

- metastases. *J Pediatr*. 102:59-62, 1983.
- 20) Evans, AR, Brand, W, de Lorimier, A, et al. Results in children with local and regional neuroblastoma managed with and without vincristine, cyclophosphamide, and imidazole-carboxamide. A report from the Children's Cancer Study Group. *Am J Clin Oncol*, 7: 3-7, 1984.
- 21) Alvarado, CS, London, WB, Look, AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 22: 197-205, 2000.
- 22) Perez, CA, Matthay, KK, Atkinson, JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*, 18: 18-26, 2000.
- 23) Katzenstein, HM, Bowman, LC, Brodeur, GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D (S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 16: 2007-2017, 1998.
- 24) Plantaz, D, Rubie, H, Michon, J, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients—results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*, 78: 311-319, 1996.
- 25) Nickerson, HJ, Matthay, KK, Seeger, RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 18: 477-486, 2000.
- 26) Guglielmi, M, De Bernardi, B, Rizzo, A, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol*, 14: 1537-1544, 1996.
- 27) Hsu, LL, Evans, AE, and D'Angio, GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol*, 27: 521-528, 1996.
- 28) Castleberry, RP, Kun, LE, Shuster, JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 9: 789-795, 1991.
- 29) Castleberry, RP, Shuster, JJ, Altshuler, G, et al. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favorable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 10: 1299-1304, 1992.
- 30) West, DC, Shamberger, RC, Macklis, RM, et al. Stage III neuroblastoma over 1 year of age at diagnosis: improved survival with intensive multimodality therapy including multiple alkylating agents. *J Clin Oncol*, 11: 84-90, 1993.
- 31) Bowman, LC, Castleberry, RP, Cantor, A, et al. Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst*, 89: 373-380, 1997.
- 32) Matthay, KK, Sather, HN, Seeger, RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol*, 7: 236-244, 1989.
- 33) Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biological factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group Study, *J Clin Oncol*, 18: 1260-1268, 2000.
- 34) Kaneko, M, Iwakawa, M, Ikebukuro, K, et al. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1690-1694, 1998.
- 35) Strother, D, van Hoff, J, Rao, PV, et al. Event-free survival of children with biologically favourable neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer*, 33: 2121-2125, 1997.
- 36) Sawaguchi, S, Kaneko, M, Uchino, J, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. A report from the Study Group of Japan. *Cancer*, 66: 1879-1887, 1990

- 37) Brodeur GM, et al. Neuroblastoma. pp895-937. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.
- 38) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 21:190-7, 1999.
- 39) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*. 24:613-21, 2002.
- 40) Pinkerton CR, Philip T, Biron P, Frapazz D, Phillippe N, Zucker JM, Bernard JL, Philip I, Kemshead J, Favrot M. High-dose melphalan, vincristine, and total-body irradiation with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed neuroblastoma: a phase II study. *Med Pediatr Oncol*. 1987;15 (5) :236-40.
- 41) Franks, LM, Bollen, A, Seeger, RC, et al. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. *Cancer*, 79: 2028-2035, 1997.
- 42) Kaneko, M, Nishihira, H, Mugishima, H, et al. Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma, *Med Pediatr Oncol*, 31: 1-7, 1998
- 43) Kawa, K, Ohnuma, N, Kaneko, M, et al. Long-term survivors of advanced neuroblastoma with MYCN amplification: A report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. *J Clin Oncol*, 17: 3216-3220, 1999.
- 44) Cotterill, SJ, Pearson, AD, Pritchard, J, et al. Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey". *Med Pediatr Oncol*, 36: 235-238, 2001.
- 45) Mertens, AC, Yasui, Y, Neglia, JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 19: 3163-3172, 2001.
- 46) Imaizumi, M, Watanabe, A, Kikuta, A, et al. Improved survival of children with advanced neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Tohoku Neuroblastoma Study Group. *Tohoku J Exp Med*, 195: 73-83, 2001.
- 47) Kaneko, M, Ohakawa, H, and Iwakawa, M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg*, 32: 1616-1619, 1997.
- 48) Shorter, NA, Davidoff, AM, Evans, AE, et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: a single institution study. *Med Pediatr Oncol*, 24: 287-291, 1995.
- 49) Castel, V, Tovar, JA, Costa, E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 37: 1574-1578, 2002.
- 50) Haase, GM, O'Leary, MC, Ramsay, NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 26: 1119-1123; discussion 1123-1114, 1991.
- 51) DeCou, JM, Bowman, LC, Rao, BN, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg*, 30: 937-940; discussion 940-931, 1995.
- 52) Tsuchida, Y, Yokoyama, J, Kaneko, M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg*, 27: 616-622, 1992.
- 53) Pratt CB, Shanks EC. Doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children *Am J Dis Child*. 127:534-6, 1974.
- 54) Cheung, NK, Kushner, BH, Cheung, IY, et al. Anti-G (D2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol*, 16: 3053-3060, 1998.
- 55) Kushner, BH, Kramer, K, and Cheung, NK. Phase II trial of the anti-G (D2) monoclonal antibody 3F8 and granulocyte-macrophage

- colony-stimulating factor for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 19:4189-4194, 2001.
- 56) Garaventa, A, Bellagamba, O, Lo Piccolo, MS, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer*, 81:1378-1384, 1999.
- 57) Hara, J, Osugi, Y, Ohta, H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiopeta, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 22:7-12, 1998.
- 58) Frappaz, D, Michon, J, Coze, C, et al. LMCE3 treatment strategy: results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol*, 18:468-476, 2000.
- 59) Grupp, SA, Stern, JW, Bunin, N, et al. Rapid-sequence tandem transplant for children with high-risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 35:696-700, 2000.
- 60) Kletzel, M, Katzenstein, HM, Haut, PR, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol*, 20:2284-2292, 2002.
- 61) Miano, M, Garaventa, A, Pizzitola, MR, et al. Megatherapy combining I (131) metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*, 27:571-574, 2001.
- 62) Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 36:227-30, 2001.
- 63) Pole, JG, Casper, J, Elfenbein, G, et al. High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 9:152-158, 1991.
- 64) Castel, V, Canete, A, Melero, C, et al. Results of the cooperative protocol (N-III-95) for metastatic relapses and refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 35:724-726, 2000.
- 65) Saylor, RL, 3rd, Stine, KC, Sullivan, J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*, 19:3463-3469, 2001.
- 66) Blaney, S, Berg, SL, Pratt, C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res*, 7:32-37, 2001.
- 67) Choi, SH, Tsuchida, Y, and Yang, HW. Oral versus intraperitoneal administration of irinotecan in the treatment of human neuroblastoma in nude mice. *Cancer Lett*, 124:15-21, 1998.
- 68) Furman, WL, Stewart, CF, Poquette, CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol*, 17:1815-1824, 1999.
- 69) Mugishima, H, Matsunaga, T, Yagi, K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24:94-100, 2002.
- 70) Kramer, K, Kushner, B, Heller, G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*, 91:1510-1519, 2001.
- 71) Blatt, J, Fitz, C, and Mirro, J, Jr. Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*, 14:233-241, 1997.
- 72) Tajiri, T, Suita, S, Sera, Y, et al. Clinical and biologic characteristics for recurring neuroblastoma at mass screening cases in Japan. *Cancer*, 92:349-353, 2001.

## 神経芽細胞腫のスクリーニングの展望と問題点

檜山英三\* 山岡裕明\*

### はじめに

神経芽細胞腫は、その予後が腫瘍の生物学的悪性度に大きく依存し、分化・退縮する予後良好な腫瘍と集学的治療にもかかわらず進行が速く悪性度の高い腫瘍が存在する。前者は乳幼児に多く、後者は1歳以上に多いことから、1980年頃から生後6カ月児を対象として神経芽細胞腫マススクリーニング（以下神経芽マス）が開始され、1985年に全国的な神経芽細胞腫検査事業として開始された。その結果、この事業が施行後、神経芽細胞腫の発生率が2倍以上に上昇し、予後良好な腫瘍の発見が増加した。通常、検診などを開始すると一次的に診断される数が増加するが、その後減少して元の発症率に復帰するはずである。しかし、神経芽細胞腫の罹患数は減少せず、予後良好な腫瘍の絶対数が増加し、明らかに過剰診療であることが指摘され、実際に予後不良な神経芽細胞腫が神経芽マスによって減少したか否かの明らかなエビデンスが少ないことから、平成15年度に休止が決定した。

神経芽マスの有効性、施行の是非に関しては未だに賛否両論があり、結論に至っていないのが現状と言わざるを得ない。ドイツや北米のケベックなどで、神経芽マスの有効性に関するスタディが行われた<sup>1,2)</sup>が、評価に値する十分なスタディとは言いがたい面も残されている。世界に類をみない大規模な検査事業を行ってきた本邦は、神経芽マ

スに対して、正しい効果判定と有効性、問題点を評価する義務があると考えている。

### 神経芽細胞腫マススクリーニングの効果について

神経芽マスを全国的に展開する以前に、この有効性と蓋然性についてパイロットスタディを行うことが必要であったことは否めないが、この検査事業を行ったことでこの腫瘍の本態がかなり明らかになったことも事実であり、この議論は結果論であることも否めないところもある。

現在までに、本邦では、さまざまな施設や機関からマススクリーニングの効果に関する報告がなされてきている（表<sup>1-9)</sup>。受検者と非受検者の比較をしたものと施行前後の比較をしたものに大きく分けられる。前者では有意に死亡率が低下したとの報告が多く、後者では有意であったとの報告と、ないと報告に分けられる。前者の研究のなかで、規模が大きな報告としては、コホート研究として厚生労働研究として行われた久繁班の研究と、林らによる前向きコホート研究があり、両者とも有意に死亡率が低下したと報告している。神経芽マスがある程度有効性があることを示唆しているといえるが、コストベネフィットの面でどの程度有効性があるのかを示すまでに至っていない。

一方、日本では施行地域と非施行地域が同時期にデータを得ることができなかったために、カナダのケベックとドイツで行われたスタディがよく引用され、対照地域の選択、施行時期の問題などもあるが、有意な死亡率が得られていないことが

\* ひやま えいそう, やまおか ひろあき 広島大学自然科学研究支援開発センター, 広島大学病院小児外科 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

表 神経芽細胞腫マスキリーニング (MS) の効果に関する主な報告

報告地域 (報告者、年度)	観察対象 月齢 (施行時期)	対照群	検査法	罹患率 (受診 群/対照群) 10 万対	罹患率の比 (95%信頼 区間等)	死亡率 (受診群/ 対照群)	死亡率の比 (95%信頼 区間等)
ドイツ (Shilling, 2002)	12~60 (12)	未実施地域	定量	14.3/7.3	1.94	1.4/1.2	1.17
ケベック (Woods, 2002)	0~71 (3 週と 6)	未実施地域	定性	不明	2.85 (1.79~2.57)	4.78/3.33~ 5.29	0.90~1.40
25 道府県 (久繁, 2001)	6~84 (6)	未受検者	定量	20.02/11.63	1.72	1.855/3.403	0.55
全国 (林, 2005)	6~72 (6)	未受検者	定量	—	—	1.54/4.31	0.281
九州 (Suita, 2002)	0~60 (6)	未受検者	定量	16.9/11.8	1.43	1.4/0	—
7 県 (Yamamoto, 2002)	0~59 (6)	実施前	定性	14.18/9.82	1.44 (p=0.01)	2.98/4.21	0.71 (p=0.21)
			定量	25.98/9.82	2.65 (p<0.0001)	2.18/4.21	0.52 (p=0.07)
札幌市 (Nishi, 1997)	0~48 (6)	実施前	定性	24.41/11.97	2.04	4.88/6.21	0.79 (p>0.5)
			定量	19.98/11.97	1.66	1.05/6.21	0.17 (p<0.5)
新潟県 (Asami, 1995)	0~60 (6)	実施前	定性	18.6/10.5	1.77	4.5/5.9	0.76
			定量	22.1/10.5	2.10	0/5.9	0
7 府県市 (Ajiki, 1998)	1~48 (6)	実施前	定性	12.0/8.20	1.5 (1.2~1.7)	2.6/3.5	0.8 (0.5~1.0)
			定量	20.8./8.20	2.5 (2.3~2.8)	1.4/3.5	0.4 (0.3~0.6)
九州 (Suita, 2002)	0~60 (6)	実施前	定量	16.9/6.1	2.77	1.4/2.1	0.67 (p=0.419)
大阪府 (Honjo, 2003)	0~168 (6)	実施前	定性	15.2/7.4	2.05 (p<0.05)	5.4/4.3	1.26
			定量	23.5~26.8./7.4	3.18~3.62	4.0~4.1/4.3	0.93~0.95 (p>0.05)
大阪 (Ajiki, 1998)	0~180 (6)	実施前	定性/ 定量	20.5/7.5	2.8 (1.3~5.7)	4.3/4.3	1.0 (0.3~2.9)

報告され<sup>1,2)</sup>、今回のこの事業の休止の大きな根拠になったことは否めない。これらのスタディが正しく計画され、実施されたものでないことから、この結果の評価も一定せず、果たして神経芽マスが有効であるのかどうかを多くの人に納得させるエビデンスが乏しいというのが現実である。

## 神経芽細胞腫マスキリーニングの特殊性と問題点

新生児マスキリーニングにおいて発見される代謝異常の患者は、無症状あるいは症状が軽い時期に早期発見して治療を開始することで通常の発達が期待され、発見例の受ける利益は大きなものがあり、通常 1 回のスクリーニングで相応の効果

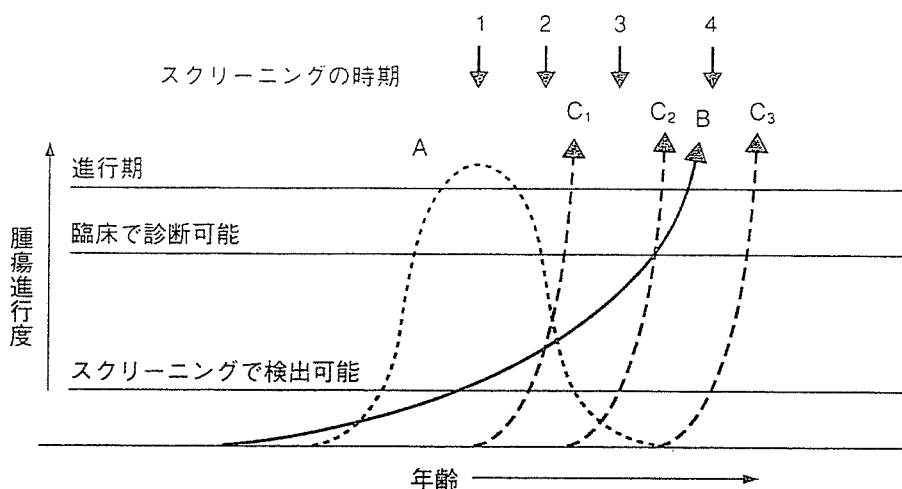


図 神経芽細胞腫スクリーニングの時期

A: 自然退縮・分化する腫瘍, B: 年齢に従い進行する腫瘍, C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>: 急速に増大する腫瘍

スクリーニングを1の時期に行くと大部分がAの腫瘍で過剰診断となる。2の時期であれば、半数以上は将来進行する腫瘍が発見されるが、過剰診断の症例もかなりある。3の時期に行くと過剰診断はほとんどなく、B、C<sub>2</sub>の腫瘍を早期発見できる。4の時期であれば過剰診断はないが、C<sub>3</sub>を除いては早期発見できず、すでに進行している。神経芽細胞腫の多くがC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>のような発症形式であれば、1回のスクリーニングで早期発見することは困難であり、複数回の検査が必要となる。

が期待される。一方、腫瘍である神経芽マスは、確かに無症状あるいは症状が軽い早期に発見して治療を開始することで予後が改善し、恩恵を受ける児は確かに存在するのであろうが、この腫瘍の発生形態が明確でないことから、図のごとく、神経芽マスを行う時期によって効果は異なり、また、1回の検査で十分な効果が得られるという科学的根拠もなく、効果を上げるためには複数回行うことも必要かもしれない<sup>2)</sup>。従来のスクリーニングは、科学的根拠なしに施行時期が決定されたことから、効果もそれなりのものであった可能性もある。

もう一つの大きな問題は、過剰診断と過剰治療である。生後6カ月で行われた神経芽細胞腫検査事業の成果ともいえるべきかもしれないが、従来、1歳未満発見のこの腫瘍が予後良好であったとの臨床経験は、その多くが自然退縮あるいは分化する腫瘍であったことによる。すなわち、神経芽マスによって罹患率が2倍以上に上昇したことから、従来、発見されずに退縮あるいは分化していた腫瘍が乳児期に数多く存在していたことが明らか

かになったのである<sup>10,11)</sup>。従来、自然に退縮あるいは分化する腫瘍が神経芽細胞腫の中に存在することは知られた事実であった<sup>12)</sup>が、神経芽細胞腫検査事業はこの腫瘍の自然歴解明に大きなエビデンスを与えたことにちがいはない。さらに、実際に自然に退縮あるいは分化していることが明らかになった頃、第2の過ちを犯してしまったのである。再び何も明らかなスタディがなく、倫理性も十分討議されないまま、経験論から、各施設の判定基準も異なった形で無治療経過観察を始めたのである<sup>10,11)</sup>。自然歴が明らかでないまま、大きさ、部位、年齢などの因子から判定し、無治療経過観察となった患者の長期経過観察、家族への負担、医療費などのコストベネフィット、分化した腫瘍は増大しないのかなどの諸問題を棚上げし、いきなり無治療経過観察が開始されたのである。代謝性疾患の擬陽性とは、全く異なることで、再検査により健常と診断されれば健常児であるが、この場合は、実際に腫瘍が体内に存在している。軽症で治療対象にならないものとも考えることもできるが、これらの保証はなく、転移したり、進行例に

なつてから治療することは果たして倫理的にも正しいのかどうかの議論も必要であった。無治療経過観察が間違つた治療法であるといつているのではなく、この治療方針の選択の方法に疑問を投げかけているのである。神経芽マスが始まる前は、こうした患者は臨床上発見されれば無論のこと治療されてきたわけであり、これらは過剰診断、過剰治療といわれてはいない。マススクリーニングが休止になれば、こうした患者は出てこないのかというところ、そんなはずはなく、欧米でも incidental neuroblastoma として報告されている<sup>13)</sup>ように、臨床上発見される。マススクリーニングでないから治療してよいのか？ マスクリーニングの休止後であるから、無治療経過観察はしないのか？ 無治療経過観察の選択肢を患者に提示してきた医療側の選択基準を今こそ明確にすべきかもしれない。そのためにも、神経芽マス施行中のこれらの腫瘍の特性を正確かつ緻密に解析し、自然歴を把握した後に、無治療経過観察が治療選択の一つとして成り立つ根拠を提示し、患者側にその選択肢を示すことが必要ではないのかと考えている。

## 測定上の問題点

神経芽マスの問題点として、測定値の精度管理もあげられる。尿中の VMA, HVA を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定し、その値をクレアチニン (Cr) で除した値を用いてきたが、施設間のばらつきも大きく、その原因として、技術不足、器械の老朽化、測定条件などがあげられる。新生児マススクリーニングで行われているような外部精度管理の導入がなければ、陽性者を正常と判定したり、その逆も起きうる可能性が高く、今後の神経芽細胞腫をスクリーニングするのであれば、外部精度管理の導入は必至と考えられる<sup>14)</sup>。最近、タンデムマスで VMA, HVA を測定する方法が報告されてきており、新たな方法の導入も考慮すべきかもしれない<sup>15)</sup>。

## 新たなマススクリーニングにむけて

6 カ月時に施行された神経芽細胞腫検査事業

は、死亡率低下があつたもののその過剰診断の多さから、その施行時期を変更して行うことが現在検討されている。すでに、札幌市では生後 14 カ月、大阪府、京都府では生後 18 カ月での神経芽マスが開始され、陽性で本症と診断された児も少しずつ報告されてきている。今、求められているのはこうした時期に行う神経芽マスが果たして有効であるかどうかを正確な臨床研究として行うことである。倫理的問題から、まず神経芽マスを受ける児の親に正しい説明と理解を求め、臨床研究であることのインフォームドコンセントを得ておくことが前提となる。そして、どの時期に行うことが最も有効であるかを綿密に検討し、さらに有意な結果が得られる人口を対象として、神経芽マスの前向き研究を行うことが必要である。この結果を評価し、神経芽マスを施行すべきか否かを判定すべきである。現在、上記の地方公共団体を中心に、これと同等の発生率の地域を対照として、前向き研究を行うことが計画されつつある。施行時期についても、多くの意見があるが、過剰診断を最小にすることと予後不良の神経芽細胞腫の発生状況から、生後 16~18 カ月が適切であることが示唆されている。過剰診断を最小にする時期の根拠は、無治療経過観察例の尿中 VMA・HVA の経過からその多くの症例が正常化する時期があげられる<sup>11)</sup>。病理の嶋田分類においても、18 カ月が予後を層別化する年齢であり<sup>16)</sup>、今後生後 18 カ月以降と以前でリスク分類しようとする動きもあり、治療を一定にする意味においても生後 18 カ月でまず検討し、その結果が有効であれば、より有効な時期をさらに詳細に検討するとともに、新たなスクリーニング事業のあり方を行政とともに検討し、構築することが必要になると考えている。

## おわりに

神経芽マスは平成 15 年にいったん休止され、その後のこの疾患の動向は極めて興味深いところである。死亡率が有意に低下したとの事実もあり、過剰診断を最小にしたスクリーニング事業にむけた検討が必要な時期であると考えられ、解決すべき問題点も数多く存在し、今後の慎重かつ迅速な

対応が求められている領域である。

## 文 献

- 1) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al : Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* **346** : 1047-1053, 2002
- 2) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* **346** : 1041-1046, 2002
- 3) Suita S, Stephen L : Gans overseas lecture. Mass screening for neuroblastoma in Japan : lessons learned and future directions. *J Pediatr Surg* **37** : 949-954, 2002
- 4) Suita S, Tajiri T, Akazawa K, et al : Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age : difficult to justify. *J Pediatr Surg* **33** : 1674-1678, 1998
- 5) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al : Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age : cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* **20** : 1209-1214, 2002
- 6) 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
- 7) Asami T, Otabe N, Wakabayashi M, et al : Screening for neuroblastoma : a 9-year birth cohort-based study in Niigata, Japan. *Acta Paediatr* **84** : 1173-1176, 1995
- 8) 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
- 9) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al : Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer* **71** : 552-555, 1997
- 10) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al : Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* **16** (4) : 1265-1269, 1998
- 11) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al : Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment : results of the wait and see pilot study. *J Pediatr Surg* **40** : 359-363, 2005
- 12) Sawada T, Kawakatu H, Horii Y, et al : Incidental neuroblastoma. *Lancet* **1** : 364, 1998
- 13) Caiulo VA, Latini G, Massafra V, et al : Incidental detection of neuroblastoma and "wait and see" strategy. *Pediatr Blood Cancer* **44** : 686, 2005
- 14) 鈴木恵美子, 吉岡悟子, 辻 章夫, 他 : 神経芽細胞腫マス・スクリーニング外部精度管理結果とその問題点. *日本マススクリーニング学会誌* **14** : 153-163, 2004
- 15) Peaston RT, Weinkove C : Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Biochem* **41** : 17-38, 2004
- 16) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al : The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* **86** : 364-372, 1999

\* \* \*

## お知らせ(6)

### 第 21 回日本糖尿病・妊娠学会

日 時 : 2005 年 11 月 25 日 (金), 26 日 (土)

会 場 : 岡山コンベンションセンター

岡山市駅元町 14-1 TEL : 086-214-1000

会 長 : 平松祐司 (岡山大学産科・婦人科学教授)

演題締切 : 平成 17 年 7 月 31 日

特別講演 : インスリン抵抗性に関する最近の知見

門脇 孝教授 東京大学

招請講演 : Recent Progress in Understanding the Molecular Causes of Diabetic Embryopathy  
Mary R. Loeken 博士 (Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School)

シンポジウム : 糖尿病合併妊婦の分娩前後の取り扱い

ワークショップ, 一般演題, ランチョンセミナー

学会事務局 : 第 21 回日本糖尿病・妊娠学会事務局

岡山大学 産科・婦人科学教室

担当幹事 : 増山 寿 (e-mail : masuyama

@cc.okayama-u.ac.jp)

TEL : 086-235-7320 (直通)

FAX : 086-225-9570

詳細は学会ホームページ (<http://202.238.86.111/jdsdp>) または事務局までお問い合わせください。



## 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

### Prognosis of neuroblastoma in relation to the histological classification and the DNA ploidy type

浜崎 豊<sup>1)</sup>, 岸本 宏志<sup>2)</sup>, 田中 祐吉<sup>3)</sup>, 山本 圭子<sup>4)</sup>

Minoru HAMAZAKI<sup>1)</sup>, Hiroshi KISHIMOTO<sup>2)</sup>

Yukichi TANAKA<sup>3)</sup>, Keiko YAMAMOTO<sup>4)</sup>

#### 要 旨

神経芽腫、308例の予後と組織学的分類、DNA ploidy との関連性を検索し、組織型やタイプ分類にかかわらず1.5歳未満症例の予後は良好であり、組織型が予後不良群ではDNA倍数体、年齢にかかわらず予後は不良との結果が得られた。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、そのなかでも予後不良群の早期発見は予後改善に有用であることが示唆された。

Key words : 神経芽腫, INPC 組織型, DNA 倍数体 タイプ分類

neuroblastoma, histological classification(INPC), DNA ploidy typing

#### はじめに

神経芽腫のなかには自然退縮して腫瘍縮小し、あるいは分化・成熟傾向を示して神経節腫などの良性腫瘍に移行し、予後良好な経過を示す例がある。とくに本邦でのマススクリーニング(マス)で発見される乳児期の神経芽腫は上記のような特異な生物学的特性を示す。一方で、腫瘍浸潤、増殖傾向が著しく、骨髄をはじめ、多臓器への腫瘍進展、転移を示し、治療に抵抗性のきわめて予後

不良の腫瘍も乳児期に存在するので、予後不良例を早期発見することが神経芽腫例の予後向上には重要な点である。

この神経芽腫の多様性は腫瘍のもつ生物学的特性に由来すると考えられ、この特性のひとつとして、腫瘍細胞核のDNA量解析を利用したDNA倍数体による神経芽腫のタイプ分類(タイプ1~3)の検索から、タイプ2腫瘍が1歳以降に多く、タイプ1とタイプ3の中間型の臨床的予後を示すとされている<sup>1)</sup>。とくに本邦ではこのようなタイプ2神経芽腫が1歳以下でもマスで発見される頻度は高いと考えられる。また、タイプ2神経芽腫が腫瘍進展して予後不良例となる可能性もあり、マス発見のターゲットになる症例でもあることが示唆される。今回の調査研究では、小児医療3施設の神経芽腫、308例の組織学的分類と年齢、臨床的予後との関連性、および291例のDNA倍数

1) 静岡県立こども病院 臨床病理科

2) 埼玉県立小児医療センター 病理科

3) 神奈川県立こども医療センター 病理科

4) 埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科

1) Department of Pathology, Shizuoka Children's Hospital

2) Department of Pathology, Saitama Children's Medical Center

3) Department of Pathology, Kanagawa Children's Medical Center

4) Department of Oncology, Saitama Children's Medical Center

表 1 International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)<sup>2, 3)</sup>

Neuroblastoma :	undifferentiated poorly differentiated differentiating
Ganglioneuroblastoma :	intermixed
Ganglioneuroma :	maturing mature
Ganglioneuroblastoma :	nodular, favorable nodular, unfavorable

Favorable group

- poorly differentiated NB ( <1.5 yrs, low or intermediate MKI )
- differentiating NB ( <1.5 yrs, low or intermediate MKI )
- differentiating NB ( 1.5 – 5 yrs, low MKI )
- GNB intermixed / GN ( in any age )
- GNB nodular ( favorable NB components )

Unfavorable group

- undifferentiated NB ( in any age )
- high MKI tumors ( in any age )
- neuroblastoma ( 1.5 – 5 yrs ) :  
poorly differentiated  
differentiating ( intermediate MKI )
- all neuroblastoma ( 5 yrs ≤ )
- GNB nodular ( unfavorable NB components )

Groups are modified

体によるタイプ分類と予後との関連性を検討し、とくにタイプ 2 神経芽腫の性格を明確にし、今後のマスの評価と方法の改善に役立てることを目的とした。

症例および方法

1. 症 例

埼玉県立小児医療センター(1983-2002年)、神奈川県立こども医療センター(1990-2003年)、静岡県立こども病院(1977-1999年)の神経芽腫、計 308 症例(タイプ分類は 291 例で施行)を対象とした。

2. 臨床所見等の調査項目

症例の生年月日、診断の経路、マス受診の有無、原発部位、病期、治療、転帰、死亡日を調査項目とした。なお、年齢は腫瘍切除時点を基本と、1.5 歳未満、1.5 ~ 5 歳、5 歳以上に分類して検討した。検査項目としては尿中 VMA / HVA、LDH、

NSE、フェリチン、MYCN 増幅の有無なども調査し、DNA 倍数体によりタイプ分類をおこない、各タイプ別に組織型を含めた予後との関連性を検討した。DNA 倍数体は腫瘍組織の新鮮材料あるいはパラフィン包埋組織を用い、フローサイトメトリーにより腫瘍細胞核の DNA 量を測定し、正常倍数体を指標とした腫瘍組織の倍数体および DNA index (DI) を解析した。倍数体による症例のタイプ分類として、タイプ 1 は MYCN 非増幅で、DI が 1.2 から 1.8 までの 3 倍体あるいは 2.2 以上の 5 倍体を示す例 (hyperdiploid, near triploid)、タイプ 2 は DI が 1.2 未満の 2 倍体あるいは 1.8 から 2.2 の 4 倍体で (near diploid, near tetraploid)、MYCN の非増幅例、タイプ 3 は 2 倍体あるいは 4 倍体 (near diploid, near tetraploid) に加えて MYCN 増幅例とした<sup>1)</sup>。

3. 組織学的検索

INPC 国際分類 (International Neuroblastoma

表2 腫瘍組織型と1.5歳未満、1.5歳以上症例の臨床的予後との関連性

倍数体	<1.5歳 (生存数)	<1.5歳 (死亡数)	1.5歳≤ (生存数)	1.5歳≤ (死亡数)	計 (生存数)	(死亡数)
2倍体						
予後良好群	64	4	12	3	76	7
予後不良群	8	3	15	17	23	20
3倍体						
予後良好群	142	5	12	0	154	5
予後不良群	4	2	3	6	7	8
多倍数体						
予後良好群	8	0	0	0	8	0
予後不良群	0	0	0	0	0	0

Pathology Classification)により腫瘍の組織型を分類し、年齢などを加味した予後良好群、予後不良群についてもその基準により分類し(表1)、臨床的所見と腫瘍の組織学的診断・組織型との関連性について調査、検討した。

### 検討結果

#### I. 組織型およびDNA ploidyと臨床的予後との関連性

##### 1. 予後良好の組織型群

3倍体/5倍体、および2倍体/4倍体において、予後良好の組織型群では、1.5歳未満、1.5歳以上例のいずれも全体として臨床的予後は良好であった(表2)。すなわち、1)2倍体の生存率は89.4%であり、1.5歳未満例の生存率が94.1%、1.5歳以上は80.0%であり、2倍体では1.5歳未満例の方が1.5歳以上例よりも予後良好であった。

2)3倍体症例の全体としての生存率は96.9%であった(1.5歳未満は96.6%、1.5歳以上は100%)。なお、多倍数体あるいは複数病変が存在した8症例はいずれも1.5歳以下で、予後は良好であった。

##### 2. 予後不良の組織型群

2倍体、3倍体例、あるいは年齢にかかわらず、組織型が予後不良群では、予後良好群よりも全体として死亡率が高いが、年齢的要素が関与している。すなわち、1)2倍体症例全体としての生存率は53.5%であるが、1.5歳未満の生存率は72.7%、

