

批判的吟味1：疾病の負担とスクリーニングの現状

(まとめ：澤田，武田)

(分担研究名：神経芽細胞腫スクリーニングの評価)

要約：予後不良な神経芽細胞腫(Neuroblastoma: NB)を早期に発見し予後を改善する目的で生後6か月乳児を対象にスクリーニング(以下ス)が開始され、1995年度までの11年間にスで1400例が発見された。1) 1400例の大部分は無症状で、限局性腫瘍(病期 I, II)と乳児特有な例(IVs)が75%を占め、進行例でも良好な予後がえられ、治癒率は98%であった。ス例の腫瘍組織・細胞には生物細胞遺伝学的に予後不良因子は稀にしか見られなかった。2) スの実施に伴いNBの頻度が急増した。特にHPLC法の導入後その傾向が顕著であった。3) スの問題点として、乳児例の著明な増加に対応した1歳以上例の減少はなく、さらに進行例の減少も明瞭でなかったことが挙げられた。その理由として、a. 自然消滅例を発見しoverdiagnosisの可能性が考えられること。b. 予後が年齢に強く関与し、同時にNBにheterogeneityのある可能性、などを示した。3) 今後の課題として、ス効果の適切な疫学的研究が必要であることが指摘された。そうした成果に基づきスの最も有効な実施時期の検討が可能となると考えられた。

見出し語：神経芽細胞腫，スクリーニング，現状，分子生物学，自然治癒，至適時期

はじめに

神経芽細胞腫(NB)は骨肉腫や横紋筋肉腫などと並んで予後不良な小児がんとして位置づけられている。NBは発生学的に神経冠細胞由来であるために、副腎や交感神経節に発生するために、頸部から骨盤部にまで及ぶ。副腎を含む腹部発生例が最も多い。後縦隔、後腹部と躯幹の後壁であるために腫瘍が大きくなるまで診察で発見できず、限局例では無症状の事が多く診断が遅れる。

予後に関与する因子として発見時年齢・病期がある。発見時年齢では、1歳未満例の予後は驚くほど良好であるのに、1歳以降、特に3-4歳例の予後は極めて悪い。しかも、1歳未満

例は25%しかなく、多くは検診や偶然の機会に無症状で発見され、1-2歳に25%、その後50%が発見され、6歳までに90%以上が発見される。1歳以降の多くの例は骨、骨髄、肝、リンパ節など遠隔転移を伴う進行例として発見されるために、全体として予後不良となっている。

NBは神経冠細胞由来でカテコールアミン産性能があるために、これらの代謝産物、特にVMA(バニールマンデル酸)やHVA(ホモバニリン酸)などが尿中に大量に排泄される。これらをマーカーとすればNBを生化学的に発見できる¹⁾。こうした考えに基づき、1972年に京都で小児(3歳児)で尿中のVMAの定性法(VMA spot test)でNBのスクリーニング(ス)が開

始され、次いで治癒率の高い1歳未満乳児での発見が試みられ²⁾、その後1985年には全国的に実施されるようになった。

1歳以後に臨床的に診断されるNBを早期に発見することを目的として、6か月乳児を対象に尿中VMAを指標にスが開始された。その際は、全NBの約60%を発見でき(年齢分布から算出)、1歳以降例を減少し、死亡例が減少することが期待された。検診時期を6か月とした理由は、1)乳児期早期例には高頻度にin situ neuroblastoma認められること³⁾、2)乳児のIVs期例には自然消滅する例があること、3)1歳までに治療を始めたいなどのためであった。

1. スクリーニングの導入とその結果

京都でのス実施から、1985年に日本全土に広がり⁴⁾、現在では、世界のいくつかの国で試みられ、定期的にスに関する国際シンポジウムが開催されている。

この間、1988年に日本ではVMA定性法からVMA/HVA定量法へと精度アップが指示された⁵⁾。その結果、1984-1995年度までに11,284,837人の乳児が検査をうけ1349例が発見された。1984年以前に発見された51例を加えると、これまでにスで1,400例が発見され、その75%(1055例)が予後良好が期待できる病期(I, II, IVs期)で、早期発見されていることが示された。一方、発見例の進行例(IV期76例)は5%に過ぎなかった。

代表的な予後不良因子であるMYCN増幅を認めたNBは少なく、検索された891例では2.8%に過ぎず、乳児期NBの予後は良好であると予想された。治癒率は98%と驚異的に良好であり、死亡例は27例(2.1%)であった⁶⁾。

2. 神経芽細胞腫の発生頻度と死亡率の変動

日本での小児期(15歳未満)NBの発生頻度は知られていなかったが、地区での調査を基に8.2例/100万人と推定したが、諸外国の頻度

(米国では8.0(白人)・8.7(黒人)、英国6.6-7.0、イタリアンのトリノ10.6)と大差はないと思われていた⁷⁾。

スの実施およびHPLC法による精度の向上より表1に示したように年々発生数・率が増加した。埼玉では、1981-92年(1989/10までVMA定性、以後HPLC法)で定性によるス開始初期の6.4/100万人からHPLC法による20.4/100万人に増加し、年齢別検討で1歳以下27.9から260.4/100万人に増加したが、1歳以上例の減少がないと報告があり⁸⁾、札幌では表2のようにス前の1-4歳例は8.4からHPLCの使用により5.5/10万人に減少し、死亡率も低下したことを示した⁹⁾。ここではHPLC法による発見頻度はVMA定性法の平均2.5倍以上であることから、ス法が強く影響していることが示された。

1985年に全国でのス実施が行政から指示されたが、スが実際に全国に普及したのは1990年になってからである。また、HPLC法の導入は1991年に全国的になった(表3)。死亡数・率に関しては表4に示すように、死亡票を用いた1979-1987年の塙らの調査では、京都市、名古屋市の2か所しか行われていなかった1979年の145例から1987年の50地域で実施された時には90例前後に減少し、その減少は死亡率でみても0.53/10万人から0.35/10万人となり、女兒、1-4歳群に見られ、5-9歳群にもやや減少傾向を認めている¹⁰⁾。塙らの報告とその後の調査(1979-91)で死亡を死亡時年齢でなく出生年にした時の死亡数、率の年次的推移からみてス後には約半数になっている事を報告している(表5)¹⁰⁾。京都での死亡実数の調査ではス前、年間2.42例がス実施後には1.25-0.83へと減少している¹¹⁾。

3. スクリーニング実施に伴う問題点

ス実施の結果、NBの頻度が急速に増加したが、この理由として、HPLCの導入に伴う発見例

の増加，登録例の増加などが考えられる。しかしながら，1歳未満の乳児例の著明な増加に対応するような，1歳以上例の減少には統計学的有意差に乏しいことや，限局例の増加は見られたが進行例の減少は見られなかった事が指摘されている。

こうした点については，1) 自然消滅例を発見しoverdiagnosisの可能性がありovertreatmentがされている可能性，2) NBにheterogeneityがある可能性などについて検討が必要であると考えられる。

従来からNBでは臨床例の1-2%の割合で自然腿縮は知られており，特に，IVs例に多いと思われていた。しかしながら，これまでの結果では，高い頻度で，IVs以外の例にも見られ，現在，ス発見限局例に対して無治療で自然腿縮を観察している例がある¹²⁾。

一方，NBの分子生物遺伝学的研究から乳児期NBの特性が主に日本で明らかにされた¹³⁾。ス前の2峰性の年齢分布-1歳未満の大きなピークと3-4歳頃の小さなピーク-の意味の一部が理解できるようになった。この事から現在，NBには表6に示すようなtypeがありHeterogeneityがあると考えられている。すなわち，多くの乳児期NBにはMYCN遺伝子の増幅がなく，trkA遺伝子の高発現があり14，染色体異常(1p-, 14q-, double minutes, homogenous staining region)がなく生物学的に予後不良因子がないことが明らかとなった。

現在実施されている6ヵ月スにより，乳児進行例でも良好な予後がえられていることが理解でき，1歳以後に発見される例との予後の相違が示された事は，NBの病態の解明に大きな知見をえられた。しかし，なお，染色体や遺伝子の結果に合致しない例が存在するためにType 2が考えられている¹⁵⁾。

以上の知見より，今後明らかにすべき問題として，1) この3つのNBが全く別々のNBか，

移行するか，2) 自然消滅例の臨床的特徴，頻度，生物学的特徴，機序の解明や自然腿縮する例でもがんなのか？ 3) NB腫瘍塊は1種類の腫瘍細胞からなるか，Heterogenousな多種類の腫瘍細胞からなるか，などが挙げられる。

さらに，今後の課題として，1) 乳児期スの効果を明らかにするために，死亡率の減少を適切に評価することが求められる。わが国においては，全国的な死亡票による年次変化，地域的な導入前後の比較，後ろ向きの追跡研究など，さまざま検討が行われている。

しかしながら，国際的に，これらの日本の報告が疫学的な基盤が乏しい事や登録の精度が不十分な点が批判されている。また，スの効果については，検査法を定性法と定量法に分けて検討すること，さらに十分な観察期間を設定することなどが必要と考えられる^{16, 17)}。

したがって，全国的に登録の正確さ・充実を実現することが緊急の課題であり，それとともに，十分な疫学的計画に基づいた評価が望まれる。

こうした検討によりスの効果が明らかにされれば，国際的にも論議が行われているスの至適時期の決定が重要な課題として取り上げられよう。疫学的モデルによる推定では¹⁸⁾，現在の6ヵ月から，12ヵ月あるいは18ヵ月に時期を移行してもス効果に大きな変化は期待できないとされているため，前提となる条件を含め十分な検討が求められる。

文献

1. 澤田 淳：神経芽細胞腫。小児期の腫瘍MOOK 26:226-242, 1982.
2. Sawada T et al: Mass screening of Neuroblastoma in Infancy. Am J Dis Child 136: 710-712, 1982.
3. Beckwith JB et al: In situ neuroblastoma:

- a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 43: 1089-1100, 1963.
4. Sawada T et al: Mass screening for Neuroblastoma in Infants in Japan. *Lancet* ii: 271-273, 1984.
 5. 澤田 淳: 神経芽細胞腫マスキリーニングのあゆみ. *日本マスキリーニング学会雑誌* 3: 21-28, 1993.
 6. 神経芽腫委員会: 神経芽腫マスキリーニングの全国集計結果-1994年度とこれまでの集計- *小児がん* 34: 543-548, 1997.
 7. Sawada T et al: Incidence of neuroblastoma in Japan. *Med Pediatr Oncol* 12: 101-3, 1984.
 8. Yamamoto K et al: Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 13: 2033-2038, 1995.
 9. Nishi M, Miyake H, Takeda T et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohort. *Int J Cancer* 71: 552-555, 1997.
 10. Hanawa Y et al: Decrease in Childhood Neuroblastoma Death in Japan. *Med Pediatr Oncol* 18: 472, 1990.
 11. Sawada T: Long-term effects of mass screening for neuroblastoma in infants. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 13: 307, 1991.
 12. 西平浩一ら: 神経芽腫マスキリーニング陽性例における腫瘍の自然退縮(続報). *小児がん* 33: 379, 1996
 13. Kaneko Y et al: Chromosomes and screening for neuroblastoma. *Lancet* January 23, 174-5, 1988.
 14. Nakagawara A et al: Inverse relationship between trk expression and N-myc amplification in human neuroblastoma. *Can Res* 52: 1364, 1992.
 15. Brodeur GM: Molecular bases for heterogeneity in human neuroblastomas. *Eur J Cancer* 31A: 505, 1995.
 16. Woods WG et al: Population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 348: 1682-1687, 1996.
 17. Asami T et al: Screening for neuroblastoma: a 9-year birth cohort-based study in Niigata, Japan. *Acta Pediatr* 84: 1173-6, 1995
 18. Esteve J et al: Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? *Br J Can* 71: 1125-1131, 1995

表 1 Total number of children under 15 years of age and incidence of neuroblastoma in Japan.

year	No. of children	No. of NB cases	NB cases per million
1980	27507078	120	4.36
1981	27603000	108	3.91
ス前 1982	27254000	143	5.25
1983	26907000	152	5.65
1984	26504000	140	5.28
1985	26033218	146	5.61
1986	25434000	165	6.49
定性/ 定量 1987	24753000	145	5.86
1988	23985000	209	8.71
1989	23201000	186	8.02
1990	22486000	197	8.76
1991	21904000	277	12.65
1992	21364000	246	11.51
定量 1993	20841000	221	10.60
1994	20415000	299	14.65
1995	20013730	245	12.24
	386205026	2999	7.77

1985 : started nationwide screening(VMA)

1988 : HPLC method was recommended

表 2 北海道におけるHPLC神経芽腫マススクリーニングの結果.

