

## Prognosis of Patients with Neuroblastoma as Diagnosed by Mass Screening

Yuko NOMURA<sup>1)</sup>, Fumio YANAI<sup>1)</sup>, Keiko NIBU<sup>1)3)</sup>,  
Hidetaka AKIYOSHI<sup>1)</sup>, Michiki HATANAKA<sup>1)</sup>, Koushi ASABE<sup>2)</sup>,  
and Akihisa MITSUDOME<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Pediatrics*

<sup>2)</sup> *The Second Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine*

<sup>3)</sup> *Blood Transfusion Unit, Fukuoka University Hospital*

**Abstract:** We analyzed the prognosis of nine patients with neuroblastoma as diagnosed by mass screening between 1996 and 2003. The period of observation varied from 7 to 92 months. The stages at diagnosis were stage I for six patients, stage III for two and stage IVA for one. Eight out of the nine patients underwent operations including one case which had a biopsy while the remaining case was only observed with no treatment. Three patients also received chemotherapy following the operation. Eight patients are presently alive and four of them still have tumors. Three out of four patients have shown no progression of the tumor even after stopping chemotherapy. Regarding prognostic factors, only one patient showed amplified N-myc oncogenes and this patient died 21 months after being diagnosed despite undergoing aggressive chemotherapy accompanied by peripheral blood stem cell transplantation. Although the majority of patients identified by mass screening of neuroblastoma have a good prognosis and thus do not require treatment, a small number of such identified cases do demonstrate a poor prognosis. As a result, an improved and refined mass screening method for neuroblastoma needs to be established.

**Key words :** Neuroblastoma, Mass screening, N-myc

### 当科の症例からみた神経芽腫マススクリーニング休止の意義

野村 優子<sup>1)</sup> 柳井 文男<sup>1)</sup> 丹生 恵子<sup>1)3)</sup>  
穂吉 秀隆<sup>1)</sup> 畠中 道己<sup>1)</sup> 浅部 浩史<sup>2)</sup>  
満留 昭久<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学医学部小児科

<sup>2)</sup>福岡大学医学部外科第二

<sup>3)</sup>福岡大学病院輸血部

**要旨 :** 2004年度からの神経芽腫マススクリーニング休止にあたり、1996年11月から2003年12月までに当科で診断したマススクリーニングで発見された神経芽腫9症例について検討した。観察期間は7~92カ月間で、診断時の病期はStage I 6例、Stage III 2例、Stage IVA 1例。無治療経過観察を行った1例以外は摘出または生検を行い、3例に術後化学療法を行った。現在まで8例が生存しており担癌生存は4例であるが、担癌生存例のうち3例は治療を終了し残存腫瘍の増大なく腫瘍マーカーは正常化している。摘出腫瘍の予後因子は大半が予後良好群であったが、N-myc 増幅例が1例みられ、腫瘍死の転帰を辿った。

マスキリングで発見された神経芽腫にも一部に治療を要する予後不良例が存在し、今後、新たなマスキリングの導入が望まれる。

索引用語：神経芽腫，マスキリング，N-myc

## はじめに

神経芽腫の予後は年齢に大きく依存し、1歳未満の乳児例では予後良好例が多く満1歳を越えると著明に予後不良となることが知られている<sup>1)2)</sup>。神経芽腫マスキリングは、1歳以上の神経芽腫を治療可能な早期に発見し予後を改善する目的で、1985年（昭和60年）より生後6～7カ月の全ての乳児を対象に開始された。しかしその後、マスキリングで発見された神経芽腫の多くが予後良好群で本来治療を要しないと考えられるようになり、その有効性が疑問視されるようになった<sup>2)-8)</sup>。2000年度までの神経芽腫マスキリング発見例を追跡調査した全国集計では2257例中1948例（98%）が生存と極めて良好な予後を示しており、更に死亡例33例（2%）の死因は腫瘍死9例に対し治療関連死16例、骨髄異形成症候群2例、二次癌1例と、治療合併症と考えられるものが半数以上を占めていた<sup>9)</sup>。不必要な治療に伴う心身的負担や弊害、また保護者の不安を解消するべく、2003年度をもって神経芽腫マスキリングは休止された。マスキリングの休止にあたり、当科でのマスキリングにて発見された神経芽腫の臨床像および検査所見を振り返り、神経芽腫マスキリングの意義を再検討した。

## 対象と方法

1996年11月から2003年12月までの約7年間に、マスキリングで発見され当科で診断した神経芽腫9症例

について、臨床像、腫瘍の性状、検査結果、生物学的予後因子、治療、予後を後方視的に検討した。

## 結 果

### 1. 診断時臨床像

臨床像を表1に示す。初診時月齢は6～13カ月。9例中2例（症例4、5）は諸々の事情で生後12カ月以上での受診となった。性別は男児4例、女児5例で、明らかな男女差はみられなかった。1例（症例4）のみが初診時に症状を呈していたが、残り8例は「マスキリングでの異常」を主訴に無症状で受診した。原発巣は副腎6例（67%）、後縦隔3例（33%）。診断時の病期はStage I 6例（67%）、Stage III 2例（22%）、1例がStage IVA（11%）であった。初診時の腫瘍マーカーは、尿中VMA 13～834（中央値35） $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ （基準値15以下）、尿中HVA 32～542（中央値72） $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ （基準値25以下）、血清NSE 10～110（中央値20） $\text{ng}/\text{ml}$ （基準値10以下）であった。

### 2. 予後因子

症例の予後因子を表2に示す。無治療経過観察を行った1例（症例7）を除いて、摘出または生検を行った。摘出腫瘍の予後因子は多くが予後良好群に属しており、嶋田分類ではfavorable 4例に対しunfavorable 2例（2例は未検索）、Trk-Aは中または高発現が6例に対し低発現または発現のないものが2例であった。N-myc遺伝子が増幅していたのは1例（症例5）のみであった。

表1 当科でのマスキリング発見例

症例	診断	月齢	性別	症状	尿中VMA ( $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ )	尿中HVA ( $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ )	NSE ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	原発巣	Stage
1	1996年	6	女	—	127	151	20	右副腎	I
2	1999年	7	男	—	520	471	43	右副腎	III
3	2000年	9	女	—	35	33	15	右副腎	I
4	2002年	13	男	皮下腫瘍	834	542	97	左副腎	IVA
5	2002年	12	男	—	13	72	110	右副腎	I
6	2002年	6	女	—	17	40	19	後縦隔	I
7	2003年	6	男	—	24	32	10	後縦隔	I
8	2003年	6	女	—	28	37	18	後縦隔	I
9	2003年	6	女	—	94	88	32	右副腎	III

### 3. 治療と予後

症例の治療，経過と予後について表3に示す．術後に化学療法を行ったものは3例（33.3%）で，外科手術（または生検）のみで治療を終了したものは5例（62.5%）であった．行政の事情により1996年から当院にもマスキリング発見例が受診するようになったため観察期間は約7年間と短い，現在までの経過は無病生存4例（44%：観察期間16～92カ月），担癌生存4例（44%：観察期間7～29カ月）であり，担癌生存例（症例4，6，7，9）のうち現在も治療を行っているのは症例9（観察期間7カ月）のみである．症例4，6，7は治療を終了しているが，現在のところ残存腫瘍の増大はなく腫瘍マーカーはほぼ正常化している．

症例6は生後6カ月時にマスキリングで発見され，他院で約1年間無治療経過観察されていた．腫瘍が増大し腫瘍マーカーも上昇したため経過観察を中止し手術・治療目的で当院へ紹介された．しかし当院で摘出された腫瘍はdumb-bell型の良性腫瘍（ganglioneuroma）であり，経過中に分化・成熟した可能性が考えられた．

N-mycが増幅していた1例（症例5）のみ腫瘍死の転帰を辿った．生後6カ月時のマスキリングで異常を指摘されていたが，再検査受診が遅れたため12カ月時に治療を開始した．病期はStage Iであったが，組織学的予後因子は嶋田分類 unfavorable，N-myc 150copies 以上，Trk-A 発現なしと極めて不良であり，

