

- 員会：マススクリーニング発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例。小児がん2002, 39:131-136.
- 6) Schilling FH, Spix C, Berthold F et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med.* 2002, 346:1047-1053.
 - 7) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2002, 346:1041-1046.
 - 8) Nishi M, Miyake H, Takeda T et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohort. *Int J Cancer* 1997, 71: 552-555.
 - 9) Personal communication between Sawada and Shilling, 2003.
 - 10) 西 基：神経芽腫マス・スクリーニング検討会（5月28日）に関する拙見のお伝え。神経芽腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会に対して寄せられたご意見。第2回神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会資料6 2003, p3-6
 - 11) 陳 基明、麦島秀雄、中村隆広ら：マススクリーニング陽性で数年後に stage IV で発症した進行神経芽腫の2例。日児誌 2003, 107:227
 - 12) Iehara T, et al (in preparation)
 - 13) 年齢階級別神経芽細胞腫死亡率の経年変化：第1回神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会2003, 資料6.
 - 14) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明。25道府県後ろ向きコホート研究—1。死亡率を指標とした検討—。厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）神経芽腫スクリーニングの評価平成10年度～12年度総合研究報告書, 311-318.
 - 15) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明、他。全国前向きコホート研究による検討（中間解析結果）。
 - 16) Nishi M, Takeda T, Hatae Y et al: Contribution of HPLC mass screening for neuroblastoma to a decrease in mortality. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002, 21:73-78
 - 17) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A et al: Effects of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control.* 1998, 9:631-636.

難治性神経芽腫に対する造血幹細胞移植の工夫： 移植1回法から2回法（自家-自家，自家-同種）へ Megatherapy for high risk neuroblastoma : From single auto-transplant to double transplant (auto-auto, auto-allo and allo-allo)

井上 雅美¹⁾，大植 孝治²⁾，澤田 明久¹⁾，安井 昌博¹⁾

坂田 尚己¹⁾，窪田 昭男²⁾，西川 正則³⁾，森本 静夫³⁾

桑江 優子⁴⁾，中山 雅弘⁴⁾，河 敬世¹⁾

Masami INOUE¹⁾，Takaharu OUE²⁾，Akihisa SAWADA¹⁾，Masahiro YASUI¹⁾
Naoki SAKATA¹⁾，Akio KUBOTA²⁾，Masanori NISHIKAWA³⁾，Shizuo MORIMOTO³⁾
Yuko KUWAE⁴⁾，Masahiro NAKAYAMA⁴⁾，Keisei KAWA¹⁾

要 旨

自家骨髄移植1回法では治癒を期待できないような難治性神経芽腫に対して移植2回法を行ってきた。自家移植2回法の10例中4例，同種移植を含む2回法の12例中6例が寛解を維持している。HLA一致ドナーが得られずHLA不一致移植を施行した7例のうち4例，計画的に父親から移植した4例中3例が寛解であることから，HLAハプロ不一致移植を組み込んだ移植2回法が自家移植2回法を凌駕する可能性が示唆された。

Key words : 神経芽腫，自家移植，同種移植，移植2回法，骨髄移植
neuroblastoma, double megatherapy, autologous bone marrow transplantation, HLA allogeneic transplantation

1 はじめに

神経芽腫進展例に対する自家造血幹細胞移植は様々に工夫されてきた（前処置薬剤の組み合わせ，全身放射線照射併用の有無，複数回移植，移植後分化誘導療法）が，その成績は良好なものでも50%前後に留まっており¹⁾⁻⁷⁾，従来の自家移植を

minor change することにより治療成績向上を図ることは困難と考えられる。

筆者らは conventional dose による化学療法では治療効果不十分と考えられる進展例を対象に大量化学療法-自家骨髄移植を行ってきた。その過程で，「骨転移」，「MYCN増幅」，「初期化学療法に対する反応不良」という3要因のいずれかを有する難治性神経芽腫に対しては，移植1回法では満足すべき結果が得られないことから，自家移植2回法を行ってきた。

しかし，移植2回法の適応症例でありながら2回の移植に必要な自己造血幹細胞を採取できない場合には，同種移植を組み込んだ移植2回法を施

1) 大阪府立母子保健総合医療センター小児内科
2) 同 小児外科，3) 同 放射線科，4) 同 検査科病理
1) Department of Pediatrics, 2) Department of Pediatric surgery
3) Department of Radiology and 4) Department of Pathology,
Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and
Child Health

行してきた。HLA 一致ドナーが得られなかった症例に対しては父親をドナーとする選択的 CD34 陽性細胞移植を行ってきた。

同種移植は同種免疫による抗腫瘍効果を期待でき、なおかつ移植細胞に腫瘍細胞の混入がないという利点があるにも関わらず、その治療成績が自家移植より良好であるという報告は見あたらない。しかし、筆者らの経験は同種移植を組み込んだ移植 2 回法の安全性と有効性を窺わせるものであった。父親をドナーとする HLA 不一致選択的 CD34 陽性細胞移植後に移植片対腫瘍 (graft versus tumor: GVT) 効果を示唆する経過を辿った貴重

な症例を経験した⁸⁾ことを考慮すると、同種移植を組み込んだ移植 2 回法を工夫することは、難治性神経芽腫治療において新しい展開をもたらす可能性があると期待される。

II 対象と方法

①自家骨髄移植 1 回法の対象と方法

International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage3, あるいは stage4 のうち「骨転移」, 「MYCN 増幅」, 「初期化学療法に対する反応不良」という要因のいずれも満たさない症例を対象とした(表 1)。UPN261 はマスキリー

表 1 自家骨髄移植 1 回法施行症例 12 例のまとめ

UPN	診断時年齢	Stage	転帰	移植後寛解維持期間 (Months)
25	7M	4	無病生存	137+
26	6Y10M	4	無病生存	136+
135	4Y4M	4	再発	21
141	11M	3	無病生存	87+
158	9M	4	無病生存	80+
229	5M	4	無病生存	54+
232	5M	3	無病生存	53+
261*	9M	2A	無病生存	42+
272	9M	3	無病生存	38+
306	1Y2M	3	無病生存	27+
308	5M	3	無病生存	27+
322	6M	3	無病生存	22+

261*: composite type で MYCN を高発現している部分あり

表 2 自家-自家移植 2 回法施行症例 10 例のまとめ

UPN	診断時年齢	Stage	骨転移	N-myc 増幅	2 回目移植前	2 回目移植後寛解維持期間 (Months)	再発部位
22	2Y3M	4	-	NE	VGPR	29	原発近傍, 骨, 骨髄
23	3Y9M	4	+	-	VGPR	11	骨
29	1Y3M	4	-	+	PR	0	
36	5M	4	-	-	VGPR	128+	
41	9M	4	+	+	PR	0	
45	7M	4	+	NE	CR	123+	
63	3Y7M	4	+	+	PR	5	遠隔リンパ節
92	1Y7M	4	+	NE	CR	101+	
191	9Y8M	4	-	-	PR	0	
304*	8Y8M	2A	-	+	VGPR	25+	

304*: stage 2A であるが腫瘍摘出時に被膜が破れて腫瘍細胞が腹腔内に流出した

NE: not evaluated CR: complete response VGPR: very good partial response PR: partial response

ニングから診断に至った stage2A の症例であるが composite type であり、腫瘍の一部が MYCN を高発現していたため、例外的に自家骨髄移植 1 回法を行った。すなわち 12 例に対して自家移植 1 回法を行った。

治療スケジュールは、厚生労働省研究班プロトコール (A1, new A1, 98A1 など) を初期化学療法として 2-3 コース行いながら自己骨髄採取、原発腫瘍摘出術を施行し、最終的に自家骨髄移植を行って治療を終了するというものである。移植前処置は Ifosfamide(IFO)12.5g/m²+melphalan (LPAM)210mg/m²で行った。

②移植 2 回法の対象と方法

INSS stage4 で「骨転移」、「MYCN 増幅」、「初期化学療法に対する反応不良」という要因のいずれかを満たす症例を対象とした。10 例を対象に自家-自家移植 2 回法を行った (表 2)。UPN304 は stage2A であるが、腫瘍摘出時に被膜が破れ、腫瘍細胞が腹腔内に流出した症例であり、MYCN 増幅を認めたため移植 2 回法を行った。

骨髄の状態が不良などの理由で 2 回の移植に必要な造血幹細胞を採取できなかった場合には同種移植を施行した (表 3)。2 回目の移植を同種移植

で行った症例 (自家-同種移植 2 回法) が 10 例、自家移植ができないために 2 回の移植をいずれも同種移植で行った症例 (同種-同種移植 2 回法) が 2 例ある。HLA 一致ドナーを見出せなかった 7 例に対して HLA 不一致移植を行った。その内訳は臍帯血移植が 2 例、父親からの HLA 不一致選択的 CD34 陽性細胞移植が 5 例である。

厚生労働省研究班プロトコール (A1, new A1, 98A1 など) を 2-3 コース行いながら自己骨髄採取を行うという初期治療の内容は移植 1 回法と同様である。移植については 2 回移植の間隔を 3 カ月に設定し、原発腫瘍摘出術は初回移植前、あるいは 2 回目移植前に施行した。骨転移が残存する場合には原発腫瘍摘出術同様、2 回目移植までに局所放射線照射を 10Gy-15Gy 行った。自家-自家移植 2 回法の場合、初回移植の前処置は移植 1 回法と同じく IFO 12.5g/m²+LPAM210mg/m²で行い、2 回目移植の前処置は Busulfan (Bu) 20mg/kg + Thiotepa (TEPA)800mg/m²で行った。同種移植による 2 回目移植を行った場合の前処置は Bu を全身放射線照射 (Total Body Irradiation : TBI)12Gy に置き換えて施行した。UPN163 に対する 2 回目移植の前処置は、例外的

表 3 同種移植を組み込んだ移植 2 回法を施行した 12 例 (自家-同種 : 10 例, 同種-同種 : 2 例) のまとめ

2 回法の種類	UPN	診断時年齢	Stage	骨転移	N-myc 増幅	2 回目移植前	同種移植ドナー	急性 GVHD	慢性 GVHD	転帰	再発部位	2 回目移植後寛解維持期間 (Months)
自家-同種	103	4Y	4	+	NE	PR	HLA 一致母親	IV	NE	再発	骨	3
	89	4Y	4	+	-	PR	HLA 一致同胞	I	none	再発	原発近傍, 骨	8
	120	1Y4M	4	+	NE	CR	HLA 一致同胞	II	none	再発	原発近傍, 骨髄	26
	160	1Y3M	4	+	NE	PR	HLA 不一致同胞臍帯血	0	NE	再発	リンパ節, 骨髄	2
	163	4Y	4	+	-	PR	HLA 不一致父親(CD34)	I	none	寛解生存		74+
	206*	3Y	4	+	NE	PR	HLA 不一致父親(CD34)	0	NE	感染症死		1
	287	0Y8M	4	+	+	CR	HLA 一致同胞	0	none	寛解生存		31+
	322	5Y	4	-	-	CR	HLA 不一致非血縁臍帯血	I	none	寛解生存		21+
	316	1Y6M		-	+	CR	HLA 一致非血縁臍帯血	I	限局型	寛解生存		20+
	340	1Y5M		+	-	VGPR	HLA 不一致父親(CD34)	I	none	寛解生存		12+
同種-同種	281	0Y6M	4	+	+	PR	HLA 不一致父親(CD34)	II	NE	再発	骨	3
	306	2Y3M	4	+	-	VGPR	HLA 不一致父親(CD34)	II	限局型	寛解生存		26+

206*は初回移植としての自家骨髄移植が生着遅延し重篤な感染症を発症し緊急的に父親からの移植を行ったが、結局感染症で死亡した。

NE : not evaluated CR : complete response VGPR : very good partial response PR : partial response

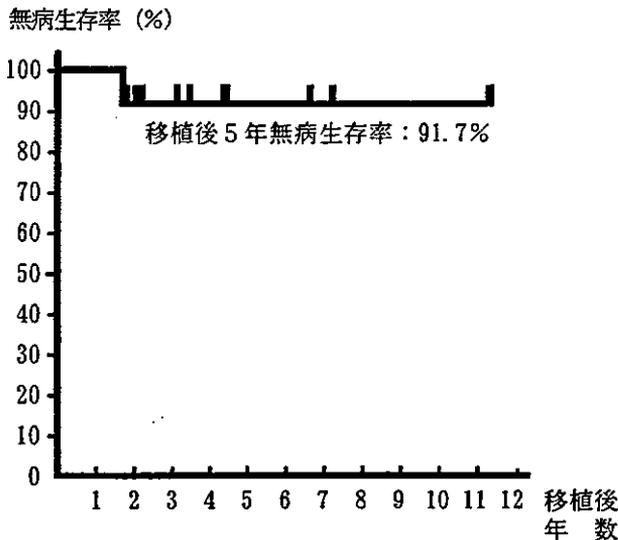


図1 自家骨髄移植 1回法の成績 (n=12) : 移植後無病生存曲線 (Kaplan-Meier 法)
stage3, stage 4のうち、骨転移がなく、MYCN 増幅を認めず、初期化学療法に反応良好な12例を対象に自家骨髄移植 1回法を施行した。12例中11例が移植後22カ月-137カ月 (中央値53カ月) 無病生存中である。

に TBI 12Gy + TEPA 800mg/ m²+ Etoposide 30mg/kg である。また、UPN206 は初回の自家移植後に造血機能回復が遅延し、重症感染症を発症したため、原発腫瘍が残存したまま、予定より早く初回移植後37日目に父親からのHLA不一致選択的CD34陽性細胞移植を緊急的に行った症例である。重篤な状態で2回目移植を行わざるを得ず、TBIを省き、Bu 20mg/kg + TEPA 600mg/ m²+ ATG 40mg/kgによる前処置を行った。同種-同種移植2回法を行った2例の初回移植は、安全に移植細胞が生着することを狙って reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) を行った。すなわち、その前処置は Fludarabine (Flu)120mg/ m²+ LPAM 140mg/ m²+ ATG 40mg/kg である。2回目移植の前処置は抗腫瘍効果を十分期待できる。TBI 12Gy + TEPA 800mg/ m²+Etoposide 30mg/kg で行った。

同種移植後の移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 予防法や選択的 CD34 陽性細胞採取法^{9) 10)} は、筆者らの方針に従った。

