

審査の結果の要旨

氏名 田中水緒

神経芽腫（NB）を早期発見し治療成績を向上させる目的で1985年より施行された6ヵ月乳児対象マスキリーニング（MS6M）により、臨床症状を示さず自然分化・退縮すると予想されるNBが多数発見された。MS6Mで発見されたNBの過剰治療を防ぐ目的で、発見時の腫瘍サイズや腫瘍マーカー値、病期等の基準を満たし、予後良好が特に期待できる症例で無治療経過観察を行った。無治療経過観察を行った症例を中心にMS6M発見のNB症例の臨床病理学的検討を行い、下記の結果を得た。

1. MS6MによってNBが発見された101症例のうちの53例（52.5%）が基準を満たし、無治療経過観察された。本研究は、症例数と経過観察期間において本邦における最多かつ最長のMS6M 発見NBの経過観察研究である。
2. 経過観察中に腫瘍マーカー値が正常化し、腫瘍が画像検査上消失した症例が17例、腫瘍マーカー値は正常化したが、腫瘍が画像検査で検出可能な症例が22例あった。これらのうち、都合により経過観察を中断し切除に至った4例を除いた35例で治療を一切行わず経過観察が可能であった。切除術後に追加加療は行われず、追跡可能であった全ての症例で腫瘍の再発・転移は認めていない。経過観察基準を満たした症例の70%以上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が示された。国内他施設より報告されている同様の研究結果を合わせて検討したところ同程度の傾向がみられた。
3. 腫瘍マーカー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が7例、腫瘍マーカー値が上昇し、腫瘍サイズが短期間で増大した症例が6例あった。これらの症例は全て適切な時期に切除術を行われ、また、1例で局所再発を認め切除術が施行された。これらの他に、同時多発性に腫瘍を認めた1例があり、同症例の1つの腫瘍が増大を認め切除された。再発例を含み、切除術後に追加加療は行われず、追跡可能であった全ての症例でその後の腫瘍の再発・転移は認めていない。
4. 摘出された腫瘍（1例の再発腫瘍を含む）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neuroblastoma, poorly differentiated (NBL-P)、生後12ヶ月を過ぎるとNBL-Pに加えてneuroblastoma, differentiating (NBL-D) もみられるようになり、さらに18ヵ月以上では、ganglioneuroblastoma, intermixed (GNBL-I) もしくはganglioneuroma (GN)と月齢に応じた組織像の分化を示し、予後良好のNBの自然歴を示唆していると考えられた。

5. 無治療経過観察の基準を満たさなかった47例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。*MYCN*の増幅の有無およびDNA ploidy patternの検討で生物学的予後不良因子を示したのは、9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。基準を満たさなかった症例の中には後方視的に無治療経過観察可能であった症例が少なからず含まれていると考えられた。
6. 現時点ではMS6Mが休止されたため、無治療経過観察の対象となりうる症例として、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。今回の研究対象症例が安全に経過していること、その経過が生物学的に予後良好のNBであること示唆していることより、安全に経過観察するという観点において、基準は妥当であったと考える。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であり、その際の一定の基準を本研究では示した。

MS6M発見のNB症例の長期間のフォローアップの臨床情報と組織学的裏付けをもったデータを出すことは今後の神経芽腫の加療の方針やこれから取り組むべき研究の方向性を定めるのに有意義と考え、学位の授与に値するものと考えられる。