

だされた症例の検討を行った。18ヶ月マスにて、7例発見されたが、4例が Brodeur type 1、3例が type 2 であり、type 3 は1例も発見されなかった。18ヶ月マス陰性後発症例が4例見られ、発症時平均年齢は4歳8ヶ月であった。18ヶ月マスは、過剰診断の問題点を解決できず、進行例の早期発見に必ずしも寄与しない。尿中 VMA, HVA 濃度測定以外の新たなマスキューニング法を確立する必要があるとした。

#### 討 論：

- 1) Brodeur のタイプ分類がなされているが、これは NTRK1 発現で分けられている。
- 2) 3才代の症例がないことは、早期発見をしていることを表していると考えられないか？欧米では、3才代がピークであるが、6ヶ月と18ヶ月を行っていた京都にも3才代がない。これは有効性の裏付けではないのか？
- 3) 病理組織では、18ヶ月では Schwann細胞が入ってきて分化はするが、退縮する症例はないはずである。
- 4) 病理学的解析が不十分であり、実際に予後良好なものであるかどうかを検証する必要があるとされた。

#### 6. 「後向き研究による神経芽腫症例の予後解析」

佐藤 健一（大瀧 慈 代理）

（広島大学原爆放射線医科学研究所）

後向き解析として腫瘍死、腫瘍関連死のみを最終事象とした Kaplan-Meier法による解析を行った。観察終了時点で無病の場合は、120ヶ月間観察したものとし、かつ、Censored Case として扱った。年齢、病期、MYCN遺伝子増幅と、病理分類に従ってリスク分類した。Low Risk群では、80%以上の生存率であった。一方、High risk群は60%以下の生存率で、intermediate群は数が少なく解析できなかった。

多変量解析は、Weibull-Gamma 生存時間モデルを適用し、腫瘍死、腫瘍関連死のみを最終事象とした。観察終了時点で無病の場合は、120ヶ月間観察したものとし、かつ、Censored Case として扱った。また、治療の進歩の影響についても考慮して検討した。

結果は、INSS3の予後は INSS2A,2B より若干悪いことが示唆されたが INSS.3と INSS4Sの予後の間には有意差は検出されなかった。MYCN増幅がある症例は病期に依らず予後が悪く、MYCN増幅がある症例の多くは INSS4に分類されている。INSS4での予後は、MYCN増幅有無と病理 Shimada分類で、ほぼ説明可能であった。しかし、INSS3での予後は MYCN増幅有無と病理 Shimada分類では説明不可であった。また、MYCN増幅症例の中でも病理 Shimada分類で Unfavorable の症例の予後はさらに不良であった。

#### 討 論：

- 1) 嶋田分類に関し、MYCN の増幅の中でも嶋田の UF がさらに悪い。
- 2) 18ヶ月 favorable が何例残っているかを評価して欲しい。
- 3) 嶋田分類には、年齢因子が入っているので、INRG で行われている分化度と MKI を因子としての解析も必要
- 4) 欧米の検討では、年齢が広すぎるが、日本の比較が大事である。マスを行ったからどうなったのかを検討して欲しい。
- 5) スクリーニングは自覚症状や臨床症状がないときに、検査をして見つけているので、臨床症状のあるものとは厳密に比べられないし、スクリーニングの時期を決める事もできない。スクリーニングの時期は前向き研究を行うしかない。
- 6) 個人個人は、ワイグルに従っている。集団としては、ばらつきがあると見て、この方法を使用した。
- 7) 病期3のデータを解析して欲しい。
- 8) マスキューニングによって、どうした変化が出ているかが知りたい。これを米田先生の研究として先程お願いしたので、特に重点的に行いたい。

#### 7. 「神経芽腫リスク分類—日本での解析について—」

家原 知子

（京都府立医科大学小児科学教室）

共同発表：赤澤宏平・福井 敦・杉本 徹・檜山 英三

INRG (International Neuroblastoma Risk Grouping) の中で、生物学的因子の検査法の国際統一、画像診断 (M I B G シンチ) 及び骨髄検査の標準化、外科的リスクの標準化、国際標準のリスク分類の作成が行われる中で、本邦の報告例から、1986年～98年に日本小児外科学会悪性腫瘍登録、1994年～98年に乳児神経芽腫プロトコール、1994年～98年に小児がん学会マス・スクリーニング登録に登録された、総数3,649症例

- 利用症例数：解析変数に欠損・矛盾のない症例1,397～1,288例 (分類案により変動)
- 方法：OS (診断日を開始日とし、全死亡を最終日とする)、EFSにより予想リスクが妥当であるかを検討した。Eventとは Secondary malignancy、Relapse、Death of any causesとした。リスクについては、低リスクは、五年EFSが90-100%、中間リスクは70-89.9%、高リスクは0-69.9%とした。INSS病期分類、MYCN増幅、骨転移から分ける案AとINSS病期分類、MYCN増幅、病理分類から分ける案Bを検討した。いずれも80%程度が低リスクで、15-20%が高リスクとなった。中間リスク群に関しては、日本における適応症例が少ない事、病理分類の行われている症例数が少ない事から更なる検討が必要であると考えられた。

討 論：

- 1) 中間群が少ないのは、マススクリーニングの影響と考えられる。
- 2) 85年以前の症例を検討して比較したいが、それ以前のもの MYCN増幅を検討されている症例がほとんどない。
- 3) 病理も昔の症例はセントラルレビューされてないので分類がかなり困難である。
- 4) リスク分類は重要で、低リスクは切除だけ、中間リスクは化学療法が必要で、高リスクは移植を行う大量化学療法となる。大量化学療法をすらかしないかで重要な境目となる。
- 5) リスク分類は大事であるが、国際分類にながさ

れるべきでない。超高リスクを提唱すべきかもしれない。

- 6) 現在、INRGでは70%未満を高リスクにしている。少し高すぎると考えられる。
- 7) この研究班のデータからきちんとした日本のリスク分類を提唱することが必要。

## 8. 「神経芽腫における MYCN と病理組織像との関係」

佐野 秀樹

(福島県立医科大学小児科・ロサンゼルス小児病院病理)

- MYCN増幅とINSS病理分類の favorable (FH), unfavorable histology (UH) にて分かれる四群についてCOGの症例を検討した。MYCN非増幅でFHの症例は、60%程度で年齢と共に分化する傾向を示し、NTRK1が高発現で、生後18ヶ月を越えるとDifferentiating NBとなる。MYCN非増幅でUHの症例は、25%程度で、予後は必ずしも良くない。NTRK1の発現にも一定の傾向がなく、unbalanced 11qLOHを36.8%に認める群であった。MYCN増幅でUHの症例は、12.8%で、undiff., poorly diff.の傾向が強く、high MKIに多く偏在しており、細胞分化抑制とMKI増加への強力な要素であった。MYCN増幅でFHの症例は1.2%と極少数であるが、この群に属する患児 (5-year EFS 61%+19%; OS 73%+13%) はMYCN増幅 & UH群に属する患児 (5-year EFS 25%+5%; OS 29%+5%) よりも有意に予後が良好であった。33/37 (89%) のMYCN増幅 FH 群患児は発症年齢が1.5歳以下であった。病期1, 2, 3, 4S (22 cases) 患児は病期4 (14 cases) より有意に予後が良好であった。その群は、病理所見上、核が1.5-2倍になった Large-Cell with Prominent Nucleoli のタイプと通常の Conventional のタイプの腫瘍が存在し、前者の予後はきわめて不良であった。

討 論：

- 1) INRGでは、なぜ嶋田分類を崩したのか? 11qのデータはどうなっているのか?
- 2) 11qに関しては現在、他の群では検討中である。
- 3) 先程の統計の検討と同様に、病理所見とMYCN遺伝子増幅の関連は密接である。

- 4) 全予後不良症例のなかで、unfavorable の組織型がどの程度あるのか提示して欲しい。

9. 「マスキリーニングで発見された神経芽腫の癌関連遺伝子メチル化異常」

金子 安比古

(埼玉県立がんセンター)

マスキリーニング陽性腫瘍と臨床発見腫瘍においてアポトーシス関連遺伝子のメチル化を調べ、腫瘍の退縮や進展と関係するかどうかを検討した。RASSF1A, CASP8, DCR2の3遺伝子について検討したが、メチル化腫瘍はCASP8, DCR2のメチル化はRASSF1Aメチル化腫瘍と重なり(CpG island methylater phenotype: CIMP)、CASP8とDCR2のメチル化はまれであるが、RASSF1Aメチル化頻度は高かった。メチル化は予後因子との相関を認めたが、Ploidy、病理分類、NTRK1発現との関連はさほど強くなかった。メチル化のある腫瘍は有意に予後不良であったが、多変量解析するとMYCN増幅との関連から有意性を消失した。また、マスキリーニング陽性腫瘍では、病期1で高頻度にRASSF1Aメチル化を認め、一方、臨床発見腫瘍では病期4に高頻度であった。マスキリーニング陽性腫瘍ではRASSF1Aメチル化が高率にみられるが、CASP8, DCR2メチル化はまれである。RASSF1Aメチル化は臨床発見早期腫瘍や神経節腫ではまれである。RASSF1A神経芽腫前駆細胞ではメチル化されており、臨床的腫瘍に進展すると脱メチル化する。

