

原 著

Ganglioneuroblastoma nodular と考えられた進行病期
神経芽腫群腫瘍の2症例: 臨床研究における問題点

佐野 秀樹¹⁾, 菊田 敦²⁾, 小林 正悟¹⁾, 望月 一弘¹⁾, 伊藤 正樹¹⁾
北條 洋³⁾, 伊勢 一哉⁴⁾, 檜山 英三⁵⁾, 細矢 光亮¹⁾

要 旨

国際神経芽腫病理分類において Ganglioneuroblastoma nodular (GNBn) は二つ以上の異なったクローンからなる神経芽腫群腫瘍と定義されているが、特に進行病期例においては腫瘍の生検や部分摘出により限られた検体しか得られないため正確な病理診断が困難であることが多い。今回、我々は診断を含め、臨床での取り扱いにおいて難渋した進行病期 GNBn の2例を経験し、その問題点について考察したので報告する。今後の日本の神経芽腫臨床研究においては、小児腫瘍医、小児外科医、放射線科医、病理医が共通の認識を持ち、密接な協力のもとに GNBn 患児を取り扱う際の混乱を回避すべきである。

Key Words: Ganglioneuroblastoma nodular, Ganglioneuroblastoma intermixed, International Neuroblastoma Pathology Classification, 臨床研究, 中央病理診断

I はじめに

International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) において神経芽腫群腫瘍は Neuroblastoma (NB), Ganglioneuroblastoma intermixed (GNBi), Ganglioneuroma (GN), Ganglioneuroblastoma nodular (GNBn) の4つのカテゴリーに分類される^{1,2)}。その中で GNBn は NB と GNBi もしくは GN の異なったクローンが同時に存在する heterogeneous な腫瘍として定義され^{2,3)}、最新の米国 Childrens Oncology Group (COG) からの報告では神経芽腫群腫瘍の7.8%を占めるとされている⁴⁾。以前は、GNBn

はすべて予後不良で Unfavorable Histology (UH) と考えられていたが、近年、GNBn 中の NB の成分が Favorable Subset (FS) か Unfavorable Subset (US) かによって患児の予後が左右されることが明らかとなり^{5,6)}、この群における詳細な病理学的診断の必要性が高まっている。しかし生検や部分摘出でしか病理検体を得られなかった場合には、術前に GNBn を疑っていないと、NB 成分を含んだ十分な組織が得られず、GNBi または GN の腫瘍成分のみから INPC にて Favorable Histology (FH) と診断されてしまう危険性がある。本邦でも日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) の立ち上げにより、本格的な神経芽腫の臨床研究がスタートしているが、GNBn の取り扱いについては今後臨床研究を行う上でさまざまな問題や混乱を引き起こす可能性があり、十分な議論がなされるべきである。今回、我々は診断に難渋した GNBn と考えられる進行

1) 福島県立医科大学小児科
2) 福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児部門
3) 福島県立医科大学第一病理
4) 福島県立医科大学小児外科
5) 広島大学小児外科

病期神経芽腫群腫瘍の2例を経験し、診断上の注意点と臨床研究における取り扱いの問題点について考察したので報告する。

II 症例提示

症例 1

6歳8か月、女児。腹痛にて近医を受診、腹部腫瘍を指摘され、腹部CTにて右後腹膜に直径10 cmの腫瘍性病変がみられたため、2006年1月17日に当科を紹介され入院した。入院時、NSE77 ng/ml（正常値 0.0–12.0 ng/ml）、尿中VMA49.7 μ g/mg $\cdot$ crea、尿中HVA35.1 μ g/mg $\cdot$ crea（正常値 VMA: 8.3 $\pm$ 3.44 以下、HVA: 16.1 $\pm$ 5.54 以下）で、正中を超えた巨大な腫瘍であったが、遠隔転移は認めず、International Neuroblastoma Staging System (INSS) Stage3と判断した。1月23日に腫瘍生検術を施行、病理組織はGNBiであり（Figure 1 D）、INPCにてFHと診断された。MYCN遺伝子の増幅もなく intermediate risk と考えられたが、CT上中心部に部分的に造影効果をもつ広範な低吸収域がみられ（Figure 1 A）、MIBGシンチでも中心部への集積欠損がみられたため、中心部が壊死に陥っているものと判断された。GNBi

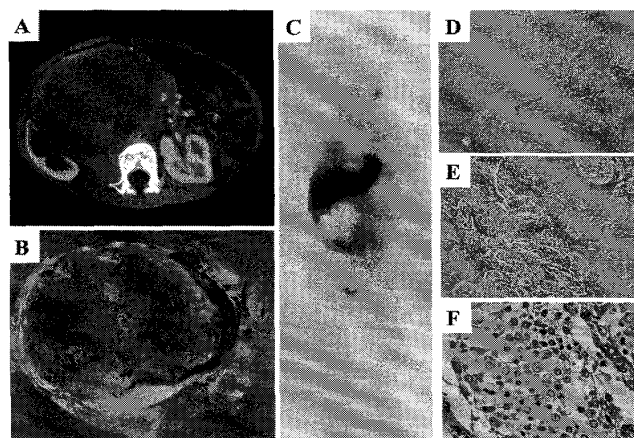


図1 症例1

- A 入院時腹部造影CT
- B 広範腫瘍摘出術時のマクロ所見
- C 入院時MIBG-I 123シンチ
- D 腫瘍生検時の組織像
- E 広範腫瘍摘出術時の組織像（HE染色； $\times 100$ ）
- F 広範腫瘍摘出術時の組織像（HE染色； $\times 400$ ）

は Neuroblastoma から Ganglioneuroma へ分化する際の移行期と考えられており、Schwannian Stroma（腫瘍組織の50%以上を占める）中に ganglion cell と microscopic な neuroblastoma の胞巣が混在する腫瘍で、組織学的にはGNBnのように肉眼的に出血を伴う結節病変や壊死病変を伴うことはほとんどないことから²⁾、GNBn USの可能性を考え、2月1日より旧厚生省研究班進行神経芽腫プロトコール regimen98A3に従って化学療法を開始した。同療法を3クール施行したが十分な腫瘍の縮小がみられないため、5月10日に広範腫瘍摘出術を行った。摘出腫瘍は中心部が広範囲に壊死しており、その周囲にNB組織を認め、さらにその外側にGNBiの組織を認めた（Figure 1 B）。通常、化学療法後はNB細胞の分化度やMKIの評価ができないため、INPCは適用されない²⁾が、本例では年齢が5歳以上で明らかに分化傾向のないNB組織が残存していたため（Figure 1 E,F）、USを持つGNBnで、INPCのUHに該当するものと判断した。したがって、COGリスク分類⁷⁾によると intermediate risk ではなく high risk と考えられ、残存病変に対して自己末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法（前処置：Busulfan (BU) + Thiotepa (TT) + Melphalan (MEL))を行ったのちに、30 Gyの局所照射を施行し治療を終了した。本症例は2008年8月に右腸腰筋部に再発し、現在治療中である。

症例 2

2歳7か月、女児。発熱、骨痛、咳嗽にて近医を受診、胸部レントゲンにて右上縦隔に腫瘤陰影を指摘され、2005年11月24日に当科を紹介され入院した。入院時、NSE158 ng/ml、尿中VMA293 μ g/mg $\cdot$ crea、尿中HVA592 μ g/mg $\cdot$ creaと高値で神経芽腫群腫瘍が疑われた。骨シンチで頭蓋骨および四肢骨への集積が、MIBGシンチでは右上縦隔の原発巣への淡い集積と頭蓋骨、四肢骨への強い集積がみられ（Figure 2 C）、INSS Stage 4と判断した。また、CTでは右上縦隔に直径4cm大の腫瘤（Figure 2 A）と、右側頭蓋骨に腫瘤の形成がみられた（Figure 2 B）。

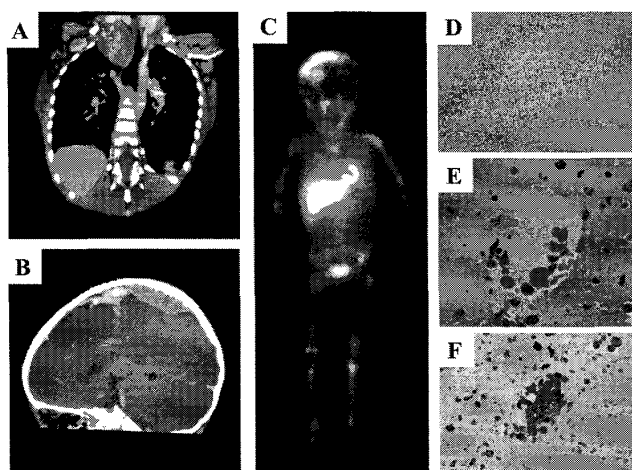


図1 症例2

- A 入院時胸部造影CT
- B 入院時頭部造影CT
- C 入院時MIBG-I123シンチ
- D 右上縦隔腫瘍生検時の組織像
- E 骨髄転移 (HE染色; ×400)
- F 骨髄転移 (PGP9.5免疫染色; ×400)

11月30日右上縦隔腫瘍の生検を施行，病理診断はGNでFHと判断した (Figure 2 D). *MYCN* 遺伝子の増幅はみられなかったものの，骨への腫瘍形成性転移がみられることや，腫瘍マーカーの異常高値はUSの存在を強く示唆するものであった．合わせて行った骨髄穿刺で未分化な神経芽細胞の浸潤が認められた (Figure 2 E, F) ことから，USを有するGNBnと診断し，旧厚生省研究班プロトコル regimen98A3に従って化学療法を開始した．98A3を6コース終了した時点で，腫瘍マーカーはほぼ正常化した，原発巣の縮小はみられず，MIBGシンチにて原発巣と頭蓋骨への集積も残存したため，2006年6月27日，BU+TT+MELを前処置とした自己末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法を施行した．その後，MIBGシンチにて頭蓋骨への集積は，ほぼ消失したが，原発巣への淡い集積は残存したため，8月30日腫瘍摘出術を施行した．化学療法後のため正確にはINPCでの評価はできないが，原発巣の腫瘍組織はSchwann細胞による間質の発達が顕著で，腫瘍細胞も神経節細胞への成熟を示しており，神経芽腫クローンの明らかな残存結節はみら

れなかった．したがって，原発部腫瘍床への放射線照射は行わず，化学療法後にMIBGの集積が残存した頭蓋骨へ18Gyの照射を追加して治療を終了した．現在，発症後4年目であるが無病生存中である．

III 考 察

診断に難渋した進行病期のGNBnの2例について報告した．症例1はsecond look手術にてGNBnと診断したケースで，症例2は原発巣の生検像がGNであったが，骨髄転移巣がNBの組織像を呈したことからGNBnと診断したケースである．進行病期の神経芽腫群腫瘍は部分的な腫瘍生検で病理診断がなされるため，GNBnのようなcomposite tumorを正確に診断することは難しい．

Umeharaらは2001年に，以前はすべてUHと判断されていたGNBnの予後は腫瘍中の神経芽腫成分がINPCでFHかUHかにより左右されることを報告し⁵⁾，2003年にINPCにおいてもGNBn中のNBクローンの組織像に応じた組織的予後判定 (FHもしくはUH) をするよう，正式に改訂がなされた⁶⁾．したがって，GNBnでは詳細な病理診断がより重要になってきており，一期的に腫瘍の摘出ができない進行病期の症例では特に，臨床像や検査所見から事前にGNBnを疑って生検に臨むことが肝要である．自験例をもとに考察すると，NSEやVMA/HVAなどの腫瘍マーカーが高い，画像診断で壊死巣を有する，MIBGシンチで腫瘍内の集積に違いがある，転移巣がある (Stage4) などの場合は少なくともGNBnの可能性を考慮すべきであると考えられた．年齢にかかわらず予後良好な組織型であるGNもしくはGNBiと診断されても，このような所見を伴う場合はUH cloneを伴うGNBnを念頭において診断および治療をすすめていくべきである．中央病理診断を行い熟練の病理医が診断しても，実際には採取された検体のみで診断を行うため，神経芽腫の結節を含む組織をうまく採取しないとGNBnの診断はできない．進行神経芽腫においては，まず臨床サイドでGNBnを疑わなければならず，そのうえで小児科医，小児外科医，放射線

表1 本邦における GNBn, GNBi 症例

GNB nodular 32 例

診断時年齢		腫瘍死	他病死
6 か月未満	1		
6 - 11 か月	13		
12 - 17 か月	1		
18 - 23 か月	1		
2 - 3 歳	6	2	
4 歳以上	10	4	1
計	32	6	1

INSS		腫瘍死	治療関連死
1	9		
2A	2		
2B	4		
3	4		
4	7	4	
4S	2		
不明	4	2	1

発見経路		腫瘍死	他病死
マス	14		
健診	2		
出生前診断	0		
臨床診断	16	6	1

GNB intermixed 54 例

診断時年齢		腫瘍死	他病死
6 か月未満	2		
6 - 11 か月	25		
12 - 17 か月	10		
18 - 23 か月	4		
2-3 歳	6	2	1
4 歳以上	7	3	
計	54	5	1

INSS		腫瘍死	他病死
1	19		
2A	4		
2B	6		
3	2		
4	7	4	1
4S	2		
不明	14	1	

発見経路		腫瘍死	他病死
マス	31		
健診	3		
出生前診断	4	1	
臨床診断	16	4	1

* 日本小児外科学会症登録症例ばらびに檜山班登録症例 1980 年以降の 4049 例中病理診断が確定している 1279 例を対象とした。

医、病理医が互いに協力しあい、共通の認識に基づいて総合的に診断していく必要がある。

実際に臨床研究を運営する側にとっても、GNBn の可能性がある腫瘍を GN もしくは GNBi と診断してしまうと大きなバイアスになるため、GNBn が考えられる症例をチェックする基準を作成するなどの対策が必要と考えられる。例としては、Stage 3 で GN または GNBi と診断された症例は画像の中央診断を行うとか、Stage 4 で原発部の病理診断が GN または GNBi であった場合は、転移巣が異なるクローンである可能性が高いので、その生物学的特性を評価するため、治療に影響のない範囲で可能であれば、転移部からの生検も考慮するなどについての取り決めを事前に行っておく等が挙げられる。転移部からの生検は自験例のように治療後でも評価は可能な場合もあるが、困難なことも多い。最近では MYCN の増幅の有無を血清中の遊離 DNA を用いて評価可能になっており⁸⁾、Stage4 で GNBn が疑われ、転移巣の生検が困難な症例には有用かもしれない。

本邦の小児外科学会のデータをもとに作成された檜山班のデータベースによると GNBn の発生は神経芽腫群腫瘍の 3% で、COG より報告された 7.8%⁴⁾ よりは少ない。しかも、本邦の特色として 18 か月未満で診断された患児の割合が 47% と米国の 11.3% より圧倒的に多く、より低年齢で診断されている傾向がみられた。GNBn が臨床的に診断される年齢は NB よりも有意に高く⁹⁾、1 歳以下で診断されることは少ない⁵⁾ が、本邦ではマスキング（MS）で発見された GNBn 症例が 14 例も存在していた（Table 1）。このことが、米国に比べて、低年齢で診断される症例が多い理由と考えられる。GN に関しては MS により発症率が低下したとの報告があるが¹⁰⁾、GNBn においては MS による介入がその発症率に影響を与えたかどうかはよくわかっていない。

一方で、非常に予後良好な組織型である GNBi 54 例中に Stage4 の症例が 7 例おり、そのうち 4 例が死亡していることから、正確に診断されていない GNBn UH の存在が示唆される。本邦では臨

床サイドでの GNBn に対しての認識や研究は遅れており、現在立ち上がった JNBSG の臨床研究を通じて症例を集積し、その臨床的特徴や予後を正確に把握することが今後期待される。そのためには、GNBn をできる限り見逃さないように臨床研究に登録していくことが重要で、その診断には細心の注意が払われるべきである。

謝 辞：拙稿の推敲を快く引き受けて頂いた、ロサンジェルス小児病院病理部教授の嶋田博行先生、校正をしていただいた当時ロサンジェルス小児病院病理部研究員の岡松千鶴子先生ならびに、日本の登録症例のデータを提供していただいた厚生労働科学研究檜山班、日本小児外科学会の皆様に感謝いたします。なお、この論文の内容の一部は 2006 年の小児がん学会（大阪）で発表した。

文 献

- 1) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 86 : 364-372, 1999
- 2) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 86 : 349-363, 1999
- 3) Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 73 : 405-416, 1984
- 4) Okamatsu C, London WB, Shimada H, et al. Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report From the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer*. 53 : 563-9, 2009
- 5) Umehara S, Nakagawa A, Matthay KK, et al. Histopathology Defines Prognostic Subsets of ganglioneuroblastoma, nodular; A report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 89 : 1150-1161, 2000
- 6) Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, et al. Revision of International Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 98 : 2274-2281, 2003
- 7) Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist* 8 : 278-292, 2003
- 8) Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, et al. Prediction of *MYCN* amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 23 : 5205-5210, 2005
- 9) Shimada H, Umehara S, Matthay KK et al. International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors: A Report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 92 : 2451-2461, 2001
- 10) 浜崎豊, 他 神経節腫の減少について－マススクリーニング発見神経芽腫摘出の影響か－ *小児がん* 40 : 182-185, 2003

Two cases of advanced stage neuroblastic tumor regarded as Ganglioneuroblastoma nodular:the issue on the clinical study

Hideki Sano¹⁾, Atsushi Kikuta²⁾, Shogo Kobayashi¹⁾, Kazuhiro Mochizuki¹⁾, Masaki Ito¹⁾
Hiroshi Hojyo³⁾, Kazuya Ise⁴⁾, Eiso Hiyama⁵⁾, Mitsuaki Hosoya¹⁾

1) Fukushima Medical University Department of Pediatrics

2) Fukushima Medical University Cancer Center Division of Pediatric Oncology

3) Fukushima Medical University Department of Pathology

4) Fukushima Medical University Department of Pediatric Surgery

5) Hiroshima University School of Medicine Department of Pediatric Surgery

Ganglioneuroblastoma-Nodular (GNBn), one of the categories in the International Neuroblastoma Pathology Classification is a composite tumor with multiple distinct clones. It is often difficult to make the correct diagnosis based on a review of limited pathology material obtained by biopsy or partial tumor resection. Here we report 2 GNBn cases and outline various difficulties we faced during clinical management of the patients. With close communication and cooperation among the oncology group including pediatric oncologists, surgeons, radiologists, and pathologists, we should avoid any confusion in dealing with the patients in this tumor category in our future cooperative clinical trials in Japan.

Key Words: Ganglioneuroblastoma nodular, Ganglioneuroblastoma intermixed, International Neuroblastoma Pathology Classification, Clinical trial, Central pathology review