検査会社である（株）SRL へ全技術を移管し、カスタム化を行った。その結果、本検査はSRL での受託検査として行うことが可能になった。予後の予測はPosterior 値を基準とし、1.0 を極めて予後良好、0 を極めて予後不良とした。

2) JNBSG 検体センターおよび遺伝子診断センターとしてのシステム確立

インフォームドコンセント取得後に全国の JNBSG 登録施設および非登録施設から送られてくる神経芽腫検体（凍結組織、生組織、血液）を受け入れ、DNA ploidy (FACScan) および MYCN コピー数測定（FISH 法、real-time PCR 法）のシステムを改良した。また、検体送付用の検体ボックスを新規に調整した。

＜倫理面の配慮＞遺伝子発現解析に用いる神経芽腫サンプルは、全て組織供与施設においてインフォームドコンセントを得、匿名化された後に当研究室に供与されたものを用いた。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って行い、研究実施にあたっては、千葉県がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1)神経芽腫予後予測用カスタム化マイクロアレイを用いたリスク分類の試みとその臨床評価

全国統一の日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の遺伝子解析部門の充実を図り、将来の新しいリスク分類法を開発するため、我々が開発し実用化に成功した神経芽腫予後予測用 DNA ミニチップを（株）SRL に技術移管し、臨床評価を展開した。その結果、（株）SRL でのミニチップ検査はすでに 80 例に達し、今回はそのうちの最初から 39 例を対象に臨床評価を行った。病期１，２の８例ではPosterior 値が 0.5 以上を示した症例は６例であった。１例は Posterior 値が 0.473 で中間の値を示し、残る１例は、マススクリーニングで発見された症例であるが腫瘍は増大し、その Posterior 値は 0.341 であった。３期の１２例中６例はPosterior 値 0.8 以上、２例は 0.635 と 0.616 で、これらはすべて MYCN single copy であった。残る４例は 0.35 以下であったが、うち３例はMYCN が増幅していた。４期 11 例では、0.74 以上の値は２例しかなく、４例は中間（0.45-0.70）で いずれも MYCN は single であった。また、五例は 0.10 以下で、うち４例では MYCN 増幅が見られた。さらに、その約６割で自然退縮が起こると言われている４s 期腫瘍８例では、３例が 0.70 以上値で自然退縮傾向の強いものであった。しかし、MYCN が増幅していた２例では 0.30 以下の値を示し、0.215 と 0.333 を示した２例は骨転移を起こし死亡していた。したがって、個々の症例の長期フォローアップ調査が必要ではあるものの、標準的な病気別予後とほぼ一致する結果が得られた。

2) JNBSG 検体センターの確立および遺伝子診断システムの改良

JNBSG の正式な検体センターに指定されたことを受け、従来のシステムをさらに改良した。まず、検体の送付に伴うトラブルを無くすために、共通した冷凍用および冷蔵用検体ボックスを購入し、全国の施設に配布した。また、遺伝子診断は当面 DNA ploidy と MYCN コピー数測定としたが、後者については、迅速性と精度を上げるために、従来の Southern blot 法から FISH 法と real-time PCR の併用システムに切り替えた、さらに、結果報告をパスワードで開くオンラインシステムに変更した。

D. 考察

DNA チップによるがんの予後診断に関しては、論文として発表されているものは無数にあるが、その実用化に至った例は極めて少ない。わが国においても、我々が開発しカスタム化に成功した神経

芽腫予後予測用 DNA ミニチップが唯一のものである。JNBSG との連携し、すでに 80 例を対象にミニチップ検査を行ったが、臨床的評価を行った 39 例の解析結果では、極めて良好な結果が得られた。今後さらに症例数を増やして臨床的評価を行って行く予定である。この予後予測系は、将来の新しい神経芽腫リスク分類の確立に極めて有用になるものと期待される。また、JNBSG の中央検体センターおよび遺伝子診断部門にあらためて指定され、診断システムの改良、検体ボックスの配布、オンライン報告の樹立など、画期的な整備を進めた。これらにより、国際的な標準化に耐え、国際的な連携の中で難治性神経芽腫の診断および治療法の開発へ向かって協力できるわが国の体制が一層強固にされた。

E．結論

独自に開発した神経芽腫予後予測用 DNA チップをカスタム化し、その臨床評価を開始した。現時点では、良好な結果が得られている。また、JNBSG の検体センターおよび中央遺伝子診断部門としてシステムの大幅な改良を行った。

F．健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

G．研究発表

1.論文発表

1. Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K. Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors. Oncogene 25:917-928, 2006

2. Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. Pediatr. Blood Cancer 46:285-291, 2006

3. Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. FEBS Lett. 580:627-632, 2006

4. Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, Koseki H. Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases Hipk1 and Hipk2 in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals. Moll. Cell. Biol. 26:2758-2771, 2006

5. Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Decreased expression of pro-apoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology (BCH) domain, is associated with poor prognosis in human neuroblastomas. Oncogene 25:1931-1942, 2006

6. Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. Oncogene 25:5046-5055, 2006.

7. Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T., Nakajima T, Nakagawara A, Kimura

H. Aberrant methylation of RASGRF2 and RASSF1A in human non-small cell lung cancer. Oncol. Rep. 15:1281-1285, 2006

8. Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, Nakagawara A. p73-dependent induction of 14-3-3s increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers. Biochem. Biophys. Res. Commun. 347:327-333, 2006

9. Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, Nakagawara A. p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53. Biochem. Biophys. Res. Commun. 347:60-66, 2006

10. Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. Cancer Lett. (in press)

11. Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, Tomita T, Iwatsubo T, Nakagawara A. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 351:57-63, 2006

12. Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A. NF-kB regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through an ubiquitin-dependent proteasome pathway. Oncogene 25:7608-7617, 2006

13. Okahara F, Itoh K, Nakagawara A, Murakami M, Kanaho Y, Maehara T. Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation. Mol. Biol. Cell 17:4888-4895, 2006

14. Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins a and b in hepatoblastomas and its prognostic significance. Oncol. Rep. (in press)

15. Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationsip of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得　なし

2. 実用新案登録　なし

3. その他　なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
平成１８年度分担研究報告書
進行神経芽腫に対する標準的治療法の確立および新規治療法開発のための研究

「中央病理診断と検体二次利用システムの確立」

分担研究者　　秦　順一　　国立成育医療研究センター　総長

研究要旨　　今年度は昨年度確立した神経芽腫の治療改善のための大規模臨床試験を施行するための基盤整備のうち、症例登録、中央病理診断、遺伝子解析など治療選択に必須な基盤システムの構築に関してその運用段階に入った。さらに、神経芽腫病理組織分類とともに予後判定にインパクトが高い MYCN についてホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH 法で安定して同定する方法を実際の症例で施行した。

A．研究目的

小児がんの中でも極めて難治性である進行神経芽腫の治療成績向上には大規模な多施設臨床試験の推進が必須である。わが国では神経芽腫の全国規模の臨床試験は行われてこなかったが、本年度より統一した日本神経芽腫多施設臨床試験グループ(Japanese Neuroblastoma Study Group, 以下 JNBSG)が設立され、活動を開始した。このような臨床試験の遂行には先ず、その根拠となる腫瘍診断の標準化が重要である。さらに、寄せられた検体の余剰分を保存し、研究審査委員会の下で新たな診断や治療開発のためのトランスレーショナルリサーチに再利用する仕組みを確立する必要がある。本研究では昨年度に引き続き、神経芽腫の中央病理診断体制の確立のため、病態を含めた予後予測が可能な神経芽腫の病理組織分類を定めるとともに予後予測に重要なＭＹＣＮをパラフィン切片による病理組織標本で FISH 法を用いて、解析する方法を確立した。

②神経芽腫新国際分類 INPC に関しては一昨年度確定したが概要は以下の通りである
ＩＮＰＣ組織学的分類の方針と病理組織分類

B．研究方法

本年度は進行神経芽腫の臨床研究に資するための中央病理診断の体制に関して以下の検討を行った。

１）一昨年度および昨年度に引き続き、再現性の高い病理診断を確立、運用し、遺伝子解析の結果とともに臨床試験の実施機関とリスク分類委員会、データセンターなどに伝達する方法を確立するシステムの完成

２）予後判定に強いインパクトがある MYCN 遺伝子の組織切片上での検出法を確立し、組織像と併せて解析する。

C．研究結果　および　D．考察

（１）JNBSG の症例登録から病理診断結果および遺伝子解析の結果を関連各所に連絡する方法については昨年度、その概要を決定し本年度施行段階に入り、その運用に問題ないことが確認できた。

１）Neuroblastoma/subgroup
　ａ）undifferentiated
　ｂ）poorly differentiated

c）differentiating
2）Ganglioneuroblastoma, intermixed
3）Ganglioneuroma/subgroup
a）maturing
b）mature
4）Ganglioneuroblastoma, nodular

C) 発生年齢と組織分類から判断（推定）される神経芽腫の予後（Prognostic risk grouping）

INPC の目的の一つに上記分類が神経芽腫の生物学的特性を反映させる点にある。これらを鑑みINPC が予後と相関するように年齢との関連を以下のように定めた。

i）　High MKI を示す腫瘍は、腫瘍細胞の分化度、年令に拘わらず常に予後不良グループ Undifferentiated NB は年齢に関連なく予後不良グループ

1.5 歳以上の Poorly differentiated NB は予後不良グループ。

1.5 歳以上で発生した中等度 MKI を示す神経芽腫は予後不良グループ上記以外の腫瘍は予後良好 GNB・nodular は発生年齢と結節を形成する神経芽腫成分の分化度およ MKI の程度によって予後が決定される。

（2）組織切片による MYCN-FISH

神経芽腫の治療の層別化に当たって(リスク分類)、インパクトが高いのは年齢を加味した INPC 分類および MYCN の増幅である。MYCN の増幅は年齢が高い患児に増幅し、新生児マススクリーニングで見つかるような低年齢で発生する例では増幅することが稀である。さらに MYCN 増幅例の 5 年生存率は５－６０％であるが、非増幅例では 80%を越す。以上の事実から、神経芽腫の未治療群の生検や手術例では必ず非増幅、増幅を検索されている。従来、その検索にはサザン解析が用いられてきたが、放射性同位元素を用いなければならないこと、従って 1 例 1 例測定することは不可能であること。間質が多い腫瘍ではサンプリングから正確な測定が出来ないなどの欠点があった。一方 FISH 法は手段がキット化しており簡便であること。細胞毎の MYCN が判明するなど利便性が高いことが認識されるようになった。しかしながら、通常の FISH 法では腫瘍組織の捺印標本を検体にすることになっている。神経芽腫は神経節芽腫、結節型をはじめとして同一腫瘍であっても組織成分が均質ではなく、増殖するクローンが異なることが明らかになりつつある。そのため捺印標本を用いる細胞単位での検索では充分ではない。最善の方法は組織切片を診ながらより広い範囲で MYCN の FISH(以下、MYCN-FISH)を観察することである。現在まで、パラフィン切片では MYCN-FISH を施すことは切片の厚さ、試薬の浸透など多くの問題があった。それらを鑑みわれわれは独自の方法で、より広い範囲の組織を観察することができるよう MYCN-FISH を組織切片で同定することを試みた。第２染色体長腕（２p25）に存在する MYCN 遺伝子と第 2 染色体セントロメア近傍に存在するサテライト配列をプローブとした FISH 法により通常のホルマリン固定パラフィン切片で、蛍光色素をラベルしたプローブを用いる直接法とジゴキシゲニンあるいはビオチンによって標識されたプローブを用いる間接法の両方を行ない、両者において MYNC の増幅、非増幅が明瞭に判定可能となった。ここにその有用性が発揮された症例を挙げる。症例は Ganglioneurblastoma, nodular で、シュワン細胞の豊富な神経節腫の中に 3 種類の止血を伴う neuroblastoma（a, b, c）の結節を認めた。この症例に MYCN-FISH を施したところ、極めて興味深いことに同一腫瘍にかかわらずａ，ｂ，ｃの結節がことなるＭＹＣＮの発現を示した。すなわちａの結節は MYCN の著しい増幅をみたにもかかわらず b、c 結節では増幅は認められなかった。因みに背景病変である神経節腫には増幅はなかった。以上の結果は神経芽腫には同一腫瘍であっても複