討 論：

- 1) RASSF1Aのメチル化はearly eventではなく、臨床的に発見される腫瘍とマスキリーニング腫瘍とは異なる。
- 2) 一旦、臨床で発見されるようになると脱メチル化し、その後年長児になるとメチル化する。
- 3) RASSF1AはRasエフェクターのひとつであり、そのメチル化と脱メチル化はマスキリーニング陽性腫瘍の退縮や分化と関係しているかもしれない。
- 4) カスパーゼ8のメチル化は、アンチアポトーシスの作用はありそうである。

10. 「神経芽細胞腫マスキリーニング外部精度管理の結果明らかになった問題点」

鈴木 恵美子

(財団法人日本公衆衛生協会マスキリーニング精度管理センター)

共同発表：成瀬 浩

現在、各施設各自で標準液を作製しており、それによる施設間のばらつきが生じているため、LC/MSにより値付けされた標準の使用が有効であり、早期導入をめざす。正常値のものとやや高値の標準液を利用して精度管理を行うことが示されたが、施設により総検体数が少数のものがあ、必ずしも十分な制度管理ができていない。

討 論：

- 1) 基準品は同じものが送られてくるが、何で希釈するかによって値が異なってくる。
- 2) 水で溶くと値が低くなる傾向にある。
- 3) 18ヶ月で新しく設定したcut off値を用いる。
- 4) この後の前向き研究にはきちんとした形で行う。

11. 「18ヶ月NBマスキリーニングの実施要綱」

澤田 淳

(京あんしんこども館)

共同発表：中山 雅弘・赤澤 宏平・藤田 晃三

別紙の提案書(別に作成)が示され、順次説明の上討議した。

討 論：

- 1) プロポーザルとして提案し、多方面から評価を頂く方針である。
- 2) 対象は地域とする。人を対象とするとバイアスが大きくなる。
- 3) 発生した症例をどのように捉えるかが大きな問題である。地域がん登録、小児慢性特定疾患、学会レベルとくに小児がん学会の全数登録システム、臨床試験の登録などを組み合わせて全国で把握することが肝心である。
- 4) 特に、非受験地域の登録および患者捕捉が重要である。
- 5) インフォームドコンセントに関して、マスキリーニングを受けることは納得して受験して頂く体制とする。治療に関するインフォームドコンセ

ントは病院が行う。

- 6) 行政が臨床研究であることとして認めてもらうことが重要。
- 7) 厚生労働省が休止の通達をしたのだから、この臨床研究に加わってもよいことの通達を出して欲しい。
- 8) 治療は、マスキリーニング発見と臨床例とは原則として同じで治療介入をおこなう。
- 9) 治療は、低リスクを正しく設定し、過剰治療にならないようにすることが肝要。
- 10) エンドポイントは18ヶ月以降で発症した神経芽細胞腫の死亡率で行う。
- 11) 各自治体にこのプロポーザルを提示する。早急に最終版を作成する。

#### 12. 「最終年度での研究成果のまとめと今後の方向性についての説明」

本年度は、3年計画の最終年度であり、各分担研究者の先生には、1年間のみならず、3年分のまとめをお願いする。

また、腫瘍バンキングの件、また、さらに多くの業績の提出をお願いした。

### 第18年度第二回班会議事録

(研究支援に関する検討小委員会)

日時：平成18年9月8日(金)13:00～17:00

場所：ホテルセンチュリー 21広島4階会議室ルビー

住所：〒732-0824 広島県広島市南区的場町1-1-25

TEL (082) 263-3111/FAX (082) 263-7601

出席者：田尻達郎、西村真一郎、石田也寸志、菱木知郎、山岡裕明、檜山英三（以上6名 敬称略）

1. 班会議開催の挨拶
2. 運営規則に関する検討：データベースの運用、バーチャルバンキング運営方針を検討した。
3. プロトコル作成と審査手続きに関する検討：データベース利用やそれを用いた研究の審査体制について検討した。
4. 研究支援、検体管理に関する検討：データベースを用いた研究、バンキング検体による研究、さらに検体管理法について検討した。

5. 研究成果のまとめと今後の方向性についての討論：研究成果発表、今後の研究支援体制について検討した。

以上の項目について、原案を作成し、次回の班会議に諮ることで意見が一致した。

### 平成18年度第三回班会議事録

日時：平成18年10月23日(月)13:30～16:30

24日(火)10:00～16:00

25日(水)13:00～15:00

場所：キャンパスイノベーションセンター東京  
2階多目的室3

出席者：檜山英三、大瀧慈、金子安比古、澤田淳、杉本徹、中山雅弘、浜崎豊、林富、福澤正洋、成瀬浩、鈴木恵美子、杉山正彦、家原知子、田尻達郎、米田光宏、石山洋、田中丈夫、西基、竹島清美、山岡裕明、福士勝、原田正平、田崎隆二、佐野秀樹、佐々木文章、シマダヒロユキ、長谷川朝美（升島努代理）、小阪嘉之、近藤知史

(以上29名 敬称略)

10月23日

1. 「班会議開催の挨拶」主任研究者：檜山英三  
(広島大学自然科学研究支援開発センター)
2. 「はじめに」

今回は、社会福祉法人恩賜財団母子愛育会の平成18年度外国人招聘事業にてロサンゼルス小児病院 Hiroyuki Shimada先生をお迎えして行うことを報告した。

この研究班の背景として以下の平成15年の神経芽腫検査事業の休止での報告書を受けて、

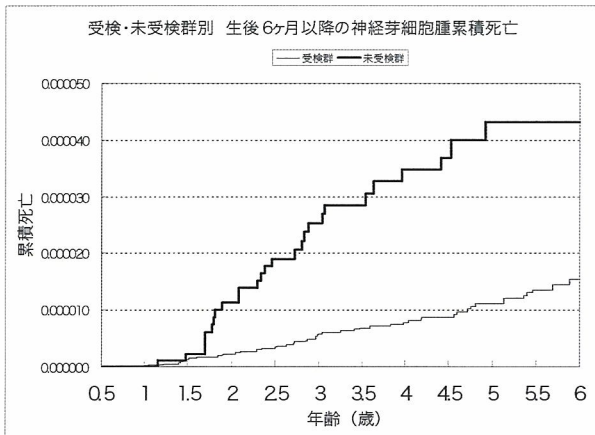
生後6ヶ月児の神経芽細胞腫検査事業の休止  
神経芽細胞腫マスキリーニング検査は過剰  
診断と死亡率の有意な低下のエビデンスがない  
ことから、以下の対応をできるだけ速やかに行うことを条件に、一旦休止することが適切である  
(神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会報告書、平成15年7月)  
神経芽細胞腫検査事業の休止における対応

- (1)神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握  
後向き研究：小児外科学会悪性腫瘍委員会登録等の登録例の検討
- (2)神経芽細胞腫マスキリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価  
前向き研究：神経芽細胞腫検査事業を継続、継続予定の地域を対象
- (3)神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立  
腫瘍特性解析：リスク分類のガイドライン作成と血中・尿中の新規マーカー探索

研究を開始した。

平成15年度には、林邦彦教授（群馬大学）から、前の黒田班での神経芽細胞腫検査事業の前向きコホート研究の結果が報告されている。(Hayashi K, et al.: Advances in Nueroblastoma Reaserch, Genova, Italy)

6ヶ月マスキリーニング受検・未受検別の神経芽細胞腫による累積死亡率



受検群が非受検群に比べ、有意に神経芽腫による累積死亡率が低くなっている。

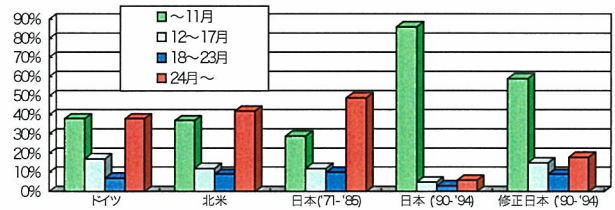
10万人に対し約2.5人の死亡を防いでいる。

神経芽マスの効果判定—後向き研究—のデータベース

- 集積症例（1981 - 2000） 3,655 例
- マスキリーニング発見例 2,080 例
- 転帰が明らかな症例 3,543 例
- 病理分類

—嶋田分類 1,300 例  
—中央病理診断 998 例

年齢分布図



神経芽腫診断時年齢の分布：欧米の報告（Cancer letters 2005）がなされたので、これを参考に比較した。ドイツ:ドイツの発症例、北米:COG (children's oncology group) の発症例

