

日本ウィルムス腫瘍スタディグループ-1(JWiTS-1) 登録症例の追跡調査報告

大植 孝治, 福澤 正洋, 大喜多 肇, 金子安比古, 北野 良博, 越永 従道
齋藤 正博, 田中 祐吉, 陳 基明, 中舘 尚也, 野崎美和子, 秦 順一
樋之津史郎, 堀江 弘, 麦島 秀雄

要 旨

1996年から2005年までに日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)-1に登録された307例のうち, 中央病理診断が確定し追跡調査が可能であった210例に関する追跡調査結果を報告する. 腎芽腫の治療成績は良好であり, 腎明細胞肉腫の治療成績も比較的良好で現行のプロトコルを標準治療とすることが可能と考えられたが, 腎ラブドイド腫瘍の治療成績は極めて不良であり新しい治療法の確立が急務であると考えられた.

Key Words: JWiTS, Wilms 腫瘍, 腎芽腫, RTK, 治療成績

I はじめに

小児腫瘍は成人悪性腫瘍に比して発生頻度が低く, 一施設で扱う症例数に限りがあるため, 治療プロトコルを改良して治療成績を改善してゆくためには, 多施設共同研究(グループスタディ)が不可欠である. 小児腎腫瘍に関しては約40年前から諸外国で大規模なグループスタディが開始され, 病期や年齢, 病理学的分類などに応じた治療プロトコルの改変が行われた結果, その治療成績は飛躍的に向上した¹⁻⁷⁾. その代表的なものとして, 1969年に開始された米国のNational Wilms Tumor Study Group(NWTS)と, 1971年に開始された欧州を中心としたSociete Internationale d'Oncologie Pediatrique(SIOP)の治療研究が挙げられる. NWTSはNWTS-1が開始されてからNWTS-5まで臨床試験が行われ, 現在はその活動がChildren's Oncology Group(COG)に引き継がれているが, 原則としてまず腫瘍摘出術を施行し, 術後病期分類と病理診断か

ら予後情報を得てリスクに応じた術後化学療法, 放射線療法を施行することを基本方針としている¹⁻³⁾. 一方SIOPの治療研究は1971年より開始され, 術前化学療法を施行して腫瘍の縮小を図った後に腫瘍を摘出し, 術後リスク分類に応じて術後化学療法, 放射線療法を行うことを治療戦略としている⁴⁻⁶⁾.

本邦では1990年代初めまでは主にNWTSの治療研究を追従する形で小児腎腫瘍の治療が行われてきたが, 治療方針は施設ごと, 主治医ごとに決定されていたのが実情である. 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の1991年~1995年登録症例の追跡調査^{8,9)}ではわが国の腎芽腫進行例の治療成績は, 5年生存率が欧米の報告に比して10-15%劣り, また腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney: CCSK)や腎ラブドイド腫瘍(rhabdoid tumor of the kidney: RTK)などのハイリスク腫瘍に至っては登録数が少なくて統計学的に意味のある治療成績が得られていなかった(表1). そこで日本における小児腎腫瘍の治療成績を向上させ, また治療による有害事象を軽減して患児のQOLを向上させるために, 本邦においても1996

表1 組織別, 病期別治療成績の比較

	JWiTS-1 1996-2005	日本小児外科学会 ^{8,9} 1991-1995	1996-2000	NWTS-4 ² 1986-1994	UKCCSG ⁷ 1986-1991
組織診断別					
腎芽腫	91.1	90.9	90.2		4-year
CCSK	72.9	100	68.6	83.0(8-year) ¹²	82
RTK	22.2	33.3	28.4	23.2(4-year) ¹³	36
病期別				4-year	
I	90.5	96.9	97.3	95.6	94
II	92.2	93.8	91.6	91.1	91
III	90.9	81.8	87.1	90.9	84
IV	86.7	57.1	78.5	80.9	75
V	78.7	62.5	100	81.7	78

NWTS: National Wilms Tumor Study, UKCCSG: United Kingdom Children's Cancer Study Group

本邦, NWTS, UKCCSG は病期分類が若干異なることに注意

年に日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)グループが発足した。そして欧米の標準治療をそのまま本邦に導入することが適当であるかどうかを検討するために、当時最新であった米国 NWTS-5 を基盤にした治療プロトコルによる全国的な治療研究が開始された。また中央病理診断の導入が図られ、病理診断も統一化された。また、腎芽腫の生物学的予後予測因子を検索して将来のプロトコル改定に役立てるために、凍結腫瘍の蓄積も開始された。そして登録患者の情報、中央病理診断の情報、遺伝子診断の情報をもとに患者データベースが構築された。JWiTS のプロトコルの巻頭には目的として、1. 中央病理診断に従い、病理組織と病期ごとの再発率、生存率を推定する。2. 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。3. WT1 遺伝子をはじめとするがん関連遺伝子の変異を検討する。4. WT1 遺伝子などの発現と病理組織学的所見、及び予後との関係を検討する、などの項目が掲げられている。

