



第 38 回日本小児病理研究会学術集会

プログラム・抄録集

主題 神経芽腫および腎腫瘍

日 時 : 2018 年 9 月 1 日(土) 9:45~16:00

会 場 : 埼玉県立小児医療センター 6 階 講堂
(埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2
Tel:048-601-2200)

世話人 : 大喜多肇 (慶應義塾大学医学部病理学)

実行委員 : 岸本宏志 (埼玉県立小児医療センター病理診断科)

中澤温子 (埼玉県立小児医療センター臨床検査部)

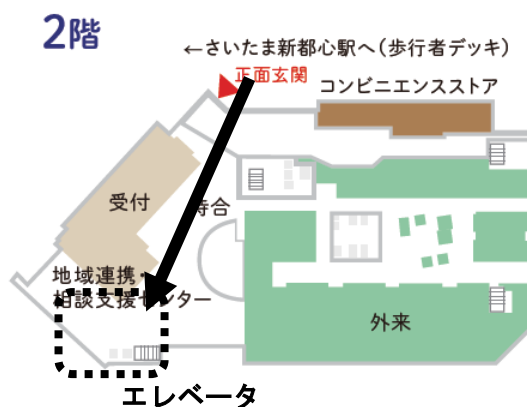
参加される皆様に

- ・受付開始は 9 月 1 日（土）9：00 からです。
- ・会費：4,000 円
- ・連絡先：第 38 回日本小児病理研究会学術集会事務局
（慶應義塾大学医学部病理学教室内）
大喜多 肇
〒160-8582 新宿区信濃町 35 番地
TEL：03-5363-3764 FAX：03-3353-3290 E-mail: okita-h@keio.jp
- ・第 3 回小児病理診断講習会の検鏡時間は 9：00～9：45 です（開場：9：00）。

会場案内

- ・埼玉県立小児医療センター（埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2）
JR さいたま新都心駅から約 5 分、または、北与野駅から徒歩約 6 分。
駐車場はありませんのでお車でのご来場はご遠慮ください。

2 階正面玄関から入り、奥のエレベータで 6 階へお越しください。



発表される皆様に

- ・発表形式：主題・一般ともに口演。Microsoft PowerPoint 2013 がインストールされた PC を用意しています。ファイルを USB メモリ、CD-R でお持ちください。MAC の方は各自 PC をお持ちください。
- ・発表時間：発表・討論合わせて 12 分（発表 8 分、討論 4 分）をお願いします。
- ・本会は生涯学習単位として、日本病理学会病理専門医資格更新単位（参加 5 単位、筆頭発表 2 単位）、日本専門医機構専門医資格更新単位（学術業績・診療以外の活動実績）（参加 1 単位、筆頭発表 1 単位）が認められています。

幹事会

- ・9 月 1 日（土）11：40-13：10 6F 会議室 6-3
昼食を用意いたします（昼食代 1,000 円をご用意ください）。

懇親会

- ・2018 年度日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会症例検討会（小児腫瘍症例検討会）、第 38 回 日本小児病理研究会学術集会の合同懇親会を行います。
- ・8 月 31 日（金）18:30～
場所：ホテルブリランテ武蔵野（サファイア A）
〒330-0081 埼玉県さいたま市中央区新都心 2-2 TEL：048-601-5555
会費：4,000 円（税込）
アクセス：JR さいたま新都心駅、北与野駅から徒歩約 6 分
埼玉県立小児医療センター隣

プログラム

9:00 - 9:45 検鏡

9:45 - 9:50 開会の挨拶

9:50 - 10:50 第 3 回小児病理診断講習会 「小児の腎腫瘍」
司会：義岡孝子（国立成育医療研究センター 病理診断科）
講師：田中祐吉（神奈川県立こども医療センター 臨床研究所・
病理診断科）
大喜多肇（慶應義塾大学医学部 病理学教室）

10:50 - 11:15 一般演題（1）
座長：福島裕子（大阪市立総合医療センター 病理診断科）

一般 1 耳頭症の一部検例
村上仁彦（埼玉県立小児医療センター 病理診断科）

一般 2 Urorectal septum malformation sequence の一部検例
市川千宙（大阪母子医療センター 病理診断科）

11:15 - 11:40 一般演題（2）
座長：岩淵英人（静岡県立こども病院 病理診断科）

一般 3 脳腫瘍の 1 例
吉田牧子（兵庫県立こども病院 病理診断科）

一般 4 肝不全を伴った Histiocytic disorders 4 症例の検討
後藤優子（国立成育医療研究センター 病理診断部）

11:40- 13:10 昼食・幹事会

13:10 - 14:00 特別講演
座長：大喜多肇（慶應義塾大学医学部 病理学教室）

進行神経芽腫の次世代型網羅的ゲノム・エピゲノム解析：小児がんゲノム医療への
応用を目指して
大平美紀（埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所）

14:00 - 14:40 総会

14:40 - 15:00 コーヒーブレイク

15:00 - 15:25 主題演題（1）

座長：高桑恵美（北海道大学病院 病理診断科）

主題 1 当センターにおける神経芽腫群腫瘍の検討

木村幸子（北海道立子ども総合医療・療育センター 検査部 病理診断科）

主題 2 当科で経験した稀な腎にみられた腫瘍/嚢胞の 3 例

松岡圭子（大阪母子医療センター 病理診断科）

15:25 - 15:50 主題演題（2）

座長：松岡圭子（大阪母子医療センター 病理診断科）

主題 3 両側腎芽腫を認めた PCS/MVA 症候群の一例

北菌 育美（鹿児島大学 医歯学総合研究科 病理学）

主題 4 脳腫瘍発生の 10 年後に腎腫瘍を発生した Rhabdoid tumor predisposition syndrome の 1 例

福島 裕子（大阪市立総合医療センター 病理診断科）

15:50 - 16:00 次期会長の挨拶・閉会の挨拶

抄 録

進行神経芽腫の次世代型網羅的ゲノム・エピゲノム解析：小児がんゲノム医療への応用を目指して

大平 美紀

埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 がん診断研究担当

次世代型シーケンサーを用いたがん組織の全エクソン配列の解析や、マイクロアレイを用いたゲノム・エピゲノム解析は、がんの複雑な性質を反映するゲノム異常を網羅的に把握できる有効な手段である。これらの手法で得られたデータを使って各種がんの発症機構の解明、診断・層別化マーカーの探索、標的治療薬の選択などの研究が数多く行われ、近年ではがん遺伝子パネル検査によるゲノム医療への応用が始まっている。我々はこのようなゲノムの網羅的解析手法を用いて、神経芽腫、肝芽腫、骨肉腫等の小児がんや脳腫瘍、膵がんなど難治性成人がんのゲノム異常の解析をこれまでに行ってきた。特に神経芽腫については、日本小児がん研究グループ (JCCG) 神経芽腫委員会 (JNBSG) との連携により、①アレイ CGH 解析による腫瘍のゲノムコピー数異常のパターンを用いた腫瘍リスク分類、②新規治療法開発を目標とした全エクソンシーケンシング、ターゲットシーケンシング、網羅的メチローム解析、③国内神経芽腫データベースの構築と国際神経芽腫リスクグループデータベースとの連携、④がんゲノム医療実現を目指した小児がん遺伝子パネルの構築、を進めている。本セミナーでは、国内外の最近の研究から明らかになってきた神経芽腫の分子遺伝学的特性についての知見と合わせて、これらの埼玉県立がんセンターにおける取り組みについてご紹介したい。

略歴、研究歴

平成元年 3 月 東京大学薬学部薬学科 卒業

平成 3 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科・生命薬学専攻・
修士課程 修了

(平成 9 年 東京大学大学院薬学系研究科博士論文) 薬学博士
平成元年～3 年 東大医科学研究所・生物物理化学研究室
(教官：池田 日出男 教授)
研究課題：哺乳動物細胞における非相同的遺伝子
組換え機構の解析



平成 3 年 4 月 財団法人かずさ DNA 研究所・研究員 (大木 操 客員研究室)