出生年 /受検年	性格	地域	出生数 /受検数	1~4歳発生率 (実数)	死亡率 (実数)
1970.12~79.12	実施前	北海道全体	890049	8.43(75)	6.97(62)
1984.4~92.3	HPLC	札幌	125522	5.58(7)	4.78(6)
1988.4~92.3	HPLC	北海道	126183	5.55(7)	3.96(5)
	HPLC	北海道全体	251705	5.56(14)	4.37(11)

死亡:1~4歳診断例のその後の死亡.

発生率・死亡率は出生10万人あたり.

表 3

Change of Screening Methods

(N.of Institutes)

	VMA qualit.	HPLC(VMA/HVA)
1973	1	
77	1	
81	3	
82	7	
83	4	1
84	9	4
85	24	5
86	3	3
87	3	6
88	0	12
89		24
90	1	5
91	0	3
	56	63

1985: started nationwide screening

1988: HPLC method was recommended

表 4 Mortality figures of neuroblastoma patients according to the death certificates issued by the Ministry of Law.

	Total Number	M	F	/1x10 ⁵ Children	Age			
					0	1-4	5-9	>10
1979	145	84	61	0.53	9	93	38	5
1980	126	72	54	0.46	8	70	37	11
1981	122	67	55	0.44	7	59	47	9
1982	133	69	67	0.49	13	80	35	5
1983	118	74	44	0.44	13	65	33	7
1984	122	63	59	0.46	6	69	42	5
1985	89	51	38	0.34	12	40	27	10
1986	89	51	38	0.35	5	42	31	11
1987	93	61	32	0.38	5	47	32	9

表 5 日本全国における出生10万人あたり神経芽腫死亡率の変化

出生年		死亡時年齢	
		0 - 4	1 - 4
1979 - 84	実施前	4.42 (100%)	3.84 (100%)
1985 - 88	定性法	3.22 (73%)	2.73 (71%)
1989 - 91	HPLC	2.25 (51%)	1.98 (52%)

表 6 Clinical/Genetic/Neurobiological Types of Neuroblastoma

Feature	Type 1	Type 2	Type 3
DNA Ploidy	Hyperdiploid Near triploid	Near diploid Near tetraploid	Near diploid Near tetraploid
<i>N-myc</i> <i>TRK-A</i> exp.	1 copy High	1 copy Variable	Amplified Low or absent
1p LOH 14q LOH	Absent Absent?	± Present ± Present	Usu. present Usu. absent
Age Stage	Usu. < 1 yr. Usu. 1,2,4S	Usu. > 1 yr. Usu. 3,4	Usu. 1-5 yr. Usu. 3,4
3-yr. Survival	95%	25-50%	<5%



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 予後不良な神経芽細胞腫(Neuroblastoma: NB)を早期に発見し予後を改善する目的で生後6か月乳児を対象にスクリーニング(以下ス)が開始され、1995年度までの11年間にスで1400例が発見された。1) 1400例の大部分は無症状で、限局性腫瘍(病期I, III)と乳児特有な例(IVs)が75%を占め、進行例でも良好な予後がえられ、治癒率は98%であった。ス例の腫瘍組織・細胞には生物細胞遺伝学的に予後不良因子は稀にしか見られなかった。2) スの実施に伴いNBの頻度が急増した。特にHPLC法の導入後その傾向が顕著であった。3) スの問題点として、乳児例の著明な増加に対応した1歳以上例の減少はなく、さらに進行例の減少も明瞭でなかったことが挙げられた。その理由として、a. 自然消滅例を発見しoverdiagnosisの可能性が考えられること。b. 予後が年齢に強く関与し、同時にNBにheterogeneityのある可能性などを示した。3) 今後の課題として、ス効果の適切な疫学的研究が必要であることが指摘された。そうした成果に基づきスの最も有効な実施時期の検討が可能となると考えられた。