

宮城県における1歳6か月児神経芽細胞腫マス・スクリーニング事業 —10年間のまとめ—

Mass-screening for Neuroblastoma Targeting Children 18-month of Age in Miyagi Prefecture
- through 10years -

菊地 奈穂子 氏家 恭子*¹ 白石 廣行*²
林 富*³ 中村 潤*³ 土屋 滋*⁴

Naoko KIKUCHI, Kyoko UJIIE, Hiroyuki SHIRAIISHI
Yutaka HAYASHI, Megumi NAKAMURA, Shigeru TSUCHIYA

キーワード：神経芽細胞腫，マス・スクリーニング，1歳6か月児，Brodeur分類

Key Words：Neuroblastoma，Mass-screening，Children 18-month of Age，
Classification of Brodeur

宮城県で行われた1歳6か月児を対象とした神経芽細胞腫マス・スクリーニング（以下18MS）について，事業開始から終了（1992年5月～2002年3月）まで約10年間の結果をまとめ，同時期に行った6か月児神経芽細胞腫マス・スクリーニング（以下6MS）の結果と比較したところ，高VMA群における陽性反応適中率は18MSが優れていた。また，6MS，18MSで発見された患児について，Brodeur分類（予後に関する分類）を用いて検討したところ，腫瘍が自然退縮すると思われるType 1 予後良好群の発見率が，6MSの81%に比較し，18MSでは57%と低かったことから，18MSがより効果的なMSと考えられる検討結果が得られた。しかし，同期間において18MS陰性または未受検で発症した5症例が確認され，すべて病期ⅣA，Type 3 治療困難群の重篤な症例であった。

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，カテコールアミンを産生・分泌する。そのため，腫瘍があるとカテコールアミン代謝産物のバニルマンデル酸（VMA），ホモバニリン酸（HVA）が尿中に大量排泄されることが多く，両物質を指標とする神経芽細胞腫マス・スクリーニングが可能である。

1984年7月厚生省の通知（児発第573号 厚生省児童家庭局長）に基づき，全国でマス・スクリーニングが開始された。宮城県では1985年から，「宮城県神経芽細胞腫検査実施要綱」により，6か月児を対象（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）に開始し，1988年から1991年までに患児14名（死亡0）を発見した（受検者数78,128名，精密検査数53名）。

しかし，この間6MSのみでは発見できない症例の存在が臨床的に明らかとなり，県内においても，6MSで陰性であったにもかかわらず，その後発症した児7名（死亡4）や，6MSを受けずにその後発症した児1名（死亡1）が確認された。

このため，6MS受検後に発症する患児の発見を目的に，1992年5月より宮城県単独事業で1歳6か月児（仙台市を除く県内在住児）を対象とした2回目のマス・スクリーニングを開始した。

今回，18MSの事業開始から終了まで（1992年5月～2002年3月）の約10年間の結果をまとめ，検討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

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か月児を対象とした。採尿セットは，生後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，保護者に配布した。健診を受けられなかった児については，家庭訪問等で個別に配布した。

なお，18MSの検査時期を1歳6か月としたのは，神経芽細胞腫は2歳までに50%，3歳までに75%が発見されていると言われていること¹⁾，市町村の1歳6か月児健康診査で採尿セットを渡すことができることが理由である。

2.2 検査方法

6MS，18MSともに既報のとおり実施した。²⁾

* 1 がんセンター * 2 (財)宮城県公衆衛生協会

* 3 東北大学大学院医学系小児腫瘍学分野

* 4 東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野

表1 宮城県（仙台市を除く）におけるマス・スクリーニング結果

MS 年度	1歳6か月児マス・スクリーニング（18MS）				6か月児マス・スクリーニング（6MS）			
	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
1992	11,791	7,912	4	0	12,928	11,538	12	1
1993	12,928	9,644	13	2	12,362	11,113	12	2
1994	12,362	8,975	0	0	12,451	10,879	10	3
1995	12,451	8,691	2	1	12,476	10,902	4	0
1996	12,476	8,928	2	0	11,906	10,365	11	4
1997	11,906	8,283	2	2	12,192	10,580	9	3
1998	12,192	8,089	3	2	11,997	10,031	13	1
1999	11,997	7,870	3	0	11,892	9,726	10	1
2000	11,892	7,347	0	0	11,865	9,650	9	4
2001	11,858	7,326	3	0	11,758	9,674	14	2
計	121,853	83,065	32	7	121,827	104,458	104	21

