

札幌市における1歳2か月児の神経芽細胞腫スクリーニング結果

花井潤師 太田 優 田上泰子 阿部敦子 杉町安紀
福士勝 矢野公一 西 基*¹ 飯塚 進*² 内藤春彦*³

要 旨

札幌市で行っている神経芽細胞腫スクリーニングは、平成16年4月から、生後1歳2か月児を対象にしたスクリーニング(以下14MS)に一本化されたが、平成20年3月末までに、新たに5例の患児を発見した。14MS発見例の合計は33例となり、発見頻度は5,269人に1例であった。発見患児5例はいずれも初回検査のVMA、HVA値がともにカットオフ値を超えていたが、ISNS病期分類は3期の1例を除き、いずれも1期の早期症例であった。また、予後因子の検索では、5例はいずれも嶋田分類ではFavorableと判定され、MYCN増幅は認められなかった。

1. 緒 言

札幌市では、平成16年4月から、生後6か月の乳児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニング(以下、「6MS」という。)は休止とし、2回目のスクリーニングとして行っていた生後1歳2か月児を対象にしたスクリーニング(以下、「14MS」という。)に一本化して実施してきた¹⁾。

その後、厚生労働科学研究費(家庭総合研究事業)「登録症例に基づく神経芽細胞腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」(主任研究者: 広島大学小児外科 檜山英三教授、以下、「檜山班」という。)の研究班が組織され、そのテーマのひとつとして、「前向き介入研究」が実施されることになり、当所もスクリーニング実施施設として研究協力することとなった²⁾。

札幌市では、この研究班に参加することを前提に、厚労省研究班の檜山教授および札幌市のコンサルタント医らと交え、14MSの再評価およびスクリーニング時期の変更に関して検討会を行なった結果、対象年齢を1歳6か月に変更して、札幌市の1歳6か月健診制度を利用して事業を継続することは、市民

にメリットがあると考えられるとの結論に至り、平成18年4月から、1歳6か月児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニング(以下、「18MS」という。)を開始した。

ここでは、前回の報告³⁾以降に発見した患児5例(症例29-33)の特徴を述べるとともに、札幌市の14MSの結果を総括する。

2. 対象および方法

対象は、札幌市に在住する生後1歳2か月になるすべての幼児で、14MS検査セットは、生後13か月時の住民基本台帳の住所等を元に衛生研究所から郵送した。なお、検査セットの配布は、平成19年3月末までであったが、検査の申し込みがその後も断続的であったため、集計は平成20年3月末までとした。

検査では、既報に従い⁴⁾、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VMA 14 µg/mg cre、HVA 25 µg/mg creに設定した。

*1 北海道医療大学 生命基礎科学講座

*2 前北海道がんセンター小児科

*3 前北海道がんセンター外科

3. 結 果

3-1 生後14か月児のスクリーニング結果（表1）

平成17年度以降、平成20年3月末までに、11,215人が14MSを受検し、8例が医療機関での精密検査となり、5例が神経芽細胞腫と診断された。14MS発見例の合計は33例となり、発見頻度は5,269人に1例であった。

3-2 生後14か月児のスクリーニングの発見例（表2, 3）

平成17年度以降の14MS発見例5例（症例29～症例33）はいずれも初回検査のVMA、HVA値がともにカットオフ値を超えていたため、再検査、精密検査とな

った。

症例29は、正中後腹膜原発の神経芽細胞腫で、腫瘍が周囲血管を巻き込んでいたため、部分摘出にとどまり、化学療法が施された。ISNS病期分類は3期であった。

症例30から症例33の原発腫瘍は限局しており、外科的手術により全摘された。いずれも、ISNS病期分類1期の神経芽細胞腫と確定診断された。

5症例はいずれも、嶋田分類ではFavorableと判定され、予後不良因子のMYCN増幅は認められなかった。

表1. 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 – 2005.3	162,675	73.3%	610 (0.4%)	114 (0.07%)	28	1: 5,810
2005.4 – 2006.3	11,215	74.5%	23 (0.2%)	10 (0.09%)	5	1: 2,243
合 計	173,890	73.6%	633 (0.4%)	124 (0.07%)	33	1: 5,269

