

宮城県における神経芽細胞腫マス・スクリーニング事業 — 18年間のまとめ —

Mass-screening for Neuroblastoma in Miyagi Prefecture — 18years —

菅原 直子 佐藤 由美 秋山 和夫
林 富*¹ 中村 潤*¹ 土屋 滋*²

Naoko SUGAWARA, Yumi SATO, Kazuo AKIYAMA
Yutaka HAYASHI, Megumi NAKAMURA, Shigeru TSUCHIYA

宮城県で行われた神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査事業について事業開始から終了まで約18年間の結果を6ヶ月児マス・スクリーニング（以下6MS）、1歳6ヶ月児マス・スクリーニング（以下18MS）それぞれについてまとめ、その結果を比較した。発見患児のBrodeur分類は、6MSでは72.5%が腫瘍の自然退縮が考えられるType1（予後良好群）に分類されたが、18MSでのType1の割合は57.1%と低く、18MSがより効果的なマス・スクリーニング（以下MS）であることが示唆された。しかし、この18年間において、MS陰性または未受検で発症したMS以外の発見例も29例確認され、これらの症例は発見時期が遅く、病期がⅢ、ⅣA、Brodeur分類がType3治療困難群のより重篤な症状を呈するものが多かった。

キーワード：神経芽細胞腫；マス・スクリーニング；Brodeur分類

Keywords：Neuroblastoma；Mass-screening；Classification of Brodeur

1 はじめに

小児がんの一種である神経芽細胞腫は、神経冠細胞由来の細胞から発生し、腫瘍細胞の多くはカテコールアミンを産生・分泌する。そのため、腫瘍が存在する場合、カテコールアミンの代謝産物であるバニルマンデル酸（VMA）、ホモバニリン酸（HVA）が尿中へ大量に排泄されることが多く、これらを指標とする神経芽細胞腫マス・スクリーニングが可能と考えられていた。

宮城県では1985年から、「宮城県神経芽細胞腫検査実施要綱」に基づき、6か月児を対象とした6ヶ月児神経芽細胞腫マス・スクリーニング事業（6MS）を開始し（1985～1991年までは全県在住児、1992年からは仙台市を除く県内在住児）本年度までに40名の患児を発見した。また、1992年5月からは6MS受検後に発症する症例の発見を目的とした、1歳6ヶ月児が対象のマス・スクリーニング事業（18MS）を開始し、2002年3月までの約10年間実施、この間7名の患児を発見した。

しかし、2003年7月に厚生労働省は、現行のマス・スクリーニングでは、神経芽細胞腫による死亡減少効果が明確でないこと、また、腫瘍が自然退縮する可能性のある症例を発見し、過剰診断等の不利益を受ける可能性が否定できないこと等を理由に2004年度からの集団検診の一時休止を通知、これを受け、宮城県においても2004年

* 1 東北大学大学院医学系小児腫瘍学分野

* 2 東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野

3月で事業を休止した。

今回、事業開始から終了までの約18年間の検査実施状況と結果をまとめ、考察を加えたので報告する。

2 マス・スクリーニング実施方法

2.1 対象

神経芽細胞腫マス・スクリーニングシステムを図1に示す。6MS及び18MSは、県内（仙台市を除く）に在住する6か月児及び1歳6か月児を対象とし、3、4か月と1歳6か月の健康診査時に、保健師が神経芽細胞腫マス・スクリーニングについて説明し採尿セット（ろ紙、封筒、説明書）を保護者に配布した。検体は6MSが生後6～7ヶ月となった時点、18MSが健康診査直後に保護者が採尿、郵送されたろ紙を検体とした。

2.2 検査方法

6MS、18MSともに既報のとおり測定した。¹⁾

判定はVMA、HVAそれぞれの測定値をクレアチニン値（尿濃度）に換算した値を使用し、カットオフ値は、平均値+2.5SDに設定した。6MSのカットオフ値はVMA 15.2 μg/mgCRE、HVA 24.1 μg/mgCRE。18MSのカットオフ値はVMA 13.5 μg/mgCRE、HVA 24.3 μg/mgCREとした。