対象児数：受付期間の6か月前及び1年6か月前の届出出生数
精密検査数：その年度に精密検査依頼となった数

検査数：初回受付検体数
患児数：精密検査数の中で患児と診断された数

2.3 判定

VMA、HVAの測定値をクレアチニン値で換算した数値（クレアチニン換算値）を使用し、平均値+2.5SDをカットオフ値に設定した。6MSのカットオフ値はVMA 15.2µg/mgCRE、HVA 24.1µg/mgCRE。18MSのカットオフ値はVMA 13.5µg/mgCRE、HVA 24.3µg/mgCREとした。VMA・HVAそれぞれのクレアチニン換算値がカットオフ値以上を示した場合を異常高値と判定し、再採尿依頼（疑陽性）や精密検査依頼の判断基準とした。

3 結果および考察

3.1 マス・スクリーニング結果

表1に年度毎で集計したマス・スクリーニング結果を示した。

対象児数は6MS、18MSともに受付期間の6か月前、1年6か月前の届出出生数。検査数は初回受付検体数。精密検査数は、その年度に精密検査依頼となった人数。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。

また、平均受検率（検査数/対象児数）、患児発見率

（患児数/検査数）、陽性反応適中率（患児数/精密検査数）を算出し検討を加えた。

10年間の18MS対象児数は121,853名で83,065名が受検し、平均受検率は68.2%であった。その結果、32名を対象に精密検査を行い、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）であった。

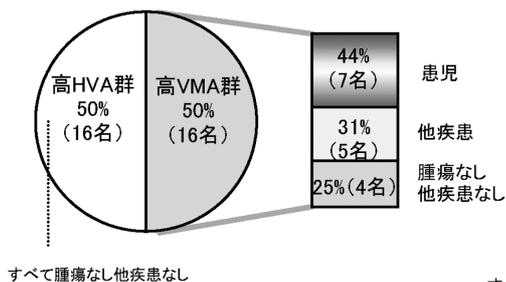
一方、同時期の6MS対象児数は121,827名で104,458名が受検し、平均受検率は85.7%であった。そのうち104名の精密検査を行い、21名の患児を発見した。患児発見率は0.0201%（21/104,458）、陽性反応適中率は20.2%（21/104）で18MSの適中率と差は認められなかった。

なお、18MSの平均受検率が6MSより約20%も低いのは、保護者が6MS陰性の結果で安心し、18MSへの関心が薄れたためと考えられる。

3.2 精密検査依頼時のVMA・HVA測定値に関する検討

3.1のとおり、18MSと6MSの陽性反応適中率に差は認められなかった。そこで、精密検査依頼となった児を対象とし、氏家らの方法³を用いてVMAのみ、またはVMA・HVAともに、測定値がカットオフ値以上を示した群（高

18MS精密検査依頼数：32名



6MS精密検査依頼数：104名

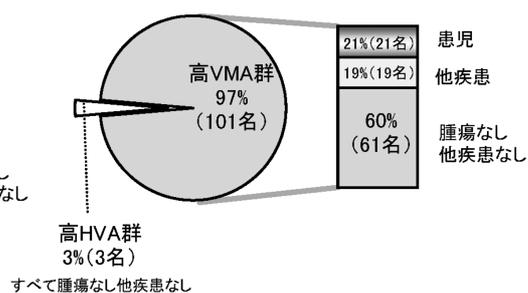


図1 高VMA群・高HVA群別の精密検査結果

VMA群)とHVAのみカットオフ値以上群(高HVA群)の2群に分けて検討した。その結果を図1に示した。

18MSで、精密検査依頼となった32名中16名は高VMA群であり、うち7名が患児と診断され、陽性反応適中率(患児数/高VMA群数)は43.8%(7/16)であった。残り9名中5名は他疾患の患者、4名は腫瘍や他疾患が認められなかった。

一方、6MSでは精密検査依頼となった104名中101名が高VMA群で、うち21名は患児であり、残り19名が他疾患、61名が腫瘍・他疾患なしで、陽性反応適中率(患児数/高VMA群数)は20.8%(21/101)であった。なお、18MS、6MSいずれにおいても高HVA群からの患児は発見されなかった。

