

札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果 (2002年度)

花井 潤師 阿部 敦子 成田 慶 水嶋 好清 尾崎 恒一
藤田 晃三 西 基^{*1} 武田 武夫^{*2} 畑江 芳郎^{*3} 内藤 春彦^{*4}

要 旨

札幌市で実施している神経芽細胞腫スクリーニングにおいて, 2002年度には, 生後6か月を対象にしたスクリーニングで5人(総発見例数71例), 生後1歳2か月児のスクリーニングで4人(総発見例数26例)の神経芽細胞腫患児を発見した。発見頻度は, それぞれ, 4,528人に1人と5,382人に1人になった。

1. 緒 言

札幌市では, 生後6か月の乳児と生後1歳2か月の幼児を対象にした神経芽細胞腫マススクリーニング(以下, それぞれ 6MS, 14MS)を実施している。2002年度には, 6MSでは5人(症例67~71), 14MSでは4人(症例23~26)の患者を新たに発見したので, 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, 札幌市に在住するすべての乳幼児で, 6MSのための検査セットは, 各保健センターから生後4か月健康診査の案内とともに送付し, 14MS用の検査セットは, 生後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¹⁾, 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)

2002年度には, 13,728人がスクリーニングを受検し, 再検査を経て, 11人が精密検査となった。さらに, 精密検査の結果, 5例が神経芽細胞腫と診断された。発見例は, 合計で71人となり, 発見頻度は4,528人に1人となった。

3-2 生後6か月スクリーニングの発見例(表2, 3)

発見例5例のうち, 症例71を除いて, 初回検査では, 尿中VMA値だけがカットオフ値を越えていた。その後, 再検査でも同様に高値を示したため精密検査となったが, 精密検査時においても, 症例69のHVA値は正常値であった。症例71は初回検査時において, VMA値

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 - 2002.3	307,749	86.5%	1,729 (0.4%)	249 (0.09%)	66	1: 4,663
2002.4 - 2003.3	13,728	88.4%	28 (0.2%)	11 (0.08%)	5	1: 2,746
合 計	321,477	86.7%	1,757 (0.4%)	260 (0.09%)	71	1: 4,528

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
67. 男	6	19.8	24.7	0.46	22.6	26.4	1.04	20.9	26.3	1.51
68. 男	7	16.0	24.0	0	25.5	31.4	0	21.8	27.1	1.36
69. 男	6	19.7	19.7	0	22.5	19.4	0	22.2	20.8	1.77
70. 男	8	23.1	23.4	0.06	24.9	25.6	0.47	29.5	28.2	1.04
71. 男	6	45.5	41.5	0.25	検査せず			41.4	39.8	1.51

(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	なし	検査せず	Favorable	右副腎	8 g	NB	
68. 男	9	なし	検査せず	Favorable	胸部	3.7 g	NB	
69. 男	8	検査せず	検査せず	Favorable	胸部	3.8 g	NB	
70. 男	10	なし	高	Favorable	左副腎	18.4 g	NB	
71. 男	7	なし	高	Favorable	後腹膜	12 g	NB	

*NB: neuroblastoma、**Evans分類

がカットオフ値の3倍以上であったことから、再採尿を行わずに、直接、精密検査となった。

いずれの症例も精密検査時において、腹部エコー、胸・腹部CTなどの画像診断において、腫瘍が認められ、全例、摘出手術となった。病理組織学的検索の結果、いずれも、神経芽細胞腫と確定診断されたが、腫瘍の生物学的性状については、いずれも予後不良因子を有しておらず、Evans分類による臨床病期は または期の早期例であった。

3-4 生後14か月児のスクリーニング(表4)

2002年度には、11,639人が14MSを受検し、16人が再検査となり、そのうち、10人が精密検査となった。さらに、精密検査の結果、4例が神経芽細胞腫と診断されたが、発見例は、合計26例となり、発見頻度は5,382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)

発見例4例は、いずれも初回検査で、VMA, HVA値がカットオフ値を越える高値を示していたが、このうち、症例23, 26はVMA, HVAともに、カットオフ値の3倍以上の高値であったため、再採尿を行わず、直接精査

となった。これらの症例の6MSでの結果はいずれも陰性であったが、症例26のHVA値はカットオフ値をやや超える程度の値であった。また、症例25は、初回検査ではVMA, HVAともにカットオフ値を越えていたものの、再検査、精密検査の間に、両方の値は徐々に低下し、精査時にはほぼ正常化した。

精密検査時において、症例24は右頸部リンパ節を触知し、鎖骨上に腫瘍の一部を触知できた。さらに、胸部CTにおいて、異常陰影を認め、神経芽細胞腫と診断された。その他の3例は腹部エコー、腹部CTなどの画像診断において、異常腫瘍を認め、神経芽細胞腫と診断された。4例はいずれも、腫瘍摘出手術が施行され、病理組織診断の結果、症例24は神経節芽細胞腫、その他は神経芽細胞腫と確定診断された。

腫瘍の生物学的検査では、症例24でTrkA発現が低発現だったことを除いて、いずれの腫瘍も予後不良因子を有していなかった。

4. 考 察

2002年度には、6MS, 14MSあわせて、9例の患児が発見され、単年度で考えると、発見頻度はいずれも約

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	128,305	72.8%	512 (0.4%)	95 (0.07%)	22	1: 5,832
2002.4 – 2003.3	11,639	76.5%	16 (0.1%)	10 (0.09%)	4	1:2,910
合 計	139,944	73.1%	528 (0.4%)	105 (0.08%)	26	1: 5,382

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
23. 女	14	43.9	83.6	1.05	検査せず			52.5	87.2	1.43	10.2	17.8
24. 女	14	28.8	36.3	1.51	21.8	27.0	1.36	19.1	26.6	1.77	12.7	21.4
25. 女	13	23.7	28.0	1.79	16.3	21.7	1.15	14.3	20.8	1.19	10.8	19.5
26. 女	14	45.4	88.4	2.58	検査せず			37.5	91.7	2.45	12.4	24.8

(単位: µg/mg cre)

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	原発 部位	腫瘍 重量	組織型*	病期**
23. 女	15	なし	高	Favorable	後腹膜	29.4 g	NB	
24. 女	15	なし	低	Favorable	胸部	部分摘出	GNB	
25. 女	15	なし	高	Favorable	後腹膜	5.6 g	NB	
26. 女	17	なし	高	Favorable	後腹膜	14.2 g	NB	

*NB: neuroblastoma, GNB: ganglioneuroblastoma, **Evans分類

3,000人に1人と高頻度となっていた。このことは統計上のばらつきの可能性もあるものの、6MS発見例中に、一般的に予後良好な胸部原発例が2例いたことや、14MS発見例のうち、症例25のように、精密検査までの過程で尿中VMA、HVA値が正常化し、自然退縮傾向を示した例があったことなどが要因の一つと推測された。

2003年になって、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性の評価に関して、厚生労働省により、「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」が設置され、日本における6MSの評価と、神経芽細胞腫マススクリーニング検査の今後のあり方について検討された。その結果、6MSでは死亡率減少効果があるとする確定的な証拠を示すことができない一方、MS発

見例に対する過剰診療と不利益が存在する状況を勘案すると、現在の6MSをこのまま継続することは困難であり、一定の条件の下、いったん休止することが適切である、と結論づけられた。これを受けて、厚生労働省母子保健課長名で平成15年度から、6MSを休止する旨の通知が出された²⁾。

今回の通知により、6MSは全国レベルのマススクリーニングとして存続できなくなるが、このような事業はいったん休止されると、検査を行う人員の確保や測定機器の保守が困難になるなど人的、物的損害とともに、数年後には、6MS導入以前のように、予後不良な神経芽細胞腫患者の発生増加が予測され、事業休止の影響は計り知れないものと考えられる。

少なくとも、6MSによる死亡率減少効果が確認され

ている論文³⁾が存在する点や,6MSの問題点である過剰診断についても,スクリーニング時期を変更することで改善が期待できるなど,神経芽細胞腫マススクリーニング自体が否定されるべきものではなく,システムに改良すべき点があるものと考えられる。

当所では,現在,6MSと14MSの有効性と問題点について再度検証を行い,札幌市の神経芽細胞腫マススクリーニング事業として,どのようなシステムが最も効果的であるか検討を行い,2004年度からの新たな事業開始に向けて準備を進めている。いくつかの自治体においても,実施年齢を変更して,神経芽細胞腫マス・スクリーニングを継続して実施していこうとする動きがあるが,そうした自治体や検査センターが中心となって,早急に研究班を立ち上げて実施システムの検討を開始

すべきと考える。

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
- 2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知:神経芽細胞腫検査事業の実施について,雇児母発第0814001号,平成15年8月14日
- 3) 久繁哲徳,林邦彦,三笠洋明:神経芽細胞腫スクリーニングの評価,厚生科学研究費補助金,子ども家庭総合研究事業,平成10~12年度総合研究報告書,平成13年3月

Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 2002

Junji Hanai, Atsuko Abe, Kei Narita, Yoshikiyo Mizushima, Tsuneichi Ozaki,
Kozo Fujita, Motoi Nishi^{*1}, Takeo Takeda^{*2}, Yoshio Hatae^{*3} and Haruhiko Naito^{*4}

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 13,728 infants were screened in the 6MS. Of 11 cases received medical examination at the Sapporo National Hospital, five cases were diagnosed as having neuroblastoma using diagnostic imagings as abdominal CT, echogram, MRI and so on. All cases were operated surgically, and all tumors were determined as neuroblastoma histopathologically. Of 11,639 infants screened in the 14MS, four neuroblastoma cases were detected, while all cases had been decided to be negative in the 6 MS. The tumors were removed surgically and diagnosed as neuroblastoma histopathologically except one case (ganglioneuroblastoma).

A total of 71 cases in the 6MS and 26 cases in the 14 MS were detected. The overall detection rate of neuroblastoma was estimated one in 4,528 for 6MS and one in 5,382 for 14MS.

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

2 Nango Hospital

3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital