

表 本研究でレビューした症例

	性別	発症時 年齢	原発部位 転移部位	MYCN 増幅	INPC 分類	INSS stage	再発様式	再発時治療	効果	観察期間 (outcome)
1	女	2y4m	右副腎 リンパ節 骨・骨髄	+	unfavourable	IV	脳転移を XRT 後、 骨髄転移にて再々発	IE 60% x1 CPT x2	CR	11m
2	男	2y2m	左副腎 骨・骨髄	+	unfavourable	IV	左上腕骨、骨髄	IE x3 XRT	CR	3m
3	男	0y11m	後腹膜	-	favourable	II	大動脈周囲への再発 A1 x1 + A3 x2, HDC 後 に左下肺野への再発	手術 IE x3 VP+Carbo x2	CR	3y5m
4	男	2y6m	左副腎 縦隔、胸壁 骨・骨髄	+	不明	IV	骨 (右腓骨、左坐骨) 残存病変から増悪 1st line で ICE x3	TC x4 CPT x1 CPT-TEM x4 手術、XRT	VGPR	1y1m
5	女	3y5m	左副腎	+	unfavourable	IV	A3 x3→手術→A3 x3 HDC、XRT 骨病変 (左大腿、脛骨、 眼窩) の増悪 CPT x1	IE x2 V-CPT x4 CPT+TEM 2 Carbo x1 XRT	PD	8m (DOD)
6	女	0y9m	右副腎	-	favourable	II	骨髄再発に対し A1 x1 + A3 x2, HDC 手術、XRT で残存病変	IE 80% x1 CPT x1	PD	4m (DOD)

HDC : 大量化学療法、XRT : 放射線治療、DOD : 原病による死亡、治療の略語については、本文を参照のこと。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

高感度解析法による神経芽腫の予後予測因子としての *trkA* 発現に関する研究

分担研究者 菱木知郎 千葉大学大学院医学研究院 講師

研究要旨

【背景・目的】予後良好な神経芽腫は NGF 高親和性受容体 *trkA* は高発現する。今回当施設において治療された神経芽腫サンプルにおける *trkA* 発現を real-time PCR 法にて解析し、神経芽腫の予後層別化における有用性について検討した。

【対象・方法】当施設にて治療された神経芽腫のうち腫瘍サンプルまたは RNA が得られた 106 例を対象とした。1 歳未満 76 例（うちマス発見 60 例）、1 歳以上 30 例で、うち *MYCN* 増幅例は 10 例であった。PCR には TaqMan probe 法を使用した。プライマー・プローブは、oncogenic な作用をもつ splicing variant である *trkA* III の発現を同定せず、神経芽腫の分化・細胞死に関わるとされる *trkA* I・II のみを同定するよう設計した。*trkA*/GAPDH 発現比が 0.1 以上の場合を高発現、それ未満を低発現とした。

【結果】*trkA* 発現は従来知られている予後因子（年齢、*MYCN* 増幅、DNA ploidy、病期、INPC のいずれとも有意な相関関係にあった。単変量解析にて *trkA* は有意に予後を層別化することがわかった。また、*MYCN*、年齢、*trkA* を変数に含めた多変量解析において、*trkA* は独立した予後因子であることが明らかになった。【考察】神経芽腫における *trkA* の高感度発現解析を行った結果、精密な層別化を行うことができた。今後大きな母集団での解析により結果を再検討する必要がある。

A. 研究目的

神経成長因子受容体 *TrkA* は予後良好な神経芽腫において高い発現がみられることが知られている。神経成長因子のシグナルは神経芽腫の分化・自然退縮と密接に関わっており、神経芽腫のバイオロジーを制御する重要な因子のひとつであると考えられている。*TrkA* 低発現腫瘍は高発現腫瘍に比べ悪性度が高く、患者の予後が不良である。本研究では real-time PCR による *trkA* の

高感度発現解析を行い、その予後因子としての評価をおこなった。

B. 研究方法

当施設にて治療を受けた神経芽腫症例のうち未治療腫瘍サンプルより mRNA の抽出が可能でありかつ患者の同意を得られた 106 例を対象とした。cDNA 作成後 TaqMan probe 法による real-time PCR 解析をおこなった。RNA 量の標準化のため *trkA*/

GAPDH 発現比 (PCR ratio) を発現量とした。本解析のプライマーは exon 6 と 7 を flank するように設定され、TaqMan probe は exon 7 の一部に hybridize する設計とした。これにより exon 6,7 を欠く splicing variant である *trkA* III はこの系により検出されないことになる。本来の *trkA* が神経芽腫の分化と自然退縮に関わるのに対し、*trkA* III は恒常的なキナーゼ活性を有し、神経芽腫細胞に対し oncogenic に作用すると考えられている。

### C. 研究結果

#### 1. *trkA* 発現の分布

*trkA* 発現を GAPDH 比として算出したところ、最小値  $3.26 \times 10^{-4}$ 、最大値  $1.98 \times 10^2$ 、中央値 0.753 であった。ROC 曲線を作成し、特異度・感度ともに最大となる点 (PCR ratio = 0.1) をカットオフ値とし、*trkA* 高発現群・低発現群に分類し、以下の解析をおこなった。

#### 2. 既知予後因子との相関

*trkA* 発現と既知予後因子との相関について解析した。Spearman 相関解析において *TrkA* 発現は年齢と有意に負の相関にあることが示された。また、*trkA* 高発現は、*MYCN* 非増幅、低ステージ、予後良好型病理組織と高い相関関係にあることが示された (Wilcoxon 解析、いずれも  $P < 0.001$ )

#### 3. 単変量解析による各因子の予後

logrank test により各因子の予後に寄与する可能性につき検討した。*MYCN*、年齢、*trkA*、INSS 病期、病理組織型、DNA ploidy のいずれも有意に患児の生存に寄与することが示され (図 1)、従来の知見を再確認す

る結果であった。

因子	症例数	3 年生存率(%)	P 値
<b><i>MYCN</i></b>			
非増幅	93	94.4	<0.001
増幅	13	44.9	
<b>年齢</b>			
<365 日	76	98.7	<0.001
≥365 日	30	59.6	
<b><i>trkA</i> 発現</b>			
≥0.1	86	98.8	<0.001
<0.1	20	41.1	
<b>INSS 病期</b>			
1, 2, or 4S	74	100	<0.001
3 or 4	32	61.6	
<b>病理組織型</b>			
良好型	48	97.9	<0.001
不良型	9	53.3	
<b>DNA ploidy</b>			
Diploid	13	66.1	<0.001
その他	44	97.7	

#### 4. 多変量解析の結果

*MYCN* 増幅、*trkA* 発現、年齢について Cox regression hazard model による多変量解析をおこなった。その結果、*trkA* はこれらの因子の中で独立した予後因子であることが示された (図 2)。

