

3. 中央診断/中央検査実施状況

【JPLSG 登録後】

		イマチニブ開始前の 登録症例数	イマチニブ開始後の 登録症例数
対象症例数		4	5
実施状況 (症例数)	末梢血 <i>BCR-ABL</i> キメラ mRNA 定量中央診断	4	提出不要 2例：イマチニブ開始前検体の提出あり
	末梢血および骨髄 形態中央診断	4 骨髄：4 末血：4	5 骨髄：5 末血：3
	末梢血および骨髄マーカー 中央検査	4 骨髄：4 末血：4	提出不要 骨髄：3 末血：2

【CML-08 症例登録後】

		イマチニブ開始前の 登録症例数	イマチニブ開始後の 登録症例数
対象症例数		4	5
実施状況 (症例数)	末梢血 <i>BCR-ABL</i> キメラ遺伝子変異解析 中央検査 (遡及検査用 DNA 抽出)	3	2

【治療中】

		イマチニブ開始後						
		29日	6週	3か月	6か月	12か月	18か月	24か月
規定の効果判定		-	○	○	○	○	○	-
対象症例数		6	/	3	1	0	0	0
実施状況 (症例数)	骨髄マーカー中央検査	5	/	1	1	0	0	0
	末梢血 <i>BCR-ABL/ABL</i> mRNA 比	5	/	3	/	0	0	/
	イマチニブ血中濃度解析	2	/	0	/	0	/	/
	<i>BCR-ABL</i> キメラ遺伝子変異解析 (遡及検査用 DNA 抽出)	5	/	/	/	/	/	/

4. 今回のモニタリング作業

【作業内容】

- ① フローシート回収状況チェック
- ② 未回収フローシートについての督促
- ③ フローシート不明点・未記入の問い合わせ
- ④ 集計

【フローシート回収状況】

() は累積

提出状況		入力状況		
提出済み	9枚 (9枚)	問合せなし		0枚※ (0枚)
		未記入・矛盾 問合せ	回答あり	2枚 (2枚)
			回答なし	7枚 (7枚)
未提出	(1枚)			

(1枚=1コースとする)

※2010年6月の改訂に伴い、収集項目に変更があったため、全例に対し、問合せを行った。

5. データ解析・集計結果

【進捗状況】

進捗状況		今期報告症例数	累積症例数
観察研究参加中	治療開始前	0	0
	イマチニブ投与中（休薬中含む、移植なし）	8	8
	ニロチニブ投与中（休薬中含む、移植なし）	1	1
	ダサチニブ投与中（休薬中含む、移植なし）	0	0
	造血幹細胞移植実施	0	0
	その他	0	0
本研究の中止	症例登録後に不適格性が判明した	0	0
	患者本人ないしは代諾者から研究参加中止の申し出があった	0	0
	観察研究中の死亡	0	0

【事後不適格症例】

今期対象症例なし

【委員会判定実施状況】

時期	対象症例数	判定済み症例数
初発時	9	2
Day29	6	2
3か月	3	2
6か月	1	0
9か月	0	0

※6/30の時点では判定の遅れにより判定済み症例が少なくなっている。

判定の遅れについては手順の修正により改善されている。

【プロトコール逸脱状況：中央診断・検査実施状況の内容】 —許容範囲を超えるもの—
 <CML-08 症例登録時>

今期該当症例なし

<CML-08 症例登録後の逸脱>

数		症 例	対象症例数	逸脱症例数
イマチニブ開始後 29 日		(改訂前)	2	2
イマチニブ開始後 6 週		(改訂後)	0	0
イマチニブ開始後 3 か月			0	0
イマチニブ開始後 6 か月			0	0
イマチニブ開始後 12 か月			0	0
イマチニブ開始後 18 か月			0	0
第 2 世代 TKI 変更時			0	0
第 2 世代 TKI 変更後 3 か月			0	0
第 2 世代 TKI 変更後 6 か月			0	0
第 2 世代 TKI 変更後 12 か月			0	0

※イマチニブによる治療開始後 29 日までの観察が完了しており、データクリーニングが実施された CRF を集計。

<CML-08 症例登録後の逸脱内容一覧>

CML-08 No.	時期	内容	担当医コメント	データセンターコメント	委員会コメント
005	Day29	長期毒性項目 不検項目あり	なし	以下の検査項目が不検 免疫機能: IgG/IgA/IgM が不検 (免疫グロブリン製剤補充: なし) 心エコー: 心嚢液貯留/心筋収縮能	■注意喚起あり □注意喚起なし

