

図2 全国乳児コホート研究での神経芽細胞腫検査の受検有無についての調査への協力依頼の事務連絡（抜粋）

事務連絡
平成15年 8月18日

各 都道府県 保健福祉主管部（局）長 殿
指定都市

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長

神経芽細胞腫マスキリングの評価に関する
厚生労働科学研究への協力依頼について

.....さて、神経芽細胞腫検査については、.....7月30日に開催された会議において、「現在行われている生後6ヶ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業は、.....このまま継続することは難しいと判断される」と報告されました。また、「神経芽細胞腫検査事業はいったん休止することが適切であり、引き続き神経芽細胞腫に関する状況を評価し、これに基づいた適切な対応をとることが必要である」とされました。

今後、この報告を参考にして取り組むこととしておりますが、この度実施される、厚生労働科学研究「神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価」（林邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学教授）は、神経芽細胞腫検査事業の状況の評価に関して極めて重要でありますので、対象者に関する情報提供について、貴自治体におかれましても特段のご配慮をお願いする次第です。

図3 指定統計調査の使用を認めないとする連絡

H16.1.26
統計情報部

国立保健医療科学院関連の目的外申請について
【マスキリングの効率的実施及び開発に関する研究】

標記申請案については、下記の理由により、調査票の使用を認めないものとする。

記

1. 本研究の最終結果がまとめられたとしても
 - ①この研究だけをもって、現在行われている神経芽細胞腫検査事業によって死亡率減少効果があるとする確定的な証拠とはならない。
 - ②受診者が9割におよぶ状況から、海外から示された研究結果よりも精度の高い研究結果を示すことができる見通しにない。
 ことが、「神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会報告書」（平成15年7月30日）に述べられていること。
2. また、同検討会報告書においては、事業を休止した後の影響の確認、罹患と死亡の把握、有効性の検討・評価の必要性が述べられているが、実態把握、有効性の評価の方法については言及されていないことから、必要であれば、今後の方向性が明確になる中で改めて位置づけられるべきものと考えられること。
3. 以上のとおり、神経芽細胞腫検査事業そのものが休止され、今後の実態把握、有効性の評価の方法等が明らかになっていない状況においては、個人情報を利用するまでの必要性は認められないこと。

分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽細胞腫スクリーニング受検確認の妥当性研究

研究要旨

神経芽細胞腫マスキリーニング検査の有効性評価には検査の受検有無を正確に把握することが不可欠である。本研究は、自治体検査機関の受検者リストに対象者を照会して求めた受検率と当該地域全体の受検率とを比較することの妥当性、および受検有無に関する保護者の記憶の正確性を評価することを目的とする。1999-2001 年生まれの北海道旭川市および埼玉県三郷市在住幼児 452 名を対象として受検者リストに基づく受検率（標本受検率）を算出し、当該地域における全体の受検者数を出生数で除した受検率（母受検率）と比較した。また、郵送調査により保護者の受検有無に関する記憶を調べ、受検者リストの情報と比較した。標本受検率は 86.5%（95%信頼区間 83.4-89.7）で、母受検率 86.7%と有意な差はなかった。郵送調査は 35.4%の回答率で、受検者リストに基づく受検有無を真とした場合の感度は 94.0%、特異度は 77.8%であった。本研究の結果から、自治体検査機関の受検者リストへの照会に基づく受検率は、転入歴の追跡および未受検、不明例の精査を行う限り、当該地域全体の受検率と同等性があることが示唆された。また、郵送調査の回答から判断する限り、保護者の記憶に基づく受検有無の確認は受検者を多く見積もる傾向があることが示唆された。

研究協力者

片野田 耕太（独立行政法人国立健康・栄養
研究所健康栄養情報・教育研究部）
祖父江 友孝（国立がんセンターがん予防・
検診研究センター情報研究部）
山本 圭子（埼玉県小児医療センター）
西 基（北海道医療大学生命基礎科学講
座）
藤田 利治（国立保健医療科学院疫学部）
佐藤 俊哉（京都大学大学院医学系研究科医
療統計学）
林 邦彦（分担研究者、群馬大学医学部保健
学科）

研究目的

神経芽細胞腫スクリーニング検査の有効性を評価するためには、乳児のスクリーニング受検有無を正確に把握することが不可欠である。本分担研究においては、神経芽細胞腫死亡例については住所地などの自治体検査機関の受検者リストを第1の情報源として受検有無を確認し、対照である幼児全体については全国の受検者数および出生数から算出した受検率を適用している。そこで、本妥当性研究では、自治体検査機関の神経芽細胞腫スクリーニング受検者リストを用いた受検有無の確認方法を、神経芽細胞腫の有無とは無関係の一般幼児に適用し、それに基づい

て求めた受検率を当該地域全体の受検率と比較することで、両受検率算出方法の同等性を評価することを第1の目的とする。また、本分担研究では、小児慢性特定疾患意見書（小慢）を第2の情報源として用いており、日本の先行研究でも一部この情報源が使用されている¹⁾。小慢では保護者の記憶に基づく記載があると考えられることから、本妥当性研究ではスクリーニング受検に関する保護者の記憶の正確性を調べることを第2の目的とする。

研究方法

対象： 北海道旭川市および埼玉県三郷市において2003年11～12月の住民基本台帳より、1999年1月～2001年12月に生まれた幼児を無作為に523名（旭川279、三郷244）抽出した。これらの抽出幼児全例について受検者リストへの照会（第1次）を行い、「リストになし」または「不明」の159例について、住民票の「住民になった日」から転入歴を確認した。両市では生後4ヶ月時に当該市在住の者に対して神経芽細胞腫スクリーニング検査を実施していたため、生後4ヶ月以後の転入例を除外し（旭川34、三郷37）、計452名を対象者とした。

スクリーニング受検有無の確認： 抽出した幼児の神経芽細胞腫スクリーニング受検有無を、居住地の検査機関の受検者リストを用いて照会した。照会は2段階とし、転入例除外前の抽出幼児全例に1度（第1次）、転入例除外後の「受検者リストになし」または「不明」の者に対して、転居例の前住所等住民票記載事項による追加情報を添えて再度照会した（第2次）。保護者の記憶に関する調査については、対象者にスクリーニング受検に関する調査票を郵送し、保護者により返送され

