

## 論文の内容の要旨

論文題目 尿中 VMA および HVA を用いた生後 6 ヶ月乳児に対するマススクリーニングにより発見された神経芽腫に対する経過観察プログラムの臨床病理学的検討

氏名 田中水緒

### 【背景】

神経芽腫 (NB) は小児に発症する固形腫瘍の中で脳腫瘍に次いで多い。従来、乳児期に発症した症例の治療成績が良好であるのに対して、1 歳以降に発症する症例に進行例が多く予後不良であること、また、NB の診断に尿中のカテコールアミン代謝産物であるバニルマンデル酸 (VMA) およびホモバニール酸 (HVA) が有用であることが知られていた。そこで、NB を早期発見し治療成績を向上させる目的で、尿中 VMA および HVA をマーカーとしてスクリーニングを乳児期に行う試みが始まった。生後 6 ヶ月の乳児に対する本邦のマススクリーニング検査 (mass screening for 6-month-infant, MS6M) は 1973 年より一部の地方で試行され、1985 年より国家事業として全国で施行された。

MS6M の全国的な事業開始後、予想をはるかに上回る症例が発見され、その圧倒的多数は発見時無症状であり、治療後無病生存で経過した。そのため、MS6M 開始以前は発症せず診断に至っていなかった症例を過剰に診断しているのではないかという指摘

がなされるようになった。実際 MS6M で発見され切除された多くの NB が生物学的にも良好な性質を示すことが明らかにされ、さらにこうして発見に至った一部の腫瘍が自然退縮することも報告された。その中で、MS6M 発見症例で治療関連の合併症が少なからず報告され、少数ながら死に至る症例もみられた。一方、予後不良な年長児の NB の発症数、死亡率の明らかな減少はみられなかった。MS6M 発見症例に対する過剰診療と治療関連合併症が問題となり、年長児の進行例の治療は依然難渋し、MS6M の継続に疑問が出るようになった。しかし、MS6M により早期治療開始の機会を得られ、救命された症例も皆無ではなく、MS6M はその是非が議論されながら継続された。

そのような状況下、MS6M 発見症例の治療を最小限に留めようという試みが国内のいくつかの施設で始められた。まず、MS6M 発見の NB から、診断時の腫瘍の大きさ、腫瘍マーカー（尿中 VMA や HVA）の値、画像診断による腫瘍の進展の範囲、および推測される staging により、予後良好が予想される症例が選択された。これらの症例に対しては積極的な治療を行わず、腫瘍の画像検査と腫瘍マーカー値の計測を一定期間行った。そして、自然退縮傾向を示すものはそのまま慎重な経過観察を、経過中に増大傾向にあるものは腫瘍切除を行い、組織像と生物学的予後不良因子を確認のうえ、術後化学療法を考慮するといった戦略が試みられた。神奈川県立こども医療センター（KCMC）でも、腫瘍マーカー値や腫瘍サイズなど一定の基準を満たした本症に対する経過観察プログラムが 1993 年に開始された。本報告では、このプログラムに参加した症例を中心に MS6M 発見の NB 症例の臨床病理学的検討を行い、プログラム参加症例の現状を報告し、乳児に発見された NB 症例に対する経過観察という選択肢の評価を行う。

### 【対象と方法】

1993 年から 2003 年に、MS6M によって NB が発見され KCMC を受診した 101 症例のうちの 53 例（52.5%）が経過観察プログラムに参加した。プログラム参加基準は以下の通りである：(1) 腫瘍サイズの最大直径が 5 cm 未満である、(2) 尿中 VMA と HVA の値が 50  $\mu\text{g}/\text{mg}$  クレアチニン以下である、(3) Evans 分類の I または II、(4) 脊柱管への腫瘍浸潤がない、(5) 大血管の腫瘍浸潤がない、(6) 患児の保護者からインフォームドコンセントが得られている。参加症例は、腫瘍マーカー値の測定、主に超音波を用いた画像診断による腫瘍サイズの計測が行われた。腫瘍サイズが短期間で増大（3 ヶ月で約 2 倍の容量増大）を示した症例では速やかに、また、徐々に増大する症例では、適当な時期に切除術が施行された。全ての症例の経過観察期間、予後を検討し、手術に至った症例では、その組織像と生物学的悪性因子の有無（*MYCN* の増幅および

DNA ploidy) を検討した。

### 【結果】

症例は尿中 VMA および HVA の値と腫瘍サイズの経時的変化によって、A 群、B 群、C 群、D 群の 4 つの群に分けられた。尿中 VMA および HVA 値が正常化し、腫瘍が画像検査上消失した症例を A 群とした。尿中 VMA および HVA 値は正常化したが、腫瘍が画像検査で検出可能な症例を B 群とした。VMA および HVA 値が不変か若干増加し、腫瘍サイズが徐々に増大した症例を C 群とした。VMA および HVA 値が上昇し、腫瘍サイズが短期間で増大した症例を D 群とした。A 群に相当する症例が 17 例、B 群が 22 例、C 群が 7 例、D 群が 6 例であった。A 群および B 群の経過観察期間はそれぞれ、48–129 ヶ月（中央値、84 ヶ月）と 2–141 ヶ月（中央値、76 ヶ月）であった。これらの他に、同時多発性に腫瘍を認める stage 1M (International Neuroblastoma Staging System, INSS) と推定された 1 例があった。

追跡可能であった A 群の全ての症例と手術が施行されなかった B 群で腫瘍の再発・転移はみとめていない。C 群と D 群のすべての腫瘍（1 例の再発した腫瘍を含む）、転居などの都合によりプログラムを中断した B 群の切除に至った 4 例の腫瘍、および INSS stage 1M 症例 4 カ所中 1 ヶ所の腫瘍は切除された。また、D 群の 1 例で局所再発を認め切除術が施行された。摘出された腫瘍（1 例の再発腫瘍を含む）は、手術時年齢が生後 18 ヶ月未満の症例では、neuroblastoma, poorly differentiated (NBL-P)、もしくは neuroblastoma, differentiating (NBL-D)、18 ヶ月以上の症例では、ganglioneuroblastoma, intermixed (GNBL-I) もしくは ganglioneuroma (GN) の組織像を示した。全ての腫瘍で生物学的予後不良因子は認められなかった。

無治療経過観察のプログラムの基準を満たさなかった 47 例の INSS による分類は、8 例が stage 1、21 例が stage 2、11 例が stage 3、5 例が stage 4、2 例が stage 4S であった。全ての症例が組織像を確認の後、相応の加療が行われた。手術による合併症は 8 例であり、化学療法に関連した合併症は 3 例であった。生物学的予後不良因子を示したのは、*MYCN* 増幅と tetraploidy を有した腫瘍が 1 例、*MYCN* 増幅はなく diploidy を示した腫瘍が 8 例あった。47 例中 stage 4 の 1 例が腫瘍死し、他の 46 例は再発または転移の兆候なしで生存している。

### 【考察】

本研究は症例数と経過観察期間において最多かつ最長の MS6M 発見 NB の経過観察プログラムである。腫瘍マーカー値（尿中 VMA および HVA）、腫瘍サイズ、および浸潤の

程度のプログラム基準を満たした70%以上の症例が切除を含む治療を一切行わず経過観察可能であることを示した。他の国内3施設（埼玉県立小児医療センター、さいたま市；大阪府立母子保健総合医療センター、和泉市；静岡県立こども病院、静岡市）より報告されている同様のプログラムの結果を合わせて検討したところ期間の長短はあるが同程度の傾向がみられた。

摘出された腫瘍の組織は、診断後短期間（生後12ヵ月未満）で切除された症例ではNBL-P、生後12ヶ月を過ぎるとNBL-Pに加えてNBL-D もみられるようになり、さらに18ヵ月以上では、GNBL-I もしくはGN、と年長児になるほど、分化の進んだ像を示した。KCMCにおける臨床発見のNB症例のうち、腫瘍がGNBL-Iと診断されたのは生後約36ヵ月以降の症例であり、さらにGNと診断されたのは48ヵ月以降のみとさらに年長であった（小児外科2008；40：981-985）。予後良好のNBの自然歴を示していると思われるこの月齢に応じた組織像の分化と今回の結果は合致した。

その後、MS6Mは本邦のほとんどの地域で中止されたが、1985年より18年にわたり継続されたMS6Mにより発見された症例の蓄積は、NBの多様性の解明の手がかりとなり、とくに予後良好なNBの自然歴を明らかにし、その治療戦略に経過観察という選択肢をもたらした。現時点ではMS6Mが休止されたため、プログラム新規参加者はない。無治療経過観察の対象となりうる症例として、例えば他の疾患や外傷などで偶発的に発見された腫瘍が考えられる。KCMCでは奇形症候群の2例で、経過観察中にNBが発見され、合併したさらに重症な疾患の治療を優先するため、腫瘍に対しては無治療経過観察を行った経験がある（Pediatr Radiol 2000;30:432-3、こども医療センター医誌2003;32:169-74）。今後、NBの経過観察は、慎重に症例を選択することで、治療の選択肢の1つとしていくことが可能と考える。