

札幌市における神経芽細胞腫マスキリーニング と発見症例の治療について

武田武夫* 西 基* 中館尚也* 畑江芳郎*
高杉信男** 花井潤師** 川合常明**

〔要約〕 札幌市における神経芽細胞腫マスキリーニングは約8年間で約12万人検査を行い21名の患者を発見治療した。スキリーニング時陰性群からのちに6名の発病をみた。精度は78%であった。染色体パターン、N-myc増幅度などでは、大部分が良好の型を示したが、スキリーニング発見例にも多様性のあることが推察された。

マスキリーニング開始前と後で本腫瘍の発生頻度を比較すると4歳以下の頻度では変りなく、ただスキリーニング開始以降では年齢、病期が若い方に偏してきており、進行例の減少に寄与していることが推定された。

〔見出し語〕 神経芽細胞腫、マスキリーニング、VMA、HVA

〔研究方法〕 6か月児の尿について一次スキリーニングから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よりえた。

〔結果〕

1) 発見頻度について

平成元年1月31日で区切ると、昭和63年度中に発見された患者は2名であった。単年度の受検率は82.7%で、昭和60年以降はほとんど一定となっている。採尿後すぐ濾紙を乾燥させる方式としてから引き続き再検率0.4%精密検査数0.03%と低値である。特に精密検査数の減少が著明であり、以前は精密検査対象群よりの患者発見率4人に1人の割であっ

* 国立札幌病院小児科

(Dept. of Ped., Sapporo National Hospital)

** 札幌市衛生研究所

(Sapporo City Institute of Public Health)

たのが、戸紙乾燥法にかえてからは2人の割となっている。マススクリーニング開始後8年間の全成績は表の通りであり、約12万人検査して21人発見治療しており、発見頻度は依然として約5,500人に1人の割となっている。

(表1) またスクリーニング時に陰性であったものから後に発病したものが6例ある。これを偽陽性とすれば精度は78%となる。このうち2例では発病時HVAのみ高値、1例でもVMAに比しHVAの高値が目立っている。

表1. 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果
1989年1月31日現在

期 間	出生数	受検者数(受検率)	再検査数(率)	精密検査数(率)	患者数
1981.4 - 1982.3	18,891	10,634 (63.0%)	86 (0.6%)	2 (0.02%)	0
1982.4 - 1983.3	20,208	15,007 (74.3%)	190 (1.3%)	9 (0.06%)	4
1983.4 - 1984.3	20,749	15,796 (76.1%)	361 (2.3%)	17 (0.11%)	3
1984.4 - 1985.3	20,497	15,474 (75.9%)	173 (1.1%)	14 (0.09%)	4
1985.4 - 1986.3	19,532	16,315 (83.5%)	79 (0.5%)	15 (0.09%)	4
1986.4 - 1987.3	19,082	15,661 (82.1%)	76 (0.5%)	17 (0.11%)	2
1987.4 - 1988.3	18,412	15,893 (84.0%)	63 (0.4%)	4 (0.03%)	2
1988.4 - 1989.1	13,832	12,574 (82.7%)	54 (0.4%)	4 (0.03%)	2
総 計	149,188	117,354 (77.7%)	1,052 (0.9%)	82 (0.07%)	21

但し1988.4 - 1989.1の出生数は1988.12までのもの
1988.4 - 1989.1の検査数は15,094人

札幌市を除く北海道で発見された症例のうち4例が当科で診断治療をうけている。この例を加えた25例についてその病期別をみると、病期I:10例、II:8例、III:4例、IV:2例、IVs:1例となっており、病期I、II、IVsをあわせると19例で、全体の76%となり、マススクリーニングの目的である早期発見は一応えられているようである。

次に部位別の頻度を示す。今までの所、全例が腹部もしくは骨盤腔の発生であり、副腎発生は14例56%である。左右差はすべて入れると右7:左11と僅かに左に多い。胸部発生は今の所1例も経験していないが、全国集計では自然発生例と同じく胸部原発が9%位あるので、²⁾これはサンプルサイズの問題であろう。(表2)

表2. マススクリーニング発見症例の部位別

副 腎	右	7
	左	7
後 腹 膜	右	0
	中央	5
骨 盤 腔	左	3
	中央	2
	左	1
合 計		25

2) 染色体およびN-myc 遺伝子

腫瘍細胞について染色体パターンおよびN-myc 遺伝子の増幅の程度を検索した(埼玉県立がんセンター金子安比古博士による)。分裂細胞がえられず分析不能のものが多く、またマススクリーニング群に特徴的とされる triploid のものも多いが、なかには1P異常を伴う16・18例目のようなものもある。まだ例数は少ないがN-myc についてはほとんどが1Xであり、症例19のみ2-4Xになっている。この例ではDMSが陽性であった。(表3)

表3. 発見腫瘍の染色体パターンおよびN-myc 増幅度

症例番号	N myc	染 色 体
6		46,XY,-4,-9,-17,-17,del(6),(p21),+der(9)(9:?)q34:? +der(17)(17:?)q25:?,+mar1,+mar2
9		46 XY
10	1X	分析不能
11		分析不能
12	1X	分析不能
13	1X	分析不能
14		46 XY
15		分裂細胞(-)
16	1X	77,XXY,+1,+3,+3,+4,+5,+6,+6,+7,+7,+8,+9,+10,+10,+11 +13,+13,+13,+15,+15,+16,+17,+18,+18,+21,+21,+22,+22 +22,+22,22
17	1X	88,XXX,-X,-3,-4,-9,-10 DMS HSR 1p abn (-)
18	1X	46XY,-1,-4,-19,+der(1)(1:?)p32:?,+der(4)(4:?)q25:? +mar
19	2-4X	near diploid tumor DMS (+),+Mar
20	1X	triploid tumor
21	1X	69,XXY, triploid
22		triploid tumor
23		triploid tumor

3) 発見症例の治療

現在我々の施設では治療方針としてI・II期に対しては原則としてJames療法を3-6か月、一部切除できずに残存したものとIII・IV期の進行症例に対しては700¹⁰⁶/m²程度のエンドキサン大量投与を2-6か月間加え、その

後James療法に移行して1-2年間治療するという方法をとっている。原発巣に対する放射線照射は1例も行っていない。³⁾この治療法により、術後すぐ十二指腸穿孔で死亡した第4例目を除いてはすべて健在である。ただ1例のみは診断時すでに転移があり、手術不能で自然発生例に準じて治療を行った例を別に述べる。

症例：当科入院時7か月の女児、VMA 320.8 HVA 241.5 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ とともに著しい高値を示したがVLAは陰性であった。NSEも532 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、LDH 452 $\mu\text{g}/\ell$ と高値を示していた。入院時、上腹部左側に硬い腫瘍を触知した。エコー、CTで肝門部に始まり左腎下極に達する後腹膜腫瘍を認めた。1月14日に開腹したが試験切除に終わった。このため澤口班プロトコルを開始、腫瘍は縮小し、7月5日に再手術を行った。約 $2/3$ の切除に終わったが、なおA₁プロトコル続行中であり、現在VMA HVAともに正常化し、退院し、定期的に入院治療しているところである。本例では染色体ではDMS (+)であったがN-mycは2~4Xの増幅があった。

4) マス・スクリーニング前後における発生頻度の変化

マススクリーニングによって発見されるのは乳児期の早い病期のものであるが、果してこれが臨床的に発見される進行したものと関係があるか否かが当初より最大の問題の1つである。そこでこの点を検討するためマススクリーニング開始時点の前と後における札幌市の本腫瘍発生数の変化を調べてみた。この結果4歳以下の発生数は変りないことが分った(表4)。しかしその年齢別頻度は圧倒的に1歳未満のものが多くなっている⁴⁾(図1)。

表4. 札幌市における神経芽細胞腫の発生頻度の推移

Age (yrs)	1974-1980	1981-1987
0-4	1:29,200	1:27,200
0-9	1:54,400	1:51,500
0-14	1:73,500	1:73,900

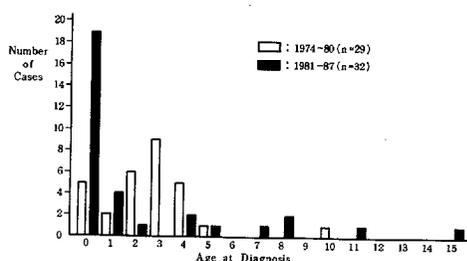


図1. 札幌市におけるスクリーニング開始年前後の年齢分布

〔考察〕マス・スクリーニングによる神経芽細胞腫の発見頻度は、札幌市がHPLCで開始した当初より約5,000人に1人と報告して来ており、その後同じ率を保っていることから6か月時におけるこの頻度は間違いのないものと考えられる。またこれが果して進行症例の発生を抑えうるかという問題に対しても、今回の成績から肯定的な見通しがでている。

しかし一方、まだ確立したものでないとはいえ、N-mycの増幅、染色体パターンなどから言われるようにスクリーニング発見例と自然発生例との間の違いをどう説明するかという問題は未解決のままである。

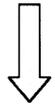
また19例の如くすでに進展したのももスクリーニングでみつかっており、従来考えられたよりも、スクリーニング発見例においてもheterogeneityがあることが分ってきた。

次にスクリーニング時陰性でのち発病した例では圧倒的に病期も進んでおり、また予後も悪い。本来はこのような例を治癒可能なうちに発見するのがスクリーニングの目的となるべきであり、そのためにはどうしたらよい

かという点もこれから解決すべき重要な問題である。

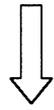
文 献

- 1) Hanai J, et al.: Simple liquid-chromatographic measurement of vanillyl-mandelic acid and homovanillic acid in urine on filter paper for mass screening of neuroblastoma in infants. Clin. Chem. 33: 433-436, 1987
- 2) 角田昭夫：神経芽腫委員会報告 1988
- 3) 武田武夫：マスキングで見えられた神経芽腫症例の治療、医学のあゆみ、印刷中
- 4) Nishi M, et al : Incidence of neuroblastoma in Sapporo City. J Ped Surgery in press



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・スクリーニングは約8年間で約12万人検査を行い21名の患者を発見治療した。スクリーニング時陰性群からのちに6名の発病をみた。精度は78%であった。染色体パターン、N-myc増幅度などでは、大部分が良好の型を示したが、スクリーニング発見例にも多様性のあることが推察された。

マススクリーニング開始前と後で本腫瘍の発生頻度を比較すると4歳以下の頻度では変りなく、ただスクリーニング開始以降では年齢、病期が若い方に偏ってきており、進行例の減少に寄与していることが推定された。