た受検有無に関する回答を受検者リストの情報と照合した。

受検率の算出： 母受検率＝「検査機関で把握されている当該地域の1999年～2001年の総受検者数」÷「人口動態統計²⁾に基づく当該地域当該年の出生数」×100とし、標本受検率＝対象者のうち受検者リストにあった者の数÷対象者数×100とした。

解析方法： 標本受検率の95%信頼区間を求め、母受検率と比較することにより、2つの受検率算出方法の同等性を評価した。母親の記憶に関する調査については、回答があった者を対象に、検査機関の受検者リストで調べた受検有無を真とした場合の感度、特異度、適中度を求めて評価した。

サンプルサイズ： 本研究の対象者数452は、標本受検率と母受検率との4%以上の差を有意と判定できる標本サイズ400を満たす。なお、母受検率・標本受検率間の差4%が本分担研究における神経芽細胞腫死亡例でも生じた場合、スクリーニング受検群と未受検群とで神経芽細胞腫死亡リスクが等しいと仮定した場合の見かけ上の死亡率比（受検/未受検）は、母受検率0.85のとき0.75（95%信頼区間0.44-1.28）、母受検率0.90の場合0.68（0.38-1.24）となる。

倫理面への配慮： 本妥当性研究は、独立行政法人国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会の承認を得て実施されている（承認番号2003-5）。対象者の住所氏名などの個人情報、検査機関の受検者リストへの問合せ、調査票の郵送、および転入歴の確認にのみ使用し、得られた情報はすべてIDにより匿名化して取り扱った。

研究結果

母受検率と標本受検率の比較： 両市を合わせ

た母受検率は86.7%（旭川市83.7%、三郷市94.3%）であった。表1に母受検率と標本受検率との比較を示す。両市合わせた場合、両市それぞれ単独の場合、いずれも標本受検率の95%信頼区間に母受検率が含まれ、両者に有意な差はなかった。

保護者の記憶の正確性： 表2に郵送調査の結果を示す。452名中160名から郵送調査の回答を得た（35.4%）。受検者リストによる受検有無別にみた回答率は、受検群で38.6%、未受検群で17.0%であり、受検群の回答率が未受検群の倍以上であった（表2. A）。回答者のうち受検と回答した者の割合は90.0% [85.4・94.6]で、地域全体の母受検率86.7%よりやや高い傾向があった。受検者リストに基づく受検有無を真とした場合、感度94.0%、特異度77.8%、陽性適中度98.6%、陰性適中度100.0%だった（表2. B）。

考察

母受検率と標本受検率の比較： 本研究の結果により、自治体検査機関の受検者リストへの個別照会を用いた神経芽細胞腫スクリーニング受検率の算出方法と、地域全体の出生数および受検者数を用いた受検率の算出方法とは同等性があることが示された。しかしこの同等性は、対象者の転入歴など住民票情報を把握して初めて実現するものである。本研究で第1次照会終了時点、つまり転入歴、転居前住所など住民票情報を取得する前に集計した場合の標本受検率は69.6% [65.7・73.5]であり、母受検率86.7%と比べて著しく低い。これは、転入歴、転居前住所などの精査をしなければ、検査機関の受検者リストでの受検の把握漏れが多いことを意味する。本分担研究のように、神経芽細胞腫死亡例のスクリーニング受検率を受検者リストへの照会に基づいて算出し、対照である

幼児全体の受検率を全受検者数÷出生数で求めて比較する場合、このような受検の把握漏れはスクリーニングの過大評価につながるため、転入歴を正確に把握し、未受検・不明例については前住所地や出生地にまで遡って受検有無を確認することが不可欠である。

本研究の一般化可能性については、まず対象とした北海道旭川市および埼玉県三郷市の受検率は、北海道全体（札幌市除く）、埼玉県全体、および国全体の受検率と著明な差はなかった（表1）。しかし、北海道および埼玉県は他の都府県に比して受検者リストの整備状況がよいため、他の都府県あるいは全国レベルへの一般化には限界がある。

本研究では、受検者リストへの第1次照会において受検が確認できなかった者のみについて転入歴を調べている。受検が確認された者の中にも転入例が混在している可能性はゼロではないため、標本受検率を高く見積もっている可能性がある。ただ、住民基本台帳人口移動報告年報³⁾に基づいて1999年～2001年転入者合計の2001年の人口に占める割合を求めると12.0%（旭川12.1%、三郷11.7%）であり、本研究で生後4ヶ月以後の転入が確認された幼児は抽出幼児の13.6% [10.6-16.5]で両者に著明な差はなく、転入例の取りこぼしは少ないと思われる。

保護者の記憶の正確性： 本研究においては、受検者の回答率が未受検者より高いという選択バイアスが観察された。この結果は先行研究と一致しており⁴⁾、受検者の方が保健医療への関心が高いこと、受検の記憶が確かな者の方が回答しやすいことなどが原因として考えられる。出生年別の集計では出生年が最近になるほど回答率が高く（1999年生31.2%、2000年生36.1%、2001年生40.0%）、この種の調査は受検機会があつてすぐに行う方が高い回答率が

期待できることが示唆される。

得られた回答の正確性では、受検者リストに基づく受検有無を真とした場合、感度が94.0%だったのに対し、特異度は77.8%であった。これは未受検者(かつ回答者)の22.2%が「受検」と答えていることを意味し、陽性適中率が陰性適中率に比して低い(98.6%対100%)ことにも現れている。小慢のデータには神経芽細胞腫スクリーニング検査の受検有無が記載されていることがあるが、この情報は保護者の記憶に基づいていることがありうる。したがって、これらの情報源を用いる際は未受検が誤って受検となっている可能性を考慮に入れる必要がある。ただ、前述の通り回答者には選択バイアスが強く働いていると考えられるため、本研究の結果を幼児の保護者全体に一般化することには限界がある。

結論

神経芽細胞腫スクリーニングについて、自治体検査機関の受検者リストへの個別照会に基づく受検率は、転入歴の追跡および未受検、不明例の精査を行う限り、出生数および総受検者数から算出した受検率と同等性がある。郵送調査の回答から判断する限り、保護者の記憶に基づく受検有無の確認は、受検を多く見積もる傾向がある。

参考文献

- 1) 久繁哲徳, 神経芽細胞腫スクリーニングの評価, 厚生科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業平成10年度～平成12年度総合研究報告書, 309-345, 2001
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 平成11年～平成13年人口動態統計, 財団法人厚生統計協会
- 3) 総務省統計局, 平成11年～平成13年住民

基本台帳人口移動報告年報

- 4) 石川県厚生部, 石川県における神経芽細胞腫検査事業に関する調査結果報告書, 1999

表1. 母受検率と標本受検率との比較

	全体			標本			
	出生者数 ¹	受検者数 ²	母受検率	N	受検者数 ³	標本受検率	95%信頼区間
旭川・三郷市	12,426	10,778	86.7%	452	391	86.5%	[83.4% - 89.7%]
旭川市	8,891	7,443	83.7%	245	201	82.0%	[77.2% - 86.8%]
三郷市	3,535	3,335	94.3%	207	190	91.8%	[88.0% - 95.5%]
国	3,538,878	3,162,368	89.4%				
北海道 (札幌市除く)	93,694	78,537	83.8%				
埼玉県	197,504	183,568	92.9%				

1. 平成11年～平成13年人口動態統計で把握

2. 自治体検査機関、ただし国の値は厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課で把握

3. 自治体検査機関で把握

表2. 郵送調査の結果

A. 受検状況(受検者リストに基づく)別にみた郵送調査回答率

	発送数	回答数	回答率
受検	391	151	38.6%
受検者リスト 未受検	53	9	17.0%
不明	8	0	0.0%
計	452	160	35.4%

B. 受検者リストの情報と保護者の記憶との関係

		保護者の記憶			計	(%)
		受検	未受検	不明		
受検者リスト	受検	142	0	9	151	(94.4%)
	未受検	2	7	0	9	(5.6%)
計		144	7	9	160	
(%)		(90.0%)	(4.4%)	(5.6%)		

感度: 94.0% (受検者リストでの受検者中、記憶でも受検)
 特異度: 77.8% (受検者リストでの未受検者中、記憶でも未受検の者の割合)
 陽性適中度: 98.6% (記憶で受検の回答中、受検者リストでも受検の者の割合)
 陰性適中度: 100.0% (記憶で未受検の回答中、受検者リストでも未受検の者の割合)

分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽腫の生物学的特徴による分類とそれらの組織型との関連性について

研究要旨

今回の研究では3施設の神経芽腫、310例の組織学的分類とDNA倍数体、年齢、予後、等との関連性を検討し、今後のマスの評価と方法の改善に役立てようとするものである。その結果としては、1. 組織型にかかわらず1.5歳未満症例の予後は良好である。2. 組織型が予後良好群で、3倍体/5倍体例の予後は良好であり、2倍体でも1.5歳未満例では予後良好である。3. 組織型として予後不良群ではDNA倍数体、年齢にかかわらず全体として予後不良である。4. タイプ1（3倍体/5倍体腫瘍）例は1.5歳までが主体で、未熟神経芽細胞からなるが、多くは組織学的にも臨床的にも予後良好群の範疇に入り、マス発見腫瘍の特徴を示す。5. タイプ3（2倍体/4倍体、MYCN増幅腫瘍）例の年齢分布は広く、年齢にかかわらず多くは予後不良群の組織型を示し、臨床的にも死亡例が多く、マスでの発見が困難な腫瘍である。6. タイプ2（2倍体/4倍体、MYCN非増幅腫瘍）に分類される症例はタイプ1とタイプ3の中間に位置し、多様な組織型、臨床像を示し、その早期発見は臨床的予後の改善に有用であることが示唆された。

研究協力者

浜崎 豊 (静岡県立こども病院 病理科)
田中祐吉 (神奈川県立こども医療センター病理科)
岸本宏志 (埼玉県立小児医療センター病理科)
山本圭子 (埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科)

研究方法

1. 症例としては、埼玉県立小児医療センター（1983-2002年）、神奈川県立こども医療センター（1990-2003年）、静岡県立こども病院（1977-1999年）の神経芽腫310例（タイプ分類では290例）を対象とした。
2. 臨床所見等の調査項目としては、症例の生年月日、診断の経路、マス受診の有無、原発部位、病期、治療、転帰、死亡日とした。検査項目として、尿中VMA/HVA、LDH、NSE、フェリチン、MYCN増幅の有無、DNA倍数体によるタイプ分類を検討した。DNA倍数体は腫瘍組織の新鮮材料あるいはパラフィン包埋組織を用いて、フローサイトメトリーにより腫瘍細胞核のDNA量を測定し、正常倍数体を指標とした腫瘍組織の倍数体およびDNA indexを解析した。倍数体による症例の分類として、タイプ2はDNA index (DI)が1.1以下の2倍体あるいは1.8から2.2の4倍体でMYCNの非増幅例、タイプ3は2倍体あるいは4倍体でMYCN増幅例、タイプ3はDIが1.2から1.8あるいは2.2以上などの3倍体、5倍体などを示す例とした。
3. 組織学的検索には、INPC国際分類(International Neuroblastoma Pathology Classification)により腫瘍の組織型を分類し、年齢などを加味した予後良好群、予後不良群についてもその基準により分類した(表1)。
4. 以上の臨床的所見と腫瘍の組織学的診断・組織型との関連性について調査、検討した。

研究目的

神経芽腫のなかには自然退縮して腫瘍縮小する症例、あるいは分化・成熟傾向を示して神経節腫など一種の良性腫瘍に移行し、予後良好な経過を示す症例がある一方で、腫瘍浸潤、増殖傾向が著しく、多臓器への腫瘍進展、転移を示し、治療に抵抗性のきわめて予後不良の腫瘍も存在する。

