

## 第19回日本小児がん学会

### 教育講座

## 神経芽腫新国際分類 INPCについて

—従来の分類との関連を含めて—

秦 順一

### はじめに

近年、神経芽腫の病期の統一、治療法の改善、生物学的特異性の解明を多面的な領域を、国際レベルで行う International Neuroblastoma Risk Group (INRG) が結成された。その中で本腫瘍の国際病理組織分類の策定を目的とする International Neuroblastoma Pathology Committee が6名のメンバーで組織された。筆者もそのメンバーの一人として加わってきた。4年ほどの討議の後1999年に International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) が発表されるに至った。本組織分類は神経芽腫の亜型を病理学的に明確に定義し、分類の再現性 (reproducibility)、予後を含む本腫瘍の生物学的特異性 (biological relevance)、分類が容易であることを目指している (user friendly)。神経芽腫の腫瘍細胞は年齢とともに分化・成熟を果たすという事実が知られており、本分類では Shimada 分類に準じて発症年齢と組織型との対応によって予後判定基準 (age-linked histological classification and prognosis system) を取り入れた。この分類はすでに米国、カナダ、オーストラリアで使用が開始され、EU 諸国でもその導入が考慮されている。わが国においても、腫瘍の病態、生物学的特性の解明ならびに治療法の開発を進める点からも、国際的な共通言語 (組織分類) を取り入れる必然性が共通認識となりつ

つある。本年3月に改訂、出版された日本病理学会小児腫瘍アトラス「神経芽腫群腫瘍」では全面的にこの分類を取り入れている。本稿では INPC を紹介するとともに従来の分類との相違点を述べる。

### 1. INPC 分類とその方針について

分類の概要は以下に記載した。国際分類であり、和訳による誤解を避けるためオリジナルの診断名で統一した。

- 1) Neuroblastoma/subgroup
  - a) undifferentiated
  - b) poorly differentiated
  - c) differentiating
- 2) Ganglioneuroblastoma, intermixed
- 3) Ganglioneuroma/subgroup
  - a) maturing
  - b) mature
- 4) Ganglioneuroblastoma, nodular

### A) INP 組織学的分類の方針

神経芽腫の組織像は、基本的には腫瘍細胞である神経冠由来の神経芽腫細胞 (腫瘍性、以下同様) と反応性に増生すると考えられるシュワン様細胞から成る間質によって構成される。このような観点から本組織学的分類は、1) シュワン様細胞の量、腫瘍細胞である神経芽細胞の増殖巣との関連、2) 増殖している神経芽細胞の分化・成熟度、3) 腫

瘍細胞の増殖性の目安となる Mitosis-Karyorrhexis-Index(MKI) を取り入れる, 4) 神経芽腫の腫瘍細胞の分化・成熟度は年令と極めて高い相関があるので, 発生年令と組織像によって腫瘍の予後を推定する. すなわち, この分類では単なる組織像の記載にとどまらず, 予後の推定をも行うことを特徴としている (表 1, 2) <sup>1-4)</sup>.

#### B) INP の説明

##### 1. Neuroblastoma(NB, Schwannian stroma-poor tumor)

神経芽細胞の増殖が主体で間質であるシュワン細胞は認められないか, わずかに腫瘍細胞増殖巣を取り囲むように存在する血管結合組織周囲にみられる. 以下の亜群が存在する.

###### a) Undifferentiated sub type

小型ないし中型の未熟な神経芽細胞からなり, 胞体に乏しい, 腫瘍細胞間に光顕上明らかな神経細線維 (neuropil) がみられない. この亜型に診断されると年令に関連なく予後不良群にはいるので, 診断は慎重にする必要がある.

###### b) Poorly differentiated sub type

表 1 INPC の基本的考え方

|                                        |
|----------------------------------------|
| 1, 全ての神経芽腫群腫瘍に適応できる                    |
| 2, 組織分類の定義を明確にする組織分類の基準                |
| ・神経芽細胞の分化度                             |
| ・間質であるシュワン細胞の発達                        |
| ・Mitosis-Karyorrhexis-Index (←細胞増殖の指標) |
| 3, 予後との相関 (予後を推定しうる) を重視する組織分類とする      |
| Age-linked Morphologic Classification  |
| ←Shimada system                        |

表 3 日本病理学会分類との相違

|                                              |
|----------------------------------------------|
| 1, 腫瘍の間質であるシュワン細胞の量を考慮している (vs 神経芽細胞の分化度を重視) |
| 2, MKI を採用←腫瘍細胞の増殖指標                         |
| 3, 発生年齢を加味した組織分類<br>予後を推定し得る組織分類             |

神経細線維が増殖する腫瘍細胞間に明らかに介在する腫瘍をいう. 腫瘍細胞は小型, 裸核状である. 時には好酸性の胞体と核小体が明瞭な交感神経節細胞への分化を窺わせる細胞が混じるが, これらの細胞は腫瘍組織全体として 5 % 以下に止まる. なお, 交感神経節細胞への分化傾向を示す細胞の形態学的基準として, ①細胞の腫大 (核面積の 2 倍以上), ②胞体の好酸性の増加, ③核が腫大すると同時に核小体が明瞭化する, と定められている.

###### c) Differentiating neuroblastoma sub type

腫瘍細胞の多くは, なお未熟な神経芽細胞であるが前述した交感神経節細胞へ分化傾向を示す細胞が腫瘍全体で 5 % を超える腫瘍をいう.

###### d) Mitosis karyorrhexis-Index(MKI)

Neuroblastoma では腫瘍細胞の増殖性を示し, 予後とも密接に関連する組織学的所見として MKI の程度を必ず付記する. MKI はその出現頻度に従って高度 (high, > 4%:200 個/5000 細胞), 中等度 (intermediate, 2-4%:100-200 個/5000 細胞), 軽度 (low, < 2%:100 個/5000 細胞) に分類される, 神経芽腫の組織学的予後判定に重要な指標となるので, 正確なカウントが必要である.

##### 2. Ganglioneuroblastoma(GNB), intermixed type

成熟したシュワン様細胞が腫瘍組織の 50% 以

表 2 INPC 腫瘍亜分類とシュワン細胞の発達との関連

|                                  |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|
| <u>Neuroblastoma(NB)</u>         |                               |
| Undifferentiated(UD)             | ➡ 50%未満                       |
| Poorly differentiated(PD)        |                               |
| Differentiating(D)               |                               |
| <u>Ganglioneuroblastoma(GNB)</u> |                               |
| Intermixed                       | 50%以上                         |
| <u>Ganglioneuroma(GN)</u>        |                               |
| Maturing GN                      | ➡ シュワン細胞が主体                   |
| Mature GN                        |                               |
| <u>Ganglioneuroblastoma(GNB)</u> |                               |
| Nodular                          | Composite<br>Stroma poor/rich |

上を占め、その中に神経節細胞様の大型な腫瘍細胞や小型で未熟な神経芽細胞の増殖巣がする。

### 3. Ganglioneuroma (GN, Schwannian stroma-rich)

シュワン様細胞からなる間質が腫瘍の大部分を占めるもので、その他の構成細胞は分化したまたは分化途上にある交感神経節様細胞である。分化した神経節様細胞には外套細胞を伴う。以下の亜群が存在する。

#### a) Ganglioneuroma, maturing sub type

腫瘍のほとんどが神経節腫様組織から成るが、一部に神経細線維を伴った神経芽細胞が散在している腫瘍をいう。

#### b) Ganglioneuroma, mature sub type

成熟したシュワン様細胞から成る間質が腫瘍組織の殆どを占め、神経突起を伴った成熟した神経節細胞が散在性に存在する。未熟な神経芽細胞は認められない。

### 4. Ganglioneuroblastoma, nodular type (GNB, nodular)

肉眼的に神経節腫様組織から成る腫瘍で、その中に出血を伴う未熟神経芽細胞の増殖巣が結節状にみとめられる腫瘍をいう。すなわち、前者は後者とは明らかに異なるクローンから成ると考えられる。組織学的には未熟神経芽細胞の

増殖巣（結節）と成熟した神経節腫様組織の間には明瞭な境界が存在する。また、予後の判定のため未熟神経芽細胞から成る胞巣の所見は neuroblastoma のそれに準じて評価する。

#### C) INPC による組織分類の手順

i) 大項目としてまず NB, GNB, GN に分類する。

ii) それぞれの腫瘍の亜型 (subtype) を決定する

iii) NB については腫瘍細胞の分化度とともに MKI の程度を決定する。

iv) NB では組織像が一様でなく、しばしば組織型が混在する場合が少なくない。その際には優勢度で診断するのが原則であるが、判断が困難な場合はその成分を所見として記載する。

#### v) 転移先から採取された腫瘍の組織分類

INPC では未治療で原発巣の摘出腫瘍に対して腫瘍分類を付すことを原則としている。しかしながら神経芽腫の場合、腫瘍が進展し原発腫瘍が採取不可能で、転移巣を生検する場合が少なくない。この場合、転移腫瘍であっても未治療の腫瘍であれば十分に予後を推定できる情報が得られるので、原発巣に準じた組織分類をすることができる。

