
総 説

神経芽腫マス・スクリーニングの歴史と成果

家 原 知 子*

京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学

History and Results of Neuroblastoma Mass Screening

Tomoko Iehara

Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

神経芽腫マス・スクリーニングは小児がんである神経芽腫の早期発見をめざして、乳児期の尿中カテコールアミン代謝産物を用いたがん検診として、1974年に本学において世界で初めて開始された。しかし、海外からの疫学的データ、過剰検出や発見例の多くが予後良好であることなどから、2003年に厚生労働省は対策型健診としては無効と結論し、マス・スクリーニングを休止とした。その後、後方視的大規模疫学研究において、死亡率低下のデータが示されたが、過剰検出は否めなかった。一方で、マス・スクリーニングにて発見された神経芽腫例の研究から、その病態、自然退縮や分化をおこすメカニズム、治療法の研究開発が進み、乳児期の神経芽腫例に対して治療軽減と標準治療の確立の成果に至った。

キーワード：神経芽腫，マス・スクリーニング，乳児。

Abstract

In 1974, the Mass Screening Program for 6-month-old infants was commenced for the early detection of neuroblastoma using urinary catecholamine metabolites, at our university for the first time in the world. After that, it has been concluded that the screening was ineffective, because clustered randomized trials have not shown that screening led to a significant reduction in mortality rate. Subsequently, a retrospective population-based cohort study showed data on mortality reduction, but over-detection was undeniable. Research on infants with neuroblastoma discovered through mass screening had led to the mechanisms that cause spontaneous regression and differentiation, and the research and development of therapeutic methods.

As a result, we have succeeded in reducing treatment and establishing a standard treatment for infants

令和4年8月30日受付 令和4年8月31日受理

*連絡先 家原知子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

iehara@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.09.733

with neuroblastoma.

Key Words: Neuroblastoma, Mass Screening, Infants.

神経芽腫マス・スクリーニングの 開始から休止まで

神経芽腫は、小児期に最も多くみられる頭蓋外固形腫瘍である。この神経芽腫の予後は、子どもの年齢と診断時の腫瘍の進展度に大きく依存する。一般的に、乳児期の神経芽腫の予後は、年長の子どもよりも極めて良好であることが以前より知られており、0歳代に発見して早期に治療を開始することで、予後の改善に繋がるのではないかとの仮説のもと、神経芽腫のマス・スクリーニング（マス）プログラムを本学名誉教授澤田淳先生が考案された。ほとんど全ての神経芽腫はカテコールアミンとその代謝産物を産生するため、乳児の尿中カテコールアミン代謝産物を測定することによって神経芽腫をスクリーニングする方式である。1974年には京都市において尿の定性的パニルマンデル酸（VMA）スポットテストを使用したパイロット研究として、生後6か月の乳児を対象とした世界で最初

の神経芽腫の検診が開始された¹⁾²⁾。その結果、1976年にはマスで最初の患者が検出されている。1984年には、京都での1976年から1982年までのマスの実施によって22例の乳児の神経芽腫が発見され、その予後が良好であることが報告されている¹⁾。その翌年の1985年には、全国規模での乳児期神経芽腫の集団検診が開始された。3か月健診時に保健所にて尿採取キットが家族に配布され、6か月児の尿を採取し、ろ紙にしみ込ませて各地区の検査センターに郵送で送付する。検査センターでは陽性者を検出すると、保健所は精査のために医療機関の受診を勧奨する。医療機関において精査の結果、神経芽腫と診断確定された例が、各医療機関より小児がん学会登録によって、収集される仕組みとなっていた。当初は尿中カテコールアミンの検査はスポットテストによる定性マスであったが、1991年から高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）法を用いた定量マスが全国で使用されるようになった。HPLC法の導入により、マスで検出される0歳の

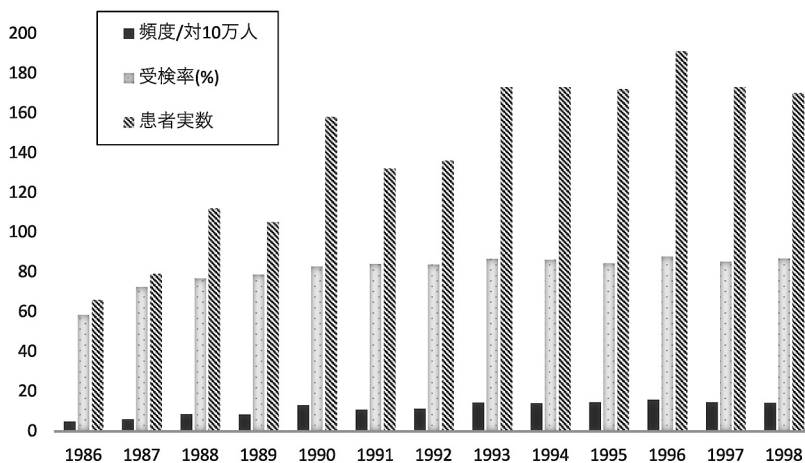


図1 マス・スクリーニングの受検率と発見数の推移
小児がん学会のマス・スクリーニング発見神経芽腫登録による1985-1998年のマス・スクリーニング受診率、患者実数、対10万人の頻度。

患者数が著明に増加した。図1は小児がん学会の登録データを用いて、マスの受検率と発見数を示したものであるが、受検率は全出生乳児の80%以上と極めて高い推移を示し、乳児の家族の検診への関心の高さがうかがえる。図2は年齢別の神経芽腫患者数の推移であるが、1985年

に全国マス開始後に、1歳未満の症例数が飛躍的に増加している。

図3に示すのは1985年～1997年の間に診断された1歳未満の神経芽腫2,040例の予後を示したものである。マス発見例は1,944例、臨床発見例は96例であったが、その予後は5年無病生存率がそれぞれ98.4%、69.1%であったが、その予後は5年無病生存率

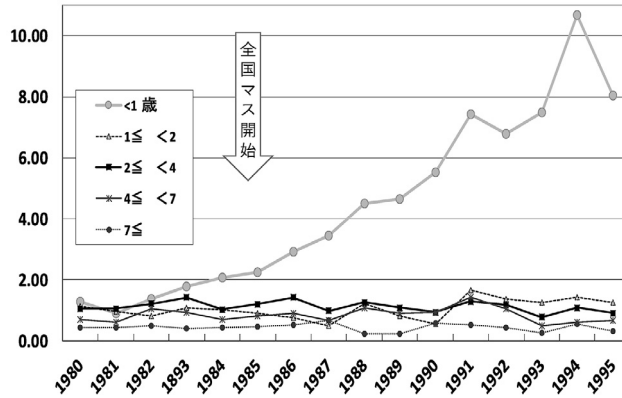
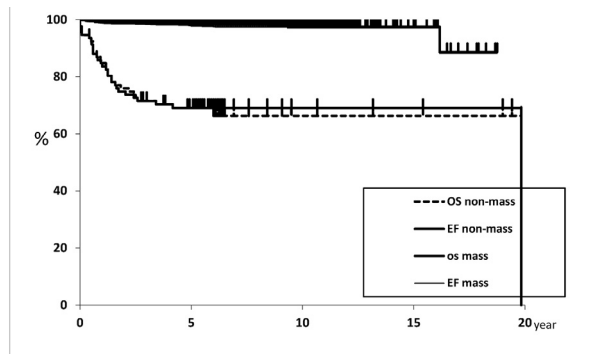


図2 マス・スクリーニング開始後の神経芽腫患者数の推移
小児がん学会の神経芽腫登録による1980-1995年の年齢別の神経芽腫診断例の推移。



OS: Over all survival rate	全生存率	予後	マス発見例		臨床発見例	
EF: Event free survival rate	無病生存率		数	%	数	%
Non-mass: 臨床発見例		患者数	1944		96	
Mass: マス・スクリーニング発見例		生存	1887		67	
		死亡	32		29	
		5y-EF		97.8		69.1
		5y-OS		98.4		69.1

図3 乳児期神経芽腫におけるマス・スクリーニング発見例と臨床発見例の予後
乳児神経芽腫治療プロトコルに登録された症例のうち、マス・スクリーニング発見1994例と臨床的発見例96例について、Overall survival rate (全生存率)、Event free survival rate (無病生存率) について比較した。マス・スクリーニング発見例と臨床的発見例の5年全生存率がそれぞれ98.4%、69.1%と5年無病生存率がそれぞれ97.8%、69.1%であった (P<0.001)。

がそれぞれ97.8%, 69.1%, 5年全生存率がそれぞれ98.4%, 69.1%と著明にマス発見例の予後が良好であった ($P < 0.001$)。

当初、マスは有望な対策型健診の計画であったが、マスによって検出された神経芽腫の予後は大部分が良好で、一部の症例は自然に退縮することが明らかとなってきた³⁾。このことから、マスは過剰検出ではないかとの議論が起こった⁴⁾。表1に神経芽腫マスをめぐる動きをまとめた。厚生労働省等でマスの有効性、疫学的評価

を判定する研究班がいくつか立ち上がったが、その有効性を明確に示すデータ提示には至らなかった。2002年には、ドイツやカナダのケベック州でのマス・スクリーニングの結果にて、死亡率の低下にスクリーニングは寄与しなかったとの報告がなされた⁵⁾⁶⁾。その結果をもって翌年2003年には厚生労働省はマスの休止を決定した⁷⁾。その休止の要件として、次の3つの項目が提示された。1) 神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握 2) 神経芽腫マス・スクリーニングの実施時

表1 神経芽腫マス・スクリーニングをめぐる動き

年	事項
1974	京都にて世界初のマス開始
1985	全国マス開始
1992	HPLC 法に変更
1996	マスでの過剰診断の議論・無治療経過観察の動き
1998	フランスリヨンにてマスの国際会議
	厚生省久繁班 (マスの有効性を判定⇒有効)
2001	厚生労働省林班 (マスの疫学的評価⇒有効)
2002	ドイツ・カナダでの大規模スタディの報告⇒無効
2003	厚生労働省休止決定
2004	厚生労働省檜山班
2008	日本からマスの死亡率低下の効果はあったが、過剰検出が存在との報告

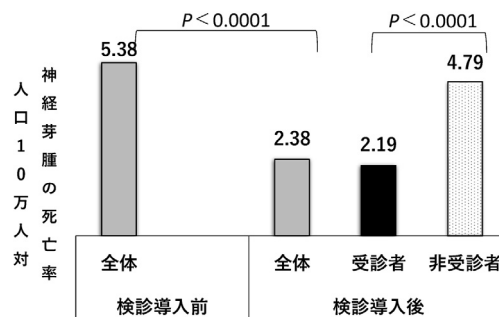


図4 日本における大規模コホート研究の概要

神経芽腫死亡率 (10万人対) はマス・スクリーニング導入前、後でそれぞれ5.38, 2.38。マス・スクリーニング実施中の非受診者と受診者の死亡率はそれぞれ4.79と2.19 ($p < 0.0001$) と減少していた。

期変更等, 新たな検査方法の検討・評価 3) 神経芽腫による死亡の減少を目指した, 臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立について対応することとされた⁸⁾.

この神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方に関する検討会の提言を受けて, 「登録症例に基づいた神経芽細胞腫マス・スクリーニングのマス・スクリーニングの効果判定と医療体制の確立」の課題で広島大学檜山英三教授を中心として, 檜山班が取り組むこととなった. 本研究班では日本小児外科学会, 日本小児がん学会と, 乳児神経芽腫スタディグループからの神経芽腫登録症例を集計し, 重複を外したデータベースを作成し, その予後を, 死亡票や小児慢性特定疾患治療研究事業のデータと突合することで, クリーンアップを行った. このデータベースを用いて, 1980-1983年のマス施行前の出生, 1986-1989年の定性マス, 1990-1998年の定量マスの時期の出生コホートを対象とした. マス施行前, マス時期のそれぞれの人口10万人対の相対死亡率はそれぞれ, 5.38, 2.38とマス時期に有意に低下していた⁹⁾. さらにマス時期の相対死亡率は受検者, 非受検者それぞれ2.19, 4.79と非受検者で有意に高くなっていることから, 我が国ではマスが神経芽腫の死亡率低下に寄与していることを示すことができた(図4). 一方で, 本調査の結果, 診断例の明らかな増加から, 過剰検出の可能性は否定できなかった.

マスの休止後

マス休止後に年間250例前後の学会登録のあった神経芽腫例は, 年間130例前後に減少していた. さらに少子化の影響で神経芽腫発見例が減少しているのか, マスでの過剰検出例がなくなったのかが不明であった. さらに, マスの休止で早期発見が無くなった影響で, 神経芽腫例の臨床像に変化がみられているのかも大きな課題であった. 2016年には厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業にて「神経芽腫マス・スクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究班」家原班を立ち上げることができ, その解明に着手した. 図5に示すように, 日本の出生人口は顕著に減少の一途をたどっており, マス時期の1990-1998年出生コホート約1087万人と, マス休止後の2004-2008年出生コホート約545万人を対象とし, 小児血液・がん学会, 小児外科学会登録, 神経芽腫臨床試験登録のデータを基に, 神経芽腫例のデータベースを構築した. そのデータベースから人口10万人対で補正することで, 2つの対象時期の神経芽腫の臨床像を解析した. 図6の(a)は病期別の神経芽腫診断数(対10万人)を年齢ごとに示したものである. マス時期に6-11か月齢の病期1-3の非進行例が顕著に多かったが, マス休止後に減少している. 一方で, マス休止後に24-72か月齢(2-6歳)の病期1-3, 病期4の進行例が増加していた. (b)では高リスクである

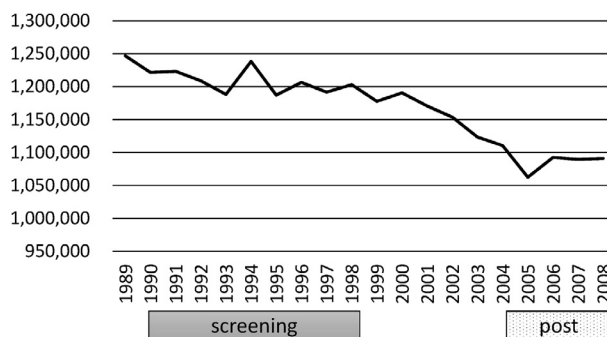


図5 日本の出生人口の推移と, 疫学研究対象期間
マス・スクリーニング期間を1990-1998年とし, マス・スクリーニング休止後を2004-2008年とした.

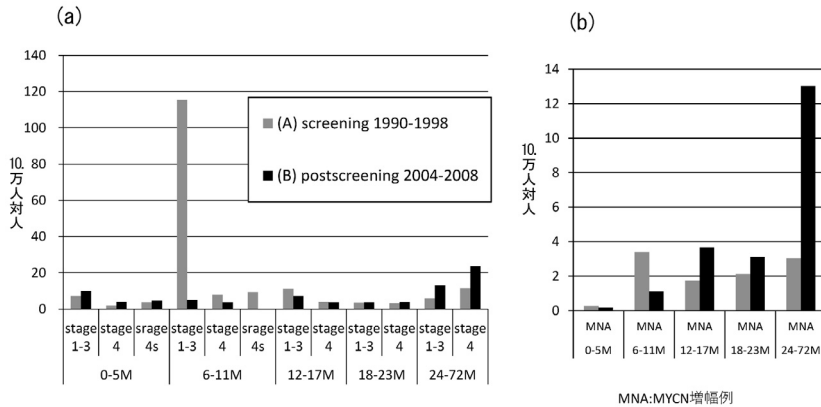


図6 マス・スクリーニング期間中と休止後の神経芽腫発生頻度の推移 (10万人対)
(a) 病期別診断数を月齢別に示した. (b) MYCN増幅例数を月齢別に示した.

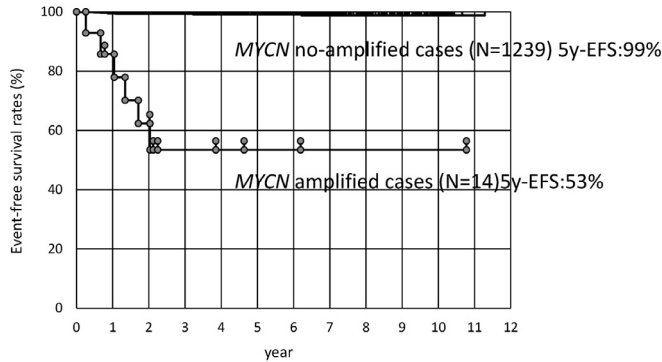


図7 マス・スクリーニング発見神経芽腫例のMYCN増幅の有無による予後
MYCN非増幅例1239例の5年無病生存率：99%，MYCN増幅例14例の5年無病生存率：53%

MYCN増幅例を示しているが、6-11か月齢でマス時期に一定数発見されていたが、マス休止後には減少している。一方で、12か月齢（1歳）以上では、いずれの年齢でもマス休止後にMYCN増幅例が相対的に増加している。つまり、マス休止後に乳児期の非進行例が著減し、年長児の高リスク症例が相対的に増加していることが示唆された。このことは、マスによる過剰診断例が除外されたと共に、マスによって一定数早期発見の恩恵を受けていた例が、年長児に発生している可能性がある。今後は死亡率を調査

することで、マスの休止の影響を調査する予定である。

マスから得られたこと

以前より、乳児期の神経芽腫例の病期1, 2や4sなどの非進行例では自然退縮や分化することが報告されていたが¹⁰⁾、マスにて乳児例が増加する中で、自然退縮や分化を期待して無治療経過観察される報告が増えた¹¹⁾¹²⁾。乳児期の神経芽腫例の分子生物学的な病態解明が進んだ。我々はマス発見例におけるMYCN増幅の有無で予後

を調査し、マス発見例の大部分はMYCN非増幅であること、マス発見例においてもMYCN増幅例はあきらかに予後不良であることを示した(図7)¹³⁾。さらに、マスで発見される低リスク腫瘍は、3倍体腫瘍であり染色体の部分的欠失や増幅が乏しいことも明らかとなってきた¹⁴⁾。受容体型チロシンキナーゼであるTrkAの高発現が示されており、NGF非存在下でアポトーシスが誘導され、細胞死に至り自然退縮するのではないかと推測されている¹⁵⁾。一方で、腫瘍形成期にはなぜTrkAを保持しても一定期間腫瘍が存在するのかは未解明なままである¹⁶⁾。さらに、テロメラーゼ活性の低下や短テロメアが自然退縮に関与しているのではないかとの仮説もなされている¹⁷⁾。今後も、これらの予後良好な自然退縮や分化の機構を解明することで、高リスクへの治療法の開発に繋がることが期待される。

また、マス開始初期には乳児期発見例であっても、手術、化学療法、放射線治療がなされていた。マスにて乳児期発見の神経芽腫が著増し、

全国のあらゆる施設で神経芽腫を治療することとなり、ガイドラインも無かった時代に一定の治療指針が求められていた。そこで、1994年から京都府立医科大学小児科を中心に最小侵襲で最大効果を得るための乳児神経芽腫に対する臨床試験を全国91施設と共に実施した。臨床試験の考案は澤田 淳名誉教授と故 松村隆文講師がなされ、その当時では珍しい、手術後に化学療法が必要であるかを無作為割り付けで実施する方法で、手術後の化学療法が必要かどうかを判定するものであった。その成果で、手術後に化学療法や放射線療法が不要であること、低用量かつ少種の薬剤で治療が可能であることが明らかとなり、乳児期の神経芽腫例に対して治療軽減がなされるようになった¹⁸⁾。将来がある神経芽腫に罹患した乳児に対して、副作用の少ない治療指針の確立ができたことは、マスの最も大きな成果であった。

