

図1:手術時年齢とバイオロジー・病期

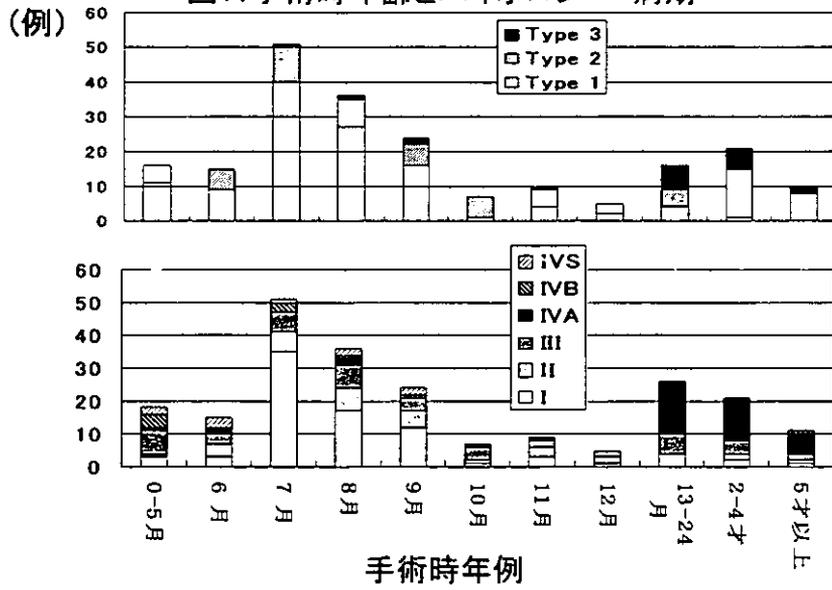


図2: 1才以上症例のバイオロジー

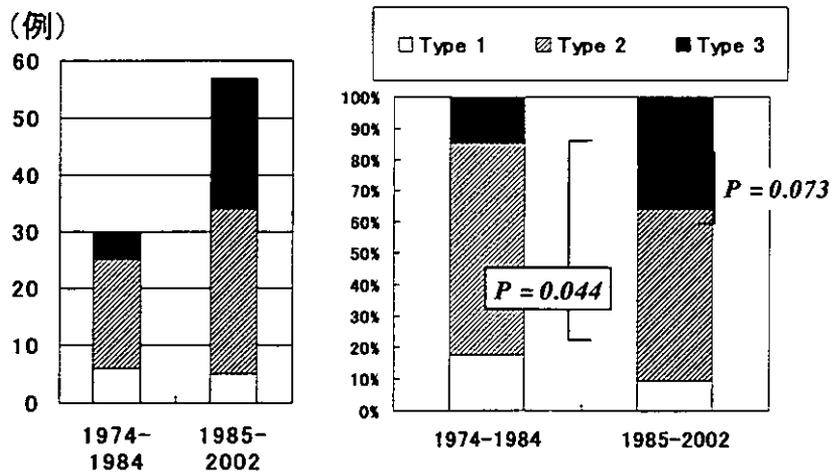
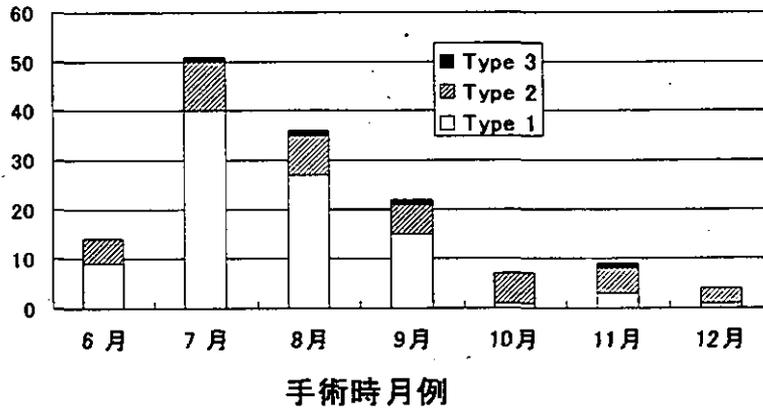


図3: マス症例の手術時年齢とバイオロジー

(例)



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

時期を遅くした神経芽腫マスキリーニングの可能性に関する検討

研究要旨

1歳以上の進展例神経芽腫の共同治療研究のデータを利用して、時期を遅くしたマスキリーニングが死亡率低下の利益を齎しうるかについて検討した。神経芽腫を分類すると N Myc 増幅例（タイプ3腫瘍）は1歳に多くその後急激に減少し、カテコールアミン非分泌型が29.5%に認められ、マス発見は困難と思われた。N Myc 非増幅例（タイプ2腫瘍）は3歳をピークに6歳程度まで分布し、カテコールアミン非分泌型は6.5%であり、時期を遅くしたマスキリーニングで臨床診断より早期に腫瘍を発見できると思われた。

研究協力者

山本圭子（埼玉県立小児医療センター）、
金子道夫（筑波大学小児外科）

研究目的

生後6ヶ月乳児を対象とする神経芽腫マスキリーニング（マスと略）は一旦休止することが適切であるとされたが、休止の条件の一つにマスの実施時期の変更等、新たな検査法の検討・評価があげられている。神経芽腫は予後良好なタイプ1と、癌遺伝子 N Myc の増幅はないが、予後が不良なタイプ2と癌遺伝子 N Myc の増幅が有り極めて予後不良なタイプ3との3タイプに分類出来ると考えられるようになった^{1,2)}。6か月マスでは、多数のタイプ1腫瘍の発見が過剰診断をもたらしたと考えられ、実施時期を遅くすることによりタイプ1腫瘍の発見を減らし、タイプ2、タイプ3腫瘍の早期例を発見できるかが問題である。我々は昨年度の当研究班報告で6か月マスではタイプ2腫瘍の発見が神経芽腫死亡率を減

小さめている可能性があることを示した³⁾。今回は全国規模の神経芽腫班プロトコールによる共同治療研究に登録された1歳以上の病期Ⅲと病期Ⅳの251例を用いて、神経芽腫死亡率を低下させ得る1歳以上のマスキリーニングの可能性を検討した。

研究方法

1歳以上の進展神経芽腫の共同治療研究に登録された251例の臨床データを用いた⁴⁾。6か月マス発見9例（初発5例、再発4例）、臨床診断242例（すべて初発）である。データ項目は、年齢（治療開始年齢）、病期（日本小児外科学会）N Myc コピー数、尿中 VMA・HVA 値、転帰、生存期間、マス受診の有無等を用いた。病期ⅣA とⅣB はⅣとして一括した。尿中 VMA 値と HVA 値の正常上限を各、20 μ g/mgCre、30 μ g/mgCre とした。N Myc コピー数が3以上の場合を増幅とし、増幅群と非増幅群の病期、年齢、尿中 VMA 値および HVA 値、生存期間を検討した。症例は全国の施設から登録され、

定められたプロトコールによる治療が施行された⁴⁾。症例登録は1991年6月1日から1998年5月30日まで、転帰の最終調査は2002年9月1日に行われた。

結果

検討対象とした神経芽腫251例の特徴を表1に示した。年齢は1-4歳が196例(%)、5-9歳50例(%)、10歳以上は5例(%)であった。原発部位は副腎が166例、交感換神経節が53例、その他及び不明5例であった。病期はⅢ:40例、ⅣA:181例、ⅣB:30例であった。

患者の年齢と腫瘍のN Myc コピー数の関係を図1に示した。N Myc 増幅例では、1歳が最も多くその後急激に減少し、84%(95/113)が3歳以下、93%が4歳以下であった。N Myc コピー数3-9が17例、10以上が95例であったが年齢分布は双方とも類似していた。N Myc 非増幅例は3歳が最も多いが1歳から5歳までN Myc 増幅例に比較して平坦に分布していた。6歳以降も増幅例より非増幅例の方が多かった。病期と年齢についてみると、N Myc 非増幅例では、病期Ⅲは1歳で多く病期Ⅳは3、4歳でピークを示した(図2)。一方N Myc 増幅例では、病期Ⅲ、Ⅳとも1歳が最も多く3歳までに急激に減少し5歳以上は稀であった(図3)。マス受診者のN Myc 非増幅腫瘍とマス非受診者のN Myc 非増幅腫瘍について年齢分布を図4に示した。6か月マスでどの年齢の腫瘍を早期に発見したかは明らかでなかった。

マスの検査項目であった尿中VMA値とHVA値をみると、N Myc 非増幅例ではVMA値正常(20 μ g/mgCre未満)例は

22/123(17.8%)、HVA正常(30 μ g/mgCre未満)例は16/123(13.0%)であり、両者とも正常な例は6.5%であった。一方、N Myc 増幅例ではVMAが正常な例は73/112(65.2%)、HVAが正常な例は35/112(29.5%)であり、両者とも正常な例は33/112(29.5%)であった。

生存率をN Myc 増幅・非増幅、および病期についてみると、N Myc 非増幅例では病期Ⅲは病期Ⅳより有意に死亡率が低いが、N Myc 増幅例では病期Ⅲと病期Ⅳでは死亡率に差がなかった(表2)。

考察

今回の研究ではDNA Ploidyを検討しなかったが、我々の昨年の当研究班報告で解析した神経芽腫235例のデータで、1歳以上54例中タイプ1腫瘍は4例(7.4%)と少ないため、今回検討した1歳以上のN Myc 非増幅例の大部分がタイプ2であると推定した。N Myc 増幅例はタイプ3と判断した。

年齢をみるとN Myc 増幅例は1歳に最も多くその後急激に減少し、5歳以上はまれである。一方、N Myc 非増幅例でもっとも頻度が高いのは、増幅例よりおそく3歳で、その後の発生もつづいている。治療研究ではN Mycのコピー数10以上を増幅と定義する場合があるが、年齢分布をみるとN Mycのコピー数3-9の症例は増幅例と判断すべきと思われた。病期と年齢の関係であるが、非増幅例では病期Ⅲは1歳に最も多く、病期Ⅳは3歳に最も多いので年齢とともに進展する可能性がある。

N Myc 増幅例(タイプ3腫瘍)は、生後6か月に実施されたマススクリーニングで

2%にしか認められず⁵⁾、1歳2か月、1歳6か月に実施されたマススクリーニングでも発見されていないにもかかわらず、病期Ⅲ・Ⅳ臨床例では1歳にピークがある。N Myc 増幅例がマススクリーニングで発見されにくい第一の理由はカテコールアミン非分泌型が多いためである。発症後診断された病期Ⅲ・Ⅳであるにもかかわらず今回検討したN Myc 増幅例の30%で尿中VMA値、HVA値が正常範囲内であり、発症前であれば腫瘍が小さく尿中VMA値、HVA値が正常範囲内の症例の頻度はさらに増すであろう。第二の理由としてN Myc 増幅腫瘍は急速に増殖するため、「尿中VMA値、HVA値が異常値をとる程度に大きくなり、かつ発症するほど大きくはない」というマスに適した期間が短い可能性が考えられる。臨床診断例に病期Ⅰ・Ⅱが少なく病期Ⅳが多いこともN Myc 増幅腫瘍の進展が早いことを示している。したがって、N Myc 増幅例(タイプ3腫瘍)のマスによる早期発見は困難と思われる。

我々の昨年度の当研究班報告³⁾によると、6か月マス発見例の約1/4がタイプ2腫瘍である。マス発見例では68%が病期Ⅰ・Ⅱ・Ⅳであり、臨床例では大部分が1歳以上であるが、74%が病期Ⅲ・Ⅳである。したがって、タイプ2腫瘍は6か月マスによって臨床診断よりも早期に発見されているといえる。今回の検討でも(タイプ2と考えられる)N Myc 非増幅腫瘍の年齢は3歳をピークとして1歳から5歳まで比較的広い範囲に分布している。腫瘍がどの程度の速度で増殖し転移するか、個々の症例で進展速度にどの程度の差異があるのかは明らかではない。6か月マスで発見されたタイプ

2腫瘍が、マスで発見されなければいつ発症して診断される筈であるかは明らかでない。しかし、年齢分布をみるかぎり、1歳あるいは2歳まで実施時期を遅くしたマスでも、臨床診断よりは早期にN Myc 非増幅の腫瘍を発見できると推測される。

