

図1 神経芽腫群腫瘍 組織型別・性別登録症例数(日本小児がん学会全数把握登録)

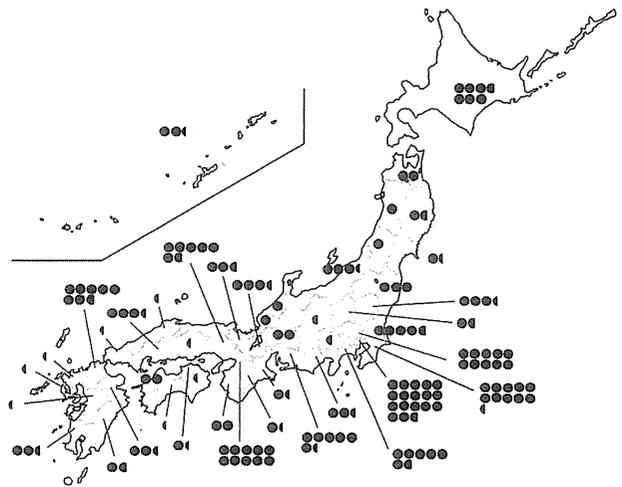


図3 神経芽腫群腫瘍 都道府県別症例数(日本小児がん学会全数把握登録)
3年間の登録症例数の平均を示す。●: 年間1例を表す。

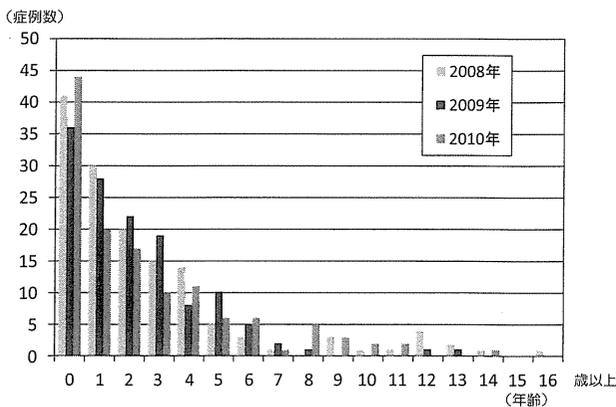


図2 神経芽腫群腫瘍 年齢別症例数(日本小児がん学会全数把握登録)

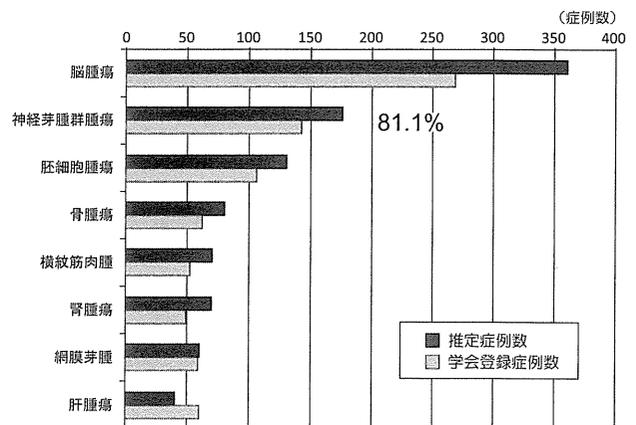


図4 本邦の小児固形腫瘍推定年間症例数と日本小児がん学会全数把握登録症例数

月の時点で113施設が参加している研究グループである³⁾。現在、神経芽腫が疑われた段階で一次登録(JNBSG登録)を行い、匿名化したうえで病理および分子生物学的中央診断を実施し、さらに二次登録として臨床試験あるいは観察研究への登録を行う体制が整備されている。

現在、新規症例の登録は約6~7人/月のペースで、年間70~80人前後となる。JNBSG登録の登録内容は、学会登録のほぼ全ての項目に加えてINSS病期、治療や臨床的転帰などを含み、中央診断の結果や中央診断後の余剰検体の保存状況についてもデータ収集を行っている。これによって臨床試験参加の有無にかかわらず登録された全症例の経過がデータセンターによって追跡され、中央診断で得られた病理学的分類(International Neuroblastoma Pathology Committee分類)、mitosis-karyorrhexis index(MKI)、MYCN増幅などの予後因子との関連で治療成績を解釈することが可能となっている。このようにJNBSG登録の内容は学会登録に比べてはるかに詳細である一方で、登録症例数は学会登録に比べると60%弱に留まっている。学会登録の捕捉

率を約80%とするならば、本邦の神経芽腫のせいぜい半数程度が登録されているにすぎないと考えられる。

II 本邦の小児がん登録の特徴と問題点

本邦では、がんの登録は地域がん登録、院内がん登録、臓器別がん登録の3つに大別される(表1)⁴⁾。このうち地域がん登録は、地域の全がん患者の罹患率や生存率を把握すること、院内がん登録は、医療機関のがん診療の評価を行うことを主な目的としている。これに対して、臓器別がん登録は学会や研究会が中心となって、全国の専門施設を対象として臓器別のがんの詳細な臨床情報を収集するものである。本質的には臨床研究であるため、通常は収集される項目数も前二者に比してはるかに多く、病理学的特徴や進行度、治療法ごとの生存率などを詳細に知ることができ

表1 各種のがん登録の特徴 (地域がん登録の手引 改訂第5版より)

	地域がん登録	院内がん登録	臓器別がん登録
範囲	地域単位	施設単位	全国の専門病院単位
目的	地域のがん実態把握	施設のがん診療評価	臓器別のがん詳細情報収集
実施主体	自治体 (都道府県・市)	医療機関	学会・研究会
登録対象	対象地域の全がん罹患例	施設のがん	
収集項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 25 項目	診断, 初回治療, 生死情報, その他 標準 60 項目	臓器ごとに異なる 200~300 項目

一方で、地域ベースの登録ではないため捕捉率はさまざままで、地域の cohorts として追跡することは困難なことが多い。

小児がんにおける現行の学会登録や JNBSG 登録はいずれも臓器別がん登録に近い性格をもっており、JNBSG 登録はもちろん学会登録でさえ、いまだ全例把握には遠いのは先述したとおりである。さらに、臨床研究としての登録は疫学研究的倫理指針をはじめとする規制を受け、種々の制約がある。これらは登録率に影響し得るだけでなく、同意の有無による選択に起因する登録情報の偏りの可能性さえ否定できない。また匿名化を行うため、同一患者の重複登録や他の登録の登録例との異同判定は困難である。このように、検討会の要請である神経芽腫 MS の有効性評価に利用するためには、現行の臨床研究による登録では問題が多いことは明らかである。

一方、地域がん登録は地域ベースのがん罹患率や生存率の評価という点では臨床研究による登録にはるかに優る。特に死亡については人口動態死亡票、および住民票照会による生存確認調査等も併用して、医療機関からの登録もれを補完しており、また個人情報保護法の「利用目的による制限」および「第三者提供の制限」の本人同意原則の適応外であるため、姓名や正確な住所を用いることができ、個人識別も容易である。

その一方で、例えば神経芽腫が副腎や後縦隔をはじめ多くの部位に原発し得るように、小児がんは局在 (発生部位) や異型度・分化度で分類されないものが多いため、地域がん登録で用いられている部位や組織診断名のコーディング、あるいは進展度分類にはなじみ難い。また、地域がん登録の治療内容の情報も小児がんに対応しているとは言えず、小児がん特有の問題である長期合併症の調査項目もない。さらに、地域がん登録は都道府県単位で実施されるため、県外での治療例の捕捉は必ずしも容易ではない。

III 神経芽腫マスキングの歴史と神経芽腫 MS 発見例の特性

神経芽腫は乳児期発症例の予後が良好であるのに対し、1歳以降の発症例の予後が不良であることは古くから

知られていた。また、腫瘍マーカーとして非侵襲的に採取できる尿中のカテコラミン代謝産物 VMA, HVA が診断に利用できるため、これによって乳児期に神経芽腫を早期に発見すれば治療成績の向上が期待できると考えられた⁵⁾。この戦略は「1歳以降の進行期神経芽腫は乳児期の腫瘍が進展したものである」ことが前提となっていた。

Brodeur は神経芽腫を type 1, type 2A および type 2B の2つの群に大別しているが、両者の移行については否定的な見解をとっている⁶⁾。また、神経芽腫 MS の実際の結果についても、乳児例の神経芽腫罹患数が著しく増加したにもかかわらず、1歳以降の罹患率は減少せず、神経芽腫による死亡率にも変化はみられない等の理由で、その有効性に関して否定的な報告が相次いだ⁷⁻¹²⁾。また、MS 発見症例の外科治療による合併症^{13,14)}も問題になった。さらに MS 発見例は無治療経過観察でも良好な経過を示すこと^{15,16)}や、MS 発見例は臨床診断例とは異なる良好な生物学的特徴をもつことが示された¹⁷⁾。これらのことから、MS では従来診断されることなく自然退縮、あるいは分化成熟していた腫瘍を発見していたのではないかと指摘されるに至った。今日では MS 発見例に限らず、乳児期発症の限局例の大部分は、自然退縮するか分化するかのどちらかであると考えられている¹⁸⁾。

一方で、MS の時期を遅らせることによって1歳以降の Stage 4 症例の頻度が減少し、生物学的に異なる群が同定される可能性も指摘された¹⁹⁾。実際に本邦の一部の地域では、自然退縮・分化例を検出することなく進行例の早期発見を行うことを目的として、生後18ヶ月時点での MS が実施されている。しかしながら、検出力の問題もあってか、18ヶ月 MS の有効性について明瞭に示した報告は現在のところ存在しないようである。

また MS 中止後、type 2A の進行例の増加が観察されたとの報告がみられる²⁰⁾。MS には、このようなゆっくりした経過をとって年長になって進行した状態で発見されていた type 2A 症例を早期に発見する効果があった可能性は否定できない。しかし、たとえこのような意義を認めるとしても、それは進行度の問題であって、MS の本来の目的であるべき「良性で発症し、悪性化する例の早期診断」とは別に考慮すべきと思われる。

IV 考察

がんのスクリーニングは、症状の発現によって本人が気づく前の早い時期に必要な医療や保健指導等を実施することにより、発症や重症化を防ぐことが目的であり、その条件として、1) 疾患が明確に定義されており、かつ公衆衛生上の重要な問題であること、2) 有効な治療法が存在し、かつ早期に発見して治療することによって死亡の可能性が減らせること、3) 再現性、正確性に優れ、安全で簡単な検査法が存在すること、4) 十分に長い無症状期間が存在するため、早期発見が可能であること、5) 疾患の進展についての自然歴が解明されており、スクリーニング発見時に治療の方が成績の良いことが証明できること、6) 費用対効果のバランスがとれていること、などが求められる²¹⁻²⁴⁾。神経芽腫 MS は、当初これらの条件に合致していると考えられた。しかし今日、検討会報告書で指摘された要請に対処するためにも、いくつかの項目において再度検討を行う必要がある。

これまでも神経芽腫 MS においては、がんのスクリーニングで問題となる4つのバイアス²²⁾のうち、罹患期間バイアス length-time bias, 過剰診断バイアス detection bias (overdiagnosis) の2つのバイアスが指摘されてきた^{24,25)}。罹患期間バイアスは、急速に進行する癌は兆候が発現するまでの時間が短く発見することが困難なため、スクリーニングでは長い前臨床期間をもち、ゆっくりと進展する予後良好群が選択的に発見されるという偏りである。type 2B, あるいは急速に増大する予後不良な型は、たとえスクリーニングの時期をずらしても大部分はすりぬけてしまうため、そのような病型の早期発見を目的とする限り、MS 実施時期の変更は問題の解決にはならない。しかし、もし良性の神経芽腫が「悪性化」し得るのであれば、このバイアスには該当しないことになる。

一方、過剰診断バイアスは通常は臨床診断されない、放置しておいても進行せず癌死には結びつかないような例が、スクリーニングで多く診断されてしまうために生存期間が長くみえる偏りである。ただし、早期診断で被益した症例と過剰診断症例の区別は実際には不可能であり、やむを得ず治療してしまえばもはや過剰診断であったかどうかはわからない²⁶⁾。これは MS の費用対効果のバランスの評価を困難にすると考えられる。

そもそも MS の有効性について今日なお議論が続いている最大の理由は、MS 実施による年齢や病期別の神経芽腫罹患率、あるいは神経芽腫による死亡率等の変化についての報告が一致していない^{7-12,27,28)} ためであると考えられる。また、MS 実施前後の時期に治療の進歩による神経芽腫死亡の減少がみられたとする報告もみられ^{7,29)}、MS の効果の評価において重要な背景因子であると考えられるが、現在

の登録体制では正確なことはわからない。

さらに、先述のバイアスはスクリーニングを含むがん対策を対象集団の生存率で評価するために生じ、これを避けるためには生存率ではなく、がん死亡率を用いるべきとされている²¹⁾。しかし、人口動態統計で使用されている国際疾病傷害死因分類は、直接死因となった臓器別症状で記載・分類されるので、神経芽腫単独による死亡率の評価は困難である²⁸⁾。また、地域がん登録でも、評価するのはスクリーニングの(有効性ではなく)有用性であるため、計測される指標は生存率である。

これらの問題の解決のためには、神経芽腫の発症や死亡を一ヶ所で確実に捕捉できるシステムを構築し、神経芽腫の生物学的特性の解明のために可能な限りすべての患者を対象とした研究を行っていく必要がある。

V 検討会報告書に基づいた今後の課題

以上の内容をふまえて、神経芽腫 MS 検査のあり方に関する検討会報告書において提示された課題とそれに対する今後の対応について述べたい。

1) 神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握

神経芽腫の罹患および死亡を発症年齢や病期、生物学的特性等と関連させ、地域別に継続的に把握できる体制の構築が必要である。さらに治療内容と併せて転帰の解析を行うことによって、治療の進歩による神経芽腫の生存率の向上を明らかにすることも可能となる。このためには、研究グループが収集する詳細なデータが必須であるが、全国の、あるいは地域ごとの登録の悉皆性担保については現行の研究ベースでは限界があり、地域がん登録との連携が必須である。また、小児においては、長期的な合併症が問題になるため、「死亡率が減ったから良い」と単純にいけない点にも考慮されるべきである。すなわち、種々の長期的合併症³⁰⁾について情報を収集するシステムも必要である。

2) 神経芽腫 MS の実施時期変更等、新たな検査法の検討・評価

真の予後不良例を検出できる検査法を開発するためには、神経芽腫の生物学的特性の解明が前提となることはいうまでもない。特に、良性で発症して経過とともに悪性化する例の有無を明らかにし、あるのであればそれを早期に診断できる方法を開発する必要がある。また、このような生物学的悪化例が発生から発症までにどれくらい時間を要するのかを解明して MS の実施時期を設定することも必要であろう。

3) 神経芽腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立

新たな検査法の開発は、診断後の治療方針と連動していなければ意味がない。かつてMS発見例に対しては無治療観察も行われたが、これは偽陽性例³¹⁾と同様のストレスとなり得る。本来、MSで発見された例の治療方針が臨床発見例と異なるというのは望ましいことではない。発見の経緯にかかわらず、リスク判定とリスクに応じた適格な治療が可能となるような方針が提示されなければならない。地域がん登録と連携して把握された全ての神経芽腫患者を対象として臨床試験を行うことが望ましいが、臨床試験不参加の症例についても、治療内容や転帰を確実に収集することが重要である。このためには現在のJNBSG登録の体制を利用することができると考えられる。

VI 結語

検討会の報告書で示された要請に応えるためには、研究グループであるJNBSGが地域がん登録と密接に連携して症例の把握を行い、可能な限りすべての患者を対象として研究活動を行うことが最も重要と考えられる。これは将来、新たな神経芽腫MSや、実験疫学的な研究³²⁾を実施するための前提にもなると考えられる。また、本稿で述べたことは、神経芽腫に限らず他の小児がんにもあてはまる。年間2,000~2,500人程度の希少疾患であればこそ、全ての小児がん患者を対象として、このような体制を構築することが目指されるべきである。