6. 安全性

【イマチニブ投与中の有害事象 Grading】 一時期別、grade 3,4 とその割合一

項目	今期対象例数 (CRF数)*	day29			
		grade3		grade4	
		症例数	%	症例数	%
Hb		0	0%	0	0%
白血球		0	0%	0	0%
好中球		0	0%	0	0%
血小板		0	0%	0	0%
粘膜炎/口内炎		0	0%	0	0%
嘔吐		0	0%	0	0%
下痢		0	0%	0	0%
胸やけ/消化不良		0	0%	0	0%
悪心		0	0%	0	0%
食欲不振		0	0%	0	0%
中枢神経出血		0	0%	0	0%
消化管出血		0	0%	0	0%
AST, SGOT		0	0%	0	0%
ALT, SGPT		0	0%	0	0%
高ビリルビン血症		0	0%	0	0%
アミラーゼ		0	0%	0	0%
CPK		0	0%	0	0%
低アルブミン血症		0	0%	0	0%
血糖値上昇	2	0	0%	0	0%
低カルウム血症	(2)	0	0%	0	0%
皮疹/落屑		0	0%	0	0%
疲労		0	0%	0	0%
発熱		0	0%	0	0%
不眠		0	0%	0	0%
体重増加		0	0%	0	0%
筋骨格痛:関節		1	50%	0	0%
筋骨格痛:筋肉		0	0%	0	0%
筋骨格痛:その他		0	0%	0	0%
腰痛		0	0%	0	0%
頭痛		0	0%	0	0%
疼痛:その他		0	0%	0	0%
浮腫:頭頸部		0	0%	0	0%
浮腫:四肢		0	0%	0	0%
めまい		0	0%	0	0%
気分変動		0	0%	0	0%
咳		0	0%	0	0%
感染		0	0%	0	0%
その他の有害事象		0	0%	0	0%

※イマチニブによる治療開始後 29 日までの観察が完了しており、データクリーニングが実施された CRF を集計。

7. イベントに関する事項

項目	症例数	
生存	8	
死亡	移植前	0
	移植後	0

項目	症例数
CHR 消失	1
MCyR 消失	0
病期進行	0
二次がん	0
移植後の拒絶	0

※CML-08 症例登録 No. 009：追跡調査用紙が未提出であり含めていない。

※移植実施症例数：0 例（第 1 慢性期 0 例、第 2 慢性期以降慢性期 0 例、移行期 0 例、急性転化期 0 例）

7. エンドポイント（毎年12月締めでのモニタリングで以下の解析を行う）

【無増悪生存率（Progression-free survival: PFS）】

【無イベント生存率（Event-free survival: EFS）】

【全生存率（Overall survival: OS）】

【血液学的完全寛解（CHR）累積達成率】

【細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）累積達成率】

【分子生物学的寛解（MMR）累積達成率】

【治療早期の末梢血 *BCR-ABL/ABL* mRNA 比と予後との相関】

【骨髄マーカーの発現変化と治療効果との相関】

【イマチニブ血中トラフ値と治療効果との相関】

【*BCR-ABL* キメラ遺伝子変異と治療効果との相関】

【イマチニブ内服に伴う有害事象発生割合】

【イマチニブ継続内服に伴う長期毒性の発生割合】

【イマチニブ継続症例と移植症例における晩期合併症の比較】

「小児固形腫瘍の診断の手引き」

小児固形腫瘍の診断の手引き

第1版

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」班

緒言

この「小児固形腫瘍の診断の手引き」は、平成 20 年度よりの厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」班の分担研究「小児固形腫瘍の病理中央診断システムの確立と病理診断の標準化に関する研究」の成果をまとめたものです。これまで国内の小児固形腫瘍の診断は必ずしも統一的な基準が用いられておらず、各施設が独自の判断で診断して治療プロトコールを選択するが多かったと思います。平成 15 年よりの日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の研究の一環として、白血病やリンパ腫の診断の標準化を目的に「小児造血器腫瘍の診断の手引き」が作成され、その診療あるいは診断に多に活用されてきています。本冊子はその小児固形腫瘍版というべきもので、これまで各種の小児固形腫瘍の中央診断を担当してきた諸先生に記載をお願いいたしました。多くの本邦症例の蓄積を背景にまとめられたもので、本邦の実態に即した記述がなされており、小児固形腫瘍の診療現場において有力なマニュアルとなるものと考えます。是非とも身近なところにおいて役立てていただければ幸甚の喜びに存じます。

この手引きでは、神経芽腫、小児腎腫瘍、小児肝腫瘍、横紋筋肉腫、Ewing family of the tumor についての病理組織学的診断のポイント、免疫学組織学的あるいは分子細胞遺伝学的診断の意義について記述されていますが、分子生物学的診断に用いられる切除標本の取り扱い方も簡単にまとめてみました。しかしながら、本冊子では軟部腫瘍、胚細胞腫瘍などの重要な腫瘍の記述が含まれていないこと、記載形式が統一されていないなど多くの課題が残されていると思います。今後、より実用的で有用な手引きとなるよう改定していきたいと考えておりますので、お気づきの点がございましたら、是非ともご一報ください。

最後に、この手引きの作成に当たりお忙しい中ご執筆いただいた諸先生、ならびに本冊子の作成をご推進くださいました本研究班主任研究者堀部敬三先生に深謝いたします。

平成 23 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」（主任研究者 堀部敬三）
分担研究「小児固形腫瘍の病理中央診断システムの確立と病理診断の標準化に関する研究」

研究分担者 堀江 弘

千葉県こども病院検査部病理科、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会

研究協力者(日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会委員)

石田 剛 国立国際医療研究センター国府台病院
井上 健 大阪市立総合医療センター
大喜多 肇 国立成育医療研究センター研究所
小田義直 九州大学
小林庸次 大阪市立総合医療センター
田中祐吉 神奈川県立こども医療センター
恒吉正澄 九州大学
中川温子 国立成育医療研究センター病理診断部
中山雅弘 大阪母子総合保健医療センター
秦 順一 前国立成育医療センター長
浜崎 豊 静岡県立こども病院
平戸純子 群馬大学病院
藤本純一郎 国立成育医療研究センター臨床研究センター
北條 洋 福島県立医科大学
宮内 潤 東京歯科大学市川病院
森川征彦 都立清瀬小児病院
横山繁昭 北海道立子ども総合医療療育センター

目 次

1. 神経芽腫群腫瘍 Neuroblastic Tumors の診断の手引き	3
2. 小児腎腫瘍の診断の手引き	12
3. 小児肝腫瘍の病理組織診断	24
4. 小児横紋筋肉腫のコンセンサス病理診断	33
5. Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の病理組織診断	46
6. 分子生物学的診断用の腫瘍組織検体等の取り扱いについて	52

神経芽腫群腫瘍 Neuroblastic Tumors の診断の手引き

中澤温子

国立成育医療研究センター病理診断部

はじめに

神経芽腫群腫瘍は、神経堤由来の胎児性腫瘍であり、組織学的には neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma の3つのカテゴリーに分けられる。神経芽腫 (NBL) のなかには、自然退縮していくもの、ganglioneuroblastoma (GNB) や ganglioneuroma (GN) に分化していくものといった予後良好な腫瘍と大量化学療法や放射線療法を行っても不幸な転帰をとる予後不良な腫瘍が含まれており、生物学的には heterogeneous な腫瘍と考えられている。神経芽腫群腫瘍の予後因子としては、診断時年齢、stage、病理組織、*MYCN* 遺伝子増幅、DNA index、TrkA 発現などが挙げられ、病理組織分類は最も重要な予後因子の一つである。神経芽腫群腫瘍の病理組織分類としては、Shimada 分類をもとに 1999 年に発表され、2003 年に一部改訂された International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC 分類) が、現在国際的に使用されている¹⁾²⁾³⁾。

INPC 分類の概念

INPC 分類は、化学療法や放射線療法を行う前の生検あるいは切除組織について、予後良好な Favorable Histology (FH) 群と予後不良な Unfavorable Histology (UH) 群とを区別する。治療前の組織であれば、原発巣だけでなく転移巣にも適応される。INPC 分類の基本的な考え方は、age-appropriate maturational sequence、すなわち、年齢に応じた分化・成熟を示すかどうかで、FH 群を規定することである。これは、従来の静止画像でみてきた病理組織分類とは全く異なる新しい概念で、予後良好な神経芽腫群腫瘍を分化・成熟していく腫瘍として動的にとらえ、生物学的性格を判断し、予後を予測する画期的な考え方である。

INPC 分類の実際

INPC 分類における分類の基本的な流れは以下のとおりである (図 1)。

1. 腫瘍細胞である神経芽細胞の増殖巣と間質のシュワン細胞の量により、

Neuroblastoma; Schwannian stroma-poor tumor (シュワン細胞性間質 50%未満) と Schwannian stroma-rich tumor/dominant tumor (シュワン細胞性間質 50%以上) とに分ける。

2. Neuroblastoma; Schwannian stroma-poor tumor の場合

腫瘍細胞である neuroblast の分化の程度により undifferentiated, poorly differentiated, differentiating subtype の3つの亜型に分類し、さらに核分裂像、核崩壊像を計測し、mitosis karyorrhexis index (MKI)により3つのクラス(low: <100/5,000 cells; intermediate: 100-200/5,000 cells; high: >200/5,000 cells)に分けて、FH、UHの予後分類を行う(表1)。核崩壊像 karyorrhexis は、高度なゲノムの不安定性による細胞死(アポトーシスの一種)を示す所見で、核は濃縮、断片化し、核膜は認められない。細胞質は変性し、好酸性で濃くみえる(図2)。単に核が濃縮ただけで、断片化がみられない場合は karyorrhexis として数えない。MKIは、最も高いところを数えるのではなく、腫瘍細胞 5000 個以上を含む多数の視野を平均して算定する。骨髄生検標本はMKIの評価には用いない。

1) Neuroblastoma (NBL), undifferentiated subtype

稀な亜型で、H&E染色にて神経細線維 neuropil が確認できないため、免疫組織化学染色にて neuronal marker の発現を確認することが診断に必須である。免疫組織化学染色には NSE, PGP9.5, Synaptophysin, Chromogranin A, NB84a, tyrosine hydroxylase などが用いられる。質の低い標本では、neuropil と凝固壊死、フィブリン、膠原線維などとの識別が困難な場合があるので注意を要する。しばしば1個または2~3個の明瞭な核小体が認められる。High MKIを呈し、*MYCN*増幅を伴うことが多い。

2) Neuroblastoma (NBL), poorly differentiated subtype

最も頻度の高い亜型で、その量や頻度はさまざまであるが、neuropil や Homer Wright 型ロゼットが認められる。腫瘍細胞は、細い線維血管性間質に境界されて増殖し、間質には S-100 陽性の細長い細胞が存在している。poorly differentiated subtype では differentiating neuroblast は腫瘍細胞の5%未満と定義されている。differentiating neuroblast は、neuroblast から ganglion cell への分化の途中にある細胞で、水泡状クロマチンと明瞭な1個の核小体を有する偏在性の円形核と好酸性あるいは両染色の豊富な細胞質を有しており、一般的には細胞質の長径は核の長径の2倍以上とされている。Stage4s では、腫瘍の退縮がみられ、組織学的には、腫瘍細胞が部分的に完全

- に消失する “dropping-off” 像が認められる。
- 3) Neuroblastoma (NBL), differentiating subtype
腫瘍細胞の5%以上が differentiating neuroblast の形態を示す。間質にはシュワン細胞の増生がびまん性あるいは局所的に認められるが、腫瘍の50%には達していない。
3. Schwannian stroma-rich tumor/dominant tumor の場合
シュワン細胞性間質が50%以上の腫瘍には、ganglioneuroblastoma, intermixed subtype (Schwannian stroma-rich) と ganglioneuroma, maturing subtype、ganglioneuroma, mature subtype (Schwannian stroma-dominant) が含まれる。
- 1) Ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed subtype (図3)
シュワン細胞性間質の中に、satellite cell を伴わない maturing ganglion cell と satellite cell を伴う mature ganglion cell が孤在性に認められ、神経細線維を伴う neuroblast あるいは differentiating neuroblast の巣状増殖を伴っている。ときに細胞成分が明らかでなく、神経細線維のみの胞巣が認められることもある。
- 2) Ganglioneuroma (GN), maturing subtype
神経細線維を伴う neuroblast あるいは differentiating neuroblast の巣状増殖は認められず、シュワン細胞性間質の中に、maturing ganglion cell と mature ganglion cell が孤在性にみられる。嶋田分類では、“ganglioneuroblastoma, well differentiated subtype” とされていた。
- 3) Ganglioneuroma (GN), mature subtype
神経芽腫群腫瘍の最も分化した像で、シュワン細胞性間質の中に、satellite cell を伴う mature ganglion cell が孤在性に散見される。正常の神経節では、mature ganglion cell が密に分布している。
4. Ganglioneuroblastoma, nodular subtype (GNBn)
GNBn は複数のクローン成分から構成される composite tumor で、肉眼的には暗赤色の出血を伴う NBL の結節が、白色調の GNB, intermixed subtype あるいは GN の中に認められる。GNBn の中の NBL 成分を通常の NBL と同様に、年齢、分化・成熟度、MKI を指標として分類することにより、GNBn は予後良好な Favorable subset と予後不良な Unfavorable subset に分けられる 3)。Favorable subset の2つの成分 (NBL と GNB, intermixed subtype あるいは GN) は、組織像は異

なるものの、どちらも年齢相応の分化・成熟をしていく FH 群と同じ生物学的特性をもつ。一方、Unfavorable subset の GNBn においては、GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分は FH 群と同様の non-aggressive clone であるが、NBL 成分は UH 群で aggressive clone である。原発巣における GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分と NBL 成分の占める割合はさまざまで、non-aggressive clone である GNB, intermixed subtype あるいは GN の成分が殆どを占める場合には、生検の際にサンプリングエラーのため、正確な組織学的分類や生物学的特性 (MYCN 増幅など) が判定できないことがある。例えば遠隔転移を有する stage4 症例で、原発巣の部分切除または生検による組織がすべて GNB, intermixed subtype あるいは GN の像を示す場合には、GNBn が疑われるので、転移巣 (骨髄など) に aggressive clone である NBL の成分がないかどうかの組織学的検索が必要となる。

