新潟県における神経芽細胞腫の発症状況と1歳6カ月児の再スクリーニングの試み

新潟大学医学部小児科学教室（主任：内山　聖教授）
浅見　直・柿原　敏夫・内山　聖

新潟県保健衛生センター
小田辺なお子・若林真理子

国立療養所新潟病院小児科
大久保総一朗・小沢　寛二

県立がんセンター新潟病院小児科
浅見　恵子・笹崎　義博・内海　治郎

新潟大学医学部小児外科（主任：岩渕　真教授）
大澤　義弘・岩渕　眞

Analysis of the Neuroblastoma Patients Found in Niigata Prefecture and a Preliminary Study on Second Mass-Screening of 1-year and 6 Month-Old Children for this Disease

Tadashi ASAMI, Toshio KAKIHARA, and Makoto UCHIYAMA

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Makoto UCHIYAMA)

Naoko OTABE and Mariko WAKABAYASHI

Niigata Health and Hygene Center

Souichirou OHKUBO and Kanji OZAWA

Department of Pediatrics, National Sanitary Niigata Hospital

Keiko ASAMI, Yoshihiro SASAZAKI and Jirou UTSUMI

Niigata Cnacer Center Hospital

Yoshihiro OHSAWA and Makoto IWABUCHI

Department of Pedatric Surgery, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Makoto IWABUCHI)

Reprint requests to: Tadashi ASAMI,
Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine
Asahimachi-dori 1-757, Niigata, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部小児科学教室　浅見　直

Neuroblastoma is one of the malignant tumors in children. In Oct, 1985, mass-screening of 6-month-old infants for this disease started in Niigata Prefecture. Up to now, this screening test has detected 17 neuroblastoma patients among apparently normal infants. All of the 17 patients received early treatment, and have been alive and well. However, besides these patients, additional 17 patients were discovered with this disease which manifested itself at an older age than those found by the screening test. Age-related incidence of the 17 patients was 4 cases under 1 year of age, 5 at 1 year, 3 at 2 yrs, 3 at 3 yrs, 1 at 4 yrs, 1 at 5 yrs, respectively. They were found at a later stage of the disease than those found on the routine screening test. Despite the normal judgement of mass-screening test performed at the age of 6 months, 7 of 15 cases (46.5%) were found to have increased urinary excretion of VMA and/or HVA. Although the patients were treated vigorously for advanced neuroblastoma, 8 (47%) of the 17 patients had already died, and 3 cases have been on relapses.

These data, revealing poor prognosis for the patients found at an older age, prompted us to screen children at 1 year and 6 months of age, using VMA test on dried urine-soaked paper. Between Sept 1992 and Feb 1993, 1,428 (62.5%) of 2,172 children whose parents had been informed the significance of the test, received the screening test in Niigata City. However, probably due to rather small number of the samples, we still have not found any of neuroblastoma patients in this preliminary test.

From these results, and considering the poor prognosis of the patients with advanced neuroblastoma, we propose a second mass-screening test of young children for neuroblastoma at the age of 1 year and 6 months.

Key words: neuroblastoma, second screening
神経芽細胞腫，再スクリーニング

はじめに

1972年に京都で開始された生後6カ月乳児の神経芽細胞腫マススクリーニング（以下マスクと略）は1985年から全国規模で行なわれるようになり，開始以来約8年が経過して一定の成績を上げるようになり，わが国では既に一般に定着したスクリーニングの一つになっている．新潟県では健康乳児の尿中 VMA 排泄に関する予備調査および基礎的研究成績[1),2)]を基にし，さらに様々な条件を考慮して昭和60年10月より神経芽細胞腫の行政的マスクを開始した．その後平成1年10月よりそれまでのスポット法に変え高速液体クロマトグラフィー法を導入し，平成2年9月までに9例の患者を発見したことを報告している[3)]．

神経芽細胞腫マスク実施前の患者年齢分布には2つの大きなピークがあり，一つは1歳までの大きなピーク，もう一つは3～4歳の小さいピークである．前者に約65%，後者に35%の患者が属す[4)]．6カ月乳児のマスクでは前者に含まれる患者が発見されるが，後者に含まれる例は発見できない．しかも後者の例は発見の遅れや生物学的な特性から臨床的に予後不良であることが予想され[4)]，小児がん治療における大きな問題の一つになっている．

