

神経芽腫18ヶ月二次スクリーニング（二次マス）発見5例と二次マス陰性後発症2例の検討
（分担研究：神経芽細胞腫スクリーニングの評価）

林 富1)、大井龍司1)、中村 潤1)、星 雅人1)、土屋 滋2)、今野多助2)、白石広行 3)

1) 東北大学小児外科、2) 同加齢医学研究所小児科、3) 宮城県保健環境センター

要約：神経芽細胞腫6ヶ月マススクリーニング（一次マス）の問題点解決の為、宮城県は92年5月に18ヶ月マススクリーニング（二次マス）を開始した。97年10月までに48,982人が二次マスを受検し5例が発見され、発見率は9,796人に1例であった。5例の内訳は、診断時月齢が20-29ヶ月でBrodeur's type 1が3例、type 2が2例でtype 3はない。4例はCR生存中、最近の1例は根治術待機中である。同期間に二次マス陰性後発症の2例を経験した。診断時月齢は53ヶ月と60ヶ月で2例とも多発骨転移を伴うtype 3であり予後不良群に属する。18ヶ月での二次マスにおいてもなお一部自然退縮例を発見し、type 2の発見には有効であるが、type 3の発見は困難である。

見出し語：神経芽細胞腫、マススクリーニング、18ヶ月二次マススクリーニング、マススクリーニング陰性後発症例

はじめに

神経芽細胞腫（以下、本症）の6ヶ月マススクリーニング（以下、一次マス）は年間100例以上の症例が発見され、その治療成績は極めて良好である。しかし自然退縮例発見の問題と、一次マス陰性後発症例が少なからず存在しそれらの症例は予後不良であるという問題点が明らかになった³⁾。これらの問題点のうち陰性後発症例の解決策として宮城県（仙台市を除く）では92年5月に18ヶ月マススクリーニング（以下、二次マス）を開始し^{4,5)}、約1万人に1例の率で5例の本症を発見し治療した。しかし、同時に2例の二次マス陰性後発症例を経験した。二次マスの有効性について以

下の方法により分析し報告する。

対象と方法

県内保健所、保健婦を通じて一次マスのみならず二次マス受検の意義と必要性について保護者に対し周知徹底を図り、1歳6ヶ月児定期検診を受ける際に家族に濾紙を含む検査セットを配布した。尿採取後に県保健環境センターに郵送してもらい、一次マスと同様に高速液体クロマトグラフィーにより尿中 vanillyl-mandelic acid (VMA)、homovanillic acid (HVA) 濃度を測定した。18ヶ月児の尿中VMA、HVAの正常値を1000人の検体から測定し、平均値+2 SD を cut off

表1. 二次マス発見5症例

	症例#1	症例#2	症例#3	症例#4	症例#5
診断時月齢	20	22	23	29	22
性	女	女	女	男	女
一次VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)*	14.3	8.4	13.8	9.3	8.0
二次VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)*	52.6	25.7	17.2	32.4	24.8
一次HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)*	21.6	13.4	23.0	17.6	12.8
二次HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)*	133.9	23.9	31.7	36.7	63.9
原発部位	副腎	副腎	副腎	後腹膜	後腹膜
病期	III	II	II	I	III
組織型	3b	2c	2b	2c	3a
嶋田分類	UH	FH	FH	FH	FH
NSE (ng/ml)	21	9	14	14	12
Ferritin (ng/ml)	6.4	9	15.1	14	18
N-myc 遺伝子増幅	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
TRK-A mRNA 発現	N.D.**	N.D.	N.D.	中	低
DNA ploidy	aneuploid	aneuploid	aneuploid	aneuploid	diploid
Brodeur 分類	type 2	type 1	type 1	type 1	type 2
予後 (根治術後)	CR (53ヶ月)	CR (54ヶ月)	CR (30ヶ月)	CR(8ヶ月)	PR

* cut off 値：一次(6ヶ月); VMA $16.0 \mu\text{g}/\text{mgCr}$, HVA $26.0 \mu\text{g}/\text{mgCr}$
 二次(18ヶ月); VMA $13.9 \mu\text{g}/\text{mgCr}$, HVA $24.6 \mu\text{g}/\text{mgCr}$