③ 「骨転移」, 「MYCN 増幅」, 「初期化学療法に

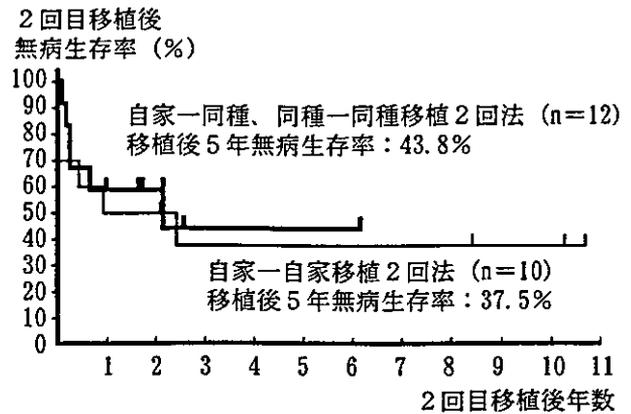


図2 移植2回法の成績 (自家-自家:n=10, 自家-同種+同種-同種:n=10+2) : 2回目移植後無病生存曲線 (Kaplan-Meier 法)
stage 4症例で、「骨転移」, 「MYCN 増幅」, 「初期化学療法に対する反応不良」のいずれかの要因を持つ症例を対象に移植2回法を行った。自家-自家移植を行った10例のうち4例が2回目移植後25カ月-128カ月 (中央値112カ月) 生存中である。同種移植を組み込んだ移植2回法を施行した12例中6例が2回目移植後12カ月-74カ月 (中央値23カ月) 無病生存中である。

に対する反応不良」の基準

骨転移: 単純レントゲン写真あるいはテクネシウムシンチグラムで骨に異常所見を認めた場合に骨転移陽性とした。MYCN 増幅: サザン法あるいは FISH 方で10倍以上の増幅を認めた場合、MYCN 増幅とした。初期化学療法に対する反応不良: 初期化学療法2コース終了後に尿中VMA値、尿中HVA値、血中NSE値が正常範囲に下降しなかった場合に、初期化学療法に対する反応不良と判断した。

III 結 果

①自家骨髄移植1回法の成績

12例中1例 (UPN135) が移植後21カ月して再発したが、他の11例が無病生存中 (移植後22カ月-137カ月: 中央値53カ月) である (図1)。UPN135の再発部位は原発近傍、多発リンパ節、骨髄であった。

②移植2回法 (自家-自家) の成績

図2に示すように10例中4例が寛解(complete response: CR)を維持している(2回目移植後25カ月, 101カ月, 123カ月, 128カ月)。2回目移植前にCRあるいはvery good partial response (VGPR)を得られなかった4例のうち3例は2回目移植後もCRを得ることができず, 2回目移植後CRとなった1例(UPN63)も2回目移植後5カ月で遠隔リンパ節に再発した。2回目移植前にCRあるいはVGPRの6例のうち4例がCRを維持していることになる。再発部位に原発あるいは転移部位など一定の傾向を認めなかった。

③移植2回法(自家-同種, 同種-同種)の成績

自家-同種2回法を施行した10例のうち5例がCRを維持し(2回目移植後12カ月, 20カ月, 21カ月, 31カ月, 74カ月), 同種-同種2回法を施行した2例のうち1例が2回目移植後26カ月CRを維持している(図2)。同種移植に着眼してみると, HLA一致移植を行った5例中2例が寛解である一方, HLA不一致移植を行った7例のうち4例がCRを維持している(表3)。再発例における再発部位に一定の傾向を認めなかった。注目すべきは父親からのHLA不一致選択的CD34陽性細胞移植を施行した5例である。初回の自家移植後生着遅延があり重篤な感染症を発症したため緊急的に父親からの移植を行ったUPN206は計画的同種移植ではないことから除外すると, 4例のうち3例がCRを維持している。また, GVHDをはじめとする同種移植後の合併症についても重篤なものはなく, コントロール可能な範囲であった。UPN206は父親からの緊急移植後も生着がみられず, 3回目の移植として緊急非血縁者間臍帯血移植を施行したが, 生着を待たずして感染症で死亡した(移植1回法, 移植2回法の全症例34例中, 合併症死はこの1例のみである)。

寛解を維持している6例のうち5例が2回目移植前にVGPRあるいはCRの状態であることは, 自家-自家2回法と同じ傾向であった。ただし, UPN163(既報)は2回目移植として父親からのHLA不一致選択的CD34陽性細胞移植施行後もPRであったにも関わらず, その後徐々に病変が

消失しCRを維持しているという特異な経過を辿った症例⁹⁾で, 特筆に値する。

IV 考 察

神経芽腫進展例に対する大量化学療法-自家造血幹細胞移植成績は, 多くの研究グループ・施設から報告されてきた。移植に至るまでの治療の組み立てをはじめ, 移植前処置法や対象症例がまちまちであることから成績の比較検討には注意を要するが, 良好なものでも無病生存率が50%程度に留まっている¹¹⁻¹⁷⁾。すなわち, 自家移植という枠組みの中で, これまでの延長線上における工夫を重ねても, 飛躍的な成績向上を望めないと云わざるを得ない。

筆者らの成績は, 「骨転移」, 「MYCN増幅」, 「初期化学療法に対する反応不良」の3つの要因が予後不良因子であることを示唆している。すなわち, これらの要因のいずれも有さない神経芽腫進展例に対しては自家移植1回法で良好な成績が得られている(再発は1例のみ)。1歳未満の進展例は予後良好であるという報告¹⁸⁾があり, 移植1回法の12例中9例が1歳未満の乳児例であることが良好な結果につながった可能性がある。移植1回法は単に良好な成績につながったというだけでなく, 治療期間短縮という観点からも有意義と考えられる。一方, 上記の要因を一つでも有するものは自家移植2回法を施行しても成績向上が困難と考えられる結果であった。

ところで, 神経芽腫に対するGVT効果を直接に証明した報告はなく, 神経芽腫において同種移植が自家移植よりも良好な成績であるという報告も見あたらない。筆者らは, 積極的に同種移植を計画したというより, 難治性神経芽腫症例を対象に自家-自家移植2回法を計画しながら2回の移植に必要な自己造血幹細胞が採取困難であった症例に対して, 説明・同意のもと, 自家移植に替わる方法として同種移植を行ったというのが実情である。

このような事情で同種移植を組み込んだ2回移植の12例を検討してみると, 興味深い結果を得ることが出来た。HLA一致移植を施行した5例

中 CR は 2 例であるが、計画的に父親からの同種移植を行った 4 例のうち、経過観察期間が短いとはいえ、3 例が CR を維持している。すなわち、父親をドナーとする HLA 不一致選択的 CD34 陽性細胞移植が HLA 一致移植を凌駕する可能性を期待できる成績といえる。

さて、Matthay らが報告した CCG における同種移植の成績¹³⁾は自家移植を超えるものでなかったが、HLA 一致同胞間の成績である。今回、筆者らが着目したのは、選択的 CD34 陽性細胞を用いる父親からの HLA 不一致移植である。親をドナーとする選択的 CD34 陽性細胞移植は、HLA ハプロ一致を条件として、3 抗原不一致移植を可能とする移植法であり、すでに多数例の実績がある移植法である。その生着率や GVHD 発症率など安全性に問題がないことから、HLA 一致ドナーが得られない場合には考慮すべき移植である。非血縁者間臍帯血移植も HLA 不一致移植を可能にする方法の一つであるが、移植後ドナーリンパ球輸注が可能であるという点で、親をドナーとする選択的 CD34 陽性細胞移植の方に利点があると考えている。ドナーが親であることは、移植を計画する際に不確実性がなく、日程調整も容易であることから、計画的自家-同種移植 2 回法に適していると思われる。

急性骨髄性白血病に対する HLA 不一致ハプロ一致移植の良好な成績が報告され、GVT 効果を発揮するシステムとして Killer inhibitory receptor(KIR) 不一致による NK 細胞の関与が注目されている¹³⁾。神経芽腫細胞は HLA 抗原発現が弱いこと¹⁴⁾を考慮すると、HLA 拘束を受ける T 細胞による GVT 効果というよりも、HLA 不一致が有利に働きうる NK 細胞による GVT 効果が期待できる。筆者らの症例においては既知の KIR 不一致は証明できていないが、今後症例を重ねることで、この点を明らかにしたい。

難治性神経芽腫に対する戦略として、とくに「骨転移」、「MYCN 増幅」、「初期化学療法に対する反応不良」という要因を持つ場合は、従来の自家移植を工夫するだけでは治癒率の向上を得ることが困難と考えられることから、今後の方向性と

して、親からの HLA 不一致選択的 CD34 陽性細胞移植を組み込んだ移植 2 回法を計画的に行い、その有効性と安全性を確認したい。

文 献

- 1) Ladenstein R, et al: Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation : A report from the European bone marrow transplantation solid tumor registry. *J Clin Oncol*, 16 : 953-965, 1998
- 2) Matthay KK, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med*, 341 : 1165-1173, 1999
- 3) Grupp SA, et al: Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 18: 2567-2575, 2000
- 4) Kanold J, et al: Long-term results of CD34+cell transplantaion in children with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 35: 1-7, 2000
- 5) Frappaz D, et al: LMCE 3 treatment strategy : Results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol*, 18: 468-476, 2000
- 6) Kletzel M, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: Results of the Chicago pilot II study. *J Clin Oncol*, 20: 2284-2292, 2002
- 7) Frappaz D, et al: The LMCES unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis. *Br J Cancer*, 87: 1197-1203, 2002
- 8) Inoue M, et al: Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 32: 103-106, 2003
- 9) 安井昌博, 他: CD34 陽性細胞移植の現状と今後の課題. *日本輸血学会雑誌*, 47: 514-517, 2001
- 10) 河 敬世, 他: HLA 不適合移植. *医学のあゆみ*, 202: 90-93, 2002
- 11) Cohn SL, et al: MYCN expression is not

- prognostic of adverse outcome in advanced-stage neuroblastoma with nonamplified MYCN. *J Clin Oncol*, 18: 3604-3613, 2000
- 12) Matthay KK, et al: Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 12: 1382-2389, 1994
- 13) Ruggeri L, et al: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, 295: 2097-2100, 2002
- 14) Corrias MV, et al: Lack of HLA-class 1 antigens in human neuroblastoma cells: analysis of its relationship to TAP and tapasin expression. *Tissue Antigens*, 57: 110-117, 2001

生物学的指標によるマススクリーニング発見 神経芽腫の腫瘍進展リスクの評価

Tumor progression risk in neuroblastomas detected through Japanese mass-screening program

田中 丈夫¹⁾, 家原 知子²⁾, 細井 創²⁾
杉本 徹²⁾, 水田 祥代²⁾, 澤田 淳²⁾

Takeo TANAKA¹⁾, Tomoko IEHARA²⁾, Hajime HOSOI²⁾,
Tohru SUGIMOTO²⁾, Sachiyo SUITA²⁾, Tadashi SAWADA²⁾

要 旨

本邦の乳児神経芽腫マススクリーニングは1984年より2000年までの17年間に1645万人の受検者から2229名の神経芽腫を診断し、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、本邦での乳児神経芽腫マススクリーニング事業の広域調査の結論の出ないまま欧米の二論文を契機に2003年8月に「神経芽腫マススクリーニング事業休止」が発表された。著者らは神経芽腫性状の多様性に関連する生物学的指標によりマススクリーニング発見神経芽腫208例について検討し、その内半数が進展リスクを有し、さらに進展リスクの高い腫瘍が全体の23%存在すると結論した。これら進展高リスク腫瘍の存在と良好な治療成績はマススクリーニングによる早期治療介入の効果と考えている。

Key words : 神経芽腫, マススクリーニング, バイオロジー
neuroblastoma, mass-screening, biology

I はじめに

1984年世界に先駆けて導入された生後6ヶ月の乳児を対象とした神経芽腫のマススクリーニング事業は、対象乳児の85%を超える高い受検率と年間150例以上の神経芽腫がこのマススクリーニングで臨床症状のない状態で診断され(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⁾。一方でマス神経芽腫の発見頻度とその高い治癒率から、自然退縮する腫瘍の可能性が議論され、一部で無治療経過観察症例も見られるようになりマス神経芽腫は良性腫瘍であるかの印象が持たれるようになった。しかし、本邦神経芽腫マススクリーニングの評価はなお一致した疫学的結論が得られていない²⁾⁻³⁾。今回の報告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)で臨床転帰の層別化が可能であった複数の生物学的指標^{9),10)}を用い検討したマス神経芽腫の性状評価の結果である。

1) 国立病院呉医療センター 小児科 臨床研究部

2) 乳児神経芽腫治療共同研究

1) Department of Pediatrics and Division of Clinical Research,
National Hospital Kure Medical Center, Kure, Hiroshima, JAPAN

2) Japanese Infantile Neuroblastoma Co-operative Study

II 対象と方法

「Evans分類による診断時腫瘍進展病期」¹¹⁾、「MYCN遺伝子増幅(MYCN増幅)」¹²⁾、「Ha-ras/trk A両遺伝子発現(H/t発現)」¹³⁾及び「International neuroblastoma pathology classification (INPC)」¹⁴⁾による病理組織所見の各指標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¹⁰⁾。この4指標を用い本邦乳児マススク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の評価を行った。

III 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期の限局腫瘍がそれぞれ 84 例, 66 例の計 150 例(全体の 72%)であったが, III期, IV期の腫瘍はそれぞれ 38 例, 13 例で計 51 例(25%)が進展腫瘍として診断されていた。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。

これら(i)~(iv)の単独指標では全体の予後不良例に対する感度が低い事が非マス神経芽腫で示されているので¹⁰⁾, 以下の複数の指標を用いマス神経芽腫のリスクを評価した。

2) 「INPC所見」及び「H/t発現」による進展リスク評価(図1)

マス神経芽腫で進展リスクを有する症例数は, 両指標で分類される非マス神経芽腫6群それぞれの progression free survival (PFS) 率¹⁰⁾を用い以下の計算式にて推計した：[マス神経芽腫症

Risk for progression: total 59 cases (28%)			
INPC			
Ha-ras/trk A expression	"Favorable histology"	"Unfavorable histology"	Total
"High"	119 (non-mas NB PFS 88%) Risk for progression 14 cases	4 (non-mas NB PFS 47%) Risk for progression 2 cases	123 cases
"Inter-mediate"	41 (non-mas NB PFS 62%) Risk for progression 16 cases	4 (non-mas NB PFS 50%) Risk for progression 2 cases	45 cases
"Low"	34 (non-mas NB PFS 39%) Risk for progression 21 cases	6 (non-mas NB PFS 29%) Risk for progression 4 cases	40 cases
Total	194cases	14cases	