またマスク実施前の神経芽細胞腫の2年生存率は日本29%（94/327），アメリカ32%（79/246例）と悪い[5)]．その理由は75%が1歳を越えた進行した状態で発見されていることによる診断の遅れのためである．このため神経芽細胞腫の予後改善には治療法の進歩が望まれるが，今すぐにできることではない．現時点で可能なことは治療しやすい年齢，時期に早期発見することである[5)]．

このような年長小児神経芽細胞腫の早期治療の観点から札幌[6)]，京都[4)]，宮城[7)]など一部の地域では14カ月から18カ月児を対象として再スクリーニングを実施してい

るが，その意義については必ずしも見解の一致をみていない．私達はこのような観点より，マスク開始後8年間に新潟県で発見（発症）された全ての患者を分析し，幼児期再スクリーニングの是非について検討を加えるとともに，新潟県の一部の地域（新潟市）で1歳6カ月児を対象とした試験的マスクを実施したので報告する．

I　対象および方法

1．新潟県における神経芽細胞腫の発症状況とマスクの関係

昭和60年10月のマスク開始以後に新潟県で出生し，マスクをうけるべき集団内で神経芽細胞腫を発見（症）された全ての患者34例を対象としてマスク判定結果，尿中VMA，HVA 排泄動態，年齢，転帰などの面より検討をおこなった．

2．1歳6カ月児を対象とした神経芽細胞腫再マスクの試み

平成4年9月より平成5年2月までに新潟市の保健所において1歳6カ月健診を受診した家族に保健婦より NB 再マスクの意義と方法を別紙資料により説明してもらい全員に尿濾紙セットをわたした．乳児マスクと同様に採尿させ，新潟県保健衛生センターに郵送してもらった．送られてきた検体を乳児マスクと同様に HPLC を用いて尿中 VMA，HVA，クレアチニンを測定した．

II　結　　果

1．新潟県における神経芽細胞腫の発症状況

1）　マスクによる発見（**表 1, 2**）

昭和60年10月より平成5年3月までに 169,152 人の検査を行ない，648 人が精密検査となり17例の患者が発見された．発見頻度は 9,950 人に1例であった．また HPLC に移行してからの発見頻度は 7,168 人に1例であった．

2）　マスク以外の発見（**表 2, 3**）

昭和60年10月から平成5年3月までにマスクをうけるべき集団内で神経芽細胞腫を発見（症）された神経芽細胞腫（8歳以下の患者）は合計34例であった．このうちマスクで発見された例（**マスク発見例**と略）は17例，マスク以外で発見された例（**マスク外発見例**と略）はそれぞれ17例と同数であった．

①　発症年齢

マスク外発見例は生後2カ月から5歳4カ月に分布し，0歳（6カ月以前の乳児3例，以後1例），1歳（5例），2歳（3例），3歳（3例），4歳（1例），5歳（1例）で全例が5歳以下であり，1～3歳に集中していた．

②　男女比

マスク発見例，**マスク外発見例**ともにほぼ1：1で差はなかった．

③　マスク判定結果との関係

マスク外発見17例のうち12例が生後6～7カ月のマスクを受けていたがいずれも判定は陰性であった．また3例はマスクを受ける前に発症し，2例は家族の意志で検査を受けていなかった．

④　尿中 VMA 陽性率

新潟県における神経芽細胞腫患者の尿中 VMA 陽性率は75%（調べ得た32例中24例に陽性）であった．**マスク外発見例**では調べ得た15例中7例（46.7%）に尿中 VMA 排泄増加が認められ，4例が HVA 陽性であった．これら尿中 VMA 排泄増加症例のうちの6例は生後6カ月のマスクでは陰性であった．

⑤　腫瘍のステージ（病期）

表 1　新潟県におけるマススクリーニング状況（平成5年3月）

検査期間	初回検査数（受検率）	同異常数	精密検査数	患者発見数	頻度
S60.10–S61.3	10,463	472（4.5%）	32（0.13%）	0	
S61. 4–S62.3	22,816（80.3%）	846（3.5%）	81（0.36%）	0	
S62. 4–S63.3	22,757（84.1%）	610（2.5%）	23（0.10%）	3	1/7600
S63. 4–H 1.3	23,309（88.4%）	543（2.1%）	14（0.06%）	2	1/11600
H 1. 4–H 1.9	10,963	508（4.3%）	10（0.09%）	1	1/11000
H 1.10–H 2.3	11,705（90.5%）	542（4.6%）	59（0.50%）	1	1/11000
H 2. 4–H 3.3	22,627（92.5%）	1,621（7.1%）	224（0.98%）	6	1/3800
H 3. 4–H 4.3	22,139	752（3.4%）	69（0.31%）	4	1/5500
H 4. 3–H 5.3	22,373	648（2.9%）	29（0.13%）	0	
	169,152	6,542（3.9%）	541（0.33%）	17	1/9950

マスク発見例ではⅠ（2例），Ⅱ（7例），Ⅲ（3例），IV-A（3例），IV-B（2例）で早期例が多かったのに対し，**マスク外発見例**ではⅡ（1例），Ⅲ（1例），IV-A（10例），IV-B（3例）と進行した例が多かった．

⑥　患者の転帰

マスク発見例は現在も全例が存在しているのに対し，**マスク外発症例**では既に17例中8例が死亡し，3例が再発している．

表 2　新潟県におけるマスク対象集団中の年度別神経芽細胞腫発症例数

年　度	マスク発見（人）	マスク外発見（人）
昭和60年	0	0
61年	0	1
62年	3	2
63年	2	4
平成 1年	2	3
2年	6	4
3年	4	3
4年	0	0
合　計	17	17

2.　1歳6カ月児の神経芽細胞腫再マスク

1）尿中 VMA，HVA 値およびカットオフ値の設定

期間中マスクを受検した1,428人の尿中 VMA は 8.2±1.68 μg/mgCr，尿中 HVA は 15.1±3.52 μg/mgCr であった．

尿中クレアチニン濃度は 34.4 mg/dl と6カ月児に比較し，発育に伴う筋肉増量によるクレアチニンの尿中排泄増加[8]を反映していた．

VMA，HVA 濃度も高値を示したが，クレアチニン補正値では逆に6カ月乳児に比較し有意に低値を示したため VMA 13 μg/mgCr，HVA 26 μg/mgCr にカットオフ値を設定した．

表 3　新潟県で昭和60年以後に出生し，マススクリーニング以外で発見された神経芽細胞腫症例と予後（平成5年3月現在）

症例	発症（見）年齢	ステージ	尿 VMA	VMA	MS 結果	転帰
N（男）	0歳　2カ月				受検前	生存
Y（女）	0歳　4カ月				受検前	
F（男）	0歳　6カ月	Ⅲ	（−）		受検前	再発
K（男）	0歳　10カ月	IV-A	（−）	（+）	受けず	死亡
S（男）	1歳　0カ月	IV-A	（−）	（−）	受けて陰性	死亡
K（男）	1歳　0カ月	IV-B	（−）	（−）	受けて陰性	死亡
S（女）	1歳　3カ月	IV-B	（+）	（−）	受けて陰性＊	死亡
U（女）	1歳　3カ月	IV-A	（−）	（−）	受けて陰性	死亡
A（男）	1歳　6カ月	Ⅱ	（+）		受けて陰性＊	生存
K（女）	2歳　0カ月	IV-A	（−）	（−）	受けて陰性	生存
H（女）	2歳　5カ月	IV-A	（−）		受けて陰性	死亡
O（女）	2歳　7カ月	IV-A	（+）	（+）	受けて陰性＊	死亡
K（男）	3歳　0カ月	IV-A	（+）		受けず	再発
K（女）	3歳　5カ月	IV-B	（−）	（+）	受けて陰性	死亡
N（女）	3歳　　カ月	IV-A	（+）		受けて陰性＊	生存
I（男）	4歳　4カ月	IV-A	（+）	（+）	受けて陰性＊	生存
I（女）	5歳　4カ月	IV-A	（+）	（−）	受けて陰性＊	再発

