

特 集

小児の癌

—小児の悪性固形腫瘍—

獨協医科大学越谷病院小児外科

池田 均

小児悪性腫瘍の中では白血病が最も頻度の多い疾患であるが、小児外科領域で扱う小児がんとしては神経芽腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、胚細胞性腫瘍、横紋筋肉腫などが代表的な疾患である。本稿では教科書的記述は成書に委ねるとして、上記5腫瘍のうち胚細胞性腫瘍を除く4腫瘍について、分子病態などの最近のトピックスとわが国におけるグループ研究の現状を中心に紹介する。

神経芽腫

神経芽腫は副腎髄質や交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病に次いで多く、その大部分は5歳以下の乳幼児に発生する。副腎髄質と交感神経節は外胚葉由来の神経堤から分化するため、神経堤由来の神経芽細胞が神経芽腫の発生母地と考えられている。腹部原発の神経芽腫では腹部腫瘤として発見されることが多く、その他、眼窩転移による眼球突出や眼周囲の出血斑、骨転移による疼痛、肝転移による腹部の膨隆や呼吸障害、脊椎管内進展による下肢麻痺や直腸膀胱障害などの症状により発見される（図1）。

1. 神経芽腫マス・スクリーニングの中止

神経芽腫のマス・スクリーニングは1985年以来、全国規模で生後6カ月の乳児を対象に実施されてきた。神経芽腫の約80%はカテコールアミンを産生し、その代謝物バニルマンデル酸（VMA）やホモバニリン酸（HVA）が尿中に排泄されるため、尿中のVMA、HVAを測定し神経芽腫を早期発見しようとの試みであった。マス・スクリーニングの開始以降、全国で9割以上の乳児が検査を受け、約5000人に1人の割合で神経芽腫が発見された。その結果、乳児神経芽腫の症例が顕著に増加したが、1歳以降の進行神経芽腫が減少したとする報告はいずれも説得力に欠けるものであった。またマス・スクリーニングで異常なしと判定されても1歳を過ぎてから進行神経芽腫を発症する例があり、進行神経芽腫を早期発見するためのマス・スクリーニングは偽陽性、偽

陰性の多い信頼性に乏しい検査と考えられるようになった。その後、マス・スクリーニングで発見される腫瘍の多くは自然退縮または良性の神経節腫へ分化する悪性度の極めて低い腫瘍であることも次第に理解され、過剰診断および過剰治療との批判が生じる結果となった。

マス・スクリーニングが開始される以前、わが国の進行神経芽腫の治療成績は2年生存率が10%にも満たない状況であったため、マス・スクリーニングにかかる期待は大きく、その効果に関する議論が10年以上に亘り続いた。その後、厚生科学研究によりマス・スクリーニング受検者では神経芽腫による死亡率が非受検者に比べ低いとのデータが示されたが¹⁾、この結果が後方視的疫学研究の結果であったこと、さらに2002年に北米とドイツからマス・スクリーニングにより神経芽腫の死亡率は改善しないとの前方視的研究の結果が相次いで発表されるにいたり^{2,3)}、2004年4月、マス・スクリーニングは中止となった。

しかし、マス・スクリーニングにより数多くの乳児神経芽腫が発見され神経芽腫の生物学的特性に関する多くの知見が得られたことも事実である。図らずも神経芽腫の発生や自然退縮に関する理解が大きく進む結果となった。

2. 予後因子と分子病態

神経芽腫では多くの予後因子の存在が知られている（表1）。特に年齢と病期は古くから知られる最も重要な予後因子で1歳未満またはstage 1, 2, 4Sは予後良好であるのに対し、1歳以上またはstage 3, 4は予後不良である。Shimada分類にもとづく組織型とがん遺伝子N-myc増幅の有無も神経芽腫の生物学的悪性度を反映する極めて重要な予後因子であり、わが国では年齢、病期、N-mycを組み合わせたリスク分類が治療法の選択に用いられている。この他、DNA diploidy, 1番染色体短腕(1p)の欠失またはLOH, 17q gainなどは予後不良因子で、N-mycの増幅、1pの欠失および17q gainの間に分子生物学的関連が想定されている。また1pには複数の

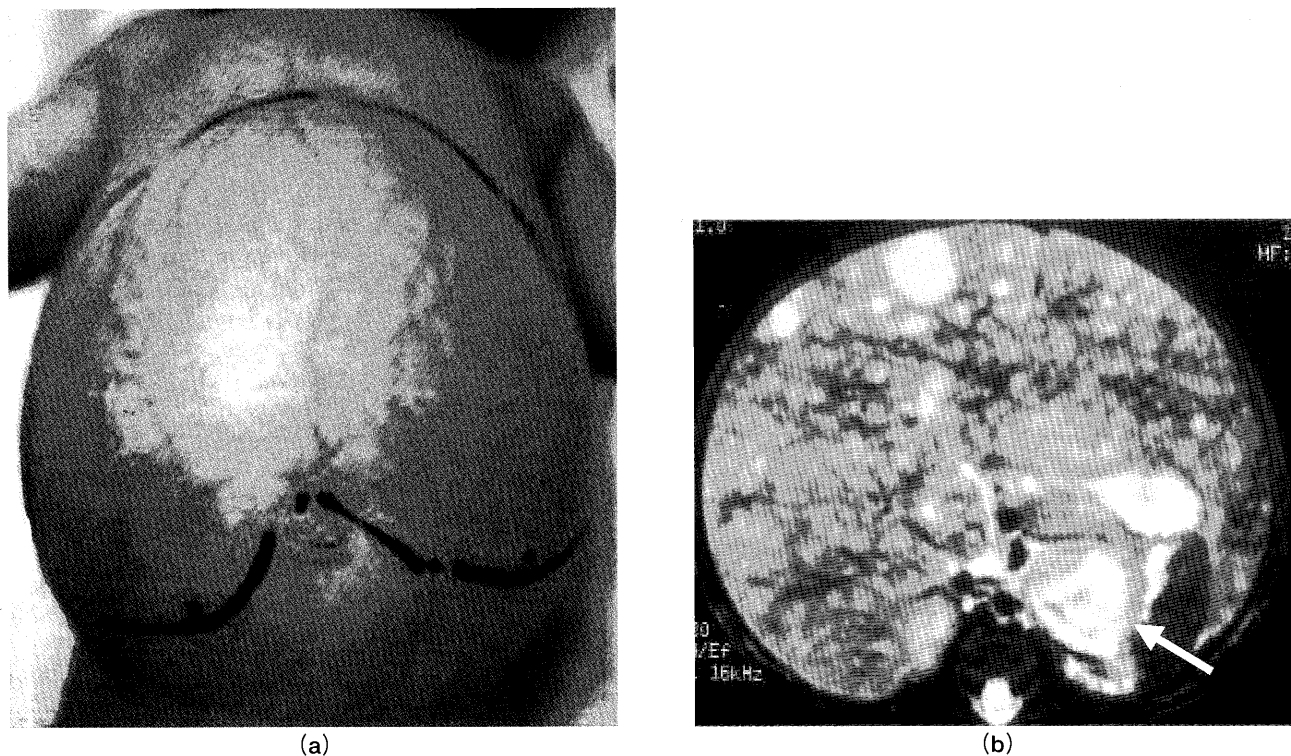


図1 副腎原発神経芽腫：肝転移による腹部の膨隆 (a) とMR (b)。MRでは左副腎の原発巣 (矢印) と無数の肝転移巣が高シグナルとして描出されている

表1 神経芽腫の予後因子

	予後良好因子	予後不良因子
年齢	1歳未満	1歳以上
Stage (INSS)*	1, 2, 4S	3, 4
組織型 (Shimada分類)	Favorable histology	Unfavorable histology
N-mycの増幅	-	+
DNA ploidy	Aneuploid (hyperdiploid)	Diploid, Tetraploid
1p欠失またはLOH	-	+
17q gain	-	+
TRK-Aの発現	+	-
Telomerase 活性	低	高
血中フェリチン	< 142 ng/ml	> 142 ng/ml
血中NSE	< 100 ng/ml	> 100 ng/ml

* INSS, International Neuroblastoma Staging System.

がん抑制遺伝子の存在が想定されており、神経芽腫原因遺伝子の同定が試みられている。

一方、悪性度の低い神経芽腫にみられる自然退縮にはアポトーシスの関与が考えられており、Bcl-2の過剰発現などによるアポトーシスの抑制とそのswitch offによるアポトーシスの誘導がそれぞれ神経芽腫の発生と自然退縮に深く関与していることが想像されている⁴⁾。実際、予後のよい神経芽腫では神経成長因子 (NGF) のレセプター遺伝子 Trk-A が高発現しており、このような悪

性度の低い神経芽腫では腫瘍発生、自然退縮、良性神経節腫への分化などにNGFならびにTrk-Aの関与が考えられている。

3. グループ研究と治療成績

わが国では1980年代の中頃より神経芽腫のグループ研究が実施され、化学療法を主とする治療技術が大きく進歩した。同時に生物学的特性などの基礎研究も行われ、わが国における神経芽腫の治療成績は欧米と比肩しうる

表2 神経芽腫の治療成績

年齢	Stage (INSS)	5年生存率
乳児(1歳未満)	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	Any stage, N-myc増幅(+)	40%
1歳以上	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

程に改善した。しかし進行症例の治療成績は依然、5年生存率で30%を越える程度であり、また欧米における進行症例の治療成績もここ20年の間、顕著な改善はみられておらず、新たな治療手段の開発が待たれている(表2)^{5,6)}。