幸い JWITS の理念に賛同する多くの施設の協力により、登録施設と登録患者数は順調に増加し、最近(2008 年)では年間登録数が 50 例に達している。これは、全国で発生する小児腎腫瘍の半数以上と推定され、多施設共同研究の重要性、中央

病理診断の重要性が全国の施設で認識され支持されたためと考えられる。JWiTS の治療研究は若干のプロトコル改変を行いながら現在も継続中であるが、今回は 1996 年度以降 2005 年までに JWITS-1 に登録され、中央病理診断が確定した症例に関して組織診断別、病期別の生存率を中心に解析を行ったので報告する。

II 対象および方法

小児腎腫瘍の新患が発生すると、各施設にてインフォームドコンセントを取得した後に JWITS 事務局に登録して登録番号の発行を受け、以後のやりとりはすべて JWITS の登録番号にて行った。原則としてまず腫瘍摘出術を施行し、中央病理診断のための病理組織標本と遺伝子解析のための凍結標本を検体センターに送付した後、表 2 に示す治療方針にて化学療法と必要に応じて放射線治療が行われた¹⁰⁾。1996 年の発足時は、病期 I の favorable histology (FH) 症例で年齢が 2 歳未満かつ腫瘍重量 550 g 未満の症例では一切化学療法は施行されず、腎摘出術のみが行われていたが、この群で再発症例が散見されるようになり、2003 年以降は病期 I に対しても全例術後の化学療法を行うようにプロトコルを改変した。治療プロト

表2 JWITS の治療方針

病期・組織分類	放射線療法	化学療法	投与期間
病期 I, II, FH	なし	EE-4A *	18 週
病期 I, focal or diffuse anaplasia	なし	EE-4A	18 週
病期 III, IV FH および病期 II-IV, focal anaplasia	1,080 cGy	DD-4A	24 週
病期 II-IV, diffuse anaplasia および CCSK	1,080 cGy	I	24 週
病期 I, II, RTK	なし	RTK	24 週
病期 III, IV, RTK	1,080 cGy	RTK	24 週

* 2002 年まで、FH 症例で 2 歳未満かつ腫瘍重量 550 g 未満の症例は術後化学療法無し

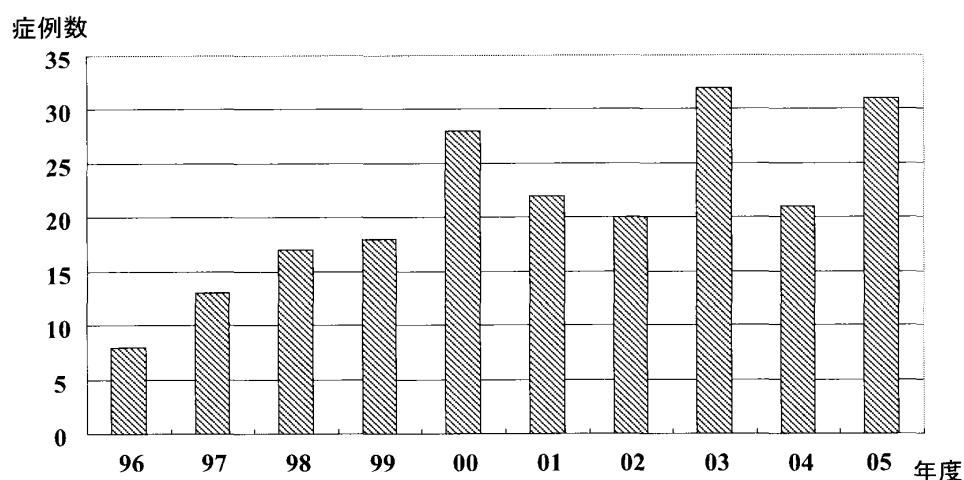


図1 登録年度別症例数 n=210

コールの詳細は既に報告^{2,10)}されているので、ここでは割愛する。

登録施設には毎年1回追跡調査用紙を送付し、予後調査を行った。1996年から2005年までに307例が登録された。図1に1996年から2005年までの登録症例数の年次変化を示す。登録例数は2000年まで徐々に増加し、その後はほぼ定常に達している。2008年度までの追跡調査で、最終的に総登録数307例中269例(87.6%)にて回答が得られた。また中央病理診断用標本が送付された症例は229例(送付率74.6%)であった。生存率の解析は、追跡調査で回答が得られた症例のうち、中央病理診断が確定した210例を対象として行った。生存率(overall survival: OS)及び無再発生存率(relapse free survival: RFS)は初回手術日より起算してKaplan-Meier法により解析し、有意差検定にはLog-rank法を用いた。観察

期間は7か月から138か月、中央値52か月であった。

Ⅲ 結 果

(1) 中央病理診断

中央病理診断が得られた229例の組織型の内訳は、腎芽腫172例(うちanaplasia有り6例)、RTK21例、CCSK16例、その他の腫瘍20例であった。腎芽腫の特殊型として、6例がfetal rhabdomyomatous nephroblastoma(FRN)、3例がcystic partially differentiated nephroblastoma(CPDN)と診断されていた。その他の症例の内訳は、congenital mesoblastic nephroma(CMN)10例、肉腫(embryonal sarcomaなど)5例、腎細胞癌2例、cystic nephroma、神経芽腫、奇形腫が各1例であった。

施設病理診断が判明していた症例は197例で、

表3 治 療

■腎芽腫 FH 166 例		■ RTK 21 例	
■手術のみ*	18	■手術のみ	1
■EE-4A	86	■RTK+RT	9
■DD-4A+RT	21	■DD-4A+RT	2
■I+RT	2	■I+RT	1
■その他	39	■その他	8
* 2003 年 1 月まで			
■ Anaplasia (+) 6 例		■ CCSK 16 例	
■手術のみ	1	■EE-4A	6
■EE-4A	1	■DD-4A+RT	2
■DD-4A+RT	2	■I+RT	5
■その他	2	■その他	3

これらの中央病理診断との一致率は81.7%であった。従って、約5例に1例で施設病理診断と中央病理診断が違っていたことになるが、特にRTKやCCSKなどの予後不良の組織型で一致しないものが多く、中央病理診断でRTKと診断された21例のうち、施設病理診断でもRTKと診断されていたものは13例のみであった。また中央病理診断でCCSKとされた16例のうち、5例が、FHの腎芽腫と診断されていた。逆に施設病理でCCSKと診断された症例のうち、中央病理診断でFHの腎芽腫とされたものが1例、RTKとされたものが1例あった。Anaplasiaの存在に関しても不一致がみられ、施設病理診断でanaplasiaありとされた症例のうち7例が中央病理診断でanaplasia無しと診断され、1例がRTKと診断されていた。

(2) 追跡可能症例の内訳

中央病理診断が確定した症例のうち、追跡調査にて回答が得られた症例は210例であった。これらの症例の男女比は96:114、平均年齢2歳2か月で1歳未満が23%、1歳が29%を占め、以後年齢が高くなるに従って漸減し、学童期以降の症例は4.3%と少なかった。JWiTS-1では日本小児外科学会の病期分類が用いられていたが、病期はⅠ期76例(36.2%)、Ⅱ期51例(24.3%)、Ⅲ期

22例(10.5%)、Ⅳ期23例(11.0%)、Ⅴ期12例(5.7%)、不明26例(12.4%)であった。

(3) 治 療 法

追跡調査にて、治療法が記載されていた症例は209例であった(表3)。FHの腎芽腫(166例)はほぼプロコールどおりの治療が行われていたが、予後不良の組織型であるRTKやCCSK、またanaplasiaを有する腎芽腫に関しては、プロトコールに従って治療していない例が多くみられた。しかし今回の検討では、本邦におけるこれらの症例の治療成績の現状を把握するため、プロトコールに従わなかった症例も生存率解析の対象とした。

(4) 治療成績

追跡可能であった210例のうち、生存症例は179例(腎芽腫139例、CCSK13例、RTK4例、その他の腫瘍23例)であったが、うち17例は再発後の生存であった。死亡症例は31例(腎芽腫13例、RTK14例、CCSK2例、その他の腫瘍2例)で、このうち腫瘍死が21例、他因死が7例、死因不明が3例であった。

組織診断別のOS、RFSを図2、3に示す。腎芽腫、CCSK、RTKの5年OSはそれぞれ91.1%、74.5%、22.2%、5年RFSはそれぞれ82.0%、72.9%、16.7%であり、RTKは腎芽