** : not detected

値とした。その結果、二次マスにおけるcut off 値 (VMA $13.9 \mu\text{g}/\text{mgCr}$, HVA $24.6 \mu\text{g}/\text{mgCr}$) は一次マスのcut off 値 (VMA $16.0 \mu\text{g}/\text{mgCr}$, HVA $26.0 \mu\text{g}/\text{mgCr}$) よりもやや低く設定された⁶⁾。

結果

92年5月～97年10月までに48,982人が二次マスを受検した。受検率は67.1～74.6%、平均72%であった。この間に本症5例が発見され、発見率は9,796人に1例の割合となった。5例の内訳を表1に示す。治療開始月齢は20ヶ月～29ヶ月で、症例#4は2才4ヶ月で二次マスを受検し2才5ヶ月で手術された病期Iの症例である。病期Iが1例で、II、III各2例である。NSE、Ferritin、N-myc遺伝子増幅などには予後不良因子はなかったが、症例#1が嶋田分類が Unfavorable Histology、症例#5が diploidであった。その結果 Brodeur 分類は type 1が3例、type 2が2例であり、type 3はない。

手術所見では症例#1は左副腎原発で反対側リンパ節転移が認められ、左腎動静脈への浸潤も著明で化学療法後に二期手術を施行したが左腎合併切除を要した。症例#3は副腎腫瘍が右副腎静脈を介して右腎静脈壁に浸潤していたので、腎静脈を一部合併切除し端々吻合により腫瘍を全摘し右腎を温存した。症例#2と#4は腫瘍摘出が容易であった。症例#5は腫瘍生検後化学療法中であり、二期根治術待機中である。

化学療法は症例#1では東北地区進行神経芽腫グループスタディ⁷⁾ (東北NGS) により シクロホスファミド (CPA)、ピンクリスチン (VCR)、アドリアマイシン (ADM) を3回施行後に二期根治術を行い、術後さらに同じプロトコールを1回、シスプラチン (CDDP) とエトポシド (VP-16) を2回、CPAを半量としダカルバジン (DTIC) を加えたプロトコールを2回、合計8コースを9ヶ月継続し終了した。症例#2、#3、#4は早期症例に対する治療法としての James 療法を12週行った。症例#5は東北NGS及び

James 療法を施行している。5例中4例は根治術後8ヶ月～53ヶ月間CRを維持している。

同期間に二次マス陰性後発症2例を経験した。2例の各因子が表2に示されている。2例とも一次、二次マスを受検し正常範囲であった。症例#6は4才、多発骨転移(+)の病期IVA、N-myc遺伝子増幅30コピー、TRK-A mRNA低発現、症例#7は5才、多発骨転移(+)の病期IVA、N-myc非増幅であるがTRK-A mRNA低発現で多くの予後不良因子を有し、2例ともBrodeur分類がtype 3であり、BMT/PBSCT補助下の強力な化学療法に抵抗性である。症例#6は二期根治術未施行であり、症例#7は二期根治術、術中照射を施行し術後化学療法中であるが多発骨転移が残っている。

表2. 二次マス陰性後発症2症例

	症例#6	症例#7
診断時月齢	53	60
性	男	男
一次VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	8.7	10.8
二次VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	6.8	11.0
発症時VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	264.5	586.5
一次HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	19.4	14.4
二次HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	20.2	17.9
発症時HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)	413.1	220.8
原発部位	副腎	副腎
病期	IVA	IVA
組織型	3b	3b
嶋田分類	UH	UH
NSE (ng/ml)	75	236
Ferritin (ng/ml)	N.D.	296
N-myc 遺伝子増幅	30 copies	(-)
TRK-A mRNA 発現	低	低
DNA ploidy	diploid	diploid
Brodeur 分類	type 3	type 3
予後	PD	PR

考察

近年、一次マスの陰性後発症例に対する解決策として91年4月から92年にかけて、本邦の7地区(札幌市、宮城県、埼玉県の一部、新宿区、神奈川の一部、

新潟市、京都府)で二次マスが開始された。しかし開始当初しばらく発見例がみられなかったことなどから、現在は札幌、宮城、京都の3地区のみで二次マスが継続施行されており、自治体施行は宮城のみである。