この神経芽腫の多様性は腫瘍のもつ生物学的特性に由来し、本邦でのマスキリーニング(マス)で発見される神経芽腫の大半はその中でもとくに予後良好例であり、予後不良例のマスによる早期発見は困難であるとされている。

これまでの研究では、神経芽腫のDNA倍数体(細胞核DNA量解析による倍数体)を検索し、タイプ分類を検討し(タイプ1、タイプ2、タイプ3)、タイプ2腫瘍がマスで発見され、その後、腫瘍進展して予後不良例となり得ること、したがってタイプ2神経芽腫がマス発見のターゲットになることを示唆してきた。

今回の研究では、上記3施設の神経芽腫、310例の組織学的分類とDNA倍数体、年齢、予後等との関連性を検討し、とくにタイプ2神経芽腫の性格を明確にし、今後のマスの評価と方法の改善に役立てようとするものである。

研究結果

組織型による予後因子と臨床所見との関連性のまとめ

(表2)

1. 組織型の予後良好群では、タイプ1(3倍体/5倍体)、タイプ2およびタイプ3(2倍体/4倍体)のいずれも、1.5歳未満例、1.5歳以上例の両者ともに全体として臨床的予後は良好である。すなわち、1)2倍体の生存率は89.4%である(1.5歳未満は94.1%、1.5歳以上は80.0%)。2)2倍体では1.5歳未満例の方が1.5歳以上例よりも予後良好である($p > 5\%$)。3)タイプ1症例の生存率は96.9%である(1.5歳未満は96.6%、1.5歳以上は100%)。

2. 組織型の予後不良群では、2倍体、3倍体、あるいは年齢にかかわらず、予後良好群よりも全体として予後は不良である。すなわち、1)2倍体の生存率は53.5%である(1.5歳未満は72.7%、1.5歳以上は46.9%)。2)2倍体では1.5歳未満例の方が1.5歳以上例よりも予後は良好である($p > 5\%$)。3)タイプ1症例の生存率は46.7%である(1.5歳未満は66.7%、1.5歳以上は33.3%)。

3. なお、組織型にかかわらず全体として、1.5歳未満例の神経芽腫の予後は良好である。すなわち、1)全体例の生存率は86.5%である(1.5歳未満例は94.2%、1.5歳以上例は61.8%)。2)1.5歳未満例と1.5歳以上例の予後には有意な差が認められる($p \leq 1\%$)。

神経芽腫の倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ1症例—(表3)

3倍体/5倍体のタイプ1症例では、年齢分布は1.5歳までを主体とし、組織型は比較的未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示し、多く(92.4%)は予後良好群の範疇に入り、年長児では予後不良群の比率が高くなる。マスで発見される腫瘍としての特徴を示し、タイプ1のマス例の比率は89.5%である。タイプ1のマス例、非マス例のいずれも1.5歳未満の予後良好例の比率がきわめて高いが、その他に、非マス例では5歳以上の予後不良例も存在する。

神経芽腫の倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ2症例—(表4)

2倍体/4倍体を示し、MYCN非増幅のタイプ2症例では、年齢分布は1.5歳までを主体とし、タイプ1よりも広く分布し、未熟神経芽細胞から組織型から比較的、分化した神経節細胞からなる組織型まで種々の所見を示す。1.5歳未満では予後良好群の範疇に入るが(96.8%)、1.5歳以降は予後不良群の比率が高くなる。マスで発見される腫瘍ではあるが、腫瘍退縮・成熟像、あるいは腫瘍進展など、腫瘍像の多様性がみられる。タイプ2のマス例の比率は76.6%である。タイプ2の非マス症例では、マス例に比較して、1.5歳、および5歳以降の予後不良例の比率が高くなっている。

神経芽腫の倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ3症例—(表5)

2倍体/4倍体でMYCN増幅を示すタイプ3症例では、

年齢分布は1.5-5歳を主体とし、タイプ2よりも1.5歳以上の年齢層に広く分布する。組織型は未分化・未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示し、多く(84.6%)は予後不良群の範疇に入り、タイプ3のマス例の比率は50%であり、マス発見が困難な腫瘍である。タイプ3のマス発見症例数は多くないが、1.5歳未満、および1.5-5歳例で予後不良例が多く、また非マス例では5歳以上例も含めて、いずれの年齢でも予後不良例が多い。

考察

3施設の神経芽腫、310例を対象として、INPC国際分類によりその組織型を分類し、腫瘍の生物学的特性を細胞核DNA量解析などから倍数体により腫瘍型を3タイプに分類し、予後などの臨床所見を含めて、組織型と各タイプとの関連性について検討した。

それらの結果をまとめると、1. 組織型にかかわらず全体として1.5歳未満の神経芽腫例の臨床的予後は良好である。2. 予後良好群の組織型では、タイプ1症例は予後良好であり、また、2倍体、4倍体症例においても1.5歳未満例では予後良好である。3. 組織型が予後不良群においては、DNA倍数体あるいは年齢にかかわらず予後不良である。4. タイプ1症例の年齢分布は1.5歳までを主体とし、未熟神経芽細胞からなる組織型の多くは予後良好群であり、マスで発見される腫瘍としての特徴を示す。5. タイプ2症例ではタイプ1症例より広く年齢分布し、未熟神経芽細胞ないし分化した神経節細胞からなる種々の組織型を示す。なかでも1.5歳未満のタイプ2症例の多くは予後良好群であるが、1.5歳以降になると予後不良群の比率が高くなる。タイプ2症例はマスで発見される腫瘍ではあるが、腫瘍退縮、成熟、腫瘍進展例など、腫瘍像や臨床的予後には多様性がみられる。6. タイプ3症例はタイプ2よりも広く年齢分布し、未分化・未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示し、年齢にかかわらず大半が予後不良群の範疇に入り、また、マスでの発見が困難な腫瘍である。

神経芽腫には元来、腫瘍組織像の多様性があり、とくにマスキングで発見される1歳未満例の腫瘍では、腫瘍部位により腫瘍組織像が異なり、あるいは年齢経過とともに腫瘍細胞の変性、退縮、消失などがアポトーシスなどの所見が少なからず認められる。一方では、腫瘍細胞の分化・成熟傾向を示し、無治療自然経過観察中に腫瘍摘出した症例の検索から、1歳を超えると腫瘍中の神経芽細胞が神経節細胞に成熟していく像、とくに1.5歳以降には神経芽腫が神経節腫へ移行していく成熟過程が組織学的にも窺える。症例によっては退縮像、成熟像が混在する症例、あるいは未熟な成分が腫瘍結節として残存する症例も少なくない。

このような多様な生物学的、形態学的腫瘍性格をもつ神経芽腫については種々の方向からの検索がおこなわれ、その腫瘍組織の生物学的および形態学的特

徴が少しずつ解明されつつある。今回の多数例の検索においても、タイプ2に分類される症例はタイプ1とタイプ3症例の中間に位置することが明らかとなった。このタイプ2症例の中には腫瘍の進展例もあり得るので、それらをマスキングなどで早期に発見し、早期に治療することにより今後、臨床的予後の改善が期待される。

結論

神経芽腫組織学的分類、DNA 倍数体、年齢、予後、等との関連性を検討した結果、1.5 歳未満症例の予後は良好であり、また、予後良好群を示す組織型では DNA 倍数体にかかわらず、1.5 歳未満例では予後良好である。一方、予後不良群の組織型では DNA 倍数体、年齢にかかわらず全体として予後不良である。DNA 倍数体からみると、タイプ1の大半は組織学的にも臨床的にも予後良好であり、マス発見腫瘍の特徴を示す。タイプ3の多くは予後不良例が多く、マスでの発見が困難な腫瘍である。タイプ2はタイプ1とタイプ3の中間に位置し、多様な組織型、臨床像を示し、そのマスキングなどによる早期発見は臨床的予後の改善に有用である。

参考文献

1. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS: Biology and genetics of human neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:93-101,1997.
2. Shimada, H, Umehara, S, Monobe, Y, Hachitanda, Y,

Nakagawa, A, Goto, S, Garbing, RB, Lukens, JN, Matthay, KK: International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from Children's Cancer Group. *Cancer* 92:2451-61, 2001

3. 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.
4. 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.
5. 浜崎 豊: 乳児神経芽腫の特異性 —特にその組織学的な退縮傾向について—。 *病理と臨床* 17:429-434,1999.
6. Yamamoto K, Harada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16:1265-1269,1998.
7. 水田祥代、山本圭子、浜崎 豊、他: マスキングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例—日本小児がん学会 平成10年—12年度神経芽腫委員会報告— *小児がん* 39:131-136,2002.

表1 International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)

Neuroblastoma: undifferentiated、poorly differentiated、differentiating
 Ganglioneuroblastoma: intermixed
 Ganglioneuroma: maturing、mature
 Ganglioneuroblastoma: nodular, favorable、nodular, unfavorable

Favorable group

poorly differentiated NB (<1.5 yrs, low or intermediate MKI)
 differentiating NB (<1.5 yrs, low or intermediate MKI)
 differentiating NB (1.5 - 5 yrs, low MKI)
 GNB intermixed / GN (in any age)
 GNB nodular (favorable NB components)

Unfavorable group

undifferentiated NB (in any age)
 high MKI tumors (in any age)
 neuroblastoma (1.5 - 5 yrs):
 poorly differentiated、differentiating (intermediate MKI)
 all neuroblastoma (5 yrs ≤)
 GNB nodular (unfavorable NB components)

表2 腫瘍組織型と1.5歳未満、1.5歳以上症例の臨床的予後との関連性

倍数体	症例 (予後)	<1.5歳 (生存)	<1.5歳 (死亡)	1.5歳≤ (生存)	1.5歳≤ (死亡)	計	
						(生存)	(死亡)
2倍体							
	予後良好群	64	4	12	3	76	9
	予後不良群	8	3	15	17	23	20
3倍体/5倍体							
	予後良好群	142	5	12	0	154	5
	予後不良群	4	2	3	6	7	8
多発例							
	予後良好群	8	0	0	0	8	0
	予後不良群	0	0	0	0	0	0

表3 神経芽腫の DNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ 1 症例—

組織型	年齢		
	1.5 歳未満	1.5-5 歳	5 歳以上
NB, undifferentiated	—	—	—
NB, poorly differentiated	126	3	4
NB, differentiating	27	2	1
GNB, intermixed	5	3	—
GN, maturing/mature	—	—	—
GNB, nodular, 予後良好	—	—	—
GNB, nodular, 予後不良	—	—	—
(予後良好群/予後不良群)	(152/6)	(5/3)	(1/4)
(マス/非マス)	(145/13)	(6/2)	(2/3)

NB: neuroblastoma, GNB: ganglioneuroblastoma, GN: ganglioneuroma

表4 神経芽腫の DNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ 2 症例—

組織型	年齢		
	1.5 歳未満	1.5-5 歳	5 歳以上
NB, undifferentiated	—	—	—
NB, poorly differentiated	47	12	5
NB, differentiating	11	3	1
GNB, intermixed	3	4	—
GN, maturing/mature	—	4	—
GNB, nodular, 予後良好	1	—	—
GNB, nodular, 予後不良	—	2	1
(予後良好群/予後不良群)	(60/2)	(11/14)	(0/7)
(マス/非マス)	(53/9)	(18/7)	(1/6)

表5 神経芽腫の DNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ 3 症例—

組織型	年齢		
	1.5 歳未満	1.5-5 歳	5 歳以上
NB, undifferentiated	2	2	2
NB, poorly differentiated	6	9	2
NB, differentiating	1	1	—
GNB, intermixed	—	1	—
GN, maturing/mature	—	—	—
GNB, nodular, 予後良好	—	—	—
GNB, nodular, 予後不良	—	—	—
(予後良好群/予後不良群)	(2/7)	(2/11)	(0/4)
(マス/非マス)	(5/4)	(8/5)	(0/4)

分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

マスキリーニング発見神経芽腫の生物学的指標よりみた性状（リスク）評価

研究要旨

本邦の乳児神経芽腫マスキリーニングは2000年までの17年間に1645万人の受検者から2229名の神経芽腫が診断され、無病生存率98%と極めて良好な治療成績を残してきた。しかし、本邦での広域調査検討の結論の出ないまま「神経芽腫マスキリーニング事業休止」が発表された。著者らは神経芽腫腫瘍性状多様性の視点からマスキリーニング発見神経芽腫性状を複数の生物学的指標により検討し、約半数は進展リスクを有し中でも高リスク腫瘍が23%存在した。高リスク腫瘍の存在と良好な治療成績はマスキリーニングによる早期治療介入の効果と考えられた。

研究協力者

田中丈夫（国立病院呉医療センター
小児科 臨床研究部）

研究目的

1984年導入された本邦乳児神経芽腫マスキリーニング事業は、対象乳児の85%を超える高い受検率により年間150例以上の神経芽腫が診断され（マス神経芽腫）、生存率98%と極めて良好な治療成績を残してきた1)。しかし、このマスキリーニング事業評価にはなお一致した疫学的結論が得られていない2-3)。本研究は疫学的検討とは別の視点から臨床的に診断された神経芽腫（非マス神経芽腫）の性状予測（臨床転帰の層別化）に強く関連する複数の生物学的指標4),5)からみたマス神経芽腫の性状解析の結果である。

研究方法

「Evans分類による診断時腫瘍進展病期」

6)、「MYCN遺伝子増幅（MYCN増幅）」7)、「Ha-ras/trk A両遺伝子発現（H/t発現）」8)及び「International neuroblastoma pathology classification (INPC)9)による病理組織所見」は非マス神経芽腫にて予後予測指標として臨床的有用性が報告されている5)。この4指標を用い本邦乳児マスキリーニングで発見診断された神経芽腫208例について腫瘍進展リスクを評価した。

研究結果

1. マス神経芽腫の生物学的指標：

(i)腫瘍進展病期：I期、II期の限局腫瘍はそれぞれ84例、66例の計150例（全体の72%）、III期、IV期の進展腫瘍は38例、13例の計51例（25%）であった。IVs期腫瘍は7例（3%）であった。

(ii)INPC所見：Favorable Histology (FH)

腫瘍症例は194例（全体の93%）、

Unfavorable Histology (UH) 腫瘍症例は14

例(7%)であった。

(iii) MYCN 増幅：10 コピー以上の MYCN 増幅症例は IVs 期の 1 例および IV 期 5 例の計 6 例 (2.9%) であった。今回のマス例で 3-9 倍の MYCN 増幅が限局腫瘍(I 期の 2 例、II 期の 1 例) の 3 症例、および III 期の 1 例の計 4 症例に認められた。

(iv) H/t 発現：良好な臨床予後と関連する H/t 高発現腫瘍症例は 123 例 (全体の 59%) で、予後不良に関連する H/t 低発現腫瘍症例が 40 例(19%) で H/t のいずれか一方が低発現で他方が高発現の中間発現腫瘍症例は 45 例(22%) であった。

2. 「腫瘍進展病期」「MYCN 増幅」「INPC 所見」「H/t 発現」の 4 指標によるマス神経芽腫腫瘍性状の評価：

(i) 「低リスク神経芽腫」：「限局 I, II 期腫瘍」で「INPC 所見 FH」「H/t 高発現」「MYCN 非増幅」は極めて臨床予後の良い事 (progression-free 生存率 100%) が非マス神経芽腫で示されている 5)。今回検討したマス神経芽腫で上記 4 条件を満たす 89 例 (90 例より 1 例の 3-9 倍の MYCN 増幅例を除く) がこの「低リスク神経芽腫」に分類され、全マス神経芽腫の 43% であった。

(ii) 「高リスク神経芽腫」：「INPC 所見 UH」「H/t 低発現」「MYCN 増幅」のいずれかを有する腫瘍症例の臨床予後は不良であることが非マス神経芽腫で示されている 5)。今回のマス神経芽腫に「INPC が UH」腫瘍は 14 例(MYCN 増幅 4 例を含む)、「INPC は FH」であるが「H/t 低発現」であった腫瘍 34 例 (MYCN 増幅 1 例を含む)、および INPC が FH で H/t 高発現の IVs 期腫瘍で「MYCN 増幅」のみられた 1 例の計 49 例 (全マス神経芽腫の 23%) が「高リスク神経芽腫」

と評価された。

(iii) 「中間リスク神経芽腫」：非マス神経芽腫の腫瘍性状評価で「INPC が FH」で「H/t 高発現」であるが「III, IV, Ivs 期の進展腫瘍」、或は「INPC が FH」で「H/t いずれか一方が低発現」であった腫瘍は「中間リスク神経芽腫」として分類された。今回検討のマス神経芽腫でこの群に分類された症例数は 29 例+41 例=70 例 (全マス神経芽腫の 34%) であった。この「中間リスク神経芽腫」70 例には 3-9 倍の MYCN 増幅腫瘍 2 例 (I 期, FH, H/t 高発現の生存例及び III 期, FH, H/t 中間発現の死亡例) も含まれていた。

考察

小児がん学会神経芽腫委員会報告 (2002 年 11 月) 1) によると 1984 年から 2000 年までの 17 年間に 1645 万人の本スクリーニング受検者から 2229 名の神経芽腫が診断された。近年のスクリーニング受検率は 84-88% で年間の受検者は 100 万人以上で毎年 130-190 名の神経芽腫症例が診断され、これら症例の生存率は 98% の実績を残している。

本邦神経芽腫マススクリーニングの評価は複数の地域より報告されているが有効性に関して一致した結論が見られていない。このような状況で、北米およびドイツから神経芽腫マススクリーニングの疫学的評価に関する二論文が 2002 年の New England Journal of Medicine に掲載された。この二つの論文は年長児の神経芽腫発生抑制につながらないとの結論で乳児マススクリーニング事業の有効性に疑問を投げかけた 10) 11)。しかし、これら論文

内容の検証もなく、また厚生労働省研究班12)により現在検討中の「本邦神経芽腫スクリーニング事業が有効であったのかなかったのか」の最終的結論の出ないままに「神経芽腫マススクリーニング事業休止」が2003年8月に厚生労働省より発表されてしまった。