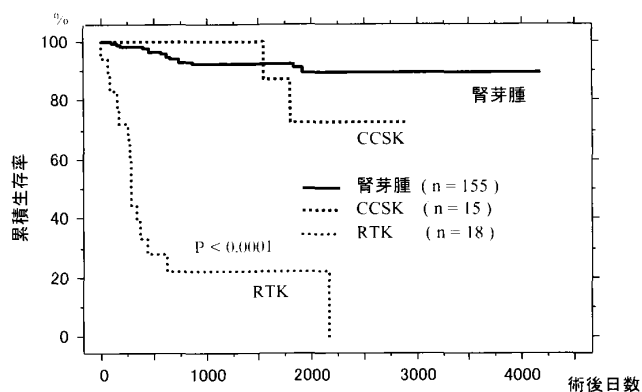


図2 組織診断別生存率 (OS)

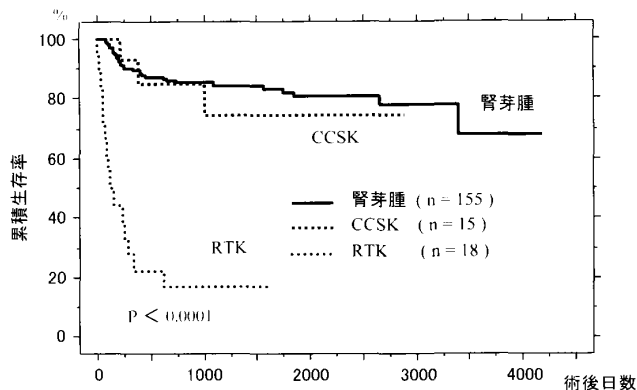


図3 組織診断別無再発生存率 (RFS)

表4 腎芽腫 anaplasia 症例
6例 6/169(3.6%)

年齢, 性別	病期	type	治療	再発	転帰
1 2yF	?	diffuse	不明	—	生(3y)
2 6yF	I	diffuse	EE4A	—	生(8y)
3 5mF	I	focal	腎摘のみ	—	生(5y)
4 3yM	III	diffuse	DD4A+RT	—	生(6y)
5 3yM	II	focal	DD4A+RT	+	生(2y)
6 3yF	IV	focal	不明	—	生(2y)

腫, CCSK に比して有意に予後不良であった。Anaplasia を持つ腎芽腫は6例(3.6%)あり, focal anaplasia, diffuse anaplasia が各3例であった。病期Ⅲ, Ⅳの進行症例が各1例含まれ, 一例が再発したにもかかわらず全例生存しており, 治療成績は良好であった(表4)。

腎芽腫における病期別の OS, RFS を図4, 5に示す。5年 OS はそれぞれ病期Ⅰ 90.5%, 病期Ⅱ 92.2%, 病期Ⅲ 90.9%, 病期Ⅳ 86.7%, 病期Ⅴ 78.7%で, 5年 RFS はそれぞれ病期Ⅰ 86.8%, 病期Ⅱ 72.1%, 病期Ⅲ 66.4%, 病期Ⅳ 8.4%, 病期Ⅴ 78.7%で, OS では統計学的な有意差は認められなかったが, RFS では病期Ⅲ, Ⅳは病期Ⅰに比して有意に予後不良であった。

腎芽腫 155 例中再発症例が24例(15.4%)あり, うち15例(62.5%)が生存していた。再発例のうち, 病期Ⅰの症例が8例と多かったが, このうち4例が手術のみで術後化学療法を施行しなかった症例であった。病期Ⅰの腎芽腫で手術のみ

を行った11例のうち4例が再発し, うち3例が死亡しているのに対し, 手術を行った後 EE-4A にて化学療法を施行した43例の中では3例が再発し, うち1例が死亡しているのみであった。生存率でみると(図6), 手術のみで術後化学療法を施行しなかった症例は術後化学療法を施行した症例に比して5年生存率は80.8%と有意に予後不良であった。

Stage V(両側性)腎芽腫は, 追跡可能であった12例中初期治療として腎摘が行われたものが3例, 生検の後化学療法が行われたものが5例, 生検無しに化学療法が行われたものが4例あった。10例が生存していたが, うち2例が担癌生存であった。手術の状況が判明している11例中, 両側の腎が部分切除により温存できていたのは1例のみで片側の腎摘が9例に, 両側の腎摘が1例に行われ, 2例が腎不全に陥っていたが1例は透析, 1例は生体腎移植を受けて生存中である。

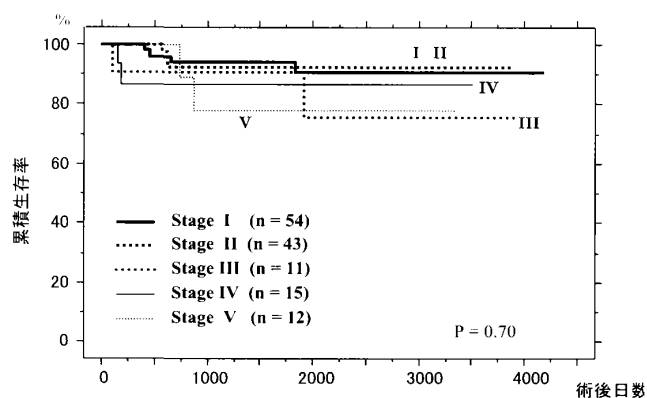


図4 腎芽腫の病期別生存率

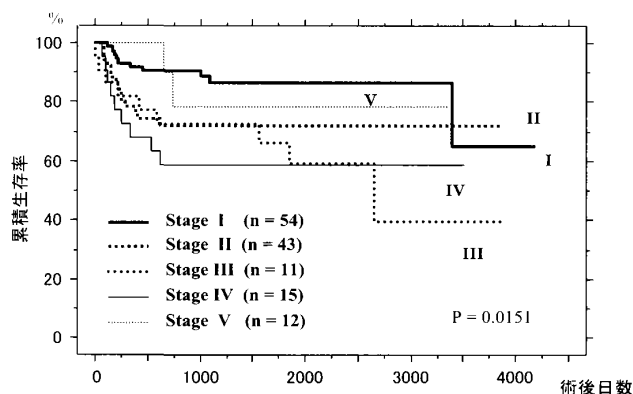


図5 腎芽腫の病期別無再発生存率

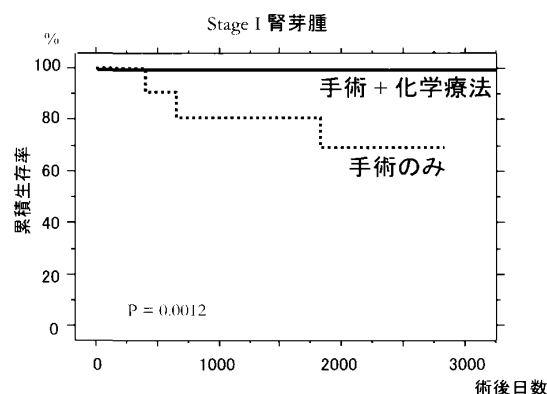


図6 化学療法の有無による生存率

IV 考 察

Wilms 腫瘍は狭義には腎芽腫とその亜型のみが含まれ、かつて Wilms 腫瘍の不全型と考えられていた CCSK と RTK は、現在では発生の異なる別の小児腎腫瘍と考えられているが¹¹⁾、これら CCSK, RTK や anaplasia を有する腎芽腫症例は通常の腎芽腫に比して予後不良であるため、

小児腎腫瘍の治療方針を決定する上で病理診断は極めて重要である。そこで JWITS では発足時より、正確な病理診断に基づいて治療法の決定を行うために中央病理診断が導入されていた。今回の検討で、各登録施設での病理診断が中央病理診断と一致しない例が約 20% あり、中でも予後不良の組織型に関して不一致が多いことが判明し、中央病理診断の重要性が改めて認識された。JWiTS 発足以前は、予後不良の組織型を持つ症例が予後良好の腎芽腫と誤って診断されて不適切な治療を受けた事例が少なからず存在したと考えられ、腎芽腫の治療成績が欧米に比して不良であった原因の一つとも考えられる。そこで小児腎腫瘍の治療成績向上のためには、登録症例全例が中央病理診断を受ける必要があると考え、2005 年に改訂された JWITS-2 から中央病理診断を必須とし、病理組織標本の送付をもって登録の完了としている。

JWiTS のプロトコルは米国の NWTS-5 の治療方針に準じて作成された。米国では NWTS が終了し、Children's Oncology Group (COG) がその活動を引き継いでいるが、一貫してまず初めに腫瘍を摘出し、病期と組織型によりリスク分類し、術後にリスクに応じた化学療法と放射線療法を行う方針をとっている¹⁻³⁾。一方、欧州を中心とした SIOP のグループスタディでは、腫瘍摘出前に化学療法を行い、腫瘍の縮小を図ってから摘出術を行う方針をとっている⁴⁻⁶⁾。何れの方針にも一長一短があり、SIOP では術前化学療法により腫瘍が縮小するため手術のリスクが軽減され、ダウンステージにより術後の治療が軽減される可能性がある半面、組織型と腫瘍の局所進展範囲を正確に把握する前に術前化学療法を開始するため、診断が不正確になり、また重要な予後因子が検索不能になる可能性が指摘されている。一方 NWTS では診断の誤りは少ないが、術前治療を行わないため腫瘍摘出術のリスクが増大し、また腫瘍完全摘出率が低下する可能性が指摘されている。本邦では既に多くの施設で米国 NWTS の治療方針に準じた治療法が採用されていたこと、組織診断が得られる前に化学療法を開始することが受け入れ