以上の結果から、精密検査依頼時の高VMA群で陽性反応適中率を見る限り、18MSの適中率が6MSのそれを上回っており、18MSの有効性が示唆された。

3.3 マス・スクリーニング発見患児とBrodeur分類

神経芽細胞腫は多種の因子が複雑に交差し、予後が決まると言われている。一般的に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増幅が認められること、DNAploidyがdiploidやtetraploidであること、及び、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、Brodeur分類⁴⁾によって、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)にも分けられる。

18MSの10年間に発見された患児7症例について、各々の予後因子や分類をまとめたものを表2に示した。症例A・C・Eは、腫瘍発生部位が予後不良部位であったことや、病期がIIIであったこと等、予後因子に共通点が見られ、Brodeur分類もType2(42.9% 3/7)であった。また、腫瘍摘出手術も他の4症例に比べて容易ではなかった⁵⁾⁶⁾。症例B・D・F・Gは、発生部位や病期は異なっていたが、Brodeur分類ではすべてType1(57.1% 4/7)で

あった。

一方、6MS発見患児21症例のBrodeur分類は、Type2が4症例(19.0% 4/21)、Type1が17症例(81.0% 17/21)であった。

近年、マス・スクリーニングで発見される腫瘍は、自然退縮する可能性が大きいものが多いのではないかと等、6MSの有効性が疑問視され、検査時期を含めたマス・スクリーニングシステムの再検討が行われている。

今回、検討対象とした18MSと6MSで発見された症例のBrodeur分類を見る限り、Type1予後良好群の発見率は6MSで約80%であったのに対して、18MSでは約60%に減少しており、18MSの有効性(Type1発見率が少ないほど効果的なMSである)を示す成績が得られた事から、マス・スクリーニング検査実施時期を検討するための貴重なデータになると考えられる。

3.4 18MS発見患児の1症例

表2中の症例FにおけるVMA・HVA値の推移を図2に示した。本症例は6MSで要精密検査と判断されたものの、腫瘍は発見されなかったが、VMA・HVA測定値はカットオフ値以上を継続したため、要経過観察となった。しかし、保護者の都合により通院を中断した後、18MSを受検し、腫瘍が発見され患児と診断された。本症例は、一旦、VMA・HVA値が低下傾向を示し、カットオフ値以下になった後、再び上昇した特異な例であり、無治療経過観察を行う場合の参考になると考えられる。

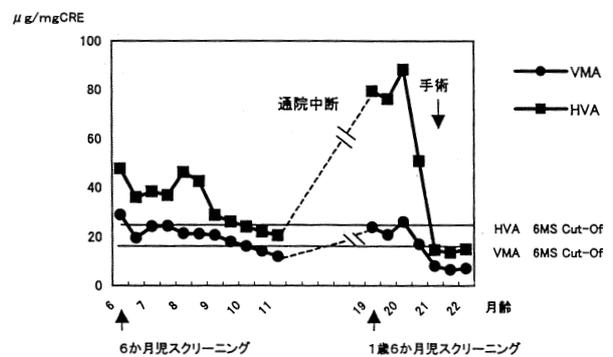


図2 18MS発見症例FにおけるVMA・HVA値の推移

表2 18MS発見患児

症例	性別	予後因子						Brodeur分類	予後	18MS測定値 ²⁾		6MS測定値		
		精検依頼時年齢	腫瘍発生部位	病期 ¹⁾	嶋田分類	N-myc増幅	DNA ploidy			VMA (µg/mgCRE)	HVA (µg/mgCRE)	判定	VMA (µg/mgCRE)	HVA (µg/mgCRE)
A	女	1Y8M	副腎	III	UH	なし	aneuploid	Type2	生	53.4	147.2	陰性	14.3	21.6
B	女	1Y9M	副腎	II	FH	なし	aneuploid	Type1	生	27.5	31.4	陰性	8.4	13.4
C	女	1Y9M	副腎	III	FH	なし	aneuploid	Type2	生	17.2	31.3	陰性	13.8	23.0
D	男	2Y5M	後腹膜	I	FH	なし	aneuploid	Type1	生	29.6	38.2	陰性	9.3	17.6
E	女	1Y9M	後腹膜	III	FH	なし	diploid	Type2	生	22.8	57.0	陰性	8.0	12.8
F	女	1Y7M	縦隔	II	FH	なし	aneuploid	Type1	生	21.2	68.9	精検	19.4	36.0
G	女	1Y6M	縦隔	I	FH	なし	aneuploid	Type1	生	29.8	35.3	陰性	9.2	21.1