数のクローンが存在することが実証された。同時にパラフィン切片でより広い範囲を MYCN-FISH で観察することによって、今まで明らかにされなかった神経芽腫の生物学的特異性が明らかとなった。

E．結論

神経芽腫国際分類 INPC による神経芽腫の診断を基にした、予後判定を確立した。ホルマリン固定パラフィン切片による MYCN-FISH 法の応用によって、神経芽腫のあるものが多クローンで構成されているなど、今まで明らかにされていｒない神経芽腫の生物学的特性を明らかに出来た。

F．健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

G．研究発表

1．論文発表

１, Maeda, M, Tsuda, A, Yamanishi, S, Uchikoba, Y, Fukunaga, Y, Okita H, Hata, J: Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors of the kidney in a child. Pediatric Blood and Cancer (in press)

２, Hamazaki, M, Okita, H, Hata, J, Shimizu, S, Kobayashi, H, Aoki, K, Nara, T,: Desmoplastic small cell tumor of soft tissue: Molecular variant of EWS-WT1 chimeric fusion. Pathol Int. 56:543-8, 2006

３, Watanabe, N, Nakadate, H, Haruta, M, Sugawara, W, Sasaki, F, Tsunematsu, Y, Kikuta, A, Fukuzawa, M, Okita, H, Hata, J, Soejima, H, Kaneko, Y: Association of 11q loss, trisomy 12 and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor in Wilms tumor. Genes, Chromosome & cancer 45: 592-601, 2006

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究

神経芽腫の臨床試験デザインおよびデータマネージメント

主任研究者　牧本　敦　　国立がんセンター中央病院　第二領域外来部・小児科　医長

研究要旨　当該研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法（delayed local therapy）の早期第 II 相臨床試験」は症例登録を継続し、事前登録例 7 例、本登録例 4 例を登録して試験を継続中である。また、当該研究班の第二号試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」の前年度作成済みのプロトコールに基づいた症例登録票および症例報告書の作成、それに沿った症例登録システムと臨床試験データベースの作成を行い、9 月 2 日にキックオフミーティングを行い、3 月 1 日より試験を開始する予定である。

A．研究目的

ヘルシンキ宣言と臨床研究倫理指針を遵守した臨床試験を実施するためには、倫理性の確保と同様に、科学的に証明可能な仮説に基づく臨床試験計画が必須である。データセンターと生物統計家を巻き込んで仮説証明のためのデザインを行うと同時にデータ管理を最適化し、当該臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することを本研究の目的とする。

B．研究方法

今年度は、以下の 1～3 の活動を行った。

「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法（delayed local therapy）の早期第 II 相臨床試験」について、症例登録を継続した。

当該研究班の第二号試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」プロトコールに基づいた症例登録票および症例報告書の作成、それに沿った症例登録システムと臨床試験データベースの作成を行った。

上記に基づいて、9 月 2 日にキックオフミーティングを行ってプロトコールを最終化した。

C．研究結果

「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法（delayed local therapy）の早

期第 II 相臨床試験」については、事前登録例7例、本登録例4例を登録して試験を継続した。

第二号臨床試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」に関して、プロトコールに基づいた症例登録票および症例報告書の作成、それに沿った症例登録システムと臨床試験データベースの作成を行った。

(1) 症例登録の手続きと症例登録票

登録適格規準と除外規準を設定し、各候補症例の適格性をチェックする症例登録票とそれがFAX送付された後のデータセンター内の手続き、および、適格性のロジカルチェックのためのプログラムを統計ソフトウェアのSASをベースに作成した。

(2) 症例報告書の作成

患者背景情報、治療内容、実際に投与された薬用量およびスケジュール、有害事象、腫瘍縮小効果、転帰、等、臨床試験のエンドポイントを算出するのに必要な項目を網羅した症例報告書を作成した。また、これらの症例報告書のタイムリーな送付、回収状況のチェック等の進捗管理ができる進捗管理プログラムを作成した。

(3) 臨床試験データベースの作成

症例報告書がデータセンターに送付された後に、症例報告書の項目に合わせて、データを入力するためのデータベースを作成した。データベース管理システムは（有）電助システムズの「DEMAND」を用いてカスタマイズした。

キックオフミーティング

平成18年9月2日、参加予定施設から、化学療法、手術、放射線治療の各専門家を集めたキックオフミーティング(全体説明会)を行った。この会議では、本臨床試験のプロトコール、症例報告書、各種手続きにかかる文書などが配布され、臨床試験の目的、エンドポイント、治療スケジュール、症例報告書の書き方、施設の手順、今後の予定等について説明された。この会議の後、配布された資料　の問題点で倫理委員会への申請がなされた。現在、6 施設から倫理委員会承認が得られており、3 月 1 日より試験を開始する予定である。

（倫理面への配慮）

本研究では、臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則および臨床研究に関する倫理指針に従って以下を遵守する。

試験プロトコールについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に充分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

D．考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複して

いるにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコールの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができなかった。

この現状を打破するために、他の厚生労働科学研究費補助金の枠組みで設立された小児がんデータセンターを利用して、明確な仮説を証明するためのエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースとした科学的な臨床試験プロトコールを作成し、専任データマネージャーによる正確なデータ管理を行うこととした。これによって、臨床試験から信頼性の高いエビデンスを創生し、複数の臨床試験を連続的に、相互の結果を受け継ぎながら行うことが可能となる。

本研究では、新規発症の症例を対象として、現在日本で広く行われている治療法の有効性と安全性を確認試験で再検討すると同時に、問題点を解決できる新規治療法の妥当性試験を行い、その二つの臨床試験結果を持って、将来の無作為比較試験を計画・実行し、無増悪生存率を 10%以上向上させることのできる標準治療を開発することを一大目標とする。これらの臨床試験活動によって、各施設、各専門医師間の相互評価が促進し、集学的治療体制の確立に貢献すると考えられ、短期間で小児がんの治療水準を向上させ、その成果を患者へ還元することが期待できる。

本研究班は今年度で終了となるが、「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法（delayed local therapy）の早期第 II 相臨床試験」および「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」のふたつの臨床試験に関しては、他の財源を利用して継続し、試験治療の評価と臨床試験の進捗管理を遂行していく予定である。

E. 結論

当該研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法（delayed local therapy）の早期第 II 相臨床試験」に関しては症例登録を継続している。

また、第二号臨床試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」に関しては、症例登録のための待機中である。

F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書　籍

（＊：別刷り未添付）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
金子道夫	神経芽腫	大関武彦、古川漸、横田俊一郎	今日の小児治療指針 第14版	医学書院	東京	2006	430-431
杉本　徹、家原知子、細井　創	神経芽腫	別所文雄、横森欣司	よく理解できる子どものがん	永井書店	東京	2006	243-257
正木英一	小児	平岡真寛，笹井啓資，井上俊彦	放射線治療マニュアル改訂第2版	中外医学社	東京	2006	506-525
正木英一	放射線療法（治療方針、合併症）	別所文雄、横森欣司	よく理解できる子どものがん	永井書店	東京	2006	96-103

雑　誌

（＊：別刷り未添付）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
小林千恵、嶋田博行、金子道夫	神経芽腫群腫瘍の病理組織学的分類－International Neuroblastoma Pathology Classification.	小児外科	38	621-626	2006
金子道夫、北野良博、鈴木達也、川岸直樹、秋岡清一、竹内　功	成人期に達した小児外科手術症例の現状	外科	68(4)	442-447	2006
Iinuma H, Okinaga K, Fukushima R, Inaba T, Iwasaki K, Okinaga A, Takahashi I, Kaneko M	Superior protective and therapeutic effects of IL-12 and IL-18 gene-transduced dendritic neuroblastoma fusion cells on liver metastasis of murine neuroblastoma	J Immnol	176	461-3469	2006
Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M＊	Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma	J Cancer Res Clin Oncol		in press	
Aita Y, Isobe K, Kaneko M, Eisenhofer G, Kaneko S, Nissato S, Takekoshi K, Kawakami Y＊	Expression of GDNF/RET/GFRa pathway mRNA in neuroblastomas and pheochromcytomas	'Focus on Neuroblastoma Research' Nova Science Publishers		in press	
Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y	Irinotecan for children with relapsed solid tumors	Pediatr Hematol Oncol	23	103-10	2006
七野浩之	神経芽腫	小児内科 増刊号	38	568-570	2006
Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T	MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening	Br J Cancer	94(10)	1510-1515	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
桑原康通, 杉本徹	EGFR阻害剤(gefitinib/イレッサ)の小児固形腫瘍における臨床応用への可能性	京都府立医科大学雑誌	115(10)	739-748	2006
Tajiri T, Tanaka S, Higashi M, Kinoshita Y, Takahashi Y, Tatsuta K, Suita S	Biological diagnosis for neuroblastoma using a highly sensitive analysis of prognostic factors	J Pediatr Surg	41	560-566	2006
Suita S, Kinoshita Y, Tajiri T, Hara T, Tsuneyoshi M, Mizote H, Inada H, Takamatsu H, Kawano Y, Inomata Y, nagasaki A, Ono Y, Handa N, Okamura J, Ishii E, Kawakami K, et al	Clinical characteristics and outcome of Wilms tumors with a favorable histology in Japan: A report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan	J Pediatr Surg	41	1501-1505	2006
Tajiri T, Suita S, et al＊	Insights into infant neuroblastomas based on an analysis of neuroblastomas detected by mass screening at 6 months of age in Japan	Eur J Pediatr Surg		in press	
Salem S, Kinoshita Y, Tajiri T, Souzaki R, Tatsuta K, Higashi M, Izaki T, Kohashi K, Tsuneyoshi M, Taguchi T	Association between Her2 expression and histological differentiation of Wilms tumor	Pediatr Surg Int	22	891-896	2006
Tajiri T, Suita S, et al＊	Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy	J Pediatr Surg		in press	
田尻達郎、孝橋賢一、他＊	HSNF5/INI1遺伝子の全欠損を認めた腎悪性ラブドイド腫瘍の一例	診断病理	23	132-35	2006
田尻達郎、竜田恭介、他＊	膵solid and pseudopapillary tumorの一例	小児がん	43	26-31	2006
Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K	Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors	Oncogene	25	917-928	2006
Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A	Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan	Pediatr. Blood Cancer	46	285-291	2006
Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N	High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis	FEBS Lett	580	627-632	2006
Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A	Increased expression of proapoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology (BCH) domain, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas	Oncogene	25	1931-1942	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A	Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma	Oncogene	25	5046-5055	2006
Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H	Aberrant methylation of RASGRF2 and RASSF1A in human non-small cell lung cancer	Oncol. Rep.	15	1281-1285	2006
Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, Nakagawara A	p73-dependent induction of 14-3-3s increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers	Biochem. Biophys. Res. Commun.	347	327-333	2006
Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, Nakagawara A	p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53	Biochem. Biophys. Res. Commun.	347	60-66	2006
Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T	Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas	Cancer Lett.		in press	
Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, Tomita T, Iwatsubo T, Nakagawara A	The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis	Biochem. Biophys. Res. Commun.	351	57-63	2006
Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A	NF-kB regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway	Oncogene	25	7608-761	2006
Okahara F, Itoh K, Nakagawara A, Murakami M, Kanaho Y, Maehara T	Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation	Mol. Biol. Cell	17	4888-4895	2006
Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A	Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins a and b in hepatoblastomas and its prognostic significance	Oncol. Rep.	17	341-344	2006
Maeda M, Tsuda A, Yamanishi S, Uchikoba Y, Fukunaga Y, Okita H, Hata J＊	Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors of the kidney in a child	Pediatric Blood and Cancer		in press	
Hamazaki M, Okita H, Hata J, Shimizu S, Kobayashi H, Aoki K, Nara T	Desmoplastic small cell tumor of soft tissue: Molecular variant of EWS-WT1 chimeric fusion	Pathol Int.	56	543-8	2006
Watanabe N, Nakadate H, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Tsunematsu Y, Kikuta A, Fukuzawa M, Okita H, Hata J, Soejima H, Kaneko Y	Association of 11q loss, trisomy 12 and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor in Wilms tumor	Genes, Chromosome & cancer	45	592-601	2006

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

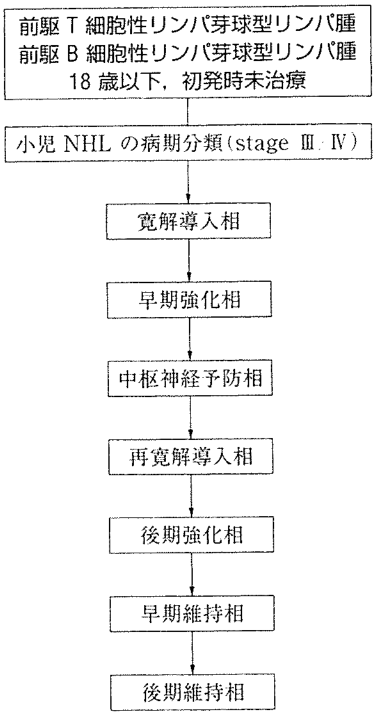


図16-3　ALB-NHL 03の治療概要

コースAはプレドニゾロン(PSL)(またはデキサメタゾン：DEX)，大量メトトレキサート(MTX)，シクロホスファミド(CPA)，ビンクリスチン(VCR)，ピラルビシン(THP)の5剤，コースBはシタラビン(Ara-C)にMTX，VCR，DEX，エトポシド(VP-16)のなかから1〜3剤を加えた2〜4剤で構成される。

各コースでは薬剤の投与量と投与方法は治療グループにより異なっている。G2〜G4の3グループは本コースの治療開始前に体内腫瘍量減少の目的にてPSL，CPA，VCRの3剤よりなる7日間の前治療(コースP)を受ける。髄注はMTX，ヒドロコルチゾン(HDC)の2剤またはAra-Cも追加した3剤をコースごとに実施する。中枢神経浸潤の予防および治療目的の頭蓋放射線照射は実施しない。各グループの標準治療期間は，G1は4週間，G2は12週間，G3とG4は18週間である。

2．リンパ芽球型リンパ腫(LBL)を対象としたLBプロトコール(LLB/ALB NHL 03)

ここでは限局例は省略して，進行例(Murphyの病期分類III/IV)の治療プロトコール(ALB NHL 03)のみを紹介する(図16-3)

腫瘍崩壊症候群(TLS[*7])予防のためPSL単剤投与を漸増しながら1週間先行させた後，PSL，VCR，CPA，ダウノルビシン(DNR)，L-アスパラギナーゼ(L-ASP)よりなる5週間の寛解導入相，6-メルカプトプリン(6-MP)，CPA，Ara-Cよりなる早期強化相，MTX $5\ g/m^2$を×3回による中枢神経予防相，その後再寛解導入相，後期強化相を行い，維持療法へ移行する。再寛解導入療法ではPSLの代わりにDEXを用いる。維持療法は早期維持相と後期維持相とに分ける。治療期間は2年間，髄注は15回(初診時中枢神経浸潤例では17回)である。中枢神経系への放射線予防照射は行わない。初診時中枢神経系浸潤のある例のみ中枢神経放射線治療照射を行う。腫瘤に対する治療照射は行わない。ただし縦隔腫瘤の圧迫による生命の危険があるときの緊急照射は除く。

3．未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)を対象とした治療プロトコール

1999年からドイツのBFM 90プロトコールに準じた短期集中型治療法で行うという基本方針によるALCL 99臨床試験が欧州11か国の共同研究として開始され，わが国も2002年度から正式参加している。

4．支持療法

小児NHLは進展が速いためTLSをきたしやすく治療開始時の予防が重要である。TLSの病態は，腫瘍細胞の崩壊とともに，細胞内に含まれる尿酸，リンが腎臓から排泄されるが，この際，尿酸，リン酸カルシウムが腎尿細管に結晶を形成し腎不全を引き起こす。カリウムも同時に上昇し高カリウム血症をきたす。治療開始前でも自然に腫瘍崩壊が起こり，TLSをきたすこともある。大量の補液，アルカリ化，アロプリノール投与とともに，腎不全に対する処置が実施できる施設で治療する必要がある。欧米では，すでに認可されている遺伝子組み替えのurate-oxydase(一般名rasburicase)は，1回の投与で急激に尿酸値を低下させることが可能で，わが国でも近々，承認予定である。

〔研究グループの紹介〕

日本小児白血病リンパ腫研究グループJPLSG http://www.jplsg.jp/　事務局：国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター内　代表者：月本一郎

神経芽腫

金子道夫　筑波大学大学院教授・小児外科学

マススクリーニングは2004年で中止となったので，数自治体を除いて今後は臨床診断例のみとなる。診断は腫瘍生検を行って決定するが，状態が悪い患者では画像診断を参考に尿中VMA[*1]，HVA[*2](クレアチニ

[*1] VMA：vanillylmandelic acid
[*2] HVA：homovanillic acid

ン換算)の上昇と骨髄からの腫瘍細胞の証明でも診断できる。生検材料からは病理診断だけでなく遺伝子解析を行って予後を予測し，病期・年齢とともに治療方針決定の参考とする。画像診断では局所の腫瘍の占拠部位，特に大血管とその主要分枝との関係を評価する。^{99m}Tc-MDPで骨転移を，^{123}IMIBGシンチで骨・骨髄転移を，さらにMRIで骨髄転移を評価する。

1歳未満の乳児期神経芽腫

一般に遠隔転移例を含め予後良好だが，生後3か月未満の幼若乳児例では増殖が速く，特に肝転移による急速な肝腫大をきたす。急速増大例にはシクロホスファミド(CPA)，ピラルビシン(THP-ADR)などの抗がん薬の少量投与や4～5 Gyの放射線療法が行われる。肝転移は時に制御不能で呼吸困難，肝破裂で死亡することもある。しかし，縮小傾向になると自然に消退することも多い。4か月以降の乳児例は治療が過剰にならないよう注意が必要である。病期1，2は手術のみ，摘出された病期3の一部も化学療法なし，ほかは化学療法を施行する。上記の2薬剤やビンクリスチンが用いられ，4期進行例にはさらにシスプラチンが加わる。手術は原発巣摘出とリンパ節生検で，系統的郭清は行わない。

新生児例や巨大肝転移を伴う4Sでは急激な腫瘍増大による腫瘍死症例がみられ，4Sのわが国での治癒率は約70%である。4か月以降の乳児の治癒率はstage 1，2，3，4Sが95%以上，4でも約80%である。マス発見例1,903例の予後は死亡34例，うち腫瘍死はわずか10例であった。乳児期後期のMYCN非増幅例はほとんど腫瘍死しないと考えられる。治療による死亡や後遺症が起こらないよう注意が必要である。

1歳以上進行症例

この患者群は専門施設での臨床試験に参加しての治療が必要である。わが国では厚生労働省班研究プロトコールで治療されることが多く，2005年からは臨床試験が開始された。MYCN増幅例は予後不良とされるが，わが国では成績の差はわずかである。1991年のプロトコールでは初期治療としてMYCN非増幅例には91A1レジメンを，MYC増幅例には91A3レジメンを4週ごと6回投与する方式が行われた(図16-4)。

現在は91A3レジメンのVP-16をVCRに変えた98A3がMYCN増幅の有無にかかわらず1歳以上の病期4に用いられているが，骨髄抑制が強いため予定どおりに初期治療を継続施行することが困難で，腎毒性もあることから，CDDPを減量した新しいレジメンの評価が行われている。98A3による治療では病期4の5年無再発生存率が50%という成績が得られたが，長期成績はそれより低い。現在新しいレジメンでの臨床試験が行われている。

91A1レジメン(日)	1	2	3	4	5
CPA 1,200 mg/m²	*				
THP-ADR 40 mg/m²			*		
VP-16 100 mg/m²	*	*	*	*	*
CDDP 90 mg/m²					*

91A3レジメン(日)	1	2	3	4	5
CPA 1,200 mg/m²	*	*			
THP-ADR 40 mg/m²			*		
VP-16 100 mg/m²	*	*	*	*	*
CDDP 25 mg/m²	*	*	*	*	*

図16-4　1991年プロトコールでの初期治療

手術・放射線の局所療法は，原則として初期治療4～5クール後に行う。造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法施行がほぼ標準的である。摘出手術は転移巣の完全消失後に行うのが原則である。系統的なリンパ節郭清が行われるが，筑波大学では1985年から一貫して6クール終了以降に原発腫瘍切除＋リンパ節生検を行い，術中照射を併用し局所再発はほとんどない。転移を伴う進行例での系統的郭清の意義を明らかにする臨床試験が行われている。アメリカでは造血幹細胞移植により病期4の予後が改善したとされるが，わが国では造血幹細胞移植導入による治療成績改善は必ずしも明らかでない。

16

1歳以上の限局例

手術で完全切除ができればそれ以上の治療は不要と考えられる。腫瘍残存例には比較的軽い化学療法が行われる。予後は良好で5年生存率は93%である。

〔研究グループの紹介〕
厚生労働省がん臨床金子班およびJNBSG(日本神経芽腫研究グループ)　代表者：金子道夫

Wilms腫瘍(腎芽腫)

恒松由記子　国立成育医療センター・小児腫瘍科医長

概要

Wilms腫瘍(WT)は小児期の腎腫瘍で化学療法の有効性が初めて確かめられた固形腫瘍である。外科切除・放射線治療のみでは生存率60%であったが，ア

▶CHAPTER 5

神経芽腫

◎はじめに

神経芽腫は、胎生期の神経冠に由来する体幹の交感神経節、副腎髄質から発生する(図1)。このため腫瘍の発生部位は副腎、後腹膜部、後縦隔部が多い。神経芽腫は、次の特徴をもつ。①わが国の小児悪性腫瘍の中で、神経芽腫の発生頻度は白血病に次いで多く、また小児固形悪性腫瘍としては最も頻度が高い。②臨床経過中に腫瘍細胞の分化・成熟が起こり、また腫瘍の自然褪縮がみられることがある。③予後が発症年齢により異なる。1.5歳未満(乳児)の神経芽腫の予後はよい。しかし1.5歳以上(幼児)の神経芽腫の予後は悪い。④治療面では、最近の化学療法の進歩にかかわらず、なお1.5歳以上の神経芽腫の予後は不良である。⑤形態学的に一見同じにみえる神経芽腫は、実は多様な腫瘍群から成り立っていることが、最近の細胞・分子生物学的研究の進歩により、明らかとなってきた。

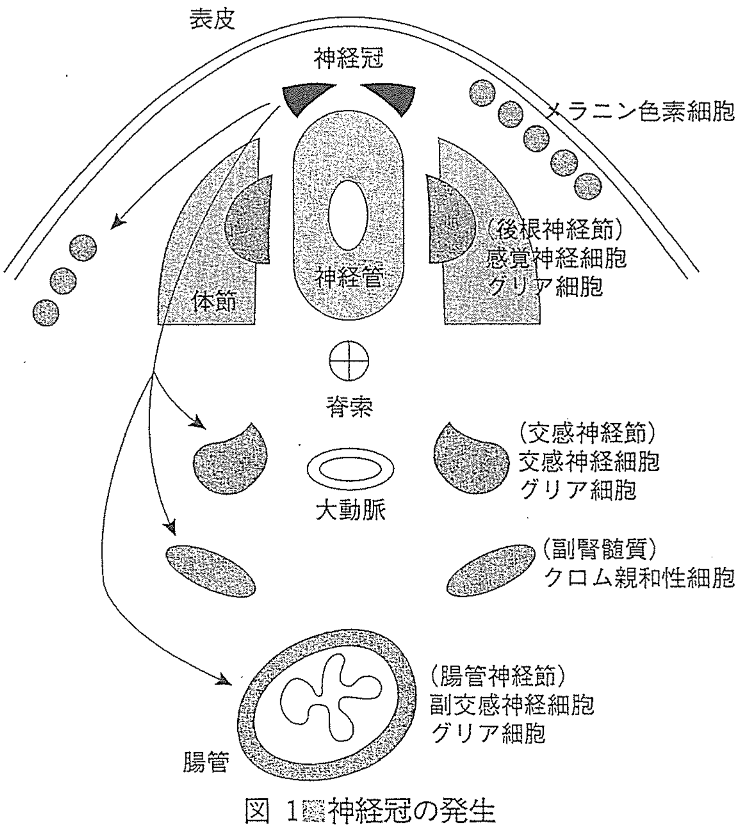


図 1 神経冠の発生

神経管の背外側面にある神経冠細胞は、胎生初期に腹側に遊走し、頸部から骨盤内までの交感神経を形成する。一部の細胞は副腎に遊走し、先に形成されつつある髄質部に達し、髄質を形成する。また神経冠細胞は、末梢神経(知覚神経、Schwann細胞)、皮膚メラノサイト、平滑筋細胞などに分化する。神経芽腫は、発生学的に神経冠由来の腫瘍である。

1 発生頻度と年齢分布

わが国での新規の年間の神経芽腫の発生数は、小児慢性特定疾患研究事業の登録によると約320例で、その頻度は15歳未満の小児10万人あたり約1.6例と推定される[1)]。発症の年齢分布は1歳未満に多く、1歳を過ぎると減少し、3歳で第二のピークを示す。以降、年齢とともに減少し、10歳以降の発症は稀となる(図2)。1.5歳未満の神経芽腫は低リスク腫瘍(1型)、1.5歳以上の神経芽腫は中間リスク腫瘍(2型)、1.5〜5歳の神経芽腫は、高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。小児慢性特定疾患研究事業の登録によると、1歳未満の神経芽腫は51%、1〜3歳が28%、4歳以上は21%を占める。

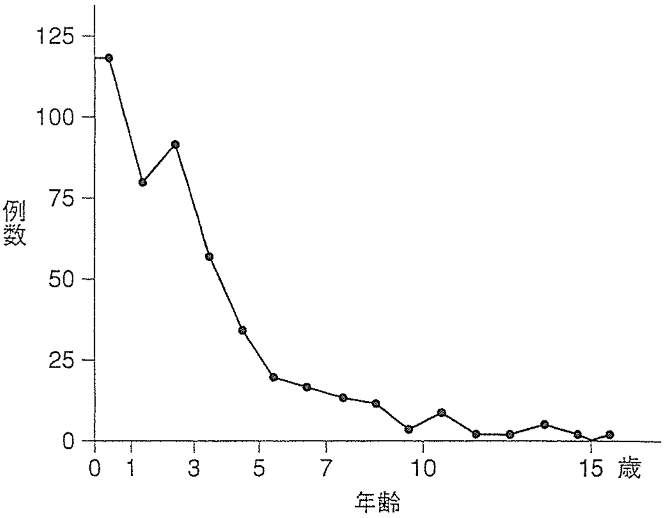


図 2 日本での神経芽腫の発症年齢分布
発生数は1歳未満に多く、1歳を過ぎると減少し、3歳で2番目のピークを有し、以降年齢とともに減少する。1.5歳未満は低リスク腫瘍(1型)、1.5歳以上は中間リスク腫瘍(2型)、1.5〜5歳は高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。

注意点 【神経芽腫の多様性】

神経芽腫は、一見、形態学的には同じ腫瘍にみえるが、予後の異なる多様な腫瘍群からなる。年齢、病期、*MYCN* がん遺伝子増幅などが、予後を左右する(図3)。

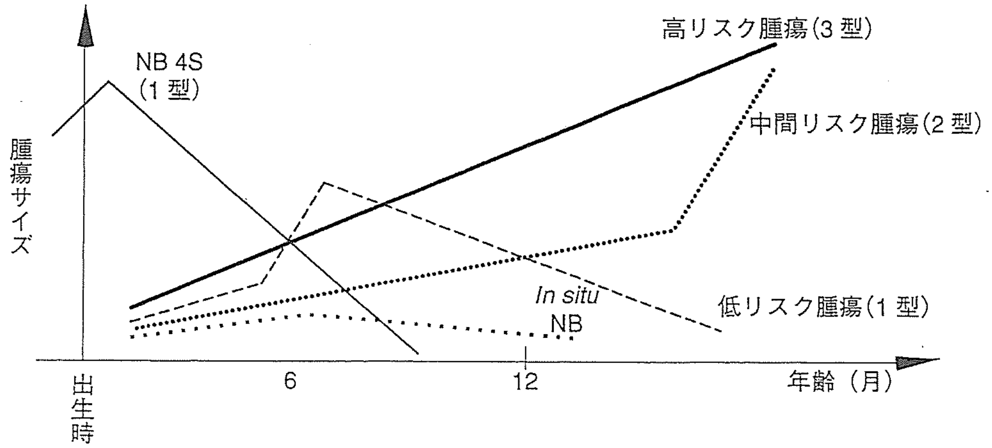


図 3 神経芽腫の多様性
神経芽腫は、一見、形態学的には同じ腫瘍にみえるが、予後の異なる多様な腫瘍群からなる。低リスク腫瘍(1型)[4S、*in situ*(もともとの部位に限局)の神経芽腫などの褪縮する腫瘍を含む]、中間リスク腫瘍(2型)、高リスク腫瘍(3型)からなると考えられる。

2 病理組織分類

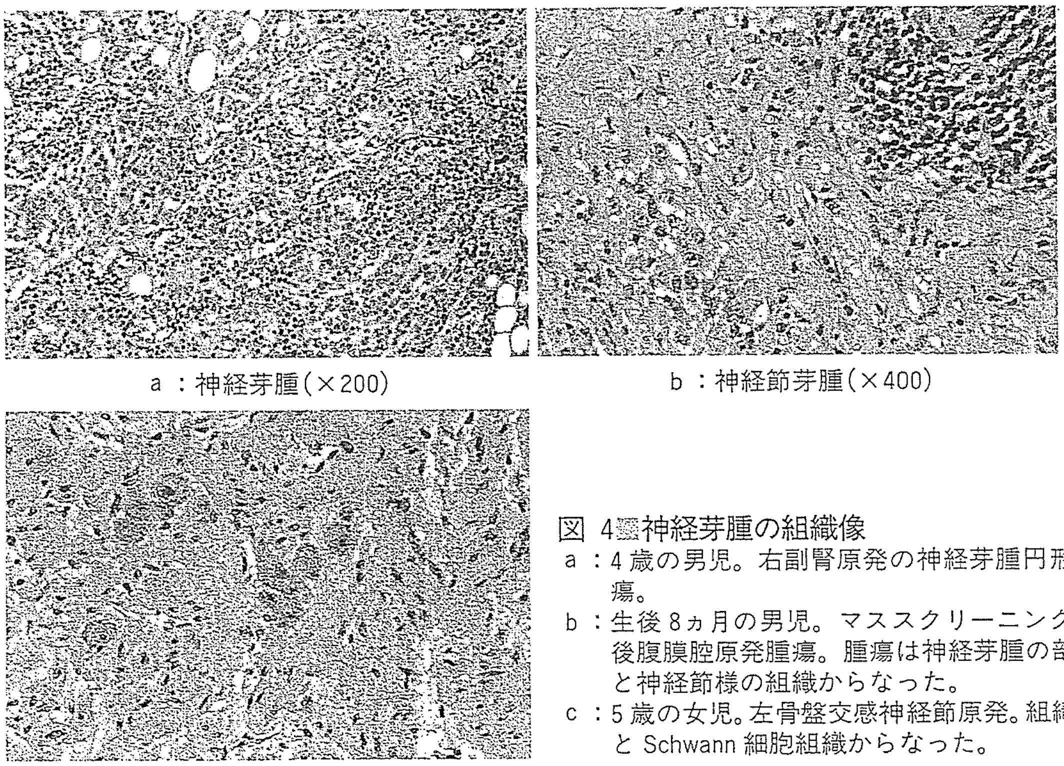
病理組織分類を正確に診断するためには、腫瘍摘出術や生検術による十分な腫瘍組織の採取が必要である。針穿刺による生検では、採取腫瘍組織が挫滅したり、組織検査と遺伝子検査に必要な腫瘍組織が採取できないことがある。

1 わが国での組織分類

組織学的には腫瘍細胞の分化度により、①神経芽腫(neuroblastoma、図 4-a)、②神経節芽腫(ganglioneuroblastoma、図 4-b)、③神経節腫(ganglioneuroma、図 4-c)、に分類される。さらに神経芽腫は、①花冠細線維型と②円形細胞型に、神経節芽腫は、①高分化型、②混成型と③低分化型、に亜分類される。神経節腫は良性腫瘍である。

2 国際神経芽腫病理分類

Shimada らは、①腫瘍組織内の間質(Schwann 細胞)の発達の程度、②神経芽腫細胞の成熟度、核分裂・核崩壊像、③年齢要因、を組み合わせた組織分類を提唱した。この分類は、予後良好群と不良群の分類に有効で、Shimada 分類として世界中で用いられてきた。また 1999 年になって、従来の Shimada 分類を改訂した国際神経芽腫病理分類(International Neurob-



a：神経芽腫(×200)

b：神経節芽腫(×400)

c：神経節腫(×400)

図 4 神経芽腫の組織像

a：4 歳の男児。右副腎原発の神経芽腫円形細胞型腫瘍。

b：生後 8ヵ月の男児。マススクリーニング発見例の後腹膜腔原発腫瘍。腫瘍は神経芽腫の部分(右上)と神経節様の組織からなった。

c：5 歳の女児。左骨盤交感神経節原発。組織は神経節と Schwann 細胞組織からなった。

lastoma Pathology Classification；INPC)が発表され、現在用いられている[2]。

3 臨床症状

臨床症状は、発症年齢、原発腫瘍部位と病期で異なる。

①新生児期では病期４Ｓを示す。分娩時に巨大な胎盤、浮腫、貧血、黄疸、多発性肝転移による肝腫大により、著明な腹部膨満と呼吸困難を認める(図５)。

②乳児期では、新生児期と同様に病期４Ｓの症状、または限局腫瘍例が多い。限局腫瘍例は臨床的に無症状で、乳児健診または他の疾患で医療機関を受診したときに偶然に腫瘍が発見されることが多い。

③幼児期では大きな原発腫瘍と多彩な転移症状(発熱、貧血、骨・関節痛、歩行障害、眼球突出、リンパ節腫大、体重増加不良など)で発見されることが多い(図６)。

頸部〜上部胸髄(Ｃ８〜Th２)に発生する神経芽腫は、星状神経節を圧迫し、Horner 症候群(眼瞼下垂、縮瞳、眼球陥凹、発汗低下)を起こす(図７)。胸部原発の神経芽腫は、下大静脈の機械的閉塞により下大静脈症候群を起こす。また交感神経節原発の神経芽腫は、椎間孔を遡上して脊柱内に腫瘍が浸潤し、脊髄圧迫または後根刺激症状を起こし、腰痛、下肢痛、下肢麻痺をきたすことがある。腫瘍は椎間孔の部分で細く(亜鈴型)なるので、dumb bell 型の神経芽腫と

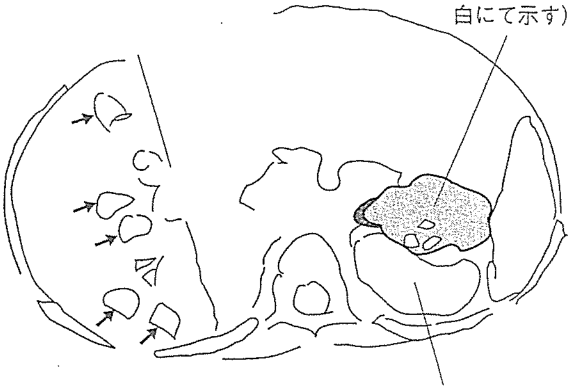


図５■神経芽腫４Ｓ
7ヵ月の女児。左副腎原発腫瘍と肝臓に多発性転移巣(CT にて低周域、右図の矢印)、また骨髄に少数の転移細胞を認めた。

MEMO 【神経芽腫４Ｓとは】

病期４(進行例で転移巣がみられる)であるが、特別に(special)治る。原発腫瘍は病期１または２の限局腫瘍で、肝・皮膚・骨髄などに転移がみられる。発症年齢は１歳未満で、自然退縮の可能性大である。予後はよい。*MYCN* 増幅は通常みられない。