られにくいと考えられたことから、JWiTS では NWTS に準じたプロトコールが採用された¹⁰⁾。

JWiTS-1 の腎芽腫の治療成績は、5 年生存率が病期 I～III では 90% 以上、遠隔転移のある病期 4 でも 86.7% と非常に良好であり、病期間の生存率に有意差を認めなかった。表 1 に、諸外国の成績との比較を示すが、JWiTS-1 の腎芽腫の治療成績は欧米の治療研究の結果とほぼ同様の成績が得られており、標準治療として問題無いと考えられた。

今回の検討では有意差は無いものの病期 I の 5 年生存率が 90.5% と、病期 II の 92.2% より若干低く、また欧米の病期 I 腎芽腫の治療成績に比較しても低い傾向が見られた (表 1)。JWiTS 開始時は、病期 I 腎芽腫の治療を軽減するために FH 症例で年齢が 2 歳未満かつ腫瘍重量 550 g 未満の症例では術後化学療法を行わなかった¹⁰⁾。しかしこれら手術のみを行った症例は 11 例のうち 4 例が再発し、うち 3 例が死亡しており、術後化学療法を施行した症例に比して有意に予後不良であった (図 6)。これが今回の検討で病期 I の生存率が若干低かった一因と考えられ、病期 I の FH 腎芽腫症例のうち、手術のみを施行した 11 例と、手術後に EE-4A による化学療法を施行した 43 例の生存率を比較すると (図 6)、化学療法を施行した症例は 43 例中 3 例が再発し死亡は 1 例のみであったが、化学療法を施行しなかった症例 11 例では 4 例が再発、うち 3 例が死亡し、5 年生存率は 80.8% と有意に予後不良であった。このことから、予後良好の腎芽腫でも初診時に微小な肺転移が存在し、再発を抑えるための術後化学療法が必須であることが推察される。このような理由から 2003 年にプロトコールを一部改訂し、Stage I の症例を含め、全例に術後化学療法を行う方針とした。

CCSK は早期に骨転移を来し易く、かつては RTK と並んで極めて予後不良の腫瘍と位置づけられていたが、最近強力な集学的治療の導入により治療成績は向上した。NWTS-4 では actinomycin D, vincristine, adriamycin の 3 剤を用いた化学療法を短期間 (28 週間) 施行する群と長期

間 (56 週間) にランダムイズして検討された 12. CCSK の 8 年 RFS は短期間施行群では 60.6% であったが長期間施行群では 87.8%、NWTS-4 全体では 83.0% にまで向上したと報告されている¹²⁾。今回の JWITS-1 の検討では追跡可能であった CCSK15 例の 5 年 RFS, OS はそれぞれ 72.9%、74.5% と、NWTS-4 よりは若干低いものの良好な成績であった。JWiTS では CCSK はすべて vincristine, adriamycin, etoposide, cyclophosphamide の 4 剤を用いる化学療法を 24 週行うレジメン I を行うことになっているが、実際に行われた治療は EE-4A が 6 例、DD-4A が 2 例、I が 5 例に行われ、不明が 3 例であった。レジメン I よりも弱い治療である EE-4A, DD-4A が行われた症例が多いことから、もし全例にプロトコールどおりのレジメン I が行われていれば、治療成績はもう少し向上していたと考えられ、JWiTS のプロトコールは CCSK においても、本邦で標準治療として用いることができると考えられた。

RTK に関しては、欧米の報告をみても治療成績未だ満足すべきものではなく、NWTS の報告では登録された 142 例の 4 年 OS はわずか 23.2% であった¹³⁾。しかし年齢により生存率は大きく異なり、5 か月以下での 4 年 OS が 8.8% と極めて予後不良であるのに対し、2 歳以上では 41.1% であった。今回の JWITS-1 の検討でも追跡可能であった RTK18 例の 5 年 DFS, OS はそれぞれ 16.7%、22.2% と、欧米と同様に極めて予後不良であった。RTK に対する有効な治療プロトコールの確立が今後の課題であり、JWiTS では次期プロトコールに組み込むべく、現在 RTK に対する新しいプロトコールの作成作業を行っている。

今回の検討症例の中に病期 V、すなわち両側性腎芽腫症例が 12 例中含まれているが、うち 10 例が生存しており生命予後は良好であった。しかし手術の詳細が判明している 11 例のうち 1 側腎摘が 9 例、両側腎摘が 2 例に行われ、2 例が腎不全に陥って透析や腎移植を受けていることを考えると、今後両側性腎芽腫の治療においては、いか

に腎機能を温存して根治を得るかが問題と考えられる。従来 JWiTS では両側性症例はまず開腹手術を行い、両側腫瘍生検後、可能なら腫瘍切除を試行することを原則としていた。手術の際には可能な限り腎温存に努めることになっているが、腎温存の見地からはむしろ化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させた後に部分切除により腫瘍のみの摘出を試みる方針のほうが有利である。そこで、現在 JWiTS では両側性腎芽腫に対して化学療法を先行する治療を行うべくプロトコルの改定作業を行っている。その際化学療法の前に生検を行うか否かが問題になるが、最近米国では生検による腫瘍の播種が再発の原因となりうるものが問題となり、今まで生検を行っても播種が少量であれば病期 2 に分類されていたものが、全例病期 3 に分類されるように病期分類が改定された^{14,15)}。しかもこれまでの検討で両側性症例のほとんどは予後良好の腎芽腫であることが判明しているため、新しいプロトコルでは両側性症例に対しては生検をおこなわずに化学療法を先行し、腫瘍の縮小を図った後に手術を行う方針となる予定である。

腫瘍の発生機構を解明するための遺伝子研究も重要である。JWiTS では発足当初から遺伝子研究による腫瘍発生機構の解明と新しい生物学的予後因子の発見を目指して腫瘍組織バンクを立ち上げていた。現在ではすでに 200 検体以上の凍結腫瘍が蓄積されており、これを用いた遺伝子研究が計画されている。腎芽腫の発生に関連する遺伝子異常として、WT1 遺伝子の変異や欠失、IGF2 遺伝子の loss of imprinting (LOI)、 β カテニン遺伝子の変異や欠失などが知られている¹⁴⁾。JWiTS では金子（埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所）と大喜多（国立生育医療センター研究所）が中心となって、集積された腫瘍検体を用いて種々の遺伝子解析を行っており、いくつかの成果を発表しているが¹⁵⁻¹⁸⁾、本邦の腎芽腫の遺伝子異常のデータが集積されれば、欧米のデータと比較することにより本邦の腎芽腫の生物学的な特徴が明らかになると期待される。

上記のように腎芽腫の治療成績は向上したが、一部に再発して予後不良の転帰をとるものがあり、

これらの症例の根治性を高めるためにより強力な治療が必要である。逆に予後良好の患者に対しては QOL 向上のため治療の軽減が望まれる。そこで、腎芽腫患者をリスクにより層別化し、低リスクの症例には治療軽減を推進し、高リスクの症例には根治性を目指して治療の強化を行うことが今後の目標となる。このため、JWiTS では予後と関連する新しい遺伝子異常を解明するために研究も計画している。今後腎芽腫において神経芽腫における MYCN のような新しい生物学的予後因子が発見されれば、生物学的リスクに応じて治療を層別化することが可能となり、高リスク患者に対しては根治性を目指した治療による成績の向上が、低リスク患者に対しては治療軽減による有害事象の低減が期待される。

JWiTS 発足以前は、小児腎腫瘍の治療は欧米の研究結果を追従する形で行われてきたが、治療成績の実態は今まで正確に把握されてはいなかった。JWiTS による全国規模のグループスタディが展開され、患者データベースの構築により高い回収率の予後調査が行われたことにより、今回はじめて本邦における小児腎腫瘍の治療成績の実態が明らかになった。また中央病理診断による正確な病理組織診断と病期分類に基づいた治療が行われることにより、腎芽腫と CCSK では治療成績の向上が得られた。しかし、両側性腎芽腫や再発症例、RTK などではまだ満足の行く治療成績が得られておらず、更なる治療プロトコルの改良が必要である。このためには組織バンクを用いた新たな予後因子の検索や、海外の治療研究とのコラボレートを含めたさらなる研究が必要と考えられ、JWiTS は今後も、さらなる治療成績の向上を目指して活動を続けてゆく予定である。また治療を終了後も長期にわたるフォローアップを行い、晩期合併症の発生に関する調査も行ってゆく予定である。

最後に、JWiTS に症例を登録していただき、また予後調査に協力していただいた参加施設の先生方に深謝いたしますとともに、腎腫瘍に罹患した子供たちの未来のために、全国の先生方に尚いっそうのご協力をお願いいたします。

本研究は、文部省科学研究費補助金(基盤研究B; 課題番号 20390452)「Wilms 腫瘍に対する生物学的予後因子により層別化した新しい治療プロトコルの開発」の助成金を受けた。