我々は二次マスの発見率を、おおよそ5~6万人に1例の発見率であろうと予想した⁵⁾。しかしこれまでの結果では宮城と京都では約1万人に1例の発見率で、札幌の14ヶ月児での二次マスでは約5~6千人に1例の発見率であり⁸⁾、これは予想よりはるかに高い発見率である。この説明としては二次マスにおいてもなおかつ一部自然退縮例を発見していると考えるのが妥当である。花井らは14ヶ月二次マス発見例の72%が自然退縮例であると計算している⁸⁾。

当科の5例中3例は腫瘍が進展過程にあることを窺わせたが、他の2例は一次マス発見例に類似した予後良好例であった。18ヶ月二次マスが2歳以上発症の早期発見であり、予後不良症例を減少させ得るか否かの分析が重要である。現在までの我々の結果は母数が不十分であり有意の現症を示すまでに至っていない⁹⁾。

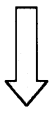
二次マスの結果は現在問題となっている一次マスを遅らせて施行する考えの良い材料になると思われる。二次マスの意義をさらに十分に検討するためには3地区の発見症例全体の詳細な分析が必須である。

当然予想される事として「二次マス陰性後発症例」は二次マスのもう一つの問題点であり、我々はその2例を経験した。2例ともBrodeur分類のtype 3に属する予後不良症例である。

このように生後数年間VMA、HVAが正常値を示した後に急激に進展するtype 3症例を、現在の尿中カテコールアミン代謝産物を用いた一次、二次のone pointあるいはtwo pointsのスクリーニングにより早期発見する事は極めて困難であると思われる。この問題の解決策としては成人癌検診の如く小児にも毎年の検診を導入するか、別の腫瘍マーカーや画像診断を用いるなどの全く新しいsystemのスクリーニング法の導入が必要である。

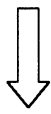
文献

- 1) Craft AW and Parker L: Poor prognosis neuroblastoma: Is screening the answer? Br J Cancer, 66: Supple S96-S101, 1992.
- 2) Woods WG, Lemieux B, and Tuchman M: Neuroblastoma represents distinct clinical-biologic entities: A review and perspective from the Quebec neuroblastoma screening project. Pediatrics, 89: 114-118, 1992.
- 3) Woods WG, Tuchman M, Robinson LL, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet, 348: 1982-1987, 1996.
- 4) Hayashi Y, Ohi Y, Yaoita S, et al: Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds. J Pediatr Surg, 30: 467-470, 1995.
- 5) 林 富、大井龍司、中村 潤、他：神経芽腫に対する18ヶ月児マススクリーニングの有効性と問題点。小児がん, 33: 216-219, 1996.
- 6) Shiraishi H, Kamo E, Kawano M, et al: Neuroblastoma mass screening for 18-month-old infants in Miyagi Prefecture, In Sawada T, et al (eds), Proceedings of the the 3rd International Symposium on Neuroblastoma Screening, Kyoto, Japan, 1994, pp35-38.
- 7) 林 富、大井龍司、土屋 滋、他：東北地区 Group Study による進行神経芽腫の治療（第8報）：1984年4月～1993年1月の総括。日小外会誌、30: 924-929, 1994.
- 8) 花井潤師、野村由加利、福士 勝、他：札幌市における生後1歳2ヶ月の神経芽腫スクリーニングについて。日本マススクリーニング学会誌, 7: 103, 1997.
- 9) 林 富、大井龍司、中村 潤、他：神経芽腫18ヶ月二次スクリーニングの有効性の評価（分担研究：神経芽細胞腫スクリーニングの評価）。平成9年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に肝する研究」主任研究者久繁哲徳, 平成9年度研究報告書



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:神経芽細胞腫 6 ヶ月マススクリーニング(一次マス)の問題点解決の為、宮城県は 92 年 5 月に 18 ヶ月マススクリーニング(二次マス)を開始した。97 年 10 月までに 48,982 人が二次マスを受検し 5 例が発見され、発見率は 9,796 人に 1 例であった。5 例の内訳は、診断時月齢が 20-29 ヶ月で Brodeur's type 1 が 3 例、type 2 が 2 例で type 3 はない。4 例は CR 生存中、最近の 1 例は根治術待機中である。同期間に二次マス陰性後発症の 2 例を経験した。診断時月齢は 53 ヶ月と 60 ヶ月で 2 例とも多発骨転移を伴う type 3 であり予後不良群に属する。18 ヶ月での二次マスにおいてもなお一部自然退縮例を発見し、type 2 の発見には有効であるが、type 3 の発見は困難である。