N Myc 増幅例と非増幅例の生存率を比較すると、増幅例では差がなかったが、非増幅例では病期Ⅲ例は病期Ⅳ例に比較して良好であった(表2)。6か月マスで発見されたタイプ2腫瘍の死亡は少ないことをあわせ考慮すると、N Myc 非増幅例(タイプ2腫瘍)の早期発見は死亡率低下に貢献すると思われる。

神経芽腫マススクリーニング休止決定の理由の一つは自然退縮・成熟する腫瘍の発見による過剰診断の不利益である。過剰診断はマススクリーニングの実施年齢を遅くすることによって減少させることは可能と思われる。許容される過剰診断の程度は、死亡率低下の利益とのバランスの上で判断されるべきであり、そのためには今後、神経芽腫の全発生数を考慮にいたした解析が必要である。

結論

1歳以上に時期を遅くしたマス・スクリーニングでも、タイプ2神経芽腫を発症後診断されるより早期に発見することは可能と考えられた。

文献

- 1) Maris JM, Mathay KK, Molecular biology of neuroblastoma. J Clin Oncol, 17:2264-2279, 1999

2) Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. J Clin Oncol 19:3080-3090, 2001

4) Kaneko M, Nisihira H, Mugishima H, et al. Stratification of Treatment of Stage 4 Neuroblastoma Patients Based on N-Myc Status. Med and Pediatr Oncol 31:1-7, 1998

3) 山本圭子 浜崎豊、窪田正幸。生物学的特徴による分類を用いた神経芽腫マスキリーニングのターゲットの検討。平成14年度厚生労働科学研究（子ども仮定総合研究事業）報告書（第2／11）159-164

5) 家原知子（小児がん学会神経芽腫委員会）。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

表 1. 1 歳以上の病期Ⅲ・Ⅳ神経芽腫

計		251
年齢	1-4	196
	5-9	50
	10-	5
病期	Ⅲ	40
	ⅣA	181
	ⅣB	30
原発部位	副腎	166
	後腹膜	34
	骨盤内	2
	胸部	16
	頸部	1
	その他・不明	5
尿中 VMA 値(μg/mg Creatinin)		
	<20	89
	>20	148
	不明	14
尿中 HVA 値(μg/mg Creatinin)		
	<30	42
	>30	195
	不明	14
N Myc コピー数		
	1	123
	3-9	18
	10-	95

表 2. N Myc 増幅の有無及び病期別の生存率

N Myc 増幅例	病期Ⅲ	18/22	p=0.0056
	病期Ⅳ	47/101	
N Myc 非増幅例	病期Ⅲ	9/17	p=0.9363
	病期Ⅳ	48/95	

