

Table 1. Summary of 4 neuroblastoma cases with amplified *MYCN* and favorable histology

| Case | Age (months/sex) | Primary site | Clinical stage | Histology/cytology | | | MYCN protein | Follow up (months) |
|------|------------------|--------------|----------------|--------------------|-----|-------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | | | Subtype | MKI | Large cell/prominent nucleoli | | |
| 1 | 6/female | Adrenal | 1 | Poorly diff. | Low | No/no | Negative | Alive (91) |
| 2 | 9/male | Adrenal | 3 | Poorly diff. | Low | No/no | Negative ^a | Alive (26) |
| 3 | 13/male | Adrenal | 4 | Poorly diff. | Low | No/no | Negative | Dead (8) |
| 4 | 13/male | Adrenal | 4 | Poorly diff. | Low | No/no | Negative | Alive (19) |

Age indicates months at diagnosis; follow up, months after diagnosis; clinical stage, according to the International Neuroblastoma Staging System; poorly diff., poorly differentiated neuroblastoma; MKI, mitosis-karyorrhexis index; large cell, large cell type neuroblastoma; MYCN protein, detected by immunohistochemistry.

^aFew (<1%) tumor cells showed positive nuclear staining.

Table 2. *MYCN*-amplified and favorable histology neuroblastoma in the literature^a

| Age (months) | Stage | Histology (MKI) | Follow up (months) | Author |
|--------------|-----------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 15 | Localized | NBL, poorly diff. | Alive (66+) ^b | Cohn and colleagues [13] |
| 16 | Localized | NBL, poorly diff. | Alive (68+) ^b | |
| 46 | Localized | GNB | Alive (38) | |
| 7 | I | NBL | Alive (36) ^c | Goto and colleagues [14] |
| <12 | III | NBL | Alive | |
| <12 | IV | NBL | Alive | |
| <12 | IV | NBL | Dead | |
| 12~18 | IV | NBL | Alive | |
| 12~18 | III | NBL | Dead | |
| 12~18 | IV | NBL | Dead | |
| 12~18 | IV | NBL | Dead | |
| 0.1 | IVS | NBL | Alive | Shimada and colleagues [15] |
| 8.7 | IV | NBL | Dead | |
| 12.2 | II | NBL | Alive (76) | George and colleagues [16] |
| 0.24 | 3 | NBL, poorly diff. (low) | Alive (6) | |
| 2.4 | 3 | NBL, poorly diff. (low) | Alive (8) | |
| 3.6 | 3 | NBL, poorly diff. (low) | Alive (17) | |
| 15.6 | 2 | NBL, poorly diff. (intermed.) | Alive (17) | |
| 36 | 4 | NBL, diff. (low) | Alive (6) | Fabbretti and colleagues [17] |
| 43 | I | GNB | Alive (17) | |
| 48 | II | GNB | Alive (16) | |
| 9 | 2b | NBL | Dead (10) | Perez and colleagues [18] |
| 7 | 1 | NBL | Alive (17) | |
| 0.16 | 1 | NBL | Alive (72) | Alvarado and colleagues [19] |
| 4 | A | NBL | Alive (53+) | |
| 4 | A | NBL | Alive (59+) | |
| 8 | A | NBL | Alive (36+) | |

Age indicates months at diagnosis; follow up, months after diagnosis; stage, I-IV and IVS, according to Evans' clinical staging; 2-4, according to the International Neuroblastoma Staging System; A, according to the Pediatric Oncology Group grading system; MKI, mitosis-karyorrhexis index; NBL, neuroblastoma; GNB, ganglioneuroblastoma; poorly diff., poorly differentiated subtype; diff., differentiating subtype; Intermed., intermediate.

^aSchneiderman and colleagues [20] also reported 6 cases of *MYCN*-amplified and favorable histology tumor in favorable stage (A, B, or D). They were included in the reports of Cohn and colleagues [13] and Alvarado and colleagues [19].

^bThese 2 cases were also included in the report by Alvarado and colleagues [19].

^cThis patient experienced tumor progression but was alive at the time of last follow up.

cell type, and prominent nucleoli were not detected in the nuclei of the neuroblastic cells in those cases (Fig. 2).

Immunohistochemically, 3 *MYCN*-A&FH tumors were completely negative for MYCN protein (Fig. 3A), and only a few (<1%) tumor cells in case 2 showed nuclear staining. All negative controls (*MYCN*-nA&FH tumors, *MYCN*-nA&UH tumors, and *MYCN*-A&FH

without primary antibody) showed negative staining (Fig. 3B,C), and positive controls (*MYCN*-A&UH tumors) demonstrated positive nuclear staining for MYCN protein (Fig. 3D). As shown in Figure 4, *MYCN* mRNA was not detected by RT-PCR in the tumor of case 1 with appropriate positive controls (*MYCN*-amplified tumor sample and cell line, SK-N-BE [2], both expressing

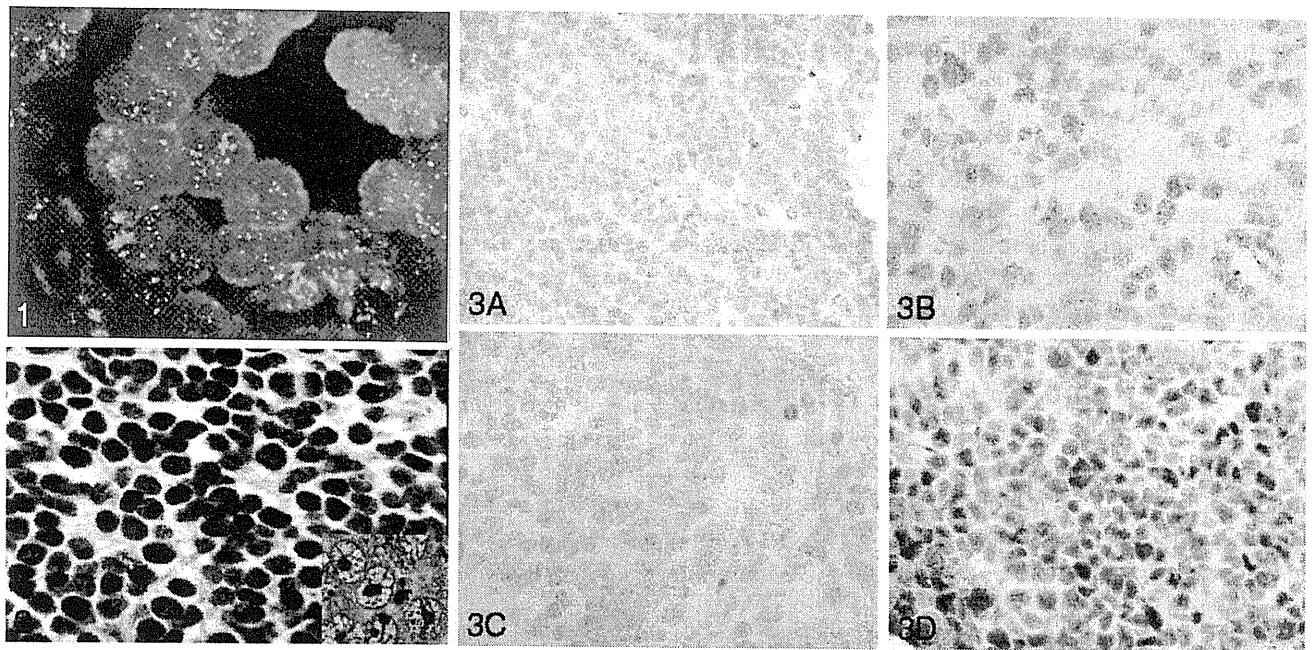


Figure 1. Double staining with *MYCN* probe (orange) and chromosome 2p telomere probe (green). Note numerous orange signals of *MYCN* compared with 2 or 3 green signals of chromosome 2p detected in the individual nuclei of *MYCN*-amplified and favorable histology tumor (case 4, fluorescence in situ hybridization, $\times 1000$).

Figure 2. *MYCN*-amplified and favorable histology tumor showing an appearance of neuroblastoma, poorly differentiated subtype with a low mitosis-karyorrhexis index diagnosed at 6 months of age (case 1, hematoxylin and eosin stain [H&E], $\times 1000$). Inset: Typical morphology of large-cell neuroblastoma with prominent nucleoli in an *MYCN*-amplified and unfavorable histology tumor (case from our file, H&E, $\times 1000$).

Figure 3. Immunohistochemical staining for *MYCN* protein ($\times 1000$). **A.** *MYCN*-amplified and favorable histology tumor from case 1 showing no detectable *MYCN* protein. **B.** Negative controls of *MYCN*-nonamplified and favorable histology tumor and *MYCN*-nonamplified and unfavorable histology tumor. **C.** **D.** Positive control of *MYCN*-amplified and unfavorable histology tumor showing nuclear staining.

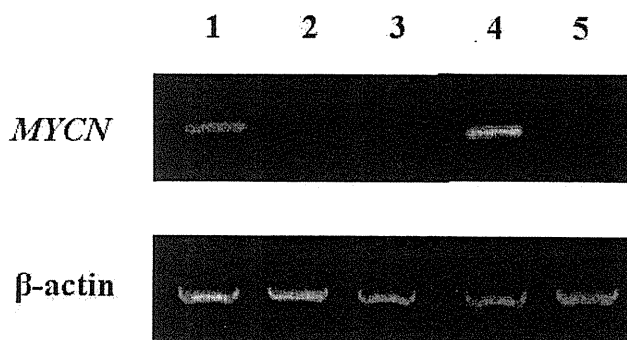


Figure 4. Reverse transcriptase polymerase chain reaction detection of *MYCN* mRNA expression. Lane 1: Positive control, *MYCN*-amplified tumor expressing mRNA. Lane 2: Negative control, *MYCN*-nonamplified tumor expressing no mRNA. Lane 3: *MYCN*-amplified and favorable histology tumor (case 1) expressing no mRNA. Lane 4: Positive control, SK-N-BE(2) (*MYCN*-amplified neuroblastoma cell line) expressing mRNA. Lane 5: Negative control, LA-N-6 (*MYCN*-nonamplified cell line) expressing no mRNA. Cell lines SK-N-BE(2) and LA-N-6 were kindly provided by Dr C.P. Reynolds (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA).

MYCN protein detectable by immunohistochemistry) and negative controls (*MYCN* nonamplified tumor sample and cell line, LA-N-6, both expressing no *MYCN* protein detectable by immunohistochemistry).

