

詳細な解析を行う必要があり、更なる層別化だけでなく、多変量解析の適用が必須と考えられる。

C. 多変量解析（ロジスティック重回帰分析）

神経芽細胞腫関連による死亡の有無を目的変数、治療開始時（診断時）における各種予後因子を説明変とする線形のロジスティック重回帰分析を行い、予後因子の評価を行った。

C 1. 解析対象

1985年～1997年の期間に登録されたMS非受験症例、最大744症例を対象とした。一部予後因子情報を持たない（欠測や非該当）症例については、その都度、解析対象から除外した。

C 2. ロジスティック重回帰モデル

[目的変数]

神経芽細胞腫により治療開始後60ヶ月（5年）以内に腫瘍死または腫瘍関連死となった症例を「陽性反応」、その他を「陰性反応」として目的変数を構成した。その妥当性は、B2で行ったカプラン・マイヤー法による生存曲線が治療開始後60ヶ月の時点で、どの群においても（MS陰性群については若干例外的な傾向もあるが）ほぼ下げ止まっている（死亡のハザードがほぼ0になっている）こと、また、それまでにはほとんど打ち切り症例がないことによる。

すなわち、これまでに治療・観察された神経芽細胞腫症例の予後に関しては、「60ヶ月以内の死亡が起こるか否か」によりその良悪を規定することで十分であると思われる。言い換えれば、生存時間の計量的な長短には、大きな実質的意味は無いものと解釈しうる。

[説明変数]

性別は、男児の場合1、女児の場合0となるようにダミー変数変換を行い

$$SEX_Maled = I_{Male}(SEX),$$

とした。同様にして、初診時での病期（国際分類：INSS）については、

$$INSS1d = I_1(INSS),$$

$$INSS2Ad = I_{IIA}(INSS),$$

$$INSS2Bd = I_{IIB}(INSS),$$

$$INSS3d = I_{III}(INSS),$$

$$INSS4d = I_{IV}(INSS),$$

$$INSS4d = I_{IVS}(INSS),$$

とした。同様にして、初診時での病期（国際分類：INSS）については、

$$MYCN_Hd = I_{増幅有}(MYCN),$$

生化学的検査所見については、それぞれの増幅の有無に関するダミー変数を作成し、

$$VMA_Hd,$$

$$HVA_Hd,$$

$$NSE_Hd,$$

$$LDH_Hd,$$

$$FERRITIN_Hd,$$

とした。同様にして、病理的所見に基づく悪性度（島田分類：SHIMADA_UF）についても(1,0)のダミー変数による数量化を行った。また、診断時年齢AGEは、tヶ月以上の場合1、その他の場合0となるような包含関係を伴うダミー変数による変換 $J_t(age)$ を用いて、23個の変数

$$AGE1s = J_1(age),$$

…,

$$AGE20s = J_{20}(age),$$

$$AGE24s = J_{24}(age),$$

$$AGE36s = J_{36}(age),$$

$$AGE48s = J_{48}(age),$$

を生成した。同様に、登録年期の新旧の効果についても包含関係を伴うダミー変数により数量化して対処した。すなわち、登録年をREGYRTと記すとき、各症例における前期登録群、中期登録群、後期登録群の識別については、2つのダミー変数、

$$REGYRIIs = J_{1990}(REGYT),$$

$$REGYRIIs = J_{1995}(REGYT)$$

により表現した。その結果、各期登録群は(0,0), (0,1) および (1,1) により表記されることになる。その他、初診時の各種予後因子を用いて、線形ロジスティック重回帰分析を実行した。

なお、説明変数の選択に際して、原則的には「変数減少法」を適用し、一部の解析においてはそれに「変数増加法」を組み合わせ、1標本（症例）当たりのAIC値を参考に最適回帰モデルの探索を行った。

C2. ロジスティック重回帰分析の結果

[登録年期・性別・治療開始年齢]

まず、MS非受験症例を対象にして、登録年期、性別、治療開始年齢（基本的患者特性）による重回帰分析を行った。その結果を、表5に示す。上段には、全ての治療開始年齢のダミー変数を用いたモデルによる場合、下段には、1症例当たりのAIC基準を用いて最適化されたモデルによる場合の結果を示す。登録年期の効果としては、*REGYRLS*のみが有意に低い値になっており、前期（1985年～1989年）から中期（1990年～1994年）にかけて、MS非受験の神経芽細胞腫患者の死亡危険度が大きく低下したことが示されている。また、性別に関しては、男児の方が女児に比べて有意に死亡危険度が高いことが分かった（オッズ比=1.41, $p=0.0389$ ）。また、治療開始時の影響に関しては、*AGE10s*のみが有意であり、生後9ヶ月と10ヶ月の間で死亡危険度が大きく上昇していることが分かった。（オッズ比=6.86, $p=0.00001$ ）

[登録年期・性別・治療開始年齢・病期]

次に、説明変数として、基本的患者特性に病期（INSS）を新たに加えた解析を行い、1症例当たりのAIC値によるモデル選択を実行した。その結果を表6に示す。その解析結果によると、病期に関しては *INSS1d* (INSS=I) がとても低い死亡危険度を持っていること ($p<0.00001$)、(INSS=IV) ではIIA, IIB, III, IVSらに比べて、オッズ比で約2.5倍の高い死亡危険度にあること ($p=0.0165$) が分かった。また、病期変数のモデルへの追加により男女差の有意性は消失したが、登録年期や治療開始年齢については、大きな変動は生じなかった。

[登録年期・性別・治療開始年齢・病期・生化学的検査所見]

次に、初診時での生化学的検査所見である *VMA_Hd*、*HVA_Hd*、*NSE_Hd*、*LDH_Hd* および *FERRITIN_Hd* を説明変数として加えて、分析を行った。表7にその結果を示す。生化学的検査所見に関して、*INSS4d* 特に大きな寄与を持つものは得られなかったが、他の説明変数の寄与を減少させるような影響が得られた。特に、の有意性は消失したことが注目される。これは、病期の進行とともに、

生化学検査所見が並行して変動する傾向があることによるものと思われる、予後予測の観点からは、病期と生化学検査所見を同時に組み合わせることの意義はあまり期待できないのかもしれない。

[登録年期・性別・治療開始年齢・病期・MYCNの高値異常発現の有無]

説明変数として、基本的患者特性、病期（INSS）に遺伝子 *MYCN* の高値異常発現の有無 *MYCN_Hd* を加えた解析を行い、1症例当たりのAIC値によるモデル選択を実行した。その結果を表8に示す。それによると、*MYCN* の高値異常発現が存在する場合は死亡危険度が高くなること（オッズ比=6.1, $p=0.001$ ）、病期に関しては *INSS1d* (INSS=I) が低い死亡危険度を持つこと（ただし、 $p=0.052$ ）であり、統計的有意性は消失している）、*INSS4d* (INSS=IV) は説明寄与が消失すること、治療開始年齢については、生後10ヶ月と18ヶ月で上昇している（それぞれ、オッズ比=46.7, $p=0.051$; オッズ比=5.5, $p=0.026$ ）ことが注目される。なお、このモデルでは登録年期や性別については、説明力寄与は不明確になっている。

[登録年期・性別・治療開始年齢・病期・MYCNの高値異常発現の有無・病理所見]

説明変数として、基本的患者特性、病期（INSS）、*MYCN_Hd* に病理所見（島田分類によるFavorable/Unfavorable）をダミー変数化した *SHIMADA_UF* を加えた解析を行い、1症例当たりのAIC値によるモデル選択を実行した。その結果を表9に示す。それによると、*SHIMADA_UF* 自身が統計的に有意な説明寄与を持つこと（オッズ比=5.9, $p=0.04$ ）、*MYCN_Hd* 寄与が大きく減少し、統計的にも有意性が無くなること（オッズ比=2.0, $p=0.395$ ）、その一方、治療開始年齢が生後10ヶ月で大きく上昇すること（オッズ比=15.0, $p=0.0078$ ）、登録年が1985年～1989年の期間に比べて1990年～1994年でかなり減少していること（オッズ比=0.049, $p=0.014$ ）、病期に関しては *INSS1d* (INSS=I) がとても低い死亡危険度を持つこと（オッズ比=0.004, $p=0.045$ ）、*INSS4d* (INSS=IV) は説明寄与が大きく減少し統計的有意性も消失すること（オッズ比=0.366, $p=0.30$ ）

が分かった。

D. 結論

神経芽細胞腫の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=1) 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増幅の有」や「INSS=IV」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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ro-Ting Lin, Ken Takahashi, Antti Karjalainen, Tsutomu Hoshuyama, Donald Wilson, Takashi Kameda, Chang-Chuan Chan, Chi-Pang Wen, Sugio Furuya, Toshiaki Higashi, Lung-Chang Chien and Megu Ohtaki. Ecological relation between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: a global analysis. *The Lancet*, 369: 844-849, 2007.
- 2) 大瀧 慈 発がんの数理モデル. 数学セミナー, 46 (2): 33-39, 2007.
- 3) Li-Xing Zhu, Megu Ohtaki, Yingxing Li: On hybrid methods of Inverse Regression-Based Algorithms, *Computational Statistics and Data Analysis*, 51: 2621-2635, 2007.
- 4) 檜山英三, 家原知子, 米田光宏, 鬼武美幸, 山岡裕明, 澤田 淳, 中山雅弘, 杉本徹, 林富, 福澤正洋, 升島 努, 赤澤宏平, 大瀧 慈. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングで得られたエビデンスと今後. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 16 (1): 39-47, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の出願状況

- 1) NEC, 広島大, JBIC: 順序カテゴリーデータに対する解析手法, 解析システム及び解析プログラム, 特願2004-202712 (2004/7/9出願).
- 2) NEC, 広島大, JBIC: 解析エンジン交換型解析支援システム, プログラム, 及び記録媒体, 特願2004-229532 (2004/8/5出願).
- 3) NEC, 広島大, JBIC: 複数サンプルの遺伝子発現データに関する解析方法, システム及び記録媒体, 特願2005-99284 (2005/3/30出願).

