

平成 15 年 6 月 13 日

神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方検討会への意見書

京都第二赤十字病院 院長 澤田 淳

私は現在、京都第二赤十字病院院長をしておりますが、京都府立医科大学小児科に所属していた 1973 年から京都市で神経芽細胞腫 (Neuroblastoma 以下 NB と略) のスクリーニング (スと略) を開始し、同大学教授を停年後、現職にいますが、NB スには関心を持ち続けています。

今回の検討会の参考になればと意見を具申いたします。いろいろ経験をした 30 年であり、できるだけ省略し、簡略に述べたいと存じます。少し時間をくださいます様をお願いいたします。

1. なぜ、スクリーニングをしたか。

1962 年から 1974 年の 12 年間に経験した 35 例の NB は 28 例 (82.4%) が数ヶ月の内に広範な転移で悲惨な姿で死亡した。これは「診断の遅れ」と「適切な治療法のなさ」が原因で、「死ぬべきでない子どもが死ぬ」は避けるべきだ、と思った。

NB がカテコールアミン産生腫瘍で生化学的診断が可能 (1967 年) であること、1971 年米国 CCSGA の 246 例の予後は 2 年生存率が 32% で、半数以上 (136 例) が広範な転移のある 4 期で発見されていた。10 年遅れの 1981 年の日本の厚生省研究班の 346 例の予後は同様に 29%。極めて予後不良であった。しかし、両集計とも 1 歳未満例が 25% で、生存率も米国 74%、日本 56% と高く、多くは限局例であった。

尿中カテコールアミンやその代謝産物 (VMA, HVA) の測定を開始し生化学的診断ができた、簡便で機器のいらない、何処でもできる方法としてろ紙尿で行う VMA spot test を開発した。

NB の頻度は、「がんの子どもを守る会」による小児がん集計で白血病に次ぐ第 2 位で、悪性固形腫瘍で症例数が最も多い。先天性腫瘍と考えられているが、年齢分布は 1 歳未満例 25%、1-2 歳 25%、3 歳以後 50% で 8 歳以後は稀。先の結果から、1 歳までに無症状の例を発見しようと考えた。1972 年から 6 か月乳児を対象に VMA spot test を開始し、無症状の乳児例を発見した。

2. なぜ、6 か月か？

多くの人に質問されたが、答えられないので考えを述べた。生後 3 か月未満の乳児の剖検で、1/250 の割合で副腎部に In situ NB が見られる (1963)、これから NB が発生する？と考えられた。これを見つけないために、そして 1 歳までに治療を開始するために 6 か月を選択した。

In situ NB が「がん」か、正常神経芽細胞の遺残か、論議があるが明確でない。

3. スクリーニングの実施—日本でのス発見 2089 例の解析とそこから

1972 年から京都市内 2 保健所でス実施のため採尿できるかを 3 歳児検診時に検証すること、とス を VMA spot test で開始。5 年間に 42636 人から 1 例発見、進行例で死亡した。生存する例を発見しなければ、と先述の 6 か月へ。1974 年から市内全保健所でス開始。1985 年厚生省研究班 (班長平山宗宏) をへて全国実施へ (有用性と経済性を検討)。1988 年 VMA spot test の感度 (77.2%) が低く、見逃し例が 1/4 に見られるために HPLC による VMA, HVA (感度は各々 84.2%、88.2% で両者で 96.1%) 測定法に変更 (発見頻度高くなった)。

1999年までのス発見2089例の解析。出生数、受検者数、受検率、NB発見例と発見率は先の検討会資料があるので省略。15,432,337人の6か月乳児から2,089例を発見。HPLC法導入後(1992年で全国でHPLC導入完了)、受検者は出生数の85%以上、毎年100万人以上の乳児がスを受け、発見頻度も増加し、毎年170例前後が登録された。HPLCによる発見頻度は1/5000位(1992年以後)。

特記すべき所見 i)無症状、局所的、診察で触知できない早期例が多い。ii)原発部位は臨床例と同じ。iii)病期は限局例が75%、進展例が25%で早期に多くを発見できている。iv)転移を45%に認めた。多くは局所リンパ節であったが、遠隔転移巣として骨髄(127例)、肝(101)、骨(31)、眼窩(76)などに認めた。v)予後は良好(98%)。記載なし(23例)を除き、生存1771例(98%)であったが、進行例は予後不良側に向いていた。死亡32例(2%)。5年後の予後調査でも生存率97.5%であった。死因は腫瘍死が9例(0.5%)、手術関連死8例(0.4%)、化学療法関連死7例(0.4%)で、その他8例であった。vi)検査できた343例中29例(2.2%)にN-mycの増幅を認めたが、臨床的意義がある10コピー以上の増幅例は9例(0.7%)に過ぎなかった。

以上からNBは小さくても転移する腫瘍である。しかし、1歳までの例でも、進行例は幼児例に比べて遥かに治療成績はよかった。

#### 4. スクリーニングで明らかになったことと対応。

i)6か月乳児に対するHPLCによるスで1/5000人の頻度で大部分、早期に発見され、ほとんどが良好な予後を示した(98%)。そこで、従来のような強力な治療は不要と考え乳児NB例の治療プロトコルを作成し(#9405, #9805)、治療の軽減化・期間の短縮が計られている。不必要な治療を避けるべく努力している。死因に治療に関連したものが0.8%を占めたことが、マスコミで無用な治療と非難されたが、ス開始当初には日本では広範な腫瘍切除と強力な化学療法が行われたためと思われるが、少数ではあるが骨髄移植や末梢血幹細胞輸血などを必要とする例など重症例(腫瘍に入れてよい例)があったため、予後因子が明確になるにつれて治療関連死は減少している。

ii)乳児NB例には代表的な予後不良因子であるN-myc遺伝子の増幅例は稀であった。

iii)乳児例が増加したが、この増加数に一致した減少が幼児以降例で見られなかった。また、早期例(病期1,2)の増加数に一致した進行例の数の減少はなかったことから、ス発見例には自然治癒例が含まれていると推定された。どれくらいかはわからない。

v)厚労省研究班の報告ではHPLC法実施後の8年間の観察で、ス受検乳児のNBによる死亡率は非受検乳児の約半分で、スは死亡率の低下に役立った。

vi)予後因子として、年齢が1970年代と同じく重要。乳児例の腫瘍の分子生物学的研究が進み、N-myc遺伝子の増幅)、TrkA遺伝子の発現と予後との関連が明らかとなった。しかし、既知の予後不良因子がなくても死亡例があるため、まだ不明の予後因子があるはず。予後因子に拘わらずス発見例の大部分が治療により予後良好であった。

#### 5. 問題点

i)NEJMの2つの論文の信頼性。ケベック-ミネソタグループではス第一段階は薄層クロマトグラフィー法で、精査にGCMSを用いている。ドイツ・ストッガルト、始めヨーロッパはHPLC法で日本と同じ。発見頻度は日本中全てでHPLC法になった1992年以降は1/5000、ミネソタグループは1/10200、ドイツ1/9095であり、ミネソタグループは測定方法の精度が悪い、ドイツは同じ方法

であるのに、なぜ日本の半分しか発見できないのか？ 測定精度 (sensitivity) と cut off 値が異なっていると推定される。確認のメールを度々送っているが返事はない。測定精度が明らかになるまでは信頼し難い。殊にドイツがこれまでの立場をなぜ変更したかわからない。2つの論文は共に死亡数に変化がないという結論であった。日本の対象人口最も多い久繁、林らの研究結果と異なるのは、スの精度の低さにあるのではないかと思っている。日本で以前に報告された死亡数の減少に貢献していないという論文も定性法が主体の精度の低い時期の研究であったことも同様な結果を招いたと思っている。死亡数の減少を見ても治療法の進歩と考えられるという意見があるが、前回の資料6のNBの死亡数の経時推移を見て、1-4歳の減少をスによる効果と考えるのは妥当であって、これを治療法の進歩と評価するのは奇妙です。その理由は5-9歳、10-14歳の死亡数が減らないからです。この点もはっきりさせてほしい。さらに、4期例の予後改善が世界中でなお見られないのに、化学療法の前進によるかと考えるのか。このような傍証があるのにスを止めなければならない理由がない。

ii) 過剰診断・過剰治療—自然治癒例と無治療観察例について。

ス発見例には自然治癒例が含まれている可能性がある、という点には1歳未満の例がスで急激に増えたこと、軽い治療でも予後が良好であることなどから多分正しいと思っている。どれくらいの頻度か知りたい。今まで臨床的に発見できなかった小さい腫瘍が尿中VMAやHVA値で見つかったからで、これを過剰診断というのでしょうか。見つけなくてもよい腫瘍—この様な腫瘍があるのでしょうか—を見つけているので過剰診断というのでしょうか。さらにこれらが自然治癒か、自然消褪すると決め付けた結論が度々ニュースで流されてきたが、観察中に転移の現れた例はニュースにもならない。

ス開始前のCCSGAや本邦厚生省研究班の報告では治療しても1歳未満例で36%、44%が死亡した事実、良好な治癒率(92-100%)を呈したのは1歳未満の病期1, 2の例のみであったことを忘れていのでしょうか。現在、ス発見例で無治療で経過観察されている82例の集計結果では、1歳未満の病期1, 2に限って行われ、23例はすでに外科的に腫瘍摘出と一部化学療法を受けた。その中には腫瘍の増大やVMA, HVAの排泄増加例があった。そして、摘出腫瘍の組織像は未分化な細胞を含む例から成熟した神経節腫まで、摘出時期によりいろいろであった。現在なお、59例が観察されている。観察期間は1例を除き25-92か月(何年観察するか？臨床的には5年後、8年後再発の報告がある)。22例は腫瘍消失、25例で縮小、不変、尿中VMA, HVAは前例正常化している。幸い82例全例生存中。この82例は2089例の4%で、摘出手術を受けた例を除くと3%に満たない。この結果が病期3, 4にまでおよび自然治癒可能な印象を与えていることは何処にEBMあるのかなど怖さを感じている。

NBの自然治癒については、先に述べたIn situ NB(1963. Beckwith JB)、NBはメラノーマに次いで自然消褪・自然治癒が多く見られるガンである(成書: がんの自然治癒)(1964. Everson TC)、Nerve Growth FactorがNBの成熟・分化に関与する(1964 Levi-Montalcini), NB cell colony inhibition—NBの治療に免疫療法の可能性があり自然消褪への関与(1968 Hellstrom L)などがあり、NBの良性の神経節腫への分化(1970 Aterman K)が薬剤(制癌剤など)などで起こることが知られている。臨床的には発症200例に1例の割合で自然治癒がある、や4s例(前がん状態)で自然治癒傾向が見られる、という報告がある。しかし、全てのNBで起こることではない。多様なBiology, Immunologyの態度をNBは呈する。

現在、自然治癒傾向を持つNBを特定できないので、不必要な治療をしているかどうか、議論で

きない。NB の予後因子がいくつもあるか、どれが最も強力な因子か、どれだけの因子で予後を予測できるかはわからない。現在、N-myc の増幅が最も重要視されているが、全ての細胞に平等に分布しているわけではなく、増幅のある細胞とない細胞が混在している polyclonal な腫瘍であるために FISH で検索しなければ分からない。今日、知られている予後不良因子がないから良性であるという判断がほぼ正しいと思うが、決定的ではない。既知の不良因子がなくて死亡する例があるから。

iii) NB の特性と年齢。1人の体の中に転移したいくつかの腫瘍の組織像は均一でなく、原発巣は分化していても、転移巣は未熟な細胞からなっていることがある。経過観察例から転移が出現した例が今年の小児科学会でも2つの施設から報告されているし、これまでも数例ある。これは過剰治療とは逆の大きな問題である。

年齢分布には1歳頃を中心の大きなピーク（60—65%を占める）と3—4歳頃が中心の小さいピークがある。6か月スで大きなピーク例を早期発見できれば治癒率が上がる。小さいピークはこのスではとどかない、と考えた。それでも従来の治癒率よりもかなりの改善が期待できる。スの結果、大きなピークが予後良好であることが判った。年齢3—4歳のNBは予後不良で小さいピークを構成し、種類の違う2つのNBがあり途中で両者の混在した中間型があると考えた。しかし、かなり、無理な考えであるが、先の polyclonal な腫瘍であるのか、変化していくのか、両者のつながりを明らかにする必要がある。乳児NBから幼児NBへ移行しないのか？

iv) 疫学がこの事業に持つ意義。

今回の問題を含めて、最初にスを始めた者として疫学的な観点を抜きにして、一人でも多くのNB患者を救いたいという臨床上の必然性から始めたことに問題があったことはお詫びをしたい。

今、日本でのNBの頻度はどれくらいですか？との質問に残念ながら答えられない。日本のNBの正確な発生数がわからない。いろいろな登録制度があるが、どれが正確な数字を把握しているかとなるとどれも駄目。小児慢性特定疾患の申請用紙から新規例の神経芽細胞腫を選び出し、そこから頻度を算出するのが最も近い数ができるだろう。早急にこの研究を行うことが必要である一現在、加藤忠明先生を班長として行われている。日本の神経芽細胞腫の疫学については何も分かっていないのが、現状で今回の検討会が疫学者中心に行われているのは、神経芽細胞腫の特性を考慮されていない点に不満が残る。疫学は一側面であって全てでないことを臨床家も思いすべしと思っている。死亡数の判断は最も重要であるが、親・子・家族のQOL—不安の解除、いつまで観察—も大切にしたい。

## 5. 今後の問題

6か月スはこれまでの所見から時期が不適當であることは納得できる。時期の変更を考えてほしい。

- i) 「初期の論文に6ヶ月から3歳頃まで定期的にスを受けることが望ましい。」と書いている。1回目は公費であっても、その後は補助なしで、誕生日の行事にするように勧める。
- ii) 6か月スを多少のリスクはあるが18か月に移動する。腫瘍の大きさから1年は待てるかを検討する。NBの特性が理解できる複数の疫学者のデザイン参加を求める。
- iii) 6か月スの臨床データの正確な情報を提供すれば理解は得られると思う。
- iv) ス前のようなつらい進行例に出会いたくない。臨床的には実施以後に進行例に出会うことが少なくなったという経験は私だけでしょうか。今の先生方がNBの怖さを知らず、NBを疑うことや早

期診断技量を持っているだろうか、を心配している。

#### 6. まとめ

長年の日本のスを中心半端な状況で決着をつけることは避けてほしい。日本での進行中のデータがありながら、決定的でない疫学的不備を問題として結論は出さないください。疫学者の意見がばらばらで、専門家しか理解できない特殊性の高い専門用語を使わずに納得できる説明がほしい。日本全体の結果が疫学的結論を出してくれると考えます。そのためにこれまでの時間ほどかからないと思います。

1970年代のNBの状況に逆戻りさせないでください。悲惨の子どもの顔を見たくないから。

NBに限らず小児がんの正確な疫学が必須であり、国の事業としてシステムを確立してほしい。