DISCUSSION

MYCN amplification is a well-established molecular indicator for predicting aggressive clinical behavior of NTs [9,10]. *MYCN*-amplified tumors are usually classified into the UH group, according to the INPC. *MYCN* amplification followed by excess *MYCN* protein expression with subsequent myc-max heterodimer formation in the neuroblastoma cells is considered to be a powerful driving force for preventing cellular differentiation and increasing cellular proliferation (mitosis) and cellular death (karyorrhexis due to DNA instability) [11,12]. Four cases reported here, however, demonstrated a discordant genotype-phenotype relationship. Their tumors had *MYCN* amplification but were classified into the FH group.

Further study demonstrated that *MYCN* protein was not detected immunohistochemically in our cases. Interpretation of *MYCN* protein expression by immunohistochemistry requires caution, especially in our 4 tumor samples, which were evaluated as negative. We repeated staining on those tumors and confirmed the results with appropriate positive and negative controls. We also had a chance to perform RT-PCR in 1 case, and no *MYCN* mRNA was detected in the tumor. Cohn and colleagues [13] described similar results of lower or no *MYCN* protein expression in 2 *MYCN*-A&FH tumors from their

series of 6 cases of *MYCN*-amplified and localized PNTs. One tumor showed a heterogeneous staining pattern by immunohistochemistry, a significantly low expression level by Western blot, and a low expression level of *MYCN* mRNA by Northern blot, and the other showed negative staining immunohistochemically.

To our knowledge, a total of 31 cases of *MYCN*-A&FH neuroblastoma have been reported in detail: 4 cases included in this report and summarized in Table 1 and 27 cases in the literature summarized in Table 2 [13–19]. Schneiderman and colleagues also reported 6 cases of FH&*MYCN*-amplified tumors from the Pediatric Oncology Group Study [20]. Although they did not mention detailed information of those cases, many of them seemed to be included in the report by Cohn and colleagues [13] and Alvarado and colleagues [19]. Incidence of the *MYCN*-A&FH tumors in our series (4/63, 6%) was considerably higher than that of the large series (~1%) [12,14]. This was partly because our institutions (Aichi Medical University and the National Center for Child Health and Development) were offering reference diagnostic services for problematic/unusual cases locally and nationally.

Those 31 patients with *MYCN*-A&FH tumors were diagnosed between age 0.1 and 48 months. The majority (27/31, 87%) were less than 18 months of age. Although follow-up periods of the patients varied, all patients except 2 (20/22, 91%) were alive with localized/nonmetastatic (stage 1, 2, 3) or stage 4S disease. As suggested by Cohn and colleagues [13] and George and colleagues [16], *MYCN*-amplified FH tumors, especially when diagnosed as a localized disease without distant metastasis, would not portend an adverse outcome of the patients. In their report, Schneiderman and colleagues [20] described a relatively low 7-year event-free survival of 50% ± 20% but a higher 7-year overall survival of 83% ± 15% for the patients with FH&*MYCN*-A tumor in favorable stage (A, B, or D). They also suggested that diploid pattern could be a factor for indicating a poor prognosis of children with *MYCN*-amplified, favorable-stage neuroblastomas. Each of our 4 cases, including 3 survivors, with *MYCN*-A&FH tumor in different clinical stages had a diploid pattern. However, 5 of 9 (56%) patients with stage 4 disease died with *MYCN*-A&FH PNTs (Tables 1 and 2).

Several reports describe a significance of prominent nucleoli in *MYCN*-amplified neuroblastomas [3–6]. Thorner and colleagues [5] pointed out that tumors with macronucleoli were reported as a sign of *MYCN* amplification with a high specificity and a low sensitivity. Sano and colleagues presented a paper at the Advances of Neuroblastoma Research Meeting in 2006 and reported a total of 20 cases of *MYCN*-A&FH neuroblastoma (unpublished results). They distinguished 2 prognostic groups: 1 was composed of conventional FH neuroblastomas (16 cases with 81% 5-year event-free survival and 87% 5-year overall survival), and the other was composed of neuroblastomas of large cell type with prominent nucleoli (4 cases, all died within 13 months from

diagnosis). All 4 cases in our series did not have prominent nucleoli and were classified in the conventional FH neuroblastoma group.

We report 4 neuroblastoma cases with amplified *MYCN* and conventional FH, according to the INPC. This is a unique category by combination of unfavorable and favorable prognostic indicators, and 3 of 4 patients in our series are alive and well after high-dose therapy and autologous stem cell rescue. It is speculated that a lack of excess *MYCN* protein expression despite gene amplification could cause the genotype-phenotype discordance in this rare subset of PTNs. Molecular/genomic alterations other than nonexpression of amplified *MYCN* may also explain the tumors' clinical behavior in our cases. Genome-wide expression analysis would be of interest in this neuroblastoma subtype.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Hiroyuki Shimada (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA) and Dr Hideki Sano (Fukushima Medical University, Fukushima, Japan) for their critical review of the manuscript. We also thank Ms Shino Itoh and Ms Hiromi Ono for their technical assistance.

REFERENCES

1. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999;86:349–363.
2. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003;98:2274–2281.
3. Kobayashi C, Monforte-Munoz HL, Gerbing RB, et al. Enlarged and prominent nucleoli may be indicative of *MYCN* amplification. *Cancer* 2005;103:174–180.
4. Tornoczky T, Kalman E, Kajtar P, et al. Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer* 2004;100:390–397.
5. Thorner PS, Ho M, Chilton-McNeill S, Zielenska M. Use of chromogenic in situ hybridization to identify *MYCN* gene copy number in neuroblastoma using routine tissue sections. *Am J Surg Pathol* 2006;30:635–642.
6. Tornoczky T, Semjen D, Shimada H, et al. Pathology of peripheral neuroblastic tumors: significance of prominent nucleoli in undifferentiated/poorly differentiated neuroblastoma. *Pathol Oncol Res* 2007;13:269–275.
7. Papachristou DJ, Goodman MA, Cieply K, et al. Comparison of allelic losses in chondroblastoma and primary chondrosarcoma of bone and correlation with fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum Pathol* 2006;37:890–898.
8. Gilbert J, Norris MD, Haber M, et al. Determination of *N-myc* gene amplification by differential polymerase chain reaction. *Mol Cell Probes* 1993;7:227–234.
9. Cohn SL, Tweddle DA. *MYCN* amplification remains prognostically strong 20 years after its "clinical debut." *Eur J Cancer* 2004;40:2639–2642.
10. Tonini GP, Boni L, Pession A, et al. *MYCN* oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children. *J Clin Oncol* 1997;15:85–93.

-
11. Wenzel A, Czieplunch C, Hamann U, et al. The N-Myc oncoprotein is associated in vivo with the phosphoprotein Max(p20/22) in human neuroblastoma cells. *EMBO J* 1991;10:3703–3712.
 12. Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al. Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1470–1476.
 13. Cohn SL, Look AT, Joshi VV, et al. Lack of correlation of *N-myc* gene amplification with prognosis in localized neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer Res* 1995;55:721–726.
 14. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, et al. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and *MYCN* status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92:2669–2708.
 15. Shimada H, Nakagawa A, Peters J, et al. Trk A expression in peripheral neuroblastic tumors: prognostic significance and biological relevance. *Cancer* 2004;101:1873–1881.
 16. George RE, Variend C, Cullinane SJ, et al. Relationship between histological features, *MYCN* amplification, and prognosis: a UKCCSG Study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:169–176.
 17. Fabbretti G, Valenti C, Loda M, et al. *N-myc* gene amplification/expression in localized stroma-rich neuroblastoma (ganglioneuroblastoma). *Hum Pathol* 1993;24:294–297.
 18. 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 report. *J Clin Oncol* 2000;18:18–26.
 19. 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.
 20. Schneiderman J, London WB, Brodeur GM, et al. Clinical significance of *MYCN* amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:913–918.

はじめに

Myc 遺伝子産物は DNA に結合する蛋白で、正常では転写因子として働いている。Myc は癌遺伝子としてもよく知られており、Myc family の中でも、*c-myc*、*N-myc*、*L-myc* の3種類はヒトのさまざまな悪性腫瘍の発生に重要な役割を果たしている。Myc family 遺伝子に関しては、1980年代より多くの研究がなされ、その機能や発現調節のメカニズムが徐々に解明されてきている。以下、Myc 遺伝子とその合成蛋白、機能について述べたい。

I. 歴史

Myc family 遺伝子は、1978年ニワトリに骨髓細胞腫瘍を起こすウイルス MC29 avian leukemia virus の発癌遺伝子 *v-myc* として発見された¹⁾。次いでヒトの保有する *myc* 遺伝子としてはじめて、*v-myc* のヒト型ホモログ *c-myc* が同定された²⁾。その後非常に多くの癌で *c-myc* 遺伝子異常(過剰発現、変異、転座、分解異常)が報告され、Burkitt リンパ腫における染色体転座による *c-myc* 遺伝子の活性化も報告された。次いで、ヒト神経芽腫の25%に増幅がみられる *N-myc*^{3,4)}、肺小細胞癌において増幅がみられる *L-myc*⁵⁾ が *c-myc* 関連遺伝子として同定された。その他、哺乳類に存在する *myc* 遺伝子として *S-myc*、*B-myc* 等も同定されている。興味深いことにこれら2つの遺伝子は、上記の3遺伝子と異なり細胞の増殖抑制や細胞の腫瘍化を阻害する等の働きがあるとされるが^{6~8)}、詳細はいまだ不明である。

II. 分子構造

Myc family の主要な3種類の遺伝子 *c-myc*、*N-myc*、*L-myc* はいずれも3つのエクソンからなり、通常エクソン2、3のみが蛋白をコードし、約450アミノ酸残基からなる分子量約65,000のMyc蛋白が合成される。*c-myc*、*N-myc*、*L-myc* のアミノ酸配列を比較するといくつかの相同性の強い領域が存在し、その遺伝子産物も相同の性質をもつことが予想される⁹⁾。Myc蛋白はbHLH転写因子familyのうちの一つであり、bHLH転写因子としては、他にMaxやMad等が知られている(図1)。これらの転写因子は、C末端にロイシン・ジッパー構造が存在し、それに隣接する領域には α ヘリックス・ループ・ α ヘリックス構造(bHLH-Zip)が存在するという共通した三次元構造を有する。これらbHLH転写因子familyは、ホモダイマーや、他の構成員とのヘテロダイマーを形成することで、標的遺伝子に結合して転写を調節する。また、N末端には転写活性化ドメインがあり、その中に転写調節機能を担うMycボックス1、2と呼ばれる領域がある¹⁰⁾。Mycボックス1にはリン酸化を受けるサイトがあり、Burkittリンパ腫ではその周辺を切断点とする転座がみられる。Mycボックス2はアポトーシス誘導やトランスフォーミング等Myc蛋白の全機能に必須であることが知られており、クロマチンリモデリングに重要なTRRAP(ヒストンアセチル化酵素複合体の成分)、TIP48/49分子(ATP分解性のヘリカーゼ活性を有する)と結合する。