VMA、HVAそれぞれの換算値がカットオフ値以上となった場合を異常高値とし、疑陽性や精密検査の基準とした。

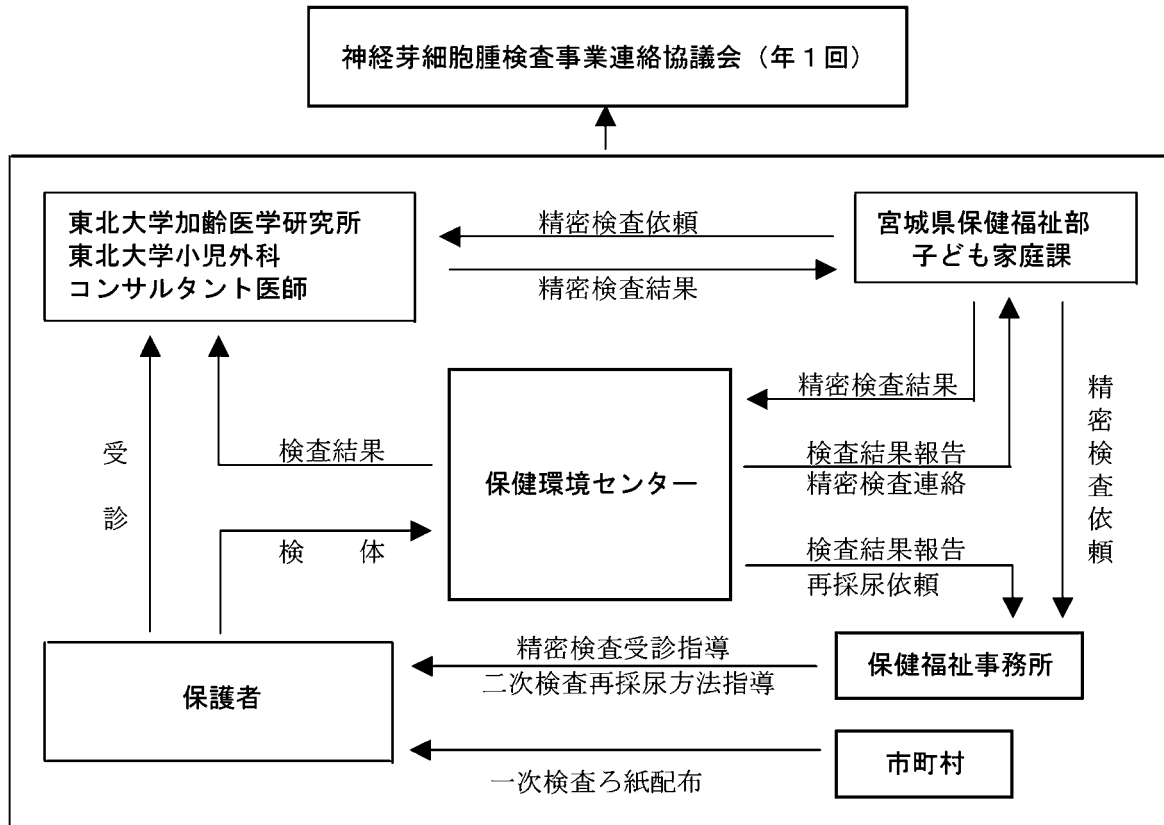


図1 検査事業システムフローチャート

3 結果および考察

3.1 マス・スクリーニング検査結果

表1に18年間の各年度毎の結果を示した。

対象児数は6MS、18MSともに受付期間6ヶ月前、1歳6ヶ月前の届出出生数、検査数は初回受付検体数、精密検査数は東北大学に精密検査を依頼した人数、患児数は精密検査数の中で患児と診断された人数である。

18年間の6MS対象児数は308,528人で255,846名が受検し、平均受検率は82.9%であり、そのうち、193名を対象に精密検査を行い、40名の患児を発見した。患児発見率は0.0156% (40/255,864)、陽性反応適中率は21.8% (40/193)であった。

また、約10年間実施した18MSの対象児数は121,853名で83,065名 (平均受検率は68.2%)が受検し、うち、32名の精密検査を行い、7名の患児を発見した。患児発見率は0.0084% (7/83,065)、陽性反応適中率は21.9% (7/32)で6MSと同程度であった。6MSに比べ18MSの平均受検率が約20%低い原因は、保護者が6MSの結果が陰性であったことに安心し、18MSへの関心が薄れたためと考えられた。

また、1988年に測定法を定性法のDip法から定量法の高速度液体クロマトグラフ法へ変更したことにより、検査精度が向上した結果、6MSと比較するとDip法では1/28,217人であったのに対し、HPLC導入後は1/5,247と患児発見率が上昇した。

3.2 マス・スクリーニング発見患児とBrodeur分類

神経芽細胞腫は病理学的・腫瘍生物学的および臨床的に著しい多様性を示し、様々な因子により予後が決定する²⁾と言われている。一般的な予後不良因子としては、腫瘍発生部位が副腎や後腹膜であること、N-myc遺伝子の増幅やDNAploidyがdiploidやtetraploidであること、また、日本小児外科学会の腫瘍の進行度に基づいた病期分類 (病期I、II、III、IVA、IVB、IVS: 数字大が予後不良、ただし、IVSは予後良好) などがある。更に、これらを総合的に分類したBrodeur分類³⁾があり、Type1 予後良好群 (自然退縮に向かうと思われるもの)、Type2 治療有効群 (治療が必要で化学療法に反応するもの)、Type3 治療困難群 (化学療法に反応し難いもの) に分類される。そこで、18年間に発見された6MSの40症例と18MSの7症例について、各々の予後因子や分類の比較を表2、表3に示した。

6MSで発見され死亡したNo.2症例はN-myc遺伝子の増幅が認められ、病期IVA、Brodeur分類Type3でいずれも予後不良または治療困難群であった。その他の症例からはN-myc遺伝子の増幅、Brodeur分類Type3は認められず、病期IIIでType2が8例、病期IVAでType2が1例、病期I、II、IVAでType1が29例であった。

また、6MS発見患児症例をBrodeur分類のみで見ると、Type1が72.5% (29症例)、Type2及びType3は併せて27.5% (11症例)であった。一方、18MSは、Type1が57.1%

表 1 宮城県（仙台市を除く）におけるマス・スクリーニング検査結果

年 度	6 か児マス・スクリーニング (6 MS)				1 歳6 か月児マス・スクリーニング (18MS)				検 査 法
	対象児数	検 査 数	精密検査数	患 児 数	対象児数	検 査 数	精密検査数	患 児 数	
1985 (10月～)	14, 539	9, 523	3	0					Dip法 (定性試験)
1986	27, 508	20, 961	10	1					
1987	27, 043	20, 931	4	0					
1988 (4～6月)	25, 733	5, 019	3	1					
1988 (7～3月)		15, 439	5	3					HPLC法 (定量試験)
1989	24, 341	21, 055	12	2					
1990	23, 650	20, 954	19	4					
1991	22, 901	20, 680	17	5					
1992	12, 920	11, 538	12	1	11, 791	7, 912	4	0	
1993	12, 334	11, 113	12	2	12, 928	9, 644	13	2	
1994	12, 447	10, 879	10	3	12, 362	8, 975	0	0	
1995	12, 474	10, 902	4	0	12, 451	8, 691	2	1	
1996	11, 906	10, 365	11	4	12, 476	8, 928	2	0	
1997	12, 192	10, 580	9	3	11, 906	8, 283	2	2	
1998	12, 053	10, 031	13	1	12, 192	8, 089	3	2	
1999	11, 879	9, 726	10	1	11, 997	7, 870	3	0	
2000	11, 865	9, 650	9	4	11, 892	7, 347	0	0	
2001	11, 758	9, 674	14	2	11, 858	7, 326	3	0	
2002	11, 672	9, 612	12	2					
2003	9, 313	7, 214	4	1					
計	308, 528	255, 846	193	40	121, 853	83, 065	32	7	

対 象 児 数：(6 か月児) 受付期間の6 か月前の届出出生数, (1 歳6 か月児) 受付期間の1 歳6 か月前の届出出生数
 検 査 数：その年度に初回検査を受けた数
 精密検査数：その年度に精密検査依頼となった数
 患 児 数：その年度に精密検査依頼となり, その中で患児と診断した数

表 2 6 MS発見症例

症例 No.	精検依頼時 年 齢	性別	部位	N-myc 増 幅	病 期	Brodeur 分 類	予後
1	0Y7M	男	副 腎	-	IVS	Type 1	生
2	0Y10M	男	副 腎	+	IVA	Type 3	死
3	0Y11M	男	後腹膜	-	III	Type 2	生
4	0Y8M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
5	0Y10M	男	副 腎	-	I	Type 1	生
6	0Y8M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
7	0Y7M	女	副 腎	-	IVS	Type 1	生
8	0Y7M	男	後腹膜	-	III	Type 2	生
9	0Y8M	女	後腹膜	-	III	Type 2	生
10	0Y7M	男	副 腎	-	I	Type 1	生
11	0Y7M	男	副 腎	-	I	Type 1	生
12	1Y0M	女	後腹膜	-	III	Type 2	生
13	0Y7M	男	骨盤腔	-	II	Type 1	生
14	0Y7M	男	骨盤腔	-	II	Type 1	生
15	0Y7M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
16	1Y0M	女	骨盤腔	-	IVS	Type 1	生
17	0Y7M	女	後腹膜	-	II	Type 1	生
18	0Y8M	男	後腹膜	-	II	Type 1	生
19	0Y8M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
20	0Y7M	男	副 腎	-	II	Type 1	生
21	1Y0M	男	縦 隔	-	II	Type 1	生
22	0Y10M	男	副 腎	-	II	Type 1	生
23	0Y7M	男	副 腎	-	I	Type 1	生
24	0Y7M	男	後腹膜	-	II	Type 1	生
25	0Y7M	女	副 腎	-	I	Type 1	生
26	0Y6M	男	後腹膜	-	III	Type 2	生
27	0Y7M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
28	0Y8M	女	副 腎	-	IVA	Type 2	生
29	0Y6M	女	後腹膜	-	III	Type 2	生
30	0Y7M	男	副 腎	-	III	Type 2	生
31	0Y6M	男	後腹膜	-	I*	Type 1	生
32	0Y9M	男	副 腎	-	I	Type 1	生
33	0Y7M	男	副 腎	-	I*	Type 1	生
34	0Y7M	男	骨盤腔	-	I*	Type 1	生
35	0Y7M	男	副 腎	-	I*	Type 1	生
36	0Y7M	女	縦 隔	-	I*	Type 1	生
37	0Y8M	男	副 腎	-	I*	Type 1	生
38	0Y8M	男	副 腎	-	III	Type 2	生
39	0Y8M	男	副 腎	-	I*	Type 1	生
40	0Y8M	男	後腹膜	-	III	Type 2	生

