

## 札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果 (2001年度)

花井潤師 竹下紀子 桶川なをみ 水嶋好清 尾崎恒一  
 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

2001年度に札幌市で行った生後6か月と14か月を対象にした神経芽細胞腫スクリーニング(以下, それぞれ6MS, 14MS)の結果, 6MSでは1例(開始からの合計66例), 14MSでは4例(合計22例)の患児を発見した。全例, 腫瘍摘出手術が行われ, 病理組織学的検査の結果, 臨床病期 , の神経芽細胞腫と確定診断された。スクリーニング開始当初からの発見頻度は, 6MSでは4,663人に1人, 14MSでは5,832人に1人となった。なお, 両スクリーニングで発見された患児5名は, いずれも予後不良因子を有しておらず, 予後良好な神経芽細胞腫であった。

### 1. 緒 言

札幌市では, 1981年4月から, 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を開始した(以下6MS)。その後, 1歳以降に発病する患児の早期発見を目的として, 1991年4月から, 生後1歳2か月の幼児を対象にした2回目のスクリーニングを導入した(以下14MS)。2001年度には, 6MSで新たに1例(症例66), 14MSで4例(症例19から22)の患児を発見したので, スクリーニング結果および発見症例について報告する。

### 2. 対象および方法

対象は, 6MS、14MSともに, 札幌市内在住の全乳幼児である。6MSの検査セットは市内各保健センター

から, 4か月健診の案内の送付時に, 14MSの検査セットは14か月になる直前に当所から郵送した。

検査では既報に従い<sup>1)</sup>、尿中vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA), Dopamine (DA), クレアチニン (CRE)を同時に測定する高速液体クロマトグラフィーシステムを用いた。カットオフ値は, 6MSではVMA 15 µg/mg cre, HVA 26 µg/mg cre, 14MSではVMA 14 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)

2001年4月から2002年3月末までに, 13,474人がスクリーニングを受検した。その後, 24例が再検査となり, 再検査の結果, 17例が引き続き高値を示したため, 医

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 - 2001.3	294,275	83.5%	1,705 (0.6%)	232 (0.08%)	65	1: 4,527
2001.4 - 2002.3	13,474	89.0%	24 (0.2%)	17 (0.13%)	1	1: 13,479
合 計	307,749	86.5%	1,729 (0.4%)	249 (0.09%)	66	1: 4,663

\*1 北海道医療大学 生命基礎科学講座

\*2 南郷医院

\*3 国立札幌病院小児科

\*4 国立札幌病院外科

表2. 生後6か月スクリーニング発見症例の検査結果

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
66. 男	6	17.0	26.3	0.32	16.1	22.4	0.83	16.8	20.3	1.24

(単位: μg/mg cre)

表3. 生後6か月スクリーニング発見症例の腫瘍の性状

症例	手術時 月齢	N-myc 増幅	Trk A 発現	嶋田 分類	原発 部位	腫瘍 重量	組織型*	病期**
66. 男	7	1倍	検査せず	Favorable	後腹膜	5 g	NB	

\*NB: neuroblastoma, \*\*Evans分類

療機関での精密検査となった。さらに、精密検査の結果、1例が尿中VMA,HVA値高値の他、画像診断においても異常所見が認められ、神経芽細胞腫と診断され、腫瘍摘出手術が行われた。スクリーニング開始当初からの発見頻度は4,663人に1人となったが、陽性適中率が17:1と偽陽性が多い結果であった。

### 3-2 生後6か月スクリーニングの発見例(表2, 3)

症例66はVMA, HVA値がカットオフ値をやや超える程度で発見された症例で、精密検査時には、HVA値は3日間で16.4 から23.3 μg/mg creと正常範囲であった。腹部エコー、腹部CT, MRIで右後腹膜に異常陰影を認め、腫瘍摘出手術が行われた。病理組織学的検索の結果、神経芽細胞腫と確定診断され、Evans臨床病期であったが、N-myc増幅などの予後不良

因子は有していなかった。

### 3-4 生後14か月児のスクリーニング(表4)

2001年4月から2002年3月末までに、11,400人がスクリーニングを受検し、24例が再検査となった。再検査の結果、13例が精密検査となったが、そのうち4例において、尿中VMA,HVA高値や腹部エコー等で異常所見が認められ、神経芽細胞腫と診断された。14MS発見例は合計22例となり、発見頻度は5,832人に1人となった。

### 3-5 生後14か月児のスクリーニングの発見例(表5, 6)

症例19, 20はスクリーニング、精査を通じて、VMA値が高値を示したが、6MS時には、VMA, HVA値ともに、カットオフ値をやや下回る(症例19)か、ぎりぎりの

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 - 2001.3	116,905	72.5%	488 (0.4%)	82 (0.07%)	18	1: 6,495
2001.4 - 2002.3	11,400	75.6%	24 (0.2%)	13 (0.11%)	4	1:2,850
合 計	128,305	72.8%	512 (0.4%)	95 (0.07%)	22	1: 5,832

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
19. 男	14	24.8	24.9	1.95	26.2	26.8	1.51	25.7	23.5	1.72	14.1	21.7
20. 女	14	30.2	24.8	1.38	39.2	34.6	1.51	39.2	30.4	3.21	15.0	19.5
21. 女	14	19.1	39.9	0.05	18.0	33.9	0.08	19.2	37.0	1.43	9.0	19.0
22. 女	16	16.2	21.9	0	30.9	77.5	3.56	34.9	96.1	19.5	8.2	15.3

(単位: μg/mg cre)

\*1 Graduate School of Nursing and Social Services, Health Sciences University of Hokkaido