開示すべき潜在的利益相反はない。

文 献

- 1) Sawada T, Hirayama M, Nakata T, Takasugi N, Maeda K, Hanawa Y, Shimizu K, Hirayama M, Takeda T, Mori T, Koide R, Tsunoda K, Nagahara N and Yamamoto K. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening group. *Lancet* 2: 271-273, 1984.
- 2) Sawada T, Matsumura T, Kawakatsu H, Sugimoto H, Kuroda T and Hosoi H. Long-term effects of mass screening for neuroblastoma in infancy. *Am J Pediatric Hematol/Oncol* 13: 3-7, 1991.
- 3) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, Ichikawa M, Aihara T, Oguma E, Moritani T, Shimanuki Y, Tanimura M, Hayashi Y. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*. 16: 1265-1269, 1998.
- 4) Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol*. 20: 1209-1214, 2002.
- 5) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, Bunin G, Levy I, Brossard J, Dougherty G, Tuchman M, Lemieux B. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041-6, 2002.
- 6) Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047-53, 2002.
- 7) Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med*. 350: 2010-2011, 2004.
- 8) 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書。厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課 平成15年8月14日
- 9) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 371: 1173-1180, 2008.
- 10) Everson TC. Spontaneous regression of cancer. *Ann*

- N Y Acad Sci. 114: 721-735, 1964.
- 11) Yoneda A, Oue T, Imura K, Inoue M, Yagi K, Kawa K, Nishikawa M, Morimoto S, Nakayama M. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol.* 36: 160-162, 2001.
 - 12) Oue T, Inoue M, Yoneda A, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Nishikawa M, Nakayama M, Kawa K. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg.* 40: 359-363, 2005.
 - 13) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 94: 1510-1515, 2006.
 - 14) Iehara T, M. Hamazaki, T. Sawada. Cytogenetic analysis of infantile neuroblastomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Letter.* 178: 83-89, 2002.
 - 15) Nakagawara A, Brodeur GM. Role of neurotrophins and their receptors in human neuroblastomas: a primary culture study. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 2050-2053.
 - 16) Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res.* 372: 277-286, 2018.
 - 17) Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, Piatyszek MA, Shay JW. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med.* 1: 249-255, 1995.
 - 18) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol.* Jun; 18: 389-395, 2013.

著者プロフィール



家原 知子 Tomoko Iehara

所属・職：京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学・教授

略歴：1990年 京都府立医科大学卒業
 1991年 社会保険神戸中央病院小児科
 1995年 米国MGHリサーチフェロー
 1996年 京都府立医科大学小児科 助手
 1997年 京都武田病院小児科
 1999年 京都第二赤十字病院小児科
 2008年 京都府立医科大学小児科 講師
 2013年 京都府立医科大学小児科 准教授
 2021年 京都府立医科大学小児科 教授

専門分野：小児科学, 小児腫瘍学, 感染症学

研究内容：小児がんの分子生物学的診断法, 治療研究, 小児感染症

- 主な業績：1. Iehara T, Yoneda A, Yokota I, Takahashi H, Teramukai S, Kamijyo T, Nakazawa A, Takimoto T, Kikuta A, Yagyu S, Ikeda H, Nakagawara A, Tajiri T; Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). Results of a prospective clinical trial JN-L-10 using image-defined risk factors to inform surgical decisions for children with low-risk neuroblastoma disease: A report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul 24:e27914. doi: 10.1002/pbc.27914.
2. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their *MYCN* status. *Int J Clin Oncol*. **18** (3): 389-395, 2013.
3. Iehara T, Hiyama E, Tajiri T, Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T. Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12months of age and older really excellent? *Eur J Cancer*. **48** (11): 1707-1712, 2012.
4. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* **27** (2): 289-297, 2009.
5. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. **371** (9619): 1173-1180, 2008.
6. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer*. **94** (10): 1510-1515, 2006.