1 日本小児外科学会分類による
2 精密検査依頼時の測定値

表3 スクリーニング陰性または未受検で発症した児

症例	性別	予後因子					Brodeur分類	予後	発症時		マス・スクリーニング測定値			
		発症年齢	部位	病期 ¹	嶋田分類	N-myc増幅			VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)	HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)	6MS 18MS	判定	VMA ($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)	HVA ($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)
a	男	2 Y 4 M	副腎	IV A	UH	100以上	Type3	死	9.3	67.8	6MS 18MS	陰性	12.9	17.9
												未受検		
b	男	4 Y 5 M	副腎	IV A	UH	30	Type3	死	264.5	413.1	6MS 18MS	陰性 陰性	8.7 6.8	19.4 20.2
c	男	5 Y 0 M	副腎	IV A	UH	なし	Type3	生	586.5	220.8	6MS 18MS	陰性 陰性	10.8 11.0	14.4 17.9
d	男	1 Y 4 M	副腎	IV A	FH	100	Type3	生	14.3	27.6	6MS 18MS	陰性	9.1	19.5
												受検時期に達せず		
e	女	2 Y 5 M	副腎	IV A	UH	なし	Type3	生	247.2	329.6	6MS 18MS	陰性	14.7	23.6
												未受検		

1 日本小児外科学会分類による

3.5 18MS陰性または未受検等での発症例

今回の検査期間中に18MS陰性または未受検で発症が確認された5症例を表3に示した。5症例はすべて6MS陰性であった。しかも、症例b・cは18MS受検時も陰性で、その後4歳5か月と5歳に発症した。また、症例a・eは、18MS未受検で、2歳以降に発症した。症例dは18MS受検時期に達する前の1歳4か月で発症したが、他の4症例と比較してVMA・HVA測定値がカットオフ値に近似しており、非分泌型の神経芽細胞腫であった。また、5症例のうち2症例が死亡するなど、すべて病期IV A、Type3治療困難群であった。

5症例の発症時期や病型から、現行のMSでは発見不可能であることが示され、今後、MSシステム全体の検討が必要であろう。

4 ま と め

宮城県で行われた約10年間の18MSにおいて、対象児121,853名に対し患児7名を発見したが、この検査期間中、18MS陰性または未受検で発症した5症例が存在し、うち2症例が死亡するなどすべて重篤な症例であった。

しかし、18MSは、6MSよりType2治療有効群の発見率が高い上に、精密検査依頼時の高VMA群において陽性反応適中率が高いなど、18MSの有効性が示唆された。

現在、厚生労働省による検査実施時期を含めたマス・スクリーニングシステムの検討が行われており、今回報告した宮城県における18MSの結果は、症例数は少ないものの貴重なデータになると考えられる。

このように、全国的に神経芽細胞腫マス・スクリーニングをめぐる状況に変化が見られ、宮城県においても18MSの単独事業が無くなったことから、6MSの対象県民が有効に受検できるように、更に周知徹底することが重要である。

参 考 文 献

- 1) 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会：改訂版 神経芽細胞腫マス・スクリーニング，2，26～34（1989）
- 2) 氏家恭子等：宮城県保健環境センター年報，19，165～168（2001）
- 3) 氏家恭子，菊地奈穂子，白石廣行，林富，中村潤，土屋滋：日本マス・スクリーニング学会誌，12，1，47～51（2002）
- 4) Brodeur GM，Nakagawara A: Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma，Am J Pediatr Hematol Oncol 14，111～116（1992）
- 5) Hayashi Y，Ohi R，Yaoita S，Nakamura M，Kikuchi Y，Konno T，Tsuchiya S and Shiraishi H: Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds，J Pediatr Surg，30，467～470（1995）
- 6) 林富，大井龍司，中村潤他：神経芽腫18ヶ月二次スクリーニング（二次マス）発見5例と二次マス陰性後発症2例の検討，平成9年度厚生省心身障害研究，72～75（1997）