\*2 Sapporo South National Hospital

\*3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

\*4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital

表6. 生後14か月スクリーニング発見症例の腫瘍の性状

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**
19. 男	15	1倍	中-高発現	Favorable	11.3 g	後腹膜	NB	
20. 女	15	1倍	検査せず	Favorable	27.4 g	後腹膜	NB	
21. 女	15	1倍	高発現	Favorable	39 g	左副腎	NB	
22. 女	17	1倍	検査せず	Favorable	28 g	左副腎	NB	

\*NB: neuroblastoma, \*\*Evans分類

値(症例20)を示した症例であった。

また、症例22は初回検査で、VMA値がカットオフ値をやや上回ったため、再検査となった。その後、2か月経過したのちに行われた再検査では、VMA値の他、HVA, dopamine値がカットオフ値の3倍程度に上昇していた(図)。

14MS発見例はいずれも、腹部エコー、腹部CT、腹部MRIで異常陰影が認められ、腫瘍摘出手術となった。腫瘍はいずれも完全摘出され、病理組織学的検査の結果、神経芽細胞腫と確定診断された。また、腫瘍はいずれも予後不良因子を有していなかった。

#### 4. 考察

2001年度のスクリーニング結果で、いくつかの特徴的な事柄が認められた。一つは、6MSの陽性適中率が17:1と、ここ10年間で最低であり、通常の適中率(3:1~5:1)と比べて、極めて低い適中率(高い偽陽性率)であったことである。統計上のばらつきと考えることができるが、逆に、14MSが通常より、発見頻度が高いこと(2,850人に1人)を考えると、スクリーニングの時点での腫瘍の大きさや尿中VMA, HVA値のばらつきの程度により、1歳前後に発病する神経芽細胞腫は、6MSまたは14MSのどちらかで捕捉されていると考えることができる。すなわち、14MSで発見されたうちの2例は6MSで、カットオフ値ぎりぎり正常判定されており、これらの例が尿中VMA, HVA値の変動により、腫瘍があったにもかかわらず、6MSの時点では値が正常であったと考えられ、14MSの結果、腫瘍を発見できたものと考え

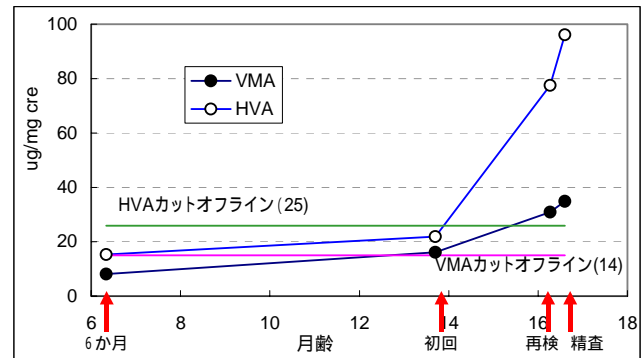


図. 14MSでVMA, HVA値が急上昇した症例

る。

二つ目には、14MSで発見された症例22の初回検査から精密検査の間で、特に、HVA, dopamine値の急な上昇が見られたことである。この例は、14MSの初回検査では、VMA値だけがカットオフ値をやや超える程度で再検査となったが、保護者の都合により、再検査の提出が遅れた結果、2か月後での再検査で高値を計測したものであった。この間、腫瘍の急激な増大があったと思われる、VMAに比べてHVA値が高値であることや、急激に値が上昇するパターンであったことなどから、1歳以降に発病する予後不良な神経芽細胞腫が予想されたが、実際には、腫瘍の生物学的性状は予後良好なものであり、VMA, HVA値からだけでは、予後の推測が困難であったものと考えられる。しかしながら、予後不良な神経芽細胞腫への変化が段階的に行われるのか、または、ある段階で急激な変化を伴って起こるのかは不明であり、神経芽細胞腫のnatural historyを考える上で、示唆に富む症例と考える。

\*1 Graduate School of Nursing and Social Services, Health Sciences University of Hokkaido

\*2 Sapporo South National Hospital

\*3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

\*4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital

## 文 献

- 1) 花井潤師, 竹下紀子, 桶川なをみ, 他: 札幌市における新しい神経芽細胞腫スクリーニングデータ処

理システムと1999年度スクリーニング結果, 札幌市  
衛研年報, 27, 27-31, 2000

## Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 2001

Junji Hanai, Noriko Takeshita, Nawomi Okegawa, Yoshikiyo Mizushima, Tsuneichi Ozaki,  
Kozo Fujita, Motoi Nishi<sup>1</sup>, Takeo Takeda<sup>2</sup>, Yoshio Hatae<sup>3</sup> and Haruhiko Naito<sup>4</sup>

In Sapporo City, neuroblastoma screening has been performed, targeting age six months (6 MS) since 1981 and 14 months (14MS) since 1991. A total of 13,474 infants were screened in the 6MS. Of these, 13 cases were received medical examination at the Sapporo National Hospital. Consequently, one case was detected having tumor in the retroperitoneum using diagnostic imaging as abdominal CT, echogram and MRI. The tumor was removed by surgical operation, and was determined as neuroblastoma histopathologically.

A total of 11,400 infants were screened in the 14MS. Of these, four neuroblastoma cases were detected, while all the cases had been decided to be negative in the 6 MS. They were operated surgically and diagnosed as neuroblastoma histopathologically.

The overall detection rate of neuroblastoma was estimated one in 4,663 for 6MS and 1 in 5,832 for 14MS. None of the tumor detected in both screening had such poor prognostic factors, as N-myc amplification and chromosome abnormality.

---

\*1 Graduate School of Nursing and Social Services, Health Sciences University of Hokkaido

\*2 Sapporo South National Hospital

\*3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

\*4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital