Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-23

小児癌の集団検診 : 神経芽細胞腫とマススクリーニングについて（特集 がん検診）

馬淵, 理

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌, 9:103-107

(Issue Date)
1993-06

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81007282

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007282

KOBE UNIVERSITY

特　集——

小児癌の集団検診

—神経芽細胞腫とマススクリーニングについて—

兵庫県立こども病院血液・腫瘍内科　馬淵　理（42年卒）

1．はじめに

現在，全国的に実施されている小児癌の集団検診は，神経芽細胞腫だけである．小児癌の中で，神経芽細胞腫が集団検診の最初の対象に選ばれた理由は，まず第一に，尿少量を検査することが神経芽細胞腫発見の糸口に繋がり，しかも尿検査の費用が安価であったこと，第二に，化学療法の進歩で他の小児癌の治療成績が著しく向上してきたのに対し，進行性神経芽細胞腫，特に一才以上の神経芽細胞腫は，小児腫瘍内科医と小児外科医が懸命に努力しても，救命しえなかったことより，早期発見の重要性が昔日より広く認識されていたことであった．生後6か月乳児の尿中VMA，HVAを検査することにより，多数の神経芽細胞腫が発見され，治療されている．その治療経過は概ね良好であるが，それと平行して，年令が一才を越えてからみつかった，すなわち，生後6か月時の尿が正常であったマススクリーニングの見逃し症例の予後が不良なこと等，一才未満と一才以上の神経芽細胞腫の間に生物学的異質性の存在することが，次第に明らかにされようとしている．先ず始めに，兵庫県立こども病院での治療，およびその成績，ならびに臨床データを示して，神経芽細胞腫治療の歩みと，臨床上重要な神経芽細胞腫の予後決定因子について触れ，症状を伴って来院した症例とマススクリーニング発見症例との相違点，ならびにマススクリーニングにおける問題点と今後の動向につき述べる．

2．神経芽細胞腫治療の歩み

神経芽細胞腫の治療法を表1に，生存率を表2に示した．一才以上症例の生存率において，表2に示したように，前期症例が0％であるのに対し，後期症例が62％を示しているのは，シスプラチン（表1）が著効したものと考えられる．[1] 次いで，表2の前期症例において，一才未満症例と一才以上症例の生存率を比較すると，前者が73％に対して後者は0％とその差は非常に大きい．このような年令による生存率の極端な相違が，開院以来13年間続いていたが，この時代は欧米でも同様の傾向が認められてお

表1　兵庫県立こども病院における神経芽細胞腫治療の変遷

年　代	化学療法				Regimen	外科療法
前　期						
1970～1982年	VCR	CPM	ADM			second look
後　期						
1983～1987年	CDDP	CPM	ADM		CCA療法	second look
1988～1989年	CDDP	CPM	ADM	VP-16	CVCA療法	delayed primary
1990～1991年4月	CDDP	CPM	ADM	VP-16	CVCA療法	second look
1991年5月～	CBDCA	CPM	ADM	VP-16	PVCA療法	second look

VCR；vincristine　CPM；cyclophosphamide　ADM；adriamycin
CDDP；cisplatin　VP-16；etoposide　CBDCA；carboplatin

表2　1970～1991年における神経芽細胞腫症例数と生存率

症例群	診断時年令		合計（生存率）
	一才未満（生存率）	一才以上（生存率）	
前期症例（1970～1982年）	15（11/15=73%）	30（0/30=0%）	45（11/45=24%）
後期症例（1983～1991年）	14（12/14=86%）	26（16/26=62%）	40（28/40=70%）
マススクリーニング症例（1985～1991年）	24（24/24=100%）	2（2/2=100%）	26（26/26=100%）
全症例（1970～1991年）	53（47/53=89%）	58（18/58=31%）	111（65/111=59%）

り，現在では，年令が神経芽細胞腫の最大の予後決定因子として重視されている．[2] 他の小児癌の治療成績と異なり，一才未満が一才以上より予後良好であるのは，神経芽細胞腫に特異的であると考えてよく，この予後の特異性が，6か月乳児尿マススクリーニング実施へと誘導した，最大の要因である．本院の小児癌治療グループである tumor board（以下 TB）が，神経芽細胞腫の治療にあたり重視している，予後決定因子を表3に示した．1）～4）は，神経芽細胞腫の生物学的異質性を明らかにする上で重要である，という観点から，特に慎重に検体を採取している．後期症例の中で検査しえた，22症例の N-myc の成績を表4に示した．マススクリーニング症例の中で検査しえた，30症例の成績は，下方の備考欄に別に示した．8倍以上を“増幅あり”とし，症例を一才未満と一才以上に年令により二分した．一才未満症例に増幅例はなく，増幅していた3症例は一才以上で，全て死亡した．本院では，マススクリーニング症例も含めて，一才未満症例に N-myc 増幅例はなく，一才未満神経芽細胞腫の予後良好性と N-myc “増幅なし”とは，密接に関連しているものと思われる．[3]