図1

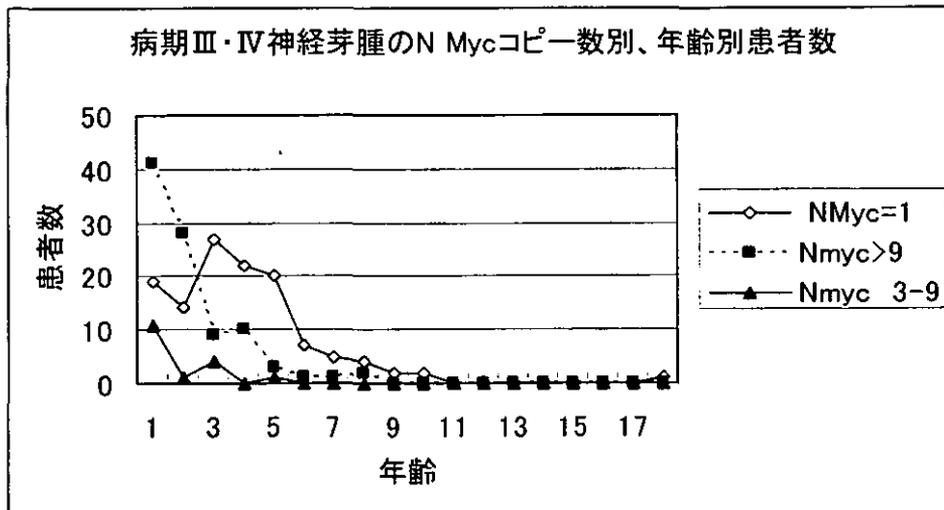


図2

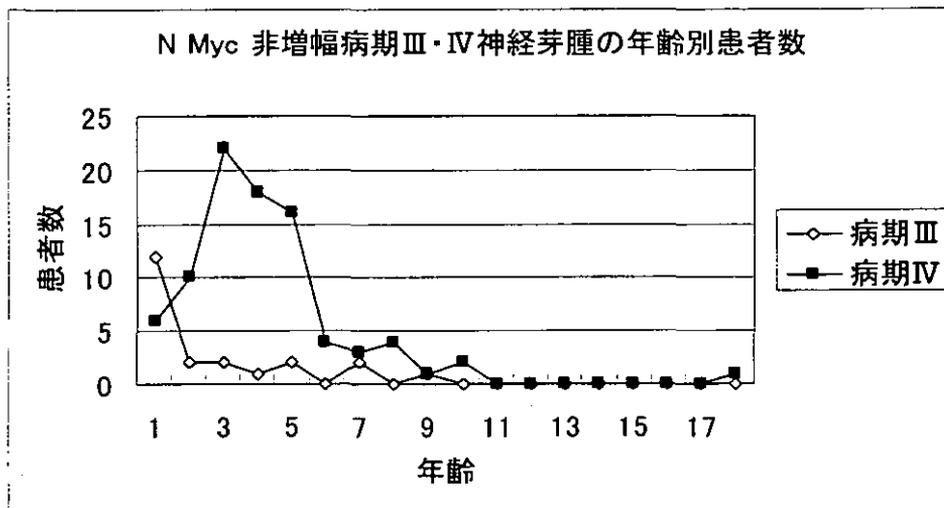


図3

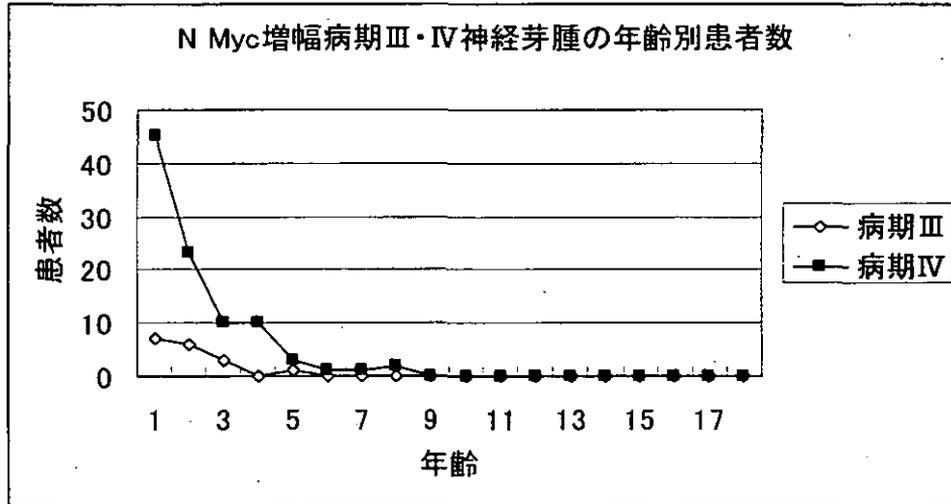
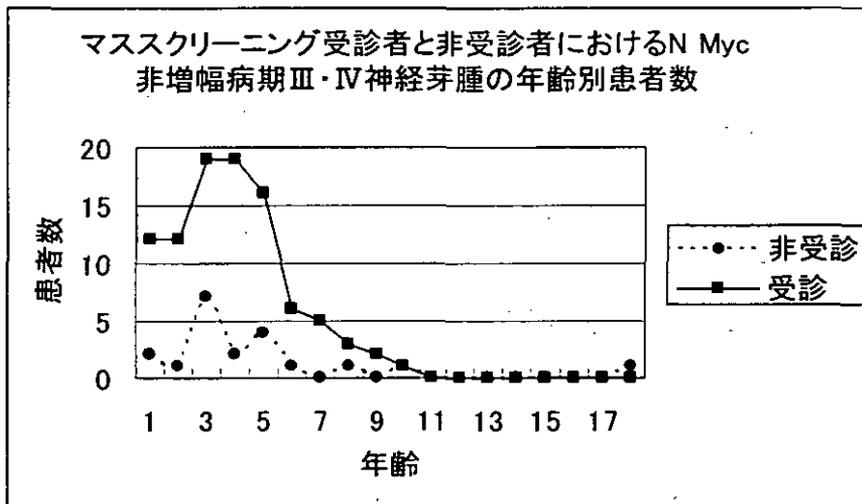


図4



研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
青木継稔	マススクリーニング有所見者への対応	鴨下重彦, 天野暉, 松尾宣武, 五十嵐隆, 松平隆光編	日本医師会雑誌, 生涯教育 シリーズ62	日本医師会	東京	2003	381- 386
青木継稔	遺伝性銅代謝異常症の分子病態	荒川泰行, 木村美恵子, 桜井弘, 高木洋治編	臨床からみる生体元素シリーズ, 第1巻, 肝疾患と生体元素	学会センター 関西	大阪	2003	57-76
久原とみ子	メタボローム解析による先天性代謝異常診断	富田勝, 西岡孝明編	メタボローム研究の最前線	シュプリングァー・フェアーク	東京	2003	153-165

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口清次	新生児マススクリーニングの最近の動向	日本小児科学会誌	107	1321-1326	2003
大浦敏博	A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.	Eur J Pediatr	162 (5)	317-22	2003
大浦敏博	高メチオニン血症	小児内科	35, 増刊号	333-336	2003
山口清次	有機酸代謝異常の診断と治療—新生児マススクリーニングに向けた新しい動き	医学のあゆみ	206 (9)	644-649	2003
山口清次	有機酸血症の発症時期と予後: 発症後に診断された患者の調査結果から	日本マス・スクリーニング学会誌	13	31-37	2003
山口清次	有機酸代謝異常に基づく神経障害	日本臨床別冊, 精神医学症候群 II,	増刊号	451-455	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
重松陽介	Selective screening for fatty acid oxidation disorders by tandem mass spectrometry: difficulties in practical discrimination	Journal of Chromatography B	792	63-72	2003
久原とみ子	Rapid gas chromatographic-mass spectrometric diagnosis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and dihydropyrimidinase deficiency	J. Chromatogr. B	792,	107-115	2003
久原とみ子	Effect of valproic acid on the urinary metabolic profile of a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency	J. Chromatogr. B	792	99-106	2003
吉田一郎	Effect of supplementation with L-carnitine at a small dose on acylcarnitine profiles in serum and urine and the renal handling of acylcarnitines in patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation defect.	Journal of Chromatography B	792	73-82	2003
山口清次	A sensitive method for 4-hydroxybutyric acid in urine using gas chromatography-mass spectrometry	Journal of Chromatography B	792	141-144	2003
久原とみ子	A monitoring method for pre- and post-liver transplantation in patients with primary hyperoxaluria type I	J. Chromatogr. B	792	89-97	2003
久原とみ子	Chemical diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome using gas chromatography and mass spectrometric detection	J. Chromatogr. B	792	123-130	2003
田中あけみ	胎児期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後－先天性代謝異常症	周産期医学	33	1157-115	2003
田中あけみ	ムコ多糖症の臨床と病理	病理と臨床	22	45-49	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
折居忠夫	Production of MPS VII mouse (Gus(tm(hE540AmE536A)Sly)) doubly tolerant to human and mouse beta-glucuronidase.	Hum Mol Genet	12 (9)	961-73	2003
折居忠夫	Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns-/-) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease	Hum Mol Genet	12 (24)	3349-3358	2003
田中あけみ	Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal gene transfer.	Gene Therapy	10	1487-1493	2003
田中あけみ	Different attenuated phenotypes of GM2 gangliosidosis variant B in Japanese patients with <i>HEXA</i> mutations at codon 499, and five novel mutations responsible for infantile acute form	J Hum Genet	48	571-574	2003

20030840

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。