＊マススクリーニングは陰性であつたが発見後の尿中 VMA 排泄増加が認められた例

表 4　1歳6ケ月児のマスク結果

濾紙配付数	2,172
マスク受検数	1,428人（62.5％）
再検査数	15人（1.1％）
精密検査数	1人（0.07％）

2）　1歳6カ月児のマスク結果（**表 4**）

平成4年9月から平成5年2月までに1,428人が検査を受け，受検率は65.2％であった．そのうち15人（1.1

%）が再検査になった．再検査になった15人のうち VMA，HVA ともに高値を示したのは2人で，VMA のみ高値を示した者は4人，HVA のみ高値を示した者は9人であった．1人を精密検査対象者として新潟大学医学部小児科で精密検査を行なったが神経芽細胞腫は発見されなかった．この結果，現在まで患者は発見されていない．

III 考案および結論

昭和60年10月から平成5年3月までの期間内に新潟県内在住でかつマスク対象者に発症した神経芽細胞腫は合計34例であり，うち17例がマスクによる発見患者であった．これは換言すれば半数はマスクで発見できなかったということであり，クレチン症，フェニルケトン尿症などその他の小児疾患のスクリーニング[9)-11)]と比較すると著しく低い発見率であった．この原因は腫瘍自体の生物学的性質によるものであり，1回の検査で100％の発見率を期待するような代謝，内分泌疾患とは明らかに異なるもので，いわゆる「がん検診」の一つと考えるべきものである．

早期発見例の予後が良好なことは，マスクにより全国で発見された神経芽細胞腫337例のうち328例（97％）が生存していることからも明らかである[12)]．新潟県においても神経芽細胞腫のマススクリーニングにより発見された17人の患者は早期治療により全例が生存しており，本県の行政的小児マスクのなかではクレチン症とともに最も成果の上がった疾患の一つと言えよう．

一方，マスク開始後8年間にマスク以外で発見された17例の神経芽細胞腫患者は全例が5歳以下で，しかもその大多数が1～3歳に集中していた．これらの患者の7例（46.7％）には発見時に尿中 VMA 排泄増加（4例に HVA 増加）があるにも関わらず生後6～7カ月のマスクでは陰性であった．これらの患者では通常の積極的治療がなされ，ある程度の治療効果が得られてはいるものの，進行例が多く，17例中8例が既に死亡し，3例が再発しており予後不良な経過を示している．神奈川県でも同様にマスク以外で発見された21例中10例は乳児期のマスク陰性であり，8例はステージ IVA で9例中4例に N-myc の増幅がみられ，10例中5例が既に死亡したと報告されている[13)]．

わが国における神経芽細胞腫は全小児癌の約10％で，小児固形癌で最も多く，頻度は8.2/10万人小児で，年間220例の新発生が予想される[5)]．予後に関連する多くの要因があるが，なかでも診断時年齢，病期との関連が強い．マスク実施前の神経芽細胞腫の2年生存率は日本29％（94/327），アメリカ32％（79/246例）と悪いが，その理由は75％の症例が1歳過ぎ，すなわち進行した状態で発見されているためである[5)]．

しかし最近，神経芽細胞腫の予後は，そのステージよりも細胞自身の生物学的性質によるとの研究報告が多い[14)-17)]．1991年の第7回日本小児がん学会の統計によると，2年生存率は N-myc 10倍以上増幅26例で30％，9倍以下は62例で73％，また血清 NSE 値 100 ng/ml 以上45％，99 ng/ml 以下76％であり，腫瘍細胞の N-myc 増幅と血清 NSE 高値例の予後は不良である．生後6カ月児マスク発見例では N-myc 増幅がなく，DNA 量の少ない例が多いことが予後良好の原因であり，必ずしも早期発見したためではないとの報告[14)]もある．

特に1991年に Lancet 誌に発表された日本の神経芽細胞腫マスクに関する見解[19)]は，現在のマスクを世界的規模へと拡大する程には有用性はないとしたものであり，わが国にも大きな影響を与えている．その概要は以下のごとくである．

神経芽細胞腫マススクリーニングを先進的に行なった澤田らに敬意をはらう．しかし対照をおいた研究でないことを指摘し，さらに

① 神経芽細胞腫には N-myc あるいは染色体より見て，良性と悪性のものがあるが，日本のマスクで発見される患者は，この良性の者のみである．

② 日本の神経芽細胞腫による死亡数は減少しているが，マスクをやっていない英国の死亡数の減少と平行している．

③ マスクにより，年長児における神経芽細胞腫の発生頻度は減少していない．

を挙げている[14)]．

またわが国からも Bessho ら[20)]が小児がん登録に基づいた統計で，マスクによって乳児の神経芽細胞腫の著名な増加が認められたが1歳以降の症例には変化がなかったと報告している．さらに多賀ら[21)]は滋賀県における実施前後5年間の症例を分析し，マスクにより症例数の著しい増加があったものの，主に非進行症例の増加によるものであり，1歳以上の進行症例の減少傾向がみられたと報告している．また限定条件を用いた検討では，1歳以上の進行神経芽腫はマスク開始後，人年あたり若干の減少はみられているが統計学的には有意差が認められなかった．マスク受診時には陰性であり，その後発症した症例は，いずれも2歳以上で発見されており，再マスクを含め，マスクの実施時期については再検討の必要性がある[21)]．

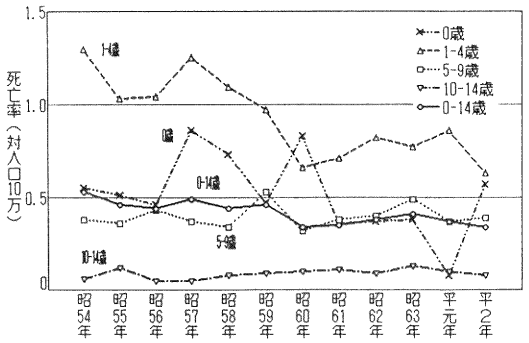

図 1　神経芽細胞腫患者の年齢別死亡数の推移（塙）

Lancet 論文[19]の趣旨を踏まえて Toren ら[22]は過去4年間に治療した22例の神経芽細胞腫患者の8例は1歳以下であり，そのうち3例は妊娠中に clomiphene citrate or progestagens（妊娠初期に血中エストラジオールやプロゲステロン濃度を正常より高くする）治療を受けていた．このような乳児は神経芽細胞腫などの先天性腫瘍を発症しやすいので，ハイリスク群としてマスクをしたらよいと提言を行なっている[22]．

しかし，このような批判的見解に対し，わが国厚生省研究班の成瀬ら[23]は次のような見解を挙げて反論している．

① Lancet 誌の研究者自身，良性といっても発見次第すぐに手術しており，外科的治療の必要性を否定してはいない．また良性といわれるタイプの患者でも外国で死亡する例が多い．「良性」という表現に問題があり，これらも悪性腫瘍の一部であり，早期発見は有効である．

② 患者死亡数の減少（特に1～4歳児）については，黒田班の研究協力者の塙[24]のデータ（**図 1**）が年々集積されつつあり，年数を重ねることにより，イギリスの資料との差が明らかにになることと思われる．ただ現時点では統計学的に有意とはなっておらず，もう少し月日を必要とする．

③ 年長発生数の減少については澤田ら[25]により，マスク実施前後での全国の神経芽細胞腫発生例の分析により，1～4歳での患者発生頻度の低下が報告された．すなわち澤田ら[25]は日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の全国集計を資料として登録例の年齢別分布を調査した．そこで，1988年の1～4歳の発生数が危険率5％でマスク前の発生数に比し，有意に減少していると判断している．これは極めて重要なデータであり，Lancet の論文の批判の第3項目について有力な反証となり，このマスクの有用性を示す重要なデータである[23]．

神経芽細胞腫マスク実施前の患者年齢分布には2つの大きなピークがあり，一つは1歳までの大きなピーク，もう一つは3～4歳の小さいピークである[4]．前者に約65％，後者に35％の患者が属す．従って従来の6カ月乳児のマスクでは前者に含まれる患者は発見されるが，後者に含まれる例は発見できない．しかも後者の例は発見の遅れや生物学的な特性から臨床的に予後不良であることが予想される[4]．

これらの年長小児例を治癒させるためには，現時点の治療方法を用いる限り，腫瘍の小さいうちに早期発見して摘除することが最善の方法である．このため札幌[6]，京都[4]，宮城[7]などでは1歳2カ月から1歳6カ月児を対象としたマスクを試みているが，いまだ試験的模索の範囲を出ていない．

私達も新潟県の症例を分析した結果同様の見解に達し，1歳6カ月児を対象とした試験的マスクを行なってみた．しかし経費の関係で対象例数は，最近8年間の新潟県における年長小児の神経芽細胞腫発症頻度（約11例/15万人）に遠く及ばない約1,400例と極めて少なかったこともあり，1例を精密検査したのみで患者は発見できなかった．また1歳6カ月児尿のカテコラミンのクロマトグラムは6カ月乳児の尿と比較して複雑であり，澤田らの報告[4]と同様に再検率が高くなった．その要因としてこれまでと同様にクレアチニン低値の他に薬剤，食事，特にバナナの摂取が分離，異常高値（偽陽性）の出現に関与していると考えられる．

今回の結果から，神経芽細胞腫再マスクを年長児に行なう場合には，従来と同じ方法では偽陽性の頻度が高くなり，6カ月乳児と違った問題点が予想される．このため VMA，HVA 以外に尿中ドパミンなども含めて幅広く検討していく必要があろう．また今回の成果の一つとして，保健所における1歳6カ月児健診の場で保健婦による説明のみで約65％の家族が神経芽細胞腫再マスクを希望したことは，「がん」のこわさと予防医学に対する関心の高さを示すものであり，予測以上の成績であった．神経芽細胞腫は6歳以上で発症することはまれなため，5歳以下の小児を対象とした「子供のがん検診」の一つと位置づけ，年齢を1歳6カ月に限定せず，今回行ったようなシステムにより5歳頃まで家族が希望した年齢で実費を徴収することによりスクリーニングしていくことも，いつ発症するかもしれない神経芽細胞腫早期発見方法の一つと考える．

結　　論

年長児発症の神経芽細胞腫を新たな「行政的小児スクリーニング対象疾患」の一つに加え，1～3歳の適当な時期に再度ないし数回，尿中 VMA，HVA 定量検査を行なうべきと考える．

稿を終えるにあたり，1歳6カ月児神経芽細胞腫再マススクリーニングに御支援，御協力をいただきました新潟県環境保健部公衆衛生課および新潟市各保健所の方々に深謝いたします．

引　用　文　献

1) **浅見　直，里方一郎，西原　亨，堺　　薫，柳本利夫，小沢寛二，岡田真理子，小田辺なお子，浅見恵子，笹崎義博，中沢政司**：新潟県における神経芽細胞腫マススクリーニング成績とその問題点．新潟医学会雑誌，**102(11)**：678～681，1988．

2) **里方一郎，浅見　直，大塚武司，堺　　薫**：高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器を用いた尿中 VMA，HVA の迅速測定法の検討．臨床病理，**34(7)**：817～822，1986．

3) **浅見　直，鳥谷部真一，橋本尚士，西原　亨，桜井守，堺　　薫，田中　篤，柳本利夫，小沢寛二，広田雅行，大沢義弘，岩淵　真，浅見恵子，小田辺なお子，若林真理子**：新潟県における5年間の神経芽細胞腫マススクリーニング成績．新潟医学会雑誌，**104(9)**：783～788，1990．

4) **澤田　淳，川勝秀一，沼田公介，他**：神経芽細胞腫マススクリーニング―1歳6カ月児を対象として―．平成3年度厚生省心身障害研究「代謝・内分泌疾患等のマススクリーニング，進行阻止及び長期管理に関する研究」．研究報告書，p128～129．

5) **澤田　淳**：神経芽細胞腫マス・スクリニング―歴史と現況．小児外科，**24(1)**：9～12，1992．

6) **花井潤師，米森宏子，福止　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．第19回日本マス・スクリーニング学会，平成3年9月，東京．

7) **加茂えり子，管原直子，白石廣行，山本　仁**：宮城県における神経芽細胞腫マス・スクリーニング―1歳6カ月検査について―．第20回日本マス・スクリーニング学会，平成4年9月，京都．

8) **渡辺繁子，浅見　直**：尿中排泄物質をクレアチニン比で求めることの適切性について．小児科診療，**45(11)**：1878～1882，1982．

9) **浅見　直，松井俊晴，須田昌司**：周生期異常としての先天性代謝異常症．新潟医学会雑誌，**102(8)**：466～470，1988．

10) **浅見　直**：先天性代謝異常症の治療の進歩―新生児マススクリーニングによる5年間の早期治療成績と問題点．新潟医学会雑誌，**98(10)**：478～483，1984．

11) **桜井　守，浅見　直，相川　務，渋木真一，堺　　薫**：新潟県におけるクレチン症マススクリーニング成績．小児保健研究，**48(6)**：611～614，1989．

12) **Sawada, T., Nagahara, N., Yamamoto, K., Okabe, I., Hanawa, Y., Hashizume, K., Matsui, I., Okawa, H., Tsunoda, A., Sakurai, M., Ueda, K., Kimura, S., Nakagawa, A., Hata, T., Takeda, T. and Ohi, R.**: Mass screening for nerublastoma in Japan. Acta Paediatr Jpn, **32**: 725～733, 1990.

13) **小田孝憲，西平浩一，豊田恭徳，縄田　淳，気賀沢寿人，本多康次郎，長尾　大，西　寿治，佐々木佳郎**：マス・スクリーニングで以外で診断された進行神経芽腫の検討．日児誌，**96(4)**：1040～1045，1992．

14) **Nakagawara, A. and Ikeda, K.**: N-myc oncogene amplification and catecholamine metabolism in children with neuroblastoma. Lancet, **i**: 559, 1987.

15) **Hayashi, Y., Inaba, T., Hanada, R., et al.**: Chromosome findings and prognosis in 15 patients with neuroblastoma found by VMA mass screening. J Pediatr, **112**: 567～561, 1988.

16) **金子安比古**：神経芽細胞腫の染色体異常と N-myc 増幅．医学のあゆみ，**145**：406～409，1988．

17) **Ishimoto, K., Kiyokawa, N., Fujita, H., et al.**: Problems of mass screening for neuroblastoma; Analysis of falsenegative cases. J Pediatr Surg, **25**: 398～401, 1990.

18) **西平浩一，土田嘉明，金子道夫，澤田　淳，高橋英世，岩淵　真**：統一治療プロトコールによる進行神経芽腫の治療．第7回日本小児がん学会，平成3年12月，横浜．

19) **Murphy, S.B., Cohn, S.L., Craft, A.W., et al.**: Do children benefit from mass screening for neuroblastoma?. Lancet, **337**: 344～346, 1991.

20) **Bessho, F., Hashizume, K., Nakajo, T. and**

Kamoshita, S.: Mass screening in Japan increased the detection of infant with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. J Pediatr, **119**: 237～241, 1991.

21) **多賀 崇, 太田 茂, 杉浦康夫, 松川誠司, 島田司巳**: 神経芽腫スクリーニングにより進行神経芽腫症例は減少したか?. 日児誌, **96(7)**: 1747～1750, 1992.

22) **Toren, A. and Mandel, M.**: Rechavi G, Dor J, Ben-Bassat, Neuman Y. Selective screening for neuroblastoma in high-risk population. Lancet, **339**: 493～494, 1992.

23) **成瀬 浩, 入江 実, 澤田 淳, 他**: 現行のマススクリーニングの問題点に関する研究. 平成3年度厚生省心身障害研究「代謝・内分泌疾患等のマススクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究」. 研究報告書, p91～97.

24) **塙 嘉之**: 人口動態調査票からみた神経芽細胞腫死亡の推移. 平成3年度厚生省心身障害研究「代謝・内分泌疾患等のマススクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究」. 研究報告書, p80～83.

25) **澤田 淳, 四方卓磨, 川勝秀一, 杉本 徹**: 乳児期神経芽細胞腫マススクリーニングの頻度と年齢分布に対する影響. 平成3年度厚生省心身障害研究「代謝・内分泌疾患等のマススクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究」. 研究報告書, p119～121.

〔特別掲載〕(平成5年3月29日受付)