

〔話題〕 乳児神経芽腫マス・スクリーニングをめぐって

大 沼 直 躬 吉 田 英 生 松 永 正 訓
幸 地 克 憲 黒 田 浩 明 菱 木 知 郎
山 田 慎 一 佐 藤 嘉 治 照 井 慶 太

I. はじめに

神経芽腫（以下NBと略す）は5,000~10,000人に1人の割合で発生する小児がんで、手術を必要とする小児固形腫瘍の中では最も頻度が高く、また予後が悪い。

NBは尿中にカテコールアミンの代謝産物であるVMA (vanil mandelic acid), HVA (homo vanilic acid) を排出し、70%の症例で異常高値を呈する。従って、尿中VMA・HVAはNBの有用な腫瘍マーカーの一つである。

この特性に注目し、1985年より全国的に国と地方自治体の協力により、生後6ヶ月の乳児のオムツに濾紙を挟み、濾紙に吸収された尿から尿中VMA・HVAを測定し、1歳未満の早期にNBを診断し、早期治療に結びつけようとする乳児神経芽腫マス・スクリーニング（以下MSと略す）がスタートした。

しかし、新聞紙上でも報道されたように、約20年を経過した2004年、この集団検診は当初に期待した程には、悪性度のより高いNBを発見していないのではないかとこのことで、一旦中止し再検討することになった。新聞では乳児NBのうち、一部小児内科医が行った無治療経過観察による自然治癒症例に焦点をおいた論調で、MS中止を述べており、いささか片手落ちの感があるので、日本で行われたMSにつき概説する。

II. 神経芽腫 (NB) の臨床的特性

NBはneural crest（神経提）由来の悪性腫瘍で、交感神経節細胞や副腎髄質細胞に分化する途中で腫瘍性に増殖したものである。

60%は副腎原発であるが、その他頸部、胸部、腰部、骨盤部の交感神経節に発生する。

古くより、1歳未満で発見された症例と1歳以降に発生した症例とでは、その予後に大きな差があることが知られている。

1歳未満の症例では、たとえ原発巣が大きな場合でも遠隔転移を伴っていないことが多く、手術可能で予後は決して悪くない。特に生後3ヶ月未満で彌漫性の肝転移による腹満で発生する症例では、皮膚、骨髄などにも転移を伴っているにもかかわらず救命し得る確率が高い。このような症例はstage IVS (stage IVにもかかわらずspecialに予後が良い) と称して特殊型ではあるが、その生物学的特性が多方面から研究されている[1]。

一方、1歳以降発症の症例は原発巣が小さいにもかかわらず、すでに骨髄・骨への遠隔転移を伴っており、発熱、下肢痛、眼球突出などの転移巣による症状で医療機関を受診するため、極端な進行症例となっている事が多く、集学的治療にもかかわらず予後が極めて悪い。

以上のような背景から、NBの治療成績を向上させるには、1歳未満でNBを早期診断、早期治療させることが不可欠であるとして、本邦のMSは開始された。

Ⅲ. 乳児神経芽腫マス・スクリーニング (MS) のシステム

出生時,あるいは3ヶ月健診時に本システムの詳細を記した説明書ならびに濾紙が親に手渡される。生後6ヶ月時にオムツに挟んだ濾紙に尿を吸収させ,最寄の研究施設(千葉県では県衛生研究所)に送ると定性法でVMA・HVAのチェックが行われる。柑橘類,お菓子のバニラ,風邪薬等の影響で偽陽性と判定される可能性があるため,異常と判断された場合はさらに1ヶ月毎に二次検査,三次検査として生の尿を送ってもらい定量法により測定する。三次検査で異常高値の場合,各地保健所から医療機関(千葉県では主として千葉大学小児外科)へ精密検査の依頼がなされる。

Ⅳ. 乳児神経芽腫マス・スクリーニング (MS) の結果

MS開始から1994年までの10年間の全国アンケート調査[2]によると,受診率は80%以上で,1,156例が集計された。患者実数は出生数を考慮すると,年間150人前後と予測された。1,156例の臨床病期はI, II, III, IVA, IVB, IVS期がそれぞれ403 (34.9%), 368 (31.8%), 225 (19.5%), 23 (2.0%), 40 (3.5%), 87 (7.5%)で,非進行例の病期I, II, IVSが74.2%を占めることが報告された。

千葉大学小児外科では過去20年間に70例のMS症例を経験している。病期はI, II, III, IVA, IVB, IVS期が各々24 (34.3%), 26 (37.2%), 15 (21.4%), 1 (1.4%), 1 (1.4%), 3 (4.3%)で,非進行例の病期I, II, IVSが75.8%を占め,全国アンケートの結果とほぼ一致していた。

Ⅴ. 乳児神経芽腫マス・スクリーニング (MS) 症例の治療

従来,臨床的に腹部腫瘍などの症状で発見されていた1歳未満のNBでは,原発巣の摘出,腫瘍床の術後放射線照射,術後化学療法による集学的治療が行われてきた[3]。

MS症例では,まったく臨床症状がなく発見さ

れるため,stage I, IIの症例では腫瘍摘出術は容易で,周囲への浸潤もほとんど認められないことが多い。従って術後放射線治療が省かれることが多い。1994年以降はほとんど施行されなくなった[2]。術後化学療法もCyclophosphamide (CPM), Vincristine (VCR)によるJames療法や,Adriamycin (ADR)を加えたSt. Jude療法などの軽めの治療が回数限定で行われた[4]。但し,IVAやIVBの進行症例では,1歳以降発症の進行症例と同等のEtoposide (VP-16), Cis-platin (CDDP)併用の強力化学療法や骨髄移植,末梢血幹細胞移植も行われている。

予後はMS開始から10年の全国アンケート[2]によると,登録1,156例中記載のあった1,133例のうち死亡は16例で,生存率98.6% (1985~1990年:5年生存率98.0%,1991年~1994年:調査時生存率99.1%)と良好な成績であった。病期別の死亡は病期I, II, III, IVA, IVB, IVSでそれぞれ1例(0.2%),2例(0.5%),4例(1.8%),6例(26.1%),1例(2.5%)および1例(1.1%)であった。

1990年代に入り,分子生物学の発達から,MS症例の分子生物学的予後因子の検索が活発となり,MS症例では予後不良因子である*N-myc*遺伝子増幅の頻度が極めて少ないことが判明してきた[5]。また,MS症例の中には自然退縮する症例のあることが報告され,一定の基準を設けて無治療経過観察を行う施設も出現してきた[6]。

Ⅵ. 千葉大学のとりくみ

千葉県でのMS第1例目が,病期IIであったにもかかわらず,治療終了後IVBの進行症例として再燃した経緯もあり,われわれはMS症例に対しても治療する上で肉眼的病期分類のみならず,他の予後因子の発現が必要であることを痛感していた。1991年,教室の松永ら[7]は1歳未満のNB症例を中心とした予後良好なNBにおいて,*c-src* mRNAの発現が強いことを報告した。ほぼ時を同じくして1992年には中川原ら[8]はNBの分化に関与する癌遺伝子としてNGF(神経成長因子)の受容体である*trkA*が予後良好なNBで強発現していることを報告した。

そこで教室では病期分類の他に,DNA診断と

しての*N-myc* 遺伝子の増幅の有無, RNA 診断としての*c-srcN₂*, *trkA* の発現の高低, 病理診断としてのShimada分類を予後因子に加えてMS症例の治療戦略を構築した。病期分類としてはINNS国際分類を用いた。治療計画の詳細は他誌[9]を参照されたい。

この治療方針で55例のMS症例の治療を行った。50例では*c-srcN₂*, *trkA*とも高発現で, 5例でのみいずれかの癌遺伝子が低発現であった。55例全例で2年以上の無病生存率が得られている(図1)。

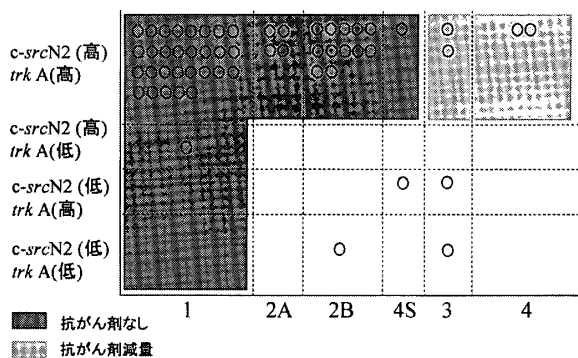


図1 マス・スクリーニング発見例における病期別の*c-srcN₂*, *trkA* の発現と治療法

横軸にNB国際病期分類, 縦軸に*c-srcN₂*と*trkA*の発現の組み合わせを示す。

濃いshadowで示した領域の腫瘍は予後良好と考えられ, 手術のみで術後化学療法は行っていない。

淡いshadowの領域は進行症例であるが, 癌遺伝子の発現パターンが良好なため, 抗癌剤は従来の70%に減量し, 総投与回数も6回で打ち切っている。

Ⅶ. 乳児神経芽腫マス・スクリーニング (MS) の顛末

MS開始後10年で1歳未満発症のNBに関するいくつかの興味ある知見が得られた。すなわち, MSで発見されるNBは従来から行われていた化学療法によく反応し, 予後は極めて良好で98%が生存する。MSで発見されるNBの中には自然消褪したり, 成熟して良性の神経節腫になり得るものが含まれている。

MS症例の病理学的, 生物学的特性の研究から, 1歳以降に発症する進行NBとの差が少しずつ明らかになってきた。

これらの状況から, 1995年の第11回日本小児が

ん学会では「マス・スクリーニング発見神経芽腫の治療をどうするか」がシンポジウムで取り上げられた。その結果, MS症例では化学療法の軽減, 放射線療法の回避, 手術による合併症を防ぐための縮小手術で対応するとのコンセンサスが得られた。無治療経過観察については, 後日進行症例に進展した症例の報告があったり, MS症例が予後良好といえども本質的には悪性腫瘍であり, 摘出して腫瘍組織を検索しない限り安全性が確認されないなどの理由から, ごく一部の施設で追試されたに止った。

2000年の第16回日本小児がん学会では「神経芽腫マス・スクリーニングをどうするのか」というMSの存続自体を議論するシンポジウムが企画された。後ろ向きコホート研究の結果, MSの有効性を示唆する発表や, 初期に期待していた程悪性度のより高いNBが発見できてないとの観点から, 行政事業としての廃止を勧める発表まで種々ありコンセンサスは得られなかった。

しかし, 厚生労働省は1) 神経芽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) 治療成績を改善させるための研究の推進と治療体制の確立を条件としてMSを一旦休止とした。

今後, 一部地域で施行されているMS実施時期を1歳以降にずらして施行した際の成果が望ましいものであれば, MSが再開される可能性も残されているものと期待している。

文 献

- 1) Bill AH. Studies of mechanism of regression of human neuroblastoma. J Pediatr Surg 1968; 3: 724-34.
- 2) 家原知子, 澤田 淳. 日本小児がん学会神経芽腫委員会. 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 1997; 34: 228-32.
- 3) 四方卓磨, 松村隆文, 松田義和, 澤田 淳. 1歳未満で診断された神経芽腫537例の検討 - 第3編: 治療について -. 日小外会誌 1994; 30: 261-71.
- 4) 家原知子, 浜崎 豊, 土田嘉昭, 細井 創, 杉本徹, 澤田 淳. 乳児神経芽腫の治療に関するグループスタディ. 小児外科 2000; 32: 806-12.
- 5) Matsunaga T, Shirasawa H, Hishiki T, Yoshida H, Kouchi K, Ohtsuka Y, Kawamura K, Etoh T, Ohnuma N. Enhanced expression of *N-myc* messenger RNA in neuroblastomas found by mass screening. Clin Cancer Res 2000; 6: 3199-204.

- 6) 豊田恭徳. マス・スクリーニングで発見された神経芽腫に対する無治療経過観察の経験. 小児外科 2001; 33: 1228-31.
- 7) Matsunaga T, Takahashi H, Ohnuma N, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J, Shirasawa H, Simizu B. Expression of *N-myc* and *c-src* protooncogenes correlating to the undifferentiated phenotype and prognosis of primary neuroblastoma. *Cancer Res* 1991; 51: 3148-52.
- 8) Nakagawara A, Arima M, Azar CG, Scavarda NJ, Brodeur GM. Inverse relationship between *trk* expression and *N-myc* amplification in human neuroblastoma. *Cancer Res* 1992; 52: 1364-8.
- 9) 松永正訓, 白澤 浩, 菱木知郎, 吉田英生, 幸地克憲, 大塚恭寛, 岡田忠雄, 川村健児, 江東孝夫, 大沼直躬. 神経芽腫の治療におけるRNA診断の応用に関する検討. 小児がん 2000; 37: 507-11.



アレルギーの源流に迫る。

好酸球組織浸潤抑制作用と
IgE抗体産生抑制作用

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

通常、成人にはトシル酸プラタストとして1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】——抜 粹——

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある]

※その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照下さい。



指定医薬品 薬価基準収載 アレルギー性疾患治療剤

アイピーディ® 50・100 カプセル

IPD. capsule 50・100 一般名：トシル酸プラタスト

製造販売元
資料請求先



大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27