予後良好群 (FH 群)

FH 群とは、NBL, poorly differentiated subtype (poorly diff. NBL) から NBL, differentiating subtype (differentiating NBL)、GNB, intermixed subtype、GN に至る年齢相応の分化・成熟能をもつ腫瘍群である。生物学的には、high-affinity nerve growth factor receptor (TrkA) の発現が高く、DNA index は near-triploid (hyperdiploid) を示し、MYCN 遺伝子の増幅や 1p 欠失は認められないという特徴をもつ^{4) 5) 6)}。TrkA の発現が高く、神経節細胞への分化能を持っていても、18 ヶ月未満ではほとんどの腫瘍が poorly diff. NBL の像を呈しており、組織学的に分化した像を呈するまでには一定の時間を必要とする⁶⁾。リンパ節などの転移巣においても年齢に伴って分化・成熟が認められる。臨床的に予後良好とされる乳児神経芽腫の大部分はこの群に含まれ、マススクリーニング発見例を経過観察した症例では、患児の年齢に相当した組織学的な分化・成熟が観察された⁷⁾。FH 群における 5 年無病生存率は 90±1%、5 年生存率は 97±1% と Unfavorable Histology (UH) 群 (5 年無病生存率 39±3%、5 年生存率 48±3%) に比較して格段に予後良好である⁸⁾。FH 群には、自然退縮するものや分化・成熟していくものがあるが、後者の場合、化学療法に反応せずかえって腫瘍が再増大する症例もみられる⁹⁾。治療効果の判定や治療方針の決定にあたっては FH 群の生物学的特性を十分に理解することが重要である。

予後不良群 (UH 群)

この群は、組織学的には、分化・成熟傾向が全く認められない NBL, undifferentiated

subtype (undifferentiated NBL) および年齢相当の分化・成熟を示さない NBL が含まれ、MYCN 増幅腫瘍と MYCN 非増幅腫瘍とに大別される。

MYCN 増幅腫瘍は、MYCN 増幅により、TrkA の発現低下による細胞分化の停止、細胞増殖の促進とアポトーシスの増加が起こる。細胞増殖の促進とアポトーシスの増加は、核分裂像や核崩壊像の増加をきたし、high MKI を呈する^{5) 10)}。DNA index は near-diploid を示す。UH 群 MYCN 増幅腫瘍における 5 年無病生存率は 25±5%、5 年生存率は 29±5% で、UH 群 MYCN 非増幅腫瘍 (5 年無病生存率 46±4%、5 年生存率は 57±4%) に比較し、予後不良である⁸⁾。

UH 群の約 2/3 は MYCN 非増幅腫瘍であり、組織学的に年齢相当の分化・成熟を示さない腫瘍であるが、生物学的特性は十分に解明されていない。TrkA 発現は高いものから低いものまでさまざまであるが、TrkA の発現が高くても組織学的には年齢相当の分化・成熟が認められない⁶⁾。最近、MYCN 非増幅腫瘍において unbalanced 11q LOH (unb 11qLOH) および 1p36LOH が独立した予後不良因子であることが報告された¹¹⁾。ただし unb 11q LOH を示す腫瘍は UH 群 MYCN 非増幅腫瘍の 40%程度にすぎず、この群における分子生物学的予後因子は未だ確定していない¹²⁾。

おわりに

神経芽腫群腫瘍は、腫瘍の持つさまざまな分子生物学的性格を現す表現型として、病理組織像を解析、評価できる最も優れたモデルである。FH 群と MYCN 遺伝子増幅 UH 群腫瘍については、組織像の意味する分子生物学的特徴がほぼ解明されたが、MYCN 遺伝子の増幅していない UH 群については、未だ不明である。最近、Genomic DNA profiling による新しい予後分類が提唱されているが¹³⁾、今後は、網羅的なゲノム解析に基づいた神経芽腫群腫瘍の分類に応じた、その表現型としての病理組織像の評価が課題となってくるであろう。

文献

- 1) Shimada, H., Ambros, I.M., Dehner, L.P., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer*, 86:364-372, 1999
- 2) Shimada, H., Ambros, I.M., Dehner, L.P., et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86:349-363, 1999
- 3) Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, et.al. Revision of International

- Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*, 98:2274-2281, 2003
- 4) Ambros, I.M., Zellner, A., Roald, B., et al. Role of ploidy chromosome 1p, and schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med*, 334:1505-1511, 1996
 - 5) Goto, S., Umehara, S., Gerbing, R.B., et al. Histopathology and MYCN status in peripheral neuroblastic tumors : a report from the Children' s Cancer Group. *Cancer*, 92:2699-2708, 2001
 - 6) Shimada, H., Nakagawa, A., Julius, P., et al. TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors. *Cancer*, 101:1873-1881, 2004
 - 7) Iwanaka, T., Yamamoto, K., Ogawa, Y., et al. Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 36:1633-1636, 2001
 - 8) 佐野秀樹, London WB, Cohn SL, et.al. 神経芽腫群腫瘍における MYCN 遺伝子検索と国際病理分類 (INPC) の予後予測効果 : 北米グループ スタディの経験 小児がん, 44:1-8, 2007
 - 9) 前田尚子、中川温子、瀧本哲也 他 神経節腫に分化したのち再増大をきたした stageIVA 乳児神経芽腫の1例 小児がん, 42 : 238-243, 2005
 - 10) Shimada, H., Stram, D.O., Chatten, J., et al. Identification of subsets of neuroblastoma combined histopathologic and N-myc analysis. *J Natl Cancer Inst*, 87:1470-1476, 1995
 - 11) Attiyeh, E.F., London, W.B., Mosse, Y.P., et al. Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma. *N Engl J Med*, 353: 2243-2253, 2005
 - 12) Berrebi, D., Peuchmaur, M., Okamoto, C., et al. Chromosomal Alterations (unb11pLOH and 1pLOH) and histologic changes in peripheral neuroblastic tumors. *Proceedings Advances in Neuroblastoma Research 2006*
 - 13) Tomioka, N, Oba S, Ohira M, et al. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene*, 27:441-449, 2008

小児腎腫瘍の診断の手引き

堀江 弘

千葉県こども病院病理、日本ウイルス腫瘍スタディグループ (JWiTS)

はじめに

小児期腎腫瘍の過半数は腎芽腫 nephroblastoma を含めた後腎芽細胞由来の腫瘍からなるが、発生学的に腎芽腫と異なるものと考えられているラブドイド腫瘍 rhabdoid tumor や腎明細胞肉腫 clear cell sarcoma、小児期に発生する特異的な分子遺伝学的背景を有する腎細胞癌などの占める比率もかなり多い。また、腎には神経芽腫 neuroblastoma、Ewing sarcoma family tumor など多彩な腫瘍がみられることから、施設診断と JWiTS 中央診断との間に 10% を超える乖離がみられている。また、治療に重要な意義を有する病期の判定においても不一致例がかなり多くみられている。今後、術前化学療法を先行させる症例が増加し、その治療効果の判定を目的とした生検例の増加も推測され、その診断基準の確立や診断精度の向上が必要になると思われる。また、ラブドイド腫瘍や富細胞性間葉芽腎腫 mesoblastic nephroma、小児腎細胞癌の一部などでは、特異なキメラ遺伝子を見るのが明らかとなっており、免疫組織化学的あるいは分子生物学的検索を実施し、精度の高い診断を心がけている。

1. 病理組織学的検索材料について

腎芽腫を主とする腎摘出検体の診断にあたっては最小限以下の様な部位よりの切り出し標本を観察して総合的に診断することが望ましい。

- i. 摘出腫瘍の最大断面を通る幅 1~2cm の切片。
- ii. 被膜の最も薄い部分から 1 切片。
- iii. 腎盂・腎杯、腎洞と腫瘍との関係が問題となる場合は、同部位から 1 切片。
- iv. 腎静脈横断面を含む 1 切片。
- v. 各摘出リンパ節から 1 切片。
- vi. 多中心性発生の場合は、それぞれの部位から 1 切片ずつ。
- vii. 腫瘍から十分離れた正常腎組織の皮質層を含む 1 切片。

2. 小児腎腫瘍の病理組織学的分類と診断における問題点

組織診断は米国 National Wilms Tumor Study Group (NWTSG)^{1,2)} あるいは Society of International Pediatric Oncology (SIOP)³⁾ の組織分類に準拠して作成された小児腫瘍カラーアトラス第 4 巻 小児腎腫瘍の組織分類⁴⁾ (表 1) に従うが、この組織分類は原則として化学療法や放射線治療が行われていない未治療検体に適用するものであり、何らかの治療後検体である場合には、後述する SIOP³⁾ (表 2) や COG⁵⁾ の分類

基準を用いて診断する。

組織学的病期判定においては腎洞浸潤の有無が重要である。腎洞 renal sinus は腎主要血管、腎盂・腎杯系を含む部位で、腎門部で周囲脂肪織と連続している。また腎洞内の腎皮質には被膜がみられないことから、腎腫瘍の腎外への浸潤経路として重要で十分な検索が必要である (図 1)。この部の脈管内浸潤を認める場合、病期 2 であると規定されていたが、腎洞部間質浸潤が明らかな場合も病期 2 とされている⁵⁾。

3. 腎芽腫の組織診断

1) 腎芽腫の亜分類

腎芽腫の基本的な組織像は腎の形成に関わる多分化能を有する未熟な中胚葉成分である後腎芽細胞 (metanephric blastemal cell)、尿細管様または糸球体様に分化した上皮性成分および横紋筋細胞などの間葉系成分からなる。これらの構成成分の多寡は個々の症例によって異なり、これらの腫瘍組織成分の優位性 (2/3 以上を占める) を考慮して、混合型、上皮型、間葉型、腎芽細胞優位型に亜分類されている。なお、NWTs 分類では腫瘍の病態 (予後) を専ら重視して、上記亜型の多くを占める退形成を伴わない腎芽腫を favorable histology, 退形成 (anaplasia) を伴う腎芽腫やラブリド腫瘍, 明細胞肉腫などを unfavorable histology とする分類も用いられている^{1,2)}。

後腎芽細胞は小型の密に増殖する細胞で、殆どの腎芽腫に認められるもので、腎芽腫に必須な成分とされる。細胞形態は通常円形、短紡錘形あるいは多角形で比較的均一である。均等に分布するやや粗いクロマチンを有し、小型の核小体をみることもある。細胞質は乏しく殆ど認められないが、顆粒状あるいは軽度好酸性に染まることもある。細胞境界は不鮮明で隣接する細胞が重積して増殖することもある。細胞分裂像は比較的多数認められる。上皮成分への分化を示す腫瘍細胞は未分化な花冠形成、様々な分化段階の尿細管や糸球体に類似する腺管、あるいは乳頭状構造などを示す。間葉系成分は比較的良く分化した組織成分であるが、かなり豊富な線維芽細胞や横紋筋細胞の増生や、平滑筋細胞への分化をみる。まれに脂肪組織、軟骨、骨、神経細胞、神経膠組織などをみることもある。

以下に各亜型の特徴を述べる。

a) 混合型 mixed type (通常型 common type)

腎芽腫の代表的な組織型で、後腎芽細胞、上皮成分、間葉系成分が色々の割合で混在して出現する腫瘍で、3 成分からなり、いずれの成分も 2/3 を超えないものをいう。3 成分からなるものを三相性、いずれかの 2 成分からなるものを二相性構造と称する。

b) 上皮型 epithelial type

腫瘍の大部分 (2/3 以上) が管状、索状の尿細管に類似した成分あるいは糸球体様構造からなるものである。尿細管様構造のみからなるものが多いが、尿細管と糸球体構造からなり正常腎を模倣するような像を示すものもある。

c) 間葉型 mesenchymal type

腫瘍組織の2/3以上を間葉系成分が占めるものを呼ぶ。未熟あるいは分化した間葉系成分が主体であるが、多様な分化を示す横紋筋成分の増生がしばしば認められる。腫瘍組織の一部には後腎芽細胞や上皮細胞成分が混在してみられる。

★胎児性横紋筋腫型腎芽腫 fetal rhabdomyomatous nephroblastoma (FRN)

腫瘍組織の2/3以上が成熟した横紋筋細胞からなる間葉型の腎芽腫の特殊型で、巨大な腫瘤を形成し肉眼的にも特徴的で、膨張性の発育を示すが、断面は灰白色、充実性で、ゴム様硬で粗い梁状あるいは小柱状構造が肉眼的に確認できる。通常腎芽腫に比較し発生年齢が1-2歳と低く、予後も良い。またしばしば同時または異時性に両側性に発生し、また、生物学的には増殖能は乏しいと思われるが、化学療法に抵抗性であるので、臨床上注意が必要である⁶⁾。

d) 後腎芽細胞優位型 blastemal predominance type

後腎芽細胞がその2/3以上を占めるもので、後腎芽細胞はびまん性 diffuse あるいは、結節性 nodular, 蛇行性 serpentine, 類基底細胞性 basaloid などの多様な増殖様式を示すことがある。

これらの増殖様式は混合型腎芽腫の一構成成分としてみられることもあるが、その際は腫瘍細胞相互の接着性を示すことが多い。しかし、diffuse blastemal pattern では後腎芽細胞がびまん性に増殖し、腫瘍細胞相互の接着性を欠くことが多い²⁾。また、しばしば非腫瘍性腎組織内や血管内に浸潤性に増殖することが特徴で、被膜形成がみられない。細胞分裂像や単細胞壊死、腫瘍組織の出血・壊死を伴うことも多い。また、腎外へ浸潤性に増殖し、病期が進行しているものが多い。しかし、先に述べた国際的な組織分類ではこの腫瘍細胞は化学療法に感受性があるとの観点から、一次的に切除された腫瘍に、これらの像がみられても予後不良群とは分類しない。ただし、化学療法後の切除腫瘍に viable な後腎芽細胞の増殖がみられた場合には、化学療法に抵抗性な腫瘍であるとし high risk 群腫瘍に分類している³⁾。

2) 退形成を伴う腎芽腫 Anaplastic nephroblastoma^{2,7)}

腎芽腫の一部あるいはびまん性に大型の強い核異型を伴う像がみられることがあり、これらは治療抵抗性の腫瘍細胞と考えられ、この像を伴う腎芽腫は unfavorable histology とされている。退形成の組織学的基準としては、①核の大きさが通常の腫瘍細胞の3倍以上となっている(単なる nuclear elongation は除く)。②核クロマチンの増量を認める。③多極性などの異型的な核分裂像をみるものとされている。これらの核の退形成像は後腎芽細胞、上皮、間葉のいずれの成分にも認められる。退形成は限局型退形成 focal anaplasia とびまん型退形成、diffuse anaplasia に分類される。限局型退形成は①原発腫瘍内に限局した退形成巣が単一ないし数箇所みられるもので、②転移巣や被膜周囲への浸潤巣あるいは血管内腫瘍組織に退形成認めないこと、③周囲の非退形成腫瘍組織部分の腫瘍細胞核に多形性やクロマチンの増量などから

なる” nuclear unrest” がみられないものである。びまん型退形成はびまん性あるいは多数の退形成巣がみられるもので、原発腫瘍内では限局性であっても、被膜外浸潤部や転移巣、血管内侵襲腫瘍細胞に退形成が存在するもの、あるいは周囲腫瘍組織に” nuclear unrest “がみられるものも含まれる。

3) 造腎組織遺残と腎芽腫症 Nephrogenic rests and nephroblastomatosis

造腎組織遺残 nephrogenic rests (NR) は生後の腎組織内に胎児性腎組織（造腎組織）が単発・巣状に遺残しているもので、多巣性ないしびまん性に認める場合は腎芽腫症と呼ばれ、腎芽腫の前駆病変であるとして注目されている病変である⁸⁾。生物学的には退縮傾向にある dormant なものや、腎芽腫成分に類似する active なものまでみられるとされている。NR は腎葉の周辺部にみられる辺葉造腎組織遺残 perilobar nephrogenic rests (PLNR) と皮質深層、髄質など腎葉内部にみられる葉内造腎組織遺残 intralobar nephrogenic rests (ILNR)、さらに PLNR と ILNR が同一腎にみられる合併腎芽腫症 combined nephroblastomatosis、腎全体に NR を認める汎（葉）腎芽腫症 panlobar nephroblastomatosis に分けられる²⁾。

4) 嚢胞性部分的分化型腎芽腫および嚢胞性腎腫

Cystic partially differentiated Nephroblastoma (CPDN) and cystic nephroma (CN)

嚢胞形成を伴う腎芽腫、嚢胞性部分的分化型腎芽腫、嚢胞性腎腫は嚢胞形成を示す一連の腫瘍性病変として位置づけられているが、腎芽腫の嚢胞性部分は腫瘍の壊死によって形成されたもので、悪性腫瘍性病変であるが、他の2病変は生物学的には良性である。

①CPDN は2歳以下にみられ、多胞性で、被膜を有し、腎組織との境界は明瞭である。組織学的に嚢胞壁は異型性を示さない一層の扁平～立方上皮に被覆され、嚢胞間の間質に後腎芽細胞や未熟な横紋筋組織がみられる。他臓器への浸潤転移の報告はなく良性病変と考えられている。

②CN はCPDN より年長児にみられ、片側・孤立性で大小の嚢胞から成り、充実性部分はほとんど無い。組織学的には嚢胞間間質には後腎芽組織はみられず、嚢胞内面は異型性の乏しい上皮で被覆されており良性病変である。

4. 後腎由来腫瘍 Metanephric tumor

後腎由来腫瘍は、後腎芽組織より発生すると考えられているが、組織学的には腎芽腫と明らかに異なる。臨床的に良性病変と考えられている。組織学的には被膜形成はみられず、正常腎組織を巻き込み増生する上皮成分あるいは線維性組織からなるが、細胞異型は乏しい。上皮成分の増生のみからなるものは後腎腺腫 (metanephric adenoma)、間質のみからなるものは後腎間質腫瘍 (metanephric stromal tumor)、両成分を含むものは後腎腺線維腫 (metanephric adenofibroma) と呼ばれる。後腎腺腫は、40-50歳の女性にみられ小児では稀で、後腎間質腫瘍は乳幼児期に多く見られる。