JWiTS ホームページ URL: <http://jwits.umin.ac.jp/>

文 献

- 1) D'Angio GJ: The National Wilms' Tumor Study: A 40 year perspective. *Lifetime Data Anal*, 13 : 463-70, 2007
- 2) Pizzo PA, et al. (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology fifth edition, Chapter 30 renal tumors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 905-932, 2001
- 3) D'Angio GJ, et al: The treatment of Wilms' tumor; Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer*, 38 : 633-646, 1976
- 4) Jereb B, et al: Radiotherapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) Nephroblastoma studies; A review. *Med Pediatr Oncol*, 22 : 221-227, 1994
- 5) Tournade MF, et al: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol*, 19 : 488-500, 2001
- 6) Weirich A, et al: Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Annals of Oncology*, 15 : 808-820, 2004
- 7) Mitchell C, et al: The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer Study Group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer*, 83 : 602-608, 2000
- 8) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性腫瘍5腫瘍の予後追跡調査結果の報告 1991~1995年の登録症例について. *日小外会誌*, 39 : 677-706, 2003
- 9) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性腫瘍5腫瘍の予後追跡調査結果の報告 1996~2000年の登録症例について. *日小外会誌*, 44 : 822-849, 2008
- 10) 福澤正洋, 他: 固形腫瘍の新しい治療: Wilms腫瘍の治療. *小児科診療*, 67 : 621-626, 2004
- 11) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会(編): 小児腫瘍腫瘍組織カラーアトラス4: 小児腎腫瘍. 金原出版, 東京, 2008
- 12) Seibel NL, et al: Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 22 : 468-473, 2004
- 13) Tomlinson GE, et al: Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: Age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol*, 23 : 7641-7645, 2005
- 14) 金子安比古: Wilms 腫瘍の分子生物学. *小児外科*, 39 : 1348-1352, 2007
- 15) Watanabe N, et al. Association of 11q Loss, Trisomy 12 and Possible 16q Loss with Loss of Imprinting of Insulin-like Growth Factor-II in Wilms Tumor. *Genes Chromosomes Cancer*, 45 : 592-601, 2006
- 16) Watanabe N, et al. Duplication of The paternal IGF2 allele in trisomy 11 and increased expression levels of IGF2 mRNA in congenital mesoblastic nephroma of the cellular or mixed type. *Genes Chromosomes Cancer*, 46 : 929-935, 2007
- 17) Haruta M, et al: Duplication of paternal IGF2 or loss of maternal IGF2 imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural WT1 abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer*, 47 : 712-27, 2008
- 18) Haruta M, et al: Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. *Mol Carcinog*, 47 : 660-666, 2008

Outcome of Children with Renal Tumor Treated With the JWiTS-1 Protocol

Takaharu Oue, Masahiro Fukuzawa, Hajime Okita, Yasuhiko Kaneko, Yoshihiro Kitano
Tsugumichi Koshinaga, Masahiro Saito, Yukichi Tanaka, Motoaki Chin, Hisaya Nakadate
Miwako Nozaki, Jun-ichi Hata, Shiro Hinotsu, Hiroshi Horie, Hideo Mugishima

Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group

Purpose: In 1996, the Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group was founded in order to elucidate the efficacy and safety of the regimen established by the National Wilms Tumor Study (NWTs) Group in the USA. This report reviews the results of JWiTS-1.

Methods: From 1996 to 2005, 307 patients with malignant renal tumors were enrolled in the JWiTS-1 study. Central pathological diagnosis and follow-up data were available in 210 cases. The protocol regimens were similar to the NWTs-5 regimens.

Results: The 5-year overall survival rate (OS) was 91.1% for nephroblastoma (n=155), 72.9% for clear cell sarcoma of the kidney (CCSK; n=15) and 22.2% for rhabdoid tumor of the kidney (RTK; n=18). In the nephroblastoma patients, 5-year OS was 90.5% for stage I (n=54), 92.2% for stage II (n=43), 90.9% for stage III (n=11), 86.7% for stage IV (n=15) and 78.7% for stage V (n=12). Twenty-five out of 155 patients with nephroblastoma relapsed, whereas 16 of them re-entered complete remission due to salvage treatment.

Conclusions: The outcome of patients treated with the JWiTS-1 protocol was comparable with the outcome of patients treated with other protocols used for multicenter studies in USA and Europe. While the OS of patients with nephroblastoma and CCSK was fairly good, OS of patients with RTK was not satisfactory. New treatment strategies are needed for patients with RTK.

Key Words: Wilms tumor, nephroblastoma, group study, prognosis, malignant rhabdoid tumor