III. 機能

Myc蛋白は、転写活性を増強する働きをもつMaxとヘテロダイマーを形成することで機能的な複合体となり、標的遺伝子群のプロモーターにある特異的配列に結合して転写を促進すると考えられている

*国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科

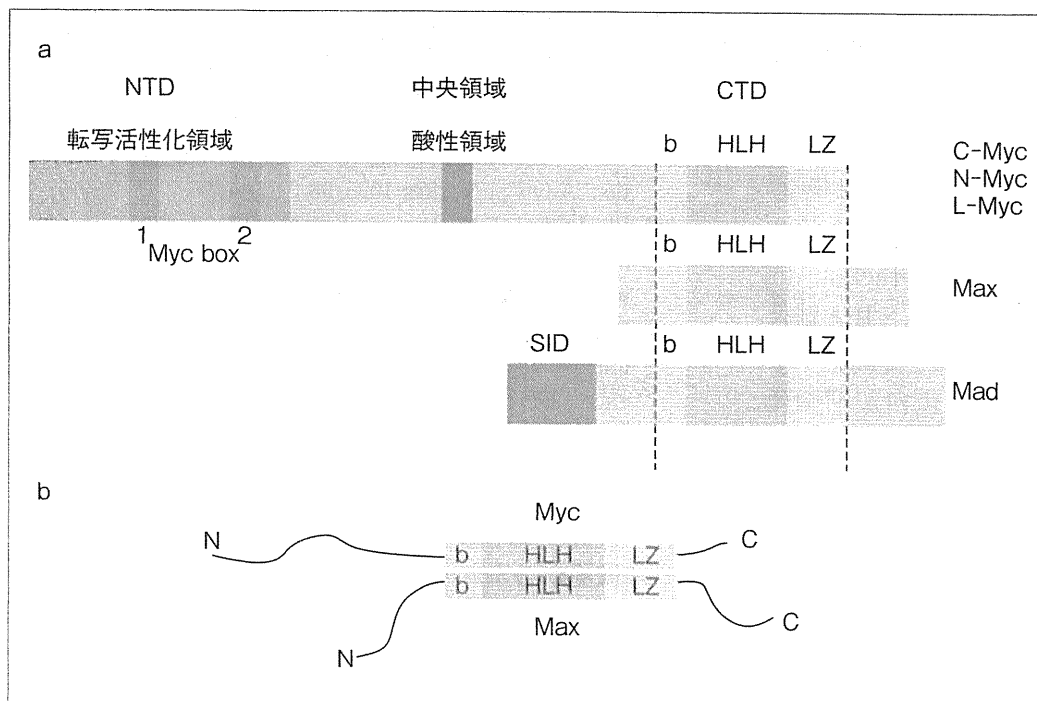


図1 a: MycおよびMax, Madのドメイン構造, b: Myc Max複合体
b: DNA結合領域, HLH: ヘリックス-スループ-ヘリックス, LZ: ロイシンジッパー, CTD: C terminal domain, NTD: N terminal domain.

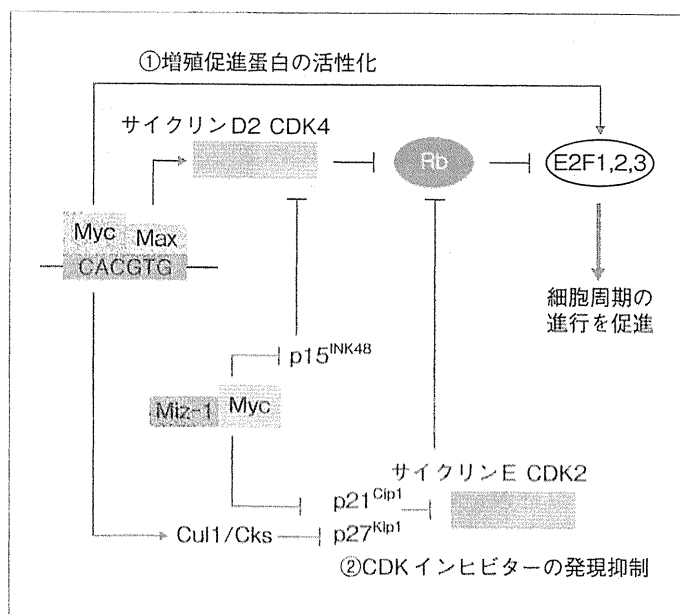


図2 細胞周期におけるMycの機能

(図1b)¹¹⁾. このMyc-Max複合体が結合するDNAの特異的なヌクレオチド配列としては、BlackwellらによりCACGTGが基本配列であるとされ¹²⁾, 後にKandilらによりさらに詳しくGACCACGTGGTCが認識配列であると報告された¹³⁾. リン酸化によるMyc蛋白の調節については、まだ一定した見解はないものの、Myc蛋白のNTDとCTDにあるリン酸化部位がガゼイン・キナーゼIIによりリン酸化されるこ

とによりMyc-Max複合体のDNA結合能が上昇することが知られている¹⁴⁾. 一方で、glycogen synthase kinase (GSK)によりリン酸化されるとMycの分解が促進され、細胞周期の進行は抑制される¹⁵⁾. また、Myc-Max複合体の結合するヌクレオチド配列の中央にあたるCGがメチル化を受けるとMyc-Max複合体が結合できなくなることから、DNAのメチル化も細胞増殖の制御に関与していると考えられている¹⁴⁾. 図2に示すように、Myc-Max複合体は、細胞周期の進行に関わる多くの正や負の調節蛋白の作用を調節している. 細胞周期において、サイクリンD/CDK4やサイクリンE/CDK2は増殖促進蛋白として働き、これらの蛋白はRbのリン酸化を抑制する. Rbがリン酸化されることでRbの機能であるE2F転写因子の抑制能が阻害され、E2FによるDNA合成酵素の活性化が誘導されて細胞の増殖が促進される. つまりMyc-Max複合体は、これら細胞促進蛋白を合成するサイクリンD2やCDK4遺伝子発現を促進したり、CDK阻害蛋白であるp27^{Kip1}を分解する働きを持つCul1やCksの発現を誘導することで、細胞周期を押し進めている. その他、Rbによって負に調節されている転写因子E2F1, 2, 3の遺伝子発現を誘導する働きももっている. さらに、MycはMiz1やSp1と結合しそれらの転写活性化能を抑制する. つまりMiz1の転写活性が阻害され、その結果CDK阻害蛋白であるp21^{Cip1}やp27^{Kip1}, p15^{INK4B}の発現が阻害されることで細胞の増

殖が促進されると考えられている^{16,17)}。

Mycに拮抗してMaxとヘテロダイマーを形成する結合因子として、Mad1, Mx1, Mad3, Mad4等のMad family 蛋白¹⁸⁾や、それらとは構造の異なるMnt¹⁹⁾等が知られているが、Myc-Max複合体が転写を促進する作用をするのに対し、Mad-Max複合体やMnt-Max複合体は、NTDにあるSin3 interaction domain (SID)を介してco-repressor mSin3A・Bと結合することにより^{18,20~22)}、標的遺伝子の転写を抑制すると考えられている。また、myc family 蛋白が細胞死(アポトーシス)に重要な役割を担っているという報告もみられる²²⁾。

臨床応用として、myc 遺伝子の発現の程度と悪性度および予後との関連が重要であるが、詳しくは診断編で述べる。

文 献

- 1) Sheiness, D., Fanshier, L., Bishop, J.M. : Identification of nucleotide sequences which may encode the oncogenic capacity of avian retrovirus MC29. *J Virol* 1978, **28** : 600-610
- 2) Vennstrom, B., Sheiness, D., Zabielski, J. et al. : Isolation and characterization of c-myc, a cellular homolog of the oncogene (v-myc) of avian myelocytomatosis virus strain 29. *J Virol* 1982, **42** : 773-779
- 3) Schwab, M., Alitalo, K., Klempnauer, K.H. et al. : Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature* 1983, **305** : 245-248
- 4) Kohl, N.E., Kanda, N., Schreck, R.R. et al. : Transposition and amplification of oncogene-related sequences in human neuroblastomas. *Cell* 1983, **35** : 359-367
- 5) Nau, M.M., Brooks, B.J., Battey, J. et al. : L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer. *Nature* 1985, **318** : 69-73
- 6) Resar, L.M., Dolde, C., Barrett, J.F. et al. : B-myc inhibits neoplastic transformation and transcriptional activation by c-myc. *Mol Cell Biol* 1993, **13** : 1130-1136
- 7) Sugiyama, A., Kume, A., Nemoto, K. et al. : Isolation and characterization of s-myc, a member of the rat myc gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, **86** : 9144-9148
- 8) Asai, A., Miyagi, Y., Sugiyama, A. et al. : The s-Myc protein having the ability to induce apoptosis is selectively expressed in rat embryo chondrocytes. *Oncogene* 1994, **9** : 2345-2352

