

札幌市における神経芽細胞腫スクリーニング結果 (2000年度)

花井潤師 竹下紀子 成田 慶 水嶋好清 尾崎恒一
藤田晃三 西 基^{*1} 武田武夫^{*2} 畑江芳郎^{*3} 内藤春彦^{*4}

要 旨

札幌市で実施している生後6か月と14か月の乳幼児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングにおいて、2000年度には、新たに、6か月スクリーニングで4例、14か月スクリーニングで2例の患児を発見した。発見患児はスクリーニング開始以降、6か月スクリーニングが65例、14か月スクリーニングが18例となった。

6か月スクリーニングで発見された症例のうち、1例は生後8か月の精査時には腫瘍が確認されず、経過観察となったが、その後、尿中VMA、HVA値が上昇し、生後 14か月の時点で再度精密検査をした結果、右副腎部と膀胱背部に同時多発の神経芽細胞腫が発見された。

1. 緒 言

札幌市では、生後6か月の乳児を対象にして、1981年4月から、神経芽細胞腫スクリーニング(以下 6MS)を実施している。さらに、1991年4月からは、1歳以降に発病する患児の早期発見を目的として、1歳2か月の幼児を対象にした2回目のスクリーニングを開始した(以下 14MS)。

ここでは、2000年度のスクリーニング結果及び新たに発見した6MS4例、14MS2例の臨床所見と腫瘍の生物学的性状について報告する。

2. 対象および方法

対象は、6MS、14MSともに、札幌市内在住の全乳幼児である。6MSの検査セットは市内各保健センターから、14MSの検査セットは14か月になる直前に当所か

ら郵送した。

検査では既報に従い¹⁾、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、6MSではVMA 15 µg/mg cre, HVA 26 µg/mg cre、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

2000年度には、13,149人がスクリーニングを受検し、21例が医療機関での精査となった。精査となった例のうち、2例は再検査を行わず直接精査となった。この2例を含む4例(症例62~65)が尿中VMA、HVA測定や画像診断の結果、神経芽細胞腫と診断され、腫瘍摘

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 - 2000.3	281,126	83.3%	1,675 (0.6%)	211 (0.08%)	61	1: 4,609
2000.4 - 2001.3	13,149	86.9%	30 (0.2%)	21 (0.16%)	4	1: 3,287
合 計	294,275	83.5%	1,705 (0.6%)	232 (0.08%)	65	1: 4,527

*1 札幌医科大学 公衆衛生学教室

*2 南郷医院

*3 国立札幌病院小児科

*4 国立札幌病院外科

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
62. 男	6	78.3	39.0	0.09	検査せず			85.3	35.57	2.86
63. 男	6	27.7	31.0	0	35.3	50.49	49.51	50.49	49.51	1.99
64. 女	8	13.6	35.0	0.4	16.1	24.3	39.16	24.3	39.16	2.43
65. 男	6	65.3	86.6	0.39	検査せず			61.6	88.9	2.28

(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**
62. 男	7	1倍	低発現	Favorable	右副腎	不明 (亜全摘)	NB	
63. 男	7	1倍	低発現	Favorable	後腹膜	45.3g	NB	
64. 女	15	1倍	低発現	Favorable	右副腎	6g	NB	
					膀胱背部	16g	NB	
65. 男	8	1倍	高発現	Favorable	後腹膜	41g	NB	

*NB: neuroblastoma、**Evans分類

出手術が施行された。6MS発見例の合計は65例となり、発見頻度は4,527人に1人となった(表1)。

3-2 生後6か月スクリーニングの発見例

症例62を除く3例は腫瘍が全摘出され、病理組織学的検査の結果、神経芽細胞腫と確定診断された。症例62は副腎原発であったが、腎臓への一側性の浸潤があり、腫瘍が亜全摘された。予後因子については、全例N-myc遺伝子の増幅は認められなかったが、症例62, 63において、Trk A遺伝子が低発現であった。臨床病期はいずれもEvans分類のⅠ期であった(表2, 3)。

3-3 発見までに時間を要した症例64

症例64は生後8か月で6MSを受検し、VMA, HVA値がカットオフ値をやや越える程度で精査となった。精査時、尿中VMA 8.3 ~ 16.4 µg/mg cre, HVA 26.7 ~ 27.4 µg/mg cre, DA 2.46 ~ 3.4 µg/mg creとやや高値を示したものの、胸・腹部X線、腹部エコーでは異常が認められず、外来でのフォローとなった。

その後のフォローにおいて、尿中VMA, HVA値は徐々に上昇し(図1)、生後14か月時には、カットオフ値

の1.5倍程度まで上昇した。当所からの14MSのスクリーニングセットの送付により、14MSを受検し結果、VMA 22.7, HVA 33.4, DA 2.54 と高値を示したため、再度、精査入院となった。

その後、腹部エコー、CT、骨シンチ等の画像診断において、右副腎と膀胱背部に異常陰影が認められ、神経芽細胞腫と診断された。両部位の腫瘍は全摘出されたが、DNA-Ploidy, Ha-ras遺伝子発現の違いにより、同時多発の神経芽細胞腫と確定診断された。

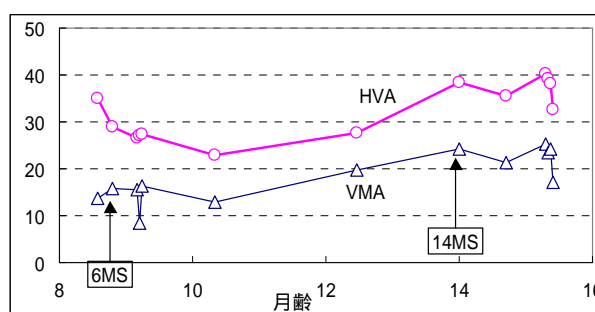


図1. 症例64の尿中VMA, HVA値

3-4 生後14か月児のスクリーニング

2000年度には、11,458人がスクリーニングを受検し、再検査の結果、8例が医療機関での精密検査となり、

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 – 2000.3	105,447	72.2%	467 (0.4%)	74 (0.07%)	16	1: 6,590
2000.4 – 2001.3	11,458	75.3%	21 (0.2%)	8 (0.07%)	2	1: 5,729
合 計	106,905	72.5%	488 (0.4%)	82 (0.07%)	18	1: 6,495

表5. 生後14か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か月スクリーニング	
		VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA
17. 男	14	12.0	33.4	0.95	16.3	50.3	2.61	12.4	39.6	3.10	9.0	20.0
18. 男	14	23.2	32.8	1.71	19.4	30.4	2.43	15.3	34.9	6.15	14.0	22.0

(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	腫瘍 重量	原発 部位	組織型*	病期**
17. 男	18	1倍	低発現	Favorable	6.7 g	膀胱背部	NB	
18. 男	17	1倍	検査せず	Favorable	12.2 g	左副腎	NB	

*NB: neuroblastoma、**Evans分類

最終的に2例(症例17, 18)が神経芽細胞腫と診断された。発見例は合計で18例, 発見頻度は6,495人に1人となった(表4)。

3-5 生後14か月児のスクリーニングの発見例

症例17は再検査において, VMA値が高値を示したが, 初回検査や精査時にはHVA値だけがカットオフ値をやや越えている状態であった。精査時の胸・腹部レ線検査 や腹部エコー検査でも異常が認められず, 外来でのフォローとなった。その後の2か月間に, 尿中VMA, HVA値が徐々に上昇したため, 生後17か月の時点で再度, 精査入院となった。その後, 骨シンチの結果, 膀胱部に異常集積が認められた。さらに, CT検査において, 膀胱背部に異常陰影が認められ, 神経芽細胞腫と診断された。なお, この症例は6MSでの検査結果は陰性であった。

症例18は, スクリーニングを通して, 尿中VMA, HVA値が高値を示し, 再検査以降, DA値も高値であった。CT, MRI等で左副腎部に一部石灰化を伴った異常陰影が認められ, 神経芽細胞腫と診断された。なお,

この症例の6MS時の尿中VMA, HVA値はカットオフ値をやや越える程度の値であった。

考 察

1991年4月から開始した14MSは10年が経過し, 6MSとの2回のスクリーニングの効果について検討した結果, 以下の3点が示唆された。

6か月と14か月の時期の違いによるMSでの患者の発見頻度には差がない。

6MSを受検することで, 14MSでの患者の発生率を約40%程度低下させる。

14MSを受検することで, それ以降の患者の発生を約半分程度低下させる。

この結果から, スクリーニングの最適な時期を検討する場合, 発生率については考慮する必要がなく, 6MSと14MSあるいは18MSにおける発見例の生物学的性状や予後を比較することが最も重要であることが示唆された²⁾。

今後, 本症スクリーニングの有効性を一層高めるため, 早急に, 6MSと1歳以降のスクリーニング発見例の

治療効果や予後の比較，無治療経過観察例の結果等を総合的に評価し，スクリーニングの最適な実施時期を検討すべきと考える。

文献

1) 花井潤師，竹下紀子，桶川なを子，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) 花井潤師，竹下紀子，水嶋好清，他：札幌市における生後6か月と14か月の神経芽腫スクリーニングの効果，小児がん，38(2)，28-32，2001。

Results of Neuroblastoma Screening in Sapporo in 2000

Junji Hanai, Noriko Takeshita, Kei Narita, Yoshikiyo Mizushima, Tsuneich Ozaki, Kozo Fujita, Motoi Nishi^{*1}, Takeo Takeda^{*2}, Yoshio Hatae^{*3} and Haruhiko Naito^{*4}

A neuroblastoma Screening program has been conducted in Sapporo City, for children aged 6 months (6MS) since 1981, and aged 14 months (14MS) since 1991. Over the year 2000, a total of 13,149 infants were screened in the 6MS, with 4 neuroblastoma cases being detected. Of these, one showed no recognizable tumor upon medical investigation (at 8 months). The subject continued to visit the hospital as an outpatient, and gradual increases in urinary VMA and HVA lead to a further medical investigation at 14 months. Two tumors were consequently able to be identified in the right adrenal gland and pelvic region. The patient was diagnosed as having multiple simultaneously developing neuroblastomas.

Out of 11,458 infants screened in the 14MS, 2 neuroblastoma cases were detected. Both cases had yielded negative results in the 6 MS.

Additionally, no detected tumor demonstrated any poor prognostic factors, such as N-myc amplification or chromosome abnormality.

*1 Department of Public Health, Sapporo Medical University

*2 Nango Hospital

*3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

*4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital