

神経芽細胞腫に関する研究

1) — 昭和60年度研究報告総括 —

分担研究者	報告書番号
角田 昭夫 (神奈川県立こども医療センター)	1
研究協力者	
平山 宗宏 (東京大学医学部)	
高杉 信男 (札幌市衛生研究所)	2, 3, 4
武田 武夫 (国立札幌病院)	5
秋山 有 (青森県衛生研究所)	6
澤口 重徳 (筑波大学医学専門学群)	7
山本 圭子 (埼玉県立小児医療センター)	8, 9
塙 嘉之 (東邦大学医学部)	10
小出 亮 (国立小児病院)	11
鈴木 重任 (東京都衛生研究所)	12
塙原 忠良 (北区医師会)	13
西平 浩一 (神奈川県立こども医療センター)	14, 15
小宮 弘毅 (神奈川県衛生部)	16
小原 千秋 (国立横浜病院)	17
新川 隆康 (神奈川県衛生研究所)	18
清水 国樹 (愛知県衛生部)	19
中田 利一 (名古屋市衛生局)	20
澤田 淳 (京都市立医科大学)	21, 22, 23
永原 暹 (大阪市立小児保健センター)	24
小渡 有明 (沖縄県衛生部)	25

研 究 目 標

1. システムに関する研究
2. 検査法に関する研究
3. 発見した65症例の集計と分析
4. 全国実施に伴う諸問題に関する研究

研 究 経 過

昭和60年8月6日 }
昭和60年12月10日 } の3回、鉄道会館ルビーホールにおいて、班会議を開催した。
昭和61年2月4日 }

研 究 結 果

1. システムに関する諸問題の研究

- (1) 濾紙配布の機会と受検率

大分県の調査で、システムも検査法も各地域様々な様式を採用していることがわかる(表1)。

表1 マス・スクリーニング実施状況
大分県環境保健部調査(1985年9月)

1. 実施地区	37都道府県(1都・1道・2府・33県) 未実施又は検討中の県=9県	
2. 濾紙配布の機会	3ヶ月(乳児)健診時	29
	出生届の時	6
	母子手帳交付時	2/37
3. 一次検査法	Dip法	18
	Spot法	12
	HPLC	3
	その他	4/37
4. 検査機関	県衛生研究所	18
	保健所	2
	民間検査機関	10
	小児病院	4
	大学病院, その他	3/37

濾紙配布の機会は3ヶ月(乳児)健診を利用する地域が多いが、乳児健診率は100%を期待出来ないから、必ず配布洩れがおこる。受検率は配布濾紙回収率として90.6%~64.0%の数値が挙げられればらつきが多い(10, 11, 19, 24)。一方出生当りの受検率としては

85%～45%で、これも地域差がある（2, 5, 6, 7, 13, 20, 24）。なお乳児健診受診率の悪い地域では濾紙配布に特別な工夫がみられた（6, 24）。

出生届け時や母子手帳交付時に濾紙を配れば配布洩れは少ないが、配布から検査までの期間が延長するのは問題であり、このシステムによる受検率は今後検討を要する。青森県では一部出生届け時を利用して配布する（6）。出生届け時配布しても、里帰り分娩児には配布もれとなり、システムの不統一が問題となる。

東京都練馬区では濾紙配布時、直ちに一枚を回収、残りの1枚を4ヶ月後に回収する方法を試みたが、回収率が前者の81%から、後者の59%へと低下した（11）。また1歳半児に本スクリーニングを試みた地域の回収率も41%に留り（16）「2回目の検査」の低受検率という点で一致した。

(2) 一次検査機関

殆んどの地区が集中方式であるが、一次検査に限り茨城県、愛知県（名古屋市）では分散方式を採る。これらの地域では各々独自の精度管理を施行しているが（7, 19, 20）、平均再検査率は多少高く（表2）、各保健所間に精度のばらつきが見られるという（19）。しかし地域と密着した体制作り、既存体制の応用が可能、保健所などで小児がんの認識が高まる等、分散方式の利点も挙げられた（7）。

なお東京都のように人口が多かったり（10, 11, 12, 13）、神奈川県のように政令都市のある地区では（15）、集中方式を採っても数ヶ所の検査機関によらざるを得ない。

(3) 結果の連絡

検査結果が陰性の場合、普通連絡はしないが、埼玉県（8）と大阪市（24）では全員に結果を通知する。大阪市では連絡しなかった頃の神経芽細胞腫患児を巡って、受検の有無に関し家族と行政側の言い分にくいちがいのあった例があり、全員通知が必要であるという（24）。なお大阪市は対象児全員に濾紙も郵送しており（24）、全体として相当額の郵便料計上が推測される。

再検査の連絡は普通郵送されるが、離島などには電話も使われる（12, 25）。陽性、あるいは要精密検査の連絡は、時に母親を不安にさせるが、その対応には考慮が払われている（7, 12, 22）。

(4) 精密検査機関

研究協力者所属の10地区のうち8地区は、特定の精密検査（ならびに治療）機関を定めている。東京都はいくつかのブロックに分れており、精検・治療機関も不特定多数である。東京都で発見された12例の神経芽細胞腫患児は6病院で治療されており、そのうちわけは大学病院2、小児病院2、国公立病院2である（11, 12, 13）。一方名古屋市を含む愛知県も特定の精検機関は定めていない。ただしこの地区での発見10例中9例は特定大学病院で、他の1例は公立病院で治療されている（19, 20）。以上述べた発見例の精検・治療施設の殆んどは、昨年度の本研究で推薦した施設であり、残りもこれに準じた医療レベルの

施設であるので、その診療内容には問題はない。ただしあまりに多くの施設に協力を求めることは、将来問題の1つである登録や追跡調査に困難が生ずる。一方単一施設限定の場合、地域内のそれと同一医療レベルにある機関から、システムの閉鎖性について批判の声がないわけではない。

(5) 料 金

唯一の有料地域であった札幌市も、60年度から無料となった(2)。なお大分県の調査による各県の単価計算では、120円の1県を除き殆んどが300～500円台で、10県が490～500円と計算した。これら単価は一次検査の方式や郵便の利用状況により大幅に変動する。

2. 検査法に関する諸問題の研究

(1) 定性検査

定性検査にSpot, Dipの2方法があるが、研究協力者の地域ではSpotが多く(表2)、全国的にはDip法が多い(表1)。

Spot法, Dip法ともおのおの特徴があって優劣はつけ難く、再検査率も両者で差はない。

表2 地域別一次検査方式と再検査率

地 域	番* 号	一次検査	再検査率 %	年 度 昭 和	備 考	
札幌市	2	HPLC	1.2	56—60		
青森県	6	Spot	3.4	60		
茨城県	7	Dip	5.8	59—60	分散	
埼玉県	8	Spot	3.8	56—60		
東京都	大田区	10	HPLC	2.3	58—60	
	世田谷・練馬区	11	Spot	1.7	56—60	
	新宿区	12	Spot	2.9	59—60	
	文京区	12	Spot	4.6	59—60	
	多摩・島しょ	12	Spot	6.5	60	58年度再検査率23%
	北区	13	Spot	3.2	60	
神奈川県	県域	15	Dip	2.8	57—60	
	横浜市	15	Dip, TPC	2.4	57—60	
愛知県	県域	19	Dip	7.30±3.77	57—60	分散
	名古屋市	20	Dip	3.7	52—60	分散
京都市	京都市	21	Spot	5.9	60	60・10・1より一次 検査にHPLC採用
	府下	21	Spot	3.0	60	
大阪市	24	Spot	1.5	55—60		
沖縄県	25	Spot	3.7	60		

* 報告書番号

表2のうち再検率が5%を越すものは分散方式を採る茨城県と愛知県、離島などが多い都下である。京都市の5.9%は技師の交代による(従来は3.0%)。

クレアチニンが低いと10~20%の偽陰性が出る可能性があるという指摘(8)と、Spot test陽性例でその物質がVMAやHVAでない例の報告(11)は引続き検討を要する。

採尿はすべて濾紙で行われるが、Spot、Dipともに濾紙の大きさや印刷内容など、各地域甚だしく統一を欠く。これ等の統一に関する研究(4)は、経費節約の意味からも注目値する。

(2) 定量検査

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)と、薄層クロマトグラフィー(TLC)などがあり、殆んどの地域では二次検査に用いられる。札幌市は昭和59年4月から一次スクリーニングにHPLCを応用(2)、東京都大田区は同年11月より(10)、また京都府も60年10月よりこれに倣っている(21)。

一次検査スクリーニングから定量検査を行う事は低クレアチニン尿による見逃し(8)を防止出来、且つVMA陰性、HVA陽性例を拾える等理論的に正しく、また全国一発見頻度の高い札幌市の施行はこれを支持する根拠となる。しかし単価は上昇し、且つ検体処理件数の制約があって、全国概く直ちに施行するわけにはいかない。札幌市は導入からデータ処理まですべて自動化システムをとり、尿を直接法で抽出して簡便化を計っている(2)。

なお条件を決めて一次からTLCを採用する横浜市で、Dip法陰性、TLC法陽性から患者1名が発見されている。

(3) 検査年齢

昨年に引続き平塚市で1歳以上児スクリーニングの可否が検討された。1歳半健診を利用するシステムであるが、受検率が低く、食餌の影響が大で、呈色反応によるスクリーニングは困難であると結論された(16)。

(4) 精密検査の方法

西平は昨年に引続き、精密検査の方法を研究した(14)。昨年より新たに「入院精査の行うか否かの判断」が加えられ、検査項目としては新しい骨髄転移の検査法、腫瘍組織のがん遺伝子測定が加わった。

武田らは14発見例の診療経験から、どのような検査法に最も信頼が置けるかを計算した(5)。一つだけで決定的な検査法はないが、計算上骨シンチグラフィーの信頼度が高く、腹部腫瘍に限ってエコーが有用である。NESも今後検討を要する(22)。

(5) 精度管理

昨年に引続き60年度内に2回の精度管理を施行した(17, 18)。58年から数えて合計5回精度管理を行ったことになり、参加施設も増加して研究協力者の施設を含め51を数えた。また60年度は従来のSpot法、Dip法の外に、HPLCの精度管理も加えた。HPLCを

行う施設はクレアチニン濃度も項目とし、HPLCおよびクレアチニン測定の詳細についてアンケート調査を行った。

精度管理に関しては

- ① 技術的に可能であること。
- ② 定性、定量試験を通じ出来るだけ統一した方法が望まれること。
- ③ 定期的な技術研修会が必要であること、を結論とする(17, 18)。

3. 発見された65症例の分析

神経芽細胞腫マスキリーニングによって、昭和60年度現在まで65例が発見、診療され、研究班に登録されている。65例のうち東京都の9例はその診療施設に研究協力者がいなかったため、登録を別途依頼し、協力を得た。これ以外にも全国各地で研究班に登録されていない発見例が少くとも10例を数える。

(1) 分析結果

年度別・地域別発見例数(表3)を見ると昭和60年に新たに26例が発見され過去最高であった。今後マスキリーニングの全国実施により、発見症例の急増が予測される。

性別は男児37(57%)、女児28である。手術月例は10ヶ月未満合計54例(83%)で、1歳を過ぎて手術されたものはdelayed primary operation 1例を含め僅か2例である(表4)。原発巣は副腎40(62%)、後腹膜14で腹部に多い(表5)。病期分類はⅠ期18、Ⅱ期24、Ⅲ期10で、Ⅰ・Ⅱ期合計で65%、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ期合計で80%を占める。ⅣS期は3例と少い(表6)。手術施行64例中、57例(89%)に腫瘍全別が可能であった。現在までの死亡は7ヶ月Ⅳ-B期の腫瘍死例と、8ヶ月Ⅳ-S期例の手術合併症による死亡で、合計僅か2例である。残り63例中20例は手術後2年以上経過している。

表3 年度別地域別発見例数

地域	昭和	~54	55	56	57	58	59	60	計
札幌市				0	2	3	4	5	14
茨城県							0	2	2
埼玉県				0	0	1	3	7	11
東京都				0	0	1	5	6*	12
神奈川県					0	0	1	2	3
愛知県			2	1	3	0	1	3	10
京都府		4	0	1	1	0	1	3	10
大阪市			0	0	0	2	1	0	3
計		4	2	2	6	8	16	27*	65

* 1例は61年に診断

表4 手術時月齢

年齢	例数
6ヶ月	3
7	19
8	16 *
9	16
10	7
11	2
12ヶ月以上	2 §
計	

* 1例診断月齢（非手術）

§ 1例 delayed primary operation

表5 原発巣

側	左	中	右	計
原発				
副腎	25		15	40
後腹膜	6	3	5	14
骨盤	2	3	0	5
頸部	2	1	3	6
計	35	7	23	65

表6 病期分類

病期	例数	小計	
I	18	} 42 65%	} 52 80%
II	24		
III	10		
IV	A	3	
	B	7	
	S	3	
計	65		

以上を総括し、本マススクリーニングによって発見される神経芽細胞腫患児グループは普通の場合に比べて

- ① 若年者が多く
- ② 早期例が多く、腫瘍の全別が可能
- ③ 従って予後良好である。

と結論される。しかし手術後2年以上経過したものは未だ全体の $\frac{1}{2}$ に満たず、今後嚴重な追跡調査を必要とする。

(2) 疫学

検査数当り発生頻度を見ると1/4,917の札幌市(2)から1/55,896の神奈川県(15)まで地域によって約10倍と頻度の差がある。これら総計の頻度は1/15,220である。

埼玉は昨年に引続き人口動態調査死亡票からの検討から、小児人口10万人当りの神経芽細胞腫死亡率は著しく減少していることはないが、死亡者中2歳未満の占める割合は減少していると報告した(10)。

山本は埼玉県の検討から、スクリーニング開始以後、1歳未満の神経芽細胞腫患児は増加したが、1歳以上に減少したかどうかは不明であるという(8)。

(3) スクリーニングによらない発症例

埼玉県ではスクリーニング時VMA陰性で、後に発症した4例を報告している(8)。

大阪市では同様にVMA陰性例3，期間中なのにスクリーニングを受けなかった2例を報告している。

同様な例は各地域でもある筈で，今後小児特定疾患などから調査が必要である。

4. 全国実施に伴う問題点

(1) システムの統一は可能か

各地域で独自のシステムで始められた神経芽細胞腫マススクリーニングではあるが不統一のまま発足して成果が上っているのが現状である。各地域それぞれ条件が異なるであろうし，無理にシステムの統一を計ることは困難である。

しかし受検率を上げるための方策は検討されねばならず，このため全員に検査直前，郵送するのも有効であろう。出生届時の交付もよいが，全国一斉に施行する必要がある。

一次検査機関は集中が望ましいが，各保健所の精度を挙げる覚悟があれば分散でもよい。精検・治療機関をあまり増やすことは，登録上困難を伴う。

(2) 検査法の統一は可能か

これもシステムと同様のことが云える。定性検査がすでにDip法，Spot法に分れ，今からこれを1つにまとめることは不可能であるし，無意味であろう。ただし出来るものからなるべく画一化すべきで，その良い例が濾紙の統一である。

定性検査はその判断が多少主観的で，或程度の馴れや熟練を要するので，頻回の内・外精度管理や講習会が必要であろう。

定量検査も濾紙より尿の抽出からHPLC測定まで，やはり或程度の手技の統一がのぞまれる(3)。しかしこの手技の詳細は，技師間で意見の分れる所であり，今後検討される必要がある。クレアチニンの定量に関しても同様である。

一次検査からHPLCの導入は，本スクリーニングの目標である。ただしその前に費用の問題と，短時間に多検体を処理するシステムの問題が解決されなければならない(2)。

定量検査に関しても精度管理と技師講習会は必要である。

(3) 精度管理

外部精度管理の方法論は一応の結論を得たが，全国実施に伴い，全国規模での精度管理システムが確立されなければならない。新川論文(18)にその試案が見られるが，予算，コントロールセンター，検体作成の検査室，特に小児の尿の収集など未解決の問題は多く，引続き検討が必要である。

(4) 発見症例の登録システム

研究協力者所属の地域から65例の発見例が登録された。しかし未登録症例が少くとも10例はあり，今後全国実施に伴い，発見例の登録システムが確立されなければならない。

同時に各都道府県の実施状況や発見症例とその治療機関の調査も年一回実施すべきである。

(5) 追跡調査システム

マスキングで発見された神経芽細胞腫は治療成績が良いことが予測されるが、今後長期予後が調査されなければならない。このような特殊な神経芽細胞腫グループの治療方針は未知の分野であり、小児腫瘍学上最も興味ある話題である。

追跡調査は学問的色彩が濃いので、そのシステムを関係学会に委ねるのも一案であろう。

なお従来の登録用紙を改良した案を図1に、追跡調査用紙案を図2に示した。

(6) 採算性の検討

昭和60年中に26例の神経芽細胞腫が新たにマスキングによって発見された事実は、このシステムの成果として十分評価できる。

65例の分析結果から原発巣や組織型などは従来の群と余り変りはないが、年齢が若く、病期分類でⅠ、Ⅱ期が多く、腫瘍全摘が可能であり、従って予後良好が予測されるなどの点、大いに特徴がある(23)。

神経芽細胞腫は小児固型腫瘍の中では最も治療成績が不良である。若しマス・スクリーニングによる早期発見が、統計上からも神経芽細胞腫による死亡を減少し得たなら、その成果は絶大であると考えてよい。

死亡統計上未だその減少は認められないが(10)、2桁以上の症例が発見され出した昭和49年以降の統計は未検討なので、今後を期待したい。また発見例からの腫瘍の染色体分析(9)も今後研究が継続されなければならない。

結 語

研究継続の必要性を次の諸点から主張したい。

- (1) システムの統一化
- (2) 検査法の統一化
- (3) 精度管理システムの確立
- (4) 登録、追跡調査システムの確立
- (5) 採算性の検討

図 1

【神経芽細胞腫マスのスクリーニングによる発見例報告】

No. _____ 施設名 _____ 報告者 _____
 姓 名 _____ (男/女) スクリーニング地 _____

【初診時】 体重 _____ kg
 症状あり (いつから _____)
 なし
 腫瘍 検知した【腫瘍病(有・無)】
 (部位は下図に記入して下さい)
 できなかった

尿VMA _____ μg/mgクレアチニン
 尿HVA _____ μg/mgクレアチニン
 血中NSE _____ ng/ml
 Ferritin _____ ng/ml
 LDH _____ IU/L (正常値 _____)

	昭和年	月	日
出生			
スクリーニング(1回目)			
(2回目)			
(3回目)			
精密検査			
臨床診断決定			
組織診断決定			
放射線療法開始			
化学療法開始			
放射線療法開始			
初回手術			
再手術			
治療終了			
死亡			
生存			

【画像診断】

	所見あり	所見なし
エコー		
単純胸部X-P		
X-P 腹部		
IVP		
CT		
Angio		
シンチ		

本体に診断に役立った画像診断検査を3つ挙げて下さい

1. _____
2. _____
3. _____

★X-P所見

【原発腫瘍】 a. 発生臓 1 右 2 左 3 中央 4 不明
 b. 発生部位 1 副腎部O; 2 後腹膜O; 3 脊髄部O; 4 腰部で不明O;
 5 胸 部O; 6 頸 部O; 7 その他O; 8 不明O;

c. 大きさ(手術時) _____ cm X _____ cm X _____ cm
 d. 同所速成度 (α手術時 β治療開始時 γその他 _____)
 1 副腎実質内限局C₀ 2 被膜内限局C₁ 3 一刺性球状C₂
 4 多刺性球状C₃ 5 不明C₄
 ※dumb-bell type (部位 _____)

【転移】 a. リンパ節 1 なしN₀ 2 同側N₁; 3 反対側N₂ 4 他部位N₃
 b. 骨 1 なしB₀ 2 疑 B₁ 3 明瞭 B₂
 c. 骨髄 1 なしBM₀ 2 疑 BM₁ 3 明瞭 BM₂
 d. 肺 1 なしL₀ 2 肺野突出または膜面皮下出血E₁
 e. 肝 1 なしH₀ 2 一葉H₁ 3 両葉小葉H₂ 4 両葉多数H₃
 f. 皮膚 1 なしD₀ 2 小葉一部D₁ 3 多数 D₂
 g. その他 1 なしV₀ 2 明瞭V₁(部位 _____)

【病期】 _____ 期

【組織】 1. 神経節腫(1)
 2. 神経節芽細胞腫: 分化型(2_a) 混成型(2_b) 低分化型(2_c)
 3. 神経芽細胞腫: 花冠形混成型(3_a) 円形細胞型(3_b)

【治療】 a. 手術: 原発腫瘍 1 全摘 2 部分抽出 3 生検 4 未
 転移腫瘍 1 全摘 2 部分抽出 3 生検 4 未
 b. 放射線療法: 部位 _____, 量 _____ rad
 c. 化学療法: 薬剤名 _____
 1 治療中 _____ 2 完了 _____

【予後】 a. 生存 昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 b. 死亡 昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (死因: 腫瘍死, その他 _____)

図2

【神経芽細胞腫マス・スクリーニングによる発見例調査票】

No _____ 施設名 _____ 報告者 _____

姓名 _____ (男/女) スクリーニング地 _____

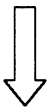
年月日	治療方法	腫瘍 有無	再発 有無	生死 年月日

【例】

61.1.31 VCR,CPM,ADR なし なし 死 60.12.1



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結語

研究継続の必要性を次の諸点から主張したい。

- (1)システムの統一化
- (2)検査法の統一化
- (3)精度管理システムの確立
- (4)登録,追跡調査システムの確立
- (5)採算性の検討