

札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果 (1996年度)

花井潤師 野村由加利 日野口祐季 福士 勝
小田浩道 藤田晃三 西 基¹ 武田武夫²

要 旨

札幌市内在住の全乳幼児を対象にした生後6カ月および1歳2カ月(14カ月)の神経芽細胞腫スクリーニングの結果, 1996年度には新たに, 6カ月スクリーニングで3人, 14カ月スクリーニングで3人の患児を発見し治療が行われた。14カ月スクリーニングで発見した患児はいずれも6カ月スクリーニングは陰性で尿中vanillylmandelic acid, homovanillic acidはいずれも平均値付近であったことから, 2回目のスクリーニングにより神経芽細胞腫の発病を未然に防止できた例と考える。

1. 緒 言

札幌市では, 1981年4月から市内在住の生後6カ月の乳児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングを開始し, その後, 6カ月スクリーニング陰性群からの発病を未然に防止するため, 1991年4月からは1歳2カ月(以下14カ月)の全幼児を対象にした2回目のスクリーニングを開始した。1996年度(平成8年度)には, 新たに, 6カ月スクリーニングおよび14カ月スクリーニングでそれぞれ3例の神経芽細胞腫患児を発見したので, 以下に1996年度のスクリーニング結果を報告する。

2. 対象および方法

対象は札幌市在住の全乳幼児で, 6カ月スクリ

ーニングの検査セットは保健センターから生後4カ月健康診査の案内と一緒に, また, 14カ月スクリーニングの検査セットは14カ月になる直前に衛生研究所から郵送した。検査では両スクリーニングともに, 尿中 vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA), dopamine (DA) を測定し¹⁾, カットオフ値は, 6カ月スクリーニングではVMA 15 µg/mg cre, HVA 26 µg/mg cre, 14カ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カ月児のスクリーニング

表1 生後6ヵ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 |
|---------------|---------|-------|--------------|-------------|-----|
| 1981.4-1996.3 | 225,542 | 82.4% | 1,435 (0.6%) | 149 (0.07%) | 45 |
| 1996.4-1997.3 | 13,990 | 84.6% | 34 (0.2%) | 13 (0.09%) | 3 |
| 合 計 | 239,532 | 82.6% | 1,469 (0.6%) | 162 (0.07%) | 48 |

1 札幌医科大学 公衆衛生学教室

2 国立療養所札幌南病院

表2 生後6ヵ月スクリーニング発見症例

| 症例 | 受検時 月齢 | 初回検査 | | | 再検査 | | | 精密検査 | | | 手術時 月齢 | 腫瘍 重量 | 原発 部位 | 病期 |
|-------|-----------|------|------|------|------|------|----|------|------|------|-----------|----------|----------|----|
| | | VMA | HVA | DA | VMA | HVA | DA | VMA | HVA | DA | | | | |
| 46. 女 | 6 | 45.9 | 47.4 | 0.0 | 検査せず | | | 52.5 | 53.4 | 1.84 | 7 | 33g | 左副腎 | |
| 47. 女 | 6 | 38.1 | 38.2 | 1.16 | 33.5 | 40.8 | 0 | 42.8 | 51.4 | 5.67 | 7 | 30g | 胸部 | |
| 48. 女 | 7 | 54.4 | 61.6 | 0.0 | 検査せず | | | 62.6 | 54.3 | 2.1 | 8 | 25g | 骨盤腔 | |

(VMA, HVA, DA: µg/mg cre)

1996年4月から1997年3月までに13,990人が受検し、再検査を経て13人が精密検査となった。このうち3例が神経芽細胞腫と診断され、全例腫瘍摘出手術が行われた。生後6ヵ月スクリーニングの発見患児は合計で48例となり、発見頻度は4,990人に1人となった(表1)。

3-2 生後6ヵ月スクリーニングの発見例

1996年度に新たに発見した症例(症例46~48)はいずれも尿中VMA、HVA値が患者群の中でも高値であり、特に、症例46と48は初回検査での尿中VMA値がカットオフ値の3倍を越えていたために、再検査を行わず精査となった。その後、精査時の蓄尿でも同じ排泄パターンを示したが、症例47の尿中DAも高値を示した。

腫瘍摘除術の結果、症例47は原発腫瘍を亜全摘出できたが、左副腎原発の症例46および骨盤腔原発の症例48は部分摘出であった。組織学的検索の結果、3例とも病期 期の神経芽細胞腫と確定診断された。また、3例ともN-mycの増幅は認められなかったが、嶋田分類において、症例46はunfavorable histologyであった。

3-3 生後14ヵ月児のスクリーニング

1996年度は12,321人がスクリーニングを受検し、9例が精密検査となったが、このうち3例が神経芽細胞腫と診断され腫瘍摘出術が施行された。14ヵ月スクリーニングの発見患児は合計で12例となり、発見頻度は5,802人に1人となった(表3)。

3-4 生後14ヵ月児のスクリーニングの発見例

表3 後14ヵ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 |
|---------------|--------|-------|------------|------------|-----|
| 1991.4-1996.3 | 57,306 | 69.2% | 240 (0.4%) | 34 (0.06%) | 9 |
| 1996.4-1997.3 | 12,321 | 78.0% | 46 (0.4%) | 9 (0.07%) | 3 |
| 合 計 | 69,627 | 70.7% | 286 (0.4%) | 43 (0.06%) | 12 |

表4 生後14ヵ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ヵ月スクリーニング | |
|-------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|
| | | VMA | HVA | DA | VMA | HVA | DA | VMA | HVA | DA | VMA | HVA |
| 10. 女 | 14 | 54.5 | 44.4 | 1.10 | 検査せず | | | 51.0 | 53.4 | 1.84 | 8.5 | 13.9 |
| 11. 男 | 14 | 18.6 | 22.3 | 0.0 | 18.3 | 19.1 | 0.27 | 17.1 | 21.7 | 0.85 | 7.5 | 17.0 |
| 12. 女 | 14 | 17.3 | 23.1 | 1.59 | 19.5 | 29.9 | 0.08 | 19.7 | 32.8 | 2.05 | 9.4 | 19.1 |

(VMA, HVA, DA: µg/mg cre)

新たに発見された3症例（症例10～12）のうち、症例10は、初回検査のVMA値がカットオフ値の3倍を越えていたため、再検査せずに精査となった。他の2例は尿中VMAまたはHVA値が高値を示し精査となった(表4)。また、いずれの例も6カ月スクリーニングを受検しており、尿中VMA, HVA値はいずれも平均値程度で正常であった。

3症例のうち2例は後腹膜原発とともに原発腫瘍は部分摘出され、他の1例の胸部原発腫瘍は完全摘除された(表5)。また、病理組織学的検索の結果、3例とも花冠形成型神経芽細胞腫と確定診断された。予後因子の検索では、いずれもN-mycの増幅は認められなかったが、嶋田分類において、症例10はunfavorable histologyであった。

4. 考 察

これまで、本症スクリーニングの評価に関して、マス・スクリーニングの導入により、1歳未満の患者数の著大な増加に対して、1歳以降の症例数が減少していないのではないかと^{2,3,4)}。マス・スクリーニングで発見される1歳未満の患者は予後良好なものが多く、不要な治療が行われているのではないかと^{5,6)}。など、スクリーニングの有効性に疑問を唱えている研究がある。一方、スクリーニングの開始後、1歳以降の症例数が減少したと報告して

表5 生後14ヵ月発見症例の臨床所見

| 症例 | 手術時 月齢 | 腫瘍 重量 | 原発 部位 | 組織型* | 病期 |
|-------|-----------|----------|----------|------|----|
| 10. 男 | 15 | 39.9g | 後腹膜 | NB | |
| 11. 男 | 16 | 4.5 g | 胸部 | NB | |
| 12. 女 | 17 | 6.0 g | 後腹膜 | NB | |

*NB: neuroblastoma

いる地域もあり^{7,8)}、本症スクリーニングの有効性に関して、全国レベルでの再評価の必要性が指摘されている。

生後6カ月の乳児を対象にした本症スクリーニングは、1984年から厚生省の補助事業となり全国実施となったが、その後、1989年からは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた定量検査がスクリーニングの標準法として、全国的に実施されるようになった。このため、HPLC導入前後での発見頻度には明らかな違いがあり⁹⁾、今後、スクリーニングを評価するに当たっては、現在行われているHPLCスクリーニングの導入以降のデータを元に疫学的に評価する必要がある。

現在、札幌市以外に1歳以降のスクリーニングを実施している施設は4カ所、その他3カ所は数年の試行後現在中断している(表6)。実施時期は札幌市を除いてすべて1歳6カ月である。

表6 1歳以降の神経芽細胞腫スクリーニング結果

| 自治体 | 実施期間 | 受検者数* | 発見例 | 6カ月スクリーニング結果 | 発見頻度 | 現況 | 文献 |
|--------|----------------|-----------------|-----|--------------|----------|-------|----|
| 札幌市 | 1991.4～ | 69,627 (1997.3) | 12 | 陰性10, 未受検2 | 1/5,802 | 試行継続中 | - |
| 宮城県 | 1992.5～ | 31,491 (1995.3) | 3 | 陰性3 | 1/10,473 | 公的实施中 | 10 |
| 埼玉県 | 1991.11-1994.3 | 17,391 | 0 | 0 | - | 中断 | 2 |
| 東京都の一部 | 1992.4～ | 3,505 (1996.3) | 0 | 0 | - | 試行継続中 | 11 |
| 横浜市の一部 | 1991.10-1996.9 | 12,919 | 0 | 0 | - | 中断 | 12 |
| 新潟市 | 1992.9-1993.2 | 1,428 | 0 | 0 | - | 中断 | 13 |
| 京都府 | 1991.7～ | 25,211 (1996.5) | 3 | 陰性1, 未受検2 | 1/8,404 | 試行継続中 | 14 |
| 香川県 | 1992.4～ | 2,703 (1997.3) | 1 | 陰性1 | 1/2,703 | 試行継続中 | 15 |
| 合計 | - | 164,275 | 19 | 陰性15, 未受検4 | 1/8,646 | - | |

* ()内集計年月

1歳以降のスクリーニングでは、6カ月スクリーニングは陰性で、予後不良な進行例として1歳以降に発病してくる患者を早期に発見し、治療を行うことが目的である。これまで実施してきた結果を集計すると、発見頻度は8,646人に1人と、当初予想された25,000～30,000人に1人と比べ3倍程度高頻度である。このことから、6カ月スクリーニングと同様に1歳以降のスクリーニングで発見される腫瘍の一部に自然退縮する神経芽細胞腫が存在する可能性が示唆されるが、一方で、症例10と同様に予後不良因子を有する腫瘍も発見されている²⁾。今後の症例の蓄積と疫学的な調査により、1歳以降のスクリーニングの有効性が明らかになると考える。

5. 文 献

- 1) Hanai J, Takeda T : Screening, 4(2), 91-100, 1995.
- 2) Bessho F, et al: J Pediatr, 119, 237-241, 1991.
- 3) Yamamoto K, et al: J Clin Oncol, 13, 2033-2038,

1995.

- 4) Woods WG, et al: Lancet, 348, 1682-1687, 1996.
- 5) 西平浩一他：小児がん，33(3), 379, 1996.
- 6) 花田良一他：小児がん，33(3), 380, 1996.
- 7) Asami T, et al: Acta Paediatr, 84, 1173-1176, 1995.
- 8) Nishi M, et al: Int J Cancer, 71, 552-555, 1997.
- 9) 花井潤師他：日本マス・スクリーニング学会誌, 5(1), 29-34, 1995.
- 10) 林富他：小児がん, 33(2), 216-219, 1996.
- 11) 越永従道他：東京都予防医学協会年報, 26, 186-192, 1997.
- 12) 木下洋子：私信
- 13) 小田辺なお子他：日本マス・スクリーニング学会誌, 3(2), 45-46, 1993.
- 14) 木原明生他：日本がん検診・診断学会誌, 4(1), 51, 1996.
- 15) 好井信子他：香川県衛生研究所報, 20～24, 1992～1997.

Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 1996

Junji Hanai, Yukari Nomura, Yuki Hinoguchi, Masaru Fukushi, Hiromichi Oda,
Kozo Fujita, Motoi Nishi¹ and Takeo Takeda²

In Sapporo, mass screening for neuroblastoma has been performed in two different age groups, 6-month-old and 14-month-old infants. In 1996, we detected 3 cases with neuroblastoma in each of both screenings. All cases detected in 14-month-old screening had resulted negative in 6-month-old screening, in which their urinary VMA and HVA levels had been almost average. This suggests that the second screening would be effective in detecting a patient who may develop an advanced neuroblastoma. However, some cases with spontaneously regressing neuroblastoma seem to be involved, considering its high incidence as 1 in 5,802 14-month-old infants screened.

¹ Department of Public Health, Sapporo Medical College

² Sapporo Minami National Hospital