表3　The prognostic factors in neuroblastomas

Factors	good prognosis	poor prognosis
1) N-myc	unamplified	amplified
2) kariotype of tumor cell	3n or > 4n	2n or 4n, 1p abnormality HSR DMs
3) DNA ploidy	aneuploidy	diploidy/tetraploidy
4) Shimada's classification	favourable histology	unfavourable histology
5) Age at diagnosis	less than one year	more than one year
6) Clinical stage	I, II, IV-S	III, IV
7) Site of primary lesion	mediastinum	other sites
8) VMA/HVA ratio	more than 1.0	less than 1.0
9) Ferritin	normal	high
10) NSE	normal	high
11) LDH	normal	high
12) L-Dopa	normal	high

文献[2) 3) 4) 5) 6) 7)]

腫瘍細胞カリオタイプでは，2n or 4n tumor の予後が悪く，1p abnormality, homogeneous staining region (HSR), double minutes (DMs) が認められればさらに予後は不良となる．3n or ＞4n tumor は予後良好とみなされている．腫瘍細胞カリオタイプの検索には埼玉県立癌センター，金子安比古先生の御指導を仰ぎ，化学療法の継続期間を加減するのに，その成績を参考データとして活用している．[3] 本院症例の DNA ploidy と予後の関係を表5 a），b）に示した．a）に一才以上症例，b）に一才未満症例を示した．a）の一才以上症例において，tetraploidy 群が最も予後不良であり，次いで diploidy 群であり，aneuploidy 群は最も予後良好と考えられた．b）の一才未満症例において，一支以上症例と同様に tetraploidy 群が最も予後不良であったが，aneuploidy 群と diploidy 群では今のところ差はないように考えられた．さらに症例を重ねて検討する必要がある．[8] 神経芽細胞腫症例の術前，術後，治療終了時には TB を招集し，血液・腫瘍内科，外科，放射線科，病理，研究検査部が集まって，集学的検討を行っている．

表4　N-myc と予後（1988～1991年）

	増幅なし（7倍以下）		増幅あり（8倍以上）	
	一才未満	一才以上	一才未満	一才以上
生存症例数	7	10	0	0
死亡症例数	1	1	0	3
合計症例数	8	11	0	3

〔備考〕マススクリーニング症例（1989～1992年）の中で検査しえた30症例は全て“増幅なし”であった。

表5　DNA Ploidy

a）一才以上症例の DNA Ploidy とその予後

	Aneuploidy	Tetraploidy	Diploidy
生存例数	10	0	8
死亡例数	5	8	8
合計例数	15	8	16

b）一才未満症例の DNA Ploidy とその予後

	Aneuploidy	Tetraploidy	Diploidy
生存例数	38	5	6
死亡例数	1	2	0
合計例数	39	7	6

3．マススクリーニング発見症例

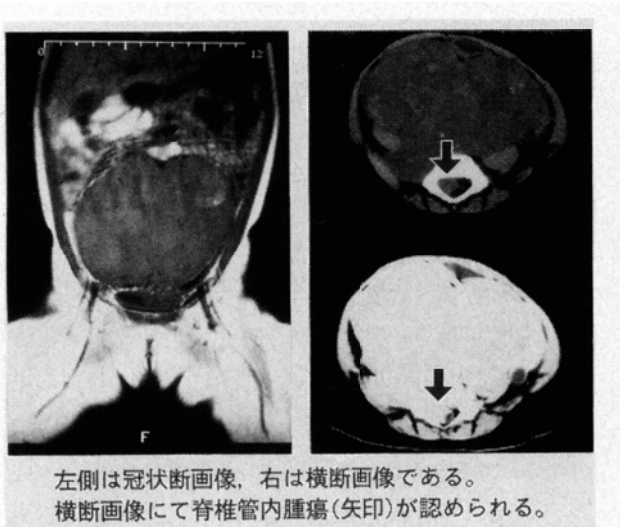
1985年に安価であることから，VMA スポット法で6か月乳児の尿のマススクリーニングが全国的に始められたが，精度不良なことから，精密検査のための来院要請者が多い割に発見率が悪く，次第に VMA スポット法から HPLC 法による VMA，HVA の定量検査へと移行していった．兵庫県では，1985～1989年に VMA スポット法で5例発見され，1990－1992年に HPLC 法で27例が発見された．これらの症例の経過は全て順調で，死亡例はない．以下に特徴のある三症例を提示する．

1）最小重量腫瘍症例

症例 MJ の腫瘍重量は2.3㌘で，この腫瘍は手術により完全切除され，化学療法を加えずに治療終了した．副腎原発のこの小腫瘍は，触診不能で，腹部エコー検査にて確認され，後日の CT，MRI 検査で確定された．

2）巨大腫瘍症例

症例 TK は6か月の女児で，図1に示すように，腫瘤は骨盤腔を占拠する巨大なもので，一部がＬ５とＳ１の脊椎間孔より脊椎管内に侵入する，いわゆる Dumbbell 状を呈していたが，神経症状は認められなかった．生検後より化学療法を繰り返し，腫瘍は幸いにも著明な縮小をみたが，脊椎管内腫瘍は消退していなかった．



左側は冠状断画像，右は横断画像である。
横断画像にて脊椎管内腫瘍(矢印)が認められる。

図1　症例 TK の MRI 画像

しかし，脊椎管内腫瘍は化学療法の効果で viability が低下している，と MRI 画像診断により判断できたので，脊椎管内腫瘍は切除の対象とせず，骨盤腫瘍の切除を目的とした，delayed primary operation が施行された．術後，PVCA 療法を六クール追加し，MRI にて脊椎管内腫瘍の viability の消失したことを確認して治療終了となった．診断から治療終了まで約一年半を費やした．

3）1P⁻の異常を認めた症例

症例 MK は6か月のマススクリーニングで VMA，HVA の高値を指摘されたが，事情があり来院しなかった．一才二か月の時に再度の要請により来院した．8.5㌘の右副腎腫瘍は切除され，金子先生の腫瘍細胞カリオタイプの分析では 4 n tumor で，1P⁻の異常[3]が認められたが，N-myc の増幅はなかった．胸骨骨髄吸引標本では腫瘍細胞を認めなかったが，MRI で左脛骨骨髄にスポット状の小転移巣が見つかったので，PVCA 療法を続行中である．1P⁻の異常は強力な予後不良因子であるが，現在のところ，臨床的に予後不良の印象をもっていない．

4．マススクリーニングの問題点と今後の動向

1）自然治癒例を治療していないか

マススクリーニングにより1991年には年度別最多の14例が発見され，当年兵庫県誕生人口の約2,140人に一人の割合で神経芽細胞腫が発見された．神経芽細胞腫の発生頻度は一万に一人の割合とされているので，以下の推察が可能である．すなわち，1991年は偶然の多発年であったのか，あるいは，これらの14症例の中の数例は腫瘍が自然消退していく運命にあるので，将来小児科医の眼前に現れることのない神経芽細胞腫であるのか，どちらかであろうと思われる．[9] 神経芽細胞腫が自然消退した例が報告されており，今後究明されなければならない課題である．しかし，前述の巨大 dumbbell type 腫瘍を持った症例 TK や 1P⁻の異常をもった症例 MK も発見されており，マススクリーニングは

部分的には有益であることに異論はないと思われる.

2）マススクリーニング見逃し例について

マススクリーニング時の尿 VMA，HVA は正常であったにもかかわらず，一才を過ぎてから何らかの症状が発現し，医療機関で神経芽細胞腫と診断された症例，いわゆる見逃し例が全国的に散見され，その予後が特に不良であることから，マススクリーニングの pitfall として注目されている.[10] 本院でも，他県でマススクリーニングされた3例を加えて，計8例の見逃し例を経験している．2例が治療の効果なく死亡，4例が治療終了で生存，2例が治療中である．治療中ではあるが，極めて難治性と考えられる症例 YK を提示する．症例 YK は生後六か月時のマススクリーニングでは VMA は16.4mg/g.Cr.，HVA は36.2mg/g.Cr. と正常であった．しかし，一才五か月時に腹痛があり，この時に腹部腫瘍が触知された．この時の VMA は556mg/g.Cr.，HVA は708mg/g・Cr. と異常高値を示していた．しかも VMA/HVA ratio は0.78と1より小さく，LDH，NSE，L-Dopa も高値であり，予後不良が窺われたが，N-myc は増幅していなかった．腫瘍は後腹膜原発の Stage IVA で，進行性神経芽細胞腫であり，手術は生検のみに終わった．化学療法は PVCA 療法で開始されたが，腫瘍は縮小せず，この時点で症例 YK が臨床的に難治性であると考えられた．現在イフォマイドを導入して治療しているが，腫瘍縮小効果は些少であり，外科的治療が可能かどうか，懸念されている．全国で散見されている，いわゆるマススクリーニング見逃し例は，N-myc が増幅していたり，進行性であったりと，予後不良例が多く認められている．一才を過ぎてから診断されるこれらの見逃し例は，マススクリーニング施行以前と症例数は変わっておらず，従ってマススクリーニングは予後良好な一才未満の症例を掘り起こしているだけで，一才を越えてから発症し，難治性である見逃し例は，マススクリーニングの網を通り抜けているという，現行のマススクリーニングに対する批判的意見も出てきている.

3）マススクリーニングを何才で行えばよいか

同じ神経芽細胞腫で，一才が予後の分岐点になるのは何故か．また六才を越えて発症した神経芽細胞腫は，逆に予後良好であると報告されている．この点については，当院のデータから同様の印象をもっている．仮に，一才二か月でマススクリーニングを行えば，前述の見逃し症例 YK は早期に発見され，化学療法の効果がなかったにしても，stage は進行しておらず，腫瘍は完全切除が可能であり，治癒していた可能性はある.[10] 一～五才の間にマススクリーニングを2回行えば，最も予後不良群である一～五才の神経芽細胞腫の10～30％は早期発見され，予後不良因子を多くもち，治療効果が全くなく死亡する症例の中のいくらかは治癒可能なものと推察される．もし，一～五才の間にマススクリーニングを5回行えば，発見率は飛躍的に伸び，難治性神経芽細胞腫の治癒率が一段と向上する可能性はあるが，経済的局面から不可能のように思われる．神経芽細胞腫のマススクリーニングの施行年令は現在の六か月から一才以後に遅らせた方がよく，その方向に推移するのではないかと予想している．六か月時のマススクリーニングがなくなった場合，何らかの症状を伴って，一才以前に診断された神経芽細胞腫は，現在の医療技術の水準からして，完治させるのにさほど困難なものではないと思われるし，且つまた将来自然治癒するかもしれない神経芽細胞腫を，治療することもなくなる.

文　献

1）L. C. Bouman, M. L. Hancock, V. M. Santana, et at : Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblasioma : The St Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 to 1988. J Clin Oncol 9 : 1599-1608, 1991

2）A. J. Coldman, J. H. Fryer, J. M. Elwood, et al : Neuroblastoma : Influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prog-

nosis. Cancer46 : 1896-1980

3) Y. Kaneko, N. Kanda, N. Maseki, 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

4) V. V. Joshi, A. B. Canter, G. Altshuler, et al : Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic signinicance of Shimada classification : A clinicopathologic study of 213 cases from the Pediatric onclogy group. Cancer 69 : 2183-2196, 1992

5) H. L. Hann, A. E. Evans, S. E. Siegel, et al : Prognostic importance of serum ferritin in patients with stage Ⅲ and Ⅳ neuroblastoma : The Children's Cancer Study Group experience. Cancer Res. 45 : 2843-2848,1985

6) P. M. Zeltzer, P. J. Marangos, A. E. Evans, et al : Serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma : Relationship to stage and disease course Cancer 57 : 1230-1234, 1986

7) V. V. Joshi, A. B. Canter, G. M. Brodeur, et al : Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma : A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. Cancer 71 : 3173-3181, 1993

8) S. R. Taylor, J. Blatt, J. P. Costantino, et al : Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma and ganglioneuroma : A 10-year retrospective study. Cancer 62 : 749-754, 1988

9) F. Bessho, K. Hashizume, T. Nakajo, et al : Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in case in older children : J. Pediatr. 119 : 237-241, 1991

10) A. Nakagawara, Y. Zaizen, K. Ikeda, et al : Differrent genomic and metabolic patterns between mass screening-positive and mass screening-negative later-presenting neuroblastomas. Cancer 68 : 2037-2044, 1991

