

神経芽腫の生物学的特徴と予後  
(分担研究：神経芽細胞腫マススクリーニングの評価に関する研究)

金子安比古

埼玉県立がんセンター病院化学療法部

要約：マススクリーニング(MS)の目的は、予後不良な幼児進行神経芽腫を乳児のうちに早期に発見し、予後を改善することである。MSが効果を上げるためには、MSで発見される乳児の腫瘍と、臨床的に発見される幼児の腫瘍が同じ生物学的特徴を有していることが前提になる。MSで発見された腫瘍186例とMSを受検したが陰性で後に臨床的に発見された腫瘍60例を2色FISH法により1番染色体の構成「1番染色体の数と1番染色体短腕(1p)欠失の有無」とN-mycコピー数を分析した。246例を1)1番染色体数が2本で1p欠失の無いDis1Norm1p群22例、2)1番染色体が2本で1p欠失の有るDis1Del1p群41例、3)1番染色体が3本で1p欠失の有る例と無い例を含むTris1Norm/Del1p群183例に分類した。予後はTris1Norm/Del1p群が良好(5年EFS, 96%)、Dis1Del1p群が不良(同21%)、Dis1Norm1p群が中間(同55%)であった。MS陽性腫瘍186例の構成はDisNorm1p群6%、Dis1Del1p群4%、Tris1Norm/Del1p群90%であり、N-myc増幅は2例にのみみられた。一方、MS陰性腫瘍60例の構成はDis1Norm1p群18%、Dis1Del1p群55%、Tris1Norm/Del1p群27%であり、N-myc増幅は25例にみられた。MS陽性腫瘍は予後良好型腫瘍の、MS陰性腫瘍は予後不良型腫瘍の生物学的特徴を示すので、両者は生物学的におおむね異なる腫瘍と言ってよい。MSによる神経芽腫の予後改善効果は小さいと考えられる。

見出し語：1番染色体短腕(1p)欠失、N-myc増幅、予後因子

はじめに

我が国では1985年から6ヵ月乳児の尿を用いた神経芽腫のマススクリーニング(MS)が実施されている。MS開始後、時が経つに従い、6ヵ月時のMSが陰性で、その後、幼児になってから神経芽腫が発見される症例が増加している。このMS陽性例とMS陰性例が、生物学的に同一腫瘍といえる

のかどうか検討した。

#### 1. 対象と方法

対象は1985年1月～1994年12月に生検または手術により神経芽腫と診断された246例で、その内訳はMS陽性腫瘍186例、MS陰性腫瘍60例である。

2色 FISH 法により神経芽腫細胞の間期核を用いて1番染色体の構成(1番染色体数と1p欠失の有無)を分析した。また、腫瘍DNAのN-mycコピー数を分析した。その結果とMS陽性・陰性、原発部位、病期、予後との関係を調べた。

## 2. 結果

神経芽腫246例を1)1番染色体数が2本で1p欠失の無いDis1Norm1p群22例、2)1番染色体が2本で1p欠失の有るDis1Del1p群41例、3)1番染色体が3本で1p欠失の有る例と無い例を含むTris1Norm/Del1p群183例に分類した。Tris1Norm/Del1p群183例は12ヵ月未満児に多く発生し(163/183)、病期はI, II, IVs期が多く(136/183)、N-myc増幅は稀(3/183)であり、予後は良好(5年EFS, 96%)であった。Dis1Del1p群41例は12ヵ月以上の幼児に多く(33/41)、副腎に原発し(36/41)、IV期が多く(29/41)、N-myc増幅は高頻度にみられ(26/41)、予後は不良(5年EFS, 21%)であった。Dis1Norm1p群22例はN-myc増幅は示さず(0/22)、年齢は12ヵ月未満(11/22)と3歳以上に分かれ、予後は中間(5年EFS, 55%)であった。MS陽性腫瘍186例の構成はDis1Norm1p群6%、Dis1Del1p群4%、Tris1Norm/Del1p群90%であり、5年EFSはそれぞれ91%、73%、99%であった。N-myc増幅は2例にのみみられた。一方、MS陰性腫瘍60例の構成はDis1Norm1p群18%、Dis1Del1p群55%、Tris1Norm/Del1p群27%であり、5年EFSはそれぞれ18%、18%、71%であった。N-myc増幅は25例にみられた。MSにより予後不良で幼児に多いDis1Del1p群の発見率は4%と低く、早期発見されてもDis1Del1p群の8例中3例は死亡している。一方、MS陽性腫瘍とMS陰性腫瘍の予後を比較すると、5年EFSは前者のTris1Norm/Del1p群、Dis1Del1p群、Dis1Norm1p群の方が、後者のTris1Norm/Del1p群、Dis1Del1p群、Dis1Norm1p群よりそれぞれ良好であった。