(かずさ DNA 研究所の建築中、visiting researcher として以下に所属)

平成 3 年～平成 5 年 埼玉県立がんセンター研究所 血清ウイルス部 (大木 操 部長)

研究課題：急性骨髄性白血病原因遺伝子 *AML1* のゲノム構造解析

平成 5 年～平成 8 年 国立がんセンター研究所・放射線研究部 (大木 操 部長)

研究課題：ヒト 21 番染色体ダウン症関連領域のゲノム解析と候補遺伝
子の同定、単離

平成 10 年 3 月 千葉県がんセンター・生化学研究部 研究員 (中川原 章 部長)

平成 17 年 4 月 同センター研究所 がんゲノム研究室 室長

平成 26 年 4 月 埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所 主幹

研究課題：小児腫瘍由来遺伝子の大量クローニングと cDNA マイクロアレイの作製、
網羅的遺伝子発現解析、ゲノムアレイを用いた染色体変化の同定。特に神経芽腫、
骨肉腫、肝芽腫のゲノム解析、遺伝子発現解析、次世代シーケンサーによる全エ
クソンシーケンシング、マイクロアレイによる予後予測システムの構築。

専門分野：ゲノム医科学、分子生物学、バイオバンク

受賞歴その他：

薬剤師、薬学博士

平成 16 年：第 11 回国際神経芽腫学会 (ANR2004, ジェノバ) 遺伝学部門ルカロッティ賞受賞

平成 16 年度 千葉県優良職員表彰

平成 21 年度 千葉県病院局職員表彰

所属学会：

日本癌学会 (評議員 2010 年～)

日本小児血液・がん学会

日本分子生物学会

家族性腫瘍学会

遺伝子診療学会

日本人類遺伝学会

米国癌学会 AACR

国際神経芽腫学会 ANR

一般演題 (1)

耳頭症の一剖検例

村上仁彦¹⁾、中澤温子²⁾、岸本宏志¹⁾

1) 埼玉県立小児医療センター 病理診断科

2) 同 臨床検査部

耳頭症は胎児期 4~5 週の鰓弓(第一咽頭弓)発生異常により下顎骨形成異常、小口症、耳介形成異常を呈するまれな奇形症候群であり、しばしば致死性である。今回我々は同症と診断した一解剖例を経験したので報告する。

【症例】0 歳女児

【臨床経過】出生前から羊水過多、内臓逆位、食道閉鎖疑いの超音波診断を受けていた。在胎 32 週 1 日に出生。体重 1478g。出生直後から自発呼吸を認めず蘇生処置を施行したが出生 1 時間後に死亡確認した。

【病理所見】下顎骨は欠損していた。口唇は無く口は直径 5mm であった。舌の低形成を認めた。軽度の耳介低位を認めた。左側相同として心奇形を伴う右胸心(situs inversus、右側大動脈弓、下大静脈欠損、心房中隔欠損、動脈管開存)、腹部内臓逆位(胃・肝臓・副腎・腎臓)を認めた。気管支は外径が 5mm と細く両側とも二葉肺を呈し、肺組織は週数相当の発達がみられた。胃大弯側に接してブドウの房状の脾臓を認めた。腭頭部を Vatar 乳頭部近辺に確認したが、腭体部・尾部はみられなかった。腸回転異常症を認めた(180 度回転)。

【考察】Autopsy Imaging で全前脳胞症は否定的であるが耳頭症(Agnathia-Otocephaly complex)に矛盾せず、若干の文献的考察を加え報告する。

一般演題 (2)

Urorectal septum malformation sequence の一剖検例

市川千宙、岩村隆二、松岡圭子、竹内真

大阪母子医療センター 病理診断科

Urorectal septum malformation sequence は稀な疾患で、胎生期の尿直腸中隔による総排泄腔の分離異常に基づき総排泄腔遺残に加えて、泌尿器系や消化器系の奇形を呈する。

症例は人工妊娠中絶による死産児で、在胎週数は 20 週 4 日、体重は 284g であった。経過は妊娠 15 週 3 日に羊水過少、左腎異常、右腎無形成を指摘された。その後も同様の所見であり腎形成異常による羊水過少と考えられた。児娩出後約 25 時間後に病理解剖となった。