治療の実際は年齢、病期、N-myc増幅の有無により悪性度に応じた治療プロトコルが選択される。1歳未満の乳児神経芽腫の場合、大多数の症例では悪性度が低く摘出術±化学療法で95%を越える5年生存率が得られている。したがって治療は最小限の内容で後障害を残さないよう細心の注意を払う必要がある。特に乳児期早期の神経芽腫では自然退縮の可能性がある、腫瘍の圧迫による呼吸障害や肝、腎などの臓器障害の治療を優先し、抗腫瘍療法は最小限で効を奏することが多い。すなわち臓器や大血管の合併切除を行うような手術は通常、行われぬ。ただし乳児期の神経芽腫でも骨や遠隔リンパ節への転移を認める例や、2%から3%程度にみられるN-mycの増幅例では進行神経芽腫に準じた強力な治療が必要となる。

一方、1歳以降の神経芽腫では診断時にすでに腫瘍が切除不能である場合や、リンパ節に遠隔転移を認める場合が75%を越え、N-mycの増幅例も30%に認められる。これらの腫瘍では手術、化学療法、放射線療法に骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植を組み合わせた積極的な治療が行われるが、遠隔転移をともなった症例の5年生存率は30%程度である⁵⁾。現在、神経芽腫のグループ研究も再整備が行われており、有効な治療法を開発すべく新たな臨床試験の検討が始まっている。

肝芽腫

肝芽腫は乳幼児に好発する肝悪性腫瘍で、米国では小児100万人あたり年間1人の発生数で小児悪性腫瘍の1-2%の頻度とされている。一方、わが国では年間50例程度の発生があり、80%以上が4歳未満の乳幼児に発症し、45%が1歳前の乳児期に発見される(図2)。

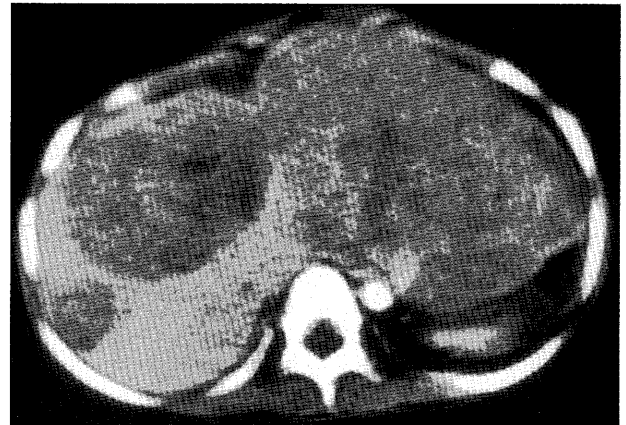


図2 肝芽腫のCT：腫瘍は肝の両葉に発生した多発型で切除不能

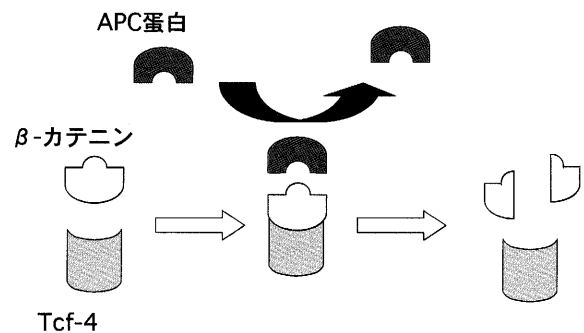


図3 APC蛋白によるβ-カテニンの分解

1. 肝芽腫に関連する先天異常と分子病態

肝芽腫に関連する先天異常として Beckwith-Wiedemann 症候群、片側肥大、家族性大腸ポリポシス、18トリソミーなどが知られている。Beckwith-Wiedemann 症候群では肝芽腫の他にウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、副腎皮質腫瘍などが発生し、その原因として11p15.5領域にあるIGF2遺伝子あるいはがん抑制遺伝子の関与が想定されている(ウィルムス腫瘍の項を参照)。また家族性大腸ポリポシスではがん抑制遺伝子APCの異常がβ-カテニンの蓄積を招き肝芽腫発生の原因になると考えられている。β-カテニン遺伝子は肝芽腫の50-70%に異常が認められ、肝芽腫発生の原因遺伝子とも想定されている⁷⁾。β-カテニンは胎生期の組織形成に関わるWnt/winglessシグナル伝達系の転写活性を調節しているが、APC蛋白はβ-カテニンを分解し転写活性をdown-regulateしている(図3)。したがってAPC遺伝子に異常があるとβ-カテニンは分解を受けず転写活性が亢進する結果となる。また肝芽腫におけるβ-カテニン遺伝子の異常はglycogen synthase kinase-3β(GSK-3β)によるリン酸化部位をコードするexon 3に認められるが、この部位の異常はAPC蛋白による分解

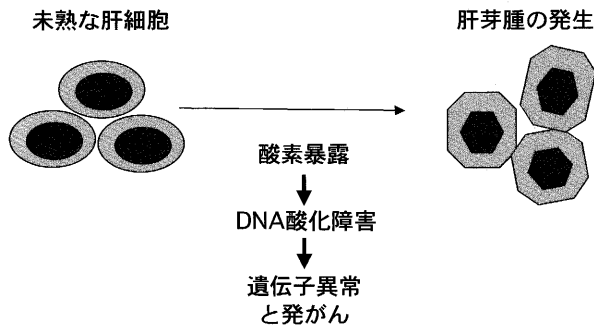


図4 低出生体重児における肝芽腫発生の仮説

を阻止するため、やはり β -カテニンが蓄積する。すなわち、APC 遺伝子、 β -カテニン遺伝子のいずれの異常も β -カテニンの蓄積を招き肝芽腫の発生に関与すると考えられている。

2. 低出生体重と肝芽腫

肝芽腫の発生に関与する因子として経口避妊薬、ホルモンによる不妊治療、妊娠中のアルコールや、金属、石油製品、塗料、染料などの職業被曝などが挙げられ、肝芽腫の発生には胎内の環境要因の関与が示唆されてきた。1997年、低出生体重と肝芽腫の関連が世界で初めてわが国から報告され⁸⁾、その後、欧米でも同様の現象が確認された。出生体重1500g未満の超低出生体重児では成熟児に比べ約40倍の肝芽腫発生のリスクがあり⁹⁾しかも低出生体重児の肝芽腫では進行例が多く切除率が低く、予後が不良である¹⁰⁾。さらに疫学的検討から出生後の酸素投与と肝芽腫発生の間に有意な関連のあることが明らかになり、酸素投与による活性酸素障害がその原因として疑われている(図4)。

未熟児では一般に抗酸化活性が低く活性酸素障害に対する防御機構が未熟である。したがって酸素投与により産生された活性酸素は慢性肺疾患や未熟児網膜症の原因になり、虚血後の再酸素化による活性酸素障害は脳室内出血の発生に関与する。一方、活性酸素はDNA酸化障害の原因ともなるため肝芽腫の原因遺伝子に変異をもたらす可能性が十分に考えられる¹¹⁾。実際、新生児ラットではsuperoxide dismutase (SOD)の活性が低く、肝細胞の初代培養株に高濃度酸素を曝露すると培養液中の8-OHdGが増加しDNAの酸化障害を証明することができる¹²⁾。すなわち未熟な肝細胞に作用する環境要因が肝芽腫の発生原因となることを示唆するもので、今後の詳細な検討が必要である。

3. 肝芽腫の治療とグループ研究

肝芽腫の最も有効な治療法は外科的完全切除である。しかし、診断時に切除可能な症例は全体の50%に満た

ず、肝の両葉に浸潤した肝芽腫や肝門部を占拠する肝芽腫は切除不能で、化学療法を先行し腫瘍の縮小を待ってから切除を行う。術前化学療法により1/3の症例がdown-stageされ切除可能となり、また術前化学療法により不完全切除率も低くなる^{13,14)}。また非定型肝切除では腫瘍の切除率が低く局所再発率が高くなるため定型的肝切除が望ましい。

肝芽腫は肺に転移しやすく、通常、治療開始から1年以内に肺に転移再発することが多い。画像診断により転移巣の数と部位を正確に診断し得る場合には切除の対象となるが、切除が可能であれば長期生存を十分に期待できる。

わが国の日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)によるグループ研究ではCDDPとTHP-ADMの併用療法を用いた治療研究が行われ、一次的切除が可能なstage I, IIでは95%以上の6年生存率を、また通常、化学療法が先行されるstage IIIA, IIIB, IVではそれぞれ74%, 50%, 39%の6年生存率が得られている¹⁵⁾。

ウィルムス腫瘍(腎芽腫)

ウィルムス腫瘍は組織学的類似性から後腎芽細胞(metanephrogenic blastema)を発生母地とする腫瘍と考えられており、1899年にMax Wilmsが7例の詳細な報告をして以来、ウィルムス腫瘍と呼ばれている。米国では年間500人の新たな患者の発生があり、100万人に7-8人の頻度で小児腫瘍の6-8%をしめると言われている。一方、アジア系人種では白人に比べウィルムス腫瘍の頻度が少なく、わが国の年間登録数は数十例程度である。ウィルムス腫瘍の75%は3歳までに診断され、5%が同時性両側性の腫瘍で家族内発症例も1%に認められる(図5)。

1. ウィルムス腫瘍にともなう先天異常と分子病態

ウィルムス腫瘍では5-12%の頻度で先天奇形を合併する。無虹彩症、片側肥大、停留精巣、尿道下裂などをともなうことが多く、特にウィルムス腫瘍に無虹彩、泌尿生殖器奇形、精神発達遅延を合併したものをWAGR症候群、腎疾患、生殖器奇形を合併したものをDenys-Drash症候群という。一方、身体の一部の過成長や肥大をともなう症候群とウィルムス腫瘍との関連も知られており、Beckwith-Wiedemann症候群ではウィルムス腫瘍の他に肝芽腫、横紋筋肉腫、副腎皮質腫瘍などを合併し、Perlman症候群もウィルムス腫瘍と関連がある(表3)。

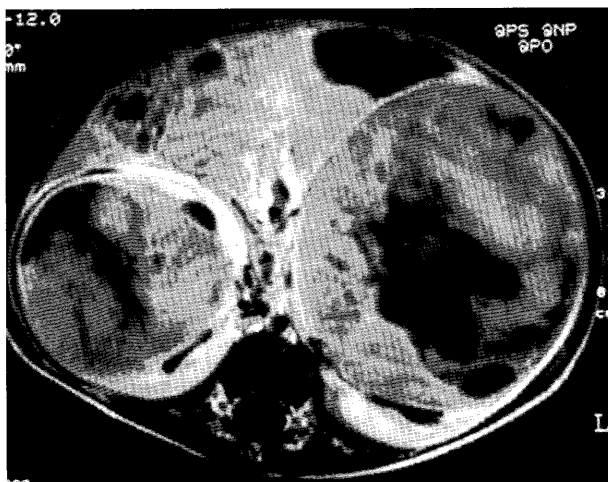
WAGR症候群では11番染色体短腕13領域(11p13)に欠失のあることが知られていたが、1990年になり11p13



(a)



(c)



(b)

図5 両側性ウィルムス腫瘍：腹部所見 (a) とMR (b)，および左側腫瘍の術中所見 (c)

表3 ウィルムス腫瘍にみられる先天異常と原因遺伝子

先天異常	症状・症候群・前癌病変	ウィルムス腫瘍原因遺伝子	遺伝子座	遺伝子のはたらき
過成長 (-)	WAGR症候群 Denys-Drash症候群 Intralobar nephrogenic rests (ILNR)	WT-1	11p13	腎・泌尿生殖器の分化
過成長 (+)	Beckwith-Wiedemann症候群 片側肥大 Perlman症候群 Perilobar nephrogenic rests (PLNR)	WT-2 (IGF2, H19)?	11p15.5	

に位置するがん抑制遺伝子 WT-1 が単離された¹⁶⁾。WT-1 は腎および泌尿生殖器の分化に関連し、WT-1 にコードされた zinc finger peptide は転写調節因子で、insulin-like growth factor 2 (IGF2) など複数の増殖因子の発現を抑制し細胞増殖を制御する^{16~18)}。WT-1 は

散発例の一部にも 10% 以下の頻度で異常が認められるため、ウィルムス腫瘍の原因遺伝子の一つと考えられている¹⁹⁾。Denys-Drash 症候群では WT-1 の germline point mutation があり、また無虹彩症の原因遺伝子 PAX6 は WT-1 の近傍にあるため両者を含めた遺伝子座の欠失

がWAGR症候群の原因となる²⁰⁾。

Beckwith-Wiedemann症候群にみられる染色体異常は11p15.5の異常であり、この部位に第2のウィルムス腫瘍原因遺伝子WT-2の存在が想定されており、IGF2, H19, p57^{kip2}などの遺伝子はその候補とされている。特にIGF2遺伝子は一部のウィルムス腫瘍で過剰発現が観察されており、WT-2の有力な候補と考えられている。IGF2遺伝子は11p15.5領域に存在し、父親由来のalleleのみ発現するようimprintingされているが、11p15.5の異常に関連したloss of imprinting (relaxation of imprinting) (LOI)の結果、IGF2遺伝子の過剰発現をきたし臓器の過成長や肥大の原因となり、またウィルムス腫瘍の発生の原因になると想定されている²¹⁾。最近の研究では日本人や東アジア系の人種においてウィルムス腫瘍の発生にIGF2遺伝子のLOIの関与は少なく、これが人種間におけるウィルムス腫瘍の発生頻度の差の原因とも示唆されている²²⁾。この他、家族性ウィルムス腫瘍の原因遺伝子は17番、19番染色体の長腕にあると言われている。

ウィルムス腫瘍の前癌病変と考えられているnephrogenic restsあるいは腎芽腫症nephroblastomatosisは正常腎組織内における後腎芽細胞の遺残で、ウィルムス腫瘍の30-40%に認められ、新生児の剖検例でも1%の頻度で観察される。この病変は腎内の存在部位によりintralobar nephrogenic rests (ILNR)とperilobar nephrogenic rests (PLNR)に分けられるが、前者はWAGR症候群と、また後者は片側肥大やBeckwith-Wiedemann症候群と関連すると考えられている²³⁾。

2. グループ研究と治療成績

ウィルムス腫瘍の治療の進歩は偏に長年にわたる米国におけるグループ研究、National Wilms Tumor Study (NWTS)によるところが大きい。現在、ウィルムス腫瘍全体の生存率は90%を越えるとも言われており、後障害を残さない縮小治療の開発研究が行われている。わが国でも1997年以降、ウィルムス腫瘍を初めとする小児悪性腎腫瘍の治療成績の改善を目的に日本ウィルムス腫瘍グループスタディ (JWiTS)による治療研究が行われている。JWiTSで用いられている治療プロトコルはNWTS-5に倣ったもので、同プロトコルがNWTS1-4の治療実績を踏まえて作成されたプロトコルであることから、治療研究とは言えその内容は標準治療に近いものと理解してよい。しかし、治療内容の縮小化による再発例の増加が懸念される一方²⁴⁾、進行例や難治例では術前多剤併用療法の導入など未だ検討課題を残していることも事実である。現在用いられているプロトコルによる治療の概略は以下のとおりである。すなわち favor-

able histologyの場合、stage I, IIであれば腫瘍摘出後にactinomycin D (AMD)とvincristine (VCR)を約5か月間投与し放射線照射は施行せず、stage III, IVでは腫瘍摘出後にAMD, VCR, adriamycin (ADR)の3剤併用療法と放射線照射を行う。わが国のウィルムス腫瘍の治療成績は米国に比べ10%ないし15%程度劣ると言われており、JWiTSによる治療成績の改善が期待されている。

3. 両側性ウィルムス腫瘍の治療

Stage Vすなわち同時性両側性ウィルムス腫瘍の治療は腎機能を可及的に温存することが治療の主眼となり、片側性の場合とは治療の考え方を考える必要がある。一方の腫瘍が極めて小さい場合には片側の摘出と小さい方の楔状切除による腫瘍摘出が可能であるが、両側ともに正常腎組織の圧排や変形を認める場合には生検後に化学療法を行い二期的手術によるnephron-sparing surgeryを行うのが原則である²⁵⁾。しかし、たとえ十分な正常腎を残せても腎自体に発生異常や腫瘍化の原因となる遺伝子異常が存在する場合には将来的な腎機能障害が懸念されることも否定できない。

横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は間葉系細胞を発生母地とし横紋筋細胞の性質を示す腫瘍で、筋細胞に特有な細胞骨格蛋白desmin, muscle specific actinや、筋分化制御遺伝子MyoD1およびその産生蛋白を発現するなどの特徴がある。小児期の悪性軟部組織腫瘍のうち最も頻度の高い腫瘍で、米国における長年のグループ研究 (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG)によりその特徴が明らかにされるとともに有効な治療法が開発されてきた。

横紋筋肉腫の65%は10歳未満の小児に発生し、頭頸部、泌尿生殖器、四肢などに好発する。肺、骨髄、骨、リンパ節などに転移し、原発部位、病期、組織型、年齢などにより予後が異なる。

1. 横紋筋肉腫と遺伝子異常

1968年、Li & Fraumeniが小児横紋筋肉腫648例を調査し家族内に肉腫や乳癌などの多発した4家系を同定した。このような家系はLi-Fraumeni症候群と呼ばれ、肉腫や乳癌の他に脳腫瘍、白血病などの発生もみられ、若年で腫瘍を発生することや重複がんを認めるなどの特徴がある。1990年、MalkinらはLi-Fraumeni症候群の家系ではp53遺伝子のgerm lineの変異を認めることを明らかにし、p53の一方のアレルに変異があると腫瘍発生

の原因になることを示唆した²⁶⁾。

横紋筋肉腫も Beckwith - Wiedemann 症候群に好発する腫瘍の一つである。特に胎児型の横紋筋肉腫では 11p15 の LOH with paternal disomy (母由来のアレルの欠失と父由来のアレルの重複) や loss of imprinting (LOI) による IGF-2 遺伝子などの過剰発現が腫瘍発生の原因になると考えられている^{27, 28)}。

横紋筋肉腫では 2 番染色体と 13 番染色体の転座 t (2; 13) (q35; q14)^{29, 30)}、あるいは 1 番染色体と 13 番染色体の転座 t (1; 13) (p36; q14)³¹⁾ を伴うことがある。2 番染色体の転座部位にある PAX3 遺伝子と 1 番染色体転座部位にある PAX7 遺伝子はいずれも転写調節因子として発生段階で重要な役割を演じている。一方、13 番染色体の転座部位にもやはり転写因子である FKHR 遺伝子 (forkhead in rhabdomyosarcoma) があり、転座の結果できたキメラ遺伝子 PAX3-FKHR (ALV), PAX7-FKHR は PAX3, PAX7 の転写活性化ドメインを失い FKHR の転写活性化ドメインを獲得する^{32, 33)}。

PAX3 遺伝子は発生段階における転写調節因子で、特に神経堤細胞の増殖、移動、分化に重要な役割を果たすと考えられている。ヒトでは PAX3 の変異は難聴、色素異常、四肢筋の異常、ヒルシュスプルング病などを特徴とする常染色体優性遺伝疾患 Waardenburg 症候群の原因であることが知られている³⁴⁾。また、PAX3 遺伝子は四肢の骨格筋に分化する筋芽細胞を未分化な状態に維持するのに機能し、筋芽細胞数が閾値に達すると PAX3 遺伝子は downregulate され、骨格筋分化制御遺伝子 MyoD が活性化され筋芽細胞の四肢への移動が開始されると考えられている。PAX3-FKHR キメラ遺伝子の産物であるキメラ蛋白は PAX3 の N 端側の DNA 結合ドメインと FKHR の C 端側の転写活性化ドメイン (forkhead domain, FD) が結合したもので、PAX3 と同一の標的遺伝子の転写を調節し、その転写活性は PAX3 の 10-100 倍となる³⁵⁾。胞巣型横紋筋肉腫ではこのキメラ遺伝子の活性亢進に加えて、発現自体も高い。PAX3-FKHR の標的遺伝子は MET で、これは hepatocyte growth factor (HGF) の receptor tyrosine kinase をコードし四肢骨格筋の発達に不可欠である³⁶⁾。PAX3-FKHR キメラ遺伝子はこの MET 遺伝子の発現を亢進し、また、転写因子 MyoD, Myogenin, Six1, Slug などの他、IGF2 遺伝子、IGF2 binding protein5 遺伝子など様々な筋 (骨格筋) 関連遺伝子の発現を亢進する³⁷⁾。MyoD family proteins (MyoD, myogenin, myf5, MRF4 など) は helix-loop-helix 蛋白で間葉系細胞を骨格筋細胞へ分化させるのに機能し、骨格筋特異的な myosin や creatine kinase の転写を誘導する³⁸⁾。

PAX3-FKHR キメラ遺伝子は胞巣型横紋筋肉腫の 55% に検出され、PAX7-FKHR 遺伝子は 22% に検出されるため、これら遺伝子の同定は組織学的診断の補助手段となる。また、RT-PCR を用いて骨髄や末梢血中の微小残存腫瘍 (MRD) の検出に有用である。さらにキメラ遺伝子は予後因子としても重要で、PAX3-FKHR を発現する胞巣型横紋筋肉腫の 4 年生存率は 8%、PAX7-FKHR を発現する胞巣型横紋筋肉腫の 4 年生存率は 75% である^{39, 40)}。

2. グループ研究による横紋筋肉腫の治療

米国では IRSG による治療研究が効果をあげ、横紋筋肉腫全体の 5 年生存率は 60% を越えているが、遠隔転移をとまなう症例の 5 年生存率は 30% に満たない。一方、わが国では各施設の治療経験数が少ないためか横紋筋肉腫の治療成績は IRSG に及ばないのが現状である。このような治療成績の差を改善する目的で全国規模の日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) が組織され、2004 年 4 月から治療研究を開始している。JRSG では IRSG の治療研究に倣い横紋筋肉腫を原発部位、病期、組織型などにより低リスク、中間リスク、高リスクの 3 群に分類し、リスクごとに治療方法を確立することを目的としている。特に高リスク群に対しては造血幹細胞移植を用いた治療を行うなど積極的な治療プロトコルが設定されており、JRSG の治療研究を通じわが国における治療成績の改善が期待されている。

結 語

わが国の小児がんの治療成績は多施設共同のグループ研究の導入により際立った改善をみた。しかし、欧米のグループ研究と比較し、研究の技術的側面や症例の登録システムなどその質に関しては未だ及ばない点があることも事実である。小児がんを後障害なく治療せしめうる治療法を開発するためには質の高い治療研究を実施しうる研究体制の整備が必須である。

文 献

- 1) 久繁哲徳：厚生科学研究費補助金総括研究報告書「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」, 2001.
- 2) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, **346** : 1041-1046, 2002.
- 3) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. : Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, **346** : 1047-1053, 2002.
- 4) Ikeda H, Hirato J, Akami M, et al. : Massive apoptosis

- detected by in situ DNA nick end labeling in neuroblastoma. *Am J Surg Pathol*, **20** : 649-655, 1996.
- 5) Tsuchida Y and Kaneko M. : Treatment of advanced neuroblastoma : The Japanese experience. in "Neuroblastoma". ed by Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Elsevier, Amsterdam, pp 453-469, 2000.
 - 6) Ikeda H, Iehara T, Tsuchida Y, et al. : Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer*, **86** : 1110-1116, 2002.
 - 7) Koch A, Denkhaus D, Albrecht S, et al. : Childhood hepatoblastomas frequently carry a mutated degradation targeting box of the β -catenin gene. *Cancer Res*, **59** : 269-273, 1999.
 - 8) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. : Association between hepatoblastoma and very low birth weight : A trend of a chance ? *J Pediatr*, **130** : 557-560, 1997.
 - 9) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. : Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res*, **58** : 3032-3035, 1998.
 - 10) Ikeda H, Hachitanda Y, Tanimura M, et al. : Development of unfavorable hepatoblastoma in children of very low birth weight : Results of a surgical and pathologic review. *Cancer*, **82** : 1789-1796, 1998.
 - 11) Ikeda H, Hirato J, Suzuki N, et al. : Detection of hepatic oxidative DNA damage in patients with hepatoblastoma and children with non-neoplastic disease. *Med Pediatr Oncol*, **37** : 505-510, 2001.
 - 12) 石丸由紀, 内田広夫, 池田 均 : ラット肝細胞初代培養株におけるDNA酸化障害の検討. *日小外会誌*, **38** : 607, 2002.
 - 13) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. : Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma : Results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). *Cancer*, **94** : 1111-1120, 2002.
 - 14) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. : The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma : A report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg*, **12** : 255-261, 2002.
 - 15) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. : Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor Protocol-1) : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg*, **37** : 851-856, 2002.
 - 16) Call KM, Glaser T, Ito CY, et al. : Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*, **60** : 509-520, 1990.
 - 17) Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. : WT-1 is required for early kidney development. *Cell*, **74** : 679-691, 1993.
 - 18) Drummond IA, Madden SL, Rohwer-Nutter P, et al. : Repression of the insulin-like growth factor II gene by the Wilms tumor suppressor WT1. *Science*, **257** : 674-678, 1992.
 - 19) Diller L, Ghahremani M, Morgan J, et al. : Constitutional WT1 mutations in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol*, **16** : 3634-3650, 1998.
 - 20) Coppes MJ, Harber DA, Grundy PE. : Genetic events in the development of Wilms' tumor. *N Engl J Med*, **331** : 586-590, 1994.
 - 21) Ogawa O, Eccles MR, Szeto J, et al. : Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms' tumor. *Nature*, **362** : 749-751, 1993.
 - 22) Fukuzawa R, Breslow NE, Morison IM, et al. : Epigenetic differences between Wilms' tumours in white and east-Asian children. *Lancet*, **363** : 446-451, 2004.
 - 23) Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor : Developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet*, **79** : 268-273, 1998.
 - 24) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. : Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor : A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, **19** : 3719-3724, 2001.
 - 25) Paya K, Horcher E, Lawrenz K, et al. : Bilateral Wilms' tumor : Surgical aspects. *Eur J Pediatr Surg*, **11** : 99-104, 2001.
 - 26) Malkin D, Li FP, Strong FC, et al. : Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, **250** : 1233-1238, 1990.
 - 27) Scrabble H, Cavenee W, Ghavimi F, et al. : A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA*, **86** : 7480-7484, 1989.
 - 28) Scrabble HJ, Witte DP, Lampkin BC, et al. : Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping. *Nature*, **329** : 645-647,

- 1987.
- 29) Douglass EC, Valentine M, Etcubanas E, et al. : A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet*, **45** : 148-155, 1987.
- 30) Turc-Carel C, Lizard-Nacol S, Justrabo E, et al. : Consistent chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*, **19** : 361-362, 1986.
- 31) Biegel JA, Meek RS, Parmiter AH, et al. : Chromosome translocation t(1;13)(p36;q14) in a case of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*, **3** : 483-484, 1991.
- 32) Shapiro DN, Sublett JE, Li B, et al. : Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*, **53** : 5108-5112, 1993.
- 33) Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA, et al. : Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*, **54** : 2869-2872, 1994.
- 34) Watanabe A, Takeda K, Plopis B, et al. : Epistatic relationship between Waardenburg syndrome genes MITF and PAX3. *Nat Genet*, **18** : 283-286, 1998.
- 35) Barr FG. : The role of chimeric paired box transcription factors in the pathogenesis of pediatric rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*, **59** : 1711s-1715s, 1999.
- 36) Ginsberg JP, Davis RJ, Bennicelli JL, et al. : Up-regulation of MET but not neural cell adhesion molecule expression by the PAX3-FKHR fusion protein in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*, **58** : 3542-3546, 1998.
- 37) Khan J, Bittner ML, Saal LH, et al. : cDNA microarrays detect activation of a myogenic transcription program by the PAX3-FKHR fusion oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96** : 13264-13269, 1999.
- 38) Edmondson DG and Olson EN. : Helix-loop-helix proteins as regulators of muscle-specific transcription. *J Biol Chem*, **268** : 755-758, 1993.
- 39) Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. : PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma : A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, **20** : 2672-2679, 2002.
- 40) Kelly KM, Womer RB, Sorensen PHB, et al. : Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, **15** : 1831-1836, 1997.