[mass 208 NBs]

図1 マススクリーニング発見神経芽腫性状評価(1)

例数 x (1 - 各群の非マス神経芽腫での PFS 率)]

(i) 「INPC所見FH」及び「H/t高発現」；この群に分類されたマス神経芽腫は119例で, 非マス神経芽腫でのこの群のPFS率(88%)から, 進展リスクを有するマス神経芽腫の症例数は[119例 x (1 - 0.88)] = 14例と推計された。

(ii) 「INPC所見FH」及び「H/t中間発現」；この群のマス神経芽腫は41例で, 非マス神経芽腫でのこの群のPFS率(62%)から, 進展リスクを有するマス神経芽腫の症例数は[41例 x (1 - 0.62)] = 16例と推計された。

(iii) 「INPC所見FH」及び「H/t低発現」；この群のマス神経芽腫は34例で, 非マス神経芽腫でのこの群のPFS率(39%)から, 進展リスクを有するマス神経芽腫の症例数は[34例 x (1 - 0.39)] = 21例と推計された。

(iv) 「INPC所見UH」及び「H/t高発現」；この群のマス神経芽腫は4例で, 非マス神経芽腫でのこの群のPFS率(47%)から, 進展リスクを有するマス神経芽腫の症例数は[4例 x (1 - 0.47)] = 2例と推計された。

(v) 「INPC所見UH」及び「H/t中間発現」；この群のマス神経芽腫は4例であり, 非マス神経芽腫でのこのグループのPFS率(50%)から, 進展リスクを有するマス神経芽腫の症例数は[4例 x (1 - 0.50)] = 2例と推計された。

(vi) 「INPC所見UH」及び「H/t低発現」；この群のマス神経芽腫は6例であり, 非マス神経芽腫でのこの群のPFS率(29%)から, 進展リスク

て一致した結論が見られていない。広域での評価が必要とされているが、自治体を越えた年長児神経芽腫の罹病、死亡データの集計が極めて難しい現行の行政機構により、神経芽腫のみならず我が国で実施されているマススクリーニング事業の評価を更に困難にしている。生物統計専門家による全国的な統一調査の早急な実施検証が望まれる。

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^{14),15)}。しかし、北米の論文では感度および精度に問題のあるVMAスポット定性法が用いられている点¹⁴⁾、一方ドイツでの検討では本邦と同じHPLCを用いた1歳時のマススクリーニングであるが、受検率60%程度の実施地域と対照地域との比較研究であり、最終結論を出すにはしばらくの観察期間が必要であると著者自身も述べている。この二論文の結果より本邦のスクリーニングの有効性を否定するのは早計と言える。本邦での神経芽腫マススクリーニングは他に類を見ない規模、集積症例数であり、この事業の評価は国際的のみならず、受検者に対しても説明責任がある。今後、生物統計専門家による疫学的検討評価とともに、乳児と年長児の神経芽腫の生物学的性状が異なるものかの解明が課題として我々に残された。上記の論文掲載雑誌のインパクトからか広域調査¹⁶⁾による本邦マススクリーニング効果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た。

このような経緯から今回の検討はこれまで乳児および進行神経芽腫治療共同研究の一環として行ってきたHa-ras遺伝子発現研究のdata baseから、臨床予後と関連が証明されてきた複数の生物学的指標を用いマス神経芽腫の性状分析を行った。最も強力な(特異性の高い)予後不良指標である「MYCN増幅」でも、全予後不良例に占める同遺伝子増幅例の割合(感度)は半数で、残る半数はそ

他の因子により規定される悪性性状が存在すると考えられた。非マス神経芽腫の検討より「MYCN増幅」は予後不良を強く示唆する一方向の指標であり、「非増幅」は必ずしも予後良好を示すものでなかった。これに対し「INPC所見」および「H/t発現」の両者は予後良、不良双方向の独立指標であることが判明している¹⁰⁾。「MYCN増幅」、「INPCがUH」、「H/t低発現」のいずれかを有する高リスク神経芽腫は非マス腫瘍での全予後不良例の83%をカバーした。一方、「MYCN非増幅」「INPCのFH」「H/t高発現」の3条件を全て満たす低リスク神経芽腫(非マス)症例の2年以上の無病生存は91%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った¹⁰⁾。

マス神経芽腫での「MYCN増幅」は208名中6症例(2.9%)、「INPCのUH」は14例(7%)、また「H/t低発現」は40例(19%)であった。それぞれの単独指標で見るとリスクを有する腫瘍症例は比較的少数であった。しかし、「MYCN増幅」「INPCでUH」「H/t低発現」のいずれかを有する高リスクマス神経芽腫はIVs期で「MYCN増幅」の1例、「INPCがFH」であったが「H/t低発現」の34例、「INPCがUH」の14例の計49例(23%)であり決して少ない割合ではなかった。

マス神経芽腫の「腫瘍進展病期」でI期、II期の限局腫瘍及びIII期、IV期の進展腫瘍はそれぞれ全マス神経芽腫の72%、25%を占めており、IVs期は3%であった。マス神経芽腫では進展リスクを有し限局腫瘍として診断される症例が期待される場所である。今回検討の限局腫瘍150例で「INPCのFH」及び「H/t高発現」で「MYCN非増幅」の良性性状を示す生物学的指標3条件を満たす「低リスク腫瘍」は89例(全マス神経芽腫の43%)であった。すなわちマス神経芽腫症例の約半数が腫瘍進展リスクの低い神経芽腫であり、限局腫瘍の残る61例は何らかのリスク要因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¹⁰⁾。進展リスクを有するが早期

診断され臨床転帰の良好な神経芽腫の存在はマスキング効果の評価する上で重要な視点の一つと考えられる。

「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。

V まとめ

「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34%、「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ると結論した。

謝 辞

これまでの神経芽腫に関する検討は乳児神経芽腫治療共同研究及び進行神経芽腫治療共同研究として継続されており、症例検討の機会を与えて頂いた多くの施設の諸先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第18回小児がん学会および第106回日本小児科学会学術集会にて発表した。

文 献

- 1) 神経芽腫委員会: 神経芽腫マスキ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: Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama prefecture, Japan. *J Clin Oncol*, 13: 2032-2038, 1995
- 4) Asami T, et al: Screening for neuroblastoma: a 9-year birth cohort-based study in Niigata, Japan. *Acta Paediatr*, 84: 1173-1176, 1995
- 5) Suita S, et al: Mass screening for neuroblastoma: Quo vadis? A 9-year experience from the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg*, 31: 555-558, 1996
- 6) Bessho F: Effects of mass screening on age specific incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer*, 69: 520-522, 1996
- 7) 久繁哲徳, 他: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価-1. 全国前向きコホート研究による検討(中間解析結果). 厚生労働省, 平成12年度厚生科学研究費(子ども家庭総合研究事業) 総括報告書(1/7), 2001, pp293-300
- 8) 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
- 9) 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: 193-197, 1999
- 10) 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, 41: 71-75, 2004
- 11) Evans AE, et al: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer*, 27: 374-378, 1971
- 12) 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
- 13) Tanaka T, et al: Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trk A gene expression. *Cancer*, 83: 1626-1633, 1998
- 14) Shimada H, et al: The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer*, 86: 364-372, 1999
- 15) Woods WG, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041-1046, 2002
- 16) Shilling FH, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-1053, 2002
- 17) 林邦彦, 他: 神経芽細胞腫マスキ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. 厚生労働省, 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), 2003, pp135-140

◆教育講演◆

神経芽腫の早期発見・治療と子どもの QOL： 休止となった神経芽腫マススクリーニングの成果と問題点

京都府立医科大学小児科学教室
杉本 徹、家原知子、細井 創
京都第二赤十字病院
澤田 淳

要旨

神経芽腫 (Neuroblastoma: NB) マススクリーニング (Mass Screening: MS) は、NB 早期発見と予後の改善を目的として、乳児を対象に、1985 年から厚生労働省の事業として実施されてきた。しかし、2004 年度から休止されることが決定された。18 年間の集計から明らかになった結果と今後の問題点について報告した。

1) MS 発見例の増加により、NB の頻度が増加した。しかしその 5 年生存率は、98% と極めて良好である。2) 乳児 NB 例の発見により、幼児期以降の NB 症例数および進行期 NB 例数の著明な減少は現在のところ見られていない。3) NB 死亡率の減少の真の評価を行う必要がある。4) カナダとドイツでは、各々 6 か月と 1 歳で MS を実施し、MS の有効性に否定的な報告 (New Engl J Med 2002) が行われた。しかし MS の方法と精度が日本と異なる。5) MS 発見例で無治療観察の 82 例の中で、17 例に腫瘍消失がみられた。しかし、最近、観察中に転移再発例の報告がある。6) MS 発見 NB 例での腫瘍の生物学的予後不良因子である N-myc 増幅例は、2.0% であり、死亡率は 42% と乳児 NB 例としては極めて予後不良である。7) 8 歳までの追試観察で、NB 受検群の死亡率は、年間 10 万人当り 0.256、非受検群の死亡率は、0.530 と 2 分の 1 と有意に低下した。8) 今後、日本で開始された NB の MS の真の有効性について、科学的、統計学的に、世界的に評価されるための更なる検討が必要である。

Key Words: 神経芽腫マススクリーニング、予後、死亡率、有効性評価

1. はじめに

2003 年 7 月 30 日、厚生労働省「神経芽腫 (NB) マススクリーニング (MS) 検査のあり方に関する検討会」は、2004 年度からの NB の MS の休止を決定した。休止の条件として、① NB の罹患率と死亡率の正確な把握、② MS 実施時期変更の検討、③ 治療成績を改善するための研究の推進と治療体制の確立を明記している。18 年間実施されてきた日本の NB の MS の成果と問題点について報告する。

2. 神経芽腫マススクリーニングの歴史

NB の MS は、乳児を対象として 1974 年に京都で始まり¹⁾、1985 年から全国的に実施され、対象者の約 90% が受検するまでになった²⁾。MS 発見例の 5 年生存率は 98% と極めて良好である³⁾。MS 発見例には非 MS 発見例と比較して以下の特

徴がある。1) 病期は早期例の比率が高い。2) 予後は良好である。3) 腫瘍の生物学的特性では、予後不良因子が少ない³⁾。

そこで、乳児 NB 例の治療軽減を目的に、全国统一治療プロトコールによる無作為臨床研究が 1994 年より実施された。その結果、従来は術後に化学療法が施行されていた病期 1~3 (1993 年に決められた NB 国際病期分類) には、化学療法が不要であることが明らかになった⁴⁾。また、MS の時期を生後 18 か月頃に遅らせることで、治療が不要かも知れない症例の発見数を減らせないか、札幌市、京都府、横浜市、埼玉県、東京都、宮城県、新潟県、香川県で、2 次 MS が行われた。

3. 神経芽腫マススクリーニング発見例の病期と予後

1) 2003年11月までに集計した、MS発見2,393例の年度別数を、表1に示す。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)導入後の1989年以降、発見例と発見頻度は増加し、毎年150例前後が登録されている³⁾。わが国のNB患者数の増加とMS発見数の増加は、ほぼ並行している³⁾。図1の年齢別、人口対100万人比でみると、NB患者の増加の内訳は1歳未満NB例の増加であることが分かる³⁾。

2) MS発見例の病期では、予後不良の病期IV

図1. MS開始後の神経芽腫患者頻度(年次別)

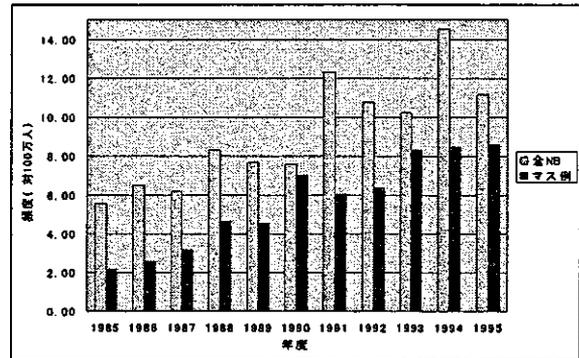


表1. 年度別のMS発見例数 (2003年11月)

発見年度	発見数	発見年度	発見数
1976	1	1989	105
1977	1	1990	158
1978	1	1991	132
1979	1	1992	136
1980	2	1993	173
1981	2	1994	173
1982	8	1995	172
1983	11	1996	191
1984	24	1997	173
1985	56	1998	170
1986	66	1999	144
1987	79	2000	166
1988	112	2001	136
合計		2,393	

(IVA と IVB) は5%で、予後良好の病期I、IIとIVsが多数(76%)を占めた³⁾。

3) MS発見例の予後は、表3に示す通り、5年生存率が98%と極めて良好で、死亡例(33例)は2%に過ぎない。死亡原因としては、治療関連死、MDS(骨髄異形成症候群)発症と2次癌が計19例と58%を占めた³⁾。この事実が、MSに対する批判の「標的」の一つとなった。

4. マスクリーニング発見例での無治療自然経過観察の試み

上記3の1)~3)の3点から、MSの有効性に対して疑義の声があがった。その結果、複数の施設でMS発見例を無治療自然経過観察する試みがなされた。日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告によると、16施設がMS発見の82例を無治療経過観察したが、死亡例は1例も認めなかったという⁵⁾。内訳は、腫瘍が消失した例が17例(20.7%)、腫瘍が残存しているが経過観察中が43例(52.5%)と大多数を占める。しかし、経過観察中に腫瘍を摘出した例が20例(24.4%)あった。その理由としては、①腫瘍が増大したため、②腫瘍マーカーである尿中のカテコラミン(VMAとHVA)が上昇したため、③家族の希望などがあげられている⁵⁾。MSで発見後、無治療観察を行う基準は、施設間で差異があったが、発見例で病期IとIIが77例(91%)、腫瘍径5cm未満が82例(100%)、尿中VMAとHVA値が、50μg/mgクレアチニン以下が73例(89%)であった⁵⁾。

表2. MS発見例の病期 (2003年11月)

I	971 (41%)
II	700 (29%)
IVS	150 (6%)
III	420 (18%)
IVA	56 (2%)
IVB	63 (3%)
不明	6 (0.2%)
記載なし	27 (1%)
合計	2393
I + II + IVS = 1821 (76%)	

表3. MS発見例の予後 (2003年11月)

生存	2080 (98%)
死亡	33 (2%)
腫瘍死 9例	
治療関連死 16例	
MDS発症 2例	
2次癌 1例	
他の死因 3例	
不明 2例	
不明	23
記載なし	257
合計	2393

海外では、MS実施地区と実施しない地区を比較する研究が、カナダとドイツで行われ、ともにMSを実施した地区での死亡率の減少を認めな

い (MS の有効性を認めない) との報告がなされた^{6,7)}。わが国におけるデータと比較すると検査法、偽陰性率などで差異がある。しかし、海外の「MS 無効」の報告は、米国の超一流の医学雑誌 (New England Journal of Medicine) に掲載された前向き介入研究であったことから、日本の MS 休止に対して、大きく影響を及ぼすこととなった。

5. マスクリーニング発見例での無治療経過観察中と終了後の再発例

最近、無治療経過観察中あるいは終了後に遠隔転移再発した MS 例が厚生労働省班会議や学会で報告された。聖マリアンナ医科大学からは 1 例、日本大学小児科からは 2 例 (腫瘍が一旦消失後 4 歳で骨と骨髄とに転移再発した例、経過観察中止後の 2 歳で左副腎、骨と骨髄とに再発した例として平成 15 年の日本小児科学会で発表された) の報告がある⁸⁾。これらの症例は、無治療観察例のため、初発時の腫瘍の N-myc 増幅の有無は不明である

6. マスクリーニング発見例の腫瘍での N-myc 増幅

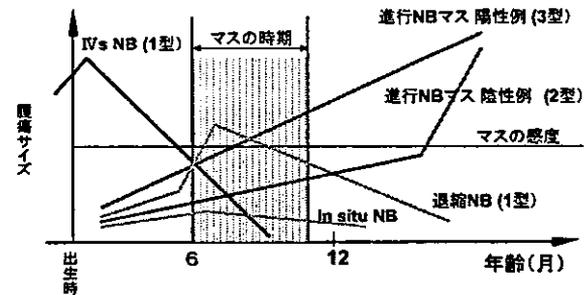
N-myc がん遺伝子は NB の細胞増殖と分裂に関与し、NB の重要な予後不良因子である。このため NB の症例の予後判定と治療プロトコルの選択に用いられている。日本小児がん学会神経芽腫委員会の 2003 年度までの MS 発見 2,393 例の報告 (家原集計) によると、1,840 例で腫瘍の N-myc が検索されている。それらの中で N-myc 増幅陽性例 (3 コピー以上) は、38 例 (2.0%) であった。乳児 NB 治療研究でも、N-myc 増幅は、重要な予後不良因子である。

MS で発見される症例での、①無治療経過観察の再発例と② N-myc 増幅例が少数という理由から MS が全面的に否定されることはない。MS の真の評価については、上記 5 と 6 の項は、今後の重要な検討課題である。

7. 神経芽腫の臨床像の多様性

図 2 に、NB の臨床像の多様性と MS との関係を示す。1) 乳児期に発見しなければ進行 NB となる症例 (臨床像と細胞分子生物学による病型 3) がどれほどあるのか、2) MS 実施時期を (例: 生後 18 か月) に遅らせることで、①自然退

図2. 神経芽腫 (NB) の臨床像の多様性



縮 NB 症例 (同 1 型) の発見をどれ程減らせるのか、また反対に、② 6 か月 MS では発見出来なかった進行 NB マス陰性症例 (同 2 型) をどれ程発見出来るのかを、今後検討していく必要がある。

8. おわりに

1974 年に京都で始まり、1985 年から全国的に実施され、ほぼ 18 年間実施されてきた MS は、2004 年度をもって休止されることが決定した。この間、マスコミを巻き込んで種々の論議があったが、それらは概ね MS に懐疑的、批判的なものが主流であった。MS 発見例は治療の必要はない、また自然退縮例は話題になっても、MS 発見例の中には、予後不良の NB 例も含まれること、無治療観察後の再発例は取り上げられることはないというマスコミの偏向もあった。日本で開始された MS について、今後、MS 休止後の厚生労働省の班研究事業が、MS の有効性について、科学的、統計学的視点から、世界的に評価され得る検討を行なうことが必要とされる。

文献

- 1) Sawada, T. et. al.: Mass screening for neuroblastoma in infancy. Am. J. Dis. Child., 136: 710-712, 1982.
- 2) Sawada, T. et. al.: Laboratory techniques and neuroblastoma screening. Lancet, 8260, ii: 1134, 1988.
- 3) 日本小児がん学会神経芽腫委員会: 神経芽腫 マスクリーニングの全国集計結果. 小児がん, 40:286-298, 2003.
- 4) 家原知子ほか: 乳児神経芽腫における治療の軽減. 小児外科, 33:1221-1227, 2001.

- 5) 日本小児がん学会平成10 - 13年度神経芽腫委員会：マススクリーニング
発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例. 小児がん, 39:131-136, 2002.
- 6) Schilling, F.H. et. al.: Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med., 346:1047-1053, 2002.
- 7) Woods, W.G. et. al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med., 346:1041-1046, 2002.
- 8) 陳 基明ほか：マススクリーニング陽性で数年後に stage IV で発症した進行神経芽腫の2例. 日児誌, 107:227, 2003.

特集 外科学への新たなる挑戦

10. 小児悪性腫瘍の治療戦略*

福澤正洋**

【要旨】小児悪性固形腫瘍における治療成績は、集学的治療の導入により平均して60%以上の生存率が得られるようになった。とくに、グループスタディが導入されている神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫の治療成績は向上し、それぞれの予後因子が明らかになってきている。今後は予後因子による治療の層別化が可能になり、小児癌患児のQOL向上が期待される。また、予後不良症例に対する幹細胞移植を用いた超大量化学療法を早期に行うことによりさらに治療成績の改善が期待される。

はじめに

近年、小児悪性腫瘍の治療成績は向上しつつある。その理由として、集学的治療および造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の導入、cisplatin(CDDP)を中心とする新しい化学療法の導入およびグループスタディによる統一プロトコルの導入などである。グループスタディにより、神経芽腫に対しては分子生物学的予後因子による治療法が、また腎芽腫に対しては組織型による治療法が導入されてきている。

本稿ではグループスタディがすでに行われている神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫に対する治療戦略の概略を解説する。

キーワード：神経芽腫，Wilms腫瘍，肝芽腫

* Strategy for the treatment of pediatric solid tumors

** M. Fukuzawa(教授)：大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学(小児外科学)。

1. 神経芽腫

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中でもっとも頻度の高い腫瘍である^{1,2)}。交感神経系の神経堤(neural crest)より発生し、1歳未満症例に自然消退する症例が報告され予後良好であるが³⁾、1歳以上の進行症例の予後は1985年以前は不良であり、III、IV期の進行神経芽腫の2年無病生存率はそれぞれ34%、21%であった⁴⁾。そこで、1985年以降は全国規模の厚生省神経芽腫研究班による統一プロトコルおよび造血幹細胞移植を導入した超大量化学療法が開始された⁵⁾。その結果、1歳以上の進行神経芽腫の治療成績は2年および5年無病生存率は78%、50%と改善している。もっとも予後不良であるのは、初診時より骨または遠隔リンパ節転移があるIV期症例(5年無再発生存率31%)である。造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の有効性に関してはIII期症例では明らかに予後が改善した。IV期症例に対しては明らかな予後改善は認めていない⁶⁻⁸⁾が、生存

表1. 厚生省神経芽腫研究班治療プロトコルに用いられる各種レジメン(1998年3月改訂)

I. レジメン 98new A ₁ (98A ₁)						
	day	1	2	3	4	5
CPM	1,200 mg/m ²	*				
VCR	1.5 mg/m ²	*				
THP-ADR	40 mg/m ²			*		
CDDP	18 mg/m ²	*	*	*	*	*
(従来の newA ₁ の VP-16 を VCR に変更し, CDDP を持続静注としたもの)						
II. レジメン C						
	day	1	2	3	4	5
CPM	1,500 mg/m ²	*				
DTIC	250 mg/m ²	*	*	*	*	*
III. レジメン newA ₂ (nA ₂)						
	day	1	2	3	4	5
CPM	1,500 mg/m ²	*				
THP-ADR	50 mg/m ²			*		
carboplatin	450 mg/m ²					*
IV. レジメン 98A ₃ (98A ₃)						
	day	1	2	3	4	5
CPM	1,200 mg/m ²	*	*			
VCR	1.5 mg/m ²	*				
THP-ADR	40 mg/m ²			*		
CDDP	25 mg/m ²	*	*	*	*	*
(従来の A ₃ の VP-16 を VCR に変更したもの)						
V. レジメン D						
	day	1	2	3	4	5
IPO	2.8 g/m ²	*	*	*	*	*
VP-16	120 mg/m ²	*	*	*	*	*

*: 投与

期間の延長およびN-mycの増幅症例の予後は改善している⁹⁾。今後はIV期症例をいかに治療するかが課題であり、1998年6月より新たなる統一プロトコルで治療を開始している(表1, 図1)。われわれは遠隔転移巣の制御の目的で、98A₃プロトコル6クール施行後早期に造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行し、その後外科療法を行うこととした。8例に施行し、全例において遠隔転移巣の再発が抑制されCRで4年以上生存している。今後、外科療法は治療の後半以降に行い、初期大量化学療法を先行させ、まず転移巣をコントロールすることが重要と考えられる。

1歳未満の神経芽腫は予後良好のことより、1歳未満に発見する目的で神経芽腫マスキリーニング(マス)が世界に先駆けて日本において1985年より全国的に開始された¹⁰⁾。すなわち、神経芽腫の腫瘍マーカーであるカテコラミンの代謝産物である6ヵ月児の尿中vanilylmandelic acid (VMA)およびhomovanilic acid(HVA)を測定し、神経芽腫を早期に発見する試みである。2000年までに全国で2,257例が登録されており、2000年にはマス症例は1/5,079の割合で発見されている。その治療成績では生存例は1,948例(98%)と予後良好である。死亡例は33例で腫瘍死は9例のみ

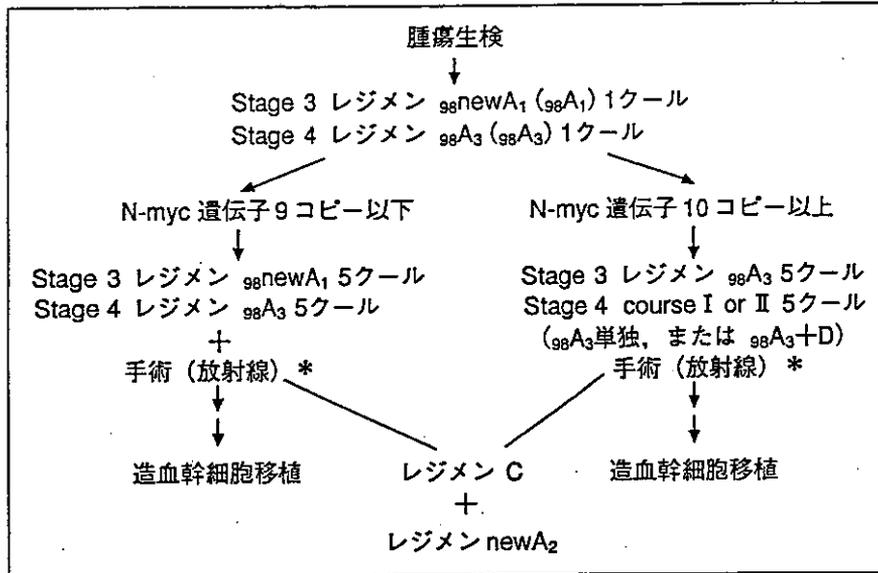


図1. 治療法のフローチャート

*: 手術(放射線)は $98A_3$ など, 初期6クール of いずれかの時期に施行する.

で16例が治療関連死である¹¹⁾. またN-mycの増幅に関しても検索した1,197例中10コピー以上の増幅例は11例のみであり, 予後因子も良好である¹¹⁾. 現在N-mycの増幅などの悪性度の高い症例を除き, マス症例に対してより縮小した外科的治療, 化学療法を行っており¹²⁾, われわれは腹腔鏡下腫瘍摘出術などの縮小手術を施行している¹³⁾. また, 施設によっては一定の基準を設けて経過観察を行っており, 61%の症例に腫瘍の消失または縮小を認めている¹⁴⁾. 日本小児がん学会神経芽腫委員会によるretrospective cohort studyではマススクリーニングは1歳以上の神経芽腫発生率は減少させておらず, 有効性は明らかでなかった¹⁵⁾. 厚生労働省は2003年7月にマススクリーニングの意義が明らかでないため, 一応休止する報告書が出された.

この10年間に多くの神経芽腫の予後因子に関する研究が行われてきている¹⁶⁾. その結果を簡単にまとめると, 予後不良因子としてN-myc癌遺伝子の増幅¹⁷⁾, 染色体1pの欠失¹⁸⁾, DNA核型がdiploidy¹⁸⁾, 血管新生因子であるVEGF発現¹⁹⁾, アポトーシスを抑制するsurvivin遺伝子の発現²⁰⁾などが明らかとなった. 一方, 予後良好な因子と

して, 癌遺伝子であるHa-rasの遺伝子産物であるp21の発現²¹⁾, 細胞接着分子であるCD44の発現²²⁾, nerve growth factorのレセプターであるTrk-Aの発現¹⁶⁾が明らかとなった. これらの予後良好因子はマススクリーニングで発見された予後良好である症例に発現が認められることより, 腫瘍が分化しアポトーシスにいたるためであると推察される¹⁶⁾. 最近の研究により癌抑制遺伝子が1p36に存在することがかなり濃厚となってきた²³⁾. マスクリーニング症例の生存率は98%と予後良好であるが, その発生に関して癌抑制遺伝子がどのように関与しているかが今後明らかになってくるのではないかと期待される.

II. 腎芽腫(Wilms腫瘍)

Wilms腫瘍は神経芽腫に次いで多い小児悪性固形腫瘍である²⁾. 年間発生頻度は100例前後と推察される. 発見時年齢は乳児期より1歳の頻度が高く, 90%以上は5歳以下に発見されている.

本腫瘍は後腎(metanephric blastema)から発生すると考えられており, 大部分は片側性であるが5~10%が両側性に発生する. また, 本腫瘍は無虹彩症(aniridia), 片側肥大(hemihypertrophy),