

表1 各種のがん登録の特徴 (地域がん登録の手引 改訂第5版より)

	地域がん登録	院内がん登録	臓器別がん登録
範囲	地域単位	施設単位	全国の専門病院単位
目的	地域のがん実態把握	施設のがん診療評価	臓器別のがん詳細情報収集
実施主体	自治体 (都道府県・市)	医療機関	学会・研究会
登録対象	対象地域の全がん罹患例	施設のがん	
収集項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 25 項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 60 項目	臓器ごとに異なる 200~300 項目

る一方で、地域ベースの登録ではないため捕捉率はさまざままで、地域のコホートとして追跡することは困難なことが多い。

小児がんにおける現行の学会登録や JNBSG 登録はいずれも臓器別がん登録に近い性格をもっており、JNBSG 登録はもちろん学会登録でさえ、いまだ全例把握には遠いのは先述したとおりである。さらに、臨床研究としての登録は疫学研究的倫理指針をはじめとする規制を受け、種々の制約がある。これらは登録率に影響し得るだけでなく、同意の有無による選択に起因する登録情報の偏りの可能性さえ否定できない。また匿名化を行うため、同一患者の重複登録や他の登録の登録例との異同判定は困難である。このように、検討会の要請である神経芽腫 MS の有効性評価に利用するためには、現行の臨床研究による登録では問題が多いことは明らかである。

一方、地域がん登録は地域ベースのがん罹患率や生存率の評価という点では臨床研究による登録にはるかに優る。特に死亡については人口動態死亡票、および住民票照会による生存確認調査等も併用して、医療機関からの登録もそれを補完しており、また個人情報保護法の「利用目的による制限」および「第三者提供の制限」の本人同意原則の適応外であるため、姓名や正確な住所を用いることができ、個人識別も容易である。

その一方で、例えば神経芽腫が副腎や後縦隔をはじめ多くの部位に原発し得るように、小児がんは局在 (発生部位) や異型度・分化度で分類されないものが多いため、地域がん登録で用いられている部位や組織診断名のコーディング、あるいは進展度分類にはなじみ難い。また、地域がん登録の治療内容の情報も小児がんに対応しているとは言えず、小児がん特有の問題である長期合併症の調査項目もない。さらに、地域がん登録は都道府県単位で実施されるため、県外での治療例の捕捉は必ずしも容易ではない。

III 神経芽腫マスキングの歴史と神経芽腫 MS 発見例の特性

神経芽腫は乳児期発症例の予後が良好であるのに対して、1歳以降の発症例の予後が不良であることは古くから

知られていた。また、腫瘍マーカーとして非侵襲的に採取できる尿中のカテコラミン代謝産物 VMA, HVA が診断に利用できるため、これによって乳児期に神経芽腫を早期に発見すれば治療成績の向上が期待できると考えられた⁵⁾。この戦略は「1歳以降の進行期神経芽腫は乳児期の腫瘍が進展したものである」ことが前提となっていた。

Brodeur は神経芽腫を type 1, type 2A および type 2B の2つの群に大別しているが、両者の移行については否定的な見解をとっている⁶⁾。また、神経芽腫 MS の実際の結果についても、乳児例の神経芽腫罹患数が著しく増加したにもかかわらず、1歳以降の罹患率は減少せず、神経芽腫による死亡率にも変化はみられない等の理由で、その有効性に関して否定的な報告が相次いだ⁷⁻¹²⁾。また、MS 発見症例の外科治療による合併症^{13,14)}も問題になった。さらに MS 発見例は無治療経過観察でも良好な経過を示すこと^{15,16)}や、MS 発見例は臨床診断例とは異なる良好な生物学的特徴をもつことが示された¹⁷⁾。これらのことから、MS では従来診断されることなく自然退縮、あるいは分化成熟していた腫瘍を発見していたのではないかと指摘されるに至った。今日では MS 発見例に限らず、乳児期発症の限局例の大部分は、自然退縮するか分化するかどちらかであると考えられている¹⁸⁾。

一方で、MS の時期を遅らせることによって1歳以降の Stage 4 症例の頻度が減少し、生物学的に異なる群が同定される可能性も指摘された¹⁹⁾。実際に本邦の一部の地域では、自然退縮・分化例を検出することなく進行例の早期発見を行うことを目的として、生後18ヶ月時点での MS が実施されている。しかしながら、検出力の問題もあってか、18ヶ月 MS の有効性について明瞭に示した報告は現在のところ存在しないようである。

また MS 中止後、type 2A の進行例の増加が観察されたとの報告がみられる²⁰⁾。MS には、このようなゆっくりした経過をとって年長になって進行した状態で発見されていた type 2A 症例を早期に発見する効果があった可能性は否定できない。しかし、たとえこのような意義を認めるとしても、それは進行度の問題であって、MS の本来の目的であるべき「良性で発症し、悪性化する例の早期診断」とは別に考慮すべきと思われる。

IV 考察

がんのスクリーニングは、症状の発現によって本人が気づく前の早い時期に必要な医療や保健指導等を実施することにより、発症や重症化を防ぐことが目的であり、その条件として、1) 疾患が明確に定義されており、かつ公衆衛生上の重要な問題であること、2) 有効な治療法が存在し、かつ早期に発見して治療することによって死亡の可能性が減らせること、3) 再現性、正確性に優れ、安全で簡単な検査法が存在すること、4) 十分に長い無症状期間が存在するため、早期発見が可能であること、5) 疾患の進展についての自然歴が解明されており、スクリーニング発見時に治療の方が成績の良いことが証明できること、6) 費用対効果のバランスがとれていること、などが求められる²¹⁻²⁴⁾。神経芽腫 MS は、当初これらの条件に合致していると考えられた。しかし今日、検討会報告書で指摘された要請に対処するためにも、いくつかの項目において再度検討を行う必要がある。

これまででも神経芽腫 MS においては、がんのスクリーニングで問題となる4つのバイアス²²⁾のうち、罹患期間バイアス length-time bias、過剰診断バイアス detection bias (overdiagnosis) の2つのバイアスが指摘されてきた^{24,25)}。罹患期間バイアスは、急速に進行する癌は兆候が発現するまでの時間が短く発見することが困難なため、スクリーニングでは長い前臨床期間をもち、ゆっくりと進展する予後良好群が選択的に発見されるという偏りである。type 2B、あるいは急速に増大する予後不良な型は、たとえスクリーニングの時期をずらしても大部分はすりぬけてしまうため、そのような病型の早期発見を目的とする限り、MS 実施時期の変更は問題の解決にはならない。しかし、もし良性の神経芽腫が「悪性化」し得るのであれば、このバイアスには該当しないことになる。

一方、過剰診断バイアスは通常は臨床診断されない、放置しておいても進行せず癌死には結びつかないような例が、スクリーニングで多く診断されてしまうために生存期間が長くみえる偏りである。ただし、早期診断で被益した症例と過剰診断症例の区別は実際には不可能であり、やむを得ず治療してしまえばもはや過剰診断であったかどうかはわからない²⁶⁾。これは MS の費用対効果のバランスの評価を困難にすると考えられる。

そもそも MS の有効性について今日なお議論が続いている最大の理由は、MS 実施による年齢や病期別の神経芽腫罹患率、あるいは神経芽腫による死亡率等の変化についての報告が一致していない^{7-12,27,28)} ためであると考えられる。また、MS 実施前後の時期に治療の進歩による神経芽腫死亡の減少がみられたとする報告もみられ^{7,29)}、MS の効果の評価において重要な背景因子であると考えられるが、現在

の登録体制では正確なことはわからない。

さらに、先述のバイアスはスクリーニングを含むがん対策を対象集団の生存率で評価するために生じ、これを避けるためには生存率ではなく、がん死亡率を用いるべきとされている²¹⁾。しかし、人口動態統計で使用されている国際疾病傷害死因分類は、直接死因となった臓器別症状で記載・分類されるので、神経芽腫単独による死亡率の評価は困難である²⁸⁾。また、地域がん登録でも、評価するのはスクリーニングの(有効性ではなく)有用性であるため、計測される指標は生存率である。

これらの問題の解決のためには、神経芽腫の発症や死亡を一ヶ所で確実に捕捉できるシステムを構築し、神経芽腫の生物学的特性の解明のために可能な限りすべての患者を対象とした研究を行っていく必要がある。

V 検討会報告書に基づいた今後の課題

以上の内容をふまえて、神経芽腫 MS 検査のあり方に関する検討会報告書において提示された課題とそれに対する今後の対応について述べたい。

1) 神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握

神経芽腫の罹患および死亡を発症年齢や病期、生物学的特性等と関連させ、地域別に継続的に把握できる体制の構築が必要である。さらに治療内容と併せて転帰の解析を行うことによって、治療の進歩による神経芽腫の生存率の向上を明らかにすることも可能となる。このためには、研究グループが収集する詳細なデータが必須であるが、全国の、あるいは地域ごとの登録の悉皆性担保については現行の研究ベースでは限界があり、地域がん登録との連携が必須である。また、小児においては、長期的な合併症が問題になるため、「死亡率が減ったから良い」と単純にいけない点にも考慮されるべきである。すなわち、種々の長期的合併症³⁰⁾について情報を収集するシステムも必要である。

2) 神経芽腫 MS の実施時期変更等、新たな検査法の検討・評価

真の予後不良例を検出できる検査法を開発するためには、神経芽腫の生物学的特性の解明が前提となることはいうまでもない。特に、良性で発症して経過とともに悪性化する例の有無を明らかにし、あるのであればそれを早期に診断できる方法を開発する必要がある。また、このような生物学的悪化例が発生から発症までにどれくらい時間を要するのかを解明して MS の実施時期を設定することも必要であろう。