表5. MS非受験群における腫瘍死危険度に関するロジスティック重回帰分析 (登録年・性別・治療開始年齢・INSS)

[治療開始時年齢に関する全変数を用いた解析の結果]

variable	logODDsR	s.e.	t	p
1) REGYR11s	-.557	.203	-2.75	.00598
2) REGYR111s	.353	.310	1.14	.25481
3) SEX_Maled	.278	.173	1.60	.10911
4) AGE1s	-.519	.636	-.82	.41477
5) AGE2s	.178	.719	.25	.80410
6) AGE3s	.293	.732	.40	.68903
7) AGE4s	-1.494	1.12	-1.33	.18326
8) AGE5s	-.170	1.41	-.12	.90369
9) AGE6s	1.813	1.14	1.59	.11208
10) AGE7s	-.865	1.17	-.74	.45969
11) AGE8s	.728	1.30	.56	.57450
12) AGE9s	-1.693	2.27	-.75	.45531
13) AGE10s	3.626	2.22	1.63	.10214
14) AGE11s	-3.291	2.06	-1.60	.11055
15) AGE12s	2.890	2.13	1.36	.17457
16) AGE13s	.151	1.13	.13	.89395
17) AGE14s	-1.038	1.13	-.92	.35786
18) AGE15s	1.419	1.11	1.28	.20001
19) AGE16s	-1.483	1.11	-1.33	.18251
20) AGE17s	-.164	1.16	-.14	.88822
21) AGE18s	1.925	1.38	1.39	.16436
22) AGE19s	-.272	1.64	-.17	.86874
23) AGE20s	-3.311	2.16	-1.53	.12502
24) AGE21s	3.572	1.97	1.81	.07005
25) AGE22s	-.972	1.06	-.92	.35980
26) AGE23s	1.510	1.24	1.22	.22320
27) AGE24s	-1.621	1.10	-1.47	.14079
28) AGE30s	1.311	.567	2.31	.02082
29) AGE36s	-.775	.493	-1.57	.11595
30) AGE48s	-.672	.261	-2.57	.01004

AIC = 873.62
 AICIND = 1.17422
 Total effective Sample Size = 744
 Number of fatal cases = 261
 Number of non-fatal cases = 483

[最適化されたモデルによる解析結果]

variable	logODDsR	s.e.	t	p
1) REGYR11s	-.562	.195	-2.88	.00398
2) REGYR111s	.284	.302	.94	.34559
3) SEX_Maled	.342	.166	2.05	.03989
4) AGE4s	-.567	.423	-1.34	.18018
5) AGE10s	1.926	.442	4.35	.00001
6) AGE18s	1.144	.873	1.31	.18997
7) AGE20s	-.961	.836	-1.15	.25014

AIC = 873.53
 AICIND = 1.17410
 Total effective Sample Size = 744
 Number of fatal cases = 261
 Number of non-fatal cases = 483

表6. MS非受験群における腫瘍死危険度に関するロジスティック重回帰分析
(登録年・性別・治療開始年齢・INSS)

[INSSを追加して最適化した解析結果]

variable	logODDsR	s.e.	t	p
1) REGYRIIs	-.648	.267	-2.43	.01515
2) REGYRIIs	.296	.365	.81	.41697
3) SEX_Maled	.280	.231	1.21	.22459
4) AGE4s	-1.559	.782	-1.99	.04624
5) AGE6s	1.418	.889	1.60	.11066
6) AGE10s	2.734	1.17	2.34	.01931
7) AGE11s	-1.682	1.12	-1.50	.13454
8) AGE18s	.478	.442	1.08	.27907
9) INSS1d	-3.900	.780	-5.00	.00000
10) INSS4d	.905	.378	2.40	.01649

AIC = 483.23
AICIND = .85678
Total effective Sample Size = 564
Number of fatal cases = 204
Number of non-fatal cases = 360

ESTIMATED ODDS RATIO AND 95% C. I.

1) REGYRIIs	.523	[.310, .882]
2) REGYRIIs	1.345	[.658, 2.751]
3) SEX_Maled	1.324	[.842, 2.082]
4) AGE4s	.210	[.045, .974]
5) AGE6s	4.128	[.723, 23.567]
6) AGE10s	15.395	[1.558, 152.112]
7) AGE11s	.186	[.021, 1.684]
8) AGE18s	1.613	[.679, 3.832]
9) INSS1d	.020	[.004, .093]
10) INSS4d	2.473	[1.180, 5.183]

表7. MS非受験群における腫瘍死危険度に関するロジスティック重回帰分析（登録年・性別・治療開始年齢・INSS・生化学）

[生化学検査値を追加して最適化した解析結果]

variable	logODDsR	s.e.	t	p
1) REGYRIIs	-.584	.428	-1.37	.17177
2) REGYRIIs	.669	.480	1.39	.16344
3) SEX_Maled	.134	.364	.37	.71270
4) AGE4s	-2.625	2.42	-1.08	.27807
5) AGE6s	2.453	2.49	.99	.32399
6) AGE10s	2.556	1.43	1.79	.07344
7) AGE11s	-.931	1.32	-.70	.48178
8) AGE18s	.769	.712	1.08	.28021
9) VMA_Hd	-.097	.585	-.17	.86783
10) HVA_Hd	-.888	.620	-1.43	.15184
11) NSE_Hd	-.255	.865	-.29	.76823
12) LDH_Hd	.479	.600	.80	.42421
13) FERRIT_Hd	.357	.402	.89	.37480
14) INSS1d	-5.797	2.34	-2.48	.01307
15) INSS4d	.702	.555	1.27	.20580

AIC = 227.07
AICIND = .84727
Total effective Sample Size = 268
Number of fatal cases = 97
Number of non-fatal cases = 171

ESTIMATED ODDS RATIO AND 95% C. I.

1) REGYRIIs	.558	[.241, 1.289]
2) REGYRIIs	1.953	[.762, 5.007]
3) SEX_Maled	1.143	[.560, 2.332]
4) AGE4s	.072	[.001, 8.319]
5) AGE6s	11.622	[.089, 1521.321]
6) AGE10s	12.882	[.785, 211.517]
7) AGE11s	.394	[.029, 5.275]
8) AGE18s	2.157	[.534, 8.704]
9) VMA_Hd	1.102	[.350, 3.473]
10) HVA_Hd	.411	[.122, 1.386]
11) NSE_Hd	.775	[.142, 4.220]
12) LDH_Hd	1.615	[.498, 5.234]
13) FERRIT_Hd	1.429	[.649, 3.146]
14) INSS1d	.003	[.000, .296]
15) INSS4d	2.019	[.680, 5.994]

表8. MS非受験群における腫瘍死危険度に関するロジスティック重回帰分析（登録年・性別・治療開始年齢・INSS・MYCN）

[MYCN過剰発現の有無を追加し最適化した解析結果]

variable	s	plain	s.e.	t	p
0) CONSTANT		-2.12			
1) REGYRIIs		-.576	.604	-.95	.34030
2) REGYRIIs		.474	.467	1.02	.30973
3) AGE4s		-2.550	2.23	-1.14	.25273
4) AGE6s		2.551	2.29	1.11	.26597
5) AGE10s		3.844	1.97	1.95	.05062
6) AGE11s		-3.045	1.91	-1.59	.11174
7) AGE18s		1.711	.770	2.22	.02628
8) NMYC_Hd		1.804	.551	3.28	.00106
9) INSS1d		-5.077	2.61	-1.95	.05158

AIC = 164.27
AICIND = .75010
Total effective Sample Size = 219
Number of fatal cases = 64
Number of non-fatal cases = 155

ESTIMATED ODDS RATIO AND 95% C. I.

1) REGYRIIs	.562	[.172, 1.837]
2) REGYRIIs	1.606	[.644, 4.008]
3) AGE4s	.078	[.001, 6.172]
4) AGE6s	12.826	[.143, 1149.511]
5) AGE10s	46.728	[.990, 2206.356]
6) AGE11s	.548	[.001, 2.029]
7) AGE18s	5.532	[1.224, 25.013]
8) NMYC_Hd	6.077	[2.064, 17.890]
9) INSS1d	.006	[.000, 1.036]

表9. MS非受験群における腫瘍死危険度に関するロジスティック重回帰分析（登録年・性別・治療開始年齢・INSS・MYCN・SHIMADA分類（U/F））

[SHIMADA分類コード（Favorable/UnFavorable）を追加し部分的に最適化した解析結果]

variable	logODDsR	s.e.	t	p
1) REGYRIIs	-3.014	1.22	-2.47	.01360
2) REGYRIIs	1.085	.856	1.27	.20467
3) AGE10s	2.706	1.02	2.66	.00782
4) SHIMADA_UF	1.776	.865	2.05	.03992
5) NMYC_Hd	.702	.825	.85	.39463
6) INSS1d	-5.441	2.72	-2.00	.04514
7) INSS4d	-1.006	.961	-1.05	.29523

AIC = 66.78
AICIND = .68850
Total effective Sample Size = 97
Number of fatal cases = 25
Number of non-fatal cases = 72

ESTIMATED ODDS RATIO AND 95% C. I.