腫瘍全摘後に化学療法を開始した．治療中に再発したため，再度腫瘍を全摘し自家末梢血幹細胞移植を施行したが，移植後約3カ月後に再び再発し多臓器転移のため，治療開始後21カ月で死亡した．

### 考 察

1985年の神経芽腫マスキリングの導入後，マスキリングによる早期発見が実際に予後に関して有用であるのか，また発見腫瘍に対する検査や治療の必要性があるのか疑問視されるようになった．その中で1991年に我が国で最初の無治療経過観察症例が報告され<sup>10)</sup>，1994年頃からは複数の施設で，ある一定の基準を満たす症例に対し無治療経過観察が試みられるようになり，次第に有用性が認められた<sup>11)-13)</sup>．我々も両親のインフォームドコンセントが得られた1例（症例7）に無治療経過観察を行っており，現在のところ腫瘍は増大なく経過している．しかし，発見された神経芽腫を組織学的な予後因子の検索もできないまま経過観察をすることは非常にストレスとなり，家族の不安等で結局手術になる症例も少なくなかった<sup>12)</sup>．2000年度のマスキリングにより発見された神経芽腫の無治療経過観察82例の追跡調査によると25例に外科手術が行われており，うち6例は「家族の希望」が手術の理由であった．手術が行われた25例の組織型に予後不良因子はみられていない<sup>11)</sup>．我々も，無治療経過観察の対象と考えられたが両

表2 当科マスキリング発見例の予後因子

症例	嶋田分類	N-myc	Trk-A 発現	DNA ploidy	組織分類
1	favorable	single	高	hyper4n	neuroblastoma
2	favorable	single	高	hyper2n	neuroblastoma
3	favorable	single	高	2n	neuroblastoma
4	favorable	single	高	2n	ganglioneuroblastoma
5	unfavorable	>150	なし	2n	neuroblastoma
6	unknown	single	低	2n	ganglioneuroma
7	—	—	—	—	—
8	unknown	single	高	hyper2n	ganglioneuroblastoma
9	unfavorable	single	中～高	near4n	neuroblastoma

表3 当科マスキリング発見例の治療・予後

症例	治療	原発巣の切除	予 後	観察期間（カ月）
1	外科手術	全摘出	無病生存	92
2	生検のみ	—	無病生存	63
3	外科手術	全摘出	無病生存	45
4	外科手術+化学療法	全摘出	担癌生存（腫瘍マーカー正常化・治療終了）	29
5	外科手術+化学療法+自家末梢血幹細胞移植	全摘出	腫瘍死	21
6	外科手術	亜全摘	担癌生存（腫瘍マーカー正常化・治療終了）	19
7	無治療観察	—	担癌生存（腫瘍マーカー正常化）	17
8	外科手術	全摘出	無病生存	16
9	外科手術+化学療法	全摘出	担癌生存（腫瘍マーカー正常化・治療中）	7

親の希望で手術を施行した例を2例(症例3, 8)経験したが、いずれも摘出腫瘍に予後不良因子はみられなかった。

しかし全国例の中には無治療経過観察中に転移再発や腫瘍随伴症候群を来した報告も散見されており<sup>14)15)</sup>、マスキリングにより発見された神経芽腫は自然消退や分化が期待できる予後良好群ばかりではない。田中はHa-ras/Trk-A 両遺伝子の検討によりマスキリング発見例のうち約30%は予後不良リスクを有すると推測しているが<sup>16)</sup>、2000年度までの全国集計では実際の腫瘍死例は2257例中9例(0.4%)<sup>9)</sup>と極少数であった。このギャップは早期発見、早期治療による効果と考えられる。

また2000年度までの全国集計では「N-myc 増幅なし」1704例に対し、「N-myc 増幅あり」は33例(1.9%)であった<sup>9)</sup>。当科での症例数は非常に少ないため全国調査との比較はできないが、我々も9例中にN-myc 遺伝子が著明に増幅した1症例を経験した。このような少数の予後不良例に関しては、腫瘍悪性度が強く種々の治療に抵抗性の難治性腫瘍であるため、たとえ早期に発見できたとしても生存率は改善できないともいわれていた。しかし最近の化学療法等の進歩により治癒が期待できる可能性もあり、難治性腫瘍であってもやはり早期発見が必要と考えられる。

予後良好と考えられている分化、自然退縮する症例を除き、予後不良な症例のみを検出するマスキリングとなるよう実施年齢の検討なども行われたが、分化、自然退縮の機構についてはまだ不明な点が多いため<sup>16)</sup>結論は出なかった。そして2004年度より神経芽腫マスキリングは全国的に休止となった。マスキリングによる不利益が解消する一方、進行神経芽腫の発生率や神経芽腫による死亡率が増加する可能性も危惧される。今後、マスキリング休止による影響を確認していくと共に、有効性が十分確立された新たなマスキリングの導入が望まれる。

## 謝 辞

N-myc 増幅, Trk-A 発現, DNA ploidy の検索をしていただいた、千葉県がんセンター生化学研究部の中川原章先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 武田武夫, 西 基: 神経芽腫マスキリングの問題点. 小児内科 30 : 186-190, 1998.
- 2) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M: 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.

- 3) Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 346 : 1047-1053, 2002.
- 4) Woods WG, Gao R, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, Buni G, Levy I, Brossard J, Dougherty G, et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 346 : 1041-1046, 2002.
- 5) Honjo S, Doran HE, Stiller CA, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, and Coleman MP: Neuroblastoma trends in Osaka, Japan, and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. Int J Cancer 103 : 538-543, 2003.
- 6) 浜崎 豊, 家原知子, 澤田 淳, 八反田洋一: マスキリング発見神経芽腫(乳児神経芽腫)の病理学. 小児がん 38 : 26-30, 2001.
- 7) Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Sander J, Treuner J, Michaelis J: Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany. Cancer Letters 197 : 19-28, 2003.
- 8) Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, Dornbusch HJ, Schwinger W, Lackner H, Ladenstein R, Strenger V, Gadner H, and Ambros PF: Neuroblastoma mass screening in late infancy: Insights into the biology of neuroblastic tumors. J Clin Oncol 21 : 4228-4234, 2003.
- 9) 神経芽腫委員会: 神経芽腫マスキリングの全国集計結果—1999年度, 2000年度とこれまでの集計—. 小児がん 40 : 286-298, 2003.
- 10) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, Nishihira H, Sasaki Y: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. Lancet 338 : 447-448, 1991.
- 11) 日本小児がん学会 平成10-13年度神経芽腫委員会: マスキリ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-13年度神経芽腫委員会報告—. 小児がん 39 : 131-136, 2002.
- 12) 大植孝治, 米田光宏, 井上雅美, 窪田昭男, 奥山宏臣, 黒田征加, 神山雅史, 池上玲一, 八木啓子, 河 敬世・他: マスキリング発見神経芽腫に対する無治療経過観察プロトコール—経過観察中に手術に至った症例の検討—. 小児がん 38 : 151-156, 2001.
- 13) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, Ijiri R, Aida N, Takeuchi M, Ohnuma K, Kigasawa H, Kato K, Nishi T: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. J Clin Oncol 18 : 3012-3017, 2000.
- 14) 陳 基明, 麦島秀雄, 中村隆広, 大橋理恵, 中村昌徳, 細野亜古, 七野浩之, 原田研介, 福澤正洋: マスキリング

- ング陽性で数年後に stage IV で発症した進行神経芽腫の 2 例. 日本小児科学会雑誌 107 : 227, 2003.
- 15) 犬塚 亮, 菊地水穂, 生井良幸, 飯森裕一, 近藤公男, 佐久間秀夫, 別所文雄: 無治療経過観察中に小脳失調を呈した神経芽腫の 1 例. 小児がん 40 : 616-619, 2003.
- 16) 田中丈夫: マスクリーニング発見神経芽腫の腫瘍性状の解析—予後危険因子の存在—. 小児がん 34 : 201-205, 1997.
- 17) Hayashi Y, Ohi R, Yaoita S, Nakamura M, Kikuchi Y, Konno T, Tsuchiya S, Shiraishi H : Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds. J Pediatr Surg 30 : 467-470, 1995.

(平成16.11.1受付, 16.12.20受理)