液学的毒性であり，非血液毒性としては，粘膜障害，下痢，腎機能障害などがある[3]。造血細胞の救援を行わない場合の最大耐用量は12 mCi/kgとされ，18 mCi/kgを使用する場合は，自家造血細胞移植などの併用が行われている。移植前処置に組み合わせた場合，合併症による死亡例も報告されている。

ヨウ化カリウムで甲状腺被曝を予防しても，短期的には甲状腺機能障害は52％の患者に発症すると報告されている。長期的には，15年の観察期間で，甲状腺機能障害は80％を超える頻度で発症するという報告があり[4]，長期フォローアップが重要である。

わが国では保険適用になっていない。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　16,094 件
2. 1 × MIBG therapy　225 件
この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。
また，特に重要であると考えられた 1998 年の 1 文献を加えた。

文献

1) Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 229-36.
2) Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1054-60.
3) Bleeker G, Schoot RA, Caron HN, et al. Toxicity of upfront ^{131}I-metaiodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) therapy in newly diagnosed neuroblastoma patients : a retrospective analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013 ; 40 : 1711-7.
4) Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, et al. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma : importance of continuous surveillance. Pediatr Blood Cancer 2013 ; 60 : 1833-8.

CQ23 治療効果判定の方法は

背　景

神経芽腫による治療効果判定方法の有効性を検証した。

推奨

治療反応性は予後に関連している。高リスク群患者では，MIBG（メタヨードベンジルグアニジン）などで治療効果判定を行うことを推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

高リスク群患者では，腫瘍体積の減少率，分裂細胞数の減少と組織学的分化度の亢進も予後と相関する[1, 2]。同様に，寛解導入療法終了後の MIBG 陽性細胞の残存は予後不良マーカーとなる[3]。寛解導入治療後に骨髄中に腫瘍細胞が残存していることは予後不良であるので，骨髄中の微小残存病変（minimal residual disease：MRD）と予後との相関をみる研究がなされているが，いずれの研究においても MRD 検出の感度に依存するため，必須の判定方法ではない[4-6]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990 年 1 月 1 日～ 2014 年 8 月 31 日
検索式：

1.	neuroblastoma	33,793 件
2.	1 × treatment	14,096 件
3.	2 × response marker	205 件
4.	3 × clinical trial	30 件

PDQ® Physician Data Query に記載されている Neuroblastoma の中の Treatment に記載されている Response to treatment を参照し，本テーマに関連する 6 文献を選択した。

文献

1）Yoo SY, Kim JS, Sung KW, et al. The degree of tumor volume reduction during the early phase of induction chemotherapy is an independent prognostic factor in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer 2013 ; 119 : 656-64.
2）George RE, Perez-Atayde AR, Yao X, et al.Tumor histology during induction therapy in patients with high-risk neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2012 ; 59 : 506-10.
3）Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma : a report from the Children's oncology group. J Nucl Med 2013 ; 54 : 541-8.
4）Burchill SA, Lewis IJ, Abrams KR, et al. Circulating neuroblastoma cells detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction for tyrosine hydroxylase mRNA are an independent poor prognostic indicator in stage 4 neuroblastoma in children over 1 year. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1795-801.

5) Seeger RC, Reynolds CP, Gallego R, et al. Quantitative tumor cell content of bone marrow and blood as a predictor of outcome in stage IV neuroblastoma : a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 4067–76.
6) Bochennek K, Esser R, Lehrnbecher T, et al. Impact of minimal residual disease detection prior to autologous stem cell transplantation for post–transplant outcome in high risk neuroblastoma. Klin Padiatr 2012 ; 224 : 139–42.

CQ24 眼球クローヌス / ミオクローヌス症候群への対応は

背　景

神経芽腫の患児ではまれに，腫瘍に随伴した神経所見として，小脳性運動失調，眼球クローヌス／ミオクローヌス症候群（opsoclonus-myoclonus syndrome：OMS）が認められる。その対処法について検討した。

推奨

眼球クローヌス／ミオクローヌス症候群を伴う症例の生命予後は良好であるが，神経症状に関する有効な治療法は確立されていない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

OMS の発症頻度は，全神経芽腫の 1～3％と報告されており，逆に OMS を認める症例の 40～50％以上に神経芽腫が発見されるという[1-3]。発症原因に関しては，免疫学的な機序が考えられているが，未だ十分に解明されていない。

原発腫瘍には典型的には，リンパ球が散在性に浸潤し，組織学的にも分化している腫瘍が多い[4]。*MYCN* 遺伝子の非増幅など，生物学的特性も良好な腫瘍である場合が多く，腫瘍の性状からは，良好な生命予後であることが多い。

治療としては，原発巣の摘出によって臨床症状が改善する場合もあるが，多くの場合は対症療法が必要となる[5]。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）やデキサメタゾンなどのステロイド療法が奏効することが多いが，減量とともに症状が再燃する例も認められる。その他，血漿交換，γ-グロブリン，リツキシマブなどを用いて効果が得られる症例もある[1, 3, 6]。

しかし，治療によっても神経学的に長期の合併症を残す症例があり，精神運動遅滞などの広汎性後遺神経障害および認知障害を来す[1, 3, 5, 6]。米国小児がんグループ（POG）からの報告では，神経学的合併症を残さなかった 9 例中 6 例が化学療法を行っていたとされるが，少数例の報告であり，大規模な調査が必要である[7]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. neuroblastoma　16,094 件
2. 1 × opsoclonus　128 件
この中から本テーマに関連する 6 文献を選択した。
また，重要と考えられた 1997 年の 1 文献を加えた。

文献

1) Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma : clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. Med Pediatr Oncol 2001 ; 36 : 612-22.
2) Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, et al. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. Arch Dis Child 2012 ; 97 : 461-3.
3) Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. Cancer Lett 2005 ; 228 : 275-82.
4) Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma : histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. Med Pediatr Oncol 2001 ; 36 : 623-9.
5) Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma : developmental and neurologic sequelae. Pediatrics 2002 ; 109 : 86-98.
6) Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2006 ; 28 : 585-93.
7) Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, et al. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma : a report from the Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol 1997 ; 28 : 284-8.