1) REGYRIIs	.049	[.004, .538]
2) REGYRIIs	2.960	[.553, 15.834]
3) AGE10s	14.966	[2.038, 109.924]
4) SHIMADA_UF	5.908	[1.085, 32.166]
5) NMYC_Hd	2.018	[.401, 10.154]
6) INSS1d	.004	[.000, .889]
7) INSS4d	.366	[.056, 2.406]

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

神経芽腫の組織学的、生物学的特性と年齢分布、および予後との関連性 －多施設、多数例についての後向き研究－

分担研究者 浜崎 豊 静岡県立こども病院臨床病理科 医長

研究要旨

I. INPC国際分類による組織型と年齢分布および予後との関連性

1. 6ヶ月乳児を対象とするマススクリーニング（マス）で主として発見される乳児神経芽腫例では年齢的に12ヶ月を越えると症例数が減少する。一方、非マス例は比較的、一定の頻度で発見され、18ヶ月前後で両者の割合は交差し、統計学的には18ヶ月未満例と18ヶ月以上例の間には生存率に有意な差が認められた（ $p \leq 1\%$ ）。
2. 神経芽腫をINPC分類により組織学的に検索し、年齢分布との関連をみると、18ヶ月前後から低分化型神経芽腫は比較的一定した発生比率を示すようになる。また、予後との関連では、未分化型神経芽腫および高MKIの低分化型神経芽腫は中間ないし低MKIの低分化型神経芽腫に比較して明らかに予後不良である。

II. 神経芽腫群腫瘍の生物学的特性

1. 18ヶ月以降の神経芽腫では予後不良群の比率およびMYCN増幅を示す症例の比率が高く、神経芽腫の組織型とともにMYCN増幅の有無が予後に関連する因子であることが確かめられた。
2. 神経芽腫のDNA倍数体とMYCN増幅の有無との組み合わせによるタイプ分類と予後との関連性をみると、タイプ分類にかかわらず18ヶ月未満症例の予後は良好であり、予後不良群の組織型ではDNA倍数体、年齢にかかわらず予後は不良であった。タイプ2神経芽腫は予後良好のタイプ1と予後不良のタイプ3の中間に位置し、多様な組織型、臨床像を示し、その早期発見は予後改善に有用であることが示唆された。

III. マススクリーニング陰性で、その後、臨床的に発見された症例

1. マス陰性症例におけるマス受診時期は平均7ヶ月であるが、腫瘍発見時のstageは大半の症例がstage 4で、予後不良群が71%を占める。全体としての生存率は67%である。そのうち予後不良群の生存率は54.5%である。
2. マス陰性の場合、神経節腫のように腫瘍特性としてマーカー陰性を示す例もあるが、マス受診後、多くの例は18ヶ月から36ヶ月経過してから発見されている。さらに長期の経過後、年長児に発生する神経芽腫群は1歳代におけるマス発見の対象とはならない。

IV. まとめ

以上のように、神経芽腫群腫瘍の多数例の臨床病理組織学的検討、生物学的検索から、マス発見例を主とする乳児神経芽腫例と非マスで臨床発見の神経芽腫例の年齢分布をみると、生後18ヶ月が両者の頻度の交差する時期であること、組織型やDNA倍数体解析、MYCN増幅との関連からみても、18ヶ月が予後良好群から予後不良群への転換年齢であることが示唆された。

これらの後向き研究結果は今後、18ヶ月前後など、1歳代におけるマス導入時期の検討や、今後の神経芽腫リスク分類、治療プロトコル検討などの前向き研究に有用なデータになると考えられる。

A. 研究目的

これまでの神経芽腫の多数例の調査研究をまとめると、乳児期から年長児にわたる神経芽腫の組織型とその年齢分布の予測では、マス発見神経芽腫は6～8ヶ月を頂点として12ヶ月頃から消退傾向を示し、経過とともに70%程度が消退していくと考えられる。これと並行して乳児神経芽腫は成熟傾向を示すようになり、24ヶ月までには良性の神経節腫が神経芽腫群腫瘍の20～30%を占めるようになる。予後不良群は乳児期にも2～5%ほどにみられるが、20～24ヶ月時には非マス例として60～70%を占めるようになる（図1）。

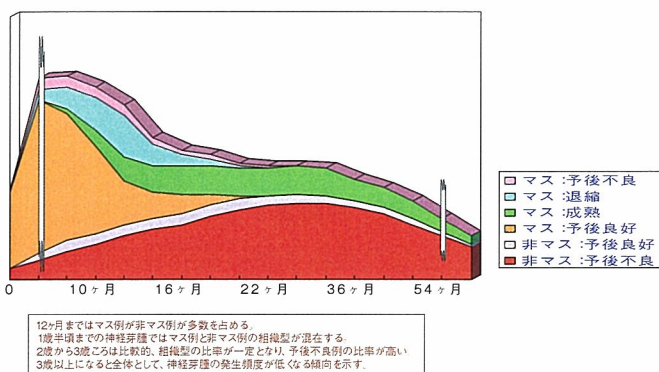


図1. マスキューニング・非マスキューニング神経芽腫例の発生年齢の分布予測

無治療経過観察例で腫瘍切除された症例について調査してみると、マス発見症例は予後良好群に分類され、退縮あるいは成熟の傾向を示し、1歳4ヶ月頃から腫瘍組織の成熟傾向がみられ、乳児神経芽腫の自然経過のひとつとして年齢とともに成熟傾向のあることが確認されている¹。マス導入前までは成熟した神経節腫が神経芽腫群腫瘍の30%程度を占めていたが、マス導入後は、とくに1995年以降は2%に著減している。神経節腫の減少は、神経芽腫が腫瘍成熟する以前の乳児期にマスで発見され、その大半が早期に切除された結果と考えられる²。

以上のように、神経芽腫のなかには自然経過で、あるいは治療により退縮して腫瘍縮小するもの、あるいは分化・成熟傾向を示し、予後良好な経過を示す例がある一方で、きわめて予後不良の腫瘍も存在するので、予後不良例を早期発見することは神経芽腫例の予後の向上につながる。

今回、これまでの多施設、多数例の神経芽腫症例の調査研究をまとめるとともに、マス陰性例におい

て後に臨床的に発見された神経芽腫例の調査・研究も加えて、神経芽腫の組織学的特徴および生物学的特性と予後との関連性を検討し、乳児から年長児まで広い年齢分布を示す神経芽腫についての基本的概念を理解し、今後の早期発見や治療、予後の改善に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

多施設の多数症例、997例（小児医療7施設656例、乳児神経芽腫登録341例）を対象として、International Neuroblastoma Pathology Classification（INPC国際分類）による組織型を確認し³⁻⁵、神経芽腫群腫瘍の組織型と予後にかかわるMYCN増幅の有無、DNA倍数体解析などの生物学的特性や年齢的因子との関連を詳細に検討した。組織型と年齢分布についてはさらに1施設の124症例を加えた1,121例を調査対象とした。とくに最近、いくつかの地域で実施されている1歳代でのマス時期に関連して、1歳から2歳にかけての神経芽腫例についても検討を加えた。さらに6ヶ月マスでは陰性であり、その後の経過中に、臨床的に発見された多施設の神経芽腫56症例についても組織学的、生物学的に検討した。なお、多施設の症例調査にあたっては氏名の匿名化など、個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

I. INPC国際分類による組織型と年齢分布および予後との関連性

1. 神経芽腫の年齢分布

症例の年齢分布をみると、マス例と非マス例では年齢分布が大きく異なり、マス例は6ヶ月から12ヶ月症例が大半（87.5%）を占め、12ヶ月以降にはマス発見例は著減する。非マス例では、1歳未満から年長児まで各年齢における発見頻度はほとんど一定していて、18ヶ月から24ヶ月ころにマス発見例と非マス発見例の割合は交差する（図2）。

2. マス例、非マス例の予後

神経芽腫症例をマス、非マス例に分けると、マス例が69.7%（695例）に対し、非マス例は30.3%（302例）で、非マス例全体としての死亡率は31.5%である（表1）。それぞれの年齢分

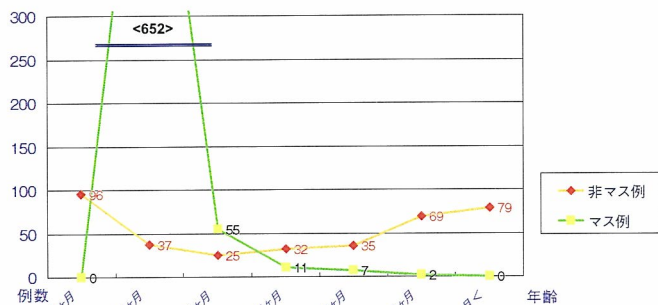


図2. マスククリーニング例および非マスククリーニング例の年齢別分布

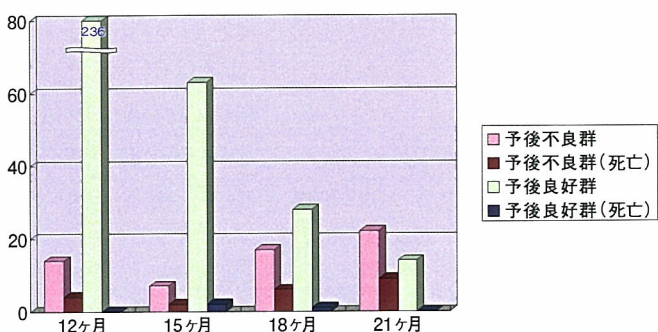


図3. 神経芽腫の発生年齢 -12ヶ月から24ヶ月における症例の分布と予後-

布をみると、12ヶ月までの729乳児例（全体の73%）のうち、マス発見例が620例とその85%を占める。マス例ではその間の腫瘍死亡例はないが、非マス109例では10%が死亡している。12ヶ月から24ヶ月までの症例は106例で、マス66例での死亡例はないが、非マス40例では13例が死亡している（死亡率32.5%）。2歳以降の非マス

例全体の死亡率は52.3%と高くなる。

生後12ヶ月から24ヶ月の神経芽腫例について検討するために、3ヶ月毎の年齢区切りで症例を集計し、死亡率を比較した（図3）。全体としては6.0%の死亡率であるが、12ヶ月前後での死亡率は1.6%、15ヶ月前後では5.7%、18ヶ月前後では15.6%、21ヶ月前後では25.0%であり、15ヶ月前後と18ヶ月前後での死亡率に差が認められた。

3. 神経芽腫のINPC組織型と予後

INPC国際分類により組織型を分類した結果、全体としては、未分化型神経芽腫が2.8%、低分化型神経芽腫が80.0%、分化型神経芽腫が8.1%、混成型神経節芽腫が2.9%、結節性神経節芽腫が1.9%（予後良好群0.6%、予後不良群1.3%）、神経節腫が4.2%であり、低分化型神経芽腫の頻度が高い。死亡率で見ると、未分化型神経芽腫、および高MKI (mitosis-karyorrhexis index) の低分化型神経芽腫では40%以上の死亡率を示し、中間～低MKIの低分化型神経芽腫の13.3%、5.3%に比較して明らかに予後不良である。さらに年齢分布と組織型との関連を1,121例で検討してみると、18ヶ月前後から低分化型神経芽腫は比較的一定した発生比率を示すようになる（図4、表1）。