外表所見からはペニス様の突起物、鎖陰鎖肛を認めた。腹腔内所見では、膀胱様の腔は大腸と子宮に連続しており総排泄腔遺残と考えられ、Urorectal septum malformation sequence と診断した。また Potter 顔貌の特徴を有し、腎は右側が無形成腎、左側が多嚢胞性異形成腎であり、尿が産生されないことによる Potter sequence と考えられた。肺/体重比=0.017 であり剖検時には肺低形成の基準は満たさなかった。その他、尿膜管嚢胞、Single umbilical artery、左下肢低形成を伴っており、食道、心臓には明らかな奇形は認めなかった。胎盤組織で染色体検査が施行され 46XX であった。

本疾患は稀な疾患であり知られておらず、泌尿器系の異常による Potter sequence に加えて、鎖肛など消化器異常が疑われる場合は本疾患を念頭に置いて、特に骨盤臓器の奇形に注意を払い検索をする必要がある。

一般演題 (3)

脳腫瘍の 1 例

吉田牧子¹⁾、河村淳史²⁾、小山淳二²⁾、阿久津宣行²⁾、安積麻衣²⁾、石田敏章³⁾、市川貴之³⁾、長谷川大一郎³⁾、小阪嘉之³⁾、杉岡勇典⁴⁾、赤坂好宣⁴⁾、副島俊典⁵⁾

- 1) 兵庫県立こども病院 病理診断科
- 2) 同 脳神経外科
- 3) 同 血液腫瘍科
- 4) 同 放射線診断科
- 5) 同 放射線治療科

症例：1 歳 6 ヶ月、女児

現病歴：既往歴は無いが、発達歴上歩行が遅れていた。1 歳 6 ヶ月時に頭部打撲した後、嘔吐が続くため近病院受診され、頭部 CT にて左基底核に 6cm 大の石灰化や出血を伴う腫瘍が認められ、当院紹介入院された。頭部 MRI では、左側頭葉に約 6cm 大の拡散低下を伴う充実性腫瘍があり、周囲白質に浮腫性変化を伴っていた。内部には嚢胞や出血成分などが混在している。腫瘍は大脳脚の他、左モンロー孔や第 3 脳室を圧排して右側脳室の拡大を誘起している。対側への腫瘍進展は見られない。悪性腫瘍と考えられる画像所見だった。1 歳 6 ヶ月時に腫瘍の部分摘出術が施行された。

病理所見：類円形核に細顆粒状クロマチンを持ち、核周に明庭を伴う細胞が増殖し、400 倍の 1 強拡大視野中に 1~5 個の核分裂像を伴う部分①。それらに類似した細胞がより高密度に増殖して、多層化した血管や糸球体様血管を伴った部分②、N/C 比の高い細胞が密に増殖した部分③と、3 段階の悪性度の腫瘍像が認められた。腫瘍細胞はいずれの部分も、INI1 は保持されており、H3K27M は陰性、Olig2 陽性細胞が多数認められ、synaptophysin は土~陽性、GFAP は陽性で③では強陽性を示した。P53 陽性細胞が高率に認められ、特に③では 9 割ほどの細胞が陽性だった。Ki-67 陽性率は hot spot (③の部分) で 64% だった。

問題点：病理診断と遺伝子診断

一般演題 (4)

肝不全を伴った Histiocytic disorders 4 症例の検討

後藤優子^{1,2)}, 入江理恵¹⁾, 塩田曜子³⁾, 大隅朋生³⁾, 平田義弘⁴⁾, 佐々木健吾⁴⁾, 伊藤裕司⁵⁾, 中澤温子^{1,6)}, 松本公一³⁾, 笠原群生⁴⁾, 義岡孝子¹⁾

- 1) 国立成育医療研究センター 病理診断部
- 2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 病理学
- 3) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター
- 4) 同 臓器移植センター
- 5) 同 新生児センター
- 6) 埼玉県立小児医療センター 臨床研究部

小児における全身性の組織球性障害として、ランゲルハンス組織球症や播種性若年性黄色肉芽腫などが知られているが、症例によっては現在 WHO で用いられている疾患概念に当てはめることが困難なものもある。今回我々は、全身性に組織球が活性化した病態に肝不全を伴った四症例の比較検討を行った。発症年齢はいずれも 1 歳以下で、皮膚生検で黄色肉芽腫の診断がなされている。うち二症例は肝不全に対して生体肝移植が行われた。また、一症例は剖検の結果播種性若年性黄色肉芽腫の診断となり、一症例は血球貪食症候群で死亡した。生存している二症例についてはいずれも、現状どの疾患概念に入れるのが最も適切であるのか確定出来ていない。

全身性の組織球障害は症状や所見が揃うまで診断の確定が困難な場合があるが、組織球の活性化を背景に血球貪食症候群など重篤な病態を引き起こし急速に死に至る可能性もあり得る。典型例でなくとも組織球の活性化が病態に関与している事が病理組織学的に疑われる症例を経験した際には、その旨を臨床側に伝え、慎重な対応と治療を求めることが重要である。

主題演題 (1)

当センターにおける神経芽腫群腫瘍の検討

木村幸子¹⁾、横山繁昭¹⁾、長谷川淳¹⁾、高橋秀史¹⁾、橋本さつき²⁾、西堀重樹²⁾、浜田弘巳²⁾、縫明大²⁾、小田孝憲³⁾

- 1) 北海道立子ども総合医療・療育センター 検査部 病理診断科
- 2) 同 小児外科
- 3) 同 小児血液腫瘍内科

2007 年 1 月から 2017 年 12 月までの 10 年間に当センターにて化学療法前に病理診断された神経芽腫群腫瘍 18 例について検討を行った。その内訳は、neuroblastoma 17 例 (undifferentiated 2 例、poorly differentiated 14 例、differentiating 0 例、不詳 1 例)、ganglioneuroblastoma, intermixed 1 例であった。MYCN の増幅を伴っていたのは、4 例 (いずれも初診時 Stage IV) であった。年齢は 12 ヶ月未満 10 人 (うち新生児期 4 人、6 ヶ月未満 8 人)、12 ヶ月～18 ヶ月未満 1 人、18 ヶ月～60 ヶ月 (5 歳) 未満 6 人、5 歳以上が 1 人であった。また予後グループは Favorable 6 例、unfavorable 11 例、不詳 1 例であった。原発部位は、副腎 8 例、副腎以外 9 例、後腹膜不詳 1 例であった。転移巣で診断された症例は 7 例で、IV s 2 例、全身状態不良のため原発からの生検をあきらめた症例 5 例であった。死亡例は 4 例 (6 か月未満 2 例、18 ヶ月～5 歳 2 例) で、平均病悩期間 34 日 (3 日～122 日) であり、いずれも初診時の全身状態不良の症例であった。

主題演題 (2)

当科で経験した稀な腎にみられた腫瘍/嚢胞の 3 例

松岡圭子、岩村隆二、市川千宙、竹内 真

大阪母子医療センター 病理診断科

はじめに 小児期の腎腫瘍は腎芽腫、先天性間葉芽腎腫、腎明細胞肉腫、腎細胞癌、腎ラブドイド腫瘍で、それ以外の腫瘍は 2%に過ぎない。稀な腎にみられた腫瘍/嚢胞の 3 例を呈示する。

症例 1 : 1 才男児。左腎に径 8cm の左腎腫瘍を認め、腎芽腫が疑われた。組織では腎組織を巻き込む小型円形細胞のシート状の増殖を認めた。これらの細胞は免疫組織化学染色にて NCAM、MAP2 陽性となり、腎原発の神経芽腫と診断した。

症例 2 : 2 才女児。右腎に多発性の結節性病変を認めた。組織では N/C 比の高い小型から中型の細胞の密なシート状増殖を認め、巻き込まれた尿細管が散見された。これらの細胞は免疫組織化学染色にて MPO、HLA-DR 陽性で、myeloid sarcoma と診断した。骨髄で AML が認められた。