*は無治療経過観察

表 3 18MS発見症例

症例 No.	精検依頼時 年 齢	性別	部位	N-myc 増 幅	病 期	Brodeur 分 類	予後
1	1Y8M	女	副 腎	-	III	Type 2	生
2	1Y9M	女	副 腎	-	II	Type 1	生
3	1Y9M	女	副 腎	-	III	Type 2	生
4	2Y5M	男	後腹膜	-	I	Type 1	生
5	1Y9M	女	後腹膜	-	III	Type 2	生
6	1Y7M	女	縦 隔	-	II	Type 1	生
7	1Y6M	女	縦 隔	-	I	Type 1	生

(3 症例) と予後良好群の割合が6 MSに比べ低かった。この結果は、腫瘍が自然退縮する可能性のあるType 1 の発見率が低く、過剰診断を避けるには6 MSよりも18MS の有効性が高いことが示唆された。

3.3 マス・スクリーニング以外での発症例

マス・スクリーニング実施期間中に東北大学加齢医学研究所及び東北大学小児外科にて、宮城県のマス・スクリーニング対象者にもかかわらず、6 MS, 18MS陰性判定後に発症またはMS未受検で発症し、発見された患児が29 例あった。これら29例の診断時年齢, 病期およびBrodeur 分類により整理した結果を図2に示した。

このうち、MS未受検例は8例、MSで陰性判定後、発症したのは21例であった。この21例の診断時年齢は1～7歳で平均が2歳6ヶ月であり、一般に予後不良例が多いとされる2歳以上⁴⁾で診断されていた。Brodeur分類も治療困難群のType 3が52.3% (11例)、病期もIII以上の進行例が多くを占め、MS発見例に比べより重篤な症状を呈していた。

また、29例中5例がVMA, HVAが尿中に大量排泄され

表4 MS以外での発見例

発見時 年齢 病期	0～	1歳～	2歳～	3歳～	4歳以上
I		△			
II		△*◎	◎		
III		△*△△●		◎	△*◎
IV A		●●	△*●●●●●	◎●	△*△●●
IV B			△*△*●	△*	
IV S					

(Brodeur分類) ○: Type 1 ◎: Type 2 ●: Type 3 △: 不明
*はMS未受験例

ないタイプの症例⁵⁾であったことから、重篤患児の早期発見とVMA、HVA非分泌型の症例の発見にはMS手法の再検討が必要であると考えられた。

4 ま と め

宮城県で行われた1985年10月から2004年3月までの18年間の6MS、18MS全対象児430,381名に対し患児47名を発見した。宮城県独自の事業として実施した18MSの結果は、全国で行われていた6MSよりType 2治療有効群の発見率が高く、これは、過剰診断を避ける意味で18MSは6MSに比べ、より有効なMSであることが示唆された。また、

この期間中MS以外で発見された症例が29例あり、VMA、HVA非分泌型のものが5例、平均診断年齢が2歳6ヶ月、Type 2以上が多くを占め、且つMS発見例に比べより重篤な症状を呈していた。一般に2歳以上の発症は予後不良の例が多いとされており、この重症例の早期発見のためのスクリーニング手法の検討が課題であると考えられた。

以上の成績は、今回の集団検診休止の条件となっているMS実施時期の検討やスクリーニング手法の開発や評価を行う上で、有用な情報の一つと考えられ、その活用が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 佐藤由美, 菊地奈穂子, 沖村容子, 秋山和夫: 宮城県保健環境センター年報, 21, 119 (2003).
- 2) 西平浩一: 医学のあゆみ, 177, 534 (1996).
- 3) Brodeur GM, Nakagawara A: *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 14, 111 (1992).
- 4) 澤田淳: “神経芽細胞腫マス・スクリーニング精度管理”, p.10 (1994) (社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会).
- 5) 沢田淳: 医学のあゆみ, 155, 59 (1990).