組織所見と予後との関連では、表2のように、マス例の予後不良群が2.7%に対して、予

表1. 神経芽腫の年齢別の組織型とその予後

神経芽腫組織型	年齢	6ヶ月未満	6-12ヶ月	12-18ヶ月	18-24ヶ月	24-36ヶ月	36-60ヶ月	60ヶ月以降	計 死亡(率)
未分化型NB	例数	1	6	4	4	6	2	5	28
	死亡		1	1	2	5		3	12 (42.9%)
低分化型NB High MKI	例数	4	17	3	5	9	2	6	46
	死亡	2	2	1	2	8	2	3	20 (43.5%)
低分化型NB Intermed.MKI	例数	13	64	2	4	5	7	10	105
	死亡			1	1	4	2	6	14 (13.3%)
低分化型NB Low MKI	例数	59	496	40	9	4	22	17	647
	死亡	3	1 (ADM)		3	3	15	10	35 (5.4%)
分化型NB	例数	2	59	9	3	2	3	3	81
	死亡						1	1	2 (2.5%)
混成型GNB	例数		6	9	6	3	3	2	29
	死亡					1	1		2 (6.9%)
結節性GNB Fav.	例数		2	2	1		1		6
	死亡								0 (0%)
結節性GNB Unfav.	例数				3	3	1	6	13
	死亡				1	1	1	4	7 (53.8%)
神経節腫	例数			1	1	4	14	22	42
計 (死亡率)		79 (6.3%)	650 (0.6%)	70 (4.3%)	36 (25.0%)	36 (61.1%)	55 (40.0%)	71 (38.0%)	997 (9.2%)

NB: neuroblastoma, MKI: Mitosis-Karyorrhexis Index, GNB: ganglioneuroblastoma, fav.: favorable, ADM: adriamycin

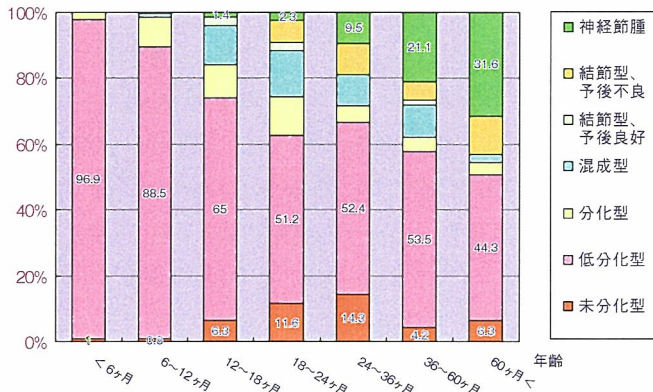


図4. 神経芽腫群腫瘍の発生年齢とINPC組織型比率との関連性

後良好群は97.3%であり、腫瘍死は1例のみである。一方、非マス例では、予後良好群が52.0%を占め、その死亡率が5.1%に対して、予後不良群は48.0%であり、死亡率が60.0%である。2歳以降の非マス例で、予後不良群の死亡率は65%とさらに高くなる。

小児医療7施設の非マス247例について詳細な組織型と年齢、予後との関連をみると、18ヶ月までの70例の死亡率は14.3%で、そのうち予後不良群（15例）は46.7%の死亡率、予後良好群（55例）が5.1%の死亡率である。18ヶ月から5歳までの106例の死亡率は50%で、そのうち予後不良群（77例）が66.2%の死亡率に対し、予後良好群（29例；神経節腫

が15例）は6.9%の死亡率である。5歳以上の71症例では、全体が38.0%、予後不良群（47例）が57.0%の死亡率で、予後良好群（24例；神経節腫が22例）では死亡例はみられない。また、予後不良群のなかでも組織型として未分化型神経芽腫、高MKI低分化型神経芽腫はそれぞれ57.9%、65.6%と全体に死亡率が高い。低分化型神経芽腫のなかでも intermediate MKI症例は18ヶ月までは7.7%の死亡率であるが、18ヶ月以降は56.0%と死亡率が高く、同様に、低MKI低分化型神経芽腫も18ヶ月までは5.1%であるが、18ヶ月以降は64.6%と高い死亡率を示す。さらに、症例の経過、予後が追跡できた136例について、未分化型／低分化型（高MKI）神経芽腫と低分化型（中間～低

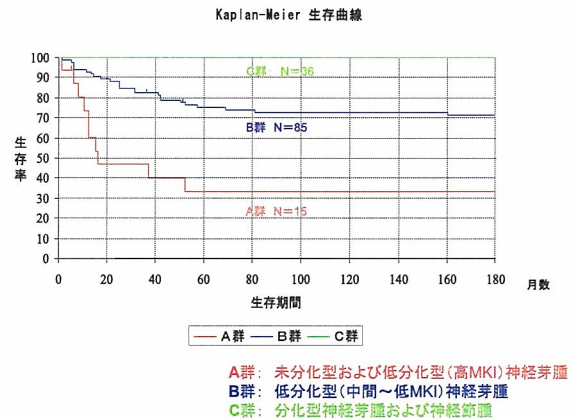


図5. 神経芽腫群腫瘍の組織型と予後との関連性

表2. マスキリーニング発見例、非マスキリーニング例の年齢分布および組織型

症例	年齢	年齢分布							計 死亡(率)	
		6ヶ月未満	6ヶ月～12ヶ月	12ヶ月～18ヶ月	18ヶ月～24ヶ月	24ヶ月～36ヶ月	36ヶ月～60ヶ月	60ヶ月以上		
非マス例 (302例)										
unfavorable group (死亡例)		5 (2)	11 (5)	7 (2)	16 (9)	26 (22)	33 (20)	47 (27)	145 (48%)	87 (60%)
favorable group (死亡例)		74 (3)	19 (1)	8 (2)	9 (GN1)	3 (GN1)	20 (GN13)	24 (GN22)	157 (52%)	8 (5.1%)
マス例 (695例)										
unfavorable group			12		6		1		19 (2.7%)	
favorable group (死亡例)			608 (1) 心筋障害	55 (GN1)	5	7 (1) (GN3)	1 (GN1)		676 (97.3%)	2 (0.3%)
計 (死亡例)		79 (5)	650 (7)	70 (4)	36 (9)	36 (23)	55 (22)	71 (27)	997 (9.7%)	

1) 非マス(臨床)、302例のうち、予後不良群が148例(49.0%)で、87例(58.8%)が死亡
2) 非マスの予後良好群は154例(51.0%)で、8例(5.2%)が死亡 (非マス例全体としては31.57%の死亡率)
3) マス発見例、695例のうち、腫瘍死は1例(0.1%の死亡率)

MKI) 神経芽腫、および、分化型神経芽腫と神経節腫の3群についての生存曲線を Kaplan-Meier でみると、3群の間には明らかな予後の差が認められた (図5)。

II. 神経芽腫群腫瘍の生物学的特性と組織型や年齢分布および予後との関連性

1. 神経芽腫の組織型と MYCN 増幅

小児医療7施設の533例について MYCN 増幅の有無を検索した。MYCN 増幅が56例で、未分化型神経芽腫の83%は MYCN 増幅を示すが、低分化型では9.8%の増幅である (図6)。全体として MYCN 増幅例の58.9%が死亡し、とくに18ヶ月以降に死亡率が高くなる。一方、マス例のうち大半を占める MYCN 非増幅の369例では、年齢、組織型による差異は少なく、MYCN 増幅例は0.9%であった。

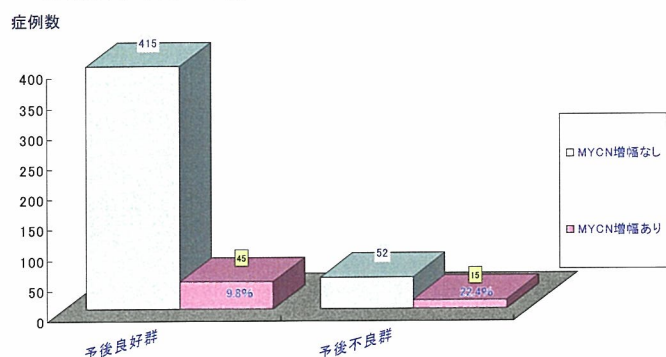


図6. MYCN 増幅の有無と予後良好・不良群との関連

2. 組織型と DNA 倍数体

神経芽腫群腫瘍で DNA 倍数体解析をおこなった474例について、DNA 倍数体と MYCN 増幅や組織型との関連性をみると (図7: タイプ1: 3倍体および MYCN 非増幅、タイプ2: 2倍体/4倍体および MYCN 非増幅、タイプ3: 2倍体/4倍

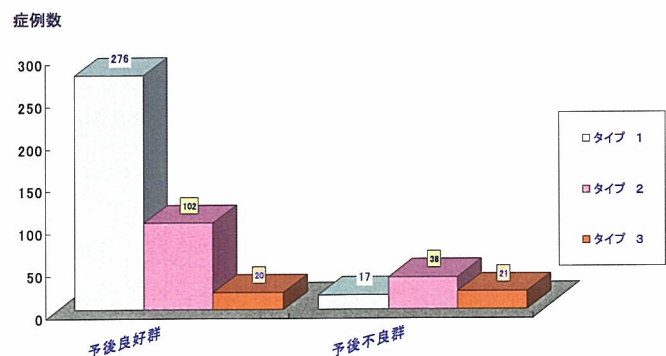


図7. タイプ分類と予後良好・不良群との関連

体および MYCN 増幅)、非マス例でタイプ1では26.3%が死亡し、とくに18ヶ月以降に死亡率が高い。非マス例のタイプ2では、31.7%が死亡し、2歳以降に死亡率が高い。非マス例でタイプ3の39例では59.0%が死亡し、しかも年齢にかかわらず死亡率が高い。一方、マス例の検討では、タイプ分類と予後との関連性に乏しく、タイプ1で3例の死亡 (死亡率1.2%) があるのみである。

III. マスクリーニング陰性で、その後、臨床的に発見された症例

マス発見による神経芽腫例がこれまで多くを占めていたが、マスの休止で、臨床的に発見された症例が増加している。マス休止の今後の課題として、1歳以降のマス施行の場合、その受診時期の検討が必要になる。

神経芽腫群のうち、マスクリーニング時にはマーカー (VMA/HVA) が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な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について検討した。

1. マス陰性例の臨床所見

マス受診時期の詳細な調査ができたマス陰性20症例について検討してみると、マス受診年齢は平均7ヶ月であり、その約50%が6ヶ月検診であった。この20例では stage 4 が80%を占め、生存率は35%であった。マス陰性の56例について手術時年齢、腫瘍発見までの経過期間からみた症例 (積算数) の年齢分布をみると、発見時期には18ヶ月前後と5歳頃の二つのピークがあり、症例数は18ヶ月前後に増加している (図8、9)。症例の大半は stage 4 であるが、とくにマス受診後、6ヶ月から3年余の経過で発生した34例でみると、94%が stage 4 であり、その生存率は54.5%であった。組織学的には予後不良群が71%を占め、予後不良群と予後良好群の間に生存率の差はみられなかった。

2. マーカー陰性の要因として、腫瘍組織の形態との関連

1) 腫瘍組織の形態として、分化成熟傾向を示す神経節腫の3例ではマーカー陰性であり、神経節芽腫の11例のうち9例もマーカー陰性であった。これらの症例の臨床経過をみると、2年ま

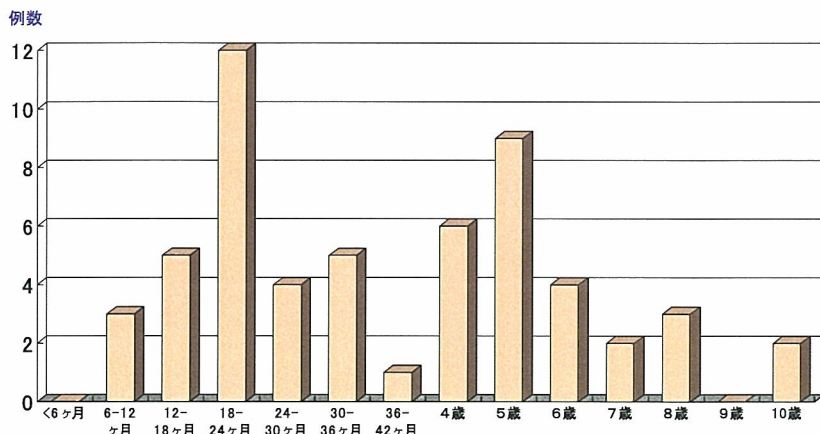


図8. マスキューニング陰性例の手術時年齢

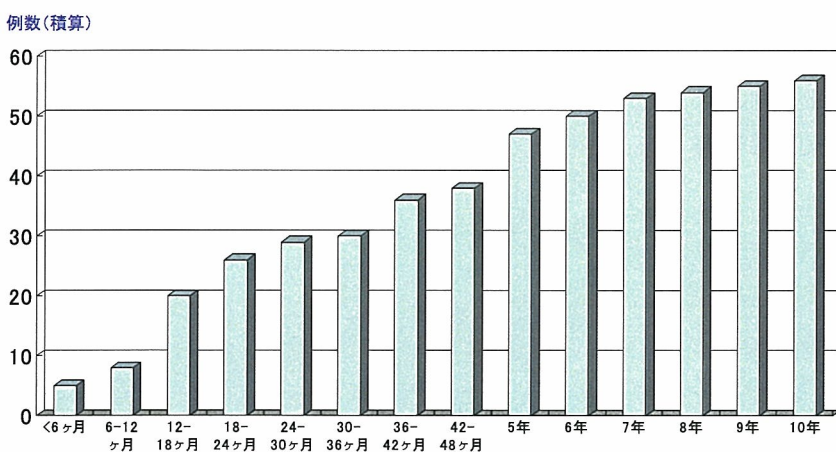


図9. マスキューニング陰性例の腫瘍発症までの経過期間

での経過での発生が7例（5ヶ月～1年8ヶ月）、3年以上の経過が7例であった。

また、未分化神経芽腫の8例中、2例がマーカー陰性であった。その臨床経過では、2年までの経過で発生が5例（3ヶ月～1年11ヶ月）、3年以上の経過が3例であった。

2) 臨床的に発見された神経芽腫のうち、組織型が低分化／分化型神経芽腫の大半はVMA／HVA陽性であり、その34例の経過期間をみると、6ヶ月までの比較的、短い経過が3例、18ヶ月までの経過が8例（マーカー陰性が1例）、18ヶ月から36ヶ月の経過での発生が7例（マーカー陰性1例）、3年以上の経過が16例（マーカー陰性1例）であった。すなわち、乳児神経芽腫とは異なり、マス時には腫瘍は存在せず、18ヶ月から36ヶ月、あるいは3年以上の経過で発生したと考えられる症例が多い。上記のように34例の大半はstage4であり、組織型は低分化ないし分化型神経芽腫（低MKI：

18例、中間MKI：8、高：8例）を示し、生存は18例であった。

3) 臨床的に3年以上、経過して発生した神経芽腫群の26例（3～10年）には、未分化、低分化、分化型神経芽腫、神経節芽腫、あるいは、神経節腫が含まれ、組織型により予後は異なる。これらの腫瘍の発生は年長児であり、乳児神経芽腫とは別の発生時期として、ひとつのピークを形成している。

D. 考察

神経芽腫群腫瘍の多数例の組織学的検索や無治療経過観察例の検討結果から、マスで発見された乳児期腫瘍は12ヶ月ないし18ヶ月ころから退縮傾向ないし腫瘍縮小を示すか、あるいは腫瘍成熟の結果、良性の神経節腫への移行を示し、大半の症例は予後良好の経過をたどる⁶。

今回の多数例による詳細な組織型と年齢分布の検討でも、マス発見例の大半は組織学的にも、臨床的にも予後良好群の範疇に入る。一方、非マス例、とくに18ヶ月以降の幼児、年長児では組織学的に予後不良群が多く、未分化、低分化な組織型を示す神経芽腫ほど予後不良であることが示唆される。これらの乳児神経芽腫症例と年長児神経芽腫の年齢的な移行時期と考えられる12ヶ月から24ヶ月ころの神経芽腫例についての検索は本邦ではまだ十分にはおこなわれていない。

今回の検討では、乳児期マス例の発見頻度は18ヶ月前後の年齢域で非マス症例数と交差し、両群の発見頻度が逆転することが明らかとなった。すなわち、12ヶ月から24ヶ月の症例でみると、マス例が減少し、予後不良の範疇に入る症例が増加する時期は15ヶ月から18ヶ月のころに相当する。

6ヶ月時のVMA/HVAマスキューニング陰性症例の中には形態的な腫瘍特性としてマーカー陰性を示す例がある。このような症例は6ヶ月以降のマスによっても発見されず、分化成熟傾向のある神経節芽腫、神経節腫、あるいは一部の未分化神経芽腫

が相当する。多くの例はマス受診後、18ヶ月から36ヶ月経過してから発症している。これらの症例の中には18ヶ月前後のスクで発見される症例が含まれる可能性がある。さらに長期の経過後、年長児になって発生する神経芽腫群があるが、このような症例は1歳代のマススクリーニングによる発見の対象とはならない。これらの調査・研究結果はマス休止後、神経芽腫患児の早期発見のためにはいつの時期が適当か、という課題の検討に参考となるものである。

神経芽腫の生物学的特性に関しては、DNA倍数体と組織型、予後との関連性が認められ、MYCN増幅を伴わない予後良好な3倍体腫瘍は乳児期に多いことが確かめられている⁷。予後不良な2倍体/4倍体腫瘍は18ヶ月ないし24ヶ月ころから発見症例の増加があり、組織型との関連でも、低分化型・未分化型神経芽腫では2倍体/4倍体の比率が高くなっている。MYCN増幅の有無については神経芽腫の予後との密接な関連性が考えられているが⁸⁻¹⁰、未分化型あるいは低分化型神経芽腫など、組織学的に未熟な神経芽腫でMYCN増幅傾向があり、年齢的には18ヶ月ころからMYCN増幅を示す症例の比率が高くなる。

以上のように神経芽腫の生物学的特性からみても、18ヶ月前後の年齢が予後予測にとってもっとも重要な移行時期と考えられ、乳児神経芽腫例と非マス発見例における年齢分布の交差時期ともほとんど一致し、また、組織所見とも密接に関連した年齢でもある。

乳児神経芽腫の特異な組織学的特徴、生物学的形質についての知見がこの20年、蓄積されてきたが、2年前から6ヶ月乳児のマス休止ということになった。マスの結果、減少していた神経節腫が今後、年長児になってから発見される頻度が再度、高くなる可能性がある。1歳代の神経芽腫の組織学的、生物学的性状についてはさらに今後、検索を進めていく必要があるが、1歳6ヶ月前後における神経芽腫のマスは現在、まだ、全国的なシステムにはなっていない。一般の小児診療機関も含めた幅広い地域のシステムとして今後、神経芽腫の登録、追跡調査体制の確立が必要であり、それが神経芽腫への理解と治療の改善につながることを期待したい。

E. 結論

以上のように神経芽腫群腫瘍の多数例について、臨床病理組織学的検討、生物学的検索など、多方面からの後ろ向き研究から、マススクリーニング発見例を主とする乳児神経芽腫と年長児の進行性神経芽腫の年齢分布として生後18ヶ月が両者の発生頻度の交差する時期であること、年長児にも発生のピークがあること、組織型やDNA倍数体解析、MYCN増幅、あるいは予後との関連からみても、生後18ヶ月前後が予後良好群から予後不良群への転換時期として重要な年齢であることが示唆された。

これらの後ろ向き研究結果は今後の1歳代におけるマススクリーニング導入時期の検討や、今後の神経芽腫リスク分類、治療プロトコル検討などの前向き研究に有用なデータになると考えられる。

謝辞

本研究は下記の多くの共同研究者のご協力によるものであり、ここに深謝いたします。

共同研究者（敬称略）：

岸本宏志（埼玉県立小児医療センター病理部）、田中祐吉（神奈川県立こども医療センター病理科）、小林庸次（大阪市立総合医療センター病理部）、中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査部）、堀江 弘（千葉県こども病院検査部）、横山繁昭（北海道立小児総合保健センター検査部）、秦順一（国立成育医療センター）、家原知子（京都府立医科大学小児科）、杉本 徹（京都府立医科大学小児科）、三間屋純一（静岡県立こども病院血液腫瘍科）、石山 洋（静岡県予防医学協会）

F. 参考文献

1. 水田祥代, 他. マスクリーニ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.
2. 浜崎 豊, 小林庸次, 中山雅弘, 田中祐吉: 神経節腫の減少について - マスクリーニング発見神経芽腫摘出の影響か - 小児がん, 40: 182-185, 2003.
3. 小児腫瘍組織分類委員会. 神経芽腫群腫瘍 - 国際分類INPCによる - 小児腫瘍カラーアトラ

ス，第2巻，第1版，金原出版，2004.

4. Shimada H, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86: 349-363, 1999.
5. Shimada H, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86:364-372, 1999.
6. 浜崎 豊. マスキリーニング症例の病理組織研究と腫瘍特性に関する研究—神経芽腫の組織型とその年齢分布，予後との関連性—. 平成16年度厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）神経芽細胞腫マスキリーニング研究報告，95-99，2005.
7. 浜崎 豊，岸本宏志，田中祐吉，山本圭子. 神経芽腫の予後，とくにDNA ploidyによるタイプ分類および組織型との関連性. *小児がん*，42: 216-221. 2005.
8. Brodeur GM, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19:93-101, 1997.
9. George RE, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified *MYCN* confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* , 23:6466-6473, 2005.
10. Iehara T, et al. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer*, 94:1510-1515, 2006.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 浜崎 豊，岸本宏志，田中祐吉，小林庸次，中山雅弘，堀江 弘，横山繁昭，秦 順一，家原知子，杉本 徹： 神経芽腫の組織学的，生物学的特性—年齢的因子との関連—. *小児がん*，43(4)，2007.（印刷中）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

マススクリーニング施行世代における1歳代神経芽腫の特徴 －本邦登録症例と欧米との比較検討－

分担研究者 福澤 正洋 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座（小児成育外科学） 教授

米田 光宏¹ 赤澤 宏平² 檜山 英三³¹大阪大学大学院医学系研究科外科学講座（小児成育外科学）²新潟大学医歯学総合病院 医療情報部³広島大学自然科学研究支援開発センター

研究要旨

【目的】6ヶ月マススクリーニング（MS）休止後、MSによって発見されていた神経芽腫は、自然退縮例を除いて1歳代に臨床発見されるようになり、欧米の臨床像に近づくと予想される。そこで、MS施行世代における本邦の1歳代神経芽腫の特徴を検討し、これを欧米のデータと比較して、MSの効果を後方視的に検討した。

【方法】日本小児外科学会および日本小児がん学会の登録症例より作成した班研究の神経芽腫データベース（1977年から2000年登録症例：総数3,813例）を使用した。これは両学会の登録データに加え、病理診断の再確認、死亡票との照合確認を行ったものである。このうち、HPLCによるMSが施行され、かつMYCN遺伝子増幅検査が多くの施設で可能となった1990年以降に出生した症例で、このうち1歳代に臨床発見された104例を対象とした。これらの臨床的特徴を検討し、欧米のデータ（London WB, et al: Cancer Lett, 2005）と比較検討を行った。また、近年国際的に神経芽腫の年齢リスクを従来の12ヶ月から18ヶ月に変更することが検討されていることから、月齢18ヶ月前後での比較も行った。

【結果】対象104例のうち遠隔転移を有するstage4症例は、58例（56%）で、これはドイツの32%、COGの40%に比し有意に高頻度であった。18ヶ月未満では本邦55%に対し、ドイツ23%、COG37%と差を認めたと、18ヶ月以上では本邦57%に対し、ドイツ56%、COG43%と有意な差は認めなかった。腫瘍マーカーの検討では、NSE100ng/ml以上54例、LDH 1000 U/L以上62例と半数以上の症例が著明高値を示した。MYCN増幅例は本邦が51例（49%）で、ドイツの20%、COGの30%に比し有意に高頻度であった。また18ヶ月未満でも、本邦41%に対しドイツ14%、COG25%、18ヶ月以上でも、本邦57%に対しドイツ36%、COG35%と、本邦において有意に高頻度であった。生存率（5Y overall survival）では、18ヶ月未満症例において本邦50%に対し、ドイツ86%、COG72%と本邦の治療成績が不良であったが、18ヶ月以上では本邦51%に対し、ドイツ58%、COG56%と差を認めなかった。

【結論】本邦における1歳代神経芽腫症例のほぼ半数以上がstage4、NSE、LDH著明高値、MYCN増幅を有するaggressiveな症例であった。ドイツやCOGとの比較検討では、MYCN増幅例、stage4症例が本邦において有意に高頻度であった。この傾向は18ヶ月未満症例で顕著で、この年代の治療成績も不良であった。

【考察】本邦においては、本来1歳代に発見されるべき中間リスク症例が、MSによって乳児期に早期発見、早期治療を受けていた「刈取り効果」が存在すると考えられた。このため、1歳代、特に18ヶ月未満例において予後不良なハイリスク症例の頻度が相対的に高頻度となったと考えられ、今後MS休止後の1歳代神経芽腫の動向を慎重に観察する必要がある。

Summary

After the cessation of mass screening of 6-months-old infants for neuroblastoma in Japan, some of the neuroblastomas used to be detected through mass screening might be found clinically in the patients aged 12 to 24 months. In order to reveal the effect of 6-months screening in Japan, clinically diagnosed neuroblastoma children in 12- to 24-months-old were analyzed and compared with the German and COG patients reported in the recent paper which was published in Cancer Letters. We used Japanese neuroblastoma dataset that was created from two neuroblastoma databases (one from Japanese Society of Pediatric Surgeons and one from Japanese Society of Pediatric Oncology) and analyzed 12- to 24-months-old children with neuroblastoma in 6-months screening era. Moreover, recent evidence from European group and COG suggests that the cut-off for age utilized in neuroblastoma risk groups should be increased from the 12-months cut off currently in use to the 18-months cut off. Thus, we also investigated as to whether there was any difference in the clinical feature between the 12- to 18-months age group and the 18- to 24-months age group.

A. 研究目的

1985年より全国で開始された6ヶ月乳児を対象とした神経芽腫マススクリーニング（MS）は、2003年度をもって休止された。これにより、一部の18ヶ月MS施行地域を除いて、わが国は19年ぶりに臨床発見の神経芽腫のみを治療する時代を迎えた。MS休止後には、MSで発見されていた神経芽腫の一部（20～50%と推定される）は遅れて1歳代に発見される可能性が高く¹⁾、本邦における1歳代神経芽腫の臨床像が変化することが予想される。このような状況において、MS世代の1歳代神経芽腫症例を後方視的に検討しておくことは重要である。さらに、1歳代神経芽腫の臨床像の特徴を明確にすることによって、本邦で約19年間に行われたMSの効果や意義を明らかにできる可能性もある。

そこで、昨年の本研究班において、大阪大学および大阪府立母子保健総合医療センターで経験した1歳代神経芽腫症例について臨床的検討を行った²⁾。その結果、1歳代に臨床発見された神経芽腫症例は、遠隔転移を生じ、予後不良因子をもつ症例が多いことから、MSが1歳代神経芽腫の臨床像に影響を与えていたことが示唆された。これより、以下の

仮説「刈取り効果」が考えられた。すなわち本来1歳代に臨床的に発見されるはずであった、「ゆっくりと発育する比較的予後良好な神経芽腫」をMSにより早期発見、治療していた（刈り取っていた）ため、MSで発見不可能な「急速に発育する予後不良な神経芽腫」だけが相対的に増加した（生き残っていた）というものである。

この「刈取り効果」を大規模なデータベースを使用し、欧米の臨床データ3と比較検討することにより証明しようとするのが今回の研究である。データベースとして、厚生労働省科学研究班：登録症例から見た神経芽腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立（本研究班）によって、日本小児外科学会、日本小児がん学会の登録データをもとに、厚生労働省から使用許諾を得た死亡票との照合を行って信頼性を担保されたデータベースを使用した。

また、現在欧米において年齢のリスク因子層別化を12ヶ月から18ヶ月に変更することが議論されている³⁻⁴⁾。そこで、MS世代における本邦において18ヶ月前後での臨床像や予後の変化が見られるかどうかをも合わせて検討した。

B. 研究方法

日本小児外科学会および日本小児がん学会の神経芽腫登録データベース（総症例数3,813、1977 - 2000年登録症例）をもとにまとめられた本研究班のデータベースを使用した。両学会で集計したデータベースをもとに、本データベースは以下の点でデータの信頼性が向上している。まず、プレパラートが得られた症例に対しては、中央病理診断による再評価が行われた。また、本研究班の檜山班長により、死亡例について厚生労働省が把握している死亡票との照合が行われた。

このデータベースをもとに、本研究では以下の条件を満たした症例を対象とした。

1. 生後6ヶ月時にHPLCによるMSが実施され、かつMYCN遺伝子増幅検査が普及した年代の患児（1990年出生以降）。
2. 生後12ヶ月以上24ヶ月未満に臨床的に発見された。
3. 5年後の予後調査が行われている。

実際のMSは1985年から全国で施行されているが、初期は定性法で行われていた。1988年頃より全国的にHPLC法が普及するようになり、発見例も飛躍的に増加している⁵⁾。また、今回の検討項目にMYCN増幅を加えたが、1990年以前の症例においては、MYCN遺伝子増幅を調べられていない症例が多かった。したがって本研究では、データの信頼性を担保するために、MYCN遺伝子増幅検査が国内で普及した1990年以降の症例に絞って検討することとした。本データベースにおいて、「1」の条件を満たしたのは、2,039例で、このうち臨床発見例457例を抽出した。さらに「2」「3」の条件で絞り込むと最終的に104例となった。

これら104例を対象に、臨床像（性別、発症月齢、病期、腫瘍マーカー）、生物学的予後因子（病理組織分類、MYCN増幅、DNA ploidy）および転帰について検討を行った。

C. 研究結果

まず104例全体の診断時の臨床像について検討した（表1）。性別は男児55例、女児49例、発症月齢は18ヶ月未満が51例、18ヶ月以上が53例で、平均月齢は17.9 ± 3.5であった。

原発部位としては、副腎が68例と約2/3を占め、次いで後腹膜が19例で、腹部症例が全体の9割近くを占めていた。腫瘍径は不明な症例が多かったが、記載のあった症例のうち4割以上は10cmを越え、また半数は周囲に浸潤傾向（本邦分類上C3:52例）を示す巨大腫瘍を形成していた。

腫瘍マーカーの検討では、VMA、HVA、NSE、LDH、フェリチンの何れにおいても平均値は正常より高値を示した。特にNSE 100 ng/ml以上54例（測定症例中59%）、LDH 1000U/L以上62例（測定症例中68%）と半数以上の症例が著明高値を示した。

本邦病期分類では、stage I・II・III・IVA・IVB・IVSが、それぞれ、12・10・21・50・8・0例（不明2例）であった。遠隔転移として、骨髄転移44例（42%）、骨転移35例（34%）が高頻度に存在した。INSS病期分類は、本データベースの多くの症例において後方視的に病期分類されており、病期不明例が10例存在した。これらの多くは本邦病期IIまたはIIIの症例で、十分な情報がなくINSS分類ができなかったものと考えられる。したがって今回の検討においては、本邦分類を採用した。なお、本邦IVAおよびIVB期を合わせた症例数とINSS4期として登録された症例数は58例で同数であった。これは全体の56%にあたり、ドイツの32%、COGの40%に比し有意に高頻度であった。また、12ヶ月以上18ヶ月未満の年代では、本邦のstage 4が55%を占め、ドイツ23%とは明らかに有意、COG 37%とはわずかに有意差を認めた。18ヶ月以上24ヶ月未満の年代では、本邦は57%でドイツの56%とはほぼ同頻度、COGの43%よりは頻度が高いものの有意な差は認めなかった（表2）。

本邦組織分類では、評価可能な検体が得られた99例中、神経芽腫花冠細線維型38例、神経芽腫円形細胞型23例が多く見られ、次いで神経節芽腫の高分化型10例、混成型、低分化型がそれぞれ6例であった。INPCでは、poorly differentiated NBが24例、undifferentiated NBが11例と多かったが、評価された症例数は43例（全体の41%）と少数であった。嶋田分類は検索し得た36例中半数以上の21例がunfavorableであった。なお、このうち6例が18ヶ月未満症例であった。

生物学的予後因子としては、MYCN増幅例は、

表1. 対象症例のまとめ

総症例数	3,813例（1990/1/1以降出生：2,039, うち臨床発見：457）
対象症例	104例（1990/1/1以降出生, 臨床発見, 365日齢以上730日齢未満）
性別	男55 女49
月齢	17.9±3.5 (mean ± SD)
原発部位	副腎：68, 後腹膜：19, 骨盤：1, 腹部：1 胸部：11, 頸部：1, その他：1, 不明：2
原発腫瘍径	5 cm 以下：7, 5-10cm：15, 10cm 以上：14, 不明：68
初発症状	なし：8, 腹部腫瘍：48, 腹部膨満：2, 腹痛：0, 嘔吐：0, 発熱：17, 下痢：3, 腫瘍触知：2, 眼振：5, 転移巣触知：4, 下肢麻痺：2, 膀胱直腸障害：0, その他：13, 不明：4
本邦病期	I：12, II：10, IVS：0, III：21, IVA：50, IVB：8, 不明：3
INSS stage	1：12, 2A：4, 2B：9, 4S：0, 3：11, 4：58, 不明：10
局所進展度	C0：0, C1：27, C2：20, C3：52, 不明：5
遠隔転移	リンパ節 N0：19, N1：20, N2：37, N3：14, 不明：14 骨 B0：64, B1：35, 不明：5 骨髄 bm0：56, bm1：44, 不明：4 眼窩 E0：86, E1：11, 不明：7 肝 H0：85, H1：6, H2：3, H3：5, H4：1, 不明：4 皮膚 D0：104, D1：0, D2：0, 不明：0 その他 V0：88, V1：11, 不明：5
尿中VMA	58.3±115.2 ug/mg Cr；100 ug/mg Cr 以上16 / 88例（19%）
尿中HVA	124.6±143.4 ug/mg Cr；100 ug/mg Cr 以上34 / 87例（39%）
N S E	471.2±1120.0 ng/ml；100 ng/ml 以上54 / 92例（59%）
L D H	3704.5±3397.3 IU/L；1000 IU/L 以上62 / 91例（68%）
フェリチン	321.1±542.9 ng/ml；100 ng/ml 以上37 / 68例（54%）
MYCN増幅	あり：51, なし：36, 不明：17
DNA ploidy	Diploid：16, Triploid：6, Tetraploid：9, 不明：73
本邦病理分類	神経節芽腫：24（高分化：10, 混成：6, 低分化：6, 分類不能：2） 神経芽腫：75（花冠細線維型：38, 円形細胞型：23, 分類不能：14） 分類不能：2, 不明：3
I N P C	GNB intermixed：4, nodular：1 NB differentiating：3, poorly diff.：24, undiff.：11, 不明：61
Shimada分類	Favorable：15, unfavorable：21, 分類不能：68
転帰	生存53（無病生存：42, 腫瘍あり：5, 詳細不明：6） 死亡49 （腫瘍死：28, 治療関連死：12, 合併症死：2, 他因死：3, 詳細不明：4） 転帰不明：2

表2. 1歳代神経芽腫における本邦と欧米の比較

MYCN増幅例の頻度

	12M 以上18M 未満	18M 以上24M 未満	1歳代全体
本邦	41% (21/51)	57% (30/53)	49% (51/104)
ドイツ	14% (41/293) ***	36% (42/117) *	20% (83/410) ***
COG	25% (109/419) * ##	35% (115/328) **	30% (124/747) ***

ドイツおよびCOGの（ ）内症例数は、論文中の総症例数および%より計算

本邦のデータと比較して有意差有り (* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.0001)

ドイツのデータと比較して有意差有り (## P<0.01)

Stage 4. 症例の頻度

	12M 以上18M 未満	18M 以上24M 未満	1歳代全体
本邦	55% (28/51)	57% (30/53)	56% (58/104)
ドイツ	23% (67/293) ***	56% (66/117)	32% (133/410) ***
COG	37% (155/419) * ###	43% (141/328) #	40% (196/747) *** #

本邦のデータと比較して有意差有り (*P<0.05, *** P<0.0001)

ドイツのデータと比較して有意差有り (# P<0.05, ### P<0.0001)

5Y OS

	12M 以上18M 未満	18M 以上24M 未満	1歳代全体
本邦	50% (26/51)	51% (27/53)	51% (53/104)
ドイツ	86±2%	58±5%	
COG	72±3%	56±3%	

51例(49%)で、ドイツの20%、COGの30%に比し有意に高頻度であった。また12ヶ月以上18ヶ月未満の年代では、本邦では増幅症例が41%、ドイツ14%、COG25%、18ヶ月以上24ヶ月未満の年代でも、本邦57%、ドイツ36%、COG35%と、何れの年代においても本邦では有意にMYCN増幅症例が高頻度に存在した(表2)。DNA ploidyが検索されていたのは31例(全体の30%)と少なかったが、このうちdiploidまたはtetraploidが25例と高頻度に認められた。

登録年度より5年後の予後調査時における転帰については、死亡例の内訳が、腫瘍死28例、治療関連死12例で、合併症による死亡2例、他因死3例であった。生存例は53例であったが、このうち5例は担瘤状態で生存していた。5年のoverall survivalは、51%で、18ヶ月までの症例では50%、18ヶ月以上の症例では51%と18ヶ月前後での差は認められなかった。欧米の5Y overall survivalでは、ドイツが18ヶ月未満 $86 \pm 2\%$ 、18ヶ月以上 $58 \pm 5\%$ 、COGが18ヶ月未満 $72 \pm 3\%$ 、18ヶ月以上 $56 \pm 3\%$ であった。本邦の18ヶ月未満症例の生存率が欧米に比し極めて低かったが、18ヶ月以上症例では大きな差を認めなかった(表2)。

D. 考察

本研究ではデータベースとして、日本小児外科学会、日本小児がん学会の登録データ(3,813例:1977-2000年登録)をもとに、本研究班によって作成されたものを用いた。これは従来の学会登録データに加え、標本が得られた症例においては組織学的に神経芽腫の診断を再確認し、さらに死亡例については、厚生労働省から使用許諾を得た死亡票との照合が行われたものである。このような点から、本データベースは現在本邦で使用できる神経芽腫データベースとして規模、質ともに最も優れたものであると言える。

このデータベースから6ヶ月乳児に対するMSにより臨床像が影響されたと予想される1歳代神経芽腫症例について検討を加えた。MSは1985年より全国で開始されたが、より精密なHPLC法が用いられ始めたのは1987年ごろからである。また、強力な予後因子であるMYCN増幅は、1990年頃より全国の多くの施設で検索されるようになったことから、

1990年出生以降の症例を対象とした。

以上のデータベースの解析結果から、本邦MS世代における1歳代神経芽腫臨床発見例においては、総じて、aggressiveな発育形態をもつ腫瘍が多いことが判明した。具体的には、腫瘍径の記載があった症例のうち4割以上は10cm以上であり、半数は周囲に浸潤性に発育していた。加えて、腫瘍マーカーでは、尿中HVA、NSE、LDH、フェリチンにおいて、平均値が3桁(LDHでは4桁)と高い値を示しており、特にNSE 100 ng/ml以上が55%、LDH 1,000 U/L以上が57%と半数以上の症例が著明高値を示した。これらは、腫瘍量が多く、また増殖速度も早いaggressiveな症例が多かったことを示している。

また、遠隔転移を有する4期症例が56%を占めていた。本データベースの全神経芽腫症例に占める4期症例は23%(3,397例中787例)であり、このうちMS発見例を除いた1,001例においても42%となっており、今回の56%はこれに比して高い値で、1歳代に遠隔転移を有する例が多く認められることがわかる。また、諸外国の1歳代神経芽腫のデータ³と比較すると、4期症例の割合は、ドイツ40%、COG32%と、本邦では有意に遠隔転移例が多く含まれていた。また、12ヶ月以上18ヶ月未満の年代では、本邦55%で、ドイツ23%とは明らかに有意、COG37%ともわずかに有意差を認めた。後述の如くドイツでは12ヶ月MS⁶の影響により、この世代に予後良好な症例が多く含まれたため、本邦との差がより顕著になったと思われる。ただし、COGの母集団はほぼ臨床発見例のみと考えられるため、COGとの差を認めたことから、本邦のこの年代に進行例が多いということが結論できるとと思われる。反対に、18ヶ月以上24ヶ月未満の年代では、本邦は57%でドイツの56%とはほぼ同頻度、COGの43%よりは頻度が高いものの有意な差は認めなかった。したがって、本邦では1歳代、とくに12ヶ月以上18ヶ月未満の年代において遠隔転移例が多く存在していると言える。

生物学的予後因子としては、MYCN増幅は検索し得た88例中51例(全体の49%)に増幅が認められた。前述の報告³と比較すると、1歳代神経芽腫に占めるMYCN増幅症例の割合は、ドイツでは20%、COGでは30%であり、本邦の49%は有意に高

