

## 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)

花井潤師 阿部敦子 田上泰子 桶川なをみ 太田紀之  
 福士勝 藤田晃三 西基\*<sup>1</sup> 飯塚進\*<sup>2</sup> 内藤春彦\*<sup>3</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(以下6MS)は、平成15年度をもって休止となり、生後1歳2ヵ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。2004年度には、6MSにおいて1例、14MSにおいて2例の新たな患者を発見・治療した。札幌市の6MSの最終的な結果は発見患者77例で発見頻度は4,372人に1人であった。発見患者はすべて外科的治療が行われ、1例は術後合併症で死亡したが、他の症例はすべて再発もなく、良好な予後であった。14MSについては、平成18年度から、対象年齢を1歳6カ月に変更して実施することとなった。

### 1. 緒 言

札幌市では、2004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)は休止とし、生後1歳2か月児を対象にしたスクリーニング(以下14MS)に一本化した。

2004年度には、6MSにおいて新たに1例(症例77)、14MSにおいて2例(症例27,28)の患児を発見・治療したが、2004年度の神経芽細胞腫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。

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結果(表1)

2003年度をもって、6MSは休止となったが、時期が遅れて6MSを受検した乳児があり、2004年度には、2,423人がスクリーニングを受検した。その中から1例が神経芽細胞腫と診断され、治療が行われた。

札幌市の6MSの最終的なスクリーニング結果が

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 - 2004.3	334,235	87.1%	1,795 (0.3%)	271 (0.09%)	76	1: 4,398
2004.4 - 2005.3	2,423	-	13 (0.5%)	2 (0.08%)	1	1: 2,423
合 計	336,658	86.6%	1,808 (0.5%)	273 (0.08%)	77	1: 4,372

\*1 北海道医療大学 生命基礎科学講座

\*2 北海道がんセンター小児科

\*3 北海道がんセンター外科

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
77. 男	7	24.7	20.3	0.13	36.3	28.3	0.24	32.0	23.7	1.76

(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**
77. 男	7	なし	高	favorable	後腹膜	21 g	NB	1

\*NB: neuroblastoma, \*\*ISNS分類

確定したが、受検者数は336,658人で、その中から、合計77例の神経芽細胞腫患児が発見された。発見頻度は4,372人に1人であった。発見患者はすべて外科的治療が行われ、1例は術後合併症で死亡したが、他の症例はすべて再発もなく、良好な予後であった。

3-2 生後6か月児のスクリーニングの発見例 (表2)

症例77は、精密検査において、尿中VMA値だけがやや高値を示した。画像診断において、腹部エコー、CT、MRIなどで左腎上部に異常陰影を認め、神経芽細胞腫と診断された。その後、外科的腫瘍摘除術が施行され、ISNS病期分類1期の神経芽細胞腫と確定診断された。予後因子はすべて良好であった。

3-3 生後14か月児のスクリーニング結果 (表4)

2004年度において、11,041人が14MSを受検し、4例が医療機関での精密検査となり、2例が神経芽細胞腫と診断された。14MS発見例の合計は28例となり、発見頻度は5,810人に1例であった。

3-4 生後14か月児のスクリーニングの発見例 (表5, 6)

2004年度の14MS発見例のうち、症例27は初回検査のVMA値がカットオフ値の2倍以上、HVA値が1.5倍以上であったため、再検査をせずに精査となった。画像診断の結果、腫瘍と周囲血管との関係から、摘除不可能と判断され生検のみが行われた。病理組織

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 - 2004.3	151,634	73.4%	559 (0.4%)	110 (0.07%)	26	1: 5,832
2004.4 - 2005.3	11,041	74.5%	51 (0.5%)	4 (0.04%)	2	1: 5,520
合 計	162,675	73.3%	610 (0.4%)	114 (0.07%)	28	1: 5,810

表5. 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
27. 女	13	33.8	37.8	0.32	検査せず			54.5	42.3	1.73
28. 女	6	22.0	26.9	0.15	21.9	27.6	0.08	21.7	36.4	2.13

(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**
27. 女	14	なし	中~高	favorable	後腹膜	(生検)	NB	3
28. 女	14	なし	高	unfavorable	左副腎	16 g	NB	1

\*NB: neuroblastoma, \*\*ISNS分類

学的検索の結果、INSS分類3期の神経芽細胞腫と確定診断されたが、予後不良因子は有していなかった。

症例 28 は VMA , HVA 値がカットオフ値をやや超える程度の値で精査となった。症例の 6 歳年上の兄が東京でのスクリーニングで神経芽細胞腫と診断され治療を受けており、神経芽細胞腫ではまれな同胞症例であった。腫瘍摘除が施行され、INSS 分類 1 期の神経芽細胞腫と確定診断された。嶋田分類が unfavorable 以外、予後不良因子は有していなかった。

#### 4. 考 察

札幌市における生後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事業は、1981年4月から全国の自治体に先駆けて開始した事業であった。その後、1984年からは、全国的な事業となり、年間200例を超える患者の早期発見、治療が行われてきた。しかしながら、2003年8月、厚生労働省は6MSによる神経芽細胞腫死亡率の減少効果が明確でないこと、および、6MS発見例の治療において過剰な治療により不利益をこうむる可能性があることなどの専門家による検討結果を受けて、6MSの休止を通知した<sup>2)</sup>。札幌市でも、これを受けて検討した結果、2004年度から6MSを休止し、14MSに一本化することとなった。

2004年になり、厚生労働省科学研究費（家庭総合研究事業）「登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキュ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）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。

この研究は、スクリーニング実施群と未実施群とに分けて、スクリーニングの有効性を進行例の発症率および死亡率を評価尺度にして、評価しようとするものである。前向き介入研究実施要綱案においては、対象を1歳6カ月、症例数60万人を目指してい

る<sup>3)</sup>。

札幌市では、この研究班に参加することを前提に、厚生労働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い、以下のような意見が得られた。

14MS導入により、死亡率の減少傾向は認められるものの、14MSの発見頻度は、6MS陰性群であるにもかかわらず、約5,800人に1人と高率であり、さらに、腫瘍の生物学的性状も6MS症例と同様に、予後良好な神経芽細胞腫と考えられる症例が多かった<sup>4)</sup>。このため、14MS発見例にあっても、治療不要と考えられる症例が存在し、過剰治療の可能性もある。

最近の研究データから、生後1歳6カ月を境に、神経芽細胞腫の生命予後に有意な差があることから、スクリーニングはそれ以前に完了させる必要がある。

生後1歳6カ月にすることで、自然退縮するような神経芽細胞腫例の発見頻度を少なくさせることが期待できる。

スクリーニング時期を遅らせることで、生後1歳6カ月以前に発病する症例が少なからず出てくるものの、この理由から、良好な治療予後が期待できる。

札幌市で実施している1歳6カ月健診の案内送付の時期は、生後1歳4カ月から5カ月頃であることから、健診の案内送付の際検査セットを同封し、直ちに検査を受けてもらうことで生後1歳6カ月までにスクリーニングを完了できる。

1歳6カ月健診の案内送付時に、検査セットを同封することで、年間約120万円の経費が節減できる。

1歳6カ月健診の際に、未受検者への受検勧奨を行うことができる。

以上の検討結果を踏まえ、スクリーニング対象年齢を1歳6カ月に移して、札幌市の1歳6カ月健診

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った。今後、平成18年4月の開始を目指し、検査の説明書、申込書、インフォームドコンセントの取得方法など、スクリーニングシステムを整備する予定である。

#### 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) 赤澤宏平，鳥谷部真一：神経芽細胞腫マスキリングの適切な施行時期，およびマスキリングの有効性検証のための前向き介入研究実施要綱の検討，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キリングの効果判定と医療体制の確立」．平成 16 年度研究報告書（1/2 冊），47-53,2004.
- 4) 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.

## Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 2004

Junji Hanai, Atsuko Abe, Yasuko Tagami, Naomi Okegawa, Noriyuki Ota,  
Masaru Fukushi, Kozo Fujita, Motoi Nishi\*<sup>1</sup>, Susumu Iizuka\*<sup>2</sup> and Haruhiko Naito\*<sup>3</sup>

In 2003, we decided to abandon neuroblastoma screening for 6-month-old infants (6MS) in Sapporo, while maintaining the 14 months infant screening program (14MS).

In 2004, one neuroblastoma case was detected from 2423 residual 6MS screenings, in addition to two further cases detected from 11,041 infants in the 14 MS. Since 1981, a total of 77 neuroblastoma cases have been detected in 336,658 infants through the 6MS. On the other hand, since 1991, a total of 28 cases have been detected in 162,675 infants through the 14MS. These represent a detection incidence of one in 4,372 infants for the 6MS, compared to one in 5,810 infants for the 14MS.

In 2004, supported by a scientific research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, a research group was formed to evaluate the efficacy of neuroblastoma screening in infants over one year of age. From this study, the timing of initial screenings was set at 18 months of age, in order to decrease potential over treatment of detected patients.

The target screening age for neuroblastomas will be changed to 18 months of age in Sapporo City from April 2006. Additionally, as of 2004, we have joined the research group.

---

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

\*2 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

\*3 Department of Surgery, Sapporo National Hospital