1.5歳以上が46.9%であり、2倍体の1.5歳以上例では生存率が低くなる。2)予後不良組織型での3倍体症例の全体としての生存率は46.7%であるが、1.5歳未満例が66.7%に対して1.5歳以上は33.3%と生存率が低くなっている。

#### 3. 全体のまとめ

神経芽腫308症例の予後と組織型、ploidyとの関係では、1.5歳未満例の神経芽腫の予後は全体として良好であった。すなわち、1)症例全体の生存率(overall survival)は86.5%であった。2)1.5歳未満例と1.5歳以上例の予後については、1.5歳未満例が94.2%、1.5歳以上例が61.8%であり、統計学的にカイ二乗検定で年齢的因子と死亡率の間には関連性のあることが認められた(危険率1%)。

#### II. 神経芽腫のタイプ分類と組織型および予後との関連性

##### 1. タイプ1症例

3倍体/5倍体のタイプ1症例、171例では、年齢分布は1.5歳までが主体であり、組織型は比較的未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示し、多く(92.4%)は予後良好群の範疇に入る(表3)。タイプ1におけるマス例の比率は89.5%である。タイプ1のマス例、非マス例のいずれも1.5歳未満の予後良好例の比率がきわめて高いが、1.5歳以上、とくに5歳以上では予後不良群の比率が高くなる。ただ、1.5歳~5歳、5歳以上でもマス

表3 神経芽腫のDNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ1 症例—

組織型	1.5 歳未満 (症例数)	1.5-5 歳 (症例数)	5 歳以上 (症例数)
NB, undifferentiated	—	—	—
NB, poorly differentiated	126	3	4
NB, differentiating	27	2	1
GNB, intermixed	5	3	—
GN, maturing/mature	—	—	—
GNB, nodular, favorable	—	—	—
GNB, nodular, unfavorable	—	—	—
予後良好群数/予後不良群数	152/6	5/3	1/4
マス例数/非マス数例	145/13	6/2	2/3

NB: neuroblastoma, GNB: ganglioneuroblastoma, GN: ganglioneuroma

表4 神経芽腫のDNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ2 症例—

組織型	1.5 歳未満 (症例数)	1.5-5 歳 (症例数)	5 歳以上 (症例数)
NB, undifferentiated	—	—	—
NB, poorly differentiated	47	12	5
NB, differentiating	11	3	1
GNB, intermixed	3	4	—
GN, maturing/mature	—	4	—
GNB, nodular, favorable	1	—	—
GNB, nodular, unfavorable	—	2	1
予後良好群数/予後不良群数	60/2	11/14	0/7
マス例数/非マス数例	54/8	18/7	1/6

NB: neuroblastoma, GNB: ganglioneuroblastoma, GN: ganglioneuroma

表5 神経芽腫のDNA 倍数体タイプと組織型・予後との関連性—タイプ3 症例—

組織型	1.5 歳未満 (症例数)	1.5-5 歳 (症例数)	5 歳以上 (症例数)
NB, undifferentiated	2	2	2
NB, poorly differentiated	6	9	2
NB, differentiating	1	1	—
GNB, intermixed	—	1	—
GN, maturing/mature	—	—	—
GNB, nodular, favorable	—	—	—
GNB, nodular, unfavorable	—	—	—
予後良好群数/予後不良群数	2/7	2/11	0/4
マス例数/非マス数例	5/4	8/5	0/4

NB: neuroblastoma, GNB: ganglioneuroblastoma, GN: ganglioneuroma

例は存在した。

## 2. タイプ 2 症例

2倍体/4倍体でMYCN非増幅のタイプ2症例、94例では、年齢分布は1.5歳までを主体とし、タイプ1よりも広く年齢分布し、未熟な神経芽細胞から、比較的、分化した神経節細胞からなる組織像まで種々の所見を示した(表4)。1.5歳未満では予後良好群の範疇に入るが(96.8%)、1.5歳以降、とくに5歳以降は予後不良群の比率が高くなっている。マスで発見される腫瘍ではあるが、腫瘍退縮・成熟像、あるいは腫瘍進展など、症例に多様性がみられる。タイプ2のマス例の比率は全体として77.7%で、1.5歳未満では87.1%、1.5～5歳では72.0%、5歳以上では14.3%であった。

## 3. タイプ 3 症例

2倍体/4倍体でMYCN増幅を示すタイプ3症例、26例では、年齢分布は1.5～5歳を主体とし、タイプ2よりも1.5歳以上の年齢層に広く分布している(表5)。組織型では未分化・未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示し、多く(84.6%)は予後不良群の範疇に入り、タイプ3のマス例の比率は全体として50%であり、マス発見が困難な腫瘍である。また、1.5歳未満でも予後不良群例が多く、1.5～5歳例、および5歳以降ではきわめて予後不良例が多くなる。マス発見例との関連では、1.5歳未満の予後不良群7例中の5例はマス例である。1.5～5歳の予後不良群11例中の6例がマス発見例で、5歳以降はすべて非マス例である。

## 考 察

3施設の神経芽腫、308例を対象として、INPC国際分類によりその組織型を分類し<sup>2,4)</sup>、腫瘍の細胞核DNA量解析などから倍数体により腫瘍型を3タイプに分類し<sup>1)</sup>、予後などの臨床所見を含めて、組織型とDNA ploidy および各タイプとの関連性について検討した。

この結果を組織型の面からみると、組織型にかかわらず全体として1.5歳未満の神経芽腫例の臨床的予後は良好である。予後良好群の組織型の中でも3倍体症例はとくに予後良好であり、また、2倍体、4倍体症例であっても1.5歳未満例は予後

良好である。組織型が予後不良群においては、DNA倍数体あるいは年齢にかかわらず臨床的にも予後は不良である。また、DNA ploidy によるタイプ分類からみると、タイプ1症例の年齢分布は1.5歳までを主体とし、組織型の多くは予後良好群であり、マスで発見される腫瘍としての特徴を示す。タイプ3の症例は、タイプ1,2のように1.5歳以下に偏ることなく、1.5～5歳、5歳以上まで広く年齢分布し、未分化・未熟な神経芽細胞からなる腫瘍像を示す例が多い。すなわち、タイプ3症例の大半は年齢にかかわらず予後不良群の範疇に入り、また、臨床的stageも高く、マスでの発見よりも臨床的に診断されることの多い腫瘍である。今回の多数例の検索により、タイプ2に分類される症例はタイプ1とタイプ3症例の中間に位置することが明らかとなったが、タイプ2症例はタイプ1症例よりも広く年齢分布し、未熟神経芽細胞ないし分化・成熟した神経節細胞からなる種々の組織型を示す。なかでも1.5歳未満のタイプ2症例の多くは予後良好群であり、1.5歳～5歳では予後不良群の比率がやや高くなり、種々の組織型を示す。一方、5歳以上の場合にはタイプ3症例とほぼ同様である。タイプ2症例はマスで発見される頻度の高い腫瘍ではあるが、腫瘍退縮、成熟、腫瘍進展例など、腫瘍像や臨床的予後には多様性がみられる。

神経芽腫には元来、その腫瘍組織像の多様性があり、とくにマスキリーニングで発見される1歳未満例の腫瘍では腫瘍部位により腫瘍組織像が異なり、あるいは年齢経過とともに腫瘍細胞の変性、退縮、消失などの所見が少なからず認められる<sup>5,6)</sup>。一方では腫瘍の分化・成熟傾向を示す症例もあり、無治療自然経過観察中に腫瘍摘出した症例の検索からも、1歳を超えると腫瘍中の神経芽細胞が神経節細胞に成熟し、とくに1.5歳以降には神経芽腫が神経節腫へ移行していく成熟過程が組織学的にも窺える<sup>7)</sup>。症例によっては退縮像、成熟像が混在する症例、あるいは未熟な成分が腫瘍結節として残存する症例も少なくない。

このような多様な生物学的、形態学的腫瘍性格をもつ神経芽腫については、マスをはじめとして、

種々の方向からの検索がおこなわれ、その腫瘍組織の生物学および形態学的特徴が少しずつ解明されつつある。マスの観点からは、タイプ2の1.5歳未満のマス発見例は87.1%、1.5～5歳では72.0%と多く、タイプ3でも1.5歳未満、1.5～5歳までは半数以上がマス例であるが、5歳以降にはマス発見例はなく、そして1.5歳以降には予後不良群の頻度が高くなることから、それらをマスやその他の方法で早期に発見し、早期に治療することが今後、神経芽腫の臨床的予後を改善するものと期待される。

### おわりに

神経芽腫の組織学的分類とタイプ分類、臨床所見との関連性を検討した結果、従来、1歳以降に多く発生し、タイプ1とタイプ3の中間型の予後を示すとされたタイプ2が本邦ではマス発見例にも多くみられることが分かった。このタイプ2症例の早期発見を含め、乳児期の神経芽腫の治療、臨床的予後などの検討は今後もさらに必要となろう。

本研究は平成15年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による分担研究:神経芽腫マススクリーニングの疫学評価に関する研究の一環である。

- 1) Brodeur GM, et al: Biology and genetics of human neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19:93-101,1997
- 2) Shimada H, et al: International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from Children's Cancer Group. *Cancer*, 92:2451-2461, 2001
- 3) Shimada H, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86:349-363,1999
- 4) Shimada H, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86:364-372,1999
- 5) 浜崎 豊: 乳児神経芽腫の特異性—特にその組織学的な退縮傾向について—。 *病理と臨床*, 17:429-434,1999
- 6) Yamamoto K, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*, 16:1265-1269,1998
- 7) 水田祥代, 他: マス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

# 神経芽腫統一プロトコールにおけるシスプラチンの腎障害 —自験例における検討

## Renal toxicity by cisplatin in the induction chemotherapy for neuroblastoma in Japan-single institute experience

大曾根眞也, 細井 創, 家原 知子, 土屋 邦彦, 杉本 徹

Shinya OSONE, Hajime HOSOI, Tomoko IEHARA

Kunihiko TSUCHIYA, Tohru SUGIMOTO

### 要 旨

現在の神経芽腫統一治療プロトコールにおけるシスプラチン (CDDP) の腎障害を検討することを目的に, 自験例での血清クレアチニン, クレアチニンクリアランスの経過を検討した. CDDP は総投与量に依存して腎機能を低下させ, 450mg/m<sup>2</sup> 以上で有意差を認めた. 腎障害を考慮すると, 神経芽腫の化学療法における CDDP の総投与量は 450mg/m<sup>2</sup> までを目安とすることが望ましいと考えられた.

Key words: 腎障害, 神経芽腫, クレアチニン, クレアチニンクリアランス, シスプラチン

renal toxicity, neuroblastoma, creatinine, creatinine clearance, cisplatin

### はじめに

シスプラチン (CDDP) は, 進行神経芽腫に対する化学療法において重要な地位を占める抗腫瘍剤である. しかし, CDDP による用量依存性の腎障害は, しばしば治療遂行の妨げとなる. 本邦では, 進行神経芽腫統一プロトコールにおいて, 1998 年から <sup>98</sup>A<sub>3</sub> および <sup>98</sup>newA<sub>1</sub> レジメンが, また乳児神経芽腫統一プロトコールにおいては 1998 年から D<sub>2</sub> レジメンが, それぞれ用いられている. 特に <sup>98</sup>A<sub>3</sub> レジメンは, CDDP が 1 コースあたり 125mg/m<sup>2</sup> と増量されており, 腎障害については十分な注意が必要である. 今回我々は, 現行のこ

れら統一プロトコールを用いた患児における腎機能の経過を検討した.

### 対象と方法

当科で治療した神経芽腫症例のうち, 2003 年 11 月までに現行の神経芽腫統一プロトコールである <sup>98</sup>A<sub>3</sub>, <sup>98</sup>newA<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> レジメンを施行した 11 例を対象とした (表 1). いずれの症例においても, CDDP 投与前日からプロトコールに指定された通り hydration を行い, CDDP は 24 時間持続点滴静注で投与した. 一部の症例では, 腎障害, 出血性膀胱炎などの有害事象のため, 途中から抗腫瘍剤の投与量が改変されていた. 各症例の, 化学療法各コース前後における血清クレアチニン (Cre) 値および 24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) を後方視的に検討した. 各症例の血清 Cre および

表1 当施設における  $^{98}\text{A}_3$ ,  $^{98}\text{newA}_1$ ,  $\text{D}_2$  施行例

症例	発症年齢	Stage	原発部位	転移部位	MYCN増幅
1	11	4	右副腎	骨, 骨髄	-
2	3	4	左副腎	骨, 骨髄	-
3	3	4	右副腎	骨	+
4	10M	4	後腹膜	骨, 骨髄, リンパ節	-
5	4	4	左副腎	骨, 骨髄, リンパ節	-
6	4	4	右副腎	骨, 骨髄	+
7	11M	3	後腹膜	なし	+
8	10M	1	右副腎	なし	+
9	1M	1	左副腎	なし	+
10	11M	4	胸部	骨	-
11	1	4	後腹膜	骨	-

表2 対象症例の治療経過

症例	施行回数			CDDP 総投与量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	発症時 腎合併症	手術による 腎損傷	超大量 化学療法	転帰 (**)
	$^{98}\text{A}_3$	$\text{D}_2$	$^{98}\text{nA}_1$					
1	6	0	0	750	-	-	*	死亡(38)
2	7	0	0	875	腎性高血圧	乳び腹水	*	生存(61)
3	5	0	1	715	-	-	L-PAM/TEPA	生存(20)
4	4	0	0	500	-	-	-	死亡(47)
5	2	0	5	700	左重複尿管	-	L-PAM/TEPA BU/TEPA	生存(36)
6	2	1	0	250	-	-	L-PAM/TEPA BU/TEPA	生存(16)
7	3	2	0	495	-	右腎動脈損傷	L-PAM/TEPA	死亡(25)
8	1	2	0	250	-	-	Hi-MEC	生存(24)
9	0	6	0	360	左水腎症	-	Hi-MEC	生存(34)
10	0	6	0	360	-	-	-	生存(45)
11	0	4	4	600	-	-	-	生存(39)

\* : 腎障害のため, 超大量化学療法を断念.

\*\* : 括弧内は, 死亡例では診断後死亡までの月数, 生存例では 2005 年 1 月時点での診断後月数を示す.

表3 CDDP 総投与量による腎機能の差異

CDDP 総投与量	450 $\text{mg}/\text{m}^2$ 未満	450 $\text{mg}/\text{m}^2$ 以上	
Cre( $\text{mg}/\text{dl}$ )	0.23 $\pm$ 0.06 (n=55)	0.44 $\pm$ 0.13 (n=14)	p<0.001
Ccr( $\text{ml}/\text{分}$ )	130.6 $\pm$ 39.2 (n=16)	68.2 $\pm$ 22.0 (n=11)	p<0.001
Ccr<60 $\text{ml}/\text{分}$	0/16 (0%)	6/11 (55%)	p<0.01



Ccr 値と CDDP 総投与量との相関関係について、Spearman の順位相関係数の検定を用いて検討した。また、各症例の血清 Cre および Ccr 値を CDDP 総投与量 450mg/m<sup>2</sup> 未満群と 450mg/m<sup>2</sup> 以上群の 2 群に分け、両群の血清 Cre および Ccr 値の平均値について、Welch の t 検定を用いて有意差の有無を検討した。さらに、両群で Ccr が 60ml/分以下であった割合について、Mann-Whitney 検定を用いて有意差の有無を検討した。

## 結 果

当施設において <sup>98</sup>A<sub>3</sub>, <sup>98</sup>newA<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> を施行した 11 例を表 1 に示した。International Neuroblastoma Staging System で、2 例が stage 1, 1 例が stage 3, 8 例が stage 4 であった。stage 1 の 2 例のうち 1 例 (症例 8) は、10 ヶ月時に尿路感染症で発見され、右副腎腫瘍全摘出術を施行し、腫瘍組織の MYCN が 10 倍と増幅していることが判明した。もう 1 例 (症例 9) は、他院で 1 ヶ月時に左副腎腫瘍摘出術を受け、その後無治療であったが、3 ヶ月時に皮膚、リンパ節、骨髄に再発し、当施設に入院した、MYCN 増幅例である。原発部位は 11 例中 7 例が副腎、3 例が後腹膜、1 例が胸部であった。