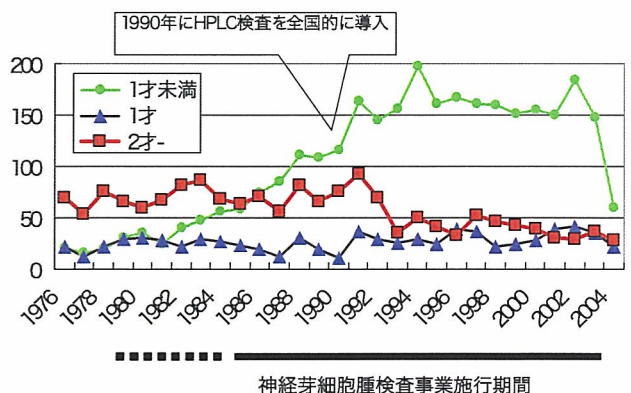
日本（'71 - '85）：1971 - 1985までのマスキリーニング前の本邦発症例

日本（'90 - '94）：1990 - 1994までの本邦出生例の発症例

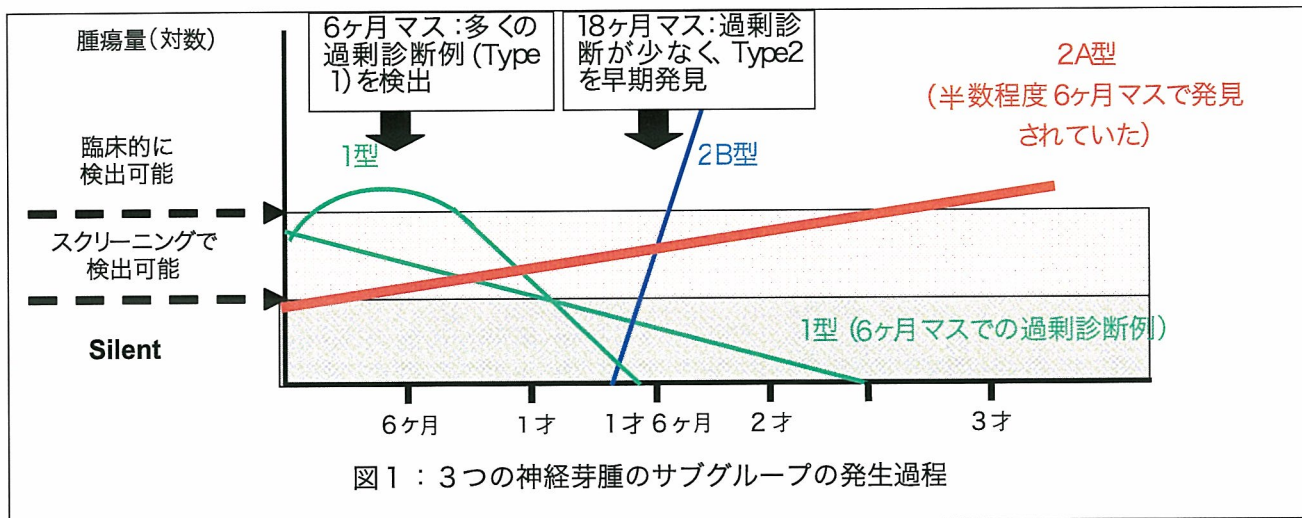
修正日本（'71 - '85）：1990 - 1994までの出生の発症例のうち2/3をマスによる過剰診断と見積もって、全体の2/3を乳児例から除去し、罹患率を再計算したものの。

この検討から、6ヶ月スクリーニングで明らかに2才以上の症例が減少していた。

継時的変化



H P L Cが全国で導入された頃から、2歳児以降の症例が減少した。



過剰診断症例が最も少なく、かつ、早期発見として有効なのは生後18ヶ月か？

1回のスクリーニング検査でどれだけの効果が期待できるか？

18ヶ月以前に発見される予後不良例はあるか？

18ヶ月でも過剰診断例はあるか？あるとすれば、どのくらいか？

- ① 現在でも、年長児特に2才以降の神経芽腫の治療成績は不良である。
- ② 6ヶ月マスで2才以降の神経芽腫の発症数と神経芽腫全体の死亡率が低下した。
- ③ 6ヶ月マスで過剰診断される腫瘍 (Type 1腫瘍) は生後18ヶ月までに検出できなくなる。
- ④ 18ヶ月マスを無料で施行している自治体 (札幌、大阪、京都等) が現在成果をあげている。



2才以降に多い予後不良な神経芽腫 (Type 2A腫瘍) を早期発見し、本症の治療成績を向上させるスクリーニングの実施時期としては生後18ヶ月が有効と考えられ、その有効性を実証するためには十分な対象 (約60万出生対象) による前向き研究が必須である。

前向き研究について

3. 「静岡県における1歳6ヶ月神経芽細胞腫検査の実施理由と現状」

石山 洋 (静岡県予防医学協会)

静岡県で1989 - 2001までの6 - 6ヶ月スクリーニングを受診しなかった群と受診した群の比較。

受診しなかった児： 1 - 3.5歳のNB  
81,669人 7人 1 / 120,000

受診した児： 1 - 3.5歳のNB  
364,677人 14人 1 / 260,000

受診しなかった群からは、受診した群の2倍以上の発生率であった。

18ヶ月マスは、687名受診したところで、25箇所以上の保健所から送付されていた。

4. 「1歳6ヶ月スクリーニングのカットオフ値の検討」

福士 勝 (札幌市衛生研究所)

1歳6ヶ月児神経芽細胞腫瘍スクリーニングにおけるVMA, HVAの適切なカットオフ値を設定するために、札幌市で2006年4月から開始した1歳6ヶ月スクリーニングを受検した月齢16から22ヶ月の2,933人のろ紙尿 (東洋ろ紙No.327) をHPLCで測定した。月例が進むにつれ、VMA値が低下。VMA, HVAともに対数正規分布に近似し、それぞれの平均値 ± SDは、6.9 ± 1.3, 14.9 ± 5.3となった。VMA, HVAのカットオフ値を平均 + 3SDとすると、正規分布では1.3%、対数正規分布では0.31%とほぼ理論値と一致した。

スクリーニングのカットオフ値をVMA, HVAをそれぞれ13.27 μg/mg Creとすると、再検査率は0.5%となる。精密検査は、初回検

査でVMA, HVAが異常高値または再検査でも継続してカットオフを超え時に実施する。

討 論：

- カットオフ値の設定は、VMA 13 μg/mg Cre, HVA 27 μg/mg Cre くらいで、再検率が0.5%程度となる。
- HVAが高いものが擬陽性になりやすい。
- 年長児なので、バナナの摂取を制限することが必要
- 受診率は、8-9月 80-90%
- 3,500件で2例精査で1例が患者であった

5. 「1歳半神経芽腫マスキューニングの試みー大阪府の2年間の報告ー」

中山雅弘・竹島清美

(大阪府立母子保健総合医療センター)

平成15年8月に6ヶ月マスキューニング(以下、6ヶ月マス)の休止決定後、大阪府では大阪府先天性代謝異常等検査運営協議会、大阪府神経芽腫専門部会で6ヶ月マスの実績の評価検討を行った。その結果を踏まえ、大阪府立母子医療センターの倫理委員会の承認を受けた上で1歳半に時期を変更して研究的に公費負担で検査を実施してきた。

平成16年5月から平成18年7月まで、神経芽腫スクリーニング新規受付数は、平成16年度15,344人で、平成17年度23,935人で、平成18年度(4月~7月)7,170人であった(合計46,449人)。精密検査受診者は12人(神経芽腫6人、陰性6人)であった。7,742名中1例の発見率であった。6例中4例が poorly differentiated neuroblastoma であった。N-myc gain を1例に認めた。FISH法にて1p36欠失を1例に認めた。

- 1) 過剰診断は6ヶ月に比べて少ない印象がある。
- 2) リスクファクターを持つ児を早期にスクリーニングしている。
- 3) VMA, HVA とも1歳6ヶ月のほうが陰性検体と疑陽性検体とがはっきりと分かれる。

1歳半児マスでこれまでに発見した6例は、それぞれリスクファクターを有していた。病理組織分類は、6例中4例が poorly differentiated neuroblastoma であった。切除時期が1歳半を越えていることより、嶋田分類では、予後不良型となる。6ヶ月マスにおいて、無治療経過観察後に、1歳を越えた時点で、腫瘍が摘出された例は、6例であった。その病理所見の内訳は、poorly differentiated が3例、ganglioneuroblastoma が2例(nodular 1例、intermixed 1例)、ganglioneuroma maturing が1例であった。今回、1歳半マスで、発見された症例は、何れも neuroblastoma (poorly differentiated 4例、differentiating 2例)であり、分化度に差異が見られた。

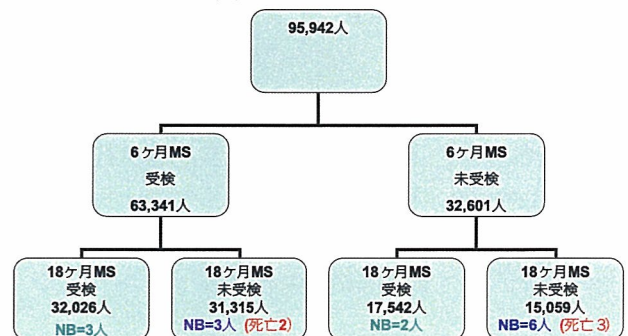
N-myc は明らかな増幅は認められなかったが、N-myc gain を1例に認めた。FISH法にて1p36欠失を1例に認めた。Ploidy に関しては、2例に、diploid・tetraploid を認めた。これらの症例は、4例は腫瘍の全摘出、1例は部分切除後、骨髄移植を施行した。現在、再発や死亡例は認めていない。スクリーニングが有効であったと考えられる。

疫学的見地ではがん検診は死亡率の減少で評価されるが、死亡数の少ない小児がんについては患者のQOLも評価すべきではないかと考える。

6. 「京都府における18ヶ月マスキューニング10年間の最終報告と新規単独18ヶ月マス・スクリーニングの現状」

澤田 淳(京あんしんこども館)

1990-1999出生



18ヶ月マス未受検からのみ死亡が出ている。

- 6M未受検、18M未受検 発生

6人/15,059人=39.8/10万

死亡 3人/15,059人=19.9/10万

6M受検、18M未受検 発生

3人/31,315人=9.6/10万

死亡 2人/31,315人=6.4/10万

18M受検 発生

5人/49568人=10.1/10万

死亡 0人

18ヶ月マスで発見した5例：18-23m

組織：ganglioneuroblastoma 4, neuroblastoma

1, FH 4, UF 1

MYCN増幅例無し、1p欠失無し、ploidy:

Aneuploidy 3, Diploidy 2

全例生存

2004年12月～京都府下18ヶ月幼児を対象に18mマスカットオフ値 VMA：14 HVA：25

- 受検率 3903/22066=17.7%
- 陽性者 17/8014
- 患者 1/8014
- 2才11ヶ月受診例 診断時3才 stage 1 diploid, MYCN 1copy

7. 「マススクリーニング受診時にはマーカー陰性でその後臨床的に発見された神経芽群腫瘍例の検討」

浜崎 豊（静岡県立こども病院 病理科）

神経芽腫群のうち、生後6ヶ月時のマススクリーニング時にはマーカー陰性であった乳児がある期間を経過して、臨床的に発見された症例について、その経過期間やstage、組織型などを当院および多施設の同様症例について検索し、1歳以降における神経芽腫の発生時期との関連性について考察した。

マススクリーニング陰性であった神経芽腫20症例：

症 例：1歳2ヶ月から9歳11ヶ月まで分布（1歳代が5例、2歳代が8例、3歳代が3例）

性 別：男児14例、女児6例

発生部位：副腎16例、縦隔3例、後腹膜1例

Stage分類：stage 1：1例、stage 2：2例、stage 3：1例、stage 4：16例

組織型：GN 1、GNB 1、poorly diff. NB 14 (low MKI 10, high MKI 4) undifferentiated NB 3、NB, NOS 1

予後：生存率は35% (7/20)

腫瘍組織の形態からもマーカー陰性例の群

1) 分化成熟傾向を示す2症例；神経節腫、神経節芽腫

早期に分化成熟したか、別の原因でマス陰性となった

2) 未分化神経芽腫の1症例；undifferentiated neuroblastoma

形態的に未分化、未熟な腫瘍細胞からなる神経芽腫である

マススクリーニング受診後、腫瘍発生までの期間

1) 18ヶ月までの比較的、短い経過で発生した2例

2) 18ヶ月から36ヶ月の経過で発生した11例：18ヶ月マスのターゲット

乳児神経芽腫とは異なり、マススクリーニング時までは腫瘍は存在せず、18ヶ月から36ヶ月、あるいはこの期間よりもやや短い経過で腫瘍が発生したと考えられる。これらの症例の大半はstage 4 (11/13)、組織型は低分化型神経芽腫、low MKI：7例、high：3例、NOS：1例、未分化型神経芽腫：2例、予後として、生存率23% (3/13)

3) 長い経過後に、年長児で発生した4例；5、6、7、9年の経過

神経芽腫の発生時期が年長児に一致し、乳幼児神経芽腫とは別の発生時期として、ひとつのpeakを形成する。

マススクリーニング時には陰性で、後に神経芽腫が発見された56症例のまとめ

1. 腫瘍組織の形態からもマーカー陰性の可能性がある例

1) 分化成熟傾向のある例；神経節腫3例、神経節芽腫11例（9例はマーカー陰性）2年までの経過で発生；7例（5ヶ月～1年8ヶ月）、3年以上経過；7例

2) 未分化神経芽腫：8例中、2例がマーカー陰性2年までの経過で発生；5例（3ヶ月～23ヶ月）、3年以上経過；3例



2. 低分化/分化型神経芽腫 34例の分布

- 1) 6ヶ月までの比較的、短い経過；3例
- 2) 18ヶ月までの経過；8例（マーカー陰性；1例）
- 3) 18ヶ月から36ヶ月の経過で発生；7例（マーカー陰性；1例）
- 4) 3年以上の経過で発生；16例（マーカー陰性；1例）

これらの症例の大半（32/34）は stage 4、組織型は低分化・分化型神経芽腫、low MKI：18例、intermediate.：8

high：8例、予後としては、生存率 54.5%（18/33、不明1）

3. 3年以上、経過して発生した神経芽腫群の26例（3～10年）では、

（未分化、低分化、分化型神経芽腫、神経節芽腫、神経節腫を含む）

神経芽腫の発生時期が年長児に一致し、乳幼児神経芽腫とは別の発生時期として、ひとつの peak を形成する。

8. 「前向き研究の方向性について（討論）」

費用：コストベネフィットの問題

ランニングコスト自体はかなりやすい。

人材、郵送費、機械の維持費が問題

疾患頻度がかなり低い疾患にスクリーニングは不向きである。

さらに、代謝性疾患とことなり、1回のスクリーニングで全てが発見できない。

One time screening の問題点である。Multiple screening は行いづらい。となると、Single screening でどの程度 unfavorable を見つけられるか？が問題である。

Screening を行うことで、日本の神経芽腫の発生にバイアスが生じるため、治療プロトコルの評価に影響を与えうる。

ただし、現時点で治療成績を向上できる治療法は開発されていない。

Screening も新たに予後不良例に特化したマーカーを発見できればより有効性が期待され、前向き研究の重要性が増す。

10月24日

後向き研究について

9. 「神経芽腫患者の予後に関する統計解析」

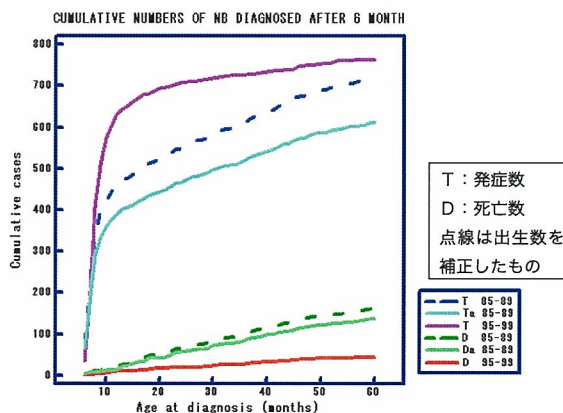
大瀧 慈（広島大学原爆放射線医科学研究所）

神経芽腫の腫瘍死と腫瘍関連死を対象に検討した。その結果、致死症例は全体の約10%であり、5年経過以後の死亡が極めて希であった。

2つの期間における MASS後の神経芽腫症例の診断頻度と致死症例での生存時間を検討

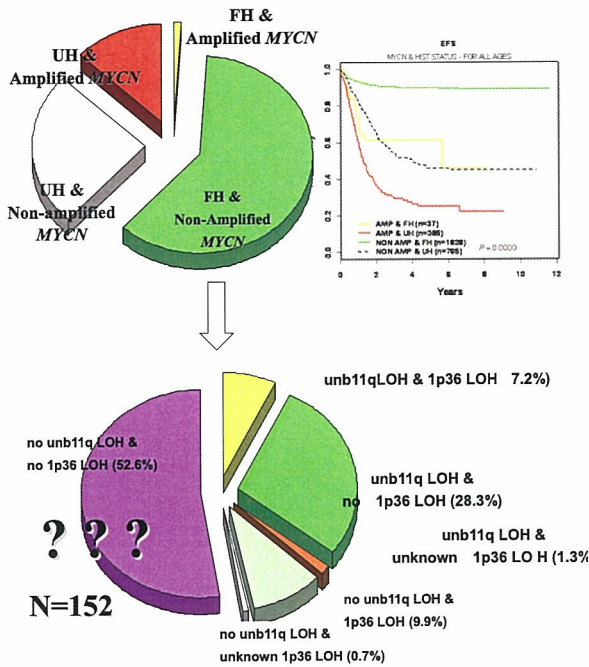
1985 - 1989 と 1995 - 1999 の期間に診断された症例の頻度や生存時間の比較を行った。

全症例群(T)と致死症例群(D)別で検討した。



- 1995 - 1999での診断症例数は1985 - 1989での診断症例数に較べて、全出生数に関して調整した値でも約25%増加していた。
- 一方、致死症例数は、調整後の値で較べても約1/3に減少していた。
- 「MASS結果陰性群」の致死症例と「非MASS群」の致死症例は、期間に依らずほぼ同様な生存曲線を持っていた。
- 「1985 - 1989年での診断症例群」に較べて、「1995 - 1999年での診断症例群」は約15%程度の生存時間の伸張が観られた。

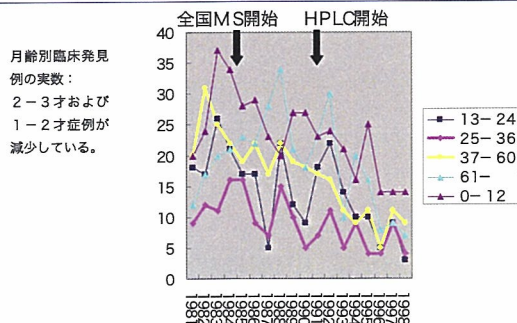
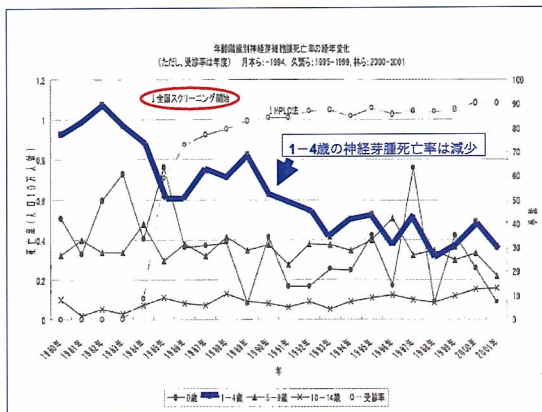
COGの悪性度分類：スクリーニングのない自然状態と考えられる



1p36, 11q のLOHやunbalanceでは、半分程度しか説明できない。

10. 「登録症例からみた神経芽腫発生・死亡の動向」

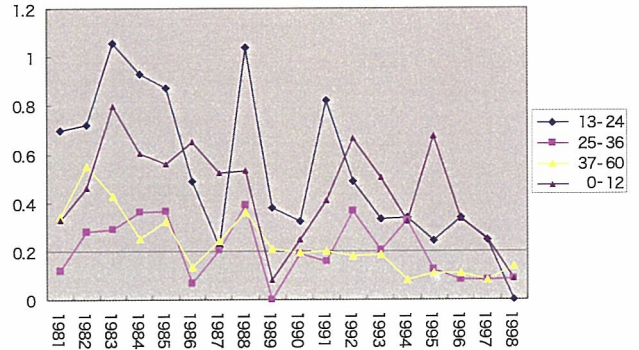
家原 知子・杉本 徹  
(京都府立医科大学小児科学教室)



月齢別臨床発見例の実数：  
2-3才および1-2才症例が減少している。

年齢別の死亡率全国的にスクリーニングが始まって1-4才の神経芽腫の死亡率が減少しているが、5-9才はほとんど変わらない

人口10万人対NB死亡率



- HPLC導入後、臨床発見例の症例数・病期4症例の発生数は減少傾向にあった。
- HPLC開始後には13～24ヶ月の臨床発見例が著明に減少していた。
- 25～36ヶ月を除いて、各月齢での死亡率は減少傾向にあった。

出生年度別に検討した。

HPLCが導入されたのは1988年で、91年にほぼ全国的に定着した。

出生年度別に検討すべきである。

11. 「マススクリーニング施行世代における本邦1歳代神経芽腫の特徴－欧米との比較検討」

米田 光宏・福澤 正洋

(大阪大学小児成育外科学)

対象：日本小児外科学会登録神経芽腫のうち、以下の条件を満たす2,732症例

1. 6ヶ月マス施行世代（1985年出生以降）
2. 1歳代（12ヶ月以上24ヶ月未満）に臨床発見された
3. 5年後の予後調査が行われている

このうち、臨床発見例は754例で、さらに1才代は142例であった。

結果：

- ・ 生存： 70例 (52%)
  - 腫瘍なし：43例
  - 腫瘍あり：4例
  - 不明：23例
- ・ 死亡： 64例

- 腫瘍死：46例
- 治療関連死：13例
- 2次癌：1例
- 他因死：1例
- 不明：3例

18ヶ月前後での比較

- ・生存（すべて）
  - 12-18ヶ月：36 / 70例 (51%)
  - 18-24ヶ月：34 / 64例 (53%)
- ・生存（INSS4のみ）
  - 12-18ヶ月：11 / 35例 (31%)
  - 18-24ヶ月：15 / 38例 (39%)

海外データとの比較

- ・INSS4症例の割合
  - 本邦：77 / 115 (67%) \* (\* : P < 0.05)
  - German：133 / 410 (32%)
  - COG：296 / 747 (40%)
- ・MYCN増幅例の割合
  - 本邦：49 / 85 (58%) \*
  - German：83 / 410 (20%)
  - COG：224 / 747 (30%)
- ・生存率（INSS4のみの5Y OS）

	12-18M / 18-24M
— 本邦：	31% / 39%
— German：	58% / 40%
— COG：	47% / 27%

まとめ：

1. 小児外科学会登録2,732例のうち、1歳代で臨床的に発見された神経芽腫142例を検討した
2. 67%がINSS4で遠隔転移を有していた
3. NSE、LDHが著明な高値を示す症例が多く、50%の症例がNSE 100ng/ml以上、LDH 1,000 U/L以上を示していた
4. 58%がMYCN増幅を示し、特に18ヶ月以上の症例は67%が増幅症例であった
5. 本邦例においては欧米に比しMYCN増幅症例、INSS4症例が占める割合が有意に高かった。
6. INSS4の生存率を比較すると、本邦の18ヶ月未満症例は最も不良である
7. マスキリーニング休止後に18ヶ月未満で予後の良い症例が増加する可能性があり、今後注意深く観察し、慎重に治療方針を決定する必要がある

Low は、favorable で、High risk が unfavorable。年長児は、その中間を intermediate としている。

Stage I で MYCN が増幅しているものは、数が少ない。

Stage III に favorable と unfavorable が混ざっている。

18ヶ月以降で予後が欧米に比べて良い理由がはっきりしないが、治療の違いの可能性はある。

MYCN増幅の検出法の差異

マスキリーニングでも検出できない症例は当然ある。

12. 「後向き研究のまとめと報告について（討論）」

本邦は、人口ベースのデータが出せていない。

死亡票の使用が可能となれば、ある程度登録率が把握できるので、その結果から登録率の良い地域では結果が出せる可能性がある。

過剰診断例の評価方法について：出生年別に検討し、出生数から算出する。

Favorable と Unfavorable で出すしかない。

Favorable でも臨床で発見される症例がある。

症状あり、無しでまとめる方向性を検討する。

ケベックで2-2.5倍の発生率

バイオロジーからまとめる。

乳児プロトコルの病理診断から検討する

主な施設でのバイオロジーを検討する。

現時点でのある程度のまとめを行うこととした。

腫瘍特性の解析について

13. 「マーカー探索について—経過報告—」

長谷川 朝美・升島 努

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

血清、尿の新規マーカー探索として、その解析法、分析法の進行状況が紹介された。

尿においては、LC/MSによる尿中のカテコラミン分画の測定、さらに精度管理への応用が示された。また、タンデムマスによる定量法の開発も示された。

血清においては、内面逆相カラム—内面陽イオン交換を利用した前処理法によるカテコラミン—斉分析法を示し、さらに、マーカー探索として、

TOF/MS, LC/MS/MSの応用が示された。血清の分析結果が示され、コントロールサンプルではだいたい一定の結果が得られているが、神経芽腫の症例では、一部分が欠落していたり、パターンが全く異なるプロファイルが出るのが示され、これらが疾患特異的かまた、患者の症状や食事摂取量などとの関連による二次的なものかは今後の検討が必要と考えられた。今後、さらに多検体を使用した解析を行うこととした。

- ①コントロールに比べて、患者の血清で消失するという意味は？  
異常蛋白に吸着されて出なくなる可能性あり
- ②ろ紙尿の検討は？  
検討中

14. 「マススクリーニング発見神経芽腫の生物学的特徴」

金子 安比古(埼玉県立がんセンター)

スクリーニング発見症例を3群に分類した。

Probe は、D1Z1とD2Z2

低リスク：1p Trisomy

中間リスク：1p Disomy MYCN 1 copy

高リスク：1p Disomy MYCN Amplified

マススクリーニング発見例：287人

臨床発見例：12ヶ月未満 51人、12ヶ月以上  
113人 乳児が70%

Triploid腫瘍とDiploid腫瘍 進展していくとgenetic eventsが蓄積する

病期が進むとDiploid> Triploid genetic instability  
メチル化のパターンに差があるか？

RAS-CAS-DCRの三つの遺伝子のプロモーター領域にメチル化を検索

RAS1Aだけメチル化している症例がマス発見例にみられた。

- ①17qからみて、diploid腫瘍はgenomic instabilityがおきやすい。
- ②Triploidがdiploidになることは希である。

15. 「マススクリーニング休止後の神経芽腫の予後関連因子発現の変化」

田中 丈夫

(呉医療センター 中国がんセンター)

生後6ヶ月の神経芽細胞腫検査事業休止後の神経芽腫の性状変化をマススクリーニング実施中の非マススクリーニング発見症例と比較した。

2001.1 - 2004.3	非マス	43例	マス例	73例
2004.4 - 2006.9	非マス	32例	マス例	11例

これらの内、6ヶ月未満発症を除外して、非マス発見例を検討した。

INSSの病期分類では大きな差はなかったが、Ha-ras/trk A発現の腫瘍がマス休止後に発見される非マス症例の中の割合が増加し、同様に、組織型もfavorable腫瘍が増加していた。これらから、今後本邦では、欧米の中間リスク群にあたる腫瘍が増加する可能性が示唆された。

- ①マススクリーニングを受けた中に低発現で恩恵を受けた症例がある：10%程度
- ②(-) 症例が増えた理由は？

16. 「SNPsアレイを用いた神経芽腫のゲノムワイドな遺伝子変化探索による予後予測」

柳山 英三

(広島大学自然科学研究支援開発センター)

マススクリーニング発見例 76例

臨床発見例 122例

を用いたGeneChip Human Mapping (100K)による全ゲノム探索を行った。

その結果、

Whole Gain/Loss (W) (n =58)	腫瘍無し生存	56/58
Partial Gain/Loss (P) (n =52)	腫瘍無し生存	32/52
MYCN Amplification (M) (n =39)	腫瘍無し生存	5/39
Silent type (S) (n =49)	腫瘍無し生存	33/49

であった。

W型はスクリーニング発見例に多く低リスクで多くは自然退縮する腫瘍と考えられ、P型は中間リスク、M型は高リスクであった。S型は、詳細に検討した結果、細かな変異を認めるSilent Aと変異がほとんどないSilent Bに分けられそれぞれ、生存率は4/17, 29/32で、リスクが全く異なっ

ていた。S型には、分化する diploid腫瘍と予後不良な腫瘍が含まれていた。

#### 17. 「腫瘍解析のまとめと報告について（討論）」

- ①本邦では、個々の施設では多くの検討を行っているがまとまったデータがない。
- ②症例の多い施設である程度クライテリアを設けて、検討を行うのが最も良い方法と考えられる。
- ③この研究班で設立するバーチャルバンクを利用した研究として位置づけることも必要かもしれない

10月25日

#### 「神経芽細胞腫バンキング設立委員会」

#### 1) 神経芽腫バーチャルバンキング設立の目的と経緯について

背景：生後6ヶ月児の神経芽細胞腫検査事業の  
休止：1985年から全国で施行された生後6ヶ月児を対象とした神経芽細胞腫検査事業（マスキング検査：以下、マス）は過剰診断と死亡率の有意な低下のエビデンスが明らかでなかったため、以下の3項目についての対応をできるだけ速やかに行うことを条件に、一旦休止となった（神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会報告書、平成15年7月）。

- ①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握について

過去の登録例の洗い出し、死亡個票との照合  
過去症例の中央病理診断：約1,100例

- ②神経芽細胞腫マスキングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価：  
18ヶ月マスキング
- ③神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立：

→ 腫瘍バンキング：過去の神経芽腫症例の検討で、臨床経過・病理・予後が既にならなくなった症例のうち、保存されている検体についてのバンキング

過去症例の中央病理診断へのご協力

1991年以降に10例以上の神経芽腫の治療例

のある34施設に依頼

このうち、標本を送付して頂いた施設24施設

これらの施設に、こうしたバーチャルな腫瘍バンキングへの協力と参加を依頼

同意して参加する 6施設

約320例

同意するが、供与できるサンプルを保存していない 7施設

同意できない 2施設

#### 2) バーチャル腫瘍バンクの設立の骨子

- ①バーチャル腫瘍バンクは従来の神経芽腫マスキング事業で得られた腫瘍サンプルの国内、国外での共同使用を管理する。
- ②このバンクは、個人の権利とプライバシーを保護するガイドラインに正確に従った形で構築される。
- ③バーチャルな腫瘍バンクに関するデータベースは、生物学的データの解析を容易にするために臨床のデータベースに連結可能とする。
- ④バーチャルな腫瘍バンクは様々な保管腫瘍の量、部位、収集と保管状況、質的グレードの情報を保管する。腫瘍は収集した施設にて全て保管され、研究のために交換する方法、中央の研究（マイクロアレイや腫瘍アレイなど）に提供する方法を確立し、学術審査委員会によって承認され、さらに全ての参加会員によって合意のもとに施行する。

#### 3) 神経芽腫バーチャルバンキングの運営方法

- ①症例の登録、管理

連結不可能匿名化 施設でコード表を作成し、これに基づいて管理研究者は、コード以外の情報を得ることはできない。

当面は、匿名化番号を記載する事務局が必要である。

ひろしま癌治療開発推進機構にお願いすることとする。

研究審査、倫理審査についても機構の委員会での審査をお願いする。

現在の臨床データ、病理所見、さらに患者の治療、転記を記載したデータにコードを入れて、個人情報情報を廃棄したリストを作成する。

データセンターはコードから、このコードにあるデータのみを研究者に供与する。

②腫瘍検体の管理

参加施設は、外部にはコードのみで提供する。

サンプルによって、残存量に差があるので、それらの情報を提供していただく。

各施設の倫理審査：ほとんどの症例が2000年以前（A群症例）であり、連結不可能匿名化ではほぼ解決できる。

③輸送、管理にかかる経費（容器、人件費）

研究費獲得

受益者負担

4) 神経芽腫バーチャルバンキングの研究審査等について

①学術審査委員会は生物学的検体の使用申請を評価するガイドラインを作成する。委員会のメンバーは、また、生物学的検体使用に関わる研究者からの申請書の評価に関する評価委員とする。申請形式は、申請された研究の大きさに基づいた段階的な評価機構で構築されるべきである。

②マイクロアレイのデータを如何に集積し、解析し、利用するか規定を設立する。重要なのは、マイクロアレイのデータを他の一般的なデータと比較して普遍的なものとして利用可能とすることである。マイクロアレイのデータを（ウェブなどを利用した）共有するデータとする計画と、印刷物としてこのマイクロアレイのデータを使用することのルール作りを行うことである。

研究審査委員会の立ち上げ

サンプルを供与して頂ける7施設から代表者を1名ずつと病理医1名 倫理審査は、ひろしま癌治療開発推進機構に当面は委託する。

5) 保存検体の登録法

検体の種類と残量を登録する。

①凍結腫瘍検体

1. 原発巣
2. 転移巣
3. 再発巣

4. 治療後切除標本

- ②凍結切片
- ③抽出核酸
- ④抽出蛋白
- ⑤血清
- ⑥尿
- ⑦初代培養細胞
- ⑧カルノア固定細胞
- ⑨樹立細胞株
- ⑩他

これらを明記したリストを参加施設に依頼し記載されたものを事務局が管理する。

6) 保存検体の使用規定について

登録された検体に関しては、それを使用する際には、研究計画をあらかじめ審査委員会に提出し、審査後に必要サンプルを各施設から供与していただくこととする。さらに、外部審査委員を嶋田先生、秦先生にお願いする。

学術審査委員会規定（案）

1. 委員は、原則として検体を供与している施設から1名とし、10名以内とする。参加施設が10名を越えるときは、供与検体数、地域性から、毎年委員の見直しを行う。
2. 検体の登録法を定める（別紙1）
3. 研究申請について定める（別紙2）
4. 検体の審査手順を定める。その際、概ね下記の3群に分類し、それぞれに適した審査を行う。
  - 1) 制限以下の検体で大量に保存されている検体（中央に保存）を用いる研究は全体会議の承認なしに迅速に許可可能とする。（たとえば、10g以上の腫瘍にかぎり20検体以下の研究）。これらの申請は、審査委員長と1-2名の審査委員の許可で可能とする。
  - 2) 20-100検体を用いる研究申請は、全体の正式な学術審査委員会の許可を要す。
  - 3) 100検体以上あるいは、希少なサンプルを5検体以上使用する研究は、学術審査委員会、外部顧問、参加施設の代表者の合意を必要とする。

ただし、検体には数的、量的に限りがあ  
ること、遅れて提出された研究では内容が重複  
した研究の優先順位は下がる。

また、同時期に提出された研究に関し  
ては、検体を供与している施設に優先権を認め  
る。

5. マイクロアレイのデータに関する管理と運営  
に関して別に定める。

## IV. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

## 神経芽腫患者の予後に関する統計解析

分担研究者 大瀧 慈 広島大学原爆放射線医科学研究所 教授

### 研究要旨

本研究の目的は、神経芽細胞腫について、初診時の情報に基づき高い精度の予後評価を行うことにより、過剰医療の回避および治療効果の向上を目指すことである。1985年～1997年に登録された症例について、3群に分けた。登録年別別に3群に層別化し求めた発見経路別・診断時年齢別・病期（INSS）別度数を求め、カプラン・マイヤー法による生存曲線を求めた。さらに、マス・スクリーニング非受験症例を対象を限局して、MYCNの発現状況や病理分類（SHIMADAコード）を説明変数として加えたロジスティック回帰分析を行った。その結果、予後予測因子として、病理所見（SHIMADA\_UF）が強い説明寄与を持つこと、治療開始年齢（生後10ヶ月での上昇）による寄与はそれと独立な内容を持っている可能性が高いこと、病期に関しては早期（INSS=Stage I）の症例において死亡危険度が著しく低いことが分かった。なお、「MYCN増幅」や「INSS」は、病理所見（SHIMADA\_UF）の情報を用いた場合には、その予後説明寄与が大きく低下することが分かった。

### Summary

The purpose of this study is to aim at excessively medical evasion and improvement of curative effect by evaluating convalescence of high precision based on information at the first medical examination about Neuroblastoma. We classified the cases those had been registered for 1985 to 1997 into three chronological groups, and obtained the frequency tables by discovery course by age of treatment start by stage of a disease (INSS), and plotted several empirical survival curves using Kaplan-Meier method. We also performed multivariate analyses based on logistic regression with MYCN gene expression status and pathological classification (SHIMADA 's index) as additional explanatory variables. As a result, a remarkable, low thing shared pathology views having strong explanation contribution as a convalescence prognostic factor; the contribution by treatment start age (a sharp increase in after birth ten months) in an early stage of the disease has an significant independent effect. In addition, the MYCN amplification and the stage of disease (INSS) deteriorate greatly when they used information of pathological views (SHIMADA's index).

### A. 研究目的

本研究の目的は、神経芽細胞腫について、初診時の情報に基づき高い精度の予後評価を行うことにより、過剰医療の回避および治療効果の向上を目指すことである。

### B. 層別単変量解析の方法と結果

#### B1. 解析対象

1985年～1999年の期間中に日本小児外科学会悪

性腫瘍登録された症例を対象とする。この症例の中には、神経芽細胞腫の早期発見による治療成績の向上を目的として1980年頃から開始された生後6ヶ月児を対象とする神経芽細胞腫検査事業（神経芽細胞腫マス・スクリーニング、以下MSと略す。1985年より全国的に神経芽細胞腫検査事業として展開）を通じて発見されたものが多く含まれている。その発見経路別・登録年別症例の度数を表1に、病期（INSS）別年別登録症例の度数を表2に、さらに、

表1. 発見経路 (MS 陽性、MS 陰性、MS 非受験) 別登録年別神経芽細胞腫症例度数

登録年	MS 陽性	MS 陰性	その他	計
1985	47	3	118	168
1986	66	6	94	166
1987	79	11	62	152
1988	112	24	96	232
1989	122	30	66	218
1990	158	18	45	221
1991	161	39	51	251
1992	150	45	52	247
1993	188	32	32	252
1994	190	30	27	247
1995	187	19	36	242
1996	190	16	20	226
1997	190	21	14	225
1998	67	19	22	108
1999	29	3	9	41
計	1,936	316	744	2,996

表2. 病期 (INSS) 別登録年別神経芽細胞腫症例度数

登録年	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	不明	計
1985	31	0	0	1	67	6	63	168
1986	31	0	1	1	51	12	70	166
1987	46	0	1	1	34	13	57	152
1988	60	0	1	0	74	7	90	232
1989	71	0	3	0	46	11	87	218
1990	67	0	8	3	39	13	91	221
1991	76	3	16	8	56	27	65	251
1992	79	9	9	9	54	16	71	247
1993	99	10	12	15	41	14	61	252
1994	64	8	22	13	36	21	83	247
1995	80	10	48	9	38	21	36	242
1996	93	17	40	11	24	14	27	226
1997	88	15	44	14	25	11	28	225
1998	56	2	11	5	17	4	13	108
1999	16	3	4	1	7	2	8	41
計	957	77	220	91	609	192	850	2,996

治療開始時年齢が6ヶ月～8ヶ月であった症例の病期登録年別度数を表3に示す。

これらの表1と表2により、登録年が1998年と1999年である症例の度数が、極端に少ないことが分かる。さらに、治療開始時点の年齢が6ヶ月～8ヶ月に限定した場合にもこれら両年における症例頻度は1985年～1997年までの傾向から不連続的に低下している。そのうち、病期がIII,IV, IVS症例だけに

表3. 年齢6ヶ月～8ヶ月で診断・登録された神経芽細胞腫病期群別登録年別症例度数

登録年	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	不明	計
1985	13	0	0	0	7	4	19	43
1986	11	0	1	0	5	7	29	53
1987	25	0	1	0	4	9	34	73
1988	26	0	1	0	10	1	51	89
1989	27	0	1	0	7	4	43	82
1990	43	0	3	2	12	7	63	130
1991	46	3	11	4	9	16	48	137
1992	42	3	4	2	6	7	40	104
1993	64	5	5	7	9	9	46	145
1994	39	4	14	5	7	14	61	144
1995	48	6	28	1	9	12	25	129
1996	47	9	23	4	4	11	16	114
1997	47	7	20	8	6	6	19	113
1998	19	1	5	0	3	1	2	31
1999	8	2	1	0	2	0	1	18
計	505	40	118	33	100	108	501	1,405

限って度数をみても50%以下低下しており、進行度の高い症例の度数

とその年の出生数との比からも、この両年では、それまでの年に較べて1/5以下と極端な低値を示している。治療開始時年齢が6ヶ月～8ヶ月での進行度の高い神経芽腫瘍の症例の度数におけるこのような不連続的変動は、本質的な罹患危険度の年変化を反映するものとは考え難く、本システムでの登録率の変動によるものと思われる。

すなわち、1998年と1999年における症例の登録率は、1985年～1997年の期間の場合と較べて、1/2以下に低下しているものとの解釈が妥当と思われる。さらに、これらの両年における進行度の高い (INSSがIII,IVおよびIVS) 症例の相対割合も低下しており、進行度の低い症例に偏って登録されていることが想像される。よって、本研究では、1985年～1997年の期間に登録された症例のみに限定し、かつ、絶対的な罹患頻度については検討することを避け、治療開始時点での年齢やその他の予後因子を基に対象症例における致死危険度を評価することを目的とした。

## B 2. 予後因子データに関するクロス集計

1985年～1997年に登録され、治療開始年齢の情報をもつ全症例について、登録年に関して、1985

表 4. 年別出生児数と年齢が6ヶ月～8ヶ月で診断された神経芽細胞腫病期群別症例度数

登録年	出生数 (千人) (A)	I, II (B)	III, IV, IV S (C)	(C) / (A) * 100
1985	1,452	13	11	0.76
1986	1,397	12	12	0.86
1987	1,372	26	13	0.95
1988	1,323	27	11	0.83
1989	1,270	28	11	0.87
1990	1,241	46	21	1.69
1991	1,224	60	29	2.37
1992	1,228	49	15	1.22
1993	1,205	74	25	2.07
1994	1,229	57	26	2.12
1995	1,222	82	22	1.8
1996	1,203	79	19	1.58
1997	1,209	74	20	1.65
1998	1,215	25	4	0.33
1999	1,197	11	2	0.17
計	18,987	663	241	1.27

年～1989年群、1990年～1994年群、1995年～1997年群の3群に分けた。その登録年群別に求めた発見経路別・病期 (INSS) 別・診断時年齢別の神経芽細胞腫症例の度数を附表に示す。

### B 3. カプラン・マイヤー法による経験的生存曲線

腫瘍死、腫瘍関連死のみを最終事象として、登録年群別の初診時を起点とする経験的生存曲線をカプラン・マイヤー法により求めた。なお、観察終了時点で「無病」や「無病生存」の場合、神経芽腫は完治したものと見なし、その時点での「観察打ち切り」ではなく、観察終了時点が120ヶ月未満でも追跡期間の長さを120ヶ月とした。なお、「他因死」の場合は、「観察打ち切り」扱いとした。

#### [全症例・登録年群別]

まず、各登録年群別に属する全ての症例を対象として、カプラン・マイヤー生存曲線を求めてみた。その結果を図1に示す。

図1より、全ての群において生存率はほぼ60ヶ月で下げ止まりになっており、ほとんど全ての症例において、治療開始時点から5年以内に（神経芽細胞腫に関連した）生死の転帰が決定することが分かる。また、前期登録群では、5年生存率が77%程度、中期登録群では同88%、さらに後期登録群では同93%と、年次とともに大幅に生存率が向上している

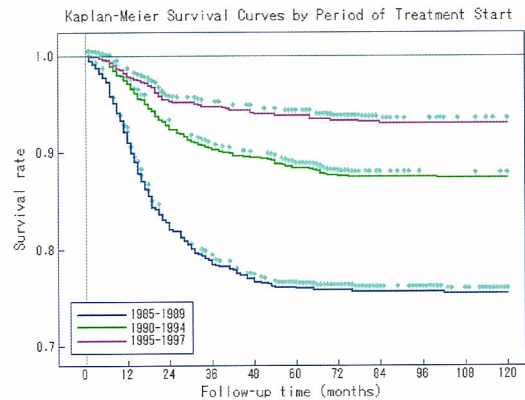


図 1. 神経細胞腫症例の登録年群別 (前期登録群、中期登録、後期登録群) 生存曲線

ことが分かった。これらの生存率の改善について、治療開始時での予後因子との関連性を検討するために、以下、幾つかの方法で症例対象を絞って、カプラン・マイヤー生存曲線を求めた。

#### [MS非受験症例・登録年群別]

MS非受験により診断された神経芽細胞腫症例での登録年群別生存曲線を求めた。

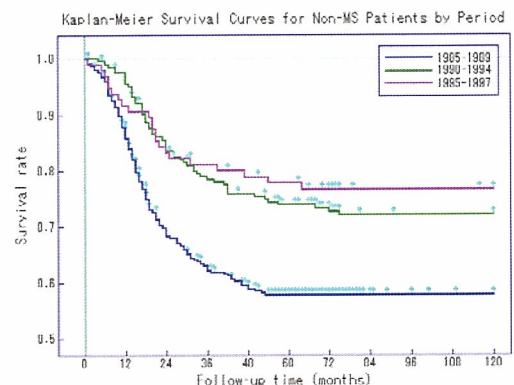


図 2. MS 非受験により診断された神経細胞腫症例の登録年群別 (前期登録群、中期登録、後期登録群) 生存曲線

図2より、前期登録群では、5年生存率が58%程度、中期登録群では同74%、さらに後期登録群では同78%と、前期群に較べて中期群と後期群で15%～20%の大きな向上が認められたが、中期群と後期群の差は微小であることが分かった。なお、全症例対象の場合と較べると、全ての登録年群において、MS受験群での生存率は相対的に低いことが分かる。換言すれば、後期での生存率の改善はMS非受験群では受験群 (後で説明) に較べて小さい。

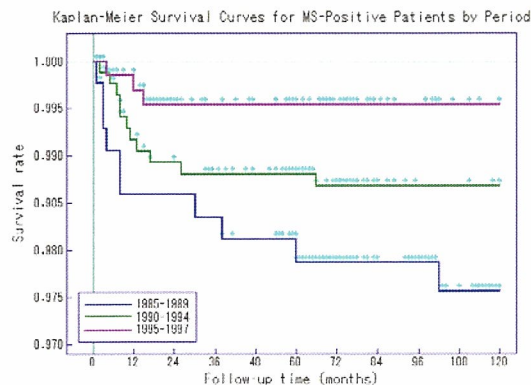


図3. MS陽性神経細胞腫症例の登録年群別生存曲線

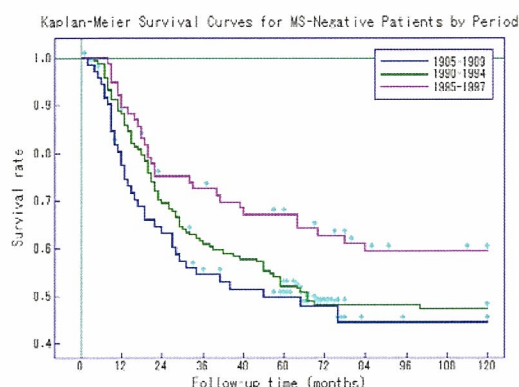


図4. MS陰性神経細胞腫症例の登録年群別生存曲線

[MS受験症例・登録年群別]

MSにより診断された神経芽細胞腫症例に関する登録年群別生存曲線を求めた。その結果を、MS陽性症例に関する図3と、MS陰性症例に関する図4に示す。

図3より、MS陽性症例の前期登録群では、5年生存率が98%程度、中期登録群では同98.8%、さらに後期登録群では同99.6%と、前期群に比べて中期群と後期群で0.5%～1.6%の向上が認められた。一方、図4より、MS陰性症例の前期登録群では、5年生存率が50%程度（78ヶ月時点ではさらに46%程度に低下）、中期登録群では同53%程度（72ヶ月時点ではさらに50%程度に低下）、後期登録群では同67%程度（84ヶ月時点では60%程度に低下）、前期群MS非受験症例に比べても生存率は低い水準にあり、かつより長期にわたり低下し続ける傾向が観られた。なお、前期群と中期群の生存曲線の違いは微小であったが、後期群では、治療開始時からの経過時間が84ヶ月の時点で10%以上の向上が認められた。

MS陽性症例での生存率は、MS陰性症例やMS非受験症例に較べると、全ての登録年群において、顕著に高いことが分かった。また、MS陰性症例における予後がMS非受験症例よりも平均的にはより悪いことが示唆されたが、このような解析だけでは、生存率の向上に関する本質的要因は明らかにできない。各症例における治療開始時点での各種予後要因の違いについてそれらの寄与を調整した上で、評価する必要がある。

予後評価において発見経路よりさらに本質的な意味を持つと思われる進行度について調整した場合の、登録年群別の生存曲線を求めた。図5は、治療開始時点での病期が高い進行度（INSSがIV）である症例を抽出し、その群における登録年群別の生存曲線を求めた。参考のために、その中で遺伝子MYCNの高度異常発現の存在が認められた症例をさらに抽出して、個別の生存曲線も求めた。

図5より、高進行度の症例（INSS=IV）に限定した場合、前期登録群では、5年生存率が40%程度、中期登録群では同50%、さらに後期登録群では同60%と、年次とともにほぼ10%ずつ生存率が向上していることが分かった。しかし、遺伝子MYCNの高度異常発現が検出された症例に限定すると、治療開始後36ヶ月寄りまではかなりの向上は在るように見えるが、同60ヶ月時点での5年生存率では、意味のある差は認められなかった。診断時においてMYCNの高度異常発現が検出される症例では、致死率の低下をもたらすような有効な治療法が確立されていないのではなかろうか。神経芽細胞腫の予後を規定していると思われる重要な要因は、他にも在りうるものと考えられるが、それらを組み合わせて

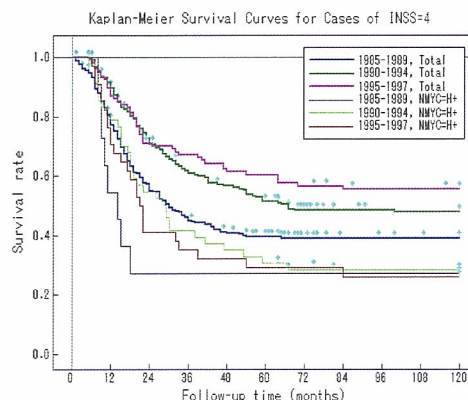


図5. 高進行度神経芽細胞腫（病期：INSS=IV）症例の登録年群別生存曲線