い比率であった。また12ヶ月以上18ヶ月未満の年代における増幅例は、本邦では41%、ドイツ14%、COG25%、18ヶ月以上24ヶ月未満の年代でも、本邦57%、ドイツ36%、COG35%と何れの年代においても本邦では有意に高頻度であった。DNA ploidyは検索例が少なかったが、情報のあった21例中diploidまたはtetraploidが19例であった。MS発見例や乳児例に多く見られるaneuploid (triploid) 症例がほとんど見られないことから、本邦における神経芽腫は、1歳を境に際だった生物学的特徴の差を示していると言える。また、最近のPOGからの報告⁷⁾によると、仮に1歳代で遠隔転移を有していても、MYCN非増幅かつhyperdiploidyの症例は乳児例に匹敵する生存率が得られているが、今回の検討では、MYCN増幅およびDNA ploidy両方の因子を検索し得た4期症例20例中MYCN非増幅かつhyperdiploidyの症例は存在しなかった。

転帰では、53例（51%）が5年後調査時に生存していた。18ヶ月未満では50%が生存、18ヶ月以上51%生存と差はみられなかった。欧米との比較では、本邦の18ヶ月未満症例生存率50%は、ドイツ86±2%、COG72±3%と比べて極めて低い。これは、本邦の18ヶ月未満例において特にMYCN増幅例、stage4症例の頻度が高いことと関連していると思われる（表2）。一方、18ヶ月以上症例では、本邦ではMYCN増幅例の頻度が高いにもかかわらず、欧米との間に大きな差を認めなかった。

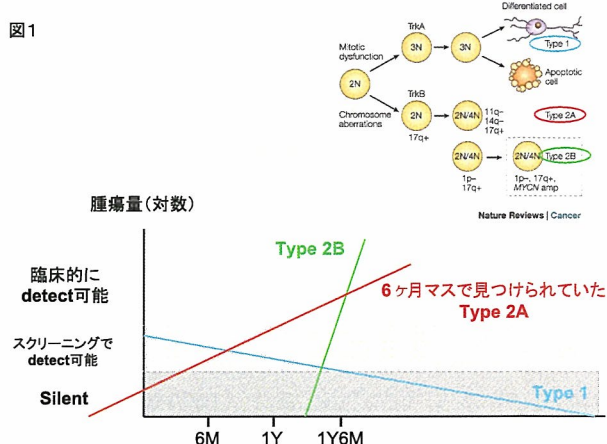
また、ドイツとCOGのデータにも統計学的に差が見られた。とくに、12ヶ月以上18ヶ月未満においては、MYCN増幅例、stage 4 症例の頻度ともに、ドイツが有意に低い。これはドイツが全国16州中6州で1歳時にMSのパイロットスタディ（1995-2000年）を行ったことが原因として考えられる⁶⁾。つまり、MSによって予後のよい症例がこの年代に多く発見されたため、予後不良例の頻度が相対的に小さくなったと考えられる。これに対し、18ヶ月以上24ヶ月未満の年代を見てみると、ドイツのstage 4 症例の頻度が高くなっており、この年代にドイツにおける「刈取り効果」が出ている可能性がある。ちなみに今回使用したドイツのデータは1990年から2003年の症例を対象としており、MSが施行されていたのは14年中6年にあたる。2つの論文^{3, 6)}から単純に症例数をピックアップすると、

全症例1,741例中MS発見例は149例（9%）であった。ただし、これらのデータにおいては、症例登録の方法、治療法、医療制度、人種等の違いも考慮する必要がある、今後の詳細な検討が必要であると思われる。

以上、大規模データベースを用いた本研究において、MSによる「刈取り効果」が観察できたと考えられた。つまり、本来1歳代に臨床的に発見されるはずであった、「ゆっくりと発育する比較的予後良好な神経芽腫」をMSにより“刈り取っていた”ため、MSで発見不可能な「急速に発育する予後不良な神経芽腫」だけが“生き残っていた”という現象²⁾である。

「ゆっくりと発育する比較的予後良好な神経芽腫」とは、Brodeurが提唱するいわゆるtype 2Aに相当すると考えられる⁸⁾（図1）。Brodeurは、予後のよいtype1腫瘍に対し、type2腫瘍は広範な染色体異常を持つ予後不良な腫瘍で、通常diploidまたはtetraploidで17q gainを有していると分類している。Brodeurはtype2をさらに二つのサブセットに分け、type2Aを、MYCN増幅や1p欠失を持たないものの、11qや14qの欠失をもち、年長児に多く見られ、進行して発見され、ゆっくりと進行するものの予後不良な腫瘍と位置づけている。Type2BはいわゆるMYCN増幅をもつ極めて予後不良な腫瘍で、1から5歳に発生して急速に進行する腫瘍としている。Kanekoら⁹⁾は、FISH法を用いた検索により、MS発見例287例中30例がMYCN増幅なく、diploidまたはtetraploid（Brodeur type 2Aに相当）、4例がMYCN増幅例（Brodeur type 2Bに相当）であったことから、これら10-15%の症例がMSのターゲットであろうと結論している。

図1



Type2BはたとえMSによって発見できたとしても救命が難しいと思われ、事実Kanekoらの報告でも4例中4例全例が死亡している。したがって、MSが早期発見、早期治療に有効に働いていると思われる対象は主にtype2A腫瘍であると考えられる(図1)。

今回のデータに当てはめると、本邦1歳代神経芽腫104例のうち、51例(49%)がtype2B腫瘍であった。したがって残りの53例がtype1またはtype2Aであったと考えられ、このグループの5年生存率は72%であった。DNA ploidyが検索されている例が極めて少ないため、type1と2Aを判別するのは困難であるが、少なくとも53例中21例がstage4の進行例であったこと、さらに死亡例13例のうちstage4が10例を占めることから、これらの症例を早期発見して救命できれば治療成績は改善したと思われる。加えて、53例中41例は6ヶ月MSにて陰性であった。つまり6ヶ月時に施行されたMSはこれらの症例に対して無効であったことになる。このうちVMA・HVAのいずれかが上昇していたのは28例で、うち、18ヶ月以上が10例であった。これら10例は、現在パイロットスタディとして行われている18ヶ月MSが有効である可能性が高い。18ヶ月MSでピックアップされるはずの10例に対するメリットと、6ヶ月MSによって「刈り取られていた」type2A症例の発見が遅れるデメリットが、18ヶ月MSの有効性を左右する要素であると思われる。

以上のように、MS施行世代において1歳代に臨床発見された神経芽腫症例には、進行例かつ予後不良因子を有する症例が明らかに多く認められ、特に18ヶ月未満症例においてこの傾向が顕著であった。欧米のデータと比較しても有意に遠隔転移、MYCN増幅症例の頻度が高く、特に18ヶ月未満症例では大きな差がみられたことから、本邦においては6ヶ月MSによる「刈取り効果」が存在したと考えられる。

この「刈取り効果」が正しければ、MS休止以降、本邦では1歳代、特に18ヶ月未満の年代にtype2Aを主体とした中間リスク症例が増加してくると予想される。したがって、今後、1歳代神経芽腫においては、高リスク群と中間リスク群を適切に選別し、中間リスク群に対する過剰な治療を避け、

高リスク例に対し集中的に強力な集学的治療を行っていくことが、治療成績向上に不可欠であると思われる。さらに、このような神経芽腫臨床像の変化が観察されるかどうかによって、生後6ヶ月児に対して行われたMSの意義が後方視的により明らかになると考えられる。

E. 結論

今回の検討では、1歳代に臨床発見された神経芽腫症例は遠隔転移を生じ、予後不良因子をもつ症例が多いことが示された。欧米の1歳代神経芽腫と比較しても予後不良例が多く、本邦ではMSがこれら症例の臨床像に影響を与えていることが示唆された。また、この傾向は18ヶ月未満症例で顕著であった。今後、MS休止後の1歳代神経芽腫臨床像の変化を詳細に検討することで、MSの効果と意義を解明できる可能性がある。

謝辞

本研究に御協力いただいた以下の先生方に深謝致します。

症例登録にご協力いただきました、日本小児外科学会および日本小児がん学会会員の皆様ならびに登録業務を担当された歴代の委員および地区幹事の皆様

厚生労働省科学研究班：登録症例から見た神経芽腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立

福井 敦、家原知子、杉本 徹、佐々木文章、
林 富、杉山正彦、近藤知史、山岡裕明、
田尻達郎

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

(小児成育外科学)

大植孝治、奈良啓悟、上原秀一郎、田中夏美、
山中宏晃

日本大学小児外科

草深竹志

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座

(小児科学)

太田秀明

大阪府立母子保健総合医療センター tumor board

窪田昭男、井上雅美、河 敬世、中山雅弘

F. 参考文献

1. 福澤正洋, 米田光宏. 神経芽細胞腫マスキリーニング研究班－登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立－に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立－平成16年度研究報告書, 43－46, 2005.
2. 福澤正洋, 米田光宏. 1歳代に臨床発見された神経芽腫症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立－平成17年度研究報告書, 59－63, 2006.
3. London WB, Boni L, Simon T, et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*, 228: 257-266, 2005.
4. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 23: 6459-6465, 2005.
5. 林 富, 檜山英三, 吉野裕顕, et al. 小児の外科的悪性腫瘍, 2004年登録症例の全国集計結果の報告. *日本小児外科学会雑誌*, 42: 61－90, 2006.
6. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346:1047-1053, 2002.
7. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 23 :6466-6473, 2005.
8. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3: 203-216, 2003.
9. Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, et al. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 46: 285-291, 2006.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sangkhathat S, Yoneda A, Fukuzawa M, et al. Artificially accumulated beta-catenin inhibits proliferation and induces neurite extension of neuroblastoma cell line NB-1 via up-regulation of trkA. *Oncol Rep*, 16: 1197-1203, 2006.

2. 学会発表

- 1) Yoneda A, Kusafuka T, Fukuzawa M, et al. The Clinical Feature of 12- to 24-months-old Children with Neuroblastoma in 6-months Screening Era in Japan. 39th Pacific Association of Pediatric Surgeons, Taipei, May 14-18, 2006.
- 2) 米田光宏, 福澤正洋, 檜山英三, 他. マスキリーニング施行世代における1歳代神経芽腫の特徴－本邦登録症例と欧米との比較検討. 第22回日本小児がん学会, 大阪, 11. 23－24, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし