

神経芽腫マスキリーニング

1. マスキリーニングの実施

国内

1984年度から生後6か月の乳児を対象に開始された。検査方法は尿中VMAの定性反応であったが、1989年から1991年にかけて、高速液体クロマトグラフィーによる尿中のバニールマンデル酸(VMA)とホモバニリン酸(HVA)の定量が用いられる様になり現在に及んでいる。

海外

(1)カナダ

1989年5月より1994年4月まで、ケベック州で実施された。生後3週及び6か月の2回実施。検査方法は薄層クロマトグラフィーによる尿中VMAとHVA測定であった。

(2)その他

1990年ころから、ヨーロッパ各国(イギリス、ドイツ、オーストリア、フランス)で1990年頃からパイロットスタディの形でマスキリーニングが実施された。対象は1歳以下の乳児であった¹⁾。

(3)ドイツ

1995年5月から2001年4月30日まで実施された²⁾。対象は1歳児(実際は9-18か月児)。検査方法は日本と同様尿中VMAとHVAの定量が用いられた。

2. 神経芽腫の特徴

マスキリーニング開始当時には、神経芽腫は1歳未満では予後良好で、1歳以上では予後不良、早期例(病期I、II)は予後良好、進展例は予後不良であり、1歳未満は早期例が多く1歳以上は進展例が多いから、1歳未満で症状が発現する前に早期例を発見すれば神経芽腫進展例が減り全体として神経芽腫の予後が改善されると考えられていた(表1)³⁾。神経芽腫には病期IVSという特殊型があり、乳児早期に多く、著しい肝腫大など遠隔転移があるが、自然退縮し、あるいは最小の治療で治癒するという特徴があることは知られていたが、例外的な現象とされていた。

1980年後半から1990年前半、神経芽腫の腫瘍の染色体やDNA量、癌遺伝子などの研究成果が数多く報告され、神経芽腫は多様性のある腫瘍であって、乳児期の予後良好な腫瘍と、年長児で進展例として診断される腫瘍は別のサブグループであると考えられるようになった(図1)^{4,5)}。

1990年、マス発見神経芽腫の1例が無治療で観察され、腫瘍の退縮と成熟が報告された。1994年頃から、同様の報告が行われるようになった(6,7,8)。

1990年、ドイツのマスキリーニングでは根拠として、日本と同様に、1歳以上では1歳以下に比較し病期が進み、予後不良であることをあげた(表2)が、過剰診断を避

けるため実施年齢を1歳とした¹⁾。

現在では、神経芽腫には大別して、自然退縮または成熟する型と急速に進展し予後が極めて不良な型とその中間型の3型があると考えられるようになった(図2)。(この中間型がマススクリーニングによる死亡率低下をもたらしている可能性がある。)

3. 疫学評価

1990年代後半から現在までに、我が国でマススクリーニングによる過剰診断があることが一致して報告され、一方死亡率については、低下したという報告と低下しないという結果が報告された。カナダとドイツから過剰診断があり、死亡率の低下がないと報告された(但しドイツは中間報告)。

4. 海外のコンセンサス会議

(1)1990年9月27日(シカゴ)¹⁰⁾

「人口対の死亡率の低下を明らかにすべきである」

(2)1998年12月8日(リオン)¹¹⁾

「1歳以下のマススクリーニングは過剰診断があり、死亡率の低下はないか、あっても少ないから保健事業としては推奨できない」

5. マススクリーニング発見例の臨床

日本小児がん学会神経芽腫委員会では1998年度までにマススクリーニング発見1947例が集計されている。診断時の月齢は6-8か月が83.3%をしめる。原発部位は副腎51%、交感神経節の後腹膜・骨盤内が33%、胸部15%、頸部1%その他となっている。病期はI:39%、II:31%、III:18%、IV:5%、IVS:7%となっている。もっとも予後不良なタイプにみられる癌遺伝子N myc 増幅(3倍以上)は2%にみられ、10倍以上の増幅は0.6%にみられる。

手術で腫瘍が摘出(全摘出、部分摘出)されたのは90%、化学療法施行66%で発見5年後の生存98%、死亡2%である。

6. マススクリーニングの今後

過剰診断の不利益と死亡率低下の利益の比較が重要と思われる。

文献

- 1) Tafese BT, Kerble R, Craft A, et al: European experience with screening for neuroblastoma before the age of 12 months. *Med Pediatr Oncol* 31:442-449:1998.
- 2) Shilling FH, Spix C, Berthold F, et al: German neuroblastoma mass screening study at 12 months of age: Statistical aspect and preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 31:435-441:1998
- 3) 沢田 淳: 神経芽細胞腫のマスクリーニング. *小児内科* 14: 1177-1182:1982
- 4) Hayashi Y, Inaba T, Hanada R, et al: Chromosome findings and prognosis in 15 patients with neuroblastoma found by VMA mass screening. *J Pediatrics* 17: 112-567:1988
- 5) Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al: Current Urinary mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high-risk neuroblastomas: A chromosome and N-myc amplification study. *J Clin Oncol* 8:2005-2013:1990
- 6) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 338:447-448:1990(letter)
- 7) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16: 1265-1269:1998
- 8) 日本小児がん学会神経芽腫委員会: マスクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例—日本小児がん学会平成10—13年神経芽腫委員会報告. *小児がん* 39:131-136:2002
12. 神経芽腫委員会: 神経芽腫マス・スクリーニングの全国集計—1998年度とこれまでの集計— *小児がん* 38:235-241:2001
- 9) Maris JM, Mathay KK: Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol*: 17:2264-2279:1999 Murphy SB, Cohn SL, Craft AW, et al *The Lancet* 337:344-346:1991
- 10) Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society Workshop on neuroblastoma screening.
- 11) Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening. *Med Pediatr Oncol* 33:357-359:1999

(文献3より)

表 1 神経芽細胞腫の予後 (2年生存率)

厚生省研究班 ⁸⁾ 327例				
	0～1歳	1～2歳	2歳以上	計
I 期	100% (7/7)	(4/4)	80% (16/20)	87% (27/31)
II 期	100% (12/12)	(3/6)	58% (11/19)	70% (26/37)
III 期	67% (10/15)	39% (7/18)	7% (2/28)	31% (19/61)
IV 期	22% (7/32)	6% (3/48)	1% (1/95)	6% (11/175)
IV s 期	63% (10/16)		14% (1/7)	48% (11/23)
計	56% (46/82)	22% (17/76)	18% (31/169)	29% (94/327)
CCSGA ⁹⁾ 246例				
I 期	92% (11/12)	(3/4)	(4/5)	86% (18/21)
II 期	94% (15/16)	43% (3/7)	33% (4/12)	63% (22/35)
III 期	(2/4)	63% (5/8)	20% (3/15)	37% (10/27)
IV 期	28% (5/18)	0% (0/25)	3% (3/93)	6% (8/136)
IV s 期	95% (18/19)	(1/3)	(2/5)	48% (21/27)
計	74% (51/69)	26% (12/47)	12% (16/130)	32% (79/246)

(文献1より)

表2

Stage Distribution for All Cases in Germany 1987-91

(N = 452)

	Age < 1 year	1 year and above	Total
Stage I-III/1-3	63.3%	36.5%	48.3%
Stage IV/4	15.3%	63.5%	42.3%
Stage IVs/4s	21.4%		9.4%

TABLE II. Observed Mortality for Group in Table I (Product Limit Estimator of 5-Year Mortality)

	Age < 1 year	1 year and above	Total
Stage I-III/1-3	5.0%	26.0%	15.4%
Stage IV/4	31.0%	77.9%	72.2%
Stage IVs/4s	19.1%	—	19.1%
Total	17.7%	61.8%	44.4%

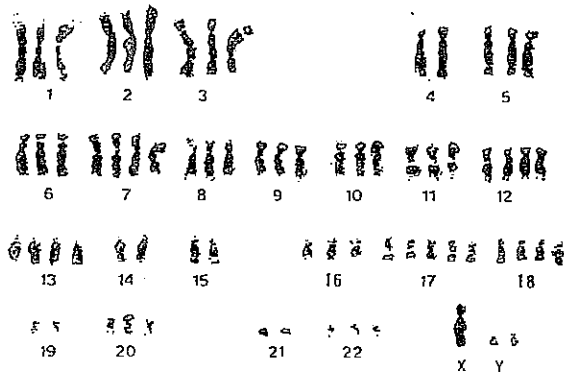


図1. マスクリーニングで発見された神経芽腫の染色体

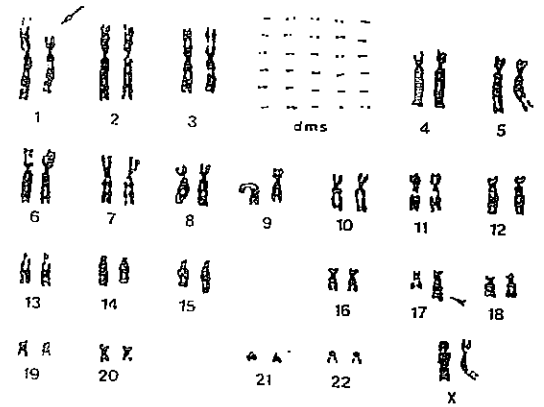


図2. 症状が出現して診断された病期IV 神経芽腫の染色体

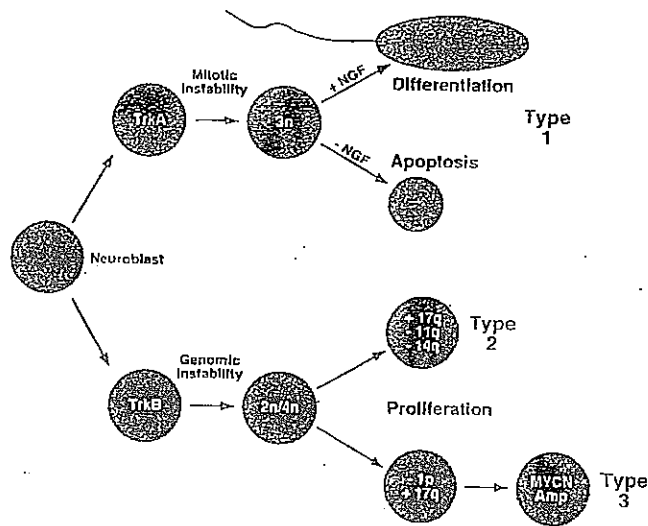


Fig 3. Hypothetical model of genetic origin of neuroblastoma. Undifferentiated neuroblasts throughout the developing sympathetic nervous system are targets for mutational events leading to neurogenesis. The degree of neuroblastic differentiation at the time of malignant transformation determines neuroblastoma expression pattern. Mitotic error during division are more likely to have errors in mitotic recombination, resulting in whole chromosome gain. These tumors (Type 1) harbor one extra copy of 11p and can differentiate in response to NGF or undergo programmed cell death in the absence of NGF. Mitotic error during division are more likely to have errors in mitotic recombination, resulting in whole chromosome gain. These tumors (Type 1) harbor one extra copy of 11p and can differentiate in response to NGF or undergo programmed cell death in the absence of NGF. Mitotic error during division are more likely to have errors in mitotic recombination, resulting in whole chromosome gain. These tumors (Type 1) harbor one extra copy of 11p and can differentiate in response to NGF or undergo programmed cell death in the absence of NGF. Mitotic error during division are more likely to have errors in mitotic recombination, resulting in whole chromosome gain. These tumors (Type 1) harbor one extra copy of 11p and can differentiate in response to NGF or undergo programmed cell death in the absence of NGF.

図3. Hypothetical model of neuroblastoma (文献9より)