文 献

- 1) 神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会：神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会報告書。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html>. 平成15年8月14日.
- 2) 池田 均：日本における小児がん登録の現状と将来：日本小児がん学会小児がん全数把握登録事業について。日小児会誌, 114: 1497-1505, 2010.
- 3) 金子道夫：神経芽腫治療の進歩と今後の展望。日小児血がん会誌, 49: 3-10, 2012.
- 4) 祖父江友孝, 津熊秀明, 岡本直幸, 他：地域がん登録の手引き 改訂第5版。2007.
- 5) Sawada T, Nishi M, Takeda T, et al: Mass screening for neuroblastoma in Japan. *Med Pediatr Oncol*, 31: 429-434, 1998.
- 6) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 3: 203-216, 2003.
- 7) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, et al: Effect of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control*, 9: 631-636, 1998.
- 8) Bessho F: Comparison of the incidences of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr*, 88: 404-406, 1999.
- 9) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041-1046, 2002.
- 10) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-1053, 2002.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al: Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg*, 33: 1246-1250, 1998.
- 14) Barrette S, Bernstein ML, Leclerc JM, et al: Treatment complications in children diagnosed with neuroblastoma during a screening program. *J Clin Oncol*, 24: 1542-1545, 2006.
- 15) 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.
- 16) Nishihira H, Hanada R, Kikuchi A, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18: 3012-3017, 2000.
- 17) Nakagawara A, Zaizen Y, Ikeda K, et al: Different genomic and metabolic patterns between mass screening-positive and mass screening-negative later-presenting neuroblastoma. *Cancer*, 68: 2037-2044, 1991.
- 18) Hero B, Simon T, Spitz R, et al: Localized infant neuroblastoma often show spontaneous regression: results of prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*, 26: 1504-1510, 2008.
- 19) Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, et al: Neuroblastoma mass screening in late infancy: insights into biology of neuroblastic tumors. *J Clin Oncol*, 21: 4228-4234, 2003.
- 20) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, et al: Risks and benefits of ending on mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg*, 44: 2253-2257, 2009.
- 21) Strong K, Wald N, Miller A, et al: Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*, 12: 12-19, 2005.
- 22) Crowell JM, Ransohoff DF, Kramer BS, et al: Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*, 37: 202-215, 2010.
- 23) Gates TJ: Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*, 63: 513-522, 2001.
- 24) Ross JA, Davies SM: Screening for neuroblastoma: progress

- and pitfalls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8: 189–194, 1999.
- 25) Spix C, Michaelis J, Berthold F, et al: Lead-time and overdiagnosis estimation in neuroblastoma screening. *Stat Med*, 22: 2877–2892, 2003.
 - 26) Welch HG, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 605–613, 2010.
 - 27) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, et al: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 371: 1173–1180, 2008.
 - 28) Katanoda K, Hayashi K, Yamamoto K, et al: Secular trends in neuroblastoma mortality before and after the cessation of national mass screening in Japan. *J Epidemiol*, 19: 266–270, 2009.
 - 29) Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H, et al: Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol*, 39: 156–162, 2002.
 - 30) Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al: Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 101: 1131–1140, 2009.
 - 31) Dobrovolski G, Kerbl R, Strobl C, et al: False-positive results in neuroblastoma screening: the parents' view. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 25: 14–18, 2003.
 - 32) Moss S: Design issues in cancer screening trials. *Stat Methods Med Res*, 19: 451–461, 2010.

付録：小児がんの臨床研究と中央病理診断，リスク分類

中澤温子*

I. 研究グループと小児固形腫瘍観察研究

表1に我が国の主な小児がん臨床研究グループと対象疾患，現行の臨床試験を示した。血液腫瘍においては，2003年に既存の研究グループがまとまって，全国的な研究組織としての日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立された。一方，固形腫瘍では，1991年にJPLTが立ち上げられ，その後，JWiTS, JRSG, JESS, JPBTC, JNBSGが相次いで設立された。これらの研究グループは，疾患ごとに個別に活動しているが，安定的かつ効率的な研究体制基盤の構築のために，これら6つのグループの共同体として小児固形がん臨床試験共同機構(以下；共同機構)が2008年に設立された。小児がんの臨床試験は，疾患にかかわらず，成人とは異なる小児がんの特性について考慮されなければならない。成人との最も顕著な違いは，小児がんの発症数が成人に比して極めて少なく，かつ疾患の種類が多いことである。また小児がんは治療後の生存期間が長く，晩期合併症やQOLの意義が高いため，長期フォローアップが重要であることも成人にはない特徴である¹⁾。(旧)日本小児血液学会疾患登録「小児期に発症する血液疾患に関する疫学研究」，ならびに(旧)日本小児がん学会「小児がん全数把握登録事業」によれば，2009年の小児がん総数は2,005(血液腫瘍1,081，固形腫瘍924)例，2010年の小児がん総数は1,941(血液腫瘍1,074，固形腫瘍867)例で，年間約2,000例にすぎない。このため，比較的短期間のうちに臨床研究の成果を上げるために，ALCL99のような国際共同臨床試験に参画する場合もある。近年，固形腫瘍においても国際共同臨床試験に参加する動きがみられている。小児がんでは，疾患の種類が多く，全ての小児がんについて臨床試験が計画

できるわけではない。このような稀少な小児がんを含めた全ての小児固形腫瘍を対象に，一次登録，中央病理診断・分子診断，臨床情報の収集(フォローアップ)による小児固形腫瘍実態把握と臨床情報と連結した検体保存を目的とし，共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が共同で，2011年4月から小児固形腫瘍観察研究を開始した。この研究は，今後の各グループが行う小児固形腫瘍臨床試験と統一した一次登録，中央診断手順を用いることにより，各グループの独自性を保ちつつ，参加施設とデータセンター，中央診断施設の負担を軽減することも目指している²⁾。

II. 多施設共同臨床試験における中央病理診断システム

中央病理診断の目的は，まず，病理診断が研究対象となる疾患に合致するかどうか，すなわち臨床試験参加の適格性を判定することである。次に治療層別化(リスク分類)に関連する組織亜型分類，病期診断，予後不良な病理学的予後因子について判定する。腫瘍特異的な融合遺伝子の検索などを行う中央分子診断も中央病理診断と並行して行われている。

小児固形腫瘍の中央病理診断手順については，小児固形腫瘍観察研究の実施計画書が国立成育医療研究センターホームページに公開されているので，参照されたい(http://www.ncchd.go.jp/center/clinical/top_fujimoto03.html)。中央病理診断・分子診断への提出材料は，①切り出した全ての部位よりHE標本各1枚，②未染色標本10枚(代表的な部位1カ所：免疫染色用)，③スタンプ標本5枚(腫瘍部，未染色標本：FISH用)，④凍結組織(5mm角以上が望ましい，腫瘍部)，⑤施設病理診断依頼書と報告書のコピー，⑥切り出し図である。これらの検体提出に際しては施設の病理医の協力が不可欠であり，新規臨床研究においては，研究組織への病理医の参加や，中央診断報告書

*国立成育医療研究センター病理診断部

表1 日本の主な小児がん研究グループ

研究グループ名	対象疾患	臨床試験
日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)	白血病, リンパ腫, LCHなどの血液腫瘍	ALCL99, LLB-NHL03, LCH-12など*
日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG)	横紋筋肉腫, 未分化肉腫	現行の臨床試験は登録終了. 新規臨床試験計画中
日本ユースイング肉腫研究グループ (JESS)	Ewing肉腫, 線維形成性小円形細胞腫瘍	現行の臨床試験は登録終了. 新規臨床試験計画中
日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)	神経芽腫群腫瘍	低リスク群・中間リスク群・高リスク群
日本小児肝癌研究グループ (JPLT)	肝芽腫, 肝細胞癌などの原発性肝腫瘍	JPLT-3
日本ウィルムス腫瘍研究グループ (JWiTS)	腎芽腫, 腎明細胞肉腫などの腎腫瘍	現行の臨床試験は登録終了. 新規臨床試験計画中
日本小児脳腫瘍コンソーシアム (JPBTC)	髄芽腫, 胚細胞性腫瘍などの脳腫瘍	乳幼児髄芽腫/PNETに対する多剤併用化学療法および大量化学療法の第II相試験, 小児髄芽腫/PNETに対する多剤併用化学療法と減量放射線療法の第II相試験

*: 白血病の臨床試験は省略, リンパ腫については, ALB, B-NHLの NHL-03研究は登録終了し, 新規臨床試験計画中.

表2 神経芽腫のリスク分類

高リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ3またはステージ4 年齢180日以上, MYCN増幅 ・ステージ4 年齢365日以上546日以下, unfavorable histology または DNA index=1, MYCN非増幅 ・ステージ3 年齢547日以上, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢547日以上, MYCN非増幅
中間リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ3 年齢365日以上, favorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ3 年齢365日以上546日以下, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢364日以下, MYCN非増幅 ・ステージ4 年齢365日以上546日以下, favorable histology, DNA index>1, MYCN非増幅 ・ステージ4S 年齢364日以下, unfavorable histology, MYCN非増幅 ・ステージ4S 年齢364日以下, favorable histology, DNA index=1, MYCN非増幅
低リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ステージ1 日齢0日以上18歳未満, MYCN非増幅 ・ステージ2A/2B 日齢0日以上18歳未満, MYCN非増幅 ・ステージ3 日齢0日以上364日以下, MYCN非増幅 ・ステージ4S 日齢0日以上364日以下, favorable histology, DNA index>1, MYCN非増幅

表3 肝芽腫のリスク分類

高リスク	以下のいずれか一つにあてはまる <ul style="list-style-type: none"> ・血清 AFP<100 ng/mL ・PRETEXT 付記因子のうち M1 (転移臓器問わず) N2 (遠隔のリンパ節転移)
中間リスク*	以下のいずれかにあてはまる (高リスク対象を除く) <ul style="list-style-type: none"> ・PRETEXT IVまたはPRETEXT 付記因子のうち E1, E1a, E2, E2a H1 N1 P2, P2a V3, V3a
標準リスク	上記以外の全て

*: リンパ節を含めて遠隔転移のない PRETEXT IVと肝外因子を有する PRETEXT I~IIIについては, 中間リスクとして肝移植の適応を念頭に置いた臨床試験が行われる.

を病理医へ直接送付するなどして, 連携を図っているところである. 成人の中央病理診断と同様に様々な問題もあるが, 希少な小児がんの実態把握, 新規治療の開発のために, 施設の病理医の方々のご理解とご協力を切にお願いしたい. 参考までに中央診断についての問い合わせ先を提示しておく.

小児腫瘍組織分類委員会中央病理診断事務局
 国立成育医療研究センター病理診断部 中澤温子
 TEL : 03-5494-7120 (内線7466)
 FAX : 03-5727-2879
 E-mail : nakagawa-a@ncchd.go.jp

III. リスク分類

小児固形腫瘍では, リスク分類に応じた治療の層別化が行われている. 表2~4に神経芽腫, 肝芽腫, 横

表4 横紋筋肉腫のリスク分類

高リスク	ステージ4	グループIV
	胞巣型	ステージ2, 3 グループIII
中間リスク	胎児型	ステージ2, 3 グループIII
	胞巣型/未分化肉腫	ステージ1 グループIIIのみ
低リスク A	胎児型横紋筋肉腫	
	ステージ1	グループ I, グループ II A, 眼窩・眼瞼のグループ III
	ステージ2	グループ I
低リスク B	胎児型横紋筋肉腫	
	ステージ1	グループ II B, II C, 眼窩・眼瞼以外のグループ III
	ステージ2	グループ II
	ステージ3	グループ I, グループ II

表5 横紋筋肉腫の術前ステージ分類

ステージ	原発部位	T	size	N	M
1	眼窩, 頭頸部 (傍髄膜を除く), 泌尿生殖器 (膀胱, 前立腺を除く), 胆道	T1, T2	a, b	N0, N1, Nx	M0
2	膀胱, 前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他 (体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1, T2	a	N0, Nx	M0
3	膀胱, 前立腺, 四肢, 傍髄膜, 他 (体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1, T2	a	N1	M0
			b	N1, N0, Nx	M0
4	全て	T1, T2	a, b	N0, N1	M1

T: 原発腫瘍, T1: 原発部位に限局, T2: 原発部位を超えて進展または周囲組織に癒着,

size: 大きさ, a: 最大径で5 cm以下, b: 最大径で5 cmを超える,

N: 領域リンパ節, N0: リンパ節転移なし, N1: 領域リンパ節に転移あり (画像または理学所見上), Nx: 転移の有無は不明 (特に領域リンパ節転移の評価困難な部位),

M: 遠隔転移, M0: 転移なし, M1: 転移あり,

表6 横紋筋肉腫の術後グループ分類

グループ分類	
I	組織学的に全摘された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて (筋膜を越えて) 周囲に浸潤 ただし, いずれの場合も, 意図せず偶発的に採取したリンパ節も含め, いかなる領域リンパ節にも組織学的に転移を認めないこと,
II	肉眼的に全摘除された領域内進展 (evidence of regional spread) 腫瘍 (組織学的残存腫瘍) a. 原発巣の切除断端に顕微鏡的腫瘍残存があるが, 領域リンパ節に転移を認めない (N0). b. 組織学的に原発巣の完全切除を行ったが, 郭清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め (N1), かつ最も遠位の郭清領域リンパ節には転移のないことを組織学的に確認. c. 領域リンパ節に転移を認め, かつ原発巣切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認める. または, 原発巣切除断端の顕微鏡的腫瘍遺残の有無にかかわらず, 郭清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める.
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分切除を施行
IV	a. 遠隔転移 (肺, 肝, 骨, 骨髄, 脳, 遠隔筋組織, 遠隔リンパ節など) を認める. b. 脳脊髄液, 胸水, 腹水中に腫瘍細胞が存在. c. 胸膜播種, 腹膜 (大網) 播種を伴う.

紋筋肉腫のリスク分類を示した³⁻⁸⁾。これらのリスク分類は、現行のものであり、臨床試験や治療法の変遷に伴って変化していくことに留意されたい。横紋筋肉腫では、米国の Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)、現在の Children Oncology Group (COG) の Soft Tissue Sarcoma Committee (STS) が用いている術前ステージ分類、術後グループ分類、病理組織型によるリスク分類が行われている(表5, 6)⁶⁾。

文 献

1) Skinner, R., Wallace, W.H., Levitt, G.A., et al. : Long term follow-up of people who have survived cancer during childhood. Lancet Oncol 2006, 7 :

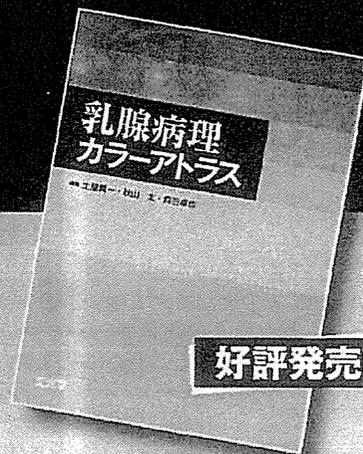
489-498
 2) 大喜多肇, 瀧本哲也, 中澤温子 他 : 小児固形腫瘍観察研究. 小児外科 2011, 43 : 1238-1242
 3) 家原知子, 菊田 敦, 菊地 陽 他 : 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. 小児外科 2011, 43 : 1179-1183
 4) 七野浩之 : 神経芽腫高リスク群に対する JNBSG 臨床試験. 小児外科 2011, 43 : 1184-1189
 5) 檜山英三 : 小児肝がん今後の臨床試験計画の展望. 小児外科 2011, 43 : 1196-1201
 6) 土屋邦彦, 細井 創 : 横紋筋肉腫低リスク群. 小児外科 2011, 43 : 1215-1220
 7) 太田 茂, 菊田 敦, 樋之津史郎 他 : 横紋筋肉腫中間リスク群. 小児外科 2011, 43 : 1221-1223
 8) 岡田恵子 : 横紋筋肉腫高リスク群. 小児外科 2011, 43 : 1224-1228

乳腺の病理が基礎からわかる!

乳腺病理 カラーアトラス

編集 土屋眞一 [日本医科大学病理部教授]
 秋山 太 [(財)癌研究会癌研究所病理部副部長]
 森谷卓也 [川崎医科大学病理学2教授]

本書は、肉眼像・病理組織像・臨床病理相関、最新トピックスを系統的に網羅した乳腺病理のカラーアトラス。カラー写真 500 症例と簡潔な記載で、病理医以外にもすぐに理解できるよう基礎に絞った編集。エコー写真のほか、マンモグラフィ画像も豊富に掲載し、病理医以外の外科医、産婦人科医、放射線技師にもわかりやすい記載内容。乳腺病理の入門アトラスとして最適な 1 冊。



好評発売中

B5変型判・192頁・4色刷
 定価 12,600円(本体12,000円+税5%)
 ISBN978-4-8306-0466-9

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

神経芽腫の治療の現況と展望

田尻 達郎*

京都府立医科大学大学院小児外科

要 旨

我が国における神経芽腫の治療に関して、神経芽腫全体を包括し、国際的に発信できる臨床研究を目指して、2006年に日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) が発足した。国際的には、現在、International Neuroblastoma Risk Group (INRG) において治療前の画像評価による IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた臨床病期 (INRGSS)、及び年齢や MYCN 遺伝子増幅に 11q LOH を加えたリスク分類に従った治療戦略が構築されつつある。JNBSG においては、COG におけるリスク分類を基本に、3 群に分けて臨床研究を行ってきた。低リスク群に対して IDRF に基づいた局所外科治療を行う観察研究が、2010年9月に開始され、中間リスク群にも IDRF に基づいた局所外科治療を行う臨床試験が2010年12月に開始されている。高リスク群においては、局所療法を大量化学療法後に施行する局所遅延療法の臨床試験が施設限定で行われ、途中終了した。その後、従来、行われていたような局所療法後に大量化学療法を施行する標準的集学的治療の臨床試験が全国で行われ、2009年2月に登録終了し、2012年2月末で追跡終了した。そして、現在、全国の施設における局所遅延療法の臨床試験が2011年より登録開始されている。本稿においては、本邦における神経芽腫の治療におけるマスキリーニングを含む現在までの経緯と今後の展開について述べる。

キーワード：神経芽腫、マスキリーニング、臨床試験、日本神経芽腫スタディグループ

Key words: neuroblastoma, mass screening, clinical trials, JNBSG

I はじめに

我が国における神経芽腫の治療に関する全国的な研究班は、1985年から年長児の予後不良な進行神経芽腫に関しては、集学的治療による治療成績向上を目指して厚生労働省研究班による多施設共同研究が行われてきた¹⁾。また、乳児に関しては、1994年から予後良好な乳児神経芽腫に対する治療を軽減し、適正な治療法を確立することを目指して、多施設共同研究が行われてきた²⁾。どちらの治療研究も国際的にも優れた治療成績をあげたが、登録時にバイアスがあった可能性や、プロトコル逸脱例が多かった点や副作用報告システムの整備が不十分であった点など、臨床研究としては、どちらとも不十分であったといえる。このような背景から、神経芽腫全体を包括し、国際的に発信できる臨床研究を目指して、2006年に日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) が発足した。現在、Low, Intermediate, High risk の3段階に分類し、臨床研究が進行中である。

II 乳児神経芽腫の臨床

1. 乳児神経芽腫マスキリーニング

本邦における乳児神経芽腫の臨床は、乳児神経芽腫マスキリーニング (マス) を抜きにして述べることできない。マスは、神経芽腫が1才以上の年長児が予後不良であることから、早期に発見し、できるだけ早く治療を行うことにより、治療成績を向上させることを目的として、生後6ヶ月の全ての乳児を対象にして尿中 VMA, HVA によるスクリーニングを行う事業が、全国的には1985年から開始された³⁾。しかし、マス施行後に明らかに神経芽腫の罹患率が増加し、マスで発見された症例は、大部分が生物学的に良好な神経芽腫であり、自然退縮するようなものも含まれていた。また、マス受診時に結果が陰性で、その後年長児で臨床的に発症してくる症例が存在し、そのような症例の多くは進行症例で悪性度も高いことから多くが予後不良であった⁴⁾。また、欧米の短期間の研究から死亡率の低下が明らかでなく⁵⁾、マスの有効性が疑問視されたことなどを受けて、行政は2004年3月に全国でマスを休止とした。その休止にあたっての条件として、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、③神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療成績向上のための研究の推進と実施体制の確立の3点について速やかに対応することが示された。これらの条件に対応するために厚生労働科研によ

2012年5月28日受付, 2012年5月28日受理

* 別刷請求先: 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学大学院小児外科 田尻達郎

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

る「登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキングの効果判定と医療体制の確立」を研究課題とした研究班が平成16年-18年にかけて行われた。研究班の報告書では、日本小児外科学会、日本小児がん学会、乳児神経芽腫スタディの登録データに加えて、人口動態調査死亡票による死亡確認データと照合し、解析した結果、マス受診群における神経芽腫による累積死亡率の低下が認められている。また、後ろ向き研究の成果や、無治療経過観察症例の尿中カテコラミンの推移などから前向き研究の実施時期は生後18ヶ月を提唱している。今後、このような報告書を受けて、行政がどのような方針をとるかが注目される。

2. 乳児神経芽腫統一プロトコール

乳児神経芽腫の大部分は限局性で予後良好であることは、以前よりわかっていたが、日本での治療法は施設毎にさまざまであり、しかも、治療が過剰となる傾向にあった。そのような背景から、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、前向きのグループスタディとして1994年から全国統一プロトコールが開始された⁶⁾。最初のプロトコールの#9405の結果から、原発腫瘍全摘後の化学療法は、病期Iのみでなく、病期IIに対しても有効性を示す結果は得られなかった。また、治療軽減に伴う生存率の低下は認められなかった。そして、生存率には、MYCN増幅、1p LOH、Shimada分類が有意に関与していた。これらの結果を受けて改訂されたプロトコールである#9805の主な改良点としては、国際的評価に対応するため、INSSに従い治療基準を変更した。また、病期2に対しては全例を化学療法なしとし、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り付けとなったその結果、2003年5月までの症例は350例以上となり、全生存率は#9405と変わらず、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認められなかった⁷⁾。

3. 乳児神経芽腫に対する外科治療の概念

乳児神経芽腫は、stage 4Sを除けば、その大部分が限局性腫瘍であることから、その外科治療の概念は、予後良好な限局性神経芽腫に対する外科治療のアプローチ法にほぼ等しいと言って良いと言える。九州大学小児外科における1985年から2003年までに治療を開始した乳児神経芽腫症

例82例において85%にあたる70例がstage 1, 2, 4S症例で、MYCN増幅例はわずか2例であり、98%が非増幅であった。死亡例は3例で、腫瘍死は1例のみであった。85例の原発巣の外科切除率と予後の関係では、98%が生存していることから、全摘出例と非全摘出例において有意差を認めなかった⁸⁾。乳児神経芽腫統一治療プロトコールの結果から、病期1, 2, 3までの乳児限局性神経芽腫における化学療法の有無による予後への影響が認められなかったことから乳児神経芽腫における治療の主体は無理のない臓器温存に努めた一期的外科的根治術であり、化学療法、放射線照射を避けることが可能であると思われる。

4. JNBSGにおける低・中間リスク群に対する臨床研究

現在、神経芽腫の病期分類としては、International Neuroblastoma Risk Group (INRG)においては、治療前の画像評価によるstagingが取り入れられようとしている⁹⁾(表1)。この中で用いられているIDRF (Image Defined Risk Factors)は、局所性神経芽腫の症例に対し、画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみで留めるのかを判定するための評価項目である。多施設共同で臨床試験を行う際に、生検か摘出かの方針を決める「共通の基準」を策定するのがその目的で、ヨーロッパの多施設共同研究によりSurgical Risk Factor (SRF)として提唱された⁹⁾。2005年に報告されたヨーロッパの他施設共同研究の結果によれば、評価可能であった719例の局所性神経芽腫症例のうち、352例(49%)においてSRFが認められている。また、初期手術として摘出を試みた518例のうち45例(8.7%)に術後合併症を認めたが、155例のSRF陽性例においては27例(17.4%)、363例のSRF陰性例においては18例(5.0%)に合併症が認められ、統計学的に有意にSRF陽性例において術後合併症の頻度が高かった¹⁰⁾。したがって、SRF陽性例においては術後合併症が発生する可能性が高く、この場合、術前化学療法を選択し、腫瘍の縮小を待って摘出を行うべきであるとされる。この結果に基づいて国際的にIDRFを局所性神経芽腫のリスク分類に取り入れることが決定されている。そこで、国際的な流れに沿って本邦における神経芽腫臨床研究を行うため、JNBSGにおいては局所性神経芽腫症例にIDRFを適用し、その妥当性を評価することとなり、神経芽腫低・中間群に対する

表1 INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

Stage	
L1	Locoregional tumor not involving vital structures as defined by the list of Image Defined Risk Factors (IDRFで定義される主要な臓器・構造を巻き込んでいない局所性腫瘍)
L2	Locoregional tumor with presence of one or more Image Defined Risk Factors (1項目以上のIDRFを有する局所性腫瘍)
M	Distant metastatic disease (except Stage Ms) (遠隔転移例 (Stage Msを除く))
Ms	Metastatic disease confined to skin and/or liver and/or bone marrow (皮膚, 肝, 骨髄に限局した遠隔転移例)

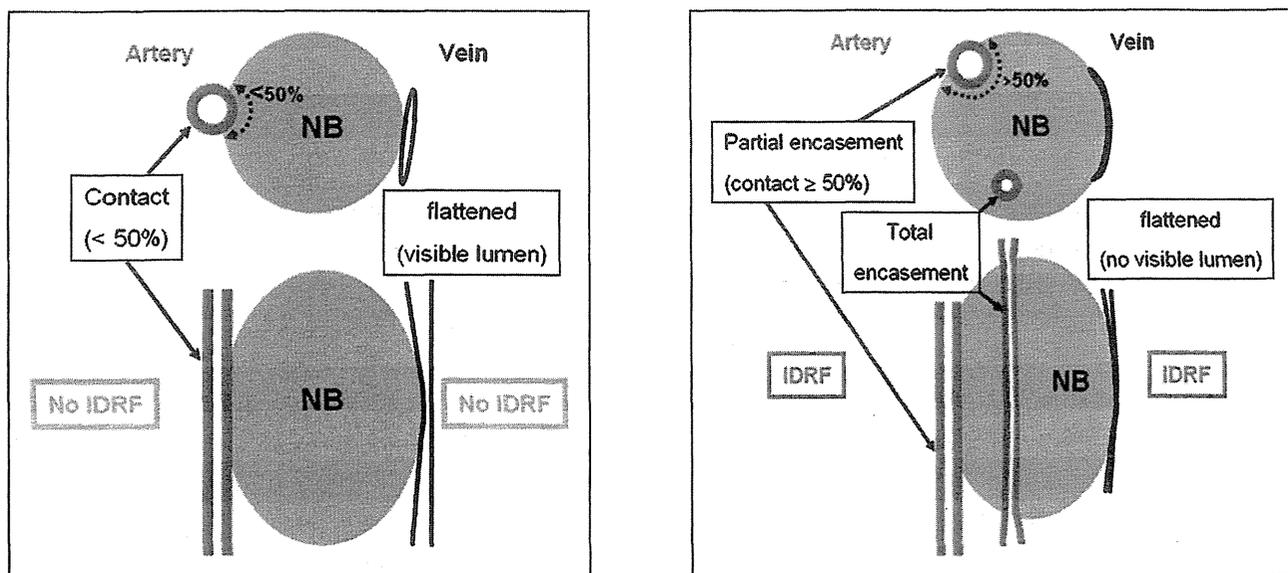


図1 IDRF判定基準

動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれていた場合 (total encasement), あるいは、動脈管腔の半周以上腫瘍に取り囲まれていた場合 (contact \geq 50%) を encased(+) として IDRF 陽性、動脈管腔の半周未満しか腫瘍に取り囲まれていない場合は contact(+) として IDRF 陰性。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔がつぶれて同定できない場合 (no visible lumen) が encased(+) として IDRF 陽性、内腔が同定できる場合は、contact(+) として IDRF 陰性。

臨床研究「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」と「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第II相臨床試験」においては、局所性神経芽腫の治療方針を決定する際に IDRF を用いてリスク評価を行い、手術適応を決定する方針とした¹¹⁾。

最近、IDRF に関するガイドラインに関して、INRG のプロジェクトとして「Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project」という論文が発表された¹²⁾。低中間リスク群臨床研究における IDRF の判定も、この論文を参考にしているが、特に最も重要となる血管系に対する判定規準は、encasedであれば IDRF 陽性、その他の項目では yes であれば IDRF 陽性とする。血管に対する contact, encased の判定基準を示すシェーマ (図1: 文献11, 12より抜粋) を提示する。すなわち、動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれていた場合 (total encasement), あるいは、動脈管腔の半周以上腫瘍に取り囲まれていた場合 (contact \geq 50%) を encased(+) として IDRF 陽性とし、動脈管腔の半周未満しか腫瘍に取り囲まれていない場合は contact(+) として IDRF 陰性とする。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔がつぶれて同定できない場合 (no visible lumen) が encased(+) として IDRF 陽性であり、内腔が同定できる場合は、contact(+) として IDRF 陰性とする。低中間リスク群における臨床研究においては、IDRF に

基づいて、1) 初期手術適応について、2) 一次的初期手術ガイドライン (限局性神経芽腫)、3) 生検ガイドライン、4) Second look operation の適応とガイドラインについての4項目に関して外科治療ガイドラインを提示している。

III 年長児神経芽腫の臨床

1. 厚生労働省研究班進行神経芽腫プロトコール

本邦における年長児進行神経芽腫における全国的な治療プロトコールは、1985年の厚生省研究班プロトコール (JANB85) として、独自の治療レジメンに基づいて開始された¹³⁾。当時としては非常に強力な初期治療レジメンにより、1才以上の病期 III の5年無病生存率は約75%、病期 IV では、5年無病生存率は34%と以前の本邦における治療成績に比較して優れた治療効果が得られた。1980年代に MYCN 遺伝子増幅が強力な予後因子であることが、報告されたために、1991年の改訂プロトコール (JANB91) では、進行症例の中でも MYCN 遺伝子が増幅した、最も悪性度が高い群の治療成績向上を目指して、治療前の腫瘍生検を義務付け、サザンブロット法にて10倍以上に増幅した症例に対しては、2クール目以降の導入化学療法を強化した。また、このころから、各施設にて幹細胞移植を伴う大量化学療法が可能となったことから、導入化学療法後に根治術と局所放射線照射を施行し、最終的な治療として幹細胞移植を推奨した。この結果、MYCN 増幅症例の治療成績は、MYCN 非増幅症例とほぼ、同等のレベルまで向上したが、

JANB85 と JANB91 全体では、ほとんど治療成績に差が認められなかった¹⁴⁾。これらの結果を踏まえて、1998年に改訂されたプロトコル (JANB98) では、1) MYCN 増幅の有無に関わらず、初期治療は、JANB91の MYCN 増幅群への化学療法 (91A3) を基本とした 98A3 を当初から 6 コース施行する。2) MYCN 非増幅の病期 3 には幹細胞移植を伴う大量化学療法は行わない。などを骨子として施行された。2003年9月までの適格症例は 147 例であり、病期 4 は、127 例で 2 年生存率が 71%、3 年生存率が 52% と短期の生存率は良好であったが、長期のフォローアップの結果は出ていない¹⁵⁾。JANB85, 91, 98 を通じて 1 才以上の病期 4 における幹細胞移植を受けた群 (SCT+) 210 例と受けてない群 (SCT-) 127 例の 5 年生存率は、SCT+ (51%) に対して SCT- (41%) と有意に ($P < 0.05$) 幹細胞移植が有効であったという解析結果が出ており¹⁶⁾、特に MYCN 増幅群においては、SCT の有効性が示された。SCT+ 群と SCT- 群は、ランダムスタディではないので、症例のバイアスがかかっていることは、否めないが、この成績は、初期治療でいかに腫瘍をコントロールして幹細胞移植までもっていきけるかが、治療成績向上につながっていると言えた。

2. JNBSG における高リスク神経芽腫群の臨床試験

このように、本邦における 1985 年からの全国規模の年長児神経芽腫に対する多施設共同治療研究は、その成績において国際的にひけをとらない結果をあげているが、登録時にバイアスがあった可能性や、プロトコル逸脱例が、多かった点、副作用報告システムの整備が不十分であった点などの問題があり、国際的な臨床試験に比較してその臨床研究体制から非常に遅れている。そこで、神経芽腫全体を包括するデータセンターをもち、臨床試験とリンクした中央病理診断やトランスレーショナルリサーチを可能とする検体センターをそなえた全国的組織である JNBSG において以下のような 2 つの臨床試験が行われた¹⁷⁾。

1) 「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を

大量化学療法後に遅延させて行う治療計画 (遅延局所療法 delayed local treatment) の早期第 II 相臨床試験」

目的：遠隔転移を有する 1 才以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊の大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療 (遅延局所療法 {delayed local therapy} と呼ぶ) の安全性と有効性を評価する。

治療：寛解導入化学療法として CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを計 5 コースの投与と、自家造血幹細胞救援を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法のあとに、外科療法及び放射線療法を施行する。

2) 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験」

目的：Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される 1 歳以上、18 歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊の大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

治療：寛解導入化学療法として CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを 3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を 2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救援を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ 3、日齢 547 日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを 1 コース強化療法として追加して施行する。

1) の臨床試験に関しては、限定 7 施設において 2005 年 11 月から臨床試験が開始されたが、PD 症例や試験中止症例が、当初の 10 例ほどで、複数認められたため、一旦、登録中止となった。原因を解析した結果、登録症例においてバイオロジーに関して非常に悪性度の高い症例が多く存在していたことがわかった。そこで、現在は、施設限定を解除した全国的な臨床試験が、2011 年 5 月より開始され、進行中である。2) の臨床試験に関しては、当初より全国多施設で 2007 年 3 月から登録開始され、2009 年 2 月に登録終了、2012 年 2 月末で追跡も終了した。解析結果は、2012 年の国際学会、及び、日本小児血液・がん学会学術総会でも発表予定である。

高リスク群における現在の国際的な治療のトピックは、GD2 抗体を用いた免疫治療である。COG のグループにおいて、高リスク群に対して GD-2 抗体 + IL-2 + レチノイン酸による臨床試験において驚異的な治療効果が報告されている¹⁸⁾。SIOPEN においても、種類の異なる GD-2 抗体において、有効な治療効果を得ている。副作用の改善などが必要であるが、今後、本邦の高リスク群に対する臨床試験への GD-2 抗体の導入は最重要課題である。

3. 年長児進行神経芽腫における外科治療の概念

進行神経芽腫における外科治療法に関しては系統的リンパ節郭清の有無を含めて必ずしも統一した見解は得られていない。もともと神経芽腫は後腹膜腫瘍で大動脈やその主要分岐、下大静脈を巻き込んでいることも多く、緻密な意味での全摘は非常に困難である。また、腫瘍の切除度合は、生命予後の改善及び局所再発を防ぐために限界までの完全摘出 (CR) が必要であるのか、それとも外科手技による周囲臓器の侵襲を少なくし、治療の早期継続を目指す、正常臓器の障害を少なくして後障害をなくすため、血

管周囲の少量の遺残腫瘍は許容してもよいか (<CR) という点である。CR群の方が生存率が優れているとするのは、HasseによるCCSGからの報告¹⁹⁾、La QuagliaによるMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)からの報告²⁰⁾があり、また我が国ではTsuchidaによるJANB-85研究からの報告²¹⁾、Kurodaによる国立成育医療センターからの報告²²⁾がある。一方、金子らによる筑波大学における報告では、年長児進行神経芽腫において手術はできるだけ周囲臓器、血管を温存するようにして全摘し、リンパ節も周囲組織を損傷しないようにサンプリングするにとどめ、術中照射を併用するという方針で行った結果、局所再発が死亡の原因となった症例はなかったと報告している²³⁾。九州大学においても金子らとほぼ同様な手術法と体外照射による局所放射線療法を行ってきたが、1985年から2003年までに治療を開始した九州大学小児外科における年長児(1才以上)症例41例において原発巣の外科切除率と予後との関係では全摘出例(19例)と非全摘出例(22例)に有意差を認めず、また、stage 3, 4の進行症例(32例)に限っても、原発巣の外科的切除率と予後との関係において、全摘出例(11例)と非全摘出例(21例)に有意差を認めなかった。当施設では腫瘍非全摘出例において、より強力な化学療法が施行されたわけではなく、むしろ、腫瘍全摘出例に対して積極的に骨髄移植を伴う大量化学療法を選択する方針であったにも関わらず、全摘出例と非全摘出例に予後の差を認めなかったと言える⁸⁾。

術式と局所放射線照射に関しても、まだ一定の見解は得られていない。また、術中照射と術後体外照射の選択に関しても同様である。Kurodaらはstage 3, 4の進行神経芽腫に対してIntensive Operationと10 Gy～15 Gyの術中照射を施行し、良好な予後を得ていると報告している²²⁾。一方、Simonらは1才以上のstage 4の症例に対して手術後にMIBGシンチにて陽性である局所残存腫瘍に対して36 Gy～40 Gyの局所放射線照射を施行した結果、完全摘出した症例とほぼ同等の良好な予後を得ることができたことを報告している²⁴⁾。術中照射と体外照射の功罪についてであるが、まず、効果的には術中照射10 Gyが体外照射の30 Gyにほぼ等しいと言われている。術中照射の利点としては手技が1回で済むことから術後体外放射線照射がほぼ毎日約1ヶ月間継続して行うことの患児への負担と管理上の煩雑さが少ないことが挙げられる。ただ、短所としては、小児の場合、スペースが狭く、照射したい範囲を十分に確保できるかどうかの問題であり、術中照射の範囲外から局所再発したという報告も認められる²²⁾。また、血管周囲のリンパ節郭清を伴うような侵襲の高い根治術の場合、術中照射の方が血管狭窄などの長期的な副作用などが、体外照射よりリスクが高いことが懸念されている。九州大学においては、1才以上のINSS stage 3, 4の進行神経芽腫に対しては、

1985年より一貫した治療方針として生検による初期手術を行い、腫瘍縮小後に、系統的リンパ節郭清を行わない臓器温存のsecond look operationを施行してきた。その際、腎合併切除により腫瘍全摘が可能であれば、原則的に腎合併切除を行い、腎合併切除を行っても、主要血管浸潤等により腫瘍全摘が不可能と考えられた場合は、腎温存の腫瘍全摘を目標とした。その後、原則的には、腫瘍全摘であれば、約30 Gy(原則として1.5 Gyを20回)の体外放射線照射に加えて骨髄移植を伴う大量化学療法を行って治療を終了とし、また、腫瘍非全摘であれば、体外放射線照射に加えて地固め化学療法を続行してきた⁸⁾。1994年以降のstage 4症例で原発腫瘍全摘出した10例の臨床経過において4例が再発しているが、再発形式は全て遠隔転移再発である。末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法は、このうち7例に施行したが、施行症例、非施行症例において再発形式及び転帰に差異を認めなかった。現行の統一進行神経芽腫プロトコールに基づいた導入化学療法と系統的リンパ節郭清までは行わない腫瘍摘出術に放射線照射を加えた治療により局所腫瘍のコントロールは良好であると言え、また、遠隔転移のコントロールを含めて考えた場合、治療の主体は化学療法であり、外科治療はその前後の化学療法の妨げになるような手法は避けるべきと考えられる。