因子	危険度	95% CI	P 値
1 歳以上	18.565	1.955 - 176.07	0.110
<i>MYCN</i> 増幅	1.005	0.33 - 3.031	0.9926
<i>trkA</i> <0.1	10.439	2.167 - 50.295	0.035

### D. 考察

*trkA* は従来神経芽腫の予後を予測する重要な因子であるとされてきたが、年齢、*MYCN*、病理組織型などの因子に対し独立した予後因子とは認識されていなかった。今回、精度の高い発現解析を行うことにより、*trkA* が神経芽腫のリスク分けを行う上で重要な予後因子である可能性が、単一施設症例の解析結果から示唆された。

従来の *trkA* 発現解析の多くは半定量的な手法（ノーザンブロット、半定量的 PCR など）で行われることが多かった。近年、定量的な PCR により *trkA* の発現解析をおこなった結果が報告されているが、その多くは今回の解析に比して *trkA* 発現の予後に与える影響が小さく評価されていた。

このひとつの理由として、多くの発現解析が *trkA* の alternative splicing により生ずる variant すべての発現を包括的にみていることが考えられる。Tacconelli らは *trkA* の 3 つ目の variant (*trkA* III) が、NGF 非依存性に恒常的な活性をもち、この結果神経芽腫細胞に対し増殖・浸潤能の増強をもたらすことを報告した。このため、*trkA* III を含めた総 *trkA* 発現の解析は、生物学的に分化・自然退縮を制御し、予後良好な神経芽腫に発現する *trkA* 分子の発現と必ずしも一致しない可能性がある。今回の解析で、*trkA* III を除いた *trkA* I・II の発現を解析し、*trkA* が予後を予測する上で非常に重要な意味をもつことが再確認された。

#### E. 結論

神経芽腫の分化・細胞死シグナルを介在する *trkA* の variant (*trkA* I・II) を標的にした精度の高い発現解析により、より詳細な予後層別化が可能である可能性が示唆される。今後、大きなコホートでの検討が必要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

#### 学会発表

菱木知郎, 齋藤武, 照井慶太, 佐藤嘉治, 武之内史子, 八幡江里子, 大野幸恵, 鎌田稔子, 松永正訓, 吉田英生. 神経芽腫の予後因子としての *TrkA* 発現 高感度解析による再評価. 第 25 回日本小児がん学会 2009 年 11 月 27~29 日 浦安市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

分担研究報告書

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

組織学的リスク診断

分担研究者 大喜多 肇 国立成育医療センター 室長

**研究要旨** 高リスク神経芽腫に対する多施設共同臨床研究において中央病理診断システムを構築・実行し、その結果を解析した。登録された高リスク神経芽腫の大部分は、亜分類が poorly differentiated で予後分類が unfavorable histology であり、約 25% が high MKI を示した。さらに、過去に認識されていたよりも GNB, nodular が多いことが明らかとなった。また、中間リスク、低リスクも含めた神経芽腫の中央病理診断システムを整備した。

A. 研究目的

我が国における神経芽腫の治療成績は近年大きく進歩し、低、中間、高リスク群で、それぞれ 98% 以上、50-60%、30-40% の 5 年生存率が得られている。本腫瘍には予後の比較的良好なタイプから予後不良なタイプまで、異なった生物学的特性を示す腫瘍があり、治療成績向上ならびに治療軽減のためには、リスク分類とそれに応じた治療決定が重要である。リスク分類のために、分子生物学的診断とともに、病理学的分類が重要な位置を占めており、現在は International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) 国際分類が使用されている。本研究は、臨床研究の基盤となる病理診断を行うための中央病理診断システムと検体センターを整備し、国際的に比較しうる神経芽腫の病理データを収集・蓄積し、将来的な診断法開発のための基盤整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の高リスク神経芽腫に対する臨床試験における中央病理診断システムを整備・実施するとともに、中間リスク、低リスクの症例に対する中央診断のあり方についても検討し、中間リスク、低リスクの症例も含めた中央病理診断システムを整備した。その概略は、患者あるいは代諾者のインフォームド・コンセントを取得した上で、中央病理診断用のプレパラート（全ての部位の HE 染色標本と代表的な部位の未染色プレパラート 7 枚）を国立成育医療センターに設置した JNBSG 検体センターへ送付、必要に応じ、免疫染色等 (tyrosine hydroxylase, PGP9.5 等) を行い、中央病理診断医 (国立成育医療センター 中川温子、神奈川県立こども病院 田中祐吉、福島県立医科大学 北條洋が担当) が、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) に従った診断を下し、それに基づいた予後判定を行った。原則として、

3名の中央病理診断医のうち、少なくとも2名の合意をもって、診断とし、診断結果を検体センターより当該施設へ報告した。中央病理診断結果を元に、神経芽腫の組織型、組織亜型（分化度）、MKI等と年齢との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験に当たってはあらかじめ参加者あるいは代諾者に対し、インフォームド・コンセントを実施した。JNBSGの中央病理診断整備・実施に当たっては、国立成育医療センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。

### C. 研究結果

2009年11月までにJNBSGに登録された症例138例中116例(84%)、臨床試験（遅延局所療法、標準的治療）登録例61例中56例(92%)で中央病理診断用標本が提出された。診断結果は、neuroblastoma 96例、ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed 2例、GNB, nodular 11例、ganglioneuroma 3例、neuroendocrine tumor 1例、検体量が不十分あるいは壊死などで診断できない検体3例であった。登録例116例中106例、臨床試験参加例56例中54例で予後グループ別診断 (favorable histology, unfavorable histology) が可能であった。予後グループ別診断ができない原因として、採取時のクラッシュアーチファクトなどのため、分化度やMKIが判定できないことが挙げられた。高リスクの臨床試験に参加する症例を主体とするため、ほとんどが亜分類はpoorly differentiated typeであり、予後判定は、unfavorable histologyであった。登録例の25%がhigh MKIであったが、1~5歳児では年齢分布やstage(3, 4)との明らかな相関は認めなかった。高リスク神経芽腫のほぼ全国規模の中央病理診断は、初めての試みであるが、GNB, nodularがこれまで考えられていたよりも多いと考えられた。また、一部

の症例において病理組織標本を用いた fluorescence in situ hybridization 法にて MYCN 増幅判定・確認を行い、その有用性が確認された。

### D. 考察

JNBSGの中央病理診断システムは、順調に運用され、専門病理医による INPC 国際分類に基づいた質の高い病理診断データが得られ、我が国の高リスク神経芽腫の病理組織型の実態がはじめて明らかとなった。中央病理診断医間の診断一致率は高く、コンセンサス診断が可能であった。GNB, nodular が予期されていたよりも多く、腫瘍内の異なる成分が、過去には十分、認識されていなかった可能性と、GNB, nodular が増加している可能性が考えられた。GNB, nodular は中央診断と施設診断との一致度が低い傾向にあり、その存在を臨床医、病理医に浸透させる必要があると考えられた。

### E. 結論

JNBSGにおける高リスク腫瘍に対する臨床試験における中央病理診断結果を解析し、我が国における高リスク神経芽腫の病理組織像を明らかにした。GNB, nodular が予想外に多いことが明らかとなり、今後、臨床医、病理医にその存在を浸透させる必要性が考えられた。

### F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表

1) 北條洋, 堀江弘, 藤本純一郎, 浜崎豊, 秦順一, 石田剛, 小林庸次, 宮内潤, 森川征彦, 中川温子, 中山雅弘, 田中祐吉, 恒吉正澄, 横山繁昭, 大喜多肇, 井上健, 平戸純子. 小児期固形腫瘍 2052 例における種類別頻度の解析. 第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 11 月 27 日~29 日, 2009.

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

### 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レイアウト

書籍

\* : 別刷り添付なし

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
池田 均	神経芽腫	丸 光恵、 石田也寸志	小児がん看護	へるす出版	東京	2009	116-122
正木英一	11. 小児がん 1. Wilms腫瘍の治療、 2. 神経芽腫の治療、 3. 横紋筋肉腫の治療	北原 規、相 羽恵介	化学放射線療法 プラクティカルガイド	南山堂	東京	2009	266-274
原 純一	固形腫瘍	豊嶋崇徳	造血幹細胞移植	医薬ジャーナル社	東京	2009	292-302(*)

雑誌

\* : 別刷り添付なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A	High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma	Int J Oncol	34	931-938	2009
Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R	Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma	Oncogene	28	662-673	2009
Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Schleiermacher G, Speleman F, Spitz R, London WB, Cohn SL, Pearson ADJ, Maris JM	International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee	Br J Cancer	100	1471-1482	2009(*)
Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, Nakagawara A, Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P	Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma	J Exp Med	206	833-847	2009
Suenaga Y, Kaneko Y, Matsumoto D, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawara A	Positive auto-regulation of MYCN in human neuroblastoma	Biochem Biophys Res Commun	390	21-26	2009
Wetterskog D, Moshiri A, Ozaki T, Uramoto H, Nakagawara A, Funa K	Dysregulation of platelet-derived growth factor $\beta$ -receptor expression by $\Delta$ Np73 in neuroblastoma	Mol Cancer Res	7	2031-2039	2009

De Preter K, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J	Accurate outcome prediction in neuroblastoma across independent data sets using a multigene signature	Clin Cancer Res	16	1532-1541	2010
De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Westerhout E, Lakeman A, Hoebeek J, Van Maerken T, Laureys G, Schulte JH, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Versteeg R, Speleman F	Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutations spectrum in tumors with MYCN amplification	J Clin Oncol.			in press (*)
Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T	Bmi1 is a MYCN target gene and regulates tumorigenesis via repression of KIF1B $\beta$ and TSLC1 in neuroblastoma	Oncogene			in press (*)
Kaneko M, Kaneko S, Suzuki K	Prolonged low-dose administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib enhances the antitumor activity of irinotecan against neuroblastoma xenografts	Cancer Sci	100(11)	2193-2201	2009
金子道夫	初回治療後38年後に腹部腫瘤を指摘された病期3後腹膜原発神経芽腫の症例	日小外会誌	45(7)	1065-1069	2009
金子道夫、大川治夫	リンパ節転移・胸膜播種をともなった縦隔・後腹膜神経節腫の1例	日小外会誌	46(1)	57-62	2010
金子節子、金子道夫	ヌードマウス移植ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫に対するイリノテカン (CPT-11) の抗腫瘍作用	小児がん	47(1)	98-104	2010
Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, Yoneda A, Osugi Y, Kobayashi Y, Fukuzawa M, Hara J	A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy	Pediatr Hematol Oncol	25	439-450	2008

Fukushi D, Watanabe N, Kasai F, Haruta M, Kikuchi A, Kikuta A, Kato K, Nakadate H, Tsunematsu Y, Kaneko Y	Centrosome amplification is correlated with ploidy divergence, but not with MYCN amplification, in neuroblastoma tumors	Cancer Genet Cytogenet	188	32-41	2009
Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Hara T, Taguchi T	Risks and benefits of ending of mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan	J Pediatr Surg	44	2253-2257	2009
Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, Shibata S, Komaru A, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, Suita S, Sueishi K, Taguchi T, and Yonemitsu Y	Complete elimination of established neuroblastoma by synergistic action of g-irradiation and DCs treated with rSeV expressing interferon-b gene	Gene Gene Ther	16	240-251	2009
七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄	第24回日本小児がん学会 教育セッション 神経芽腫に対する集学的治療法：化学療法を中心に	小児がん	47	46-52	2010
Susan L Cohn, Iehara T, et al	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system	J Clin Oncol	27(2)	289-297	2009
Misawa A, Iehara T, et al	RASSF1A hypermethylation in pretreatment serum DNA of neuroblastoma patients: a prognostic marker	Br J Cancer	100(2)	399-404	2009
Tazoe J, Iehara T, et al	Unusual fatty metamorphosis observed in diffuse liver metastases of stage 4S neuroblastoma	Pediatr Radiol	40(5)	777-780	2010

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

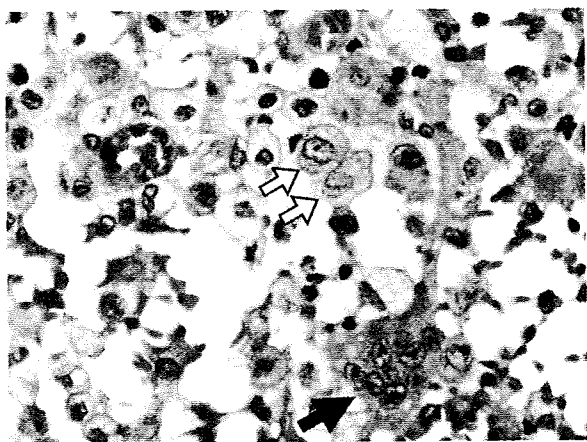


写真 4 - C ③ ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の組織像

白矢印: 典型的なランゲルハンス細胞。  
黒矢印: 多核巨細胞。

トレキセート<sup>®</sup>、プレドニゾン (プレドニン<sup>®</sup>、プレドニゾン<sup>®</sup>) などの多剤併用療法] を 6~12 カ月間行うことが多い。日本では日本 LCH 研究会による JLSG-96/02 治療研究が行われ、良好な成績が出ている<sup>6)</sup>。MS 型で治療に反応せず急速に進行する例に対しては造血幹細胞移植が行われる<sup>9)</sup>。放射線治療は特殊な場合 (圧迫の解除が緊急に必要な oncologic emergency のようなとき) を除き行われない。手術療法も根治療法を目的としては行われない。

## 8 経過と予後

造血器・肝脾・肺に浸潤がある例の生命予後は不良で、これらをリスク臓器とよぶ。リスク臓器浸潤があり、初期治療に反応不良の例の生命予後はきわめて不良で、半数は 1 年以内に死亡する。それ以外の例の生命予後は良好であるが、SS-m 型の 1/3、MS 型の 1/2 の例は再燃する。再燃例には以下のような後遺症が生じることが多い<sup>10)</sup>。

視床下部-下垂体病変による、抗利尿ホルモンや成長ホルモンなどの分泌障害は非可逆的で、尿崩症や成長障害が生じる。尿崩症に対しては抗利尿ホルモンの点鼻治療が必要である。眼窩や副鼻腔・中耳・乳突蜂巣・前中頭蓋底などに病変がある例は尿崩症の発症頻度が高く、これらは中枢神経 (central nervous system ; CNS) リスク病変とよばれる。

長期の経過中に中枢神経変性病変をきたすことが

あり、特に CNS リスク病変のある例は注意を要する。頭部 MRI で、小脳や大脳基底核の左右対称的病変が特徴的である。小脳失調や不随意運動、嚥下障害、性格変化、痴呆などの多彩な症状が次第に出現し、非可逆的に進行する。

骨病変による病的骨折や側彎症、下肢長差などの整形外科的異常も多い。

抗がん剤治療 (主にエトポシド) による急性骨髄性白血病などの二次がんの発症が報告されている。

## ■ 文 献

- 1) 河敬世: 血球貪食症候群とは。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 1-8, 2008.
- 2) 石井菜一: 血球貪食症候群の分類と頻度。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 9-15, 2008.
- 3) 大賀正一: 原発性血球貪食症候群。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 109-115, 2008.
- 4) 今宿晋作: 血球貪食症候群の診断基準; 小児。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 70-78, 2008.
- 5) 今宿晋作: 血球貪食症候群の治療。血液・腫瘍科 57 (Suppl 6) : 79-85, 2008.
- 6) 森本哲: Langerhans cell histiocytosis をめぐる最新の知見。小児科臨床 58 : 1807-1819, 2005.
- 7) 徳田桐子, 他: ランゲルハンス細胞組織球症の分子生物学。小児外科 39 : 1380-1384, 2007.
- 8) 宮田聡子, 他: Langerhans cell histiocytosis。皮膚病診療 25 : 323-326, 2003.
- 9) 工藤寿子: 難治性ランゲルハンス細胞組織球症の治療; 造血幹細胞移植を中心に。日小児血液会誌 21 : 281-288, 2007.
- 10) 石田也寸志: ランゲルハンス細胞組織球症の晩期合併症と関連腫瘍。日小児血液会誌 21 : 289-295, 2007.

(早川貴裕, 増澤亜紀, 森本 哲)

## D 神経芽腫 neuroblastoma

### 概説・疫学

神経芽腫は副腎髄質および交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病、脳腫瘍に次いで多い。日本では年間 150~200 人程度の発生があるといわれ、その大部分は 5 歳以下の乳幼児に発生する。

神経芽腫が発生する副腎髄質と交感神経節はいずれも外胚葉由来の神経堤から発生するため、神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられている (図 4 - D ①)。神経芽腫の約 50% は副腎に発生し、その他、腹部と縦隔の交感神経組織に好発する (図 4 - D ②)<sup>1)</sup>。

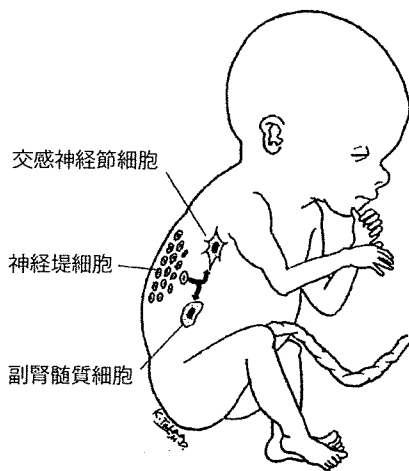


図 4-D ① 神経芽腫の発生母地

副腎髄質と交感神経節に分化する神経堤由来の細胞から神経芽腫が発生すると考えられている。

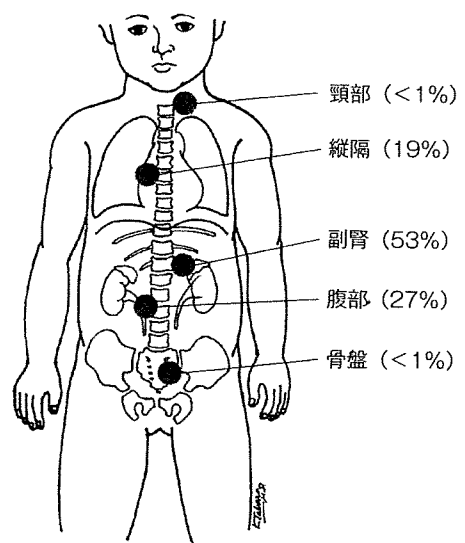


図 4-D ② 神経芽腫の発生部位

### 発生要因

神経芽腫の発生要因や発生原因についてはほとんど知られていない。しかし家族性に発生する神経芽腫や、ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung disease) や先天性中枢性低換気症候群に合併する神経芽腫 (いずれもきわめてまれ) では生殖細胞の遺伝子異常が関与するとの報告がある。

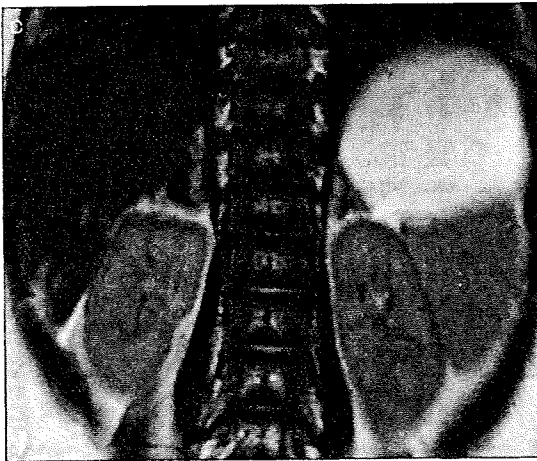
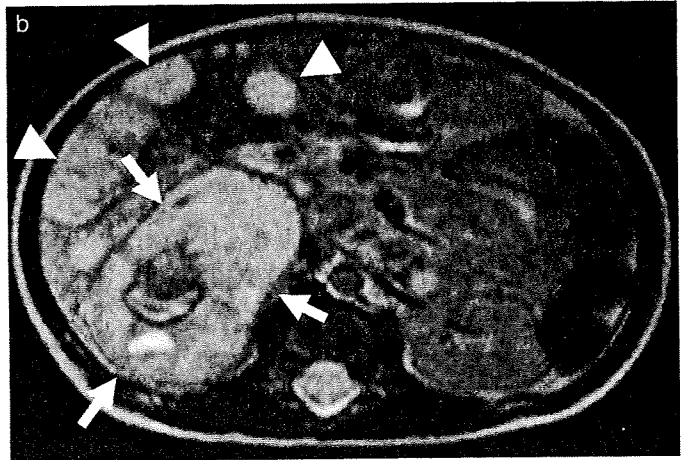
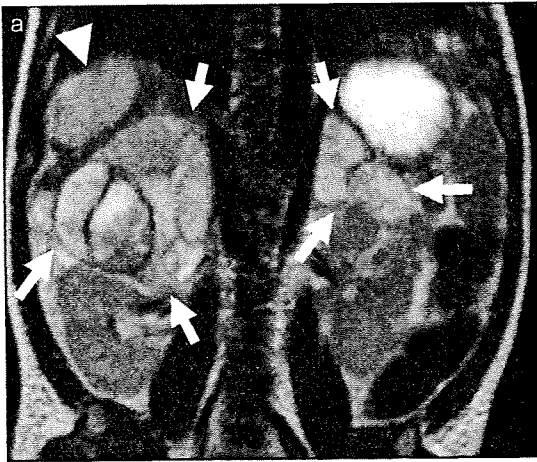
わが国では 1985 年から全国的に乳児期の神経芽腫マスキングが実施され、1 歳未満の乳児神経芽腫が著明に増加した。一方、マスキングで異常なしと判定されても 1 歳を過ぎてから転移を伴う進行神経芽腫を発症する例が認められ、1 歳以降の進行例については減少や死亡率の低下を実証することができなかった<sup>2)</sup>。この結果、マスキングは有効性を明らかにすることができず 2004 年に中止されたが、神経芽腫の性質や自然経過などについては数多くの知見が得られた。すなわち新生児期や乳児期の神経芽腫の多くは自然に消失 (退縮) したり、良性の神経節腫に変化 (分化) する可能性のある悪性度の低い腫瘍であると理解されるようになった。また乳児期の神経芽腫から 1 歳以降の悪性例に進行することはむしろ少なく、マスキング実施の根拠となる仮説が否定される結果となった。乳児期の神経芽腫と乳児期以降の進行神経芽腫との間には、腫瘍化や悪性化に関連する遺伝子異常の根本的な違いがあると考えられている。

### 症状・検査所見

マスキングが全国的に実施されていた時代には多数の神経芽腫が無症状で発見されたが、マスキングの中止後も胎児超音波検査や他疾患の検査を目的とした胸部 X 線検査や腹部超音波検査などで偶然、無症状で発見される例がある。このような症例には治療を必要としない症例が含まれることも事実である (写真 4-D ①)。

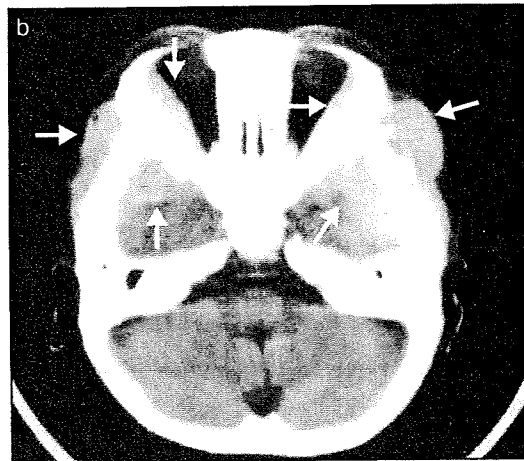
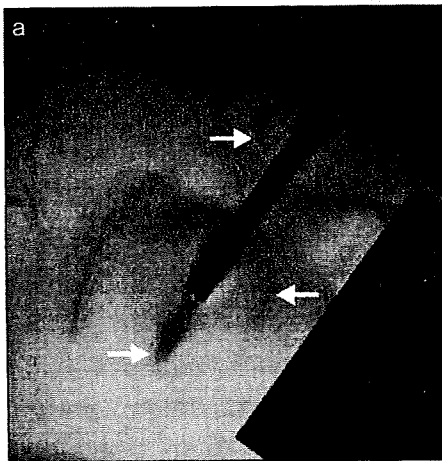
しかし神経芽腫は通常、腫瘍の増大や転移に伴う症状で発見されることが多い。副腎や腹部原発の神経芽腫では硬い腫瘤を腹部に触知し、その他、眼窩転移 (眼窩周囲の骨転移) による眼球突出や眼周囲の出血斑 (写真 4-D ②)、椎体や四肢骨の転移に伴う疼痛、肝転移による腹部の膨大 (写真 4-D ③) や呼吸障害などの症状を呈する。まれに小脳性運動失調や下痢を症状とすることもある。縦隔や腹部 (後腹膜) の神経芽腫が脊椎管内へ進展した場合、その形からダンベル型とよばれ、下肢麻痺や直腸膀胱障害などの原因になる (図 4-D ④)。進行例では顔面蒼白、貧血、食思不振、るいそう (やせ) などの症状を呈する<sup>3)</sup>。

神経芽腫の腫瘍マーカーとしては、尿中のバニルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA) や血中の神経特異エノラーゼ (NSE) が診断や治療経過のモニターに有用である。特に VMA、HVA は神経芽腫が産生するカテコラミン代謝系物



**写真 4 - D ① 神経芽腫の自然退縮**

a・b: 胎児超音波検査で発見された両側副腎神経芽腫の出生直後のMRI。副腎原発巣 (矢印) と肝転移巣 (矢頭)  
 c: 生後6カ月のMRI。無治療で腫瘍はほぼ消失している。



**写真 4 - D ② 神経芽腫の眼窩転移**

a: 両側眼球の突出と眼周囲の出血斑  
 b: CTで眼窩周囲骨への転移を認める。

(池田均: 小児科診療 71: 670, 2008 より引用)

質 (ドーパ, ドパミン, ノルエピネフリン, エピネフリン) の尿中代謝物で, 神経芽腫の 80% の症例で高値を示す。NSE は神経細胞に存在する解糖系の酵素で, 進行例では 100 ng/mL 以上の高値を呈

することもあるが, 腎芽腫などでもわずかに高値になることがある。

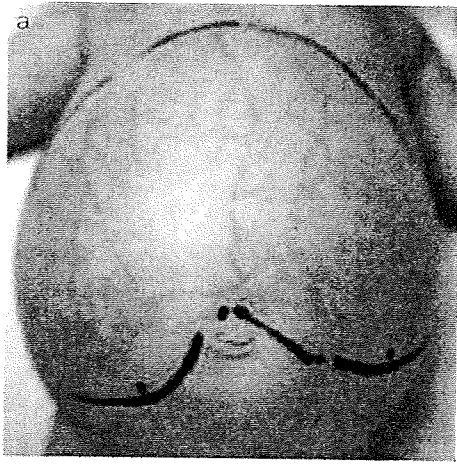


写真 4-D ③ 病期 4S の神経芽腫

a: 肝転移による腹部の著明な膨大を認める。

b: MRI では左副腎の原発巣 (矢印) と無数の肝転移が描出されている。

(池田均: 獨協医学会誌 32: 256, 2005 より引用)

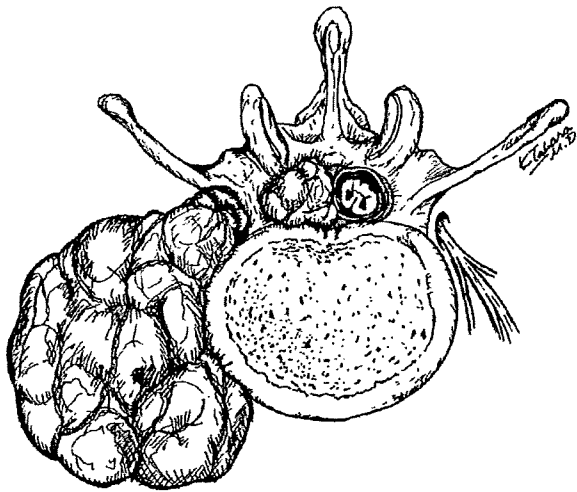


図 4-D ③ 神経芽腫の脊椎管内進展 (ダンベル型)

傍椎体の腫瘍が椎間孔から脊椎管内へ進展し、脊髄を圧迫している。

## 診断

神経芽腫は超音波検査, CT, MRI などにより微細な顆粒状石灰化や出血, 壊死などを伴う内部の不均一な充実性腫瘤として描出される (写真 4-D ④)。これらの検査では周囲への浸潤やリンパ節転移の有無, さらに遠隔リンパ節転移, 肝転移, 脊椎管内進展の有無などを診断する。<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィはカテコラミン代謝系を有する臓器に集積するため, 神経芽腫と褐色細胞腫で陽性になる (写真 4-D ⑤)。また <sup>99m</sup>Tc-MDP 骨シンチグラフィは骨代謝の盛んな部位に集積し, 骨転移巣を描出す

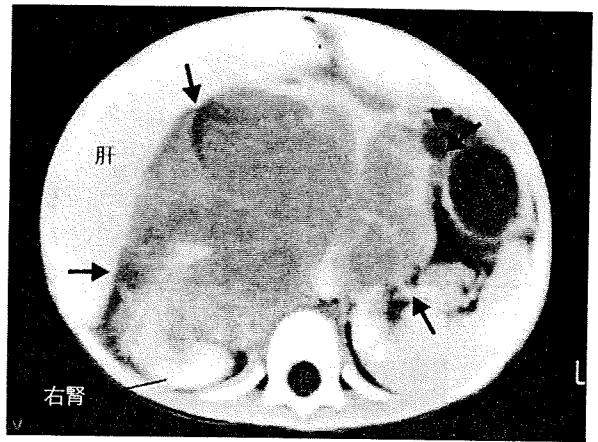


写真 4-D ④ 右副腎神経芽腫の CT 像

巨大な腫瘍が腹部の血管を取り囲み, 肝や腎を圧排している (矢印で囲んだ部分が腫瘍)。

(池田均: 小児科診療 71: 670, 2008 より引用)

ることができる。両者の併用により骨転移と骨髄転移を区別することも可能である<sup>4)</sup>。

神経芽腫の診断には腫瘍マーカーの測定と画像診断が欠かせないが, 確定診断は腫瘍の組織学的診断による。治療の開始前に少なくとも腫瘍の生検を行い, 病理組織学的診断とともに染色体や遺伝子などの分子生物学的特性の検査も併せて行う。骨髄転移の診断には骨髄採取が必須で, 原発巣の組織採取が困難な場合には, 骨髄やリンパ節転移巣の組織診断により確定診断が行われる。



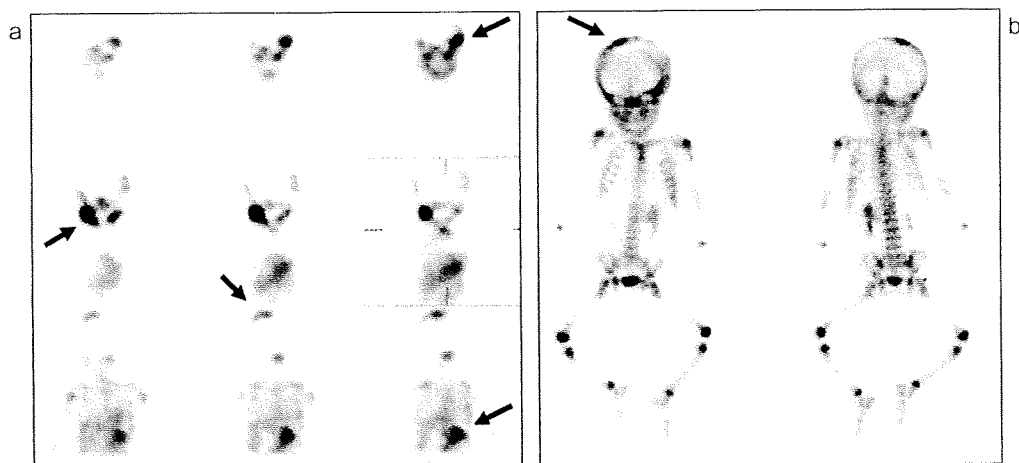


写真 4 - D ⑤ 多発転移を伴う神経芽腫

a:  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィでは左副腎原発巣のほか、頭頂部、左側頭部、右上頸部に集積を認める (矢印)。

b:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィでは頭頂部に集積があり、同部は骨転移であることがわかる。

表 4 - D ① 神経芽腫の国際病理組織分類 (INPC 分類)

1. 神経芽腫 (neuroblastoma)
  - a) 未分化型 (undifferentiated)
  - b) 低分化型 (poorly differentiated)
  - c) 分化傾向型 (differentiating)
2. 神経節芽腫, 混在型 (ganglioneuroblastoma, intermixed)
3. 神経節腫 (ganglioneuroma)
  - a) 成熟傾向型 (maturing)
  - b) 成熟型 (mature)
4. 神経節芽腫, 結節型 (ganglioneuroblastoma, nodular)

## 分類

治療は病理組織学的診断と病期を決定した後に開始される。わが国では国際比較を可能にする目的で、国際病理組織分類 (表 4 - D ①) と国際病期分類 (表 4 - D ②) が用いられている。

### ① 病理組織分類

病理組織分類は神経芽腫群腫瘍の分類で、広く神経芽腫、神経節芽腫、および神経節腫が含まれる<sup>5)</sup>。このうち一般に神経芽腫とよばれるのは病理組織分類の神経芽腫と神経節芽腫で、両者が悪性腫瘍として治療の対象になる。病理組織診断は腫瘍の悪性度の判定にも重要で、上記の分類に腫瘍細胞の核崩壊像と核分裂像、および患者の年齢などを加味し、予後良好型と予後不良型の神経芽腫に分類する。

表 4 - D ② 神経芽腫の国際病期分類 (INSS 分類)

1. 原発部位に局限し、肉眼的に完全摘除されている。組織学的には腫瘍遺残があってもよい。リンパ節は、腫瘍に接し一塊に切除されたリンパ節を除き、同側のリンパ節に転移を認めない。
- 2A. 限局性の腫瘍で、肉眼的に不完全摘除。リンパ節は 1. と同様。
- 2B. 限局性の腫瘍で、完全または不完全摘除。腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移がある。
3. 片側性の腫瘍だが摘除不能で正中線 (椎体対側縁) を越えている。あるいは片側性の腫瘍だが対側のリンパ節に転移がある。あるいは正中部の腫瘍で、両側に浸潤または両側のリンパ節に転移がある。
4. 遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚、その他の臓器に転移がある (病期 4S 以外)。
- 4S. 限局性の腫瘍 (病期 1, 2A, 2B に相当) で、転移が皮膚、肝、骨髄 (骨髄有核細胞の 10% 未満) に限られている。ただし年齢は 1 歳未満。

### ② 病期分類

神経芽腫の病期分類は腫瘍の広がり (進展度) と手術の結果 (摘除の完全性とリンパ節転移の有無) を加味した分類で、病期はその後の治療方針の決定に欠かせない。他のがんでは遠隔転移を伴う病期 4 は一般に予後不良であるが、神経芽腫の病期 4S は転移が皮膚、肝、骨髄に限られるもので、自然退縮の可能性があり、多くは予後良好という特徴がある。

## 予後因子

神経芽腫にはさまざまな予後因子が知られている (表 4 - D ③)。年齢、病期、組織、腫瘍マーカー、

表 4-D ③ 神経芽腫の予後因子

因子	予後	
	良好	不良
年齢	<1歳または1歳6カ月	≥1歳または1歳6カ月
病期	1, 2, 4S	3, 4
組織	良好型	不良型
血中NSE (神経特異エノラーゼ)	<100 ng/mL	≥100 ng/mL
MYCNの増幅	なし	あり
DNA量	異数倍体, 高2倍体	2倍体, 4倍体
1番染色体短腕の欠失 (1p-)	なし	あり
11番染色体長腕の欠失 (11q-)	なし	あり
17番染色体長腕の増加 (17q+)	なし	あり

(池田均：獨協医学会誌 32：256, 2005 より一部改変)

腫瘍の染色体や遺伝子の異常などで、特に年齢、病期、がん遺伝子 MYCN の増幅はリスク分類と治療方針の決定に重要である。MYCN の増幅は神経芽腫の 30～40% にみられ、正常の 10 倍 (10 コピー) 以上の増幅は予後不良因子である。

現在、神経芽腫は予後因子の組み合わせにより低リスク、中間リスク、高リスクの 3 群に分類され、リスクに応じた治療が行われる。

## 治療

低リスク神経芽腫の治療成績は良好で、中間リスクにおいても比較的良好な治療成績が得られている。したがって低リスク、中間リスクの神経芽腫では治療による合併症や晩期合併症を避けるように治療することが重要である。1歳未満の病期 1～3 の神経芽腫では、MYCN 増幅などの予後不良因子がなければ、摘出術と比較的弱い化学療法との組み合わせで治療が行われる。腫瘍が完全に摘除されていれば化学療法は省略できる。また乳児期の神経芽腫は自然退縮や神経節腫への分化を期待できるため、臓器や大血管を合併切除するような手術は避け、腫瘍が残っていても化学療法は最小限にとどめる。特に自然退縮の可能性が高い病期 4S では腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝、腎などの臓器障害に対する治療を優先する。ただし骨や遠隔リンパ節に転移がある場合や、MYCN の増幅例 (乳児例の 2～3%) では進行例に準じて治療を行う。

一方、高リスク神経芽腫では外科療法、化学療法、

表 4-D ④ 神経芽腫の治療成績

年齢	病期	5年生存率
<1歳	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	MYCN 増幅あり	40%
≥1歳	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

(池田均：獨協医学会誌 32：257, 2005 より引用)

放射線療法、さらに造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法などを組み合わせた強力な治療が行われる。わが国では 1980 年代の中頃より神経芽腫のグループ研究が実施され、シクロホスファミド (エンドキサン<sup>®</sup>)、ピラルビシン (テラルビシン<sup>®</sup>、ピノルビン<sup>®</sup>)、エトポシド (ベプシド<sup>®</sup>、ラステット<sup>®</sup>)、シスプラチン (ランダ<sup>®</sup>、プリプラチン<sup>®</sup>) などの多剤併用療法を中心とする集学的治療が大きく進歩した。外科療法については先に化学療法を行った後に縮小した腫瘍を摘除し、リンパ節は転移の有無の検索にとどめるのが一般的である。放射線療法は外照射や術中照射が用いられ、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法は高リスク神経芽腫の治療に重要な役割を演じる。

## 治療成績

神経芽腫の治療成績はグループ研究の開始後に大きく向上し、わが国の治療成績は欧米における治療成績と大差がない (表 4-D ④)。低リスクの神経

芽腫では5年生存率が95%以上、中間リスクでは70～75%であり、高リスクでも30～40%程度の5年生存率が得られている<sup>6)</sup>。しかし高リスク神経芽腫の治療成績は、欧米とわが国のいずれにおいても1990年代以降、際立った改善はみられていない。

## フォローアップと晩期合併症

治療開始後少なくとも5年間は再発の可能性を念頭に慎重なフォローアップを行う。特に最初の2年間は1カ月に1回、尿中VMA、HVA、血中NSEなどの腫瘍マーカーを測定し、超音波検査で腹部の再発の有無をチェックする。胸部X線は3カ月に1回程度の撮影とし、随時、CT、MRI、<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィなどを行う。2年を経過した後は腫瘍マーカーの測定を1～3カ月に1回程度とし、画像検査は必要な際に実施する。

治療直後のフォローアップの目的は再発の早期発見であるが、治療後の経過年数とともに晩期合併症の診断と治療が大きな比重を占めるようになる。晩期合併症には手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法など、すべての治療により一定期間の経過後に発生するすべての障害(合併症)が含まれる。特に放射線療法や超大量化学療法では成長障害、臓器障害、内分泌障害、神経障害、心理的後遺症など、治癒後の成長や社会生活に多大な影響を及ぼす合併症を引き起こす可能性がある。したがって、それぞれの障害に関連する専門医と緊密に連携し、晩期合併症を早期に発見し対処することが求められる。近年、小児がんの治療成績の向上とともに晩期合併症に対する長期のフォローアップと小児がん経験者の生活の質を保つことの重要性が強調されている。

### ■ 文献

- 1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍，2007年登録症例の全国集計結果の報告；I 神経芽腫群腫瘍。日小外会誌 45：92-102, 2009.
- 2) 池田均：18カ月マスキングの問題点。小児外科 40：1079-1082, 2008.
- 3) 池田均：腹部固形腫瘍。小児科診療 71：669-674, 2008.
- 4) 正木英一：小児がんの画像診断；アイソトープ診断。赤塚順一，他編，小児がん，医薬ジャーナル社，2000，pp149-160.
- 5) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍組織カラーアトラス(第2巻)；神経芽腫群腫瘍。金原出版，2004，pp6-12.

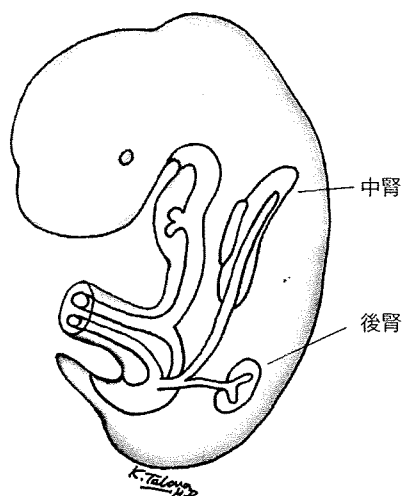


図4-E① 腎の発生

腎は胎生期の後腎から発生する。腎芽腫は後腎芽細胞に由来すると考えられている。

6) Ikeda H, et al : Experience with international neuroblastoma staging system and pathology classification. Br J Cancer 86 : 1110-1116, 2002.

(池田 均)



## 腎芽腫 (ウィルムス腫瘍) nephroblastoma (Wilms tumor)

### 概説・疫学

腎芽腫(ウィルムス腫瘍, Wilms tumor)は小児期の代表的な腎悪性腫瘍で、腫瘍細胞が組織学的に胎児期の後腎芽細胞に類似していることから、後腎芽細胞に由来する腫瘍と考えられている(図4-E①)。米国では年間500人の新たな患者の発生があり、100万人に対し7.9人の発生頻度で、小児腫瘍の6.3%を占めるとされる。一方、わが国では1年間に50例程度の登録数があり、75%が3歳までに発症する。診断時に両側腎に腫瘍を認める同時性両側性の腎芽腫が全体の5%を占め、腎以外の部位に発生する腎外性腎芽腫もまれにみられる。親子やきょうだいなどで腎芽腫を発症する家族内発症例が1%に認められる。

### 発生要因

腎芽腫には両側例や家族内発症例があり、他の先天奇形を合併する頻度も高い。したがって、腎芽腫

# 11 小児がん

## Childhood Cancer

### Point

- ・小児がんの治療方針はtotal cell killの概念であり、化学療法の全身療法と、局所療法である手術療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療が必須となっている。
- ・一次的切除が不可能なStage IIIとなるような腫瘍において、生検後に化学療法を行うことにより、二次的手術あるいは遅延一期的手術による根治術が可能となる。しかしながら、その後の早期術後照射が適応となる小児がんが多い。
- ・術後照射法は小児がんにおいて、3-D conformal radiotherapy あるいは stereotactic radiotherapyは大線量を必要とする脳腫瘍、横紋筋肉腫などに限られており、通常は対向二門照射が行われる。
- ・小児がんは集学的治療により治療成績が向上しつつあり、全国的な小児がん多施設治療研究が行われている。放射線腫瘍医は、小児腫瘍医、小児外科医、病理医、放射線診断医とともにtumor boardを形成することが必須である。

## 1. Wilms 腫瘍の治療

小児悪性腎腫瘍には、その90%を占めるWilms腫瘍と、間葉芽腎腫、悪性横紋筋肉腫様腫瘍、腎明細胞肉腫、腎細胞がんがあり、年間約50症例発症し、腹部腫瘤として認められることが多い。

Wilms腫瘍は、米国National Wilms' Tumor Study (NWTS)の無作為化比較試験により、現在では治療できるものとなった。

NWTSでは、小児腎腫瘍のうち間葉芽腎腫 (mesoblastic nephroma)を除く腎腫瘍を取り扱って

表1 Wilms腫瘍のリスク分類(NWTS)

Low risk	mesoblastic nephroma (間葉芽腎腫)
Intermediate risk	Wilms' tumor
High risk	focal anaplasia and diffuse anaplasia (退形成腫瘍) clear cell sarcoma of the kidney (CCSK : 腎明細胞肉腫) rhabdoid tumor of the kidney (横紋筋肉腫様腫瘍)

表2 Wilms腫瘍の臨床病期分類(NWTS)

Stage I	腫瘍は腎に限局し、完全摘出できたもの。腎皮膜表面は侵されない、腫瘍破裂なし、切除断端を越えてあきらかな残存腫瘍なし。
Stage II	腫瘍は腎を越えているが、完全摘出できたもの。腫瘍の限局性の進展、血管侵襲、腫瘍生検あるいは側腹部に限局した局所の腫瘍漏出あり。切除断端あるいはそれを越えてあきらかな残存腫瘍なし。
Stage III	腹部に限局した非血行性残存腫瘍あり。腎門部、傍大動脈あるいはそれを越えるリンパ節浸潤あり。腫瘍漏出による腹腔全体の汚染、腫瘍の腹腔播種、手術断端を越えて顕微鏡的あるいは肉眼的な腫瘍進展、重要組織への局所浸潤のため完全切除不能。
Stage IV	Stage III以上の転移(例えば肺、肝、骨、脳転移)
Stage V	診断時、両側性のもの



### 用語解説

- ・**パルス強化療法**：従来の化学療法では長期間投与が行われていたが、この入院期間を短縮し、治療効果と同じくするために試みられた、化学療法を強化し、短期間投与する治療法である。Wilms腫瘍予後良好群 Stage IIIで用いられているパルス強化療法レジメン DD-4A 54週は、標準的療法レジメンDD(アクチノマイシンD 0.015 mg/kg/回+ビンクリスチン 1.5 mg/m<sup>2</sup>/週+ドキシソルピシン 20 mg/m<sup>2</sup>/回) 66週と同等の治療成績であった。