

札幌市における神経芽細胞腫マス・スクリーニング

武田武夫* 西 基* 中館尚也* 畑江芳郎* 高杉信男**

〔要約〕 札幌市における神経芽細胞腫マス・スクリーニングで約10万人の乳児尿について検査を行い、18例を発見治療した。発見頻度は5,584人に1人であった。またスクリーニングを受けなかった約3万人から4人の発病例があり、約7,500人に1人の頻度であった。今までえられた成績から本腫瘍の自然経過を4型に分類した。

尿中VMA、HVA値による真陽性、偽陽性の判別について検討した結果、ベクトル和で34で切ると最もきれいに判別するという結果をえた。

〔見出し語〕 神経芽細胞腫、マス・スクリーニング、VMA、HVA

〔研究方法〕 6カ月児の尿について一次スクリーニングからHPLCによる定量を行い、同時に測定したクレアチニン値で補正した¹⁾。札幌市における患者数、および生存曲線算出の基礎となった数字は小児悪性腫瘍登録により、生存率の算出はKaplan-Meier法によった。

〔結果〕

1) 発見頻度について

昭和62年度中に発見された患者は1例であった(昭和63年2月現在)。単年度の受検率は82.8%を示し、再検率(0.4%)、精検率(0.08%)ともに過去の最低に近い値

であるが、これは尿をつけた汚紙を乾燥することにより、細菌による分解がなくなったためと考えられる。マス・スクリーニング開始以来約7年間の成績は表の如くである。すなわち約10万人の検査を行って18例発見、治療しており、これは5,584人に1人の割合である(表1)。なおこの集団より、スクリーニング時陰性で後に発症した例は4例であり、このうち1例を除いて3例は既に死亡してい

表1. 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果

昭和63年1月現在

期 間	出生数	受検者数(受検率)	再検査数(率)	精検検査数(率)	患者数
S.56.4-S.57.3	18,881	10,634 (88.0%)	88 (0.8%)	2 (0.02%)	0
S.57.4-S.58.3	20,203	15,007 (74.3%)	190 (1.3%)	9 (0.06%)	4
S.58.4-S.59.3	20,749	15,796 (78.1%)	361 (2.3%)	17 (0.11%)	3
S.59.4-S.60.3	20,497	15,474 (75.5%)	173 (1.1%)	14 (0.09%)	4
S.60.4-S.61.3	19,532	16,315 (83.5%)	79 (0.5%)	15 (0.09%)	4
S.61.4-S.62.3	19,082	15,061 (82.1%)	78 (0.5%)	17 (0.11%)	2
S.62.4-S.62.12	14,051	11,633 (82.8%)	45 (0.4%)	3 (0.03%)	1
合計	190,985	100,320 (78.7%)	890 (0.5%)	77 (0.08%)	18

* 国立札幌病院小児科 (Dept. of Pediatrics, Sapporo National Hospital)

** 札幌市衛生研究所 (Sapporo City Institute of Public Health)

る。治癒と思われる1例は年齢は1才を越えていたが、縦隔に発生したものであり、予後は良いものと思われる(表2)。また、種々の理由からスクリーニングを受けなかった群が約30,000人いるが、この群からの発病が4例みられる。約7,500人に1人の割合であるが、腫瘍がまだ小さく、今後顕在化する例が含まれている可能性も考えると、適切な数字と考えられる。(表3)。

札幌市を除く北海道においては一次をDip法によってスクリーニングを行っているが、このうち1例が我々の所で診断確定し治療した。この1例を含めた19例についてその部位別の分布をみると、右副腎7例、左副腎5例、後腹膜左1、中央3、骨盤腔左1、中央2であり、すべて腹部であって副腎が63%を占める。通常、自然発症例の約10%を占める縦隔発生がまだないが、これは全体の数がまだ充分でないため偏りがあるのかも知れない。

次に病期別にみると、病期I 8例、II 5例、III 3例、IV 2例、IVs 1例と、I、II期が約70%を占めている。

マス・スクリーニングをHPLCで開始した当初から1)札幌市の約5,000人に1人という発見頻度が高すぎるのではないかと、2)放っておくと自然退縮して行く可き腫瘍を態々探し出して治療しているのではないかとという疑問が投げかけられていた。これに対して、もしそれが本当であれば、新生児期にスクリーニングを行うとさらに発見頻度が高いのではないかとという推定の下に札幌市内の主な産科をもつ病院の御協力を得て10,000人の新生児について尿紙に採尿したものを送って

表2. 対象外からの発症例

氏名	性	発病時年齢	病期	VMA μg/mgCr	HVA μg/mgCr	VLA μg/mgCr	転帰
杉○隆○	男	2歳 5月	I	?	?	?	L
大○康○	男	1日	?	31.8	46.8	0.6	D
平○宗○子	女	4歳 11月	IV	6.6	11.2	0	D
左○高○	男	5歳 11月	IV	285	220	0	L

表3. スクリーニング時陰性からの発症例

氏名	スクリーニング時年齢	発病時年齢	病期	VMA μg/mgCr	HVA μg/mgCr	VLA μg/mgCr	転帰
吉○幹○	2月	1才 2月	III	26.3	24		L
西○美○	2月	1才 4月	IV	23.8	116.7	75.5	D
阿○美○	2月	1才 10月	IV	20.8	140.6	14.9	D
秋○光○	2月	2才 4月	IV	50.2	306.1	28.8	D

mg/day

ただいて検査を行った。採尿は最も尿中VMA HVAの値が低くなっている生後5日目を選んだ²⁾。その結果、この集団では新生児期に異常値を示した例は1例もないため、検索は10,000人で打ち切った。ところがこの同じ集団から生後6カ月時のマス・スクリーニングで2例発見され、いずれも発見時にはVMA、HVAともに高値を示した。このことから少なくとも6カ月の時点で5,000人に1人の割合で腫瘍が存在すること自体は確かなようである。³⁾

マス・スクリーニング開始前と後において札幌市の神経芽細胞腫の生存曲線を比較すると、明らかに以後に改善がみられるが、これは主に病期の早いものの割合が増えたことによるものである⁴⁾⁵⁾。

2) カットオフ値について

精査段階において初めから腫瘍を触知しない例が大部分であることから尿中VMA、HVAの値による判別が重要である。我々の精査例については24時間3日目連続 蓄尿による測定を行っているが、この尿中VMA、HVAの値による真陽性、偽陽性の判別は図

に示す様であった (図 1, 2)
 すなわち VMA 24, HVA 25
 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ としてどちらも
 単独で判別はできるが一部重
 なる可能性がある。そこで両
 者の単純平均、幾何平均、ベ
 クトル和についてそれぞれ検
 討した。この結果 $\sqrt{\text{VMA}^2 +$
 $\text{HVA}^2} = 34 \mu\text{g}/\text{mg Cr}$
 の所で両者を明瞭に判別する
 ことができた。これを簡単に
 判別に利用するための表を示
 す (図 3)。

〔考按〕 以前より札幌市に

おけるマス・スクリーニングでの発見頻度は
 被検乳児約 5,000 人に 1 人の割であって、
 一次を半定量法で行なっているところに比べ
 て高い発現率であったが、このことは他の条
 件がほとんど同じで測定法のみ異なると考え
 られる北海道 (札幌市を除く) との比較から
 恐らく一次スクリーニングの方法の差による

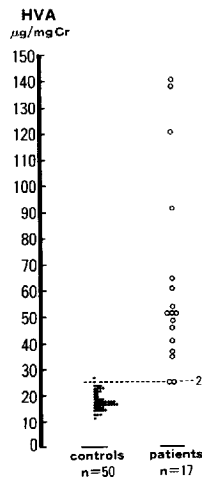


図 1.

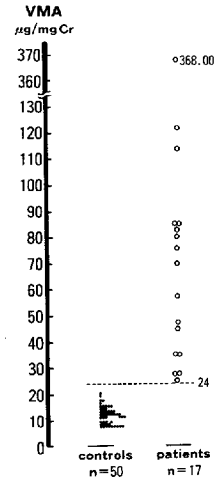


図 2.

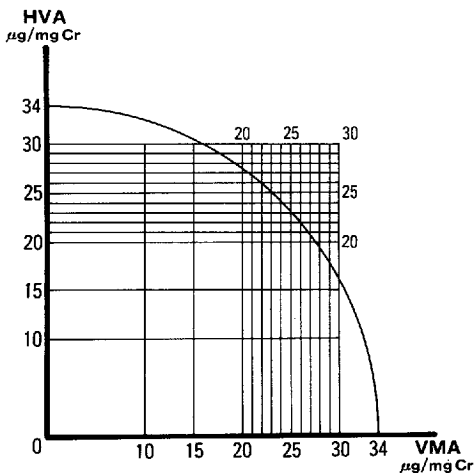


図 3.

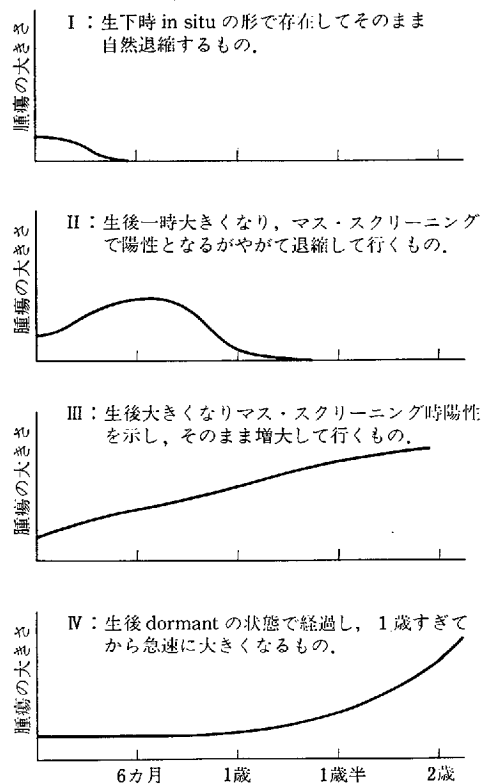


図 4. 乳児期神経芽細胞腫における
 4 つの型の模式図

ものと考えてきた。

ところで被検乳児10万人のうち、発見された18人と、当時陰性でのちに発病した4例を加えると約4,570人に1人の発病率となり、矢張り自然発病よりの頻度と比べて少し高すぎるようである。従って我々は本腫瘍の発育のパターンを4つに分けて考えた。すなわち、1) Beckwithのいうように carcinoma in situ の形で生下時既に副腎に存在しているが、そのまま自然退縮して行くもの、2) 新生児期は少なくともスクリーニングにひっかからないが、次第に大きくなって6カ月の時点では、スクリーニング陽性となり、以後自然に退縮して行くもの、3) 2)と同じであるが、放置しておくとそのまま大きくなり、腫瘍死を招くもの、4) スクリーニング時年齢まで小さいまま経過し、満1才を過ぎる頃より、何らかのきっかけで大きくなるものである(図4)。現在、我々のマス・スクリーニングで本当に救っているのは3)の群であるが、今後2)と3)の群を分ける臨床的な手がかりがないか、および4)の群を救うためにはスクリーニングの時期をどうしたらよいかなどの点が今後の課題である⁶⁾。

- 2) 武田武夫 他：新生児尿におけるカテコールアミン最終代謝産物の経日的変動。日本新生児学会雑誌 22：417-420, 1986
- 3) Takeo Takeda, et al.: Mass-screening for neuroblastoma in infancy and its effect on the survival rate. Abstracts of SIOP XIX Meeting 1987, p207
- 4) Takeo Takeda, et al.: Mass-screening for neuroblastoma of infancy in Sapporo. Proc. of XIII International Congress of Pediatrics, 1986, 269
- 5) Takeo Takeda, et al.: Childhood cancer screening: Neuroblastoma. Abstracts of Sapporo Cancer Seminar, 1987, p15
- 6) 武田武夫 他：神経芽細胞腫の疫学、癌の臨床 33：501-506, 1987

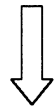
文 献

- 1) Yasumasa Sato, et al.: Determination of urinary vanillyl-mandelic acid and homovanillic acid by high performance liquid chromatography for mass screening of neuroblastoma. Tohoku J exp Med 150: 169-174, 1986



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



〔要約〕札幌市における神経芽細胞腫マス・スクリーニングで約10万人の乳児尿について検査を行い、18例を発見治療した。発見頻度は5,584人に1人であった。またスクリーニングを受けなかった約3万人から4人の発病例があり、約7,500人に1人の頻度であった。今までえられた成績から本腫瘍の自然経過を4型に分類した。

尿中VMA、HVA値による真陽性、偽陽性の判別について検討した結果、ベクトル和で34で切ると最もきれいに判別するという結果をえた。