#### D) 発生年齢と組織分類から判断（推定）される神経芽腫の予後

表 4 INPC/従来の分類との比較

| INPC/Category<br>and Subtype     | 日本病理学会<br>小児腫瘍分類委員会 | Shimada<br>Classification |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Neuroblastoma(NB)                | 神経芽腫                | NB(Stroma-poor)           |
| undifferentiated                 | 円形細胞＋花冠細線維形成型       | undifferentiated          |
| poorly differentiated            | 花冠細線維形成型            |                           |
| differentiating                  | 花冠＋神経節芽腫・低分化型       | differentiating           |
| Ganglioneuroblastoma             | 神経節芽腫／神経節腫          | GNB/GN                    |
| intermixed/Ganglioneuroma        | (GN)                | (Stroma-rich)             |
| GNB                              | 神経節芽腫               |                           |
| intermixed                       | 分化型                 | GNB intermixed            |
| GN                               |                     |                           |
| maturing                         | 神経節芽腫分化型＋神経節腫       | GNB, well differentiated  |
| mature                           | 神経節腫                | GN                        |
| Ganglioneuroblastoma,<br>nodular | 神経節芽腫・混成型           | GNB, nodular              |

(Prognostic risk grouping)

米国 Children's Cancer Group (CCG) study で取り扱われた手術後5年経過し、その間の予後が判明している腫瘍 (CCG-3881, low and intermediate risk group および CCG-3891, high risk group) 500 例について、INPC による組織分類、発生年齢と disease free survival (DFS) の解析によって年齢を加味した組織型と予後との関連が以下のように決定された。

(1) 神経芽腫について

- i) high MKI を示す腫瘍は、腫瘍細胞の分化度、年齢に拘わらず常に予後不良グループである。
- ii) Undifferentiated NB は年齢に関係なく予後不良グループである。
- iii) 1.5 歳以上の NB, poorly differentiated は予後不良グループである。
- iv) 1.5 歳以上で発生した中等度 MKI を示す NB は予後不良グループである。
- v) 上記以外の腫瘍は予後良好群である。

(2) GNB・nodular について

発生年齢と結節を形成する神経芽腫成分の分化度および MKI の程度によって予後が決定される。すなわち神経芽腫成分が上記 (i) から (iv) までに相当する際は予後不良であるが、それ以外は予後良好群である。

(3) GNB・intermixed type, GN は年齢にかかわらず予後良好群である。

## 2. INPC と従来の分類との関連について

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会<sup>6)</sup>の神経芽腫分類との比較は表3に、さらに同分類と Shimada 分類<sup>7)</sup>との対応は表4に示した

### おわりに

INPC の概要について概説した。本分類は、従来の分類とほぼ対応しており、理解されやすい。先に記したようにすでに多くの国々でこの組織分類に基づいて神経芽腫が分類されており、標準的な分類法として確立されつつある。わが国でもこのほど改訂された日本病理学会小児腫瘍分類委員会による小児腫瘍組織分類アトラス「神経芽腫群

腫瘍」(2004年3月金原出版刊行)<sup>5)</sup>でもINPCの分類を全面的に取り入れて詳細に解説した。従ってわが国においても本腫瘍の標準的な病理診断は今後INPCに準じて行われることになる。なお、INPCの詳細はこのアトラスを参照して頂きたい。本分類が病理医をはじめわが国の小児腫瘍を携わる方々全てに広く理解され、活用されることを強く望むものである。

### 文 献

- 1) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 86:349-363,1999
- 2) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86:364-372,1999
- 3) Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, Jata J, Roald B, Dehner LP, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H: Revision of the International Neuroblastoma Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subset in ganglioneuroblastoma, nodular, *Cancer* 98:2274-2281 2003 (in press).
- 4) Ambros IM, Hata J, Joshi VV, Roald B, Dehner LP, Tuchler H, Potschger U, Shimada H: Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. *Cancer* 94:1574-1583,2002
- 5) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会:小児腫瘍組織カラーアトラス第2巻 神経芽腫群腫瘍—国際分類INPCによる—, 金原出版, 東京, 2004
- 6) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会:新訂版小児腫瘍分類図譜 第3篇, 神経芽腫群腫瘍および類縁腫瘍, 金原出版, 東京, 1992
- 7) Shimada, H, Chatten, J, Newton, WA, Sachs, N, Hamoudi, AB, Chiba, T, Marsden, HB, Misusgi, K: Histopathologic prognostic factor in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas *JNCI* 73:405-416,1984