

(この論法でいくと, MS 中止によって過剰診断された例の死亡が減るので, 中止後の死亡率は今よりさらに減少するであろう)。また, 「化学療法の進歩があるので時代の異なる死亡率の比較は困難」というのが検討会の見解であるが, 死亡率の比較を困難ならしめるほどの治療法の進歩とはどの程度のもので, かつそれがいかなる治療法によったのかは示されていない。

死亡率が明らかに低下しつつあったのに MS を中止されて受検機会を奪われ, 受けていれば助かった例は今後確実に出てくる。確かに, MS による発見例の半分は治療が不要な例であろう。不必要な手術によって, 腹部に傷がついた児は残念ながら多数いることになる。しかし, ここで MS を中止すると, 年間 50 人の腹の傷は消えるであろうが, 50 人の命も消えることになる。ここでさらに大事なものは, 救われるのは余命 80 年の, かつ将来子孫を残す子どもである, という点である。一人の子どもの命が失われると, その子どもから生まれてくる子孫の命まで失われてしまう。少子化が急激に進行する中, 50 人の子どもの命を救うことには, 将来の数百人・数千人の子孫の命を救うという大きな意味がある。

謝辞

フランスの疫学的資料の入手にご協力いただいたテュル医療センターのダニエル・サジェ先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 西 基, 武田武夫, 畑江芳郎, 他: 神経芽腫死亡の減少に対する HPLC マス・スクリーニングの効果. 日マス・スク誌 11: 45-49, 2001
- 2) 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* 21: 73-78, 2002
- 3) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346: 1047-1053, 2002
- 4) Yamamoto K, Ohta S, Eto E, et al: Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at one 6 months of age; Cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20: 1209-1214, 2002
- 5) 水田祥代, 澤田 淳, 金子道夫, 他: 平成 10 年(1998 年) 日本小児がん学会神経芽腫委員会報告. 小児がん 36: 107-117, 1999
- 6) 西 基, 花井潤師, 藤田晃三, 他: ドイツの神経芽腫マス・スクリーニングは無効なのか. 日マス・スク誌 12: 65-70, 2002
- 7) 西 基. 神経芽腫マス・スクリーニングに関する最近の話題と今後の方向. 小児科 44: 977-983, 2003
- 8) 武田武夫, 西 基: 日本小児がん学会神経芽腫委員会の第 14 回学会における報告に対する意見. 小児がん 36: 104-106, 1999
- 9) 武田武夫, 西 基: 平成 10 年日本小児がん学会神経芽腫委員会報告に対する質問. 小児がん 37: 255-258, 2000
- 10) Honjo S, Doran HE, Stiller CA, et al: Neuroblastoma trends in Osaka, Japan, and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. *Int J Cancer* 103: 538-543, 2003
- 11) 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* 9: 631-636, 1998
- 12) Tsuchida Y, Ikeda H, Shitara T, et al: Evaluation of the results of neuroblastoma screening at six months of age. *Med Pediatr Oncol* 34: 80-81, 2000
- 13) 西 基: 神経芽腫マス・スクリーニング—疫学調査のシグナルとノイズ—. 日マス・スク誌 10: 5-16, 2000
- 14) Woods WG, Gao R, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346: 1041-1046, 2002
- 15) 久繁哲徳: 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの評価. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 総括研究報告書, pp 167-174, 1999

The Impact of the Neuroblastoma Mass Screening on Patient Mortality

MOTOI NISHI*, TAKEO TAKEDA**

**Department of Fundamental Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido*
***Nango Hospital*

Key words : Neuroblastoma, Mass screening, Mortality, Leukemia.
Jpn. J. Pediatr. Surg., 36(1) ; 63~70, 2004.

In France, where no mass screening is being performed, during the period from 1979 to 1999, the mortality of neuroblastoma at 1-4 years of age decreased by about 30%, but the mortality at 5-9 years of age increased greatly. As a result, the mortality for 1-9 years of age never decreased. During the same period in Japan, the mortality at 1-4 years of age decreased without an increase in the mortality at 5-9 years of age. The mortality at 1-9 years of age thus decreased. In Japan, at 1-4 years of age, the decrease in mortality of neuroblastoma was almost the same as that of lymphocytic leukemia. At 5-9 years of age, the mortality of leukemia decreased as much as that at 1-4 years of age, but the mortality of neuroblastoma showed no such tendency. The decrease in mortality of neuroblastoma at 1-4 years of age is due to the nationwide mass screening program.

* * *

乳児神経芽腫統一治療プロトコールのこれまでと今後

家原 知子

要 旨

昨年、日本の小児がんグループスタディに関する京都会議が行われた。そこでの議論を中心に、乳児神経芽腫統一治療プロトコールについての現状と問題点、今後への課題について述べた。我が国の現況の小規模グループスタディは欧米のような大規模スタディには及ばないが、標準治療の普及、治療水準の引き上げ、病態解明という役割を担っており、今後の発展が期待される。

はじめに

平成15年8月に京都において、日本の小児がんグループスタディに関する京都会議が行われ、活発な議論がなされた。その中で、既存のグループスタディの問題点と今後の課題が浮き彫りとなった。本稿では、乳児神経芽腫統一治療プロトコールの現状と問題点、今後について、事務局を代表して述べる。

乳児神経芽腫統一治療プロトコールの歴史

日本においてはマス・スクリーニング開始後、乳児神経芽腫症例が急激に増加した。さらに、乳児神経芽腫の良好な予後が明らかとなるに従い、過剰治療が論議されはじめた。乳児神経芽腫の統一治療プロトコールの開始に先立って、乳児期神経芽腫の治療の実体を把握するために、1985年から1989年にかけて全国調査が行われた。それによると、各病期に対して比較的強力な治療が行われていた。術後の化学療法は病期1で86%に施行され、病期2では100%で、その内24%に放射線療法が追加されていた。その予後は生存率100%であり、さらに、マス・スクリーニング発

見例では予後不良因子の頻度は低く、予後が極めて良好であることが明らかとなった。化学療法施行率は年々低下傾向にあったものの、その治療法は施設により様々で確立されたものではなく、国際的評価に耐えない状況であった。

そのような現状を踏まえて、乳児神経芽腫に対する治療の軽減を行い、適正な治療法を確立する目的で、前方向視的なグループスタディとしての全国統一治療プロトコールが開始された。

1994年に最初のプロトコール#9450が開始された。概略は以下の通りである。登録は手術前に施設から事務局に、FAXにて登録表一枚でおこなわれる。登録後、直ちに事務局にて、臨床病期に従って無作為に治療割付を行う。原発巣を全摘出後、病期1は化学療法なし、病期2は化学療法なし群と化学療法施行あり群の2つに割り付ける。病期3の全摘可能群は術後の化学療法をレジメンAとBの2群に分けられる。全摘不能の病期3はレジメンC施行後に原発巣摘出を計り、術後は全摘可能群と同様に2群に分けられる。予後不良が予測される病期4aには厚生省進行神経芽腫研究班プロトコールに準じた強力なレジメンDで治療する。N-myc増幅10倍以上が判明した場合は、その時点で予後不良群としてレジメンDに変更し、

造血幹細胞移植を併用した大量治療を考慮する。腫瘍摘出術（または生検）後に、病理組織の病理標本は事務局に送られ、日本病理学会小児腫瘍分類委員会にて中央診断を行う。さらに生物学的検索（N-myc 増幅、DNA ploidy、染色体）は SRL で統一して測定され、当初は SRL 社の多大な協力にて無償で行って頂いた。また、SRL 社には、病院間メールで中央病理診断のための病理標本の輸送をして頂き、本プロトコールの円滑な運用にご協力頂いている。プロトコール開始当時は、無作為割付は日本では馴染まないとの意見が多数であったが、結果的には 2 アームの無作為割付、前方向視的スタディは施行可能であった。

#9405 には 1994 年 6 月から 1998 年 5 月末までの 4 年間に全国 60 施設から 238 例の有効登録があった。化学療法の施行率は病期 1 で 6%、病期 2 では 53% で、病期 3、4 はいずれも 100% となっている。病期 1、2 では化学療法施行の有無で予後に差はなく、これらの病期での化学療法の有効性はないとの結論に至った。また、各レジメンでの合併症で重篤なものはなく、比較的安全に施行可能であった。

#9405 の結果に基づいて、更なる治療軽減をめざして 1998 年 5 月から新プロトコール #9805 の改変を行い、開始した。新プロトコールでは国際病期分類（INSS）に従い治療基準を変更した。インフォームドコンセントを必須化とし、患者家族への説明の文章もプロトコール冊子に組み込んだ。登録、割付、検査、診断の手順は #9405 プロトコールと同様で施行した。#9405 との変更点は下記の通りである。病期 2 に対しては全例を、化学療法なしとした。さらに病期 3 に対しては、化学療法なし群とあり群の無作為割付とした。病期 4 S の原発腫瘍摘出群では、施設判断で摘出後に化学療法なしでの転移病巣の経過観察を可能とした。副作用の強い薬剤（THP-ADR）の使用を避けるとともに使用薬剤量（CPM）を減らすためレジメン B の採用を当面見合わせた。さらに、日本病期 3、4B および 4 S に採用していたレジメン C の CPM を減量した。しかし、予後不良の N-myc 増幅例および病期 4 に対する、旧レジメン D の

CPM 投与量を増量し、副作用軽減のために CDDP の投与法を 5 日間の持続静注に変更し D2 とした。

2003 年 5 月末までの有効登録症例 363 例の結果では、全生存率は 98% と良好であり、病期 3 の化学療法の有無による予後への影響はみられていない。治療合併症では、腎萎縮、腎梗塞、イレウス、肋間神経麻痺、胸水の貯留などの手術に関するものが 5 例、化学療法に関するものは敗血症、イレウスの 2 例で後遺症となるものはなかった。

プロトコール施行において—事務局業務—

欧米のグループスタディでは、莫大な予算と多くの専属スタッフに支えられたシステムが整備されており、日本のそれとは大きく異なる。我が国の小児がんグループスタディの特徴として、登録施設が医師のボランティア精神のみで登録を継続しているのと同様に、事務局は専属スタッフももたず、登録事務からデータセンター、治療相談、予算獲得、広報活動までなんでも行う。事務局業務の具体的内容について触れる。

- 1) 委員会の開催を年 2 回行い、運営に関して協議を行っている。2000 年には委員会メンバーの再編をし、小児科、小児外科、病理、生化学の分野から委員として参加していただいた。今後はプロトコール改変に向けて生物統計家にも参加していただく予定である。
- 2) 予後調査は年に 2 回施行してきたが、予後調査票の回収率は 1 回目の依頼で 60.9%、2 回目の依頼で 12.0% であった。結果として未報告は 27.2% であった。回収し難い理由としては、施設担当者の多忙や移動によることが多く、対策として、根気よく依頼を繰り返したり、前回調査済みの項目を調査票にできるだけ記入した状態で郵送するなど簡略化を図り、施設担当者の負担を軽減する様にした。また、施設担当者の把握は毎年行わなければならない事項である。
- 3) 登録施設よりの個別相談は月に 10～20 件である。多くは前担当者の移動でプロトコール冊子が紛失したので再送の依頼である。他に、病期判定の相談や治療内容の確認、登録症例の情

報などの相談事項が多かった。マス・スクリーニング発見例の無治療経過観察が話題となると、本スタディでは採用していないにも関わらず、相談が相次いだ。中には経過観察中に増大、転移をきたした症例の治療相談も散見された。

4) 欧米のような臨床試験であれば、治療費、検査費、有害事象発生時の保証を含め全てを負担するところであるが、我が国のような体制では保健診療に依存するしかない。事務的な予算を継続して獲得する事すら困難である。がんの子どもを守る会からの研究資金以外は事務局、各施設の負担によるところが大きい。輸送に関しては SRL 社の援助が大きいことは前述の通りである。これら運営資金は現状の事務局を維持することすらできない状態で、絶対的に不足している。

5) 広報活動も重要である。日本小児がん学会、日本小児科学会などの国内学会や Advanced Neuroblastoma Research Conference などの海外の学会にも積極的に参加し発表を行っている。また、進行神経芽腫プロトコールとの連携を図るために、厚生労働省がん研究助成の班会議での報告も行っている。

プロトコール施行後の成果

本治療プロトコール施行後 10 年が経過したが、日本の乳児神経芽腫治療に関して多大な成果をもたらしたと自負している。

本プロトコールを施行して、乳児神経芽腫症例に対する、過剰治療の軽減をおこなうことができた。特に、限局例での化学療法が不要であることを示した。さらに治療軽減によって、治療に伴う副作用の減少が見られた。一方で、治療軽減後も乳児例の良好な予後は維持することができている。また、軽減された治療法は、国内に於ける標準治療として全国に普及しつつある。

さらに、登録例の解析から、乳児神経芽腫の臨床的、病理学的、生物学的特性が明らかとなってきた。これらの予後因子に基づいて、治療強度を変更するという、治療の層別化が可能となってきた。

グループスタディの今後

現況の各グループスタディに問題が山積しているのは事実である。わが国においては、人的、財政的支援があまりに不足している。その中で、各グループスタディが独自の組織を組み立てているため、非常に無駄が多い。データセンターや組織バンク、輸送システムはある程度共有することが可能である。情報公開の場であるホームページや、それぞれのグループで頻繁に行われる会議も時間と場所を共有することが可能である。

我が国においては少数例を施設毎に独自の治療法で治療し、その結果、有効性や病態が不明であったり、施設間格差が生じたりする場合がある。さらに、施設限定でリスクに分けた比較対照試験を施行する事は、社会的に困難な場合が多い。このような現状で、日本のグループスタディに共通していえることは、臨床試験という側面のみでなく、標準治療の普及、治療水準の引き上げ、病態解明という役割も担っている事である。欧米の様な大規模スタディが不可能でも、このような地道な運営が日本全体の小児がん治療成績の底上げとなり、次のスタディに繋がるものと期待する。

最後に

乳児神経芽腫スタディの立ち上げに御協力頂いた先生方、運営に深く関わって頂いてきた委員の先生方、登録頂いた各施設の先生方に深謝申し上げます。そして私がこの仕事に携わる機会を与え、ご指導下さいました恩師の澤田淳先生、杉本徹先生、故松村隆文先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) T. Iehara, M, et al: Cytogenetic analysis of infantile neuroblastomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Letter*,178:83-89,2002
- 2) Ikeda H, et al: Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer*,86:1110-1116,2002
- 3) 家原知子, 他: 乳児神経芽腫における治療の軽減, *小児外科*, 33: 1221-1227, 2001
- 4) 浜崎 豊, 他: マススクリーニング発見神経芽腫(乳児神経芽腫)の病理学. *小児がん*, 38:26-30,2001

5) 田中丈夫, 他: 乳児期神経芽腫治療の成長に及ぼす影響. 小児がん, 37:203-206, 2000

6) Tanaka T, et al: Risk of unfavorable character among neuroblastomas detected through mass screening. Med Pediatr Oncol, 35:705-707, 2000

7) Sawada T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan. Med Pediatr Oncol, 31:429-434, 1998

8) Matsumura T, et al: Management for neuroblastoma infants in Japan. Korean J Pediatr Hematol / Oncol, 4 :18-28, 1997

神経芽腫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—

Evaluation for progressing risk of neuroblastomas with biological markers

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⁾, 金子 道夫³⁾, 土田 嘉昭³⁾

Takeo TANAKA ¹⁾, Tomoko IEHARA ²⁾, Hajime HOSOI ²⁾, Tohru SUGIMOTO ²⁾
Sachiyo SUITA ²⁾, Tadashi SAWADA ²⁾, Michio KANEKO ³⁾, Yoshiaki TSUCHIDA ³⁾

要 旨

臨床診断された164例の神経芽腫で「MYCN遺伝子増幅(MYCN増幅)の有無」「International Neuroblastoma Pathology Classification(INPC)による病理所見」「Hras/trk A両遺伝子発現(H/t発現)」を指標として腫瘍進展リスクを評価した。予後不良関連指標とされる「MYCN増幅」「INPCでunfavorable histology(UH)」「H/t低発現」のそれぞれの全予後不良例に対する感度は40%, 51%, 55%であり満足できるものではなかった。しかし上記三指標のいずれか一つを有する腫瘍を「高リスク神経芽腫」と規定すると全予後不良例の83%が捕捉できた。一方「MYCN非増幅」で「INPCでfavorable histology(FH)」および「H/t高発現」の3指標全てを満たす腫瘍症例の91%は臨床予後良好で「低リスク神経芽腫」として規定することができた。更に「診断時の腫瘍進展病期」は「高リスク神経芽腫」および「低リスク神経芽腫」の臨床転帰に影響する因子であることも確認された。

Key words: 神経芽腫, 予後指標, 予後予測, 特異性, 感度

neuroblastoma, prognostic factor, outcome prediction, specificity, sensitivity

1 はじめに

1980年代に分子生物学的解析手法が臨床へ導

入され細胞の増殖分化の観点から神経芽細胞腫の多様性と腫瘍性状に関連する指標が報告されてきた¹⁾。「MYCN遺伝子増幅(MYCN増幅)」²⁾は悪性性状の指標として臨床で広く用いられているが、神経芽腫死亡症例の約半数にしか検出されず、腫瘍性状決定には複数因子の関与が想定されている³⁾。今回は生物学的指標の特異性および感度の検討と複数の生物学的指標を用いた神経芽腫の進展リスク評価を報告する。

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

3) 進行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 cooperative study group

3) Japanese advanced neuroblastoma cooperative study group

II 対象と方法

私どもは1988年の「Ha-ras 遺伝子の発現と臨床予後の関連」の報告⁴⁾以来診断時の「腫瘍進展病期」や「年齢」などの臨床指標、「MYCN 増幅の有無」「Ha-ras/trk A 両遺伝子発現 (H/t 発現)」はそれぞれが独立した予後関連因子である事を報告してきた^{3) 5) 6) 7)}。今回はこれらの指標に「International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)⁸⁾」による所見 [Favorable Histology(FH) / Unfavorable Histology(UH)] を加え検討した。対象は臨床診断された神経芽腫(非マス神経芽腫) 164 例で「診断時病期 (Evans 分類)」及び初回摘出組織で検討された「MYCN 増幅」, 「INPC 所見」「H/t 発現」について検討した。再発症例, 乳児神経芽腫マスキング発見症例は今回の検討から除外した。

164 例の臨床転帰は 2 年以上の無病生存例 97 例, 再発進行例および死亡例 67 例であり予後関連指標と臨床転帰の関連を後方視的に検討した。

III 結果

1. 単独指標によるリスク評価

「MYCN 増幅」は 104 症例で検討され, 増幅(10 コピー以上)腫瘍症例 22 例中 17 例(77%)は再発や進行あるいは死亡の予後不良症例であった。「INPC 所見」は 164 例で検討され UH であった 55 例中 34 例(62%)が再発進行あるいは死亡例であった。「H/t 発現」は 164 例で検討され低発現腫瘍 56 例中 37 例(66%)が再発進行あるいは死亡例であった。これら各指標と症例の臨床転帰不良との特異性 (specificity) が示されたが, それぞれの指標が検討された群での全死亡例に対する各指標陽性の割合 (感度: sensitivity) は「MYCN 増幅」が 40%(17/43), 「INPC 所見 UH」が 51%(34/67), 「H/t 低発現」が 55%(37/67)であった。即ちそれぞれの指標単独では約半数の予後不良症例しか予測できない結果であった。

2. 複数指標による補完的リスク予測精度向上の可能性

1) 「INPC 所見」と「H/t 発現」の組み合わせ

表1 INPC 組織所見および Ha-ras/trk A 遺伝子発現による神経芽腫性状の層別化

INPC(The Shimaa system)			
Ha-ras/trk A expression	"Favorable histology"	"Unfavorable histology"	Total
"High"	50/57 [#] PFS88%	6/13 PFS47%	70cases /PFS80%
"Inter-mediate"	15/24 PFS62%	7/14 PFS50%	38cases /PFS58%
"Low"	11/28 PFS39%	8/28 PFS29%	56cases /PFS34%
Total	109cases /PFS70%	55cases/ PFS38%	

[#] Number of Progression free survivor/subtotal number of cases in each category
PFS: progression free survival

表1に「INPC 所見」及び「H/t 発現」により 164 例を 6 群に分類し, 各群の progression-free survival(PFS) を評価した結果を示す。

「INPC で FH」と「H/t 高発現」で分類される症例群の PFS は 57 例中 50 例(88%)と極めて良好な臨床予後であった。しかし「INPC が FH」であっても「H/t 低発現」腫瘍症例の PFS は 28 例中 11 例(39%)であった。また「H/t 高発現」腫瘍も「INPC が UH」であれば, PFS は 13 例中 6 例(46%)であり, これら二つの指標の組み合わせにより臨床転帰の差(腫瘍性状)をより詳細に示す事ができた。ちなみに悪性性状を示す「INPC が UH」と「H/t 低発現」である腫瘍症例の PFS は 28 例中 8 例(29%)であった。以上より「INPC 所見」および「H/t 発現」は補完的な予後予測指標である事が確認された。

2) 三指標による臨床転帰予測の感度, 特異性

「MYCN 増幅」「INPC 所見」「H/t 発現」の三指標が検討された腫瘍は 104 症例であり, この中で再発進行例及び死亡例の臨床予後不良例は 42 例であった。悪性性状と関連する「MYCN 増幅」「INPC で UH」「H/t 低発現」のいずれか一つを有する「高リスク神経芽腫」は 35 例であり, 全臨床転帰不良 42 例の 83% を占め三指標の組み合わせにより進展リスク予測の感度が向上した。

一方, この 104 症例で「MYCN 非増幅」で「INPC が FH」および「H/t 高発現」の三指標を全て有

IV 考 察

する神経芽腫は32症例であった。このうち29例は無病生存例であり、症例の臨床転帰良好に対するこの群の特異性は91%であり、「低リスク神経芽腫」として層別が可能であった。

3) 「診断時の腫瘍進展度」も臨床転帰に關与する重要な指標 (図1)

「INPCでFH」および「H/t高発現」で「診断時I,II期」の限局腫瘍症例のPFSは100%であった (Low risk群)。一方、「INPCでUH」あるいは「H/t低発現」を有する「High risk群」に分類された症例のPFSは39% (32/83)であった。しかしこれら「High risk群」でもI,II期の限局腫瘍症例のPFSは91% (10/11)と良好で、この群のMYCN増幅の一例にも再発を認めていない。これに対し同じ「High risk群」でIII,IV期腫瘍症例のPFSは28% (19/67)であった。

臨床予後良好が期待できる「INPCでFH」および「H/t高発現/中間発現」腫瘍でもIII,IV期の腫瘍症例のPFSは67% (31/46)でありLow risk群とHigh risk群の中間のPFSであったため、これらを「Intermediate risk群」とリスク評価を分類した。

最も予後不良な群は「INPCでUH」で「H/t低発現」の悪性性状の二指標を持ち病期III,IV期症例のPFSは17% (4/24)であった。

1980年代から分子生物学的手法により神経芽腫の多様性が次第に明らかになり、Brodeur等により生物学指標に基づき3つのサブタイプの神経芽腫の概念が提起された⁹⁾。しかし、臨床的にどの程度の特異性、感度でそれぞれの指標が臨床的に機能するかを検討した報告はない。代表的予後不良指標である「MYCN増幅」の高い特異性は広く知られているが、臨床転帰不良例全体に対する感度は半数にとどまり、「MYCN増幅」は予後不良を強く示唆する一方の指標であり、今回の検討でも示されたように「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のUF」、「H/t低発現」は「MYCN増幅」と同様症例の臨床転帰不良と関連するが、「INPCがFH」と「H/t高発現」は共に予後良好指標として有意であり、両者は予後良/不良の双方向性を有する独立指標であった。これまでの臨床的な検討結果からも神経芽腫性状を規定する因子は複数存在すると考えられている。これまでに遺伝子レベルの指標として細胞増殖に關与する「MYCN遺伝子」、神経細胞の生存/アポトーシスに關与する「trk A遺伝子」¹⁰⁾、細胞分化/非アポトーシス機構で細胞死に關与する「Ha-ras遺伝子」¹¹⁾などが報告されている。

今回の検討で予後不良指標である「MYCN増幅」、「INPCがUH」、「H/t低発現」のいずれかを有する神経芽腫は全臨床転帰不良症例の83%を占め「High risk神経芽腫」と規定する事ができた。このように三指標を検討することにより予後不良症例に対する感度が向上した。一方、今回の検討で「MYCN非増幅」「INPCがFH」「H/t高発現」の3条件を全て有する神経芽腫の無病生存に対する特異性は91%であり「Low risk神経芽腫」と規定する事もできた。これら指標の組み合わせによる神経芽腫性状の評価は臨床的に極めて有用である事が示された。

図1に提示された164例の神経芽腫のうち104症例で「MYCN遺伝子」が検討され22腫瘍にその増幅が認められた。この22症例中21症例

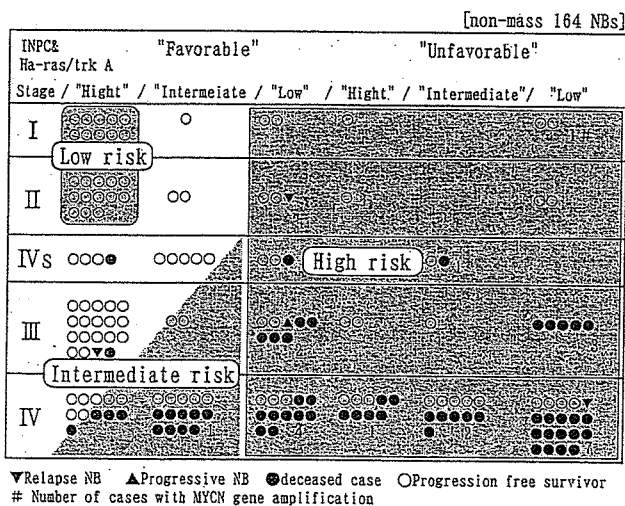


図1 INPC組織所見およびHa-ras/trkA遺伝子発現、MYCN遺伝子増幅、腫瘍病期による神経芽腫性状の層別化

(95%)は「INPCがUH」および「H/t低発現」で規定される High risk 神経芽腫群に含まれ、三者はお互い予後予測に補完的に機能する事が示された。

更に興味ある結果として図1に示された High risk 神経芽腫症例でも、病期IおよびII期の11例中10例の臨床転帰は良好であった。リスクを有する腫瘍でも「診断時の腫瘍病期」により更にその臨床予後が層別され、早期治療介入の効果を窺わせる結果であった。診断時の腫瘍進展度は外科的処置をはじめ治療介入の難易度を示す重要な予後関連因子の一つであると考えられた。

その一方で、「INPCのFH」で「H/t遺伝子の一方が低発現で他方が高発現(中間発現群)」の腫瘍症例のPFSは63%(15/24)でこの死亡例の中の9例はIV期の進展腫瘍群に集中していた。更に「INPCがFH」「H/t高発現」腫瘍でもIII期およびIV期の腫瘍症例ではPFSが80%(24/30)でI期II期の限局腫瘍群(100%生存のLow risk群)に比べ臨床転帰に差が見られた。一般に乳児期IVs期腫瘍は良好な臨床経過と考えられているが、今回の検討でもIVs期腫瘍症例のPFSは79%(11/14)で1例のMYCN増幅例が含まれていた。これまで我々が行ってきた非マス神経芽腫の集計結果⁹⁾ではIVs期腫瘍症例の臨床転帰はIII期症例と同じであり進展腫瘍の一つとして予後関連因子による性状評価を行い治療方針を決めるべきと考えている。以上の結果より「INPCのFH」「H/t高発現/中間発現」で病期III, IVs, IV期の神経芽腫を「Intermediate risk」腫瘍群と規定した(図1)。「Intermediate risk」神経芽腫は現行の治療に比較的反応良好な腫瘍群と我々は考えている。腫瘍進展度を考慮すれば治療介入の効率のよさから「INPC所見のUH」「H/t低発現」腫瘍でもI期II期の限局腫瘍の場合は適確に治療された後の進展リスクは低くなるものと考えられた。以上の所見よりこの群のリスク評価は今後の症例集積により緩和変更される可能性がある。「risk」区分の境界設定には更なる検討を要するがこれまでの結果から現状での神経芽腫のリスク区分として図1を提示した。

V まとめ

「MYCN増幅の有無」「INPCのFH/UH所見」「H/t高/低発現」「診断時の腫瘍進展病期」など複数の指標により高い特異性と感度を有する神経芽腫性状の評価の臨床的有用性が示された。

謝 辞

これまでの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現在も継続されている。これまで検討の機会と解析のための情報を与えて頂いた多くの施設の諸先生に深謝いたします。

本稿の要旨は第17回小児がん学会 および Advances in Neuroblastoma Research 2002 (June, 2002, Paris, France)にて発表した。

文 献

- 1) Maris JM, Matthay KK: Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 17: 2264-2279, 1999
- 2) Seeger RC, et al: Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*, 313: 1111-1116, 1985
- 3) Tanaka T, et al: Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trk A gene expression. *Cancer*, 83: 1626-1633, 1998
- 4) Tanaka T, et al: Expression of Ha-ras oncogene products in human neuroblastomas and significant correlation with patients prognosis. *Cancer Res*, 48: 1030-1034, 1988
- 5) 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
- 6) Tanaka T, et al: Significant association of Ha-ras p21 in neuroblastoma cells with patient prognosis. A retrospective study of 103 cases. *Cancer*, 68: 1296-1302, 1991
- 7) Tanaka T, et al: trk A gene expression in neuroblastoma: the clinical significance of an immunohistochemical study. *Cancer*, 76: 1086-1095, 1995
- 8) Shimada H, et al: The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer*, 86: 364-372, 1999
- 9) Brodeur GM, Nakagawara A: Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 14: 111-116, 1992

10) Nakagawara A, et al: Association between high levels of expression of the trk gene and favorable outcome in human neuroblastoma. N Engl J Med, 328 : 847-854, 1993

11) Kitanaka C, et al : Increased ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death : Possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. J Natl Cancer Inst, 94 : 358-368, 2002

神経芽腫マス・スクリーニング—過去と現在 —日本のマス・スクリーニングが示したもの—

澤田 淳*

Tadashi Sawada

細井 創

Hajime Hosoi

家原知子**

Tomoko Iehara

杉本 徹

Tohru Sugimoto

松本良文

Yoshifumi Matsumoto

はじめに

1971年、日本で小児悪性固形腫瘍への関心が乏しかったころ、米国ではEvansらCCSGA (Children's Cancer Study Group A)により小児がんの中で最も多く、予後不良な神経芽腫(neuroblastoma: NB) 246例の2年生存率は年齢と病期に強く依存していると報告された¹⁾。全例の2年生存率は32% (79/246例)で、1歳未満の生存例は74% (51/69)、1~2歳26% (12/47)、2歳以後12% (16/130)であった。1歳未満の発見例が全体の25%にすぎず、2歳以後に発見される例が53% (130例)もあった。病期ではI, II, IVsは良好、III, VIは不良であった。年齢が増し、病期が進行すると予後不良となった。早期発見の必要性が示された。一方、1966年には『Pediatr Clin North Am』の総説で、NBはカテコラミン産生腫瘍で尿中のカテコラミン(CA)の代謝産物であるVMA (vanillylmandelic acid) やHVA (homovanillic acid) の測定が診断に有用であると述べられていた。当時の日本とは雲泥の差があった。CCSGAでは多数例で統一プロトコールによる治療など、羨ましいことであった。しかし、「早期発見で治る」を目標に診断からスクリーニングへと進

行した。

I. マス・スクリーニングへの道²⁾

骨痛、貧血、持続発熱、脾腫の幼児の骨髄から異常細胞がみつき、臨床的にNBを疑った例の剖検で脾腫は腫瘍で、組織診断で確定した例に出会った(1965年)。この例を契機に尿中CAや代謝産物の測定に取りかかった。Gitlowらがpheochromocytomaの診断に用いたVMA比色判定量法の検討から、尿中VMAだけでもNBを疑うことができることがわかった³⁾。さらに、CAや代謝産物を測定し、尿でNBの診断ができたが、測定は煩雑で時間がかかり、早期発見にはつながらなかった。比色半定量法を改良し、数分でVMAの増加を濾紙上で肉眼で判定できるVMA spot testを開発した。この方法では診察しなくても尿だけで疑うことができ、早期発見に利用できた。

II. VMA spot testによるスクリーニング開始

1972年、京都市内保健所での3歳児検診受診時に試行し、1例を発見したが遅かった。1974年、6か月乳児を対象に尿添加濾紙郵送法でスクリーニングを開始した。1/1.5~2万人の頻度で5例の早期例を発見し良好な予後が期待された。「このスクリーニングシステムでNBを発見できる」ことがわかった⁴⁾。その後、いくつかの地域でスクリーニ

* 京都第二赤十字病院

(〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上春帯町355-5)

TEL 075-231-5171 FAX 075-256-3451

E-mail: prsawada@koto.kpu-m.ac.jp

** 京都府立医科大学小児科

ングが開始された。

III. 6か月の選択理由

1) 臨床NB例の年齢分布には1歳未満の大きなピークと3歳ごろの小さいピークがあった(米国, オランダ, デンマークでも同じ)。

2) *in situ* neuroblastoma (1963) が乳児期早期には高い頻度であり, 大部分(?)が消失するので, その発見を避けるため。

3) 1歳までに治療を開始したい。

4) 6か月にスクリーニングを受けNBを疑い, 確定診断に至ると1歳近くになると予想した。

以上のことから6か月を選択した。代謝異常スクリーニングで有名な故ガスリー教授が「興味をもっている」のあと, 「なぜ, 6か月か?」が最初の質問であった。

IV. 国レベルの実施へ

1983年, NBマス・スクリーニングの評価のために厚生省助成研究班ができ, その結果から1985

年にVMA spot testによる6か月乳児のスクリーニングが全国実施となった。乳児の家庭, 保健所, 検査機関と病院の連携でマス・スクリーニングが行われた(詳細は省略)。

V. HPLCによるVMA/HVA定量スクリーニング法への変更⁵⁾

VMA spot testの発見感度(sensitivity)は77.2%であるために約23%のNBが見落とされることから, 精度向上のために1988年から高速液体クロマトグラフィー(HPLC: high performance liquid chromatography)によるVMA, HVA定量法へと徐々に変わった。その感度はVMA 84.2%, HVA 88.2%で, VMA+HVA併用で96.1%と良好であった。HPLCスクリーニング実施から16年を経過し, 6か月スクリーニング発見例は増加し(1/5000~6000人), 予後良好であることをはじめ, 分子生物学的特徴や組織像と予後の関連など, 多くのことが明瞭となった。

この間の海外の関心も高く, カナダ・ケベック・米国・ミネソタ, 英国・ニューカッスル, ドイツ・

表1 神経芽腫スクリーニング受診者・年度別発生数および頻度

	対象者数(出生数)	受診者数	受診年	NB例	頻度
1976-1983	—	—	—	27	—
1984	1,469,923	124,870	8.5%	24	1/5,203
1985	1,425,043	834,536	58.6%	56	1/14,902
1986	1,374,666	997,643	72.6%	66	1/15,116
1987	1,332,491	1,024,841	76.9%	79	1/12,973
1988	1,314,006	1,036,740	78.9%	112	1/9,257
1989	1,246,802	1,033,535	82.9%	105	1/9,843
1990	1,214,600	1,023,005	84.2%	158 (653)	1/6,475
1991	1,223,245	1,026,741	83.9%	132 (189)	1/7,778
1992	1,208,989	1,049,905	86.8%	136 (194)	1/7,720
1993	1,206,219	1,042,578	86.4%	173 (202)	1/6,026
1994	1,238,328	1,046,953	84.5%	173 (208)	1/6,052
1995	1,187,067	1,043,490	87.9%	172 (194)	1/6,067
1996	1,206,253	1,030,179	85.4%	191 (232)	1/5,394
1997	1,191,359	1,037,043	87.0%	173 (252)	1/5,994
1998	1,202,858	1,042,238	86.6%	170 (206)	1/6,130
1999	1,177,421	1,038,040	88.2%	143 (202)	1/5,139
2000	1,190,337	1,020,815	85.8%	166 (201)	1/5,079
合計	20,219,270	16,453,152	81.37%	2,257	

1985: VMA spot testで全国的にはじまる。

()は厚生省発表

1988: HPLCに変更開始。1991: 全国的にHPLCとなる。

表2 年齢別神経芽腫

	小児数(15歳以下)	<1	1≤ <2	2≤ <4	4≤ <7	7≤	?
1980	27,507,078	35	31	29	19	12	8
1981	27,603,000	25	26	29	17	12	13
1982	27,254,000	37	22	33	28	13	3
1983	26,907,000	48	29	38	25	11	1
1984	26,504,000	55	27	27	18	11	
1985	26,033,218	58	23	31	21	12	
1986	25,434,000	74	19	36	23	13	
1987	24,753,000	85	12	24	16	16	
1988	23,985,000	108	29	30	26	5	1
1989	23,201,000	108	19	25	21	5	
1990	22,486,000	114	10	18	17	12	
1991	21,904,000	163	36	28	31	11	
1992	21,364,000	145	29	25	22	9	

シュツットガルト、フランスの一部でも開始され、1989年以後NBマス・スクリーニング国際シンポジウムがすでに7回開催された。

VI. 日本のマス・スクリーニングの結果 (表1)

スクリーニング開始から2000年までに2257例を発見した⁶⁾。HPLCの導入で年間160~170例が発見されている。日本の小児慢性特定疾患申請書からみた新発症例が年間320例くらいであることから、約半数のNBがマス・スクリーニングで発見されている。病期は大部分I, II, IVsで、IIIが18%, IVが5%で進行例は少ない。しかし、約半数に転移があり、多くは局所リンパ節であったが、骨転移例もみられた。報告時と5年後の調査で生存率98%, 97%であった。今日、予後因子として重要なN-myc増幅は検査された1737例中33例(1.9%)で、10コピー以上は0.6%であった。「スクリーニング発見例の多くは早期で98%が治る。III, IV期でも治る」、「予後不良例は少なく、強力な治療は不要である」と結論できた。

VII. 乳児期スクリーニングが示したこと

1) 乳児マス・スクリーニング発見例の予後は良好で、これらの例に対して全国统一乳児NB治療プロトコールを作成し治療の軽減化ができた(治

療プロトコール#9405, #9805, 現在改変中)。進行例でも高率に治癒する。

2) 生物学的な予後因子(N-myc, Trkなど)の不良例はまれである(本号次項参照)。

3) 119例の組織の検討でfavorable histologyが95%で、unfavorable histologyが5%にすぎなかった。Schwann細胞様細胞や線維組織の増生、腫瘍細胞の部分的消失像や腫瘍細胞の分化、線維化傾向がみられた。退縮傾向が多くにみられた⁷⁾。

4) HPLCマス・スクリーニング実施後、日本小児外科学会悪性腫瘍登録委員会の報告では、スクリーニング発見例を含む1歳未満例は激増したが、1歳以後の例の有意な減少はなかった(表2)。また、病期も同様に早期の例の増加に対応する進行例の有意な減少はなかった。スクリーニングによる発見頻度がVMA spot testで1/1.5~2万人からHPLCでの1/0.5~0.6万人で約3倍増で自然治癒例を含んでいる可能性があった。自然治癒についてはすでに成書にも記載されているが、その機序は不明であるが、幼若乳児にみられる。

5) 自然治癒する例に手術や化学療法などの治療に伴う副作用の出現は、無用なだけでなく、害を及ぼしている。

6) 乳児期マス・スクリーニングの有効性は1998年リヨンでのNBマス・スクリーニング国際シンポジウムで陪審員制度で検討され、6か月マス・スクリーニングに有効性がみられず、死亡例の減少を評価の対象とすべきだと結論された。疫学的に

デザインされたスタディが必要との指摘があった。わが国のスクリーニングは診断から始まり、一斉に全国へ広がった経過から疫学的に有効性を比較・評価することができなかった。平成10年(1998)度に厚生科学研究「神経芽細胞スクリーニングの評価」、続いて「神経芽腫のマス・スクリーニングプログラムの疫学的評価」の研究が行われた。全国乳児コホートを対象に HPLC によるスクリーニングの受検群と未受検群での神経芽腫死亡を比較した研究では、生後6か月以降の神経芽腫死亡率は受検群で0.234/10万人年、未受検群で0.831/10万人年であり、群間の累積死亡の差は100万人年当たり20~30人で3年間で100人近くが救命されたことになる⁸⁾。この数字が有効か、否かが話題となった。

VIII. 海外からの報告—スクリーニングに対する批判

2002年の「N Engl J Med」のカナダ・ケベック-米国・ミネソタ、ドイツ・シュツットガルトの2つの論文^{9,10)}で乳児期マス・スクリーニングでは死亡例の減少が認められないと結論した^{11,12)}。population-based registryをもとに、前者は薄層タコマトグラフィ法で感度は77%、発見頻度1/10200、後者はHPLC法でそれぞれ68.8%、1/9095人で、日本の96.0%、1/5000~6000に比べると感度が悪く、発見頻度の悪いシステムとの比較には問題があると感じているが、原因はわからない。日本のデザイン(研究のつもりで実施したのでなかったが)の無さのために反論ができていない。

IX. 厚生労働省の対応と現在

上記2論文とわが国の報告をもとに、平成15年5月、厚生労働省が疫学・統計学、外科、病理、行政、マスコミ、医師会などのメンバーによる4回の「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」で文献的検討が行われ、同年7月に「現行の生後6か月時に実施する神経芽細胞腫検査事業は事業による死亡率減少効果の有無

が明確でない一方、自然退縮する例に対して手術などの治療を行うなどの負担をかけており、このまま継続することは難しいと判断される」、と結論されたが、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②NBマス・スクリーニングの実施時期の変更など、新たな検査法の検討、評価、③NBによる死亡の減少を目指した、臨床診断と治療に向上のための研究と実施体制の確立、を条件として、いったん休止することが適切で、行政が適切に対応することを望むという報告書を出した¹³⁾。そして、平成16年度「NBマススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」研究班を立ち上げ、その中の一つに「前向き介入研究—NBの実施時期変更の検討と評価」分担研究班ができ、検討が開始された。

おわりに

1985年からの6か月乳児を対象として全国的に実施されていたNBマス・スクリーニングが、いったん休止となった。乳児期NBの特徴が明瞭になるなど学問的にはある程度の役割りを果たしたと思っている。しかし、期待した治癒率の増加は自然治癒例の増加によって評価ができず、対象年齢を変えて、より効率的なマス・スクリーニングができるか、考える必要がある。①NBマス・スクリーニングを行うべきか、否か、②実施するとすれば、いつか？ その根拠は？ を明瞭にする必要がある。一方、研究的には③自然消褪の機序や自然層は、④乳児期NBから幼児期NBへ移行するのか？ 別のNBか？ などが今後の課題であり、行政的には、⑤NBに関する疫学的調査ができるシステムの確立が必須である。

近い将来に、これらが明らかになることを期待している。

本論文の作成には、厚生労働省科学研究費(子ども家庭総合研究事業)H16-子ども-012の援助を受けたことを記し謝意を表します。

文献

- 1) Evans AE, D'Angio JP, Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 27: 374-378, 1971
- 2) 澤田 淳, 今宿晋作, 高田 洋, 他: 神経芽細胞腫の

- 早期発見のための Mass Screening—その system づくりについて. 日本医事新報 2638 : 29-31, 1974
- 3) Gitlow SE, Orstein L, Mendeowitz M, et al : A simplecolorimetric urinary analysis for the diagnosis of pheochromocytoma. Amer J Med 28 : 921, 1960
- 4) Sawada Y, Todo, Fujita K, et al : Mass screening for neuroblastoma in infancy. Am J Dis Child 136 : 710-712, 1982
- 5) Sawada T, Kodama K, Mizuta M, et al : Laboratory techniques and neuroblastoma screening. Lancet 2(8620) : 1134-1135, 1988
- 6) 日本小児がん学会神経芽腫委員会 : 神経芽腫マスキリーニングの全国集計結果—1999 年度とこれまでの集計. 小児がん 40 : 286-298, 2003
- 7) 浜崎 豊, 恒川直樹, 八反田洋一, 他 : 病理組織像からみた乳児神経芽腫の他萎縮病変. 小児がん 35 : 195-200, 1998
- 8) 林 邦彦 : 平成 15 年度厚生労働省科学研究. 分担研究報告書. 神経芽腫マス・スクリーニングの疫学的評価. 2004
- 9) Woods WG, Gao RN, Shuster IJ, et al : Screening for infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 346 : 1041-1046, 2002
- 10) Schilling FH, et al : The effect of neuroblastoma screening at one-year of age. N Engl J Med 346 : 1047-1053, 2002
- 11) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課 : 「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, 2004

「小児内科」バックナンバー

第34巻	第1号	(2002年1月)	特集	期待される移植・再生医学—現状と展望	(2,600円)
	第2号	(2002年2月)	特集	小児の慢性腎不全—QOLの改革をめざして	(2,600円)
	第3号	(2002年3月)	特集	小児の薬物療法—現況と展望	(2,600円)
	第4号	(2002年4月)	特集	境界領域 Q & A	(3,150円)
	第5号	(2002年5月)	特集	てんかん1—診断治療の進歩	(3,000円)
	第6号	(2002年6月)	特集	てんかん2—症例で学ぶてんかん診療の実際	(3,000円)
	第7号	(2002年7月)	特集	小児の腹痛—基礎臨床能力の再評価	(2,600円)
	第8号	(2002年8月)	特集	小児科医が担うヘルスプロモーション	(2,600円)
	第9号	(2002年9月)	特集	こども虐待—診断と初期対応	(2,600円)
	第10号	(2002年10月)	特集	小児の感染症の現況	(2,600円)
	第11号	(2002年11月)	特集	小児糖尿病 UPDATE	(2,600円)
	増刊号	(2002年11月)	特集	小児疾患診療のための病態生理 1	(13,650円)
	第12号	(2002年12月)	特集	小児疾患とアポトーシス	(2,600円)
第35巻	第1号	(2003年1月)	特集	発熱—診かた・考え方	(2,600円)
	第2号	(2003年2月)	特集	けいれん, 意識障害ハンドブック	(3,360円)
	第3号	(2003年3月)	特集	成長障害の診かたと対応	(2,600円)
	第4号	(2003年4月)	特集	アトピー性疾患	(4,600円)
	第5号	(2003年5月)	特集	血尿・蛋白尿	(2,600円)
	第6号	(2003年6月)	特集	症例に学ぶ小児の貧血	(2,600円)
	増刊号	(2003年6月)	特集	小児疾患診療のための病態生理 2	(13,650円)
	第7号	(2003年7月)	特集	嘔吐, 下痢, 脱水, 症例から学ぶ	(2,600円)
	第8号	(2003年8月)	特集	小児の疼痛コントロール	(2,600円)
	第9号	(2003年9月)	特集	川崎病 Q & A	(4,600円)
	第10号	(2003年10月)	特集	インフルエンザ	(2,600円)
	第11号	(2003年11月)	特集	水・電解質異常症	(2,600円)

上記のご注文, 在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は税込価格です。

文栄社 〒113-0033 東京都文京区本郷3-40-3 トーセイビル TEL 03-3814-8541 FAX 03-3816-0415
URL : <http://www.bunneisya.co.jp>

【ダイジェスト】

神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成果と問題点

—マス休止にあたり、文献的考察—

Evaluation of Mass Screening for Neuroblastoma- A review of literatures at the moment of the suspension

細井 創¹⁾ 家原知子¹⁾ 松本良文¹⁾ 杉本 徹¹⁾ 澤田 淳²⁾

Hajime Hosoi, Tomoko Iehara, Yoshifumi Matsumoto, Tohru Sugimoto, Tadashi Sawada

京都府立医科大学小児科学教室¹⁾ 京都第二赤十字病院院長²⁾

Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hosopital

要 旨

1985年から日本では国の事業として、神経芽細胞腫の早期発見・予後改善を目標として、6か月乳児を対象に尿中VMA, HVAをマーカーにマス・スクリーニングが実施されてきたが、この度2004年度から休止されることが決定された。18年間の集計から得られた結果から明確になったことと今後の問題点について文献的に検討した。

- 1) マス・スクリーニングの実施により早期発見例が増加し、長期生存率は極めて良好である。
- 2) わが国ではマス・スクリーニング発見例の増加により、神経芽細胞腫の頻度が増加した。乳児神経芽細胞腫例の発見により、幼児期以降の神経芽細胞腫例数および進行期例の著明な減少は現在のところ見られていない。
- 3) 死亡率の低下があるかの評価にはHPLC法でのスクリーニングを受けた児が幼児となってからの評価を行う必要がある。
- 4) カナダ、ドイツでは、それぞれ6か月と1歳でマス・スクリーニングを行い、有効性に否定的な報告がされた (New Engl J Med 2002) が、方法、精度がわが国と異なる。
- 5) マス・スクリーニング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、近年、観察中・後に転移再発例の報告がある。
- 6) マス・スクリーニング発見例で神経芽細胞腫の生物学的予後不良因子であるN-myc増幅例は、1.9%であり、死亡率は42%と乳児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、マス・スクリーニング受検群の死亡率は、年間10万人当たり0.256、非受検群の死亡率は、0.530と約半分有意に低下した。

わが国で始まった神経芽細胞腫マス・スクリーニングについて、今後、わが国でもその有効性について、科学的、論理的な方法で、世界的に評価されるような検討が行われることが望まれる。

Key Words : 神経芽細胞腫スクリーニング、予後、死亡率、有効性評価

1. はじめに

本稿内容を平成15年7月4日、第10回日本がん検診・診断学会総会のダイジェストで発表後、同月30日、厚生労働省「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」は平成16年度からの神経芽細胞腫マス・スクリーニングの休止を

決定した。その条件として、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②検査の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、を今後行っていくこととした。本稿では、世界に先駆け、国の事業として18年間行われてきたわが国の神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成

果と問題点について文献的に考察する。

2. 神経芽腫マス・スクリーニングの歴史

神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、6か月乳児を対象として1974年に京都で始まり、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⁾。マス・スクリーニング発見例の5年生存率は98%と極めて良好である³⁾。マス・スクリーニング発見例には非マス・スクリーニング発見例と比較して以下のような特徴がある。1)早期例の比率が高い。2)予後良好である。3)腫瘍の生物学的特性に予後不良因子が少ない³⁾。

そこで、乳児神経芽細胞腫例の治療軽減を目的に、全国統一治療プロトコルによるランダムスタディが1994年より実施され、従来、術後化学療法が施行されていたStage 1~3 (1993年に決められた国際病期分類-INSS)に化学療法が不要であることを明らかにした⁴⁾。また、スクリーニングの時期を遅らせることで、治療介入が不要かもしれない例の検出数を減らせないかとの観点から、札幌市、京都府、横浜市、埼玉県、東京都、宮城県、新潟県、香川県において1歳以上を対象とした2次スクリーニングが行われてきた。

3. 神経芽細胞腫マス・スクリーニング発見例の病期と予後

表1に2002年11月現在の神経芽細胞腫マス・スクリーニング発見例数の内訳を示す。HPLC導入後の1989年以降、受検者は増し、発見頻度も増加して、毎年150例前後が登録されてきた³⁾。図1に示すとおり、わが国の神経芽細胞腫患者数の増加とマス・スクリーニング発見例数の増加はほぼ並行している³⁾。図2の年齢別、人口対100万人比でみると、神経芽細胞腫患者の増加の内訳は1歳未満例の増加

表1. 年度別のMS発見例数

(平成14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		
		合計	2257

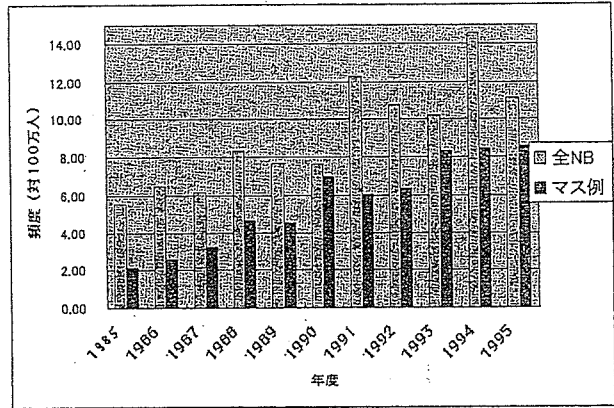


図1. MS開始後の神経芽腫患者頻度(年次別)

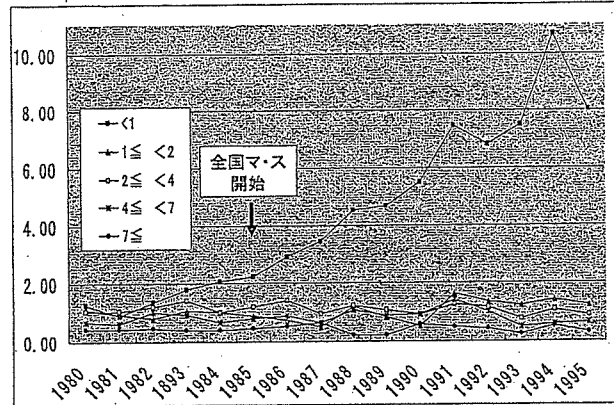


図2. MS開始後の神経芽腫患者数の推移(年齢別・対100万人)

であることは明らかである³⁾。

表2に示すとおり、発見例の病期は予後不良のStage IV (INSSの決定以前に用いられた病期分類)は5%に過ぎず、予後良好のStage I, II, IVsが76%の大多数を占める³⁾。

発見例の予後は、表3に示すとおり、生存率が98%と極めて良好で、死亡例は2%過ぎないが、その原因として治療関連死およびMDS・二次癌が半数以上を占めた³⁾ことが、神経芽細胞腫マス・スクリーニングに対する批判の「根拠」の一つとなった。

表2. MS発見例の病期

(平成14年11月)

I	901 (40%)
II	669 (30%)
IVS	145 (6%)
III	400 (18%)
IVA	53 (2%)
IVB	61 (3%)
不明	5 (0.2%)
記載なし	23 (1%)
合計	2257
I + II + IVS	= 1715 (76%)

表3. MS発見例の予後

	(平成14年11月)	
生存	1948	(98%)
死亡	33	(2%)
腫瘍死	9	
治療関連死	16	
MDS発症	2	
2次癌	1	
他の死因	3	
不明	2	
不明	23	
記載なし	253	

4. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングへの批判とその検証の試み

以上に述べたように、1)マス・スクリーニング発見例の増加により、神経芽腫の頻度が増加したが、2)乳児例の増加に対応した幼児期以降例の減少がない。また、3)早期例(病期I, II, IVs)の増加に対応した進行例の減少がない、らの結果から神経芽腫マス・スクリーニングの有効性に対して疑問を投げかける声があがった。複数の施設で神経芽腫マス・スクリーニング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施設が計82例(累積マス発見例2989例の4%)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⁹⁾。内訳は、腫瘍が消失した例が17例(20.7%)、腫瘍があるままで経過観察中が43例(52.5%)と大多数を占めるが、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、腫瘍が増大したため、マーカーが上昇したため、家族の希望などがあげられている⁹⁾。マス・スクリーニングで発見後、無治療観察を行う患者の条件は施設でまちまちであったが、発見例で病期I, IIが77例(91%)、腫瘍径5cm未満が82例全例(100%)、尿マーカー50 μg/mgCre以下が73例(89%)であった⁹⁾。

海外では、検診を実施する地区としない地区を比較する研究がカナダとドイツで行われ、ともに検診を実施した地区での死亡率の減少を認めない(神経芽腫マス・スクリーニングの有効性認めない)との報告がなされた^{6,7)}。

ただし、わが国におけるデータと比較すると3者には以下のような相違がある。

1)カナダの検討は、スクリーニング法が低感度の薄層クロマトグラフィー(TLC)法によるもので、実際その発見頻度は生後6か月時で1/12,952とわが国の1/5,000-1/7,000に比し、ほぼ1/2の低感度であり、偽陰性(見逃し)率も1/7,341と高い⁹⁾。高感度の

HPLC法に変更後マス・スクリーニングの有効性が確認された札幌市においてもTLC法で実施していた1981年~84年では効果は確認できなかった⁹⁾という。

2)ドイツではわが国と同様HPLC法を用いてスタディが行われた。日本とはスクリーニング時期が異なるが、1歳児の発見率は1/9,095とやはり比較的低感度である。ところが偽陰性率は3.7/10万と驚異的な高特異性を示している⁹⁾。同じ検査法を用いているにもかかわらずこのような大きな違いがある理由について、神経芽腫マス・スクリーニング創始者の澤田はドイツのスタディ責任者であるShillingに問い合わせたが、不明との返事であったという⁹⁾。また、西らは、本スタディでは、旧東独地域を含む、登録による症例把握が不完全なために見かけ上、発生率・死亡率の低い集団を対照集団としたことが、スクリーニング無効の結果が導き出された原因と考察している¹⁰⁾。

偽陰性率だけを取り上げても、カナダ・ドイツ・日本の間では相違があるが、このようにスクリーニングの検査法自体も異なる海外の「神経芽細胞腫マス・スクリーニング無効」の報告は、米国の著名雑誌(New England Journal of Medicine)に掲載された前向き介入研究であったという点で、わが国のマス・スクリーニング休止に大きく影響を及ぼすこととなった。

5. 無治療経過観察中・終了後再発例とN-myc増幅例

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例が班研究報告会や学会で報告された。1例は聖マリアンナ医科大学から、2例は日本大学小児科からで、後者の2例は、腫瘍が一旦消失後4歳で骨・骨髄転移再発した例と経過観察中止後2歳で左副腎・骨・骨髄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¹¹⁾。これらの症例は無治療観察例のため、初発時腫瘍のN-myc増幅の有無は不明である。

日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告(家原集計)によれば、平成13年度までのマス・スクリーニング発見例についての平成14年11月現在1871例の集計結果では、N-myc増幅なし例は1704例、増幅あり例は33例(1.9%)であった⁹⁾。乳児神経芽腫プロトコルスタディにおいても、N-myc増幅は乳児神経芽腫の強力な予後不良因子(死亡率42%;これは1歳以上のN-myc増幅例と比較すると予後良好である)であるという¹²⁾。マス・スクリーニングで発見され

るN-myc増幅早期病期例や自然退縮後再発可能性例は少数という理由からマス・スクリーニングとしては無視できるのか、また、それら症例が、マス・スクリーニング休止後の神経芽腫全体の死亡率に影響を及ぼさうか今後検討が必要である。

6. 年齢別神経芽腫死亡率の経年変化

図3は厚生労働科学研究による年齢階級別神経芽腫死亡率の経年変化を示すグラフである¹³⁾。4歳以下、とくに1~4歳での死亡率の低下(太線グラフ)が明らかである。それに対して、難治・進行例の多い5~9歳及び10~14歳での死亡率の低下は明らかではない。これは「神経芽腫マス・スクリーニング無効」論の大きな根拠となった。

ただし、先の西は、集団内のHPLCスクリーニング受検者の割合が増加するにつれて死亡率の減少が

明らかになる、として、わが国で定性法(VMA spot test)からHPLC法への切り替えが進んだ1988年から1992年以降の受検例で死亡率が低下するはずと主張している¹⁰⁾。すなわち、5歳以上の集団の死亡率は、HPLC法受検者の割合がほぼ100%となる1992年時に生後6か月の受検者が、5歳となる1997年以降に低下し始めるというのである。実際、先のグラフでは1997年以降5~9歳の死亡率の低下傾向が見られる。

一方、4歳以下で死亡率が減少したのは、近年の治療法の進歩が貢献しているとの推論がある。この推論を裏付けるためには、なぜ5歳以上の患児はその恩恵に預からなかったのかを説明する必要がある。また、今後、神経芽腫マス・スクリーニングの休止に伴い、死亡率の上昇が始まるのか、慎重な観察あるいは前向き研究が必要である。

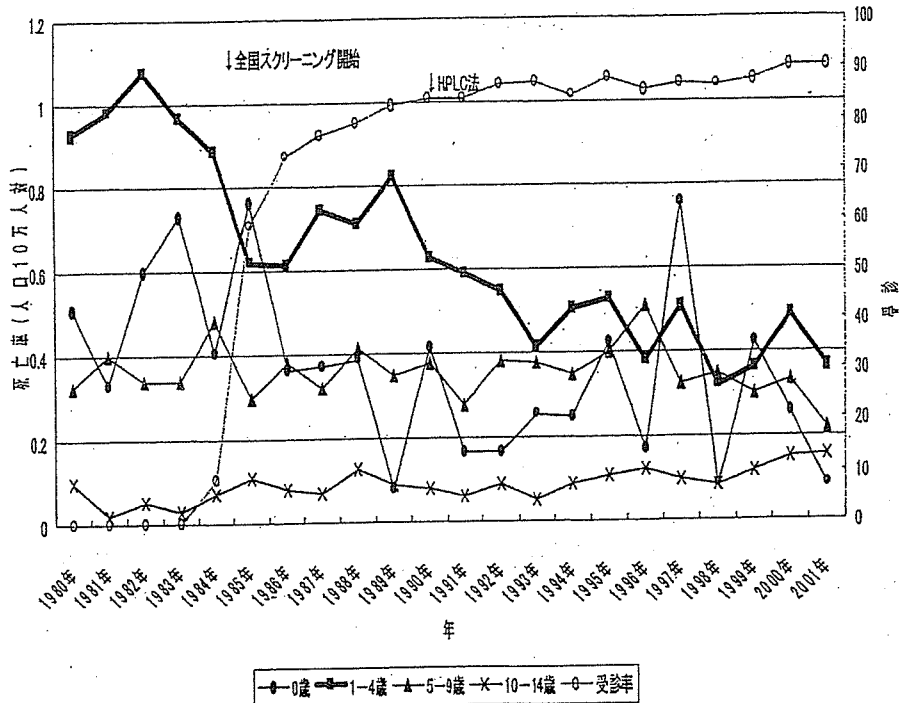


図3. 年齢階級別神経芽細胞腫死亡率の経年変化(厚生労働科学研究)
(ただし、受診率は年度) 月本ら:1994, 久繁ら:1995-1993, 林ら:2000-2001

7. 死亡率減少効果に関するわが国の研究

検診の実施地区における受検者と未受検者との比較が5件行われ、すべて受検者における死亡率の低下傾向を示したが、統計的に有意な低下を示したのでは、厚生労働省研究班(久繁班)の25都道府県における後向きと前向きの2件であった^{14,15)}。

検診の実施前の時期と実施後の時期との比較を行った7件のうち5件で、検診実施後の時期に死亡率が低下する傾向を認め、定性法(VMA spot test)の時

期よりも定量法(HPLC)の時期でその傾向が大きかったという。このうち統計的に有意な死亡率の低下を示したのは札幌市(Nishi)と7府県市の地域がん登録による報告(味木)の2件であった^{16,17)}。

検診の実施地区と対照地区との比較を行った研究は、先述のごとく、カナダとドイツで行われたが、すでに全国的にスクリーニングが始まっていたわが国では行われなかった。マス・スクリーニングが休止された今こそ、わが国でもこのような研究(検証)がなされるときと言えるかもしれない。