対象症例の治療経過を表 2 に示した。<sup>98</sup>A<sub>3</sub>, <sup>98</sup>newA<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> の施行回数は表に示すとおりであるが、前述した通り、CDDP を含む抗腫瘍剤の投与量は、腎機能などの状況に応じて改変されている例が含まれていた。CDDP の総投与量は 250 ~ 875mg/m<sup>2</sup> (中央値 500mg/m<sup>2</sup>) であった。化学療法開始前に腎合併症の存在した症例は 3 例あった。症例 2 は腫瘍が左腎動脈を圧迫して腎性高血圧を来し、症例 5 は左重複尿管が偶然発見され、症例 9 は腫瘍の尿管圧迫による水腎症を来していた。化学療法開始後の原発腫瘍摘出術の際に腎または腎血管損傷を来し、術後に血清 Cre が上昇した例が 2 例あった。そのうちの 1 例 (症例 2) は、術後に <sup>98</sup>A<sub>3</sub> を 1 コース追加したところ、急性腎不全を来した。また 11 例中 2 例 (症例 1, 2) では、治療中に腎障害が進行したため超大量化学療法を断念し、通常量の化学療法を継続した。しかし症

例 1 は寛解せず、症例 2 は化学療法終了後 29 ヶ月で骨髄再発した。また当施設では、超大量化学療法として melphalan(L-PAM), etoposide, carboplatin の 3 剤を組み合わせた Hi-MEC 療法を第 1 選択としている。しかし Hi-MEC 療法による腎障害を懸念して、治療中に腎障害が出現した 3 例 (症例 3, 5, 7) で L-PAM と thiotepa(TEPA) または busulfan(BU) と TEPA の 2 剤併用を選択した。

各症例の血清 Cre および Ccr の測定回数は、それぞれ計 69 回、27 回であった。そのうち CDDP 総投与量 450mg/m<sup>2</sup> 以上での測定回数は、血清 Cre 14 回、Ccr 11 回であった (表 3)。各症例の CDDP 投与量増加にともなう血清 Cre の経過を図 1A に示した。CDDP 総投与量が 450mg/m<sup>2</sup> 以上になると、各症例の血清 Cre が上昇する傾向を認めた。次に各症例の CDDP 総投与量と血清 Cre を散布図として示した (図 1B)。CDDP 総投与量と血清 Cre とは、相関係数 0.66 で有意な正の相関を示した。また、CDDP 総投与量 450mg/m<sup>2</sup> 未満群と 450mg/m<sup>2</sup> 以上群において、血清 Cre の平均値はそれぞれ 0.23 ± 0.06mg/dl, 0.44 ± 0.13mg/dl (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) であり、CDDP450mg/m<sup>2</sup> 以上群の平均血清 Cre が有意に高かった (p < 0.001, 表 3)。

ついで、24 時間 Ccr について、CDDP 総投与量との関係を散布図に示した (図 2)。CDDP 総投与量と 24 時間 Ccr とは、相関係数 -0.66 で有意な負の相関を示した。また、CDDP450mg/m<sup>2</sup> 未満群と 450mg/m<sup>2</sup> 以上群とで、24 時間 Ccr の平均値はそれぞれ 130.6 ± 39.2ml/分, 68.2 ± 22.0ml/分であり、CDDP450mg/m<sup>2</sup> 以上群で有意に低かった (p < 0.001, 表 3)。さらに 24 時間 Ccr が 60ml/分未満であったのは、各群それぞれ 0/16 回 (0%), 6/11 回 (55%) であり、Ccr が 60ml/分未満である率は CDDP450mg/m<sup>2</sup> 以上群で有意に高かった (p < 0.01, 表 3)。

## 考 察

CDDP の dose-limiting factor は、用量依存性に出現する腎障害である<sup>1)</sup>。CDDP による腎障害

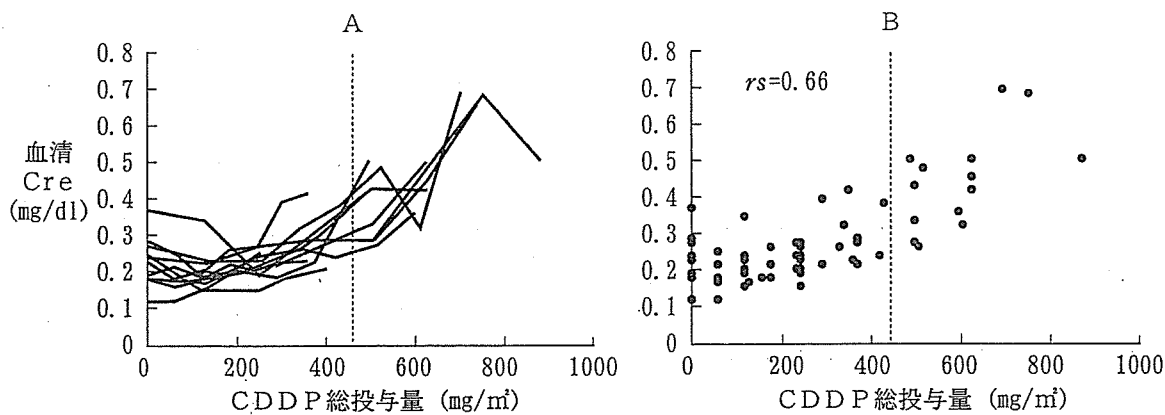


図1 各症例のCDDP総投与量と血清Cre

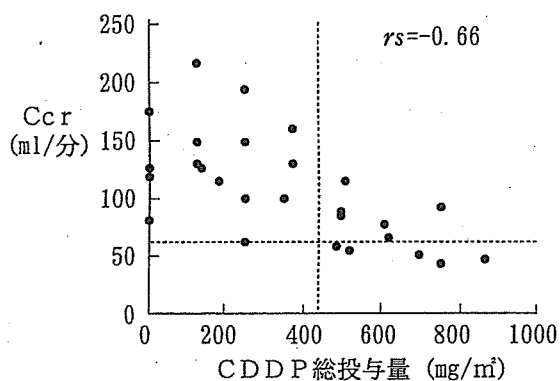


図2 CDDP総投与量とCcr

を軽減するために、hydrationを充分行うこと、CDDP投与を短時間静注でなく持続静注とすることが行われているが<sup>1,2)</sup>、確実に腎障害を予防できる方法はいまだに確立されていない。一方、CDDPの抗腫瘍効果は用量依存性であるため、現行の進行神経芽腫プロトコールで採用されている $99A_3$ では、1コースあたり $125mg/m^2$ と高用量のCDDPを用いて、抗腫瘍効果の増大を狙った。しかしCDDP総投与量の増加による腎障害の出現が懸念された。

実際に現行の進行神経芽腫プロトコールを施行した今回の対象症例でも、CDDPによる用量依存性の腎障害が認められた。特に総投与量 $450mg/m^2$ 以上の例では血清Cre上昇やCcr低下を認めた。これは $99A_3$ を施行した例に限らず、 $99A_3$ で腎障害を来したため $99newA_1$ に変更した例や、 $D_2$ のみを施行した例においても共通していた。

ただし今回の検討では、一部の症例(症例2, 7)では、手術による腎損傷が腎障害に関与したと考えられるため、CDDPだけに腎障害の原因を帰することができるわけではない。Jaffeらは、小児骨肉腫患児において、CDDPによるCcr低下はCDDP総投与量が $450mg/m^2$ 以上になると出現すると報告しているが<sup>3)</sup>、今回の我々の検討でも同様の結果が得られており、小児ではCDDPの総投与量が $450mg/m^2$ 以上になると、腎障害のリスクが高まると考えられる。

現在の進行神経芽腫に対する治療戦略は、強力なinduction therapyによって腫瘍を縮小させ、引き続いて原発巣のsecond look operationを行い、最後に微小残存腫瘍に対して、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を行うというものである<sup>4)</sup>。しかしinduction therapyによって腎障害を来すと、超大量化学療法の遂行が困難となる。神経芽腫に対する超大量化学療法として現在広く用いられているHi-MEC療法は、L-PAMとCarboplatinによる腎毒性があり、腎障害をもつ患児では急性腎不全をもたらす危険性もあるため<sup>5)</sup>使用しにくい。今回の対象症例でも、治療関連腎障害のため超大量化学療法を断念した症例が2例あった。このうち1例は後に骨髄再発しており、超大量化学療法を施行できなかったことが再発につながった可能性がある。超大量化学療法を安全に施行するためには、induction therapyによる腎障害を最小限に食い止めることが重要となる。従って、induction therapyにおけるCDDP

の総投与量は、前述のJaffeらの報告<sup>3)</sup>と考えあわせると、450mg/m<sup>2</sup>までとすることが望ましいと思われる。しかしながら、CDDP 総投与量を制限する場合、それによって induction therapy による抗腫瘍効果が減弱して、second look operation を施行できなくなる可能性を考慮しなければならない。この点は、現在の進行神経芽腫に対する治療戦略の限界かもしれない。一部の施設からは、腎機能など臓器予備能が保たれている段階で、早期に超大量化学療法を施行するという治療戦略が報告されているが<sup>6)</sup>、これは現在の治療戦略の限界を打破する1つの方向性になりえるかもしれない。

今回の検討では、腎障害の指標として糸球体機能を反映する血清 Cre や Ccr を用いた。これらは腎機能の指標として、現在最も日常的に用いられているものである。しかし、血清 Cre や Ccr を小児悪性腫瘍患児において用いる際には、これらが腎機能を過大評価するリスクを念頭におく必要がある。

Cre は、筋肉で産生されて血中に放出されるため、体内の筋肉量に依存して血清 Cre は変動する。一般的に悪性腫瘍患者では、長期間の安静臥床や化学療法による食思不振のため、筋肉量が減少して血清 Cre が低下する傾向がある<sup>1)</sup>。従って、血清 Cre を用いて算出する Ccr は、悪性腫瘍患者においては高値となり、腎機能を実際より過大評価する危険性がある。

また、成人の非腫瘍性腎疾患患者を対象とした研究<sup>7)</sup>において、糸球体濾過率 (GFR) の gold standard であるイヌリンクリアランス (Cin) と血清 Cre の相関を検討したところ、血清 Cre は Cin が 40-50ml/分まで低下して初めて上昇していた。また、この報告では Cin と Ccr の相関をも検討しており、Cin が 80ml/分以下になると Ccr が Cin よりも高値になる傾向が強まっていた。これは、腎機能低下時に Cre が尿細管から分泌されるためと考えられているが<sup>7)</sup>、GFR が低下している際には、Ccr が GFR を過大評価することを示している。Womer ら<sup>8)</sup>も、CDDP 投与を受けた小児悪性腫瘍患児を対象とした研究において、GFR の指標と

して信頼性の高い<sup>51</sup>Cr-EDTA クリアランスと Ccr を比較検討し、Ccr が GFR を過大評価する危険性を指摘している。

しかしながら、Cin や<sup>51</sup>Cr-EDTA クリアランスは、現時点で本邦では施行困難である上に、小児では手技が煩雑で実用的ではない。従って、小児悪性腫瘍患児における GFR の評価には、以上の点に留意して、血清 Cre や Ccr を参考にして評価していくべきである。血清 Cre の解釈においては、図 1A にも示したように、各症例の血清 Cre の 0.1 ~ 0.2mg/dl レベルのわずかな上昇傾向を見逃さないことが肝要である。このような血清 Cre の上昇傾向を認めた場合には、GFR がかなり低下している可能性が高いので、Ccr や<sup>99m</sup>Tc-DTPA レノグラムを用いて GFR をより厳密に測定し、CDDP の腎障害を早期に発見するように努めるべきである。

## 文 献

- 1) Kintzel PE: Anticancer drug-induced kidney disorders: Incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 24: 19-38, 2001
- 2) Rossi R, et al: Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol*, 13: 153-162, 1999
- 3) Jaffe N, et al: Renal toxicity with cumulative doses of cis-diamminedichloroplatinum-II in pediatric patients with osteosarcoma. *Cancer*, 59: 1577-1581, 1987
- 4) Tsuchida Y, Kaneko M: Treatment of advanced neuroblastoma: The Japanese experience. *Neuroblastoma*, Brodeur GM, et al eds, Elsevier, Amsterdam, 2000, pp453-469
- 5) 大曾根眞也, 他: 固形腫瘍患児における Ifosfamide の腎毒性について. *小児がん*, 38: 145-150, 2001
- 6) Grupp SA, et al: Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 18: 2567-2575, 2000
- 7) Shemesh O, et al: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28: 830-838, 1985
- 8) Womer RB, et al: Renal toxicity of cisplatin in children. *J Pediatr*, 106: 659-663, 1985

## 北海道における出生コホート別にみた神経芽腫死亡率の推移

西 基<sup>1)</sup>, 飯塚 進<sup>2)</sup>, 花井潤師<sup>3)</sup>, 藤田晃三<sup>3)</sup>, 一宮久恵<sup>4)</sup>, 田中稔泰<sup>4)</sup>1) 北海道医療大学生命基礎科学講座, 2) 北海道がんセンター, 3) 札幌市衛生研究所,  
4) 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

## 要 旨

高速液体クロマトグラフィ (HPLC) による神経芽腫 (NB) マス・スクリーニング (MS) 実施に係わる北海道における NB 死亡率の推移を出生コホート別に計算し, リンパ性白血病 (LL) やこれら以外の悪性新生物 (その他の悪性新生物) と比較する目的で, 北海道の人口動態統計 (1979年~2001年) の資料中の「副腎の悪性新生物」(ICD9 では 1940, ICD10 では C74), LL (それぞれ 204, C91), およびその他の悪性新生物の 1~9 歳における出生 10 万対死亡率を, A 群: 1979~83 年出生, B 群: 1984~87 年出生, C 群: 1988~91 年出生の 3 群について計算した. この区分は 1984 年が札幌市での HPLC 開始年, 1988 年が札幌市以外の北海道での HPLC 開始年であることによる. LL は A 群から B 群にかけての低下が著しかったが, B 群から C 群にかけてはかえって上昇していた. その他の悪性新生物の死亡率はほとんど変化していなかった. これに対し, NB は B 群 (札幌市のみ HPLC) から C 群 (全道で HPLC) にかけての低下が大きく, LL 以上の減少を示していた. 死亡率減少に対する治療と MS の寄与を連立方程式を立てて計算したところ, MS は, もし MS をしなければ死亡したであろう児の約 47% を救っていると考えられた.

## キーワード

神経芽腫, マス・スクリーニング, 死亡率, 人口動態統計

## 緒 言

6 か月乳児を対象とした神経芽腫 (NB) のマス・スクリーニング (MS) は 1985 年に全国で開始された. 1988 年前後から, 尿中 VMA・HVA の測定法をそれまでの定性法から高速液体クロマトグラフィ (HPLC) へ変更する動きが進み, 1990 年代前半までには, 全国のすべての測定施設において HPLC が使用されるに

至った.

北海道においては, 札幌市が 1981 年 4 月から 1984 年 3 月まで薄層クロマトグラフィ (TLC) を用いていたが, 1984 年 4 月から HPLC が使用されている. 札幌市以外の北海道においては, 1985 年 4 月から 1987 年 3 月まで DIP 法を用いていたが, 1988 年 4 月に HPLC に切り替えられた.

NBMS の死亡率減少効果は久繁班<sup>1)</sup>・林班<sup>2)・4)</sup>の精密なコホート研究によってほぼ裏付けられたにも拘わらず, 一部の研究者は依然として NBMS は無効であって死亡率の減少は専ら治療の進歩のためであると考えている. 北海道という限定された地域内においては, 母集団は少ないが, 逆に厳密な調査が可能である. 特に HPLC の効果と治療の効果を分離すべく, 治療

## &lt;連絡先&gt;

西 基  
〒061-0293 当別町金沢 1757  
北海道医療大学生命基礎科学講座  
TEL: 0133-23-1211 FAX: 0133-23-1669  
E-mail: motoi@hoku-iryu-u.ac.jp