次に、各種予後因子(MSの結果、病期、N-mycコピー数、原発部位、1番染色体の構成)の5年EFSについての影響力をCox proportional-hazard modelにて多変量解析を行った(表1)。各因子を予後に対する影響の大きい順に並べると、1番染色体構成(Dis1Norm1p vs Tris1Norm/Del1p, Dis1Del1p vs Tris1Norm/Del1p)→MS陽性・陰性→病期→N-myc増幅になった。

## 3. 結論

MSが効果をあげるためには、1)6ヵ月時にほとんどの神経芽腫が尿中に過量のVMA, HVAを排出している、2)12ヵ月未満児と12ヵ月以上の幼児に発生する腫瘍の生物学性格は同一である、の2条件が必要である。今回のMS陽性腫瘍とMS陰性腫瘍研究はMS陽性腫瘍の90%は、予後良好腫瘍の性格を示し、MS陰性腫瘍の55%は予後不良腫瘍の性格を示す結果となった。以上により、概ね上記の2条件は否定された。MS陽性患者の中に、早期に発見されたため予後が改善している患者がいると予想されるが、その数は少なく、年長児神経芽腫全体に対する予後改善効果は低いと考えられる。

表1 神経芽腫 246 例に対する各種予後因子の多変量解析

予後因子	Relative risk (95% confidence interval)	P-value
マススクリーニング		
陰性 vs 陽性	4.84 (1.45 - 16.21)	0.0106
病期		
III, IV vs I, II, IVS	4.21 (0.94 - 18.91)	0.0601
N-myc コピー		
> 1 copy vs 1 copy	1.35 (0.65 - 2.83)	0.4233
1 番染色体の構成		
Dis1Norm1p vs Tris1Norm/Del1p	4.41 (1.15 - 12.90)	0.0068
Dis1Del1p vs Tris1Norm/Del1p	6.30 (2.19 - 18.10)	0.0006



## 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: マスクリーニング(MS)の目的は、予後不良な幼児進行神経芽腫を乳児のうちに早期に発見し、予後を改善することである。MSが効果を上げるためには、MSで発見される乳児の腫瘍と、臨床的に発見される幼児の腫瘍が同じ生物学的特徴を有していることが前提になる。MSで発見された腫瘍186例とMSを受検したが陰性で後に臨床的に発見された腫瘍60例を2色FISH法により1番染色体の構成「1番染色体の数と1番染色体短腕(1p)欠失の有無」とN-mycコピー数を分析した。246例を1) 1番染色体数が2本で1p欠失の無いDislNormlp群22例、2) 1番染色体が2本で1p欠失の有るDislDe1lp群41例、3) 1番染色体が3本で1p欠失の有る例と無い例を含むTris1Norm/De1lp群183例に分類した。予後はTris1Norm/De1lp群が良好(5年EFS, 96%), DislDe1lp群が不良(同21%), DislNormlp群が中間(同55%)であった。MS陽性腫瘍186例の構成はDisNormlp群6%, DislDe1lp群4%, Tris1Norm/De1lp群90%であり、N-myc増幅は2例にのみみられた。一方、MS陰性腫瘍60例の構成はDis1Normlp群18%, Dis1De1lp群55%, Tris1Norm/De1lp群27%であり、N-myc増幅は25例にみられた。MS陽性腫瘍は予後良好型腫瘍の、MS陰性腫瘍は予後不良型腫瘍の生物学的特徴を示すので、両者は生物学的におおむね異なる腫瘍と言ってよい。MSによる神経芽腫の予後改善効果は小さいと考えられる。