表2. 生後14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
29. 女	14	40.0	61.4	2.59	36.1	52.1	-	41.7	57.7	2.58
30. 女	13	14.5	37.5	2.46	14.0	33.5	-	10.8	34.7	2.68
31. 男	15	27.7	29.9	0.98	27.5	31.8	-	28.8	31.2	2.90
32. 女	13	21.4	34.3	1.58	19.8	31.4	-	12.2	25.2	2.25
33. 男	14	20.4	45.5	2.12	20.3	45.5	-	12.1	26.9	2.03

(単位: µg/mg cre)

表3. 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	MYCN 増幅	嶋田 分類	原発 部位	腫瘍 重量	組織型*	病期**
29. 女	16	なし	favorable	後腹膜	部分摘出	NB	3
30. 女	16	なし	favorable	右副腎	18 g	NB	1
31. 男	16	なし	favorable	左副腎	18 g	NB	1
32. 女	16	なし	favorable	右副腎	5.2 g	NB	1
33. 男	15	なし	favorable	右副腎	9.9 g	NB	1

*NB: neuroblastoma, **ISNS分類

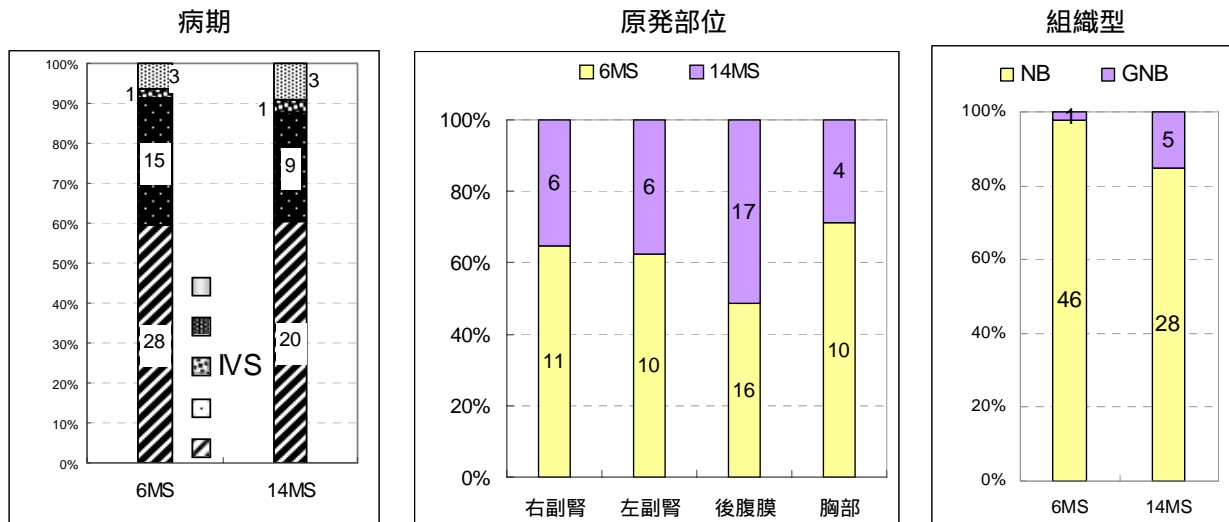


図1. スクリーニング発見例の比較

3-3 6MSと14MS発見例の腫瘍の生物学的性状の比較

6MS発見症例(47例)と14MS発見症例(33例)について腫瘍の生物学的性状を比較を行った。

エバンスの病期分類の比較では、6MS, 14MSともに、早期の早期例が全体の約90%であった(図1)。原発部位については、後腹膜発生の頻度が他部位に比べ、14MS症例のほうが割合が高い傾向が認められた。組織分類については、14MS症例のほうが神経節芽細胞腫(GNB)の割合が高くなっていった。

検査結果の得られた予後因子の比較では、TrkAの発現において、予後不良な低発現の比率が6MSが高い傾向であったが、MYCN増幅や嶋田分類では、6MS

と14MS症例での差は認められなかった(図2)。

4. 考察

1991年に開始した14MSは、6MSで陰性と判定された児が、2歳前後で予後不良な神経芽細胞腫を発病し、その予後が極めて悪いことから、それら2歳前後に発病する症例を早期に発見、治療に結びつけることが目的であった。

14MSの発見症例は合計33例で、発見頻度は5,269人に1例であったが、6MSの発見頻度4,372人に1人に比べると低いものの、6MSを受検した後の2回目のスクリーニングであることを考えると高頻度であった。

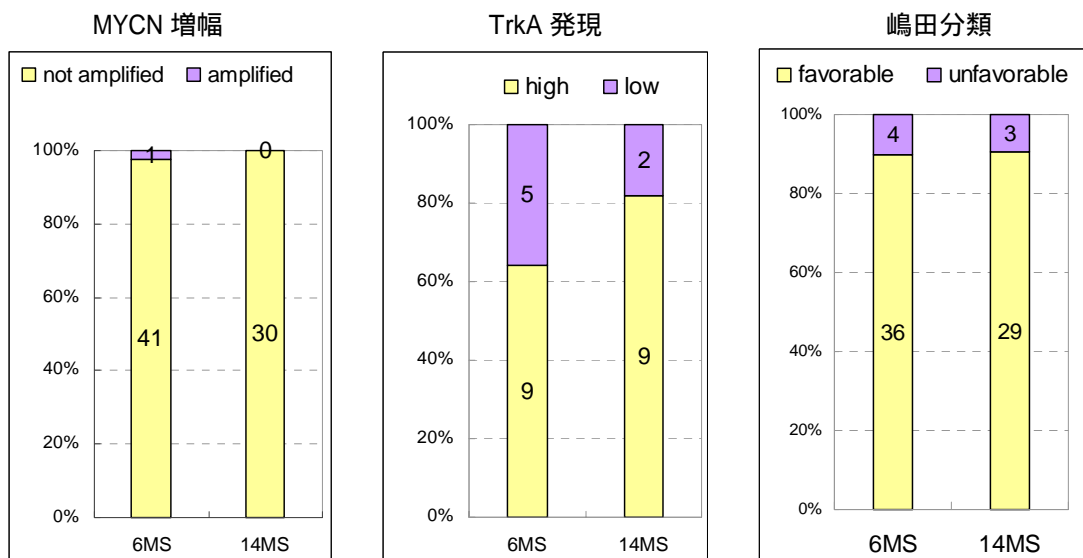


図2. スクリーニング発見例腫瘍の予後因子の比較

6MS休止を決定した厚生労働省検討会の報告書⁵⁾では、6MS発見症例において、いわゆる自然退縮する可能性が考えられる腫瘍への過剰診療が指摘されたが、14MSにおいても、6MSと変わらず高頻度に患者が発見されることは、14MS発見例の一部に、本来、自然退縮する可能性のある腫瘍が内在していたものと考えられる。

このことは、発見腫瘍の生物学的性状の比較において、6MSと14MS発見例が極めて類似していたことから、14MSにあっても、予後良好な腫瘍の存在の可能性が示唆されるものであった。

これに対して、疫学的な検証においては、14MS受検群については2歳前後の患者の発生が認められないことや、14MS受検群と未受検群からの発病例の発生率のリスク比が0.217(95%信頼区間：0.052-0.907)となり、14MS受検群で有意に低いことが確認されていること¹⁾など、6MSの評価と同様、14MSにおいてもメリットとデメリットの両方の側面を有していることが確認された。

18MSへの移行に伴い、17年間実施していた14MSは終了となったが、1歳以降の神経芽細胞腫スクリーニングの最適な時期を検討する上で、きわめて有用な成果を挙げたものとする。

なお、18MSを実施していくにあたり、平成20年に発足した札幌市衛生研究所倫理審査委員会において、疫学的研究内容について審査を申請し承認さ

れた。

今後、他自治体等で行っている18MSの成果とともに、神経芽細胞腫スクリーニングの有用性を検討していきたいと考える。

文 献

- 1) 花井潤師，藤田晃三，田中稔泰，他：札幌市における生後1歳2カ月の神経芽腫マス・スクリーニングの有効性．小児がん，41(4)，828-833，2004．
- 2) 檜山英三：厚生労働省科学研究費（子ども家庭総合研究事業）「登録症例に基づく神経芽細胞腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」．平成16年度報告書
- 3) 花井潤師、阿部敦子、田上泰子、他：札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果(2004年度)．札幌市衛生研究所報，32，40-44，2005．
- 4) 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．
- 5) 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．