

新潟県における 5 年間の神経芽細胞腫 マスキニング成績

新潟大学医学部小児科学教室（主任：堺 薫教授）

浅見 直・鳥谷部真一・橋本 尚士
西原 亨・桜井 守・堺 薫

国立療養所新潟病院小児科

田中 篤・柳本 利夫・小沢 寛二

新潟大学医学部小児外科（主任：岩淵 貞教授）

廣田 雅行・大澤 義弘・岩淵 眞

県立がんセンター新潟病院小児科

浅見 恵子

新潟県保健衛生センター

小田辺なお子・若林真理子

Results of Mass-screening Test for Neuroblastoma for Five Years in Niigata Prefecture

Tadashi ASAMI, Shin-ichi TOYABE, Naoshi HASHIMOTO,
Tohru NISHIHARA, Mamoru SAKURAI and Kaoru SAKAI

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

Masayuki HIROTA, Yoshihiro OHSAWA and Makoto IWABUCHI

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

Atsushi TANAKA, Toshio YAGIMOTO and Kanji OZAWA

Department of Pediatrics, National Sanitary Niigata Hospital

Keiko ASAMI

Niigata Cancer Center Hospital

Naoko OTABE and Mariko WAKABAYASHI

Niigata Health and Hygiene Center

Reprint requests to: Tadashi ASAMI,
Department of Pediatrics, Niigata University
School of Medicine, Asahimachi-Dori 1,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学医学部小児科学教室

浅見 直

We describe the results of infantile mass-screening test for neuroblastomas for 5 years in Niigata prefecture which started in 1985. Since Oct 1985, 112,965 infants, aged 6~8 months, have been screened for elevation of urinary VMA level using urine spotted-filterpaper. During the five years nine children (1/12, 552) were found to have neuroblastomas with varying stages II (4 cases), III (1), and IV (4). They were operated on, and had subsequent chemotherapy combined with or without radiation. All the patients are alive and well with no relapses. Other than the 9 patients, 8 children, aged 6 months to 2 years, developed neuroblastomas during the five years. Urinary VMA excretions were elevated in 3 of them, but normal in 3, and remaining two patients had not received the mass-screening test.

These results demonstrate that the screening programme for neuroblastomas in Niigata prefecture was successful and useful for the early detection and treatment of neuroblastomas.

Key words: mass-screening test, neuroblastoma, urinary VMA

マスキリング、神経芽細胞腫、尿中 VMA

はじめに

神経芽細胞腫は予後不良の疾患であるが年齢と病期が強く影響し長期生存、治療が高率に期待できるのは1歳未満で病期I, II, IV-Sで治療を行なった場合である。この観点より沢田ら¹⁾は尿濾紙 VMA 定性反応を用いた神経芽細胞腫マスキリングを昭和48年より京都府で開始し、多くの患者の早期発見と治療に成功した。これを受けて昭和56年、厚生省の研究班が組織され全国8カ所で約25万人の乳児についてスクリーニングが行なわれた。この結果15人の神経芽細胞腫患者が発見され、早期治療に成功した。この成果に基づき生後6~7カ月乳児を対象として昭和60年より公費負担による行政的マスキリングが全国的に開始された。

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^{2,3)}を基にし、さらに様々な条件を考慮して昭和60年10月より初回(一次)検査に尿濾紙スポット法、再検査異常例に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて行政的マスキリングを開始した。しかしスポット法は尿中 VMA 排泄亢進を肉眼的に判定するため検査担当者の肉体的、精神的負担が大きく、また客観的に乏しいこと、さらに HVA 産生型腫瘍を発見できないこともあり、VMA, HVA 同時定量可能な HPLC を平成元年10月より初回検査の段階から導入した。

今回、5年間を経験したのでそのスクリーニング成績

を報告する。またスクリーニング以外で発見された症例についても検討を加えた。

I. 対象および方法

昭和60年10月から平成2年9月までの5年間に尿中 VMA スクリーニングを受けた112,965人の6~8カ月の乳児を対象とした。

1) スクリーニング方法(昭和60年10月~平成元年9月)

生後3~4カ月検診時に家族に尿濾紙をわたして採尿方法を教え、生後6カ月時に採尿させた尿濾紙検体を新潟県保健衛生センターへ郵送させた。スクリーニングの初回(一次)検査はスポット法で行ない、陽性者の再検査については HPLC により VMA, HVA, クレアチニン測定を行なった。この結果、尿 VMA/クレアチニン比が以前報告したカットオフ値^{2,3)}(VMA 17 μ g/mg creatinine, HVA 37 μ g/mg creatinine)を越えた症例は、その居住地域により新潟大学附属病院小児科あるいは国立療養所新潟病院(柏崎市)小児科へ入院させて精密検査を行なった。平成元年10月以後は初回(一次)検査の段階より HPLC を導入したため、尿中 VMA および HVA が前記のカットオフ値を越えたものを異常高値として扱った。

2) 精密検査内容

3日間連日蓄尿による VMA, HVA の他に尿中カテコラミンの測定、Neuron Specific Enolase (NSE)⁴⁾, CEA, AFP, シアル酸⁵⁾などの腫瘍マーカーの検査の

他に腹部X線、腹部エコー検査などを施行した。疑わしい症例ではさらにCT検査、腫瘍シンチ、骨髓穿刺、全身骨X線などにより診断の確定、病期の暫定的決定を行ない、さらに小児外科との連携により腫瘍の摘除と化学療法、照射などを行なった。

II. 成 績

1. マスキリーニング受検率(表1)

出生数あたりの受検率は表1に示すように当初低かったものの次第に高くなり、平成2年では90.5%であった。

表1 新潟県における神経芽細胞腫マスキリーニング年度別受検率

| 年 度 | 受 検 率 |
|-----------------|-------|
| 昭和61年4月～昭和62年3月 | 80.4% |
| 昭和62年4月～昭和63年3月 | 84.1% |
| 昭和63年4月～平成1年3月 | 88.4% |
| 平成1年4月～平成2年3月 | 90.5% |

2. スポット法によるスクリーニング成績(表2)

一次スクリーニングの陽性率は3.3%(2,979人)であった。このうち再検査で2,819人が異常なしと判定され、160人(0.18%)が入院して精査検査を受けた。その結果、確定診断された神経芽細胞腫患者は6人で、約15,000人に1例の発見率(精密検査者のなかでの発見率は3.8%)であった。

3. HPLC法によるスクリーニング成績(表2)

一次スクリーニングの陽性者率は表2に示すように

6.1%(1,385人)でスポット法より高かった。このうち再検査で1,222人が異常なしと判定され、最終的に163人の乳児が精密検査を受けた。この率は受検者の0.72%でありスポット法と比較して高かった。確定診断された患者は3例で約7,550人に1例(精密検査者のなかでは1.8%)であり、スポット法より高い発見率であった。

また一次スクリーニングでは尿中 VMA 21.0 μ g/mg Cr, HVA 40.2 μ g/mg Cr とカットオフ値を越えていたものの、入院後の3日間連続蓄尿では VMA 15.7, 14.2, 13.1 μ g/mg Cr および HVA 29.4, 32.0, 34.2 μ g/mg Cr でともに全てカットオフ値以下であった患者が1例、認められた。

4. 発見患者の臨床的特徴と予後(表3)

表3に現在まで5年間にマスキリーニングで神経芽細胞腫を発見された9症例を呈示する。発見率は検査総数112,965人中9例であり約12,552人に1例であった。

腫瘍の組織型は神経節芽細胞腫3例、神経芽細胞腫6例であった。病期はⅡ期4例、Ⅲ期1例、Ⅳ期4例であり、既に進行した症例が半数近く認められた。これらの症例は小児外科との連携により治療を行ない、現在まで死亡例はない。最長観察症例は現在3歳10カ月になっており、ほぼ普通生活を送っている。

5. マスキリーニング以外で発見された症例(表4)

昭和60年10月以後に新潟県の行政的マスキリーニング以外で発見された症例は表4に示すように8例であり、スクリーニングを受けなかった患者が2例存在した。スクリーニングでは尿 VMA スポット陰性であった6例のうち3例は腫瘍発見(発症)時でも HPLC による測定で尿中 VMA 排泄亢進は認められなかった。残り

表2 新潟県における神経芽細胞腫マスキリーニング成績

| 検 査 期 間 | 初 回 検 査 数 | 同 異 常 数 | 精密検査者数 | 発 見 患 者 数 |
|------------------|-----------|--------------|-------------|-----------|
| S. 60.10～S. 61.3 | 10,463 | 472 (4.5%) | 32 (0.31%) | 0 |
| S. 60.4～S. 62.3 | 22,816 | 846 (3.5%) | 81 (0.36%) | 0 |
| S. 62.4～S. 63.3 | 22,757 | 610 (2.5%) | 23 (0.10%) | 3 |
| S. 63.4～H. 1.3 | 23,309 | 543 (2.1%) | 14 (0.06%) | 2 |
| H. 1.4～H. 1.9 | 10,963 | 508 (4.3%) | 10 (0.09%) | 1 |
| 合 計* | 90,308 | 2,979 (3.3%) | 160 (0.18%) | 6 |
| H. 1.10～H. 2.3 | 11,705 | 542 (4.6%) | 59 (0.50%) | 1 |
| H. 2.4～H. 2.7 | 10,952 | 843 (7.7%) | 104 (0.94%) | 2 |
| 合 計** | 22,657 | 1,385 (6.1%) | 163 (0.72%) | 3 |
| 全 体 の 合 計 | 112,965 | 4,364 (3.9%) | 323 (0.29%) | 9 |

注*) 初回(一次)検査はスポット法, **) 初回検査より HPLC 法に変更

表3 新潟県で5年間にマススクリーニングで発見された神経芽細胞腫患者
(昭和60年10月～平成2年9月)

| 症例 | 性別 | 生年月 | 組織型 | 原発病巣 | 病期 | 転帰(現年齢) |
|----|----|----------|-------|------|-----|---------|
| 1 | 男 | S.61年11月 | 神経節芽腫 | 右後腹膜 | Ⅱ | 3歳10カ月 |
| 2 | 男 | S.62年5月 | 神経芽腫 | 左副腎 | Ⅳ-A | 3歳4カ月 |
| 3 | 女 | S.62年8月 | 神経節芽腫 | 右後腹膜 | Ⅲ | 3歳1カ月 |
| 4 | 男 | S.63年2月 | 神経芽腫 | 右副腎 | Ⅳ-B | 2歳7カ月 |
| 5 | 女 | S.63年9月 | 神経芽腫 | 左後腹膜 | Ⅱ | 2歳0カ月 |
| 6 | 女 | S.63年9月 | 神経芽腫 | 左副腎 | Ⅳ-B | 2歳0カ月 |
| 7 | 男 | H.1年7月 | 神経芽腫 | 両副腎 | Ⅳ-A | 1歳2カ月 |
| 8 | 男 | H.1年9月 | 神経節芽腫 | 右後縦隔 | Ⅱ | 1歳0カ月 |
| 9 | 女 | H.1年11月 | 神経芽腫 | 右副腎 | Ⅱ | 0歳9カ月 |

注) 症例1, 2, 3, 4, 5, 6の初回検査はスポット法により, 症例7, 8, 9は初回検査 HPLC 法によって発見された。

表4 新潟県の神経芽細胞腫マススクリーニング以外で発見された症例
(昭和60年10月～平成2年9月)

| 症例 | 発症 時 年 齢 | マススクリーニング | 病期 | 発見時尿中 VMA 排泄 亢進 |
|----|----------------|-----------|-----|--------------------|
| A | 2歳5カ月 | 正 常 | Ⅳ-A | (-) |
| B | 2歳0カ月 | 正 常 | Ⅳ-A | (-) |
| C | 1歳3カ月 | 正 常 | Ⅳ-B | (+) |
| D | 2歳7カ月 | 正 常 | Ⅳ-A | (+) |
| E | 1歳6カ月 | 正 常 | Ⅱ | (+) |
| F | 1歳0カ月 | 正 常 | Ⅳ-B | (-) |
| G | 0歳10カ月 | 受けず | Ⅳ-A | (-) |
| H | 0歳6カ月 | 受けず(受検前) | Ⅲ | (+) |

の3例は乳児期マススクリーニングで VMA スポット陰性であったが、腫瘍発見後の尿中 VMA 定量では排泄亢進が認められた。

III. 考 案

新潟県における神経芽細胞腫マススクリーニング検査受検率は当初 80.4%とやや低かったが、その後年毎に上昇し平成2年には 90.5%となった。しかし新生児先天代謝異常マススクリーニングのはば 100%と比較してやや低い受検率である。他の地域では東京都 81.9%、茨城県 80.1%であり、また全国平均値 58.5%⁶⁾と比較すると本県の受検率はかなり高く、むしろ良い成績といえる。全国的に神経芽細胞腫スクリーニングの受検率がやや低い理由は、新生児代謝異常の場合には産婦人科医師の管理下にあり、検査の意義などを徹底させることができることと患者家族自身は検査の過程で何もする必要がないことも関係している。神経芽細胞腫の場合には濾

紙をわたされてから約3カ月経過しており、しかも母親が赤ちゃんの採尿を自分自身で行ない、かつ郵送するという手間が必要である。しかも離乳食の内容や薬物服用にも注意を払わなければならないという以前のスポット法の注意事項が、平成元年10月以後 HPLC 法に変更されてからも医療側に残っており、誤った指導が行なわれていることも関係していると思われる。

新潟県における5年間の患者発見数は9例で約12,500人に1例の発見率であった。これを全国各地域の発見率(表5)⁷⁾と比較すると北海道、山形県、東京都、長野県、滋賀県などより低く、青森県、千葉県、静岡県、岡山県などより高い発見率である。また平成元年の全国平均値 1/8,400と比較するとやや低値である。この発見率の差が VMA および HVA 産生型神経芽細胞腫発生率の地域差なのかあるいは方法や技術的違いかは今後の検討が必要であろう。しかし発見率の全国平均値は昭和

表5 各地域における神経芽細胞腫マスキリーニング成績

| 項目 都道府県名 | 実施状況 | | | | 検査法 |
|-------------|-------------------|---------|-----|----------|--------------------|
| | 期間 | 検査数 | 発見数 | 発見率 | |
| 北海道 | S. 60. 4～H. 1. 6 | 136,610 | 18 | 1/ 7,589 | HPLC |
| 青森県 | S. 60. 1～H. 1. 3 | 63,020 | 2 | 1/31,510 | スポット |
| 岩手県 | S. 60. 6～H. 1. 3 | 55,261 | 4 | 1/13,815 | スポット |
| 宮城県 | S. 60. 10～H. 1. 6 | 77,245 | 5 | 1/15,449 | HPLC 63年7月 HPLC |
| 山形県 | S. 60. 6～H. 1. 3 | 51,361 | 8 | 1/ 6,420 | スポット |
| 福島県 | S. 60. 10～H. 1. 7 | 75,173 | 2 | 1/37,586 | スポット |
| 茨城県 | S. 60. 10～H. 1. 3 | 106,554 | 2 | 1/53,277 | スポット |
| 栃木県 | S. 60. 4～H. 1. 3 | 71,367 | 9 | 1/ 7,929 | HPLC 63年7月 HPLC |
| 埼玉県 | S. 56. 6～H. 1. 3 | 280,777 | 31 | 1/ 9,057 | スポット |
| 千葉県 | S. 58. 4～H. 1. 6 | 250,062 | 4 | 1/62,515 | スポット |
| 東京都 A | S. 59. 4～H. 1. 3 | 131,396 | 19 | 1/ 6,915 | HPLC |
| 〃 B | S. 58. 10～H. 1. 3 | 14,956 | 2 | 1/ 7,478 | HPLC |
| 新潟県 | S. 60. 10～H. 2. 7 | 109,542 | 9 | 1/12,171 | スポット H. 1年10月 HPLC |
| 福井県 | S. 60. 4～H. 1. 4 | 31,197 | 5 | 1/ 6,239 | スポット |
| 山梨県 | S. 59. 12～H. 1. 3 | 34,996 | 2 | 1/17,498 | スポット |
| 長野県 | S. 59. 10～H. 1. 3 | 82,115 | 17 | 1/ 4,830 | スポット |
| 静岡県 | S. 56. 11～H. 1. 6 | 190,317 | 7 | 1/27,188 | スポット |
| 滋賀県 | S. 60. 1～H. 1. 3 | 50,010 | 8 | 1/ 6,251 | スポット 62年4月 HPLC |
| 奈良県 A | S. 60. 1～H. 1. 3 | 34,203 | 3 | 1/11,401 | スポット 63年7月 HPLC |
| 〃 B | S. 62. 4～H. 1. 3 | 16,443 | 4 | 1/ 4,110 | HPLC |
| 島根県 | S. 61. 4～H. 1. 6 | 21,766 | 0 | | スポット |
| 岡山県 | S. 60. 6～H. 1. 3 | 60,537 | 2 | 1/30,268 | スポット 63年4月 HPLC |
| 香川県 | S. 61. 10～H. 1. 3 | 21,778 | 2 | 1/10,889 | スポット |
| 愛媛県 | S. 61. 1～H. 1. 6 | 56,235 | 4 | 1/14,058 | スポット |
| 佐賀県 | S. 60. 12～H. 1. 5 | 28,840 | 2 | 1/14,420 | HPLC |
| 鹿児島県 | S. 61. 10～H. 1. 3 | 40,524 | 5 | 1/ 8,104 | スポット 63年4月 HPLC |

神経芽細胞腫検査技術者研修会資料抜粋（平成元年8月29～30日 厚生省 総合母子保健センター）

59年1/41,600人，60年1/14,100人，61年1/12,600人，62年1/11,600人，63年1/8,400人と年々高くなっており⁶⁾，スポット法から HPLC に変更されたことも理由の1つと推測される。

しかし従来の神経芽細胞腫発生率約2万人に1例あるいは100万人に8.2例⁸⁾と比較すると1/8,400人は余りにも高すぎる。生後3カ月以内の乳児の剖検例に高頻度に in situ neuroblastoma が認められ，その疫学的発生率より神経芽細胞腫は年齢が進むにつれて消失，成熟し腫瘍としては認められなくなることがある⁹⁾。また臨床的にも自然消退や治癒が約1%に認められると報告されている¹⁰⁾ことや，今回の患者の中に入院後の尿中 VMA，HVA 排泄が低下していた例がみられたことより，本来，臨床的には顕在化しない例までもスクリーニングで発見

している可能性も否定できない。

今回の調査でマスキリーニングを受けなかった約15,000人のなかから2例の神経芽細胞腫患者が発生した。これら2例のうち1例は VMA 産生型で発症時に尿中 VMA 排泄亢進がみられ，さらに病期も既に進行していたためスクリーニングを受けていれば早期発見されていた可能性もある。スクリーニングを受けなかった事情は不明であるが医療および行政側の積極的な啓蒙活動をさらに高めることも必要であろう。

一方，スクリーニングを受けた時点で尿 VMA 陰性と判定され，その後神経芽細胞腫が発症した患者が6例みられたが，3例は VMA 非分泌型であるため現在の方法ではスクリーニングできない。文献的には神経芽細胞腫患者の尿中への VMA 排泄増加は84.0%，HVA

が84.0%にみられる¹¹⁾¹²⁾ことより、VMA排泄を指標とする限り、患者の約16%はスクリーニング対象外である。この観点より新潟県でもHVA産生型もスクリーニング可能なHPLCを導入したが、HVA産生型腫瘍は現在までの時点では発見されていない。

神経芽細胞腫マスキングが代謝異常症のそれと異なることは尿中VMA(およびHVA)のスクリーニングであり、厳密には神経芽細胞腫そのもののスクリーニングとはいえないことである。このため腫瘍細胞のVMA産生能が高くてサイズが小さければ尿中VMA排泄亢進はおこらずスクリーニングされてこない。また測定方法が異なるため同一基準では比較はやや問題があるものの、今回の発見症例の中にはスクリーニングではVMAがカットオフ値を越えていたが入院後の精密検査で著尿中VMAおよびHVAが正常範囲内の例があった。本症例は前述したように腫瘍が自然消退しつつあった例の可能性も考えられるが、VMA排泄が正常上限付近の患者では1回だけの尿スクリーニングで全症例を発見することは血液濾紙を用いる代謝異常症とは異なり、原理的に困難と思われる。しかし現実にはこのような事情が充分周知されておらず、スクリーニング“見逃し例”あるいは“偽陰性例”など患者に誤解を与えそうな言葉が極く一部の医療関係者に用いられているのは残念なことである。

尿中VMAスクリーニングはいわゆる癌検診の1つであり、その時点で異常がなかったからといってそれ以後の腫瘍発生を否定したのではないことを医療の現場で患者の家族に説明しておくことが必要であろう。医療側からの誤った言葉によって患者家族や一般の人達からマスキングに過剰な期待や逆に不信を招くようなことがないように対応していくことが重要である。

今後の問題はVMA、HVA非産生型の神経芽細胞腫の早期発見であり、これらのスクリーニング方法を一刻も早く開発していくことが必要である。

稿を終えるにあたり御協力いただきました関係者の方々に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 沢田 淳: 神経芽細胞腫のマスキング。

小児内科, 14: 1177~1182, 1982.

- 2) 浅見 直, 里方一郎, 西原 亨, 堺 薫, 柳本利夫, 小沢寛二, 若林真理子, 小田辺なお子, 浅見恵子: 新潟県における神経芽細胞腫マスキング成績とその問題点. 新潟医学会雑誌, 102: 678~681, 1988.
- 3) 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, HMAの迅速測定法の検討. 臨床病理, 34: 817~822, 1986.
- 4) 浅見恵子, 内海治郎, 橋本謹也, 中沢 司, 浅見直: 神経芽細胞腫とその他固形腫瘍における臨床経過と血清Neruon Specific Enolase値. 小児科診療, 51: 2157~2161, 1988.
- 5) Asami, T., Tanaka, A., Gunji, T. and Sakai, K.: Elevation of CSF sialic acid concentration in children with CNS leukemia. Acta Paediatr Scand, 76: 260~265, 1987.
- 6) 厚生省児童家庭局母子衛生課監修: 母子衛生の主な統計, 1989年.
- 7) 神経芽細胞腫検査技術者研修会資料集, 1989年.
- 8) 沢田 淳, 杉本 徹: 神経芽細胞腫. ホルモンと臨床, 32: 267~277, 1984. (秋季増刊号)
- 9) Beckwith, J.B. and Perrin, E.: In situ neuroblastomas: A contribution to the natural history of neural crest tumors. Am J Pathol, 43: 1089~1095, 1963.
- 10) Everson, T.C. and Cole, W.H.: Spontaneous regression of cancer. WB Saunders Co, Philadelphia, 1963.
- 11) Reynold, C.P. et al.: Diagnostic and biologic markers for neuroblastoma. In "Neuroblastoma" ed by C. Pockedly p.129, Elsevier Science Publ Comp NY, 1984.
- 12) Voute, R.A.: Neuroblastoma. In "Clinical Pediatric Oncology" ed by WW Sutow, DJ Fernbach and TJ Vietti. p.559, The CV Mosby Comp. Toronto, 1984.

[特別掲載](平成2年10月2日受付)