3) 神経芽腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立

新たな検査法の開発は、診断後の治療方針と連動していなければ意味がない。かつてMS発見例に対しては無治療観察も行われたが、これは偽陽性例³¹⁾と同様のストレスとなり得る。本来、MSで発見された例の治療方針が臨床発見例と異なるというのは望ましいことではない。発見の経緯にかかわらず、リスク判定とリスクに応じた適格な治療が可能となるような方針が提示されなければならない。地域がん登録と連携して把握された全ての神経芽腫患者を対象として臨床試験を行うことが望ましいが、臨床試験不参加の症例についても、治療内容や転帰を確実に収集することが重要である。このためには現在のJNBSG登録の体制を利用することができると思われる。

VI 結語

検討会の報告書で示された要請に応えるためには、研究グループであるJNBSGが地域がん登録と密接に連携して症例の把握を行い、可能な限りすべての患者を対象として研究活動を行うことが最も重要と考えられる。これは将来、新たな神経芽腫MSや、実験疫学的な研究³²⁾を実施するための前提にもなると考えられる。また、本稿で述べたことは、神経芽腫に限らず他の小児がんにもあてはまる。年間2,000～2,500人程度の希少疾患であればこそ、全ての小児がん患者を対象として、このような体制を構築することが目指されるべきである。

文 献

- 1) 神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会：神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会報告書。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html>. 平成15年8月14日。
- 2) 池田 均：日本における小児がん登録の現状と将来：日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業について。日小児会誌, 114: 1497-1505, 2010.
- 3) 金子道夫：神経芽腫治療の進歩と今後の展望。日小児血がん会誌, 49: 3-10, 2012.
- 4) 祖父江友孝, 津熊秀明, 岡本直幸, 他：地域がん登録の手引き 改訂第5版。2007.
- 5) Sawada T, Nishi M, Takeda T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan. *Med Pediatr Oncol*, 31: 429-434, 1998.
- 6) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 3: 203-216, 2003.
- 7) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, et al: Effect of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control*, 9: 631-636, 1998.
- 8) Bessho F: Comparison of the incidences of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr*, 88: 404-406, 1999.
- 9) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041-1046, 2002.
- 10) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-1053, 2002.
- 11) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al: Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol*, 20: 1209-1214, 2002.
- 12) Suita S, Tajiri T, Akazawa K, et al: Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. *J Pediatr Surg*, 33: 1674-1678, 1998.
- 13) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al: Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1246-1250, 1998.
- 14) Barrette S, Bernstein ML, Leclerc JM, et al: Treatment complications in children diagnosed with neuroblastoma during a screening program. *J Clin Oncol*, 24: 1542-1545, 2006.
- 15) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al: Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg*, 40: 359-363, 2005.
- 16) Nishihira H, Hanada R, Kikuchi A, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18: 3012-3017, 2000.
- 17) Nakagawara A, Zaizen Y, Ikeda K, et al: Different genomic and metabolic patterns between mass screening-positive and mass screening-negative later-presenting neuroblastoma. *Cancer*, 68: 2037-2044, 1991.
- 18) Hero B, Simon T, Spitz R, et al: Localized infant neuroblastoma often show spontaneous regression: results of prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*, 26: 1504-1510, 2008.
- 19) Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, et al: Neuroblastoma mass screening in late infancy: insights into biology of neuroblastic tumors. *J Clin Oncol*, 21: 4228-4234, 2003.
- 20) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, et al: Risks and benefits of ending on mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg*, 44: 2253-2257, 2009.
- 21) Strong K, Wald N, Miller A, et al: Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*, 12: 12-19, 2005.
- 22) Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS, et al: Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*, 37: 202-215, 2010.
- 23) Gates TJ: Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*, 63: 513-522, 2001.
- 24) Ross JA, Davies SM: Screening for neuroblastoma: progress

- and pitfalls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8: 189–194, 1999.
- 25) Spix C, Michaelis J, Berthold F, et al: Lead-time and overdiagnosis estimation in neuroblastoma screening. *Stat Med*, 22: 2877–2892, 2003.
- 26) Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 605–613, 2010.
- 27) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, et al: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 371: 1173–1180, 2008.
- 28) Katanoda K, Hayashi K, Yamamoto K, et al: Secular trends in neuroblastoma mortality before and after the cessation of national mass screening in Japan. *J Epidemiol*, 19: 266–270, 2009.
- 29) Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H, et al: Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol*, 39: 156–162, 2002.
- 30) Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al: Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 101: 1131–1140, 2009.
- 31) Dobrovoljski G, Kerbl R, Strobl C, et al: False-positive results in neuroblastoma screening: the parents' view. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 25: 14–18, 2003.
- 32) Moss S: Design issues in cancer screening trials. *Stat Methods Med Res*, 19: 451–461, 2010.

神経芽腫群腫瘍

岡松千都子^{*1}
中澤温子^{*2}

はじめに

神経芽腫群腫瘍 peripheral neuroblastic tumors (pNTs) は神経提細胞を起源として、副腎髄質、全身の交感神経節に発生する腫瘍であり、全身に病変の広がった状態でも自然消退や腫瘍細胞の分化により良好な予後が望めるものから、集学的治療がなされてもおお、致死的な経過をたどる予後不良のものまで幅広い臨床経過を示すことで知られている。予後予測因子について様々な報告がなされてきた中で、1984年 Shimadaらは生物学的特性に基づいた病理組織学的分類として Shimada classification を発表した¹⁾。以後、幾つかの改訂を加わえて1999年に The International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)^{2,3)} が発表され、2003年には ganglioneuroblastoma, nodular subtype に言及し、全ての pNTs が病理組織学的に favorable histology (FH) 群もしくは unfavorable histology (UH) 群に分類されるようになった⁴⁾。本稿では INPC を用いた pNTs の診断・評価のポイントについて述べる。

I. INPC 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 FH 群と予後不良な UH 群とを区別する。治療前の組織であれば、転移巣にも適応される。INPC 分類の基本的な考え方は、年齢に応じた分化・成熟の有無で 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 pNTs 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 は MYCN 遺伝子増幅の有無、年齢とともに pNTs の強力な予後予測因子として知られており、北米を中心とした小児がん研究グループ Children's Oncology Group (COG) ではこれらの因子を組み合わせるリスク分類を行い、治療の層別化を行っている。その結果、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 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⁵⁾であり、腫瘍の生物学的特性を踏まえた治療の重要性が証明される一方、UH 群に対する新たな治療戦略の必要性が明らかになった。

II. INPC 分類の流れ

1. 腫瘍の分化度

pNTs は、間質である Schwann 細胞の割合によって以下の4つのグループに分類される(図1)。

- neuroblastoma (NB) (Schwannian stroma-poor=SP)
- ganglioneuroblastoma, intermixed (GNB-int) (Schwannian stroma-rich=SR)
- ganglioneuroma (GN) (Schwannian stroma-dominant=SD)
- ganglioneuroblastoma, nodular (GNB-n) (composite SR/SD and SP)

これらを病理組織学的に定義するにあたり、一番困難を要したのが GNB である。GNB は豊富な Schwann 細胞をもっているが、様々な量、分化度を示す neuroblasts を含むため診断にあたり混乱をきたすことが多かった。そこで INPC では GNB を①分化したあるいは分化傾向にある neuroblasts を散見する Schwann 細胞の増生 (ganglioneuromatous component) と② neuroblastic component からなる腫瘍と位置づけ、neuroblastic component が ganglioneuroma-

*1 東海大学医学部基礎診療学系病理診断学

*2 国立成育医療センター病理診断部

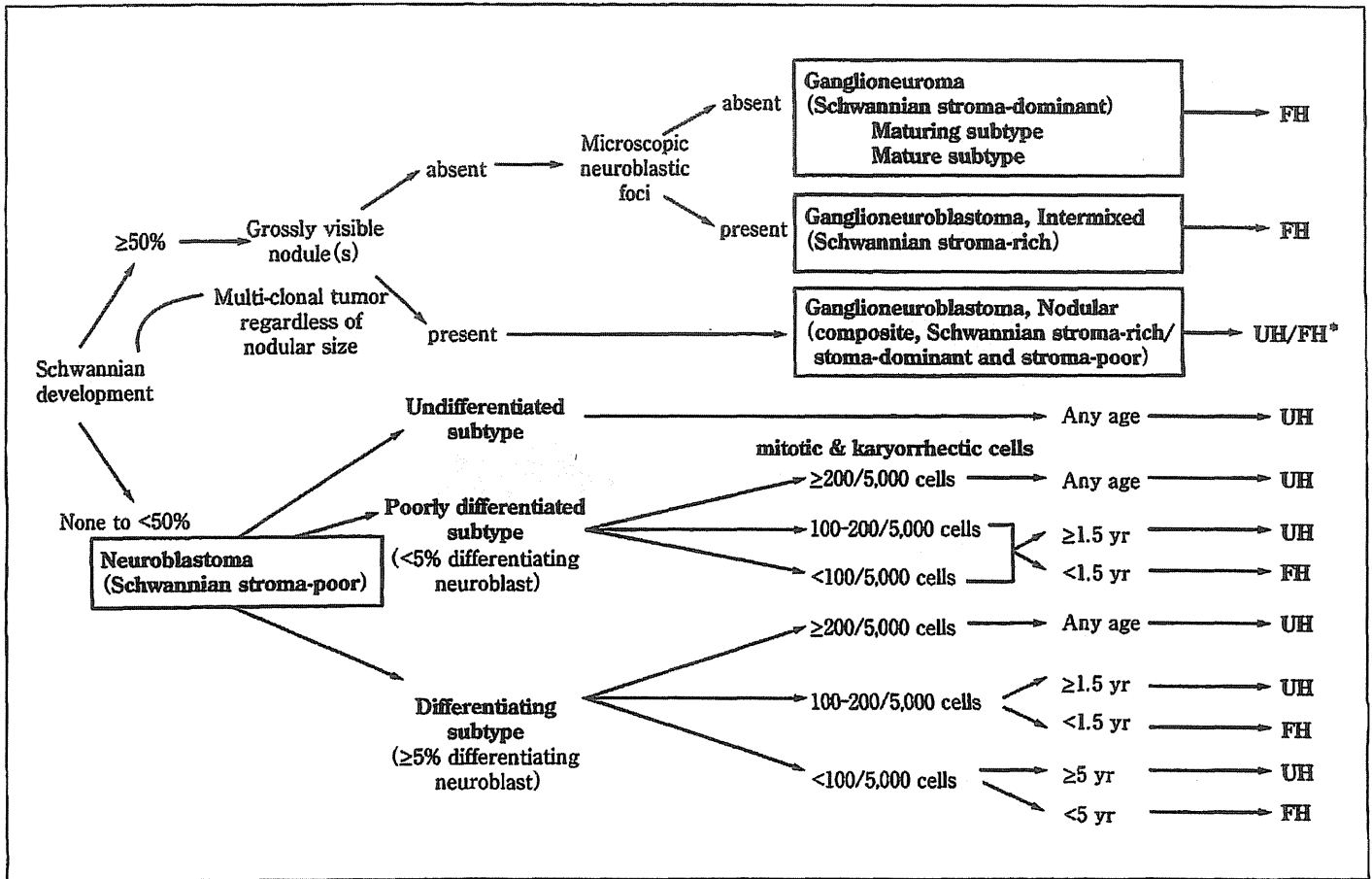


図1 INPC分類の基本的な流れ FH : favorable histology, UH : unfavorable histology. * : ganglioneuroblastoma, nodularの予後評価については「Cancer 2000, 89 : 1150-1161」を参照のこと。

tous componentと連続してポケット状にみられるものをGNB-int, 出血などを伴って ganglioneuromatous componentと隔離された状態で存在するものをGNB-nと区別した³⁾。以下に各グループの詳細を記す。

(1) neuroblastoma

薄い線維性結合組織による隔壁が散見されるが, Schwann細胞による間質の増生は腫瘍の50%未満のpNTsを指す。neuroblastomaは分化度によって以下の3つに分類される(図2)。

(a) neuroblastoma, undifferentiated subtype (NB-U) : 全てのNB-Uは, INPCにおいて発症年齢, mitosis karyorrhexis index (MKI)にかかわらずUHに分類される。現在INPCにNB-PとNB-Uを分ける明確な定義はないが, 小型類円形で細胞質に乏しい腫瘍細胞からなり, 神経細線維はほとんど認められず, 免疫染色や電子顕微鏡, 尿中VMA/HVAなどの補助的手段がなければ診断が難しいものを指す。中には極端に未熟であるため, カテコラミン産生能が低く尿中

VMA/HVAが上昇しない例も認められる。組織学的には未熟なsmall blue round cell tumor (rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma family tumors, blastematosus Wilms tumor, lymphoblastic leukemia/lymphoma)との鑑別を要する。免疫染色では, neuron specific enolase (NSE), tyrosine hydroxylase (TH), protein gene product 9.5 (PGP9.5), GD2 (disialoganglioside)の陽性像などが鍵となるが, NB-Uでは神経提起源細胞マーカーであるTHでも陽性細胞が数個しかみられないこともある。MYCN増幅, high MKIを呈する腫瘍が高率に認められる。UH群の中で, NB-UとNB-Pの予後を比較するデータはないが, 近年UHの中でも特に予後の悪いpNTs (ultra high risk)に対する治療戦略が研究されており, この群の腫瘍の生物学的な特性を表す可能性があるとしてNB-Uの定義に改めて注目が集まっている。

(b) neuroblastoma, poorly differentiated subtype (NB-P) : 背景に神経細線維が確認でき, Homer Wright rosetteがみられることも多い。NB-Uでみら

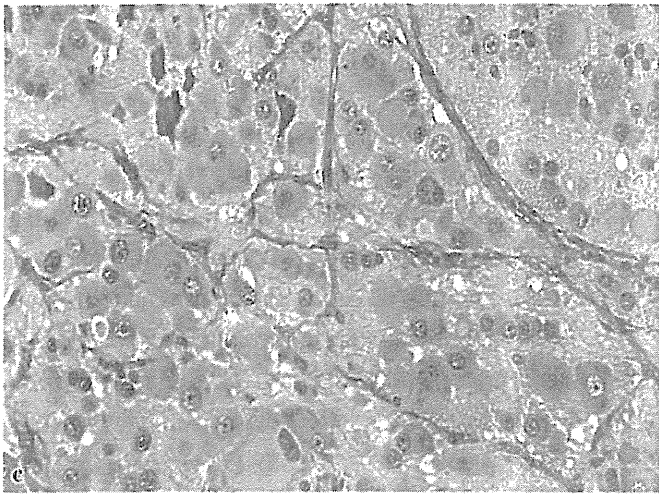
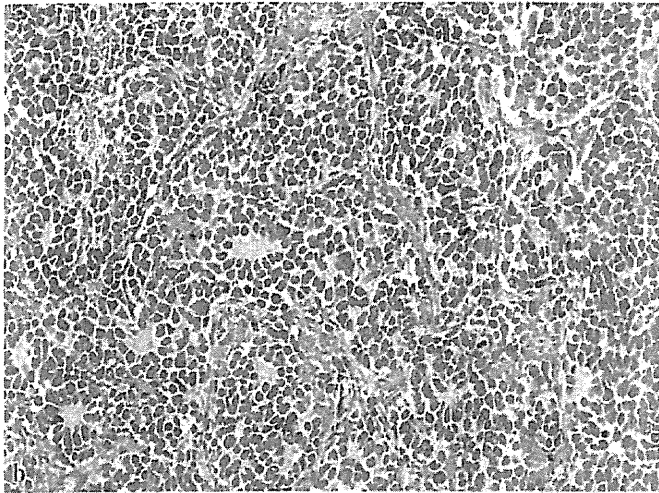
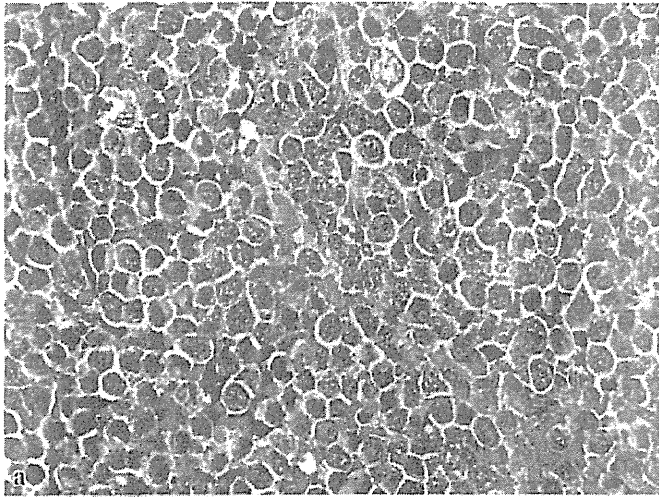


図2 neuroblastoma a: undifferentiated subtype, b: poorly differentiated subtype, c: differentiating subtype.

れるような胞体に乏しいものから、好酸性の胞体を有するものまでみられるが分化型 (differentiating) の neuroblast は全体の5%未満に限られる。

(c) neuroblastoma, differentiating subtype (NB-D): 腫瘍細胞は豊富な神経細線維を有しており、全

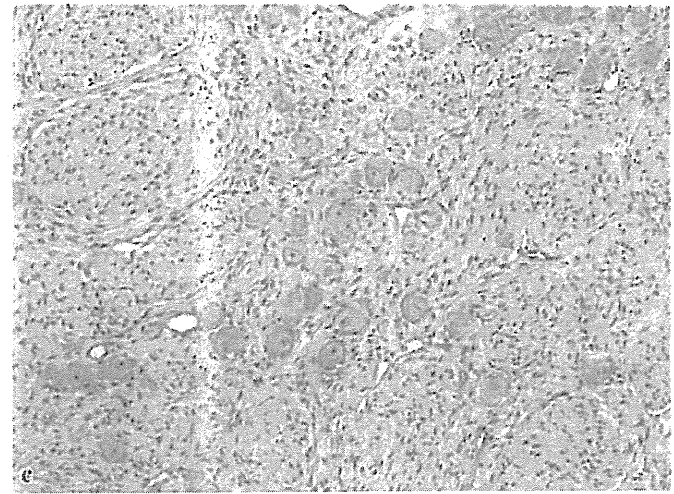
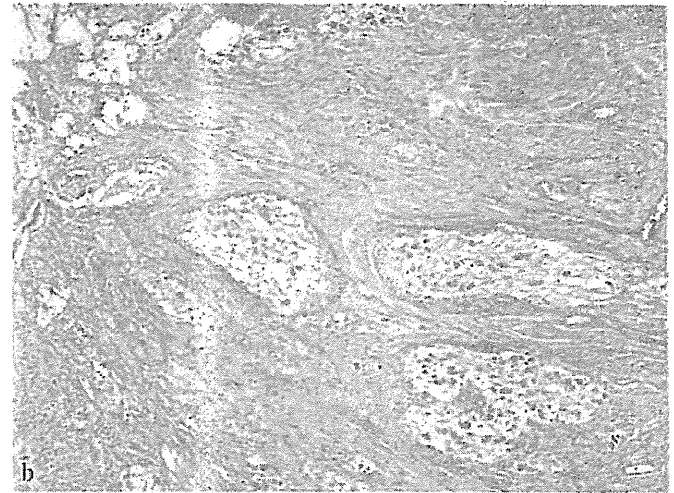


図3 a: ganglioneuromaの肉眼所見, b: ganglioneuroblastoma, intermixed, c: ganglioneuroma.

体の5%以上に differentiating neuroblast をみる。核と細胞質の同期した分化がみられることが differentiating neuroblast の条件で、核は大きく、水胞状のクロマチンを伴い、大型の核小体を一つ認める。細胞質は豊かであり、目安は細胞の直径が核のそれの2倍以

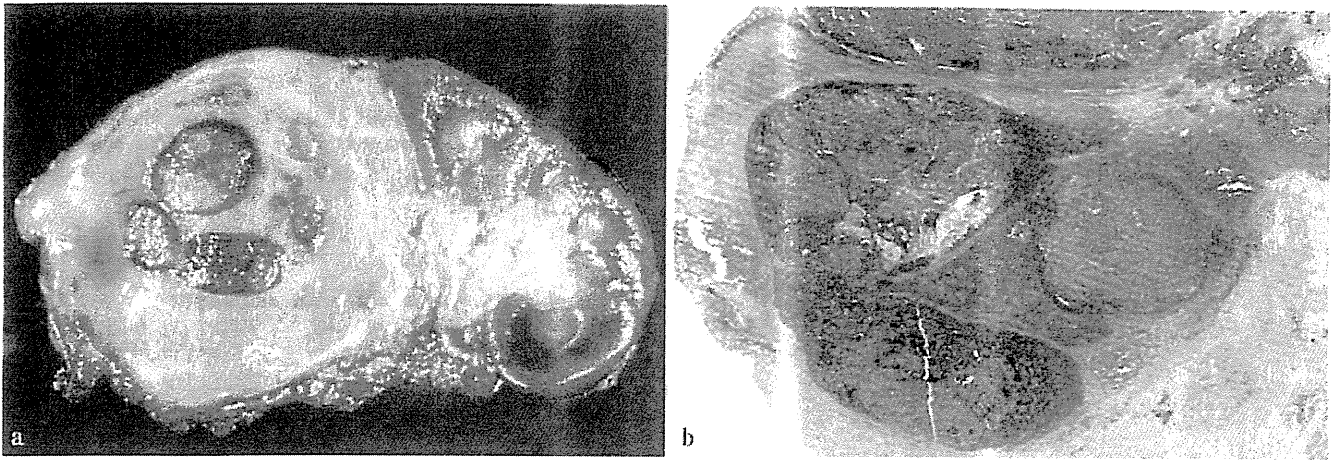


図4 a: ganglioneuroblastoma, nodularの肉眼所見, b:ルーペ像. 肉眼的に, 腎に接して白色調の腫瘍をみる. 白色調の腫瘍の中には, 出血を伴う白色調の結節や, 赤色調の結節が認められる. 組織学的には, ganglioneuromaを背景に neuroblastomaの結節がみられる. (秦 順一先生のご厚意による)

上あることである.

(2) ganglioneuroblastoma, intermixed (GNB-int)

GNB-intは成熟神経節に向けての分化段階にあるもので, Schwann細胞の増生した間質内に神経細胞を背景とした神経芽腫細胞がポケット状に残存している(図3).

ポケット内にみられる neuroblastはNB-D程度の分化度を示すことが多いが, NB-P相当のものもみられる. GNB-intはGNB-n, NB-Dと混同されることが多く, 診断には注意を要する. NB-Dとは間質量で判断されるため, 両者の移行期にあるような腫瘍も時には認められる. このとき, 一番間質量の多いスライドからの想定ということではなく, 作製された全てのスライドから腫瘍全体の間質量を割り出すことが必要である. GNB-intではポケットの辺縁は間質に連続しているかのように馴染んでみえ, GNB-nのときのように壊死や出血で完全に境界されることがないのが大きな鑑別点である.

(3) ganglioneuroma (GN)

間質はSchwann細胞よりなり, 所々に成熟分化した腫瘍細胞をみる. 腫瘍細胞の分化度がNB-D相当のものから, 細胞辺縁にsatellite cellを伴った神経節細胞として完全に分化したもので様々認められるものをGN-maturing subtype, 全ての腫瘍細胞が神経節細胞にまで分化しているものをGN-mature subtypeと分類している(図3).

(4) ganglioneuroblastoma, nodular (GNB-n)

GNB-nは複数のクローンから構成される composite tumorで, SR/SDとSPからなるものをいう. 肉

眼的には暗赤色の出血を伴うNB(SP tumor)の結節が, 白色調のGNB-intあるいはGN(SR/SD tumor)の中に認められる(図4). GN/GNB-intがINPCで年齢にかかわらず常にFHに分類され良好な経過をたどるのに対し, GNB-nではGNB-nの中のNB成分をNB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, 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SP tumorとSR/SD tumorとは, 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GNB-nにおいては, SR/SD tumorはFH群と同様のnon-aggressive cloneであるが, SP tumorはUH群, aggressive cloneである. このように生物学的特性が異なるため, GN/GNB-intの診断においては, 常にGNB-nの可能性を念頭に入れ慎重にならねばならない.

原発巣におけるSR/SD tumorとSP tumorの占める割合は様々で, 生検のみだけではサンプリングエラーが起こる可能性があり, 正確な組織学的分類や生物学的特性(MYCIN増幅など)が判定できないことがある. 例えばstage 4で, 原発巣の部分切除または生検による組織がGN/GNB-intの像を示す場合には, GNBnが疑われ, 転移巣(骨髄など)の組織学的検索が必要となる. 通常GN/GNB-intの腫瘍は境界明瞭で手術で摘出が可能であることが多いため, 提出検体が生検のみにとどまっている場合には, 臨床医に全摘できなかった理由を確認することが必要である^{6,7)}. 大血管を巻き込むなどの腫瘍発生部位により摘出でき

表1 INPC分類：favorable histology (FH) vs. unfavorable histology (UH)

	Favorable histology (FH)	Unfavorable histology (UH)
Neuroblastoma	<p><1.5yr at diagnosis</p> <p>a) Poorly differentiated subtype & low or intermediate MKI</p> <p>b) Differentiating subtype & low or intermediate MKI</p> <p>1.5 - 5yr at diagnosis</p> <p>a) Differentiating subtype & low MKI</p>	<p><1.5yr at diagnosis</p> <p>a) Undifferentiated subtype</p> <p>b) Poorly differentiated subtype & high MKI</p> <p>c) Differentiating subtype & High MKI</p> <p>1.5 - 5yr at diagnosis</p> <p>a) Undifferentiated subtype</p> <p>b) Poorly differentiated subtype & intermediate or high MKI</p> <p>c) Differentiating subtype & intermediate or high MKI</p> <p>≥5yr at diagnosis</p> <p>Any neuroblastoma tumors</p>
Ganglioneuroblastoma intermixed	All tumors in this category*	
Ganglioneuroma	<p>Maturing subtype*</p> <p>Mature subtype*</p>	
Ganglioneuroblastoma, nodular	Favorable subset**	Unfavorable subset**

* : tumors in these categories are usually diagnosed in older children.

** : classification of favorable vs. unfavorable subset in this category is based on the prognostic distinction of neuroblastomatous component.

ないときには、画像で腫瘍内部に壊死や出血がみられないか、他臓器に癒着している部分がないか(強固な癒着があれば、その部分にNB成分があることが疑われる)、尿中VMA/HVA値の上昇がないか(GN/GNB-intではこれらの値は上昇しないか、軽度の上昇にとどまることが多い)、などに注目をし、こういった所見がある場合にはGNB-nが強く疑われることを臨床側にフィードバックする。その上で生検に対しては“GN/GNB-int; favorable histology, but based on the review of limited material”のような但し書きをつける。

近年互いにSP同士で異なったcloneからなる腫瘍についての報告がなされており、Sanoらは“composite neuroblastoma”としている³⁾。現段階でINPCはこの腫瘍に対する分類をつくっていないため、報告をする際にはNBとして、より低分化/MKIの高いcomponentにINPCを適応させてFH/UHを決定している。

2. mitosis karyorrhexis index (MKI) の算出

NBにおけるINPC分類にはMKIの算出が不可欠である。この場合のMKIとは、腫瘍細胞5,000個に対する核分裂像および破砕像の割合で、200個以上(≥4%)をhigh MKI、100~200未満(2~4%)をintermediate MKI、0~100(<2%)をlow MKIとしている。high MKI腫瘍は分化度、年齢にかかわらずUHに分類さ

れ、MYCN増幅例の多くがこの像を示すことが知られている。intermediate, low MKI腫瘍は、分化度と年齢によってUH/FHに分類される(表1)。

NBのMKIの算定は、“腫瘍細胞5,000個”という分母の多さから倦厭されがちであるが、NB-UもしくはNB-Pでは細胞密度が高く、400倍1視野に500個から場合によっては1,000個以上の腫瘍細胞がみられるため、実際には然程手間のかかるものではない。5,000個という数は、“腫瘍全体を平均化するため”に算出されたものであり、重要なのは、なるべく多くの視野をみて全体像を把握することである。結果として分母は5,000を超えることが多く、比例計算により5,000に対するMKIを算出し評価する。特に1.5歳までのNB-Pに関してはMKIによってFH/UHが決定されるため、腫瘍細胞全体が5,000個に満たないような微小検体からINPCを憶測するのは大変危険で避けるべきである。以下にMKI算出のポイントを記す。

(1) 腫瘍を平均化する(“hot spot”だけを数えない)

とかくhot spotのみにとらわれがちであるが、composite neuroblastoma(前述)でなければ、全体に対するhot spotの割合をみてMKIを算定するよう工夫する。

(2) simple hyper chromatic cellを数えない³⁾

mitosisやkaryorrhexisは時にsimple hyper chromatic cell(SHC)との鑑別が困難である。karyorrhexis

は DNA instability による核崩壊であり, DNA instability に因らない核の濃染である simple hyperchromatic cell (SHC) を数えてはならない. SCH は, 辺縁の平滑な円形もしくは類円形核を有し, 細胞質に乏しい. 一方 karyorrhexis の核辺縁は核膜をもたないために不整(ギザギザ)で, 強い好酸性の胞体を見る. SHC は, 腫瘍の regression が期待される乳児期の NB では比較的多くみられる像であり, これを count に入れてしまうと, MKI の評価が大きく変わることがあるので注意を要する.

(3) 壊死巣の周りは避ける

細胞の集団的な死である壊死巣の辺縁では, 一般的に apoptosis (programmed cell death であり, DNA instability によらない) や核分裂が多く認められ, 必ずしも腫瘍細胞の生物学的特性を表すものではないため, この部位を含めた MKI の算出はできうる限り避けるべきである.

(4) 骨髄転移巣では MKI を評価しない

何らかの理由で原発巣の生検が施行できず, 骨髄転移巣から NB の診断をつけることがある. また GNB-n で, 原発巣生検は SR/SD tumor の像を呈し, NB の成分は骨髄転移巣のみからしか得られないことがある. こういった場合, NB もしくは GNB-n の診断をつけることは可能で, NB の分化度も骨髄転移巣から判断することができるが, 通常 MKI の算出は骨髄病変では行わない.

おわりに

pNTs は腫瘍のもつ分子生物学的性格を, 病理組織像から解析・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 遺伝子非増幅の UH 群については未だ不明な点が多い. 最近, genomic DNA profiling による

新しい予後分類が提唱され⁹⁾, 今後は網羅的なゲノム解析による分類と, 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., Chatten, J., Newton, W.A. et al.: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984, 73: 405-416
- 2) Shimada, H., Ambros, I.M., Dehner, L.P. et al.: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999, 86: 364-372
- 3) 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* 1999, 86: 349-363
- 4) Peuchmaur, M., d'Amore, E.S.G., Joshi, V.V. et al.: Revision of International Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003, 98: 2274-2281
- 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* 2001, 92: 2699-2708
- 6) 中川温子: 神経芽腫群腫瘍—予後良好群と予後不良群の病理—. *日本小児放射線学会雑誌* 2009, 25: 3-7
- 7) Okamoto, C., London, W.B., Naranjo, A. et al.: Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: a report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer* 2009, 53: 563-569
- 8) Sano, H., Ganzalez-Gomez, I., Wu, S.Q. et al.: A case of composite neuroblastoma composed of histologically and biologically distinct clones. *Pediatr Dev Pathol* 2007, 10: 229-232
- 9) 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* 2008, 27: 441-449

付録：小児がんの臨床研究と中央病理診断，リスク分類

中澤温子*

I. 研究グループと小児固形腫瘍観察研究

表1に我が国の主な小児がん臨床研究グループと対象疾患，現行の臨床試験を示した。血液腫瘍においては，2003年に既存の研究グループがまとまって，全国的な研究組織としての日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立された。一方，固形腫瘍では，1991年にJPLTが立ち上げられ，その後，JWiTS, JRSG, JESS, JPBTC, JNBSGが相次いで設立された。これらの研究グループは，疾患ごとに個別に活動しているが，安定的かつ効率的な研究体制基盤の構築のために，これら6つのグループの共同体として小児固形がん臨床試験共同機構(以下；共同機構)が2008年に設立された。小児がんの臨床試験は，疾患にかかわらず，成人とは異なる小児がんの特性について考慮されなければならない。成人との最も顕著な違いは，小児がんの発症数が成人に比して極めて少なく，かつ疾患の種類が多いことである。また小児がんは治療後の生存期間が長く，晩期合併症やQOLの意義が高いため，長期フォローアップが重要であることも成人にはない特徴である¹⁾。(旧)日本小児血液学会疾患登録「小児期に発症する血液疾患に関する疫学研究」，ならびに(旧)日本小児がん学会「小児がん全数把握登録事業」によれば，2009年の小児がん総数は2,005(血液腫瘍1,081，固形腫瘍924)例，2010年の小児がん総数は1,941(血液腫瘍1,074，固形腫瘍867)例で，年間約2,000例にすぎない。このため，比較的短期間のうちに臨床研究の成果を上げるために，ALCL99のような国際共同臨床試験に参画する場合もある。近年，固形腫瘍においても国際共同臨床試験に参加する動きがみられている。小児がんでは，疾患の種類が多く，全ての小児がんについて臨床試験が計画

できるわけではない。このような稀少な小児がんを含めた全ての小児固形腫瘍を対象に，一次登録，中央病理診断・分子診断，臨床情報の収集(フォローアップ)による小児固形腫瘍実態把握と臨床情報と連結した検体保存を目的とし，共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が共同で，2011年4月から小児固形腫瘍観察研究を開始した。この研究は，今後の各グループが行う小児固形腫瘍臨床試験と統一した一次登録，中央診断手順を用いることにより，各グループの独自性を保ちつつ，参加施設とデータセンター，中央診断施設の負担を軽減することも目指している²⁾。

II. 多施設共同臨床試験における中央病理診断システム

中央病理診断の目的は，まず，病理診断が研究対象となる疾患に合致するかどうか，すなわち臨床試験参加の適格性を判定することである。次に治療層別化(リスク分類)に関連する組織亜型分類，病期診断，予後不良な病理学的予後因子について判定する。腫瘍特異的な融合遺伝子の検索などを行う中央分子診断も中央病理診断と並行して行われている。

小児固形腫瘍の中央病理診断手順については，小児固形腫瘍観察研究の実施計画書が国立成育医療研究センターホームページに公開されているので，参照されたい(http://www.ncchd.go.jp/center/clinical/top_fujimoto03.html)。中央病理診断・分子診断への提出材料は，①切り出した全ての部位よりHE標本各1枚，②未染色標本10枚(代表的な部位1ヵ所：免疫染色用)，③スタンプ標本5枚(腫瘍部，未染色標本：FISH用)，④凍結組織(5mm角以上が望ましい，腫瘍部)，⑤施設病理診断依頼書と報告書のコピー，⑥切り出し図である。これらの検体提出に際しては施設の病理医の協力が不可欠であり，新規臨床研究においては，研究組織への病理医の参加や，中央診断報告書

*国立成育医療研究センター病理診断部

表1 日本の主な小児がん研究グループ

研究グループ名	対象疾患	臨床試験
日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)	白血病, リンパ腫, LCHなどの血液腫瘍	ALCL99, LLB-NHL03, LCH-12など*
日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG)	横紋筋肉腫, 未分化肉腫	現行の臨床試験は登録終了。新規臨床試験計画中
日本ニューイング肉腫研究グループ (JESS)	Ewing肉腫, 線維形成性小円形細胞腫瘍	現行の臨床試験は登録終了。新規臨床試験計画中
日本神経芽腫研究グループ (JNBGS)	神経芽腫群腫瘍	低リスク群・中間リスク群・高リスク群
日本小児肝癌研究グループ (JPLT)	肝芽腫, 肝細胞癌などの原発性肝腫瘍	JPLT-3
日本ウイルス腫瘍研究グループ (JWITS)	腎芽腫, 腎明細胞肉腫などの腎腫瘍	現行の臨床試験は登録終了。新規臨床試験計画中
日本小児脳腫瘍コンソーシアム (JPBTC)	髄芽腫, 胚細胞性腫瘍などの脳腫瘍	乳幼児髄芽腫/PNETに対する多剤併用化学療法および大量化学療法の第II相試験, 小児髄芽腫/PNETに対する多剤併用化学療法と減量放射線療法の第II相試験

*: 白血病の臨床試験は省略, リンパ腫については, ALB, B-NHLの NHL-03研究は登録終了し, 新規臨床試験計画中。

表2 神経芽腫のリスク分類

高リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ3またはステージ4 年齢180日以上, MYCN増幅 ・ステージ4 年齢365日以上546日以下, unfavorable histology または DNA index=1, MYCN非増幅 ・ステージ3 年齢547日以上, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢547日以上, MYCN非増幅
中間リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ3 年齢365日以上, favorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ3 年齢365日以上546日以下, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢364日以下, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢365日以上546日以下, favorable histology, DNA index>1, MYCN非増幅 ・ステージ4S 年齢364日以下, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4S 年齢364日以下, favorable histology, DNA index=1, MYCN非増幅
低リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ1 日齢0日以上18歳未満, MYCN非増幅 ・ステージ2A/2B 日齢0日以上18歳未満, MYCN非増幅 ・ステージ3 日齢0日以上364日以下, MYCN非増幅 ・ステージ4S 日齢0日以上364日以下, favorable histology, DNA index>1, MYCN非増幅

表3 肝芽腫のリスク分類

高リスク	以下のいずれか一つにあてはまる <ul style="list-style-type: none"> ・血清 AFP<100 ng/mL ・PRETEXT 付記因子のうち M1 (転移臓器問わず) N2 (遠隔のリンパ節転移)
中間リスク*	以下のいずれかにあてはまる (高リスク対象を除く) <ul style="list-style-type: none"> ・PRETEXT IVまたはPRETEXT 付記因子のうち E1, E1a, E2, E2a H1 N1 P2, P2a V3, V3a
標準リスク	上記以外の全て

*: リンパ節を含めて遠隔転移のないPRETEXT IVと肝外因子を有するPRETEXT I~IIIについては, 中間リスクとして肝移植の適応を念頭に置いた臨床試験が行われる。

を病理医へ直接送付するなどして, 連携を図っているところである。成人の中央病理診断と同様に様々な問題もあるが, 稀少な小児がんの実態把握, 新規治療の開発のために, 施設の病理医の方々のご理解とご協力を切にお願いしたい。参考までに中央診断についての問い合わせ先を提示しておく。

小児腫瘍組織分類委員会中央病理診断事務局
 国立成育医療研究センター病理診断部 中澤温子
 TEL: 03-5494-7120 (内線7466)
 FAX: 03-5727-2879
 E-mail: nakagawa-a@ncchd.go.jp

III. リスク分類

小児固形腫瘍では, リスク分類に応じた治療の層別化が行われている。表2~4に神経芽腫, 肝芽腫, 横

表4 横紋筋肉腫のリスク分類

高リスク	ステージ4	グループIV
	胞巣型	ステージ2, 3 グループIII
中間リスク	胎児型	ステージ2, 3 グループIII
	胞巣型/未分化肉腫	ステージ1 グループIIIのみ
低リスク A	胎児型横紋筋肉腫	
	ステージ1	グループ I, グループII A, 眼窩・眼瞼のグループIII
	ステージ2	グループ I
低リスク B	胎児型横紋筋肉腫	
	ステージ1	グループII B, II C, 眼窩・眼瞼以外のグループIII
	ステージ2	グループ II
	ステージ3	グループ I, グループII

表5 横紋筋肉腫の術前ステージ分類

ステージ	原発部位	T	size	N	M
1	眼窩, 頭頸部(傍髄膜を除く), 泌尿生殖器(膀胱, 前立腺を除く), 胆道	T1, T2	a, b	N0, N1, Nx	M0
2	膀胱, 前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他(体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1, T2	a	N0, Nx	M0
3	膀胱, 前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他(体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1, T2	a	N1	M0
			b	N1, N0, Nx	M0
4	全て	T1, T2	a, b	N0, N1	M1

T: 原発腫瘍, T1: 原発部位に限局, T2: 原発部位を超えて進展または周囲組織に癒着.

size: 大きさ, a: 最大径で5 cm以下, b: 最大径で5 cmを超える.

N: 領域リンパ節, N0: リンパ節転移なし, N1: 領域リンパ節に転移あり(画像または理学所見上), Nx: 転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位).

M: 遠隔転移, M0: 転移なし, M1: 転移あり.

表6 横紋筋肉腫の術後グループ分類

グループ分類	
I	組織学的に全摘された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も、意図せず偶発的に採取したリンパ節も含め、いかなる領域リンパ節にも組織学的に転移を認めないこと。
II	肉眼的に全摘された領域内進展 (evidence of regional spread) 腫瘍 (組織学的残存腫瘍) a. 原発巣の切除断端に顕微鏡的腫瘍残存があるが、領域リンパ節に転移を認めない (N0). b. 組織学的に原発巣の完全切除を行ったが、郭清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め (N1), かつ最も遠位の郭清領域リンパ節には転移のないことを組織学的に確認。 c. 領域リンパ節に転移を認め、かつ原発巣切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認める。または、原発巣切除断端の顕微鏡的腫瘍遺残の有無にかかわらず、郭清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める。
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分切除を施行
IV	a. 遠隔転移(肺, 肝, 骨, 骨髄, 脳, 遠隔筋組織, 遠隔リンパ節など)を認める。 b. 脳脊髄液, 胸水, 腹水中に腫瘍細胞が存在。 c. 胸膜播種, 腹膜(大網)播種を伴う。

紋筋肉腫のリスク分類を示した³⁻⁸⁾。これらのリスク分類は、現行のものであり、臨床試験や治療法の変遷に伴って変化していくことに留意されたい。横紋筋肉腫では、米国の Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)、現在の Children Oncology Group (COG) の Soft Tissue Sarcoma Committee (STS) が用いている術前ステージ分類、術後グループ分類、病理組織型によるリスク分類が行われている (表5, 6)⁹⁾。

文 献

1) Skinner, R., Wallace, W.H., Levitt, G.A., et al.: Long term follow-up of people who have survived cancer during childhood. Lancet Oncol 2006, 7:

489-498

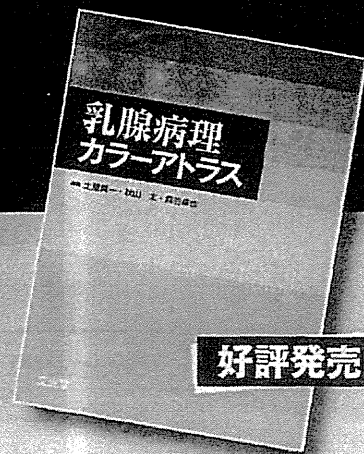
2) 大喜多肇, 瀧本哲也, 中澤温子 他: 小児固形腫瘍 観察研究. 小児外科 2011, 43: 1238-1242
 3) 家原知子, 菊田 敦, 菊地 陽 他: 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. 小児外科 2011, 43: 1179-1183
 4) 七野浩之: 神経芽腫高リスク群に対する JNBSG 臨床試験. 小児外科 2011, 43: 1184-1189
 5) 檜山英三: 小児肝がん今後の臨床試験計画の展望. 小児外科 2011, 43: 1196-1201
 6) 土屋邦彦, 細井 創: 横紋筋肉腫低リスク群. 小児外科 2011, 43: 1215-1220
 7) 太田 茂, 菊田 敦, 樋之津史郎 他: 横紋筋肉腫 中間リスク群. 小児外科 2011, 43: 1221-1223
 8) 岡田恵子: 横紋筋肉腫高リスク群. 小児外科 2011, 43: 1224-1228

乳腺の病理が基礎からわかる!

乳腺病理 カラーアトラス

編集 土屋眞一 [日本医科大学病理部教授]
 秋山 太 [(財)癌研究会癌研究所病理部副部長]
 森谷卓也 [川崎医科大学病理学2教授]

本書は、肉眼像・病理組織像・臨床病理相関、最新トピックスを系統的に網羅した乳腺病理のカラーアトラス。カラー写真 500 症例と簡潔な記載で、病理医以外にもすぐに理解できるよう基礎に絞った編集。エコー写真のほか、マンモグラフィ画像も豊富に掲載し、病理医以外の外科医、産婦人科医、放射線技師にもわかりやすい記載内容。乳腺病理の入門アトラスとして最適の 1 冊。



好評発売中

B5変型判・192頁・4色刷
 定価12,600円(本体12,000円+税5%)
 ISBN978-4-8306-0466-9

◎ 文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution

Tatsuro Tajiri · Ryota Souzaki · Yoshiaki Kinoshita ·
Yuhki Koga · Aiko Suminoe · Toshiro Hara ·
Tomoaki Taguchi

Received: 9 November 2010 / Accepted: 9 February 2011 / Published online: 19 January 2012
© Springer 2012

Abstract

Purpose The implications of surgical intervention for neuroblastomas were assessed in one institution.

Methods We analyzed the clinical characteristics and extension of resection in 123 pediatric patients with neuroblastoma diagnosed between 1985 and 2004.

Results The 5-year survival rate of the 82 patients under 12 months of age, 59 of whom were treated with complete resection of the primary tumor, was 97%. The 5-year survival rate of the 41 patients over 12 months of age did not differ significantly according to whether complete ($n = 19$) or incomplete resection ($n = 22$) was performed (46 vs. 38%, respectively). No local recurrence was observed in ten patients over 12 months of age with stage 4 disease who underwent complete resection of the primary tumor; however, four of these ten patients died of metastatic recurrence.

Conclusion Considering that the majority of infantile neuroblastomas in this study had favorable biology, complete resection might be unnecessary for patients under 12 years of age. For advanced neuroblastomas in patients over 12 months of age, the main treatment for metastasis is systemic chemotherapy, although extirpation of the primary tumor without extensive surgery might prevent local recurrence when combined with radiation therapy.

Keywords Neuroblastoma · Surgical intervention · Biology

Introduction

Neuroblastoma is the most common solid tumor in children, and its development is still uncharacterized [1]. The prognosis varies greatly, based on the clinical prognostic and biological prognostic factors [2]; thus, it is important to select the optimal therapy according to the properties of these tumors [3]. There are three types of surgical intervention for neuroblastoma: initial tumor extirpation, biopsy of the tumor at initial diagnosis; and radical surgery as a second-look operation after biopsy and induction chemotherapy. The role of surgical resection in the treatment of neuroblastomas is still controversial [4]. We conducted the present study to evaluate the implications of surgical intervention for neuroblastomas in patients under 12 months of age versus those over 12 months of age, based on an analysis of patients treated at one institution.

Patients and methods

A total of 123 patients had neuroblastoma diagnosed and treated at the Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, between 1985 and 2004. This study was performed according to the Ethical Guidelines for Clinical Research published by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan on July 30, 2003. Consent for tumor preservation and biological analysis was obtained from the parents of each pediatric patient before surgery. Of the 123 patients, 82 were less than 12 months of age and 41 were 12 months of age or older. Of the 82 neuroblastomas in

T. Tajiri (✉) · R. Souzaki · Y. Kinoshita · T. Taguchi
Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical
Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi,
Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
e-mail: taji@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

Y. Koga · A. Suminoe · T. Hara
Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku,
Fukuoka 812-8582, Japan

patients under 12 months of age, 73 were detected through mass screening at 6 months of age. In all cases, the status of MYCN amplification was determined by Southern blotting, quantitative polymerase chain reaction (PCR), and fluorescent in situ hybridization (FISH) [5]. According to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) [6], there were 79 (64%) patients with stages 1, 2, and 4S; 16 (13%) with stage 3; and 28 (23%) with stage 4. Seventeen (14%) patients had MYCN amplification. The 5-year survival rate was 76%.

Survival curves for each category were constructed using the Kaplan–Meier method and then statistically evaluated by the log-rank test.

Results

Treatment and outcomes of the patients less than 12 months of age

In principle, since 1994, the protocol of the Japanese Infantile Neuroblastoma Study Group has been applied to patients under 12 months of age [7, 8]. This protocol consists of the following: An initial tumor extirpation is performed for localized resectable neuroblastomas; then, if no MYCN amplification is detected, postoperative chemotherapy is not administered. A biopsy is taken of an unresectable neuroblastoma, followed by mild chemotherapy if no MYCN amplification is detected in the tumor. Usually, no second-look operation is performed for residual tumors that decrease in size with chemotherapy after a biopsy, if the biology, including the MYCN gene status, is favorable. If MYCN amplification is detected in the tumor, intensive chemotherapy with a decrease in dose according to age is given, with or without tumor extirpation.

Of our 82 patients under 12 months of age, 70 (85%) had stage 1, 2, or 4S and 2 (2%) had MYCN amplification; the 5-year survival rate was 97% (Table 1). There were no significant differences in the survival rates between the 59 patients who underwent complete resection and the 23 who underwent incomplete resection (Fig. 1). Moreover, of the 59 patients who underwent complete resection, there were

no significant differences in the survival rates of the 38 who received chemotherapy and the 21 who did not. All 23 patients who underwent incomplete resection of the tumor received postoperative chemotherapy, and all these patients survived (Table 2).

Of the nine patients with neuroblastoma detected clinically, and not through mass screening, four had stage 4S, three had stage 1, and two had stage 4 disease. One patient with stage 4S disease had MYCN amplification. Seven of these nine patients underwent complete resection of the primary tumor. Six patients with stage 4 or 4S received mild chemotherapy after operation. Three patients with stage 1 received no postoperative chemotherapy after complete resection of primary tumor. The patient who had stage 4S disease with MYCN amplification died of the disease.

Surgical complications developed in five patients: postoperative bleeding in one, renal atrophy in three, and adhesive intestinal obstruction in one. One patient with partial resection of a stage 2 tumor suffered postoperative bleeding; two patients with complete resection of a stage 1 tumor and one patient with partial resection of a stage 3 tumor suffered renal atrophy; and one patient with complete resection of a stage 1 tumor suffered adhesive intestinal obstruction. All five patients with a surgical complication were alive without disease at the time of writing.

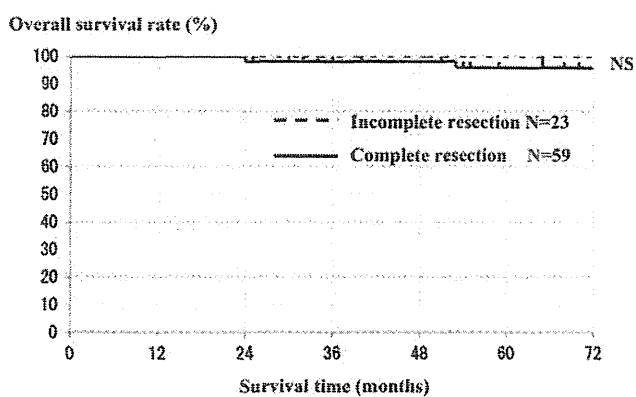


Fig. 1 Correlation between tumor resection and prognosis in 82 neuroblastoma patients less than 1 year of age. *NS* not significant

Table 1 Characteristics of 82 patients less than 12 months old with neuroblastoma

	No. of patients
Stages 1, 2, 4S	70 (85%)
Stages 3, 4	12
No MYCN amplification	80 (98%)
With MYCN amplification	2
5-year survival rate	97%

Table 2 Outcome of the 82 patients less than 12 months old with neuroblastoma based on chemotherapy and type of resection

Chemotherapy	Tumor resection	Survival
Received (<i>n</i> = 61)	CR (<i>n</i> = 38)	35 (92%)
	ICR (<i>n</i> = 23)	23 (100%)
Not received (<i>n</i> = 21)	CR (<i>n</i> = 21)	21 (100%)
	ICR (<i>n</i> = 0)	

CR complete resection, ICR incomplete resection

Treatment and outcomes of the patients aged 12 months or older with advanced neuroblastoma

In principle, since 1985, the protocol of the Japan Study Group for Advanced Neuroblastoma (JANB) has been applied to patients aged 12 months or older with advanced neuroblastomas [9, 10]. This protocol consists of the following: First, a biopsy is taken of the tumor, followed by intensive induction chemotherapy based on the MYCN gene status. A second-look operation is performed for residual tumors that decreased in size following the induction chemotherapy after biopsy. The second-look operation usually involves complete resection of the primary tumor, avoiding injury to the surrounding organs and major vessels. Enlarged lymph nodes are usually resected with sampling the surrounding lymph nodes, but systematic lymphadenectomy is not performed. If the second-look operation involves the complete resection of the tumor, then postoperative localized external-beam radiation (2–30 Gy) is given, followed by high-dose chemotherapy with stem cell transplantation. If the second-look operation involves incomplete resection of the tumor, postoperative localized external-beam radiation (20–30 Gy) is given, followed by consolidation chemotherapy.

Regarding the degree of resection of the primary tumor, macroscopic complete resection is defined as complete resection without systematic lymphadenectomy at the initial diagnosis or at the second-look operation after induction chemotherapy, and surgical intervention for the primary tumor, such as a biopsy only, partial resection, and subtotal resection, is defined as incomplete resection.

Of our 41 patients more than 1 year old with neuroblastomas, 32 (78%) had stage 3 and 4 disease and 15 (36%) showed MYCN amplification. The 5-year survival rate of these 41 patients was 42% (Table 3). The 86% 5-year survival rate of the 9 patients with stage 1 and 2 disease was significantly better than the 30% 5-year survival rate of the 32 patients with stage 3 and 4 disease ($P < 0.05$). Moreover, the 25% 5-year survival rate of the 15 patients with MYCN amplification was significantly worse than the 53% 5-year

survival rate of the 26 patients without MYCN amplification ($P < 0.05$) (Fig. 2). Of 9 patients with early (stage 1 or 2) disease and no MYCN amplification, 5 with stage 1 underwent initial complete resection of the tumor, and 4 with stage 2 underwent initial incomplete resection of the tumor. All except 1 of the 8 patients with stage 1 disease underwent postoperative mild chemotherapy. One of these patients died of another disease.

There was no significant difference in 5-year survival rate between the 19 (46%) patients who underwent complete resection and the 22 (38%) who underwent incomplete resection (Fig. 3). Furthermore, the survival rate of the 32 patients with stage 3 and 4 disease did not differ significantly between the 11 patients who underwent complete resection and the 21 who underwent incomplete resection.

No local recurrence was observed in the ten patients over 1 year old with stage 4 disease who underwent complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy and local irradiation after 1994, although four of these patients died of metastatic recurrence (Table 4). Seven of these ten patients underwent stem cell transplantation (SCT); however, SCT was not associated with their outcome. No major surgical complications occurred.

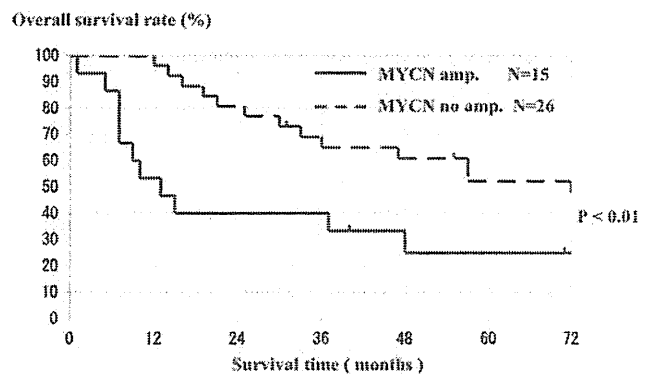


Fig. 2 Correlation between MYCN amplification (amp.) and prognosis in 41 neuroblastoma patients aged 12 months or older

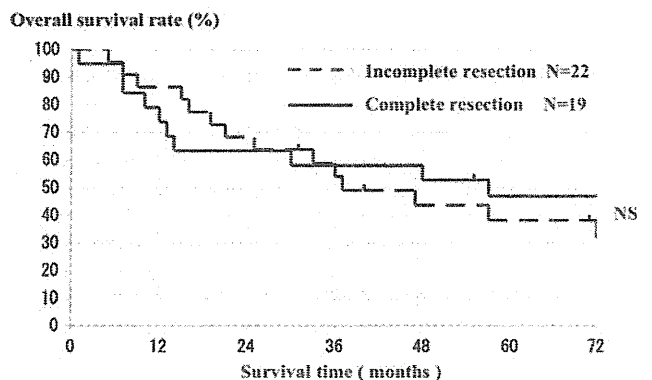


Fig. 3 Correlation between tumor resection and prognosis in 41 neuroblastoma patients aged 12 months or older

Table 3 Clinical characteristics of the 41 patients aged 12 months or older with neuroblastoma

Clinical characteristics	No. of patients
Stage	
Stage 1, 2, and 4S	9
Stage 3 and 4	32 (78%)
MYCN amplification	
No amplification	26
Amplification	15 (36%)
5-year survival rate	42%

Table 4 Clinical course of the ten patients with stage 4 neuroblastoma who underwent complete resection of the primary tumor (1994–2004)

Patient no	Initial metastatic site	MYCN amplification	Local radiation	Local recurrence	Metastatic recurrence	Outcome
1	N, B, E, bm	no amp.	30 Gy	(–)	B	Died
2	N, B, E, bm	amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 13 years after surgery
3	N, bm	amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 10 years after surgery
4	N, bm	amp.	30 Gy	(–)	B, bm	Died
5	B	no amp.	30 Gy	(–)	B	Died
6	B, bm	amp.	30 Gy	(–)	N, B, bm	Died
7	B, bm, H	no amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 6 years after surgery
8	B, bm, H	no amp.	18 Gy	(–)	(–)	Alive 6 years after surgery
9	N, bm	amp.	24 Gy	(–)	(–)	Alive 5 years after surgery
10	B, bm	amp.	18 Gy	(–)	(–)	Alive 5 years after surgery

N lymph node, B bone, E orbit, bm bone marrow, amp. amplification, no amp. no amplification

Discussion

The prognosis of patients with neuroblastoma tends to vary greatly, based on clinical prognostic factors, such as age and stage, and biological prognostic factors, such as MYCN amplification, DNA ploidy, and chromosome 1p deletion [11]. Thus, it is important to select the optimal therapy, including surgical intervention, according to the characteristics of these tumors [12]. This study is the experience of one institution between 1985 and 2004, during which time the treatment regimen for patients under 12 months of age with neuroblastomas and that for patients aged 12 months or over with advanced neuroblastomas did not change. Other investigators recently reported that 18 months of age is more preferable for risk assessment. In this study, the protocol of the Japanese Infantile Neuroblastoma Study Group was applied for patients less than 12 months of age with neuroblastomas, and the protocol of the Japan Study Group for Advanced Neuroblastoma (JANB) was applied for patients aged 12 months or older with advanced neuroblastomas. Therefore, investigating the borderline of age for risk group classification was not suitable for the analysis in the present study.

The majority of infant neuroblastomas are localized tumors with low-grade malignancy [13]. In particular, neuroblastomas detected by mass screening include spontaneously regressing tumors [14]. In the present series of 82 patients under 12 months of age, the outcome of infant neuroblastomas was excellent, regardless of whether they underwent complete or incomplete resection of the tumor. Furthermore, the outcome of patients who underwent complete resection of the tumor was excellent, regardless of whether they received postoperative chemotherapy. We could not compare patients who underwent initial extirpation with those who did not, because biopsies were performed for

all unresectable neuroblastomas, followed by mild chemotherapy. Although complete resection might be unnecessary for infantile neuroblastoma, the majority of which have favorable biology, performing initial tumor extirpation might avoid the need chemotherapy or irradiation.

In the present study, of nine patients whose disease was detected clinically and not through mass screening, only one patient who had stage 4S disease with MYCN amplification died of the disease. Irrespective of mass screening, most patients under 12 months of age had a good prognosis. It is clear that MYCN gene amplification was a powerful prognostic factor, even for infantile neuroblastoma [8].

In the present study, all five major surgical complications occurred in the patients with localized neuroblastoma (stages 1, 2, and 3). Recently, in an effort to establish a new risk-adapted preoperative neuroblastoma staging system, the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) task force proposed the use of surgical risk factors (SRFs) to classify localized neuroblastomas [15]. SRFs were defined by objective and subjective radiologic imaging characteristics thought to be associated with an increased risk of surgical complications. These radiologic criteria are known as “image-defined risk factors” (IDRF) [16]. In a retrospective radiologic review of the five patients with surgical complication, all those who suffered postoperative renal atrophy had a positive IDRF. The Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) proposed guidelines for surgical intervention for localized neuroblastoma based on the IDRF and began observational study of the treatment for low-risk neuroblastomas in 2010.

The role of surgery in the treatment of advanced neuroblastoma in patients 12 months or older remains controversial. La Quaglia et al. [17] reported that gross total resection improved the survival of 39 patients with stage IV neuroblastoma. Conversely, Adkins et al. [18] reported that complete resection was of little benefit for high-risk

neuroblastomas treated by CCG-3891. Kuroda et al. [19] found that intensive surgery with intraoperative radiation therapy dramatically increased local eradication and improved the outcome of patients even if they had advanced neuroblastomas with MYCN amplification. On the other hand, Castel et al. [20] found that delayed surgery after chemotherapy contributes to the good control of stage IV disease, although the final outcome of these patients was determined more by metastatic relapses than by the degree of resection. Kaneko et al. and Kubota et al. reported that systemic extensive surgery for advanced or metastatic neuroblastoma is no longer required if therapy supplemented with intensive pre- and postoperative chemotherapy is given [4, 21]. In the present study, the clinical stage and tumor biology of advanced neuroblastoma in patients aged 12 months or older was associated with the overall survival rate. The degree of tumor resection did not correlate significantly with the overall survival rate. In this study, the second-look operation was conservative tumor resection of the primary tumor, avoiding the injury to the surrounding organs and major vessels, and systematic lymphadenectomy was not performed. Therefore, we could not examine the complications of surgery and the delay in administering intensive chemotherapy resulting from major surgery. No major complications occurred after the second-look operation for the advanced neuroblastomas in patients aged more than 1 year old in this study, and we avoided a delay in intensive chemotherapy after the operation. Furthermore, complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy and localized external-beam radiation prevented local recurrence; however, the outcome of patients depended on metastatic recurrence. These results indicate that the main treatment for advanced neuroblastoma in patients aged 12 months or older is systemic chemotherapy, and that extirpation of the primary tumor without major surgery might prevent local recurrence, when combined with irradiation therapy.

In the JNBSG, two clinical phase II studies for high-risk neuroblastoma were begun in 2008 and completed in 2010. The guidelines for surgical intervention in these clinical studies recommend complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy, and localized irradiation. The long-term outcomes, including late complications, revealed by these clinical studies will be interesting.

Acknowledgments This work was supported in part by a grant-in-aid for scientific research from the Japanese Society for the Promotion of Science.

References

1. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:461–71.

2. Bodeur GM. Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1995;31:505–10.
3. Tajiri T, Shono K, Tanaka S, Suita S. Evaluation of genetic heterogeneity in neuroblastoma. *Surgery (St. Louis).* 2002;131:283–7.
4. Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today.* 2010;40:526–32.
5. Tanaka S, Tajiri T, Noguchi S, Ihara K, Hara T, Suita S. Clinical significance of a highly sensitive analysis for gene dosage and the expression level of MYCN in neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004;39:63–8.
6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466–77.
7. Matsumura T, Sawada T, Shikata T. New trend in treatment strategy for neuroblastoma infants in Japan. Proceedings of the 32nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1996;15:461.
8. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Suita S, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006;94:1510–5.
9. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, Takeda T, Iwafuchi M, Ohnuma N, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the First Japanese Study Group Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:190–7.
10. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in state 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:613–21.
11. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19:93–101.
12. Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsuchida Y. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2007;42:489–93.
13. Suita S, Tajiri T, Higashi M, Tanaka S, Kinoshita Y, Takahashi Y, et al. Insights into infant neuroblastomas based on an analysis of neuroblastomas detected by mass screening at 6 months of age in Japan. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:23–8.
14. Yamamoto K, Hanada R, Tanimura M, Aihara T, Hayashi Y. Natural history of neuroblastoma found by mass screening. *Lancet.* 1997;349:1102.
15. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:8483–9.
16. Simon T, Hero B, Bohm GB, Schweinitz D, Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:965–9.
17. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg.* 1994;29:1162–6.
18. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg.* 2004;39:931–6.
19. Kuroda T, Saeki M, Honna T. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J Pediatr Surg.* 2003;38:1735–8.
20. Castel V, Tovar JA, Costa E. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1574–8.
21. Kaneko M, Ohkawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg.* 1997;32:1616–9.

神経芽腫の治療の現況と展望

田尻 達郎*

京都府立医科大学大学院小児外科

要 旨

我が国における神経芽腫の治療に関して、神経芽腫全体を包括し、国際的に発信できる臨床研究を目指して、2006年に日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) が発足した。国際的には、現在、International Neuroblastoma Risk Group (INRG) において治療前の画像評価によるIDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた臨床病期 (INRGSS)、及び年齢やMYCN遺伝子増幅に11q LOHを加えたリスク分類に従った治療戦略が構築されつつある。JNBSGにおいては、COGにおけるリスク分類を基本に、3群に分けて臨床研究を行ってきた。低リスク群に対してIDRFに基づいた局所外科治療を行う観察研究が、2010年9月に開始され、中間リスク群にもIDRFに基づいた局所外科治療を行う臨床試験が2010年12月に開始されている。高リスク群においては、局所療法を大量化学療法後に施行する局所遅延療法の臨床試験が施設限定で行われ、途中終了した。その後、従来、行われていたような局所療法後に大量化学療法を施行する標準的集学的治療の臨床試験が全国で行われ、2009年2月に登録終了し、2012年2月末で追跡終了した。そして、現在、全国の施設における局所遅延療法の臨床試験が2011年より登録開始されている。本稿においては、本邦における神経芽腫の治療におけるマスキリーニングを含む現在の経緯と今後の展開について述べる。

キーワード：神経芽腫、マスキリーニング、臨床試験、日本神経芽腫スタディグループ

Key words: neuroblastoma, mass screening, clinical trails, JNBSG

I はじめに

我が国における神経芽腫の治療に関する全国的な研究班は、1985年から年長児の予後不良な進行神経芽腫に関しては、集学的治療による治療成績向上を目指して厚生労働省研究班による多施設共同研究が行われてきた¹⁾。また、乳児に関しては、1994年から予後良好な乳児神経芽腫に対する治療を軽減し、適正な治療法を確立することを目指して、多施設共同研究が行われてきた²⁾。どちらの治療研究も国際的にも優れた治療成績をあげたが、登録時にバイアスがあった可能性や、プロトコル逸脱例が多かった点や副作用報告システムの整備が不十分であった点など、臨床研究としては、どちらも不十分であったといえる。このような背景から、神経芽腫全体を包括し、国際的に発信できる臨床研究を目指して、2006年に日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) が発足した。現在、Low, Intermediate, High riskの3段階に分類し、臨床研究が進行中である。

II 乳児神経芽腫の臨床

1. 乳児神経芽腫マスキリーニング

本邦における乳児神経芽腫の臨床は、乳児神経芽腫マスキリーニング (マス) を抜きにして述べることできない。マスは、神経芽腫が1才以上の年長児が予後不良であることから、早期に発見し、できるだけ早く治療を行うことにより、治療成績を向上させることを目的として、生後6ヶ月の全ての乳児を対象にして尿中VMA, HVAによるスクリーニングを行う事業が、全国的には1985年から開始された³⁾。しかし、マス施行後に明らかに神経芽腫の罹患率が増加し、マスで発見された症例は、大部分が生物学的に良好な神経芽腫であり、自然退縮するようなものも含まれていた。また、マス受診時に結果が陰性で、その後年長児で臨床的に発症してくる症例が存在し、そのような症例の多くは進行症例で悪性度も高いことから多くが予後不良であった⁴⁾。また、欧米の短期間の研究から死亡率の低下が明らかでなく⁵⁾、マスの有効性が疑問視されたことなどをを受けて、行政は2004年3月に全国でマスを休止とした。その休止にあたっての条件として、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、③神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療成績向上のための研究の推進と実施体制の確立の3点について速やかに対応することが示された。これらの条件に対応するために厚生労働科研によ

2012年5月28日受付, 2012年5月28日受理

* 別刷請求先: 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学大学院小児外科 田尻達郎
E-mail: taji@koto.kpu-m.ac.jp