

神経芽腫における病理組織学および生物学的検討
(分担研究：神経芽細胞腫スクリーニングの評価)

八反田洋一

北九州市立医療センター臨床検査科病理

要約：神経芽腫の組織分類ならびに生物学的因子と予後についての関連性について検討し、さらにスクリーニング陽性症例を含むいくつかの特殊な腫瘍群について解析をおこなった。本腫瘍の生物学的特徴は種々の分子生物学的手法によって明らかにされつつあり、それぞれ臨床的な予後についても相関する場合が少なくない。現時点において単独の予後因子としては病理組織分類（Shimada分類）はもっとも信頼性における予後因子群の一つであり、また通常の病理組織標本から判定可能である点で有用であると思われた。

身出し語：神経芽腫、スクリーニング、Shimada分類、N-myc癌遺伝子、TRK-A、

はじめに

Shimadaらは神経芽細胞の成熟度および核分裂・核崩壊像とSchwann細胞の増生度の2点に着目し、さらに、これらに年齢要因を組み合わせた分類法を提唱し、神経芽腫患児の予後判定に極めて有用であることを報告した¹⁾。その後、本分類は米国CCSG (Children's Cancer Study Group)症例を中心としたprospectiveな症例検討によっても臨床的有用性が確認された^{2) 3)}。

本稿ではShimada分類と他の生物学的予後因子(N-myc, TRK-A)との関連性について触れ、さらに臨床的生物学的に特殊な態度を有する腫瘍群としてOrganoid神経芽腫⁴⁾、StageIVS神経

芽腫⁵⁾、Mass Screening陽性神経芽腫⁶⁾および同時性両側副腎原発神経芽腫⁷⁾についての解析結果を報告する。

N-myc, TRK-Aとの関連性

CCSG神経芽腫症例に基づいたShimada分類とN-myc増幅/非増幅との関連⁹⁾およびTRK-A発現¹⁰⁾との関連について述べる。

(1) CCSGに登録された神経芽腫232例についてShimada分類(FH; Favorable histology, UH; Unfavorable histology)とN-myc(増幅および非増幅)の4群の組み合わせについて各々の予後の比較検討を行った。そのうちわけおよび

event free survival (括弧内)は

i)FH+N-myc非増幅：121例(83%)

ii)FH+N-myc増幅：該当例なし

iii)UH+N-myc非増幅：58例(29%)

iv)UH+N-myc増幅：53例(13%)

であった。即ち、予後良好群として「Favorable histology + N-myc非増幅群」が挙げられ、この群に属する症例はStageIII,IVの進行期症例であってもそれぞれ92%、60%の予後が期待できる。一方、2つの予後因子のうちの1つでも予後不良因子を有する組み合わせの群に属する症例(UHまたはN-myc増幅)ではその予後は13-29%である。従って、我々が提案した組み合わせを用いることによって、神経芽腫患児の予後判定ならびにそれに基づく治療方針決定に大いに役立つことが期待される。

(2) 近年、NGF(nerve growth factor)のhigh affinity receptor (tropomyosine receptor kinase: TRK)の発現量と予後との相関が指摘されている¹⁰⁾。80例の検討を行ったSuzuki等の報告では、TRK-Aの発現量の多いものは予後良好(2年生存率; 92%)であり、逆に発現が少ないかまたは認めないものは予後不良(同14%)である。この結果はN-myc増幅/非増幅とは当然逆の相関関係であった。さらに組織所見との関連ではTRK-Aの高発現症例は神経芽細胞の分化が見られるものが多く、低発現例では分化傾向は全くみられなかった。

以上の結果より、神経芽腫症例の予後判定に関しては、組織分類、N-myc増幅の有無、TRK-A高発現の有無の3因子を組み合わせることでより正確な判定が可能になり、治療法の選択に有用であると考えられる。

Organoid神経芽腫

我々は75例の神経芽腫を病理組織学的に検索し、11例に特有な病理組織像(organoid像)を有する症例を見だし、この像を有する症例

は予後良好であることを報告した⁴⁾。

臨床的には副腎原発が多く(9/11例)、尿中VMAは上昇(10/11例)し、11例のうち1歳以下の8例全例が生存しており、1歳以上の3例のうち2例が死亡している。

後述のstageIVSおよびmass screening陽性神経芽腫の予後良好群において、このorganoid像が約8割の症例にみられており、この特徴ある組織像は予後良好因子として重要であることを示している。

StageIVS神経芽腫

本腫瘍群は臨床的に定義されたものであり、原発巣以外に肝、骨髄または皮膚に転移を伴い、診断時年齢は1歳以下が大部分であり、時に自然寛解を認めることがあり、臨床的には極めて予後良好なsubtypeとして広く知られている。我々は45例のStageIVS神経芽腫(IVS)について解析をおこなった。Shimada分類によるFavorable histologyの割合は98%(44/45)でunfavorable histologyを有する症例は1例であった。N-mycについて検索した8例のうち7例は非増幅を示した。残りの1例は30copyでありShimada分類でもunfavorable histologyを示し臨床的には末期の状態である。

今回の検索ではIVS神経芽腫はそのほとんどが予後良好群に属するものの、予後不良群も一部に含まれることが明らかになった。従って、基本的にはIVSについても、その予後判定においては他の神経芽腫と同様臨床的データに加え、Shimada分類や他のbiologic factorが有用であると考えられる。

Mass Screening(MS)陽性神経芽腫

現在、MSについてはその当初の目的である「進行期症例の早期発見および早期治療を行い、予後の改善を図る」に関してその効果が疑問視されている。その理由としては

(i)MS施行前に比べ施行後の神経芽腫発生率が2倍以上であることよりMS症例には自然寛解をしたであろう症例が多く含まれている可能性がある。

(ii)MS陽性症例のほとんどが臨床および生物学的に予後良好群に属し、進行期症例の予後も極めて良好である。

(iii)MS陰性でのに臨床的に発見された症例はそのほとんどが予後不良群に属し生存率も極めて低いことなどである。

我々はMSによって発見された神経芽腫100例について臨床病理学および生物学的に検討をおこなった。結果は13例が予後不良因子を有しており(UH; 7例、tri-またはtetraploidy DNA; 6例、血清ferritin高値1例)、残りの87例には予後不良因子を認めなかった。予後については全例生存している。以上の結果より以下の提案が可能であると思われた。

(1) High-Risk 神経芽腫: これに属する症例は生物学的に予後不良であるが、MSによって早期に発見されたことにより生存していると考えられる。これらの症例を術前に同定することが今後の課題と思われる。

(2) Low-Risk 神経芽腫

ここには2つのグループAとBが含まれる。

(A) IVSやIn-situ 神経芽腫のように自然治癒または自然寛解する症例

(B) 自然治癒は期待できないが、仮にMSを施行しなかった場合でも大部分が比較的早期に臨床的に発見される症例。両者ともに生物学的に予後良好群に属し、基本的には経過観察(腫瘍の著明な増殖が認められたら切除も考慮する)が可能であるとおもわれる。

同時性両側副腎原発神経芽腫

同時性両側副腎神経芽腫(Bilateral Adrenal Neuroblastoma: BAN)は極めて稀であり、その臨床像や生物学的態度は未だ不明である。今回我々

は7例の同時性BANを用いて、臨床病理学的に解析を行った。全例尿中VMAは陽性であった。診断時年齢は4日から11ヶ月(平均3.7ヶ月)、性別は女児5例、男児2例であった。臨床的に肝転移は7例のうち6例に認められ、そのうち5例に生検が行われた。骨髄転移は6例中1例に認められ、皮膚転移は見られなかった。予後については3年以上の経過観察が行われ全例生存している。

Shimada分類では症例6がUnfavorable histologyであったが、それ以外の6症例(13検体)はすべてFavorable histologyであった。N-myc増幅については検索した4例のうち1例が4.3 copyであったが他の3症例は非増幅であった。

以上の結果より、同時性BANは年齢、転移形式、組織分類、予後の点から前述したIVS神経芽腫に類似しており、本腫瘍群は生物学的に予後良好群に属すると推察される。従って治療法の選択にあたっては本腫瘍群はIVSと同様の生物学的態度を有する腫瘍群であることを理解し、組織分類をふくめた予後因子の検索が重要であると考えられる。

まとめ

神経芽腫の組織分類と予後およびいくつかの特殊な腫瘍群について解説した。本腫瘍の生物学的特徴は種々の分子生物学的手法によって明らかにされつつあり、それぞれ臨床的な予後についても相関する場合が少なくない。しかしながら、現時点において単独の予後因子としてはShimada分類はもっとも信頼性における予後因子群の一つであり、また通常の病理組織標本から判定可能である点で有用であると思われた。

文献

- 1) Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic

- tumors; Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. JNCI 73:405-416, 1984
- 2) Chatten J, Shimada H, Sather HN, et al: Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: A report from Children's Cancer Study Group. Hum Pathol 19:1187-1198, 1988
- 3) Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al: Prognostic factors in neuroblastoma. Cancer 59:1853-1859, 1987
- 4) Hachitanda Y, Tsuneyoshi M: Neuroblastoma with a distinct organoid pattern; A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Hum Pathol 25:67-72, 1994
- 5) Hachitanda Y, Hata J: Stage IVS neuroblastoma; A clinical, histological, and biological analysis of 45 cases. Hum Pathol 27:1135-1138, 1996
- 6) Hachitanda Y, Ishimoto K, Hata J, et al: One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. Cancer 74:3223-3226, 1994
- 7) Hachitanda Y, Hata J, Shimada H, et al; Bilateral adrenal neuroblastoma (in preparation)
- 8) 太田茂、八反田洋一、嶋田博行、他：神経芽腫のShimada分類とその臨床的意義。小児外科 24 : 143-150、1992
- 9) Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al: Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. JNCI 87:1470-1476, 1995
- 10) Suzuki T, Bogenmann E, Shimada H, et al: Lack of high-affinity nerve growth factor receptors in aggressive neuroblastomas. JNCI 85:377-384, 1993
- 11) 石本浩市、藤田宏夫、高田功二、他：神経芽細胞腫マスキリング陽性例と陰性例。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:神経芽腫の組織分類ならびに生物学的因子と予後についての関連性について検討し、さらにスクリーニング陽性症例を含むいくつかの特殊な腫瘍群について解析をおこなった。本腫瘍の生物学的特徴は種々の分子生物学的手法によって明らかにされつつあり、それぞれ臨床的な予後についても相関する場合が少なくない。現時点において単独の予後因子としては病理組織分類(Shimada 分類)はもっとも信頼性における予後因子群の一つであり、また通常の病理組織標本から判定可能である点で有用であると思われた。