このような経緯から我々は臨床予後と関連が証明された複数の生物学的指標を用いマス神経芽腫の性状分析からその有効性の検討をおこなった。「MYCN増幅」、「INPCがUH」、「H/t低発現」のいずれかを有する非マス腫瘍は全予後不良例の83%をカバーした(高リスク神経芽腫)。一方、「MYCN非増幅」「INPCのFH」「H/t高発現」の3条件を全て満たす非マス腫瘍症例の2年以上の無病生存は91%(低リスク神経芽腫)であり、これら三指標の組み合わせは神経芽腫の性状予測に極めて有用な指標であることを既に報告している5)。

マス神経芽腫の72%がI期、II期の限局腫瘍として診断されている。今回検討の限局腫瘍150例で良性性状を示す生物学的指標3条件「INPCのFH」及び「H/t高発現」で「MYCN非増幅」を満たし「低リスク腫瘍」は89例(全マス神経芽腫の43%)であった。限局腫瘍の残る61例は何らかの進展リスクを有する神経芽腫であると結論できた。進展リスク指標を有するが早期診断により限局腫瘍として全摘される腫瘍の臨床転帰の良い事は非マス神経芽腫で示されている5)。進展リスクを有するが早期診断され臨床転帰の良い神経芽腫の存在はマススクリーニング効果を評価する上で重要な視点の一つと考えられる。

マス神経芽腫で「MYCN増幅」「INPCでUH」

「H/t低発現」のいずれかの危険因子を有する高リスク神経芽腫は全マス神経芽腫の23%であり決して少ない割合ではなかった。

「中間リスク腫瘍」と評価されたのは「INPCのFH」で「H/tいずれか低発現」腫瘍および「INPCのFH」「H/t高発現」であるが「IVs期、III期、IV期」の進展腫瘍であり、全マス神経芽腫の34%であった。一般に乳児期のIVs期腫瘍は良好な臨床経過と考えられているが、我々の非マス神経芽腫の集計結果ではIVs期症例の臨床転帰はIII期症例と同じであることより進展腫瘍の一つとして予後関連因子を参考にその性状評価を行うべきと考えている。我々はこの中間リスク群の神経芽腫は現行治療に反応性の良い腫瘍群であると考えている。

結論

「MYCN増幅」、「INPC所見」、「H/t発現」、「腫瘍進展病期」などの生物学的指標を用いたマス神経芽腫208例の解析で「低リスク腫瘍」が43%、「中間リスク腫瘍」が21%、「高リスク腫瘍」が23%であり、約半数は進展の可能性を有する腫瘍であり、スクリーニングによる早期治療介入が良好な治療予後に寄与していると結論した。

謝辞

この研究は乳児神経芽腫治療共同研究および進行神経芽腫治療共同研究として行われ現在も継続中である。協力施設の担当各位に深謝いたします。

文献

- 1) 神経芽腫委員会：神経芽腫マススクリーニングの全国集計結果。1999年度、2000年度とこれまでの集計 小児がん、40：286-298、2003
- 2) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohort. *Int J Cancer*, 71:552-555, 1997
- 3) Yamamoto K, et al : Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age : Cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol*, 20: 1209-1214, 2002
- 4) 田中丈夫他：多変量解析による神経芽腫予後因子の有用性の解析 小児がん、36 (2) : 193-197、1999
- 5) 田中丈夫他：神経芽細胞腫の進展リスク評価の特異性と感度—臨床診断神経芽腫での検討— 小児がん、(印刷中) 2004
- 6) Evans AE, et al: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer*, 27: 374-378, 1971
- 7) Seeger RC, et al: Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastoma. *N Engl J Med*, 313: 1111-1116, 1985
- 8) Tanaka T, et al: Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trk A gene expression. *Cancer*, 83:1626-1633, 1998
- 9) Shimada H, et al: The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer*, 86: 364-372, 1999
- 10) Woods WG, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346:1041-1046, 2002
- 11) Shiling FH, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-1053, 2002
- 12) 林 邦彦他：神経芽細胞腫マススクリーニングプログラムの疫学評価。神経芽細胞腫スクリーニング評価の為に全国乳児疫学研究。平成14年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 研究報告書(2/11), p135-140, 2003、厚生労働省

分担研究：神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムの疫学評価

マススクリーニング発見例の腫瘍特性からみたマススクリーニング施行時期の検討への一考察

研究要旨

神経芽腫マススクリーニングが予後不良な神経芽腫の早期発見に有効であるか否かを検討しさらに、マススクリーニングの有効な施行時期を検討する目的で、1985 年以降当科及び関連施設で経験したマス発見例（151 例）と臨床例（68 例）、さらにマス施行以前の 1979 年から 1984 年までの 30 症例の生物学的特性を検討した。1 歳以上の臨床発見例の生物学的特性では神経芽細胞腫、マススクリーニングは有意差はないものの type 2 の症例の早期発見にある程度寄与していた可能性が示唆された。また、マスの施行時期は生後 10 ヶ月以降を選択する方が、より効果的であることも示唆された。

研究協力者

檜山英三（広島大学医学部・
歯学部附属病院 小児外科、広
島大学自然科学研究支援開発セ
ンター）

山岡裕明（広島大学医学部・
歯学部附属病院 小児外科、）

研究目的

1985 年に全国的に神経芽腫マススクリーニング（以下マス）が開始され、その結果、分化／退縮する予後良好な神経芽腫がマスにて数多く発見されてきた。しかし、マスによって予後不良な神経芽腫が早期発見され、マスが神経芽腫の予後向上に寄与して来たかの結論は出ていない。今回、その一端を解析する目的で、マス発見例とマス施行時期の臨床発見例、さらにマス施行以前の症例の生物学的特性を中心に比較検討し、マスの有効性について考察することを目的に以下の検討を行った。また、さら

にマスの施行時期についても考察を加えた。

研究方法

対象は、広島大学にて生物学的特性を解析し、臨床データが得られた 249 例とした。内訳は 1985 年以降のマス発見例 151 例、同時期の臨床例 68 例、マス以前の発見例 30 例とした。神経芽腫の生物学的特性として、

- 1) MYCN 遺伝子増幅：Southern blot 法あるいは FISH（Fluorescent in-situ hybridization）
- 2) DNA Ploidy：flow cytometry あるいは FISH 法
- 3) 一番染色体単腕（1p）の欠失：FISH 法あるいは microsatellite marker をもちいた 1p34 - 36 領域の LOH (loss of heterozygosity) 解析¹⁾。
- 4) NTRK1 発現：Northern blot 法
- 5) テロメラーゼ活性：Telomeric repeat amplification protocol (TRAP)

法²⁾にて測定した。

これらの結果から、Broder らが提唱している神経芽細胞腫のリスク分類である3群³⁾に準じて表のごとく、Type 1, 2, 3の3群に分類した。今回の検討で用いた分類をおおまかにまとめると、MYCN増幅例はtype 3とし、増幅のない症例で核型が3nまたは5nのものはtype 1、核型が2nまたは4nで1p欠失のない症例もtype 1、1p欠失があり、*NTRK1*が発現せず、高テロメラーゼ活性のものをtype 3とし、それ以外をtype 2とした(表)。病期分類は、日本小児外科学会分類に従った。

研究結果

1) 手術時年齢からみた特性

手術時年齢と、得られた腫瘍のバイオロジー・病期を検討した(図1)。6ヶ月以前にはtype 3はなく、マスでの発見例が多い7-9ヶ月でtype 1で病期Iの症例が増加していた。また、type 3は7ヶ月以降の症例にみられ、1-4歳にて手術した症例に多く認められた。病期別では、1歳以降の手術例に病期4の進行例が多くみられた。

マス発見例とマス以外で発見された症例のバイオロジーを比較すると、マス症例は、2/3がtype 1で、マス以前の0-5ヶ月で発見される腫瘍とほぼ同様の分布であった。しかし、一部にtype 3も認められた。臨床発見例は、6ヶ月以降の多くがtype 2/3であった。

ここで、1歳以上で発見された症例をマスが施行された1985年以降の出生例とそれ以前の症例と比較した(図2)。Type 3の多くがカテコラミン非産生性の腫瘍であることから、マスで発見することは困難であると考え、このtype 3に対するtype 1とtype 2

の割合を検討しました。すると、マス施行後、マスでtype 1が多く発見されているために1歳以上のtype 1は有意に減少し($P = 0.044$)、一方type 2も有意差はないものの減少傾向を認めた($P = 0.073$)。

また、マス症例の手術時年齢とバイオロジーを検討した(図3)。9ヶ月時までに手術された症例はtype 1が半数以上を占めていたが、何らかの原因で10ヶ月以降に手術された症例はtype 2が多かった。この意味の解釈は難しいが、もし、マスを再開するのであれば生後10ヶ月の頃が適当であることを示唆する結果とも考えられた。

考察

マスが行われる6ヶ月より前に発見された症例とマス症例はともにtype 1が2/3を占めており、こうした時期発見される腫瘍の2/3は自然退縮あるいは分化する腫瘍と考えられた。今後、マスを休止にしたとしてもこうした時期に診断された症例の取り扱いに有用な示唆を与える結果と言える。生物学的特性から、1歳以上の発見例でtype 2・3が多く進行例が多いことは知られた事実であるが、この一因としては、カテコラミン非産生性腫瘍が多く、発育が急速なtype 3がマスで発見されにくいことが挙げられる⁴⁾。このtype 3がマスで発見されないと仮定した結果、マスの結果、1歳以降の発見例で明らかにtype 1が減少するとともにtype 2も減少していることから、ある程度は予後不良な神経芽腫の早期発見に寄与していることが考えられた。

マス症例の手術年齢と生物学的特性の関連をみると、マス受診の遅れ、マスで発見されたけれども腫瘍が診断困難であったもの、

診断されたけれども無治療経過観察でその後手術されたもの⁵⁾など、理由は様々であるが、生後10ヶ月以降の症例で明らかにtype 1が減少し、type 2の増加を認めた。この解釈は異論があるところであるが、マスの施行時期として10ヶ月以降が適当であるとの一つのエビデンスかもしれない。

結論

神経芽細胞腫のマススクリーニング（マス）例151例と臨床例98例（マスが施行されていなかった時代の30例を含む）の生物学的特性を比較した結果から、マススクリーニングは有意差はないもののtype 2の症例の早期発見にある程度寄与していた可能性が示唆された。また、マスの施行時期は生後10ヶ月以降を選択する方が、より効果的であることも示唆された。

文献

- 1) Hiyama E, Hiyama K, Ohtsu K, Yamaoka H, Fukuba I, Matsuura Y, Yokoyama T. Biological characteristics of neuroblastoma with partial deletion in the short arm of chromosome 1. *Med Pediatr Oncol.* 36:67-74, 2001
- 2) Hiyama E, Hiyama K, Ohtsu K, Yamaoka H, Ichikawa T, Shay JW, Yokoyama T. Telomerase activity in neuroblastoma: is it a prognostic indicator of clinical behaviour? *Eur J Cancer.* 33:1932-6, 1997
- 3) Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 19:93-101, 1997
- 4) Taga T, Okamoto N, Hisano T, Tanaka T, Shimada M, Okabe H, Shimada H, Ohta S. An infant with neuroblastoma and *MYCN* amplification found through mass screening. *J Pediatr Hematol Oncol.* 20:486-8, 1998.
- 5) Yoneda A, Oue T, Imura K, Inoue M, Yagi K, Kawa K, Nishikawa M, Morimoto S, Nakayama M. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol.* 36:160-2, 2001

表: バイオロジーからみた神経芽腫のリスク分類

MYCN 増幅	DNA Ploidy	1p欠 失	NTRK1 発現/テ ロメラーゼ活性	分類
なし	3n / 5n	any	any	Type 1
		なし	any	Type 2
	あり	NTRK1 発現/低 テロメラーゼ活 性		
あり	2n / 4n	なし	NTRK1 非発現/ 高テロメラーゼ 活性	Type 3
		あり		