

札幌市における1歳6か月児の神経芽細胞腫スクリーニング結果

太田 優 阿部敦子 杉町安紀 成田 慶 田上泰子 花井潤師 福士 勝
矢野公一 藤田晃三 金田 眞^{*1} 西 基^{*2} 長 祐子^{*1} 飯塚 進^{*3}

要 旨

2006年4月から予後良好と思われる腫瘍に対する過剰診断をなくすため、神経芽細胞腫スクリーニング検査の対象を1歳2か月児から1歳6か月児に変更し、2006年度に5人、2007年度に2人の患児を発見した。発見頻度は2,703人に1人であった。1歳6か月児スクリーニング検査（以下18MS）で発見された患児でも予後不良因子を有しない例もあり、18MSにおいても予後良好な神経芽細胞腫が存在することが示唆された。しかしながら、発見例7例のうち4例の原発腫瘍が生検や部分切除にとどまるなど病期の進行した症例が多く、また、INPC組織分類でUnfavorableグループに分類された腫瘍が4例あり、1歳2か月児スクリーニング検査（以下14MS）に比べ予後不良な腫瘍を示唆する症例が多い傾向が認められた。

1. 緒 言

厚生労働省の事業として全国で実施されていた生後6か月児を対象とした神経芽細胞腫スクリーニング（以下6MS）は、治療不要な腫瘍の過剰診断および死亡率の低下の確証が得られていないとの国の判断により2004年度から休止となった¹⁾。

は6MSを休止し、14MSを市の保健事業として継続してきた。しかし、厚生労働科学研究費「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」研究班（主任研究者：檜山英三，広島大学医学部教授、以下檜山班³⁾）に参加することになり、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った結果、対象を1歳6か月に変更して、2006年4月から18MSを実施することとした。

ここでは、2006年度から開始した18MSの結果と発見症例について報告する。

札幌市では6MSとともに、1991年度から1歳以降に発病する神経芽細胞腫の早期発見を目的として、生後1歳2か月児を対象にした2回目の神経芽細胞腫スクリーニング検査（以下14MS）を実施していた²⁾ことから、2004年4月から

2. 対象および方法

18MSの対象は、札幌市に在住する生後1歳6か月児とした。

市内10区の保健センターで実施する1歳6か月児健康診査の案内とともに18MSの検査セットを郵送し、1歳6か月までに検査を受けるよう勧奨した。18MSの検査説明書については、検査の意義を理解した上で受検してもらうことを目的に、病気の説明、スクリーニング検査の目的、Q & Aなどを記載し、内容をより充実させた。

*1 北海道大学病院小児科

*2 北海道医療大学 生命基礎科学講座

*3 天使病院小児診療部

検査では、尿ろ紙に採尿後、当所に郵送された尿ろ紙から Vanillylmandelic acid(VMA) , Homovanillic acid(HVA)等を抽出後、高速液体クロマトグラフィーで尿中濃度を測定した⁴⁾。18MSのカットオフ値はVMA：13 μ g/mg creatinine、HVA：27 μ g/mg creatinineとした。

3. 結果

2006年4月から2008年3月末までに18,924人(受検率66.3%)が受検し、7例の神経芽細胞腫患児を発見した。発見頻度は2,703人に1人であった(表1)。

発見患児7例(2006年度発見例～、2007年度発見例、)はいずれも女児で、手術時年齢はいずれも1歳6か月を超えており、原発部位は副腎3例、後腹膜2例、縦隔2例であった。原発腫瘍は全摘の3例を除いて、生検または部分切除され、そのうちの2例は2期的手術を行った。腫瘍組織のINPC組織分類は、神経芽細胞腫(NB)が3例、神経節芽腫(GNB)が4例であったが、4例がUnfavorable groupであった。なお、全例MYCN増幅は認められなかった。7例は全例生存しているが、そのうち4例は、異常陰影残存のままフォローしている(表2、表3)。

表1. 18MS 結果

期間	受検者数	受検率	再検査数(率)	精密検査数(率)	患者数	発見頻度
2006.4 - 2007.3	8,613	61.4%	74 (0.86%)	7 (0.08%)	5	1: 1,723
2007.4 - 2008.3	10,311	71.1%	89 (0.86%)	3 (0.04%)	2	1: 5,156
合計	18,924	66.3%	163 (0.86%)	10 (0.05%)	7	1: 2,703

表2. 18MS 発見例の検査結果

年度	症例	受検時月齢	初回検査		再検査		精密検査	
			VMA	HVA	VMA	HVA	VMA	HVA
2006	女	17	50.4	57.2	-	-	41.2	44.2
	女	16	20.3	32.3	20.0	30.0	17.3	33.2
	女	17	15.8	22.4	13.2	20.8	12.0	29.8
	女	18	26.5	25.9	23.1	33.8	22.1	23.1
	女	17	32.5	51.2	39.5	41.3	27.9	37.6
2007	女	17	37.2	59.7	-	-	30.8	57.3
	女	19	27.3	37.1	24.5	33.3	23.6	29.5

(単位: μ g/mg cre)

表3. 18MS 発見症例

症例	手術時月齢	MYCN増幅	原発部位	INPC組織分類*	予後**	INSS分類	治療	転帰
	18	なし	後腹膜	NB poorly differentiated	UF	3	生検+化療+2期的手術	異常陰影残存
	18	なし	後腹膜	GNB intermixed	F	3	生検+化療+2期的手術	異常陰影残存
	18	なし	右副腎	GNB intermixed	F	2B	部分摘出のみ	異常陰影残存
	19	なし	左副腎	NB poorly differentiated	UF	2B	生検のみ	異常陰影残存
	19	なし	右副腎	GNB intermixed	F	1	手術のみ(全摘)	無病生存
	19	なし	左縦隔	GNB nodular with UF-NB component	UF	1	手術のみ(全摘)	無病生存
	20	なし	右縦隔	NB poorly differentiated	UF	1	手術のみ(全摘)	無病生存

*NB: neuroblastoma, GNB: Ganglioneuroblastoma **UF: Unfavorable, F: Favorable

4. 考 察

18MS を受検した児の年齢分布は、生後 18 か月以内が 80%以上であり、神経芽細胞腫のリスクファクターと考えられている発病年齢 18 か月以前にスクリーニングを受検し、発見例の手術時月齢も生後 18 から 20 ヶ月と適切な時期に治療が行われていると考えられた。

2008 年 3 月末現在、18MS 発見例は 7 例で、現時点での発見頻度は 2,703 人に 1 人と高頻度となっている。また、いずれの症例においても MYCN 増幅はなく、INSS 病期 1 の早期例では予後不良因子を有しない症例もあり、18MS においても、一定の割合で予後良好な神経芽細胞腫が存在することが示唆された。

しかしながら、発見例7例のうち、4例の原発腫瘍は生検や部分摘出にとどまるなど、14MSに比べ、病期の進行した症例や切除困難例が多かった。さらに、INPC組織分類では予後不良な腫瘍は4例で、そのうちの3例は病期1,2での早期例であり、予後不良な腫瘍を示唆する症例が多い傾向が認められた。

今後、症例を重ね、患者の予後や腫瘍の性状などを精査し、18MSの有効性を検討したいと考える。

5. 文 献

- 1) 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
- 2) 花井潤師、米森宏子、福士勝、他：生後14カ月の幼児を対象にした神経芽細胞腫のパイロットスクリーニング。日本マス・スクリーニング学会誌 2(1), 59-63, 1992
- 3) 檜山英三：平成16～18年度総合研究報告書、厚生労働科学研究費補助金（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」
- 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.