以上のような背景から、JNBSGにおける年長児進行神経芽腫に対する臨床試験においては、局所療法のquality controlを統一するために外科治療ガイドラインを作成し、手術記録の提出を求めている。

IV マスクリーニング休止後の本邦における神経芽腫の臨床像

マス休止後(2004年3月以降)に発症して九州大学で治療を受けた症例は、2008年3月までに16例存在し、そのうち6ヶ月以降に発症した症例13例に対してその臨床像と生物学的予後因子を検討した²⁵⁾。年齢は8ヶ月から5歳7ヶ月まで病期はstage 4の症例が8例と進行症例を多く認めた。また、発見契機については、検診や偶発の胸写異常で4例が発見されていたが、それらの病期はstage 1が3例、stage 2Aが1例と早期発見されていた。原発巣は2例が縦隔で、1例が後腹膜であり、その他は副腎原発であった。現在治療中が5例あるが、腫瘍死した症例は今のところ存在しない。また、この13例に関しては、いずれも尿中VMA、HVAのいずれかまたは両方が高値を示していた。Brodeur分類²⁶⁾による悪性度分類では、aneuploidであったtype 1の症例は4例であった。検診などで偶然発見された4例はtype 1が3例でtype 2Aが1例であった。Type 2Bの症例、つまりMYCN増幅があった症例は症例6の1例のみであった。その他にMYCNが微増しているMYCN gainの症例を

症例9の1例に認めた。この症例9を含めて8例がtype 2Aであった。これらの臨床像と悪性度分類の結果から、13例におけるマス休止の影響について検討してみた。1歳前後までに見つかった症例については、6ヶ月時に腫瘍があったと仮定し、13例全部が、尿中VMA, HVAのいずれかまたは両方が高値を示していたことから考察した結果、マスが施行されていれば、6ヶ月時に発見されていたと思われる症例が、8例存在し、6例はdown stagingや術後化学療法の必要がなかった可能性があると考えられた。type 2Aの5例は発見時期が遅く、6ヶ月マスで発見されていたかは不明である。

マス休止が神経芽腫の臨床像と悪性度にどのような影響を与えたかを考察するために、マス休止後に発症した症例(6ヶ月以降に発見された症例)とマス施行時期の症例(マス症例を含め6ヶ月以降に発見された症例で予後因子解析によりBrodeur分類可能症例)をBrodeur分類と臨床病期に関して比較してみた。その結果、type 1の症例は、マス休止後に減少していた。一方、type 2A症例の割合がマス休止後に明らかに増加傾向(19%→62%)にあり、type 2A症例の臨床病期は、マス施行時期に比べてマス休止後では、stage 4症例の割合が明らかに増加していた(50%→88%)。さらにマス施行時期のデータをマス発見群(MS positive cases)、マス陰性後発症群(MS negative cases)、マス未受診群(Non screened cases)に分けて悪性度分類を検討してみたところ、マス発見例の大部分を占めていたtype 1症例は、マス休止後は、発見される割合が激減(89%→31%)していた。また、マス施行時期のマス未受診群は、マス休止後症例と同等の悪性度の割合が予想されるが、やはり、type 2Aの割合は、マス未受診群:59%に対してマス休止後群:62%とほぼ同じ割合を占めていた。これらの解析結果から考察すると、1. マス発見例の大部分を占めていたtype 1症例が、マス休止後では、大部分が自然退縮して発見される割合が減少している。2. マスで発見されていたtype 2A症例は、マス休止後では、年長児において進行病期で発見される割合が増加している。3. 組織学的に証明されていないが、マス発見例でtype 1と判定されていた腫瘍内にtype 2Aの細胞が部分的に存在し、マス休止後において、そのような症例のtype 2Aの細胞が選択的に増殖して、発見時には、type 2Aの進行症例として判定される可能性があると考えられた。

マス休止後症例がまだ少ないため、明らかなことは言えないが、6ヶ月マスで発見されていた症例は、大部分が自然退縮するような予後良好群であり、治療する必要がなかった症例が存在している一方で、放置していた場合、年長児で進行症例として発見されていた症例が一部、含まれていた可能性があり、そのような症例の予後には、マスは貢献したと考えられる。今後、多くのマス休止後症例の臨床像

と悪性度解析の蓄積が必要である。

V 終わりに

日本における今までの神経芽腫に対する臨床の治療成績は、国際的水準といっても過言ではなかったといえる。しかしながら、これまで、マススクリーニングの効果判定を含む乳児神経芽腫の治療にしても年長児進行神経芽腫の治療にしても、きちんとした臨床試験の形式をとっていなかったことや、スタディグループの基盤整理がなされていなかったことから、その優れた治療成績が国際的に十分に評価されていなかった。今後、JNBSGにおける臨床試験を中心に日本の神経芽腫の治療法そして治療成績、及び、トランスレーショナルリサーチを国際的に発信していくことが望まれる。

文 献

- 1) Sawaguchi S, Michio K, 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.
- 2) Matsumura T, Sawada T, Shikata T, et al: Management for neuroblastoma infants in Japan. *The Korean J Pediatr Hematol/Oncol*, 18-28, 1997.
- 3) 家原知子, 澤田 淳, 松村隆文, 他: 神経芽腫マス・スクリーニング発見例における治療法の変遷と予後. *小児がん*, 34: 228-232, 1997.
- 4) 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.
- 5) Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet*, 348: 1682-1687, 1996.
- 6) Matsumura T, Sawada T, Shikata T, et al: New trend in treatment strategy for neuroblastoma infants in Japan. *Proceedings of the 32 nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 15: 461, 1996.
- 7) 家原知子: 乳児神経芽腫統一治療プロトコールのこれまでと今後. *小児がん*, 41: 35-38, 2004.
- 8) 田尻達郎, 木下義晶, 高橋由紀子, 他: 神経芽腫における外科治療の役割(一施設症例の解析からの考察) *The role of surgical intervention in the treatment for neuroblastoma*. *小児がん*, 42: 64-68, 2005.
- 9) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 27: 298-297, 2009.
- 10) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric

- Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol*, 23: 8483–8489, 2005.
- 11) 田尻達郎, 米田光宏, 家原知子, 他: 神経芽腫低中間リスク群に対する臨床研究における IDRF の評価と外科治療ガイドライン. *小児外科*, 43: 1173–1178, 2011.
 - 12) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al: Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*, 261: 243–257, 2011.
 - 13) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al: Treatment results of advanced neuroblastoma with the First Japanese Study Group Protocol. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 21: 190–197, 1999.
 - 14) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugichima H, et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 24: 613–621, 2002.
 - 15) 金子道夫, 平井みさ子: これまでの進行神経芽腫の治療と将来の展望. *小児がん*, 41: 39–43, 2004.
 - 16) Suita S, Tajiri T, Kaneko M, et al: Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg*, 42: 489–493, 2007. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al: Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*, 78: 532–541, 1996.
 - 17) 七野浩之: 神経芽腫高リスク群に対する JNBSG 臨床試験. *小児外科*, 43: 1184–1189, 2011.
 - 18) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, 363: 1324–1334, 2010.
 - 19) Haase GM, O’Leary MC, Ramsay NKC, et al: Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 26: 1119–1124, 1991.
 - 20) La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, et al: Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg*, 29: 1162–1166, 1994.
 - 21) 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.
 - 22) Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al: Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J Pediatr Surg*, 38: 1735–1738, 2003.
 - 23) 金子道夫: 神経芽腫の手術—これまでとこれから. *日外会誌*, 106: 418–421, 2005.
 - 24) Simon T, Hero B, Bongarts R, et al: Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children >1 year with residual local disease. *Strahlenther Oncol*, 182: 389–394, 2006.
 - 25) 田尻達郎, 宗崎良太, 木下義晶, 他: 生物学的予後因子解析からみたマスキリーニングの功罪. *小児外科*, 40: 1047–1053, 2008.
 - 26) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 3: 203–216, 2003.

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

神経芽腫における標準治療の確立と
新規治療の開発に関する研究

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 均

印刷：(株)松井ピ・テ・オ・印刷