症例 3 : 6 才女児。右腎に嚢胞性病変を認めた。肉眼的には腎皮質に直径 1cm 程度までの嚢胞を多数認めた。組織では嚢胞は集合管上皮に類似した上皮に被覆され、周囲には概ね正常の腎組織を認めた。Localized cystic disease of the kidney と診断した。

まとめ 腎に稀に発生する腫瘍として、ほかに、ES/PNET、Synovial sarcoma、malignant lymphoma などが挙げられている。稀な小児の腎腫瘍を知っておくことは肝要と考える。

両側腎芽腫を認めた PCS/MVA 症候群の一例

北菌 育美¹⁾, 霧島 茉莉¹⁾, 後藤 優子¹⁾, 平木 翼¹⁾, 東 美智代¹⁾, 谷本 昭英¹⁾, 義岡 孝子²⁾

1) 鹿児島大学 医歯学総合研究科 病理学

2) 国立成育医療研究センター 病理診断部

PCS/MVA 症候群は染色分体早期解離(premature chromatid separation: PCS)と多彩異数性モザイク(mosaic variegated aneuploidy: MVA)を主要な染色体所見とする常染色体劣性の稀な染色体不安定症候群である。子宮内発育不全、精神発達遅滞、小頭症、難治性てんかん、腎芽腫や横紋筋肉腫などの腫瘍を好発する。我々は両側腎に腎芽腫を認めた PCS/MVA 症候群の一例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

【症例】在胎 21 週時に発育不全、小頭症を指摘された。羊水検査で 9 番逆位、3 番・7 番・17 番が 3 本ずつ出現する染色体異常を認めたことから PCS/MVA 症候群と診断された。在胎 38 週 3 日、帝王切開にて出生。出生時体重 1934g、身長 43cm で小頭症を含む外表奇形を認めた。生後 3 ヶ月よりてんかん発作を認めた。6 ヶ月時に両側腎の嚢胞性腫瘍を指摘された。7 ヶ月時に右腎摘出術が行われ、後腎芽細胞、間葉成分、上皮成分からなる nephroblastoma, mixed type と intralobar 及び perilobular rest が多発する combined nephroblastomatosis を認めた。ドキソルビシン単剤化学療法後、生後 10 ヶ月時に左腎が摘出された。組織学的には nephroblastoma, mixed type の所見であった。

主題演題 (4)

脳腫瘍発生の 10 年後に腎腫瘍を発生した Rhabdoid tumor predisposition syndrome の 1 例

福島 裕子、野土 希実、石井 真美、井上 健

大阪市立総合医療センター 病理診断科

Rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS) は rhabdoid tumor が多発する症候群で、生殖細胞系列で片アレルに *SMARCB1* の変異・欠失等の異常があり、腫瘍細胞では両アレルの不活性化が生じていることが知られている。今回、脳腫瘍発生の 10 年後に腎腫瘍を発生した RTPS の 1 例を経験したので報告する。

11 歳男児。2 歳時に第 4 脳室腫瘍に対して腫瘍全摘出術が施行され、化学療法、局所照射が行われた。10 年後の画像検査で右腎腫瘍が指摘され、右腎摘出術が施行された。肉眼的には 60mm 大の白色調の腫瘍で、周囲腎組織との境界は明瞭であった。組織学的には腫大した核と好酸性の細胞質を有する異型細胞が充実性に増生しており、ラブドイド細胞も認められた。核分裂像が散見され、壊死も伴っていた。2 歳時の脳腫瘍は組織学的に腫大した核と好酸性の細胞質を有する異型細胞が密に増生しており、しばしば狭い線維組織の茎を有する乳頭状構造を形成していた。ラブドイド細胞も認められた。核分裂像が多く、壊死を伴っていた。免疫組織学的には腎腫瘍、脳腫瘍ともに INI-1 発現は消失していた。

遺伝子解析では生殖細胞系列の *SMARCB1* 片アレルの欠失に加えて、腎腫瘍では *SMARCB1* exon5 に、脳腫瘍では *SMARCB1* exon9 に既知の変異が認められた。