- 9) DePinho, R.A., Legouy, E., Feldman, L.B. et al. : Structure and expression of the murine N-myc gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, **83** : 1827-1831
- 10) Henriksson, M., Luscher, B. : Proteins of the Myc network : essential regulators of cell growth and differentiation. *Adv Cancer Res* 1996, **68** : 109-182
- 11) Blackwood, E.M., Eisenman, R.N. : Max a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with Myc. *Science* 1991, **251** : 1211-1217
- 12) Blackwell, T.K., Kretzner, L., Blackwood, E.M. et al. : Sequence-specific DNA binding by the c-Myc protein. *Science* 1990, **250** : 1149-1151
- 13) Halazonetis, T.D., Kandil, A.N. : Determination of the c-MYC DNA-binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88** : 6162-6166
- 14) Prendergast, G.C., Lawe, D., Ziff, E.B. : Association of Myn, the murine homolog of max, with c-Myc stimulates methylation-sensitive DNA binding and ras cotransformation. *Cell* 1991, **65** : 395-407
- 15) Yeh, E., Cunningham, M., Arnold, H. et al. : A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nat Cell Biol* 2004, **6** : 308-318
- 16) Staller, P., Peukert, K., Kiermaier, A. et al. : Repression of p15INK4b expression by Myc through association with Miz-1. *Nat Cell Biol* 2001, **3** : 392-399
- 17) Pelengaris, S., Khan, M. : The many faces of c-MYC. *Arch Biochem Biophys* 2003, **416** : 129-136
- 18) Ayer, D.E., Kretzner, L., Eisenman, R.N. : Mad : a heterodimeric partner for Max that antagonizes Myc transcriptional activity. *Cell* 1993, **72** : 211-222
- 19) Hurlin, P.J., Queva, C., Eisenman, R.N. : Mnt, a novel Max-interacting protein is coexpressed with Myc in proliferating cells and mediates repression at Myc binding sites. *Genes Dev* 1997, **11** : 44-58
- 20) Alland, L., Muhle, R., Hou, H. Jr. et al. : Role for N-CoR and histone deacetylase in Sin3-mediated transcriptional repression. *Nature* 1997, **387** : 49-55
- 21) Hassig, C.A., Fleischer, T.C., Billin, A.N. et al. : Histone deacetylase activity is required for full transcriptional repression by mSin3A. *Cell* 1997, **89** : 341-347
- 22) Harrington, E.A., Bennett, M.R., Fanidi, A. et al. : c-Myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines. *EMBO J* 1994, **13** : 3286-3295
- 23) Weinberg, R.A. (武藤 誠, 青木正博訳) : *The Biology of Cancer 癌の生物学*, 南江堂, 東京, 2008
- 24) 山本 雅, 仙波憲太郎 : *キーワードで理解するシグナル伝達イラストマップ*, 羊土社, 東京, 2004

はじめに

Myc family 遺伝子は原癌遺伝子 proto-oncogene の一つであり、神経芽腫や網膜芽腫、横紋筋肉腫、肺小細胞癌での N-myc 増幅や、肺小細胞癌での L-myc、腎癌での c-myc の過剰発現、また Burkitt リンパ腫での染色体転座による c-myc 遺伝子の活性化等が報告されている。原癌遺伝子が癌遺伝子に変わる遺伝的アクセシビリティとして、コード領域中の欠失または点変異、遺伝子増幅、染色体転座、あるいはレトロウイルスの働く遺伝子因子の挿入等があげられる。以下、Myc family 遺伝子の関与している代表的な疾患について述べていく。

I. 神経芽腫

神経芽腫は、10万人に1人の割合で発症する神経堤細胞由来の小児腫瘍である。発症年齢と腫瘍組織の分化度が予後と密接に関連することがわかっており、現在、病理診断においては、強力な予後予測因子となる International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC: 国際神経芽腫分類) が用いられている。神経芽腫の悪性度を規定する遺伝子変化として、N-myc の増幅、1番染色体短腕 1p や 11番染色体短腕 11q の欠失、DNA ploidy (倍数性)、high-affinity nerve growth factor receptor (TrkA) や Ha-ras の高発現等がよく知られている。一般に、本腫瘍の約25%に N-myc の増幅がみられるが、Ⅲ期・Ⅳ期の進行期では約40~50%と高頻度に増幅が認められる。増幅の程度は数倍~200倍と多様であるが、N-myc 増幅により細胞増殖とアポトーシスの促進が起こり、交感神経・副腎系の分化に関わるとされている TrkA の発現が低下し、細胞分化が停止すると考えられている。したがっ

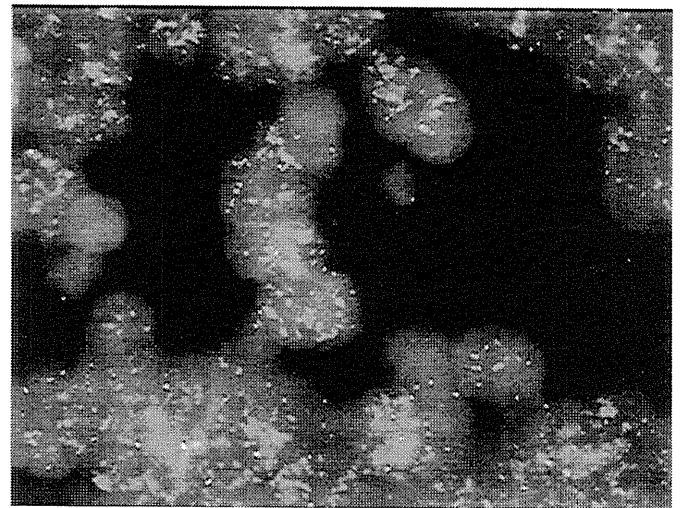


図1 神経芽腫における N-myc 増幅 Green: N-myc, Orange: CEP2 (2番染色体のセントロメア)。

て N-myc 増殖腫瘍には年齢相当の分化・成熟がみられず、mitosis-karyorrhexis index (MKI) が高いという特徴的な組織像を呈する^{1,2)}。

神経芽腫における N-myc の増幅は1番染色体短腕 1p の異常 (部分欠失, 不均衡型転座, 均衡型転座) だけでなく、17番染色体長腕 (17q) の異常とも関係しており、17q21-qter gain は1歳以上の症例や stage IV の進行した症例に高頻度に認められ、単独で有力な予後因子となる³⁾。さらに、N-myc の増幅と DNA ploidy にも関係があり、N-myc 増幅は2倍体腫瘍か低4倍体腫瘍で認められるが、近3倍体腫瘍と高2倍体腫瘍ではみられない^{4,5)}。また N-myc 増幅がない腫瘍においては、N-myc 遺伝子の発現度は神経芽腫の予後因子とはなりえないという報告⁵⁾がある一方で、N-myc 標的遺伝子の高発現や、交感神経細胞への分化に関与する遺伝子の低発現は、高リスク群だけでなく低リスクまたは中リスクと考えられる神経芽腫においても再発や死亡を予測するという報告もある⁶⁾。N-myc の増幅は治療の層別化に用いられる重要な予後因子であり、捺印標本またはパラフィン切片を用いた fluorescence in situ hybridization (FISH) により検索が行われる (図1)。

*国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科

II. Burkittリンパ腫

Burkittリンパ腫は小児リンパ腫の30~50%を占め、特徴的な染色体転座として、t(8:14)(q24;q32), t(2:8)(p12;q24), t(8:22)(q24;q21)が知られている。いずれも8q24に座位している*c-myc*遺伝子と免疫グロブリン遺伝子とが近接することによって*c-myc*遺伝子の発現が免疫グロブリン遺伝子エンハンサーの支配下に置かれ、*c-myc*の発現が著しく亢進し、Bリンパ球の腫瘍化が生じる^{7,8)}。組織像や免疫組織化学染色の結果だけではBurkittリンパ腫とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)との鑑別が困難な症例があり、WHO分類第4版(2008年)では“B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphoma (i-DLBCL/BL)”という項目が追加された。Burkittリンパ腫とDLBCLの鑑別には、*c-myc*標的遺伝子をはじめとする遺伝子発現プロファイリングが有用であるとされるが、Burkitt型の遺伝子プロファイルは典型的なDLBCLと診断された8症例にも認められている^{9,10)}。典型的なDLBCLの組織像を示す症例の5~10%に*c-myc*転座が認められ、*c-myc*転座は中枢神経再発や予後不良因子となる¹¹⁾。

III. 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は、小児において年間100万人に約4.3人の頻度で発生する胎児性間葉細胞由来の腫瘍である。現在、小児ではInternational Classification of Rhabdomyosarcoma(ICR)分類、CAP(The collage of American Pathologists) Protocol分類がリスク分類として用いられている。ICR/CAP Protocol分類によりembryonal histologyとalveolar histologyの2グループに分けられ、前者にブドウ状胎児型、紡錘細胞胎児型、胎児型not otherwise specified(NOS)が含まれ、後者は胞巣型と未分化肉腫とが含まれる。横紋筋肉腫にみられる遺伝子異常として、胞巣型では*PAX3-FKHR*、*PAX7-FKHR*キメラ(融合)遺伝子、胎児型では11p15の異常がよく知られているが、*N-myc*増幅も胞巣型横紋筋肉腫で認められることが報告されている^{12~14)}。最近では胎児型横紋筋肉腫にも*N-myc*の

低コピー増幅はみられるが、胞巣型横紋筋肉腫のみで*N-myc*増幅と*N-myc*発現に相関を認めると報告されており¹⁵⁾、*N-myc*増幅や発現は横紋筋肉腫の予後不良因子と考えられている。

IV. 肺 癌

肺癌に関連する遺伝子として、*p16*や*p53*、*RB*等の癌抑制遺伝子、*K-ras*や*erb-2*、*bcl2*等の癌遺伝子が知られているが、*c-myc*、*N-myc*、*L-myc*いずれも、肺癌との関連が報告されている¹⁶⁾。小細胞癌では、*myc*遺伝子増幅がある症例は予後不良であるとの報告や、非小細胞癌での*c-myc*の増幅は、進行した扁平上皮癌でその頻度が高いとの報告もあり、*myc*遺伝子の増幅は、腫瘍の発生すなわち細胞が悪性転化する際ではなく腫瘍の悪性度が増す過程で起こる可能性が示唆されている^{17,18)}。予後との関連では、*c-myc*の標的遺伝子の一つであるMyc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa(Mina53)が過剰発現している症例は予後が良いとの報告があり、Mina53の発現が肺癌の有用な予後因子となると考えられる¹⁸⁾。また*c-myc*の増幅は放射線に対して抵抗性を示すといわれており¹⁹⁾、*L-myc*の遺伝子多型(restriction fragment length polymorphism:RFLP)が、肺癌の手術時の転移の頻度や術後の予後と強い相関があることがわかっているが、その細かい機序ははっきりしていない²⁰⁾。

V. 腎 癌

腎癌の遺伝子解析では、最も頻度の高い腫瘍型である淡明細胞型腎癌で、von Hippel-Lindau(*VHL*)癌抑制遺伝子の不活性化がよく知られており、次に頻度の高い組織型である乳頭状腎癌では、染色体7q31上の*MET*癌遺伝子が原因遺伝子であることが見出されている。*c-myc*遺伝子に関しては、家族性腎癌において、t(3:8)(p14.2;q24.13)転座が知られており、*c-myc*遺伝子を含む染色体座位の転座により、*c-myc*がエンハンサーの支配下におかれることで転写が促進され、腎癌における癌化機序および癌細胞の発育に影響を及ぼしていると考えられている。一方、散発性腎癌の染色

体分析では *c-myc* 遺伝子の転座は報告されていないものの、48%に *c-myc* の過剰発現が認められており、転写中もしくは転写後に proto-oncogene 固有の転写調節因子に何らかの変異が生じ過剰の mRNA が産生されるという別の機序が考えられている。また、散発性腎癌の約22%で *c-fos* と *c-myc* が同時に過剰発現しているとの報告²¹⁾ や、*c-myc* の発現は、epidermal growth factor receptor (*c-erbB-1*) 遺伝子と協調しているとの報告もあることから、腎癌における *myc* の過剰発現は、他の遺伝子の発現と密接に関連していると考えられている²²⁾。

また、乳頭状腎癌は、病理組織学的に細胞質の染色性の違いにより、好塩基性の1型、好酸性の2型に亜分類され、2型がより予後不良であるが、腎癌において MYC や E2F, SRC 等の関与する signaling pathway の活性化を調べた研究では、予後不良な2型乳頭状腎癌においてのみ MYC pathway の活性化が認められ、また MYC pathway の活性化が認められた症例はそうでない症例と比較して、より予後不良であった²³⁾。また、小児/若年成人腎細胞癌の一部では、Xp11.2 を共通の切断点とする染色体転座と TFE3 関連融合遺伝子を有することがわかっているが、TFE3 遺伝子産物は Myc 蛋白がもつ α ヘリックス・ループ・ α ヘリックス構造 (b-HLH-Zip) と同様の構造を N 末端に有する²⁴⁾。

VI. その他の癌

肝細胞癌や大腸癌において、*myc* の標的遺伝子である *Mina53* の発現が生物学的悪性度に関連しているとの報告^{25,26)} があるが、大腸腺腫での発現例から、癌化の比較的初期段階に関与していると考えられている。

おわりに

myc 遺伝子と癌との関与が明らかにされているにも関わらず、いまだ分子標的治療は実現されていない。2002年に *myc* 遺伝子の発現を抑制することで乳癌細胞が退縮することが示され²⁷⁾、2008年に *Kras* 誘導性肺癌マウスモデルにおいて、Myc 蛋白の阻害により

腫瘍の急速な退縮が示された²⁸⁾ ことから、Myc 蛋白が腫瘍の維持に必要であることが示唆されている。一方、*myc* 遺伝子の発現抑制による正常組織への副作用も懸念されるが、正常組織への影響が可逆的であることも示されている²⁸⁾。*myc* 遺伝子、Myc 蛋白を標的とした治療法としては、*myc* 遺伝子の上流経路にある Wnt や STAT, EGFR, Notch 等の遮断、もしくは Myc・Max 複合体の形成阻害等が考えられている^{29,30)}。

文 献

- 1) Goto, S., Umehara, S., Gerbing, R.B. et al. : Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors : a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001, **92** : 2699-2708
- 2) Shimada, H., Nakagawa, A., Peters, J. et al. : TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors : prognostic significance and biological relevance. *Cancer* 2004, **101** : 1873-1881
- 3) Bown, N., Cotterill, S., Lastowska, M. et al. : Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999, **340** : 1954-1961
- 4) Kaneko, Y., Maseki, N., Sakurai, M. et al. : Chromosomes and screening for neuroblastoma. *Lancet* 1988, **1** : 174-175
- 5) Cohn, S.L., London, W.B., Huang, D. et al. : MYCN expression is not prognostic of adverse outcome in advanced-stage neuroblastoma with nonamplified MYCN. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 3604-3613
- 6) Fredlund, E., Ringner, M., Maris, J.M. et al. : High Myc pathway activity and low stage of neuronal differentiation associate with poor outcome in neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, **105** : 14094-14099
- 7) Taub, R., Kirsch, I., Morton, C. et al. : Translocation of the *c-myc* gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982, **79** : 7837-7841
- 8) Dang, C.V. : *c-Myc* target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999, **19** : 1-11
- 9) Hummel, M., Bentink, S., Berger, H. et al. : A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006, **354** : 2419-2430
- 10) Dave, S.S., Fu, K., Wright, G.W. et al. : Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006, **354** : 2431-2442
- 11) Savage, K.J., Johnson, N.A., Ben-Neriah, S. et al. : MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009, **114** : 3533-3537
- 12) Dias, P., Kumar, P., Marsden, H.B. et al. : N-myc gene is amplified in alveolar rhabdomyosarcomas (RMS) but not in embryonal RMS. *Int J Cancer* 1990, **45** : 593-596

- 13) Driman, D., Thorner, P.S., Greenberg, M.L. et al. : MYCN gene amplification in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1994, **73** : 2231-2237
- 14) Hachitanda, Y., Toyoshima, S., Akazawa, K. et al. : N-myc gene amplification in rhabdomyosarcoma detected by fluorescence in situ hybridization : its correlation with histologic features. *Mod Pathol* 1998, **11** : 1222-1227
- 15) Williamson, D., Lu, Y.J., Gordon, T. et al. : Relationship between MYCN copy number and expression in rhabdomyosarcomas and correlation with adverse prognosis in the alveolar subtype. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 880-888
- 16) Birrer, M.J., Minna, J.D. : Molecular genetics of lung cancer. *Semin Oncol* 1988, **15** : 226-235
- 17) Noguchi, M., Hirohashi, S., Hara, F. et al. : Heterogenous amplification of myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990, **66** : 2053-2058
- 18) Yokota, J., Wada, M., Yoshida, T. et al. : Heterogeneity of lung cancer cells with respect to the amplification and rearrangement of myc family oncogenes. *Oncogene* 1988, **2** : 607-611
- 19) Shiraishi, M., Noguchi, M., Shimosato, Y. et al. : Amplification of protooncogenes in surgical specimens of human lung carcinomas. *Cancer Res* 1989, **49** : 6474-6479
- 20) 川真田 修 : ヒト非小細胞癌における c-myc, c-sis mRNA の発現に関する検討. *肺癌* 1994, **34** : 1003-1010
- 21) 国見 一 : 腎癌における c-myc, c-fos, Harvey ras 癌遺伝子の過剰発現—メッセンジャー RNA レベルでの検討—. *日泌尿会誌* 1991, **82** : 1924-1929
- 22) Yao, M., Shuin, T., Misaki, H. et al. : Enhanced expression of c-myc and epidermal growth factor receptor (C-erbB-1) genes in primary human renal cancer. *Cancer Res* 1988, **48** : 6753-6757
- 23) Furge, K.A., Chen, J., Koeman, J. et al. : Detection of DNA copy number changes and oncogenic signaling abnormalities from gene expression data reveals MYC activation in high-grade papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2007, **67** : 3171-3176
- 24) Argani, P., Ladanyi, M. : Distinctive neoplasms characterized by specific chromosomal translocations comprise a significant proportion of paediatric renal cell carcinomas. *Pathology* 2003, **35** : 492-498
- 25) Ogasawara, S., Komuta, M., Nakashima, O. et al. : Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010, **40** : 330-336
- 26) Teye, K., Tsuneoka, M., Arima, N. et al. : Increased expression of a Myc target gene Mina53 in human colon cancer. *Am J Pathol* 2004, **164** : 205-216
- 27) Weinstein, I.B. : Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer. *Science* 2002, **297** : 63-64
- 28) Soucek, L., Whitfield, J., Martins, C.P. et al. : Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 2008, **455** : 679-683
- 29) Albiñ, A., Johnsen, J.I., Henriksson, M.A. : MYC in oncogenesis and as a target for cancer therapies. *Adv Cancer Res* 2010, **107** : 163-224
- 30) Larsson, L.G., Henriksson, M.A. : The Yin and Yang functions of the Myc oncoprotein in cancer development and as targets for therapy. *Exp Cell Res* 2010, **316** : 1429-1437

■ 特集 小児がんにおける外科治療

遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療 —再発形式からみた局所治療と全身治療の役割—

米田 光宏^{*1} 井上 雅美^{*2} 大植 孝治^{*5} 井深 奏司^{*1}
 合田 太郎^{*1} 奈良 啓悟^{*1} 中井 弘^{*1} 川原 央好^{*1}
 窪田 昭男^{*1} 西川 正則^{*3} 桑江 優子^{*4} 中山 雅弘^{*4}
 河 敬世^{*2}

はじめに

幹細胞移植を併用した化学療法の強化，術中照射を含めた放射線療法，分化誘導療法や GD2 抗体療法に代表される免疫療法など集学的治療の進歩にもかかわらず進行神経芽腫の治療成績は未だ満足できるものではない。近年，転移巣のコントロールに重点をおいた全身治療を強化する試みがなされているが^{1,2)}，そのなかで局所治療である外科療法の役割に関しては議論が多い。例えば，進行神経芽腫における積極的な腫瘍切除の意義についても，大きく生存に寄与しているという肯定的な意見^{3~5)}と否定的な意見に^{6~8)}分かれているのが現状である。そこで，進行神経芽腫における外科治療の意義を明らかにする目的で，当院で経験した高リスク神経芽腫の再発形式からその治療法の検討を行った。

1. 対象と方法

過去 20 年間に主たる治療を当院で行った初診時に遠隔転移を有する COG リスク分類高リスク神経芽腫は 26 例であった。このうち一度も寛解

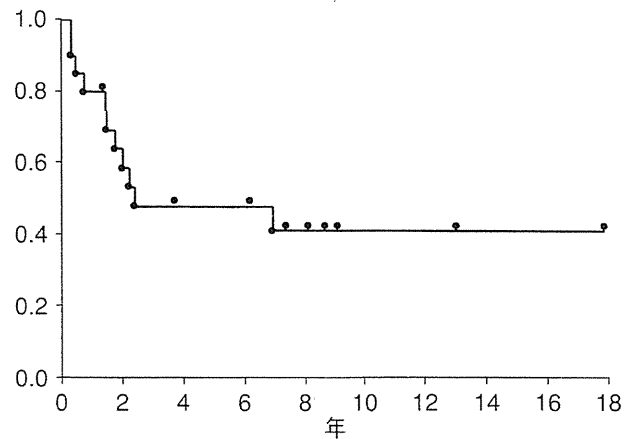


図 1 全症例の生存曲線 (event free survival)

にいたらず induction therapy 中に死亡した 6 例を除く 20 例を対象とした。20 例中男児 9 例，女児 11 例，平均月齢 28.5 (7~75) カ月で，18 カ月未満 6 例，12 カ月未満 2 例であった。MYCN 増幅は検査しえた 18 例中 8 例に認められた。幹細胞移植 (SCT) 併用大量化学療法を全例に施行し，自家 SCT2 回法を 5 例，自家 SCT+同種 SCT を 7 例，同種 SCT (HLA 不一致移植) を 10 例に施行した。切除率では，肉眼的全摘を 7 例，亜全摘 (90%以上の腫瘍量を切除) を 10 例に施行し，臓器合併切除を要したのは 2 例であった。放射線治療は 9 例 (うち 1 例は術中照射) に施行した。以上の 20 例について，手術所見，治療内容，病理組織所見，転帰，再発形式を後方視的に検討した。なお，治療中に得られた病理組織所見は日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の治療効果判定基準

Akihiro Yoneda Masami Inoue Takaharu Oue Sohji Ibuka

Taro Gohda Keigo Nara Hiroshi Nakai

Hisayoshi Kawahara Akio Kubota Masanori Nishikawa

Yuko Kuwae Masahiro Nakayama Keisei Kawa

^{*1} 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

〔〒594-1104 和泉市室堂町 840〕

^{*2} 同 血液・腫瘍科 ^{*3} 同 放射線科 ^{*4} 同 検査科病理

^{*5} 大阪大学大学院医学研究科小児成育外科

表 全症例の臨床像と治療経過

| 症例 | 月齢 | 原発巣 | MYCN | 治療 | 切除率 | 手術合併症・合併切除 | 病理効果判定 | 再発までの期間(月) | 再発部位 | 局所再発 | 遠隔再発 | 転帰 | 追跡期間(年) |
|----|------|------|------|----------------------------------|------|---------------|--------|------------|--------------------|------|------|------|---------|
| 1 | 75.4 | 左副腎 | ND | c3-o-c1-Auto1 | 全摘 | なし | 2b | — | なし | なし | なし | 生存 | 17.8 |
| 2 | 19.2 | 右副腎 | N | c4-Auto1-o-rad-Auto2 | 亜全摘 | 術中尿管切断 | 1b | — | なし | なし | なし | 生存 | 13.0 |
| 3 | 8.2 | 右副腎 | A | c3-Auto1-o-Allo2 | 全摘 | なし | 2b | — | なし | なし | なし | 生存 | 9.1 |
| 4 | 27.0 | 左副腎 | N | bio-c7-mmAllo1-o-mmAllo2 | 全摘 | なし | 3 | — | なし | なし | なし | 生存 | 8.7 |
| 5 | 18.2 | 左副腎 | A | bio-c3-Auto1-o-Allo2 | 全摘 | なし | 2b | — | なし | なし | なし | 生存 | 8.1 |
| 6 | 17.3 | 左副腎 | N | bio-c4-Auto1-mmAllo2-o (IORT) | 亜全摘 | 左腎, 膈体尾部, 脾切除 | 1a | — | なし | なし | なし | 生存 | 7.3 |
| 7 | 26.9 | 左縦隔 | N | bio-c4-o-mmAllo1 (rad) | 全摘 | Horner | 1a | — | なし | なし | なし | 生存 | 3.7 |
| 8 | 7.0 | 右副腎 | A | bio-c5-mmAllo1 (RIST)-o | 亜全摘 | なし | 2b | — | なし | なし | なし | 生存 | 1.3 |
| 9 | 50.5 | 右副腎 | N | c5-mmAuto1-o-c1-mmAllo2 | 亜全摘 | 右腎合併切除, 腸閉塞 | 1a | 82.8 | 両側脛骨 | なし | あり | 死亡 | 9.2 |
| 10 | 27.1 | 左副腎 | A | c5-mmAllo1-rad-o-mmAllo2 | 亜全摘 | なし | 1b | — | なし | なし | なし | 合併症死 | 6.1 |
| 11 | 15.8 | 右副腎 | A | bio-c2-Auto1-o-rad-Auto2 | 部分切除 | なし | 1a | 20.8 | 局所, 骨髄 | あり | あり | 死亡 | 4.0 |
| 12 | 45.5 | 左副腎 | N | c2-o-c1-rad-Auto1-Auto2 | 亜全摘 | なし | 1a | 23.7 | 骨, 骨髄 | なし | あり | 死亡 | 3.9 |
| 13 | 32.0 | 左後腹膜 | N | bio-c4-mmAllo1 (RIST) | 生検のみ | — | — | 17.0 | 骨, 局所リンパ節 | あり | あり | 死亡 | 3.7 |
| 14 | 21.5 | 後腹膜 | N | bio-c3-bio-c-Auto1-mmAllo2 (rad) | 生検のみ | — | 0-1a | 26.3 | 縦隔 LN, 骨, 骨髄, 肝 | なし | あり | 死亡 | 3.3 |
| 15 | 16.0 | 左副腎 | N | c-Auto1-o-Allo2 | 全摘 | なし | 2a | 28.3 | 局所, 骨髄 | あり | あり | 死亡 | 2.8 |
| 16 | 28.0 | 左副腎 | ND | c3-o-Auto1-Auto2 | 亜全摘 | なし | 3 | 17.5 | 局所, 縦隔 LN, 骨, 骨髄 | あり | あり | 死亡 | 2.1 |
| 17 | 43.6 | 左副腎 | A | c4-Auto1-o-rad-Auto2 | 亜全摘 | なし | 2a | 5.4 | 局所, 遠隔 LN | あり | あり | 死亡 | 1.5 |
| 18 | 21.2 | 左腎 | A | bio-c-mmAllo1 (RIST)-o | 全摘 | なし | 2a | 3.5 | 遠隔 LN, 骨髄, 骨, 肺, 肝 | なし | あり | 死亡 | 1.3 |
| 19 | 16.7 | 左副腎 | A | bio-c3-o-c2-mmAllo1 (RIST) | 亜全摘 | なし | 2b | 3.5 | 中枢神経 | なし | あり | 死亡 | 0.9 |
| 20 | 52.7 | 左後縦隔 | N | c6-Auto1-o-rad-Allo2 | 亜全摘 | なし | 1a | 8.6 | 骨痛, 左胸水 (局所) | あり | あり | 死亡 | 0.9 |

A: 増幅あり, N: 増幅なし, ND: 施行せず, c3: 化学療法 3 コース, o: 手術, bio: 生検, rad: 放射線療法, IORT: 術中照射, Auto1: 自家幹細胞移植 1 回目, Allo2: 同種幹細胞移植 2 回目, mmAllo: HLA 不一致移植, RIST: Reduced Intensity Stem Cell Transplantation, 病理効果判定: 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会治療効果判定基準による。

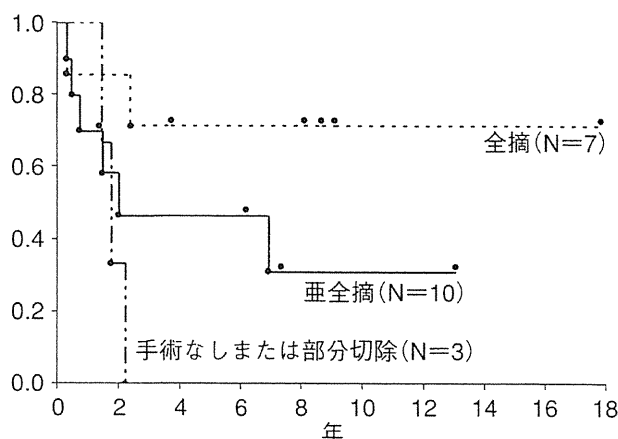


図 2 切除率別の生存曲線

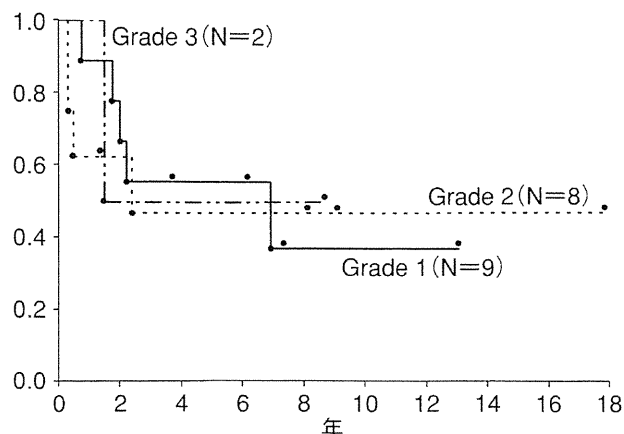


図 3 病理効果判定別の生存曲線

に基づいて評価した。

II. 結 果

転帰は、再発なく生存が 8 例、再発はなかったものの治療合併症による死亡が 1 例、再発死亡 11 例であった。生存例の追跡期間は平均 103.6 (16~214) カ月、再発死亡例における初期治療終了から再発までの期間は平均 21.6 (3~82) カ月、死亡例における初期治療終了から死亡までの期間は平均 39.7 (10~110) カ月であった。全症例の event free survival を図 1 に示す。再発死亡は治療終了後 2 年以内が 10 例を占め、同種移植後約 7 年で再発した症例⁹⁾を 1 例認めたのみで、7 年以上に再発をきたした症例はなかった。

再発した 11 例中局所再発のみの症例はなく、局所および遠隔転移が 6 例、遠隔転移のみが 5 例であった(表)。切除率と再発形式を検討すると、全摘を行えた 7 例中局所再発および遠隔転移をきたした症例が 1 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしが 5 例であった。亜全摘を行った 10 例中局所再発および遠隔転移をきたした症例が 3 例、遠隔転移のみが 3 例、再発なしが 4 例であった。部分切除または生検のみの 3 例中局所再発および遠隔転移をきたしたのが 2 例、遠隔転移のみが 1 例、再発なしの症例はなかった。切除率と局所再発の有無について χ^2 検定により検討したが、有意な相関はなかった ($p=0.26$)。切除率ごとの生存曲線(図 2)に注目すると、全摘症例の予後がもっとも良好で、以下亜全摘、非切除(部分切除また

は生検のみ)の順に予後が悪い傾向がみられた。しかしながら症例数が少なく、統計学的な有意差は得られなかった。

また、治療開始後に病理組織標本を採取することができた 19 例について病理学的治療効果判定を検討した。局所再発なしの 14 例中 6 例が効果判定 2b, 3 であるのに対し、局所再発をきたした 5 例中 1 例のみが効果判定 3 であったが、統計学的有意差はみられず、効果判定による予後の差もみられなかった(図 3)。

III. 考 察

積極的な手術が進行神経芽腫の予後に寄与しているかどうかは、以前より肯定的な意見^{3~5)}と否定的な意見^{6~8)}が混在している。しかしながらいずれの報告も、可能な症例には腫瘍全摘を行うというスタンスで行われた治療の後方視的検討によるものである。化学療法に良好に反応する腫瘍はその縮小効果も高く、手術により全摘される可能性が高くなり、その予後も良好であろう。つまり全摘できる腫瘍は治療に対する反応が良好であるというバイアスがかかっていることになる。全摘可能な腫瘍をあえて全摘しないという前方視的臨床研究を実施することは倫理的上問題があり、結局後方視的検討を積み重ねることから結論を得る必要がある。

今回の後方視的検討においても、統計学的な有意差はみられなかったものの、全摘症例の予後は、亜全摘や部分切除、生検のみの症例に比し予後良

好である傾向を示した。また、再発なく生存の全例において亜全摘以上の切除が行われていたことから、積極的切除は治癒を目指すうえで必要条件になる可能性も考えられる。ただし集学的治療のなかで積極的切除を行う際に留意すべき点は、手術合併症が全身治療に影響を及ぼさないようにすることである。とくに induction therapy 中に行われる外科治療に問題が生じると、化学療法の中断につながり、このことが遠隔転移巣のコントロールに重大な不利益をもたらすと思われる。

手術合併症による全身治療への影響を回避する方法として、Hashii ら¹⁾の報告にあるように、短期間に強力な化学療法および幹細胞移植併用の大量化学療法を施行し、最後に外科療法を行ういわゆる「遅延局所療法」も選択肢の一つである。欧米では幹細胞移植併用大量化学療法の前に CR になっていることが重要視されているが、Hashii ら¹⁾の治療成績は欧米のそれに遜色ないことから、遅延局所療法の妥当性が示唆される結果であると考えられる。現在、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) において、高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法が計画されており、この治療成績に期待したい。

われわれの施設では、自家移植 1 回法から 2 回法へ、そして最近では同種免疫反応を期待した HLA 不一致移植を行っている。化学療法の強化から同種免疫反応への期待と大きく軌道が修正されてきたが、いずれのアプローチも治癒率の著しい改善はみられていない。今回の検討でも再発例全例が遠隔転移を有していたことから、治療成績向上のためには全身治療のさらなる工夫が必要で、新規治療薬の開発、導入が求められている。

全身治療効果をあげるための方策として、米国ですでに広く使用されている retinoid¹⁰⁾や最近注目されている抗 GD2 抗体の導入¹¹⁾がわが国でも容易に使用可能になることを期待したい。

ただし、いたずらに治療強化を行うのみならず晩期合併症にも注目する必要がある。症例 10 は治療終了後 6 年以上再発なく経過していたが、同種移植後の GVHD に関連する晩期合併症により最近失った。

同種移植の合併症軽減を目指し、われわれの施設

設では、reduced intensity stem cell transplantation (RIST) を 4 例 (症例 8, 13, 18, 19) に施行した。評価するには追跡期間が短い、合併症を軽減しつつ、graft-versus-tumor effect を期待する同種移植法として期待している。また、MIBG 大量療法と RIST を組み合わせた症例報告も出ており¹²⁾、今後その治療成績が注目される。

おわりに

遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の再発は、全例遠隔転移巣を含んでいたことから、幹細胞移植を含めた化学療法、すなわち全身治療をより効果的に行うことが治療成績向上のために必要であると思われた。手術による原発巣の全摘出は、再発なく生存している症例において必要条件と思われたが、十分条件ではなく、全身治療の効果を妨げないように計画することが重要である。

文 献

- 1) Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, et al : 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
- 2) 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* 40 : 936-941, discussion 941, 2005
- 3) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al : Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma : a children's cancer group study. *Journal of Pediatric Surgery* 39 : 931-936, 2004
- 4) Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al : Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26 : 1119-1123, discussion 1123-1124, 1991
- 5) 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* 39 : 412-417, discussion 412-417, 2004
- 6) Castel V, Tovar JA, Costa E, et al : The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 37 : 1574-1578, 2002
- 7) Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M : Is extensive

surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg 32 : 1616-1619, 1997

8) Kiely EM : The surgical challenge of neuroblastoma. J Pediatr Surg 29 : 128-133, 1994

9) Inoue M, Nakano T, Yoneda A, et al : Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 32 : 103-106, 2003

10) Matthay KK, Reynolds CP : Is there a role for retinoids to treat minimal residual disease in neuroblastoma?

ma? Br J Cancer 83 : 1121-1123, 2000

11) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al : Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 363 : 1324-1334, 2010

12) Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, et al : Iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 50 : 676-678, 2008

雑誌『小児内科』43巻3号(2011年3月増大号) 定価4,830円
特集 全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 —その時どうする

〔けいれんの治療と管理〕

けいれん重積への救急対応
 家族、救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/けいれん重積を起こす疾患は何を考慮するか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか 17 項目

けいれんに関する知識

けいれんの定義と種類/けいれんの機序と病態/けいれん重積とけいれん群発/けいれんと間違えやすい生理的運動・異常運動/けいれんを起こす疾患の鑑別診断…ほか 7 項目

〔意識障害の治療と管理〕

意識障害への救急対応
 家族、救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/意識障害を起こす疾患は何を考慮するか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか 10 項目

意識障害に関する知識

意識・意識障害の定義/意識障害の機序と病態/意識障害の種類と意識レベルの判定/意識障害と脳幹反応/意識障害とバイタルサイン/脳浮腫・頭蓋内圧の評価…ほか 5 項目

〔けいれん・意識障害をおこす疾患の治療管理のポイント〕

脳炎・脳症、髄膜炎
 ヘルペス脳炎/インフルエンザ脳症/HHV-6, HHV-7による脳症/急性壊死性脳症、出血性ショック脳症症候群/特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(福山・栗屋)/細菌性髄膜炎

脳血管障害, 外傷, 腫瘍

脳梗塞/もやもや病/急性小児片麻痺症候群/頭蓋内出血/頭部外傷/脳腫瘍
 変性脱髄性疾患

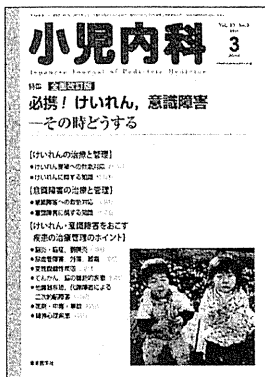
多発性硬化症/急性散在性脳脊髄炎
 てんかん, 脳の機能的疾患

けいれんを主症状とするてんかん/意識障害を主症状とするてんかん/熱性けいれん/憤怒けいれん/良性乳児けいれん/ウイルス性胃腸炎に伴うけいれん

他臓器疾患, 代謝障害による二次的脳障害
 失神発作/高血圧性脳症/心・肺疾患によるけいれん・意識障害/電解質異常/糖尿病性昏睡/低血糖症/ミトコンドリア病/尿素サイクル異常症/有機酸代謝異常症/肝性昏睡/溶血性尿毒症症候群
 薬剤・中毒・事故

テオフィリン使用中におきるけいれん/抗ヒスタミン薬使用中におきるけいれん/シクロスポリン, タクロリムスによるけいれん・意識障害/向精神薬, 睡眠薬, 抗てんかん薬の中毒/農薬, エタノール, ニコチンの中毒/銀杏中毒/低酸素脳症(窒息, 溺水)/熱中症/虐待による乳幼児頭部外傷—いわゆる揺すぶられっ子症候群
 精神心理疾患
 転換性障害(ヒステリー)

好評発売中



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
 E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

術前画像診断に基づいた神経芽腫外科治療

米田 光宏

I はじめに

神経芽腫の治療において適切な時期に適切な外科治療を行うことは、治療の効果を高め合併症を減らす上で重要な要素である。本稿では、術前画像診断に基づいて神経芽腫の外科治療を適切に施行していくためのコンセプトを、それぞれ高・中間・低リスクに分けて述べる。なお、リスク分類はCOGの分類に準拠した全国神経芽腫スタディグループ(JNBSG)のものを採用した(表1)。

1. 高リスク神経芽腫における外科治療

高リスク神経芽腫の治療成績は未だ満足できるものではなく、その再発形式も多くは遠隔転移巣における再発であるため、全身治療の強化が優先される。当センターにおける遠隔転移を有する高リスク神経芽腫20例の検討でも、再発した11例全例に遠隔転移巣における再発を認め¹⁾。したがって外科治療は集学的治療の妨げにならないように施行時期を選択すること、術後合併症を最小限に抑え術後化学療法の開始が遅れるようなことがないように心がける必要がある。手術の内容についても、手術のみで局所根治を目指し腫瘍全摘を目指すのか、後の化学療法や放射線療法の効果を期待して安全性を重視して原発巣の摘出のみにとどめるのか、手術の目的を明確にした上で治療に臨まなければならない。この観点から、切除しようとする病巣が初診時にはどの範囲に存在していたのか、また、治療経過とともにどのように変化してきたのかを画像診断から正確に把握し、MIBGの評価によって腫瘍のviabilityを考慮しながら外科治療計画を立案する必要がある。さら

に術後は、正確な手術所見に基づく切除範囲を明確にし、摘出標本の病理組織検査結果との照合を綿密に行い、術後画像診断を把握した上で、放射線照射範囲を決定し、術後化学療法の必要性を検討することは言うまでもない。

原発巣摘出のタイミングとしては、日本大学や大阪大学²⁾において、外科治療を治療の最後、つまり大量化学療法の後に行う「遅延局所療法」を採用することで一定の成績が得られてきた。現在、この遅延局所療法の効果と安全性を評価するために、JNBSGにおいて、前方視的臨床研究が企画されようとしている。欧米では大量化学療法の前にCRになっているべきであるという意見が根強い。この点で、遅延局所療法は本邦独自の試みであり、臨床試験の結果が期待される。遅延局所療法においては、幹細胞移植後の骨髓機能低下状態にある患児に対して手術を行うことになるため、術前の全身評価を綿密に行い、赤血球や血小板輸血を充分量準備した上で、血液腫瘍科や麻酔科など関連各科とのチームワークを良好にし、厳密な術前、術中、術後管理を行うことを心がける。患児の状態が悪いために手術合併症が増加することは絶対に避けなければならない。言い換えれば、このような体制をとることができない施設では、安易に遅延局所療法を行うべきではないと考える。

2. 低・中間リスク神経芽腫における外科治療

低および中間リスク神経芽腫における外科治療の役割はさらに大きく、治療の成否を決める最も重要な要素と言える。現在JNBSGでは、低リスクプロトコールと中間リスクプロトコールが開始されている。これら2つのプロトコールはImage Defined Risk Factor (IDRF)によって術

表1 COGリスクとJNBSGの臨床試験

| INSS | Age | MYCN | INPC | Ploidy | Risk | 標準治療対象群 | 遅延局所対象群 | 中間リスク試験対象群 | 低リスク対象群 |
|-------|----------|------|------|--------|-------|---------|---------|------------|---------|
| 2A/2B | 0-30y | + | | | High | | | | |
| 3 | 0-30y | + | | | High | | | | |
| 3 | ≥547d | - | UF | | High | | | | |
| 4 | <365d | + | | | High | | | | |
| 4 | 365≤547d | + | | | High | | | | |
| 4 | 365≤547d | | | DI=1 | High | | | | |
| 4 | 365≤547d | | UF | | High | | | | |
| 4 | ≥547d | | | | High | | | | |
| 4S | <365d | + | | | High | | | | |
| 3 | ≥365d | - | FH | | Inter | | | | |
| 3 | 365≤547d | - | UF | | Inter | | | | |
| 3 | <365d | - | UF | | Inter | | | | |
| 3 | <365d | - | | DI=1 | Inter | | | | |
| 3 | <365d | - | FH | DI>1 | Inter | | | | |
| 4 | <365d | - | FH | DI>1 | Inter | | | | |
| 4 | <365d | - | UF | | Inter | | | | |
| 4 | <365d | - | FH | DI=1 | Inter | | | | |
| 4 | 365≤547d | - | FH | DI>1 | Inter | | | | |
| 4S | <365d | - | UF | | Inter | | | | |
| 4S | <365d | - | FH | DI=1 | Inter | | | | |
| 1 | 0-30y | - | | | Low | | | | |
| 2A/2B | 0-30y | - | | | Low | | | | |
| 4S | <365d | - | FH | DI>1 | Low | | | | |

*現在どの群にも属さない症例：INSS1・MYCN(+)

前リスク評価を行い、国際共通基準に従って外科治療方針を決定することが特徴である。その目的は、治療効果を担保しつつ可能な限り治療合併症を軽減することである。

(ア) IDRf 概要 (表3)

IDRF は 2005 年ヨーロッパのグループから Surgical Risk Factor (SRF) として提唱された。European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group による LNESG1 study の中で多施設アンケート形式で後方視的に調査検討されたものである。限局性神経芽腫 719 例中 352 例 (49%) に SRF が認められ、初回治療として摘出を試みた 518 例中不完全切除に終わった症例は SRF 陽性 155 例中 11 例 (14.2%)、SRF 陰性 363 例中 22 例 (3.0%) と有意に SRF 陽性例に頻度が高く、外科的合併症は SRF 陰性例 5.0% に対し、SRF 陽性例 17.4% と SRF 陽性例に有意に高く

認められた³⁾。その後 International Neuroblastoma Risk Group (INRG) において更なる検討が加えられ、IDRF として 2009 年 JCO に発表された⁴⁾。

IDRF では、原発巣の部位に応じてそれぞれリスク因子が定められ、最低 1 項目でも該当すれば IDRf 陽性と判定する (表3)。

最新の INRG 術前病期分類においては、局所に限局した神経芽腫は IDRf 陰性の stage L1 と IDRf 陽性の stage L2 に分類される (表2)^{4,5)}。これまで国際的には INSS 術後病期分類のみが用いられて来たが、初回治療として外科治療を選択しない場合、正確な病期分類が行えないという問題があった。この点から、国際的な術前病期分類が提唱された意義は大きい。

(イ) 自験例における IDRf の検討

本邦の神経芽腫症例に IDRf を導入するとどうなるかという観点から、大阪府立母子保健総

表2 INRGSS-International Neuroblastoma Risk Group Staging System

| |
|--|
| Stage L1: Locoregional tumor not involving vital structures as defined by the list of Image Defined Risk Factors |
| Stage L2: Locoregional tumor with presence of one or more Image Defined Risk Factors |
| Stage M: Distant metastatic disease (except Stage Ms) |
| Stage Ms: Metastatic disease confined to skin and/or liver and/or bone marrow |

表3 IDRf-Image Defined Risk Factors

| |
|---|
| Ipsilateral tumor extension within two body compartments Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis |
| Neck: Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein Tumor extending to base of skull Tumor compressing the trachea |
| Cervico-thoracic junction: Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery Tumor compressing the trachea |
| Thorax: Tumor encasing the aorta and/or major branches Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12 |
| Thoraco-abdominal: Tumor encasing the aorta and/or vena cava |
| Abdomen/pelvis: Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament Tumor encasing the branches of the SMA at the mesenteric root Tumor encasing the origin of the celiac axis, and/or of the SMA Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing the aorta and/or vena cava Tumor encasing the iliac vessels Pelvic tumor crossing the sciatic notch |
| Intraspinal tumor extension whatever the location provided that: More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal |
| Infiltration of adjacent organs/structures: Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block and mesentery |

合医療センターおよび大阪大学で1991年から2008年までに経験した限局性神経芽腫103例におけるIDRFの評価を後方視的に行った。アンケート調査であるL NESG1の報告に対し、我々の検討では全例において、小児放射線科医(大阪府立母子保健総合医療センター西川正則先生)による直接読影により評価した点でその精度が異なると考えている⁶⁾。

① IDRfの判定

IDRFは28例(27%)に認められ、IDRF陽性例は陰性例に比し、マススクリーニング(MS)発見例が有意に少なく(61% vs 93%)、初回治療として摘出が試みられた症例も有意に少なかった(32% vs 72%)。また、L NESG1との比較では、IDRF陽性率49%(352/719例)に比し本邦の28.4%は有意に

低く、その理由は本邦症例に MS 発見例が多く含まれたためと考えられた。したがって MS 休止後には IDRf 陽性例が増加すると予想される。

② 化学療法による IDRf の変化

化学療法による IDRf 項目陰性化を目安に、摘出術の時期を決定できるかどうかを検討した。評価可能であった IDRf 陽性 15 例中、IDRF 陰性化群（化学療法によって IDRf が陰性化）は 4 例のみで、それ以外には項目減少群（IDRF は陰性化しなかったが陽性項目数は減少）5 例、不変群（陽性項目数に減少なし）6 例であった。IDRF 陰性化例は腫瘍の体積比（化学療法後体積/化学療法前体積）がいずれも 0.2 以下で IDRf が陰性化するには十分な腫瘍縮小効果が必要であった。また、IDRF 陰性化、項目減少に関わらず手術合併症を経験したことから、治療前の IDRf の評価が化学療法後の手術合併症を予測する上で重要であると考えられた。

③ IDRf 導入シミュレーション

自験例に IDRf を適用した場合、どの程度の症例において治療方針が変わるのかを検討した。IDRF 陽性で初期治療として亜全摘以上の手術を行った症例（A 群）および IDRf 陰性で初期治療として化学療法を選択した症例（B 群）を IDRf により治療方針が変わる症例とした。その結果、IDRF 導入により治療方針が変わる症例は 103 例中 16 例（15.5%）であった。内訳は IDRf 陽性 28 例中 A 群 9 例（32.1%）、IDRF 陰性 75 例中 B 群 7 例（9.3%）で、IDRF 陽性例において高率に治療方針が変わると考えられた。しかしながら、実際の臨床経過を詳細に検討すると、IDRF 導入により術後合併症が回避できると予想されたのは 2 例のみであった。

(ウ) JNBSG 低・中間リスクプロトコール

JNBSG 低・中間リスクプロトコールにおいては、IDRF 陽性例には初回手術で摘出を行わず生検に止め、化学療法を優先して安全に手術可能となるのを待つ原則とする。IDRF 陰性例

の初回手術および IDRf 陽性例化学療法後の second look 手術においては、周囲臓器や腫瘍血管を極力温存し、原発巣の摘出のみを安全に行う。原則としてリンパ節郭清は行わず、staging のためのサンプリングのみに止め、手術合併症を最小限にすることを奨励している。

① 低リスクプロトコール

低リスクプロトコールは正式名を「IDRF に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」といい、神経芽腫低リスク群に対して、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRF に基づく手術適応決定の判断規準を推奨する治療を実施し、治療合併症の軽減を図りつつ、本邦における低リスク群の治療成績を前方視的に観察することを目的とする。対象となるのは、下記の 4 つのカテゴリーに入る症例である（表 1）。

- stage 1 かつ日齢が 0 日以上年齢 18 歳未満、かつ MYCN 非増幅
- stage 2A/2B, かつ日齢 0 日以上年齢 18 歳未満、かつ MYCN 非増幅
- stage 3, かつ日齢 0 日以上 364 日以下、かつ MYCN 非増幅、
- stage 4S, かつ日齢 0 日以上 364 日以下、かつ Favorable Histology, かつ DNA index > 1, かつ MYCN 非増幅

なお、stage 1, MYCN 増幅例は COG では低リスクに分類されるが、JNBSG 低リスクプロトコールでは対象としていない。

推奨治療法は、限局性腫瘍（stage 1・2・3）と転移巣を有する腫瘍（stage 4S）で異なっている。限局性腫瘍では IDRf 陰性で原発巣の全摘出が可能な症例は手術のみで治療終了、IDRF 陽性の場合は、初回手術は生検にとどめ、化学療法で腫瘍の縮小が得られた後に摘出を行う。転移巣を有する腫瘍の場合は、原発巣において IDRf 陰性なら原発巣摘出後、化学療法を行うか経過観察を行うかを施設判断とする。IDRF 陽性の場合は、生検のみにとどめ、化学療法後、second look 手術を行うこととしている。