

## 札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果 (1998年度)

花井潤師 市川由加利 成田絵里 福士 勝 佐藤勇次  
 藤田晃三 西 基<sup>1</sup> 武田武夫<sup>2</sup> 畑江芳郎<sup>3</sup> 内藤春彦<sup>4</sup>

### 要 旨

札幌市で行っている生後6か月児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングにより、1998年度には新たに5人の患児を発見した。また、生後1歳2か月児を対象にしたスクリーニングでは新たに1人の患児を発見した。発見例のうち3例の尿中VMA, HVA値は極めて高値を示したため、再検査を経ずに精密検査となった。今年度の発見例6例のうち1例において、染色体異常、Trk-A遺伝子低発現が認められたが他の例の予後因子は予後良好を示唆するものであった。発見例は合計で生後6か月スクリーニングが55例、1歳2か月スクリーニングで15例となった。

### 1. 緒 言

札幌市では、1981年4月から生後6か月の幼児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングを開始した。その後、1991年からは1歳以降の患児の発生を未然に防ぐため、生後1歳2か月(14か月)の幼児を対象にした2回目のスクリーニングを開始した。

ここでは、1998年度のスクリーニング結果とともに、6か月スクリーニングで新たに発見した5例(症例51~55)および14か月スクリーニングで発見した1例(症例15)について報告する。

### 2. 対象および方法

6か月、14か月スクリーニングともに、対象は札幌市内在住の全乳幼児で、6か月スクリーニングの検査セットは保健センターから、14か月スクリーニングの検査セットは14か月になる直前に衛生研究所から郵送した。検査では既報に従い<sup>1)</sup>、尿中vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA), dopamine (DA)を測定した。カットオフ値は、6か月スクリーニングではVMA 14 µg/mg cre, HVA 26 µg/mg cre、14か月スクリーニングではVMA 13 µg/mg cre, HVA 25 µg/mg creに設定した。

### 3. 結 果

#### 3-1 生後6か月児のスクリーニング

表1. 生後6か月児のスクリーニング結果

期 間	受検者数	受検率	再検査(率)	精密検査(率)	患者数	発見頻度
1981.4-1998.3	253,587	82.9%	1,510 (0.6%)	176 (0.07%)	50	1: 5,072
1998.4-1999.3	13,918	85.7%	81 (0.6%)	15 (0.11%)	5	1: 2,784
合 計	267,505	83.1%	1,591 (0.6%)	191 (0.07%)	55	1: 4,864

1 札幌医科大学 公衆衛生学教室  
 2 南郷医院  
 3 国立札幌病院小児科  
 4 国立札幌病院外科

1998年度は13,918人がスクリーニングを受検し、15例が医療機関での精査となったが、そのうち5例が神経芽細胞腫と診断され、腫瘍摘出手術を受けた(表1)。6か月スクリーニングでの発見例は合計で55例となり、発見頻度は4,864人に1例であった。

### 3-2 生後6か月スクリーニングの発見例

1998年度、新たに発見された5例はいずれも、スクリーニング時、尿中VMAおよびHVA値が高値で精査となったが、そのうちの2例は両値とも極めて高値を示したため、再検査を経ずに精密検査となった(表2)。

腫瘍摘除手術後の病理組織所見から、いずれも神経芽細胞腫と確定診断された。予後因子の検索では、症例54において、血清NSEの上昇(72.7 ng/ml)、染色体異常、Trk A遺伝子の低発現が認められた。その他の症例はN-myc遺伝子増幅、Trk A遺伝子発現、嶋田分類の予後因子はいずれも予後良好を示唆するものであった(表3)。

### 3-3 生後14か月児のスクリーニング

1997年度には11,781人が受検し、精密検査となった5人のうち1例が神経芽細胞腫と診断された。発見患児数は合計で15例となり、発見頻度は6,231人に1人であった(表4)。

### 3-4 生後14か月児のスクリーニングの発見例

1998年度に新たに発見された1例(症例15)は、スクリーニング時、VMA、HVA値ともに高値で、特に、HVA値がカットオフ値の2.5倍以上を示したため、再検査をせずに精密検査となった。なお、6か月スクリーニングの結果は尿中VMA、HVA値ともに正常であった(表5)。症例15は腫瘍摘出手術が行われ、腫瘍摘除後の病理組織学的検索の結果、神経芽細胞腫と確定診断された。予後因子の検索ではN-myc遺伝子増幅はなく嶋田分類も予後良好群であった(表6)。

## 4. 考 察

近年、我が国の神経芽細胞腫スクリーニングの

表2. 生後6か月スクリーニング発見症例のスクリーニング結果

症例	受検時 月齢	初回検査			再検査			精密検査		
		VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA
51. 女	6	163.9	74.1	0.00	検査せず			150.1	94.5	2.92
52. 男	6	32.6	30.2	0.00	34.5	32.9	0.33	28.8	28.8	0.75
53. 女	6	16.0	26.3	0.75	17.9	30.0	0.11	15.0	25.2	1.92
54. 女	9	147.2	146.8	0.52	検査せず			160.4	154.8	1.32
55. 男	7	25.3	44.2	1.35	28.6	59.1	1.47	25.8	51.9	1.93

(VMA, HVA, DA:  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ )

表3. 生後6か月スクリーニング発見症例

症例	手術時 月齢	N-myc 増幅	Trk A 発現	嶋田 分類	腫瘍 重量	原発 部位	組織型*	病期
51. 女	7	1倍	高発現	Favorable	77.7g	右副腎	NB	
52. 男	9	1倍	検査せず	Favorable	25.2g	右副腎	NB	
53. 女	8	1倍	なし	Favorable	3.0g	後腹膜	NB	
54. 女	9	検査せず	低発現	Favorable	145g	右副腎	NB	
55. 男	8	1倍	低発現	Favorable	7g	後腹膜	NB	

\*NB: neuroblastoma

表4. 生後14か月児のスクリーニング結果

期 間	受検者数	受検率	再検査(率)	精密検査(率)	患者数	発見頻度
1991.4-1998.3	81,685	71.3%	320 (0.4%)	54 (0.06%)	14	1: 5,835
1998.4-1999.3	11,781	74.9%	60 (0.5%)	5 (0.04%)	1	1: 11,781
合 計	93,466	71.8%	380 (0.4%)	59 (0.06%)	15	1: 6,231

表5. 生後14か月スクリーニング発見例の検査結果

症例	受検時 月齢	初回検査			再検査			精密検査			6か月スクリーニング	
		VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA
15. 女	14	29.3	63.8	1.43	検査せず			24.0	43.8	1.16	11.4	18.7

(VMA, HVA, DA: µg/mg cre)

表6. 生後14か月スクリーニング発見症例

症例	手術時 月齢	N-myc 増幅	Trk A 発現	嶋田 分類	腫瘍 重量	原発 部位	組織型*	病期
15. 女	16	1倍	検査せず	Favorable	16 g	後腹膜	NB	

評価に関して、多くの施設からの研究結果が報告されてきたが、これまで全国規模のコホート研究はなかったことから、厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」（主任研究者：久繁哲徳 徳島大学教授）が組織され、国際的な評価に耐えうるPopulation-baseな全国規模の疫学調査が行われている。

今年度、後ろ向きコホート研究による神経芽細胞腫死亡率に関する報告が行われ、非受検者に比べ相対危険度は0.483（95%信頼区間：0.249-0.938）であり、本症スクリーニングの効果が認められることが示唆された<sup>2)</sup>。この結果はこれまでの我々の報告してきた札幌、北海道の疫学調査と同様な結果であり<sup>3, 4)</sup>、HPLCを用いたスクリーニングの評価において、神経芽細胞腫の死亡率低下効果に関する最終結論と考えられる。

今後、この研究班による発生率の変化の検討結果が報告されることになるが、特に1歳以降での患者の発生率の変化が注目される。いずれにしても、1歳以前の患者の発生率は増加していることから、

この中に含まれると考えられる自然退縮する可能性のある神経芽細胞腫の生化学的な鑑別方法の確立と自然退縮例の発見数を減少させる適当なスクリーニング時期の検討が今後の課題となる。

## 5. 文 献

- 1) Hanai J, Takeda T : The addition of dopamine determination of the measurement of acidic catecholamine metabolites in urine screening for neuroblastoma. Screening, 4(2), 91-100, 1995.
- 2) 久繁哲徳: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価、167-174, 厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)、総括研究報告書、1999.
- 3) Nishi M, Miyake H, Hanai J, et al: Mass screening and occurrence of neuroblastoma in Sapporo City, Screening, 2, 99-104, 1993.
- 4) Nishi M, Miyake H, Hanai J, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71, 552-555, 1997.

## Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 1998

Junji Hanai, Yukari Ichikawa, Eri Narita, Masaru Fukushi, Yuji Sato,  
Kozo Fujita, Motoi Nishi<sup>1</sup> and Takeo Takeda<sup>2</sup> Yoshiro Hatae<sup>3</sup> Haruhiko Naito<sup>4</sup>

Neuroblastoma screening has been performed in Sapporo City, targeting different two age groups, age six months (6-MS) since April 1981 and age 14 months (14-MS) since April 1991. Five cases with neuroblastoma in 6-MS and one case in 14-MS were detected in 1998. A total of 55 cases in 6-MS and 15 cases in 14-MS have been detected up to the end of March, 1999. Detection rate is one in 4,864 infants screened in 6-MS and one in 6,231 infants screened in 14-MS. Five cases except one (Case No.54) detected in both screening in 1998 had no poor prognostic factors, such as N-myc amplification, Shimada's classification and so on. Case No.54 has some chromosome abnormalities and low levels of Trk-A expression.

---

1 Department of Public Health, Sapporo Medical University

2 Sapporo South National Hospital

3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital