

厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングに関する研究」 2 神奈川県における神経芽細胞腫マス・スクリーニング の現況

角田昭夫

要約：神奈川県立こども医療センターで治療した神経芽細胞腫患児73例，特にマス・スクリーニングによって発見された20例につき検討した。また神奈川県下の神経芽細胞腫マス・スクリーニング・システムが1989年より変更される点を調査した。

見出し語：神経芽細胞腫治療成績

神経芽細胞腫の初発症状

原発巣

N-myc

神奈川県のシステム

研究方法：神奈川県立こども医療センター（以下KCMC）の神経芽細胞腫患児73例について治療成績，初発症状を検討した。またマス・スクリーニングによって発見された20例について月齢，性別，住所，症状，画像診断，病期，原発巣，組織分類，がん遺伝子等につき検討した。

1988年8月3日に開催された神奈川県神経芽細胞腫検査検討委員会の討議決定事項，およびその後の経過についてのべる。

表1 神経芽腫治療成績（神奈川県立こども医療センター 1988年12月）

病期 年令	I	II	III	IV-A	IV-B	IV-S	合計 生存率
0才	○○○	○○ ○○○○ ○○○○ ○○○○	○○○ ○○ ○○○ ○	●●●	○○	○○○ ○○●	33/37 89.2%
1才		○○○ ●	○○○ ●●	●●○	○		8/13 61.5%
2才 以上	○○○	○○○ ○○○	○○ ●●	●●● ●	●●● ●●●		11/23 47.8%
合計 生存率	6/6 100.0%	23/24 95.8%	14/18 77.8%	1/10 10%	3/9 33.3%	5/6 83.3%	52/73 71.2%

○ 生存 ● 死亡 ◎ マス・スクリーニング発見例
(治療中の例も含む)

結果：1 神経芽細胞腫治療成績（表1）

1988年12月現在KCMCで手術した神経芽腫は73例である。うち52例が現在生存するから、その生存率は71.2%である。しかしこの中には治療中のものが数例含まれており、IV-A、IV-B期に分類される1歳台の2例は予後不良と考えられる。病期別にはI～III期とIV-S期の生存率は各々100%、96%、78%、83%である。年齢別には1歳台37例の生存率は98%と高い。二重丸で示したマススクリーニングによる発見例は全例治癒が期待

され、全体の生存率を高めている。

2 マススクリーニングで発見された20例の分析

20例の月齢、性別、住所（保健所）、マススクリーニング時のVMA、HVA値、性別、腹部腫瘍触知の有無、原発巣、病側、病期、腫瘍重量、組織分類を表示した（表2）。

表3、4には表2に示した諸因子をまとめた。要約すると

- ① 発見年度、発見月齢等には特に変わった点はない。

表2 神経芽細胞腫マススクリーニング発見例リスト

(KCMC 1989年1月)

氏名	月齢	性	保健所	VMA	HVA	腹部腫瘍	原発側	病期	腫瘍重量	組織分類	備考
1 AS	9月	♀	鶴見	120	308	腫瘍触知	O _R 中央	II	85g	2-c	
2 YS	8月	♀	磯子	56	42	腫瘍触知	O _A	III	?	3-a	2nd look
3 SH	6月	♂	瀬谷	202	200	腫瘍触知	O _R 右	II	200g	3-a	右腎別
4 EM	7月	♀	旭	145	197	腫瘍触知	O _S 右	II	95g	3-a	
5 NN	7月	♀	戸塚	155	115	腫瘍触知	O _R 左	II	215g	3-a	左腎別
6 MK	7月	♀	港北	49	92	腫瘍触知	O _R 左	II	22g	2-c	
7 YK	10月	♂	中	48	52	触知せず	O _R 左	II	24g	3-a	
8 TM	7月	♂	旭	41	44	腫瘍触知	O _S 左	II	65g	3-a	
9 YN	8月	♀	平塚	49	62	縦隔陰影	O _G 左	IV-B	26g	2-c	試験開腹
10 YM	11月	♂	緑	12	38	触知せず	O _S 右	I	38g	3-a	腎温存
11 NM	6月	♂	保土ヶ谷	116	147	腫瘍触知	O _R 右	III	64g	3-a	右腎別
12 YS	8月	♂	金沢	22	24	腫瘍触知	O _R 左	II	10g	3-a	
13 SH	1才	♂	磯子	46	24	触知せず	O _S 右	II	50g	3-a	腎温存
14 YT	8月	♀	神奈川	82	79	縦隔陰影	O _G 右	II	26g	2-c	
15 MS	9月	♀	旭	45	50	縦隔陰影	O _G 右	II	18g	3-a	dumb-bell
16 HY	9月	♂	横須賀	37	63	縦隔陰影	O _G 右	I	20g	2-c	経胸別除
17 MH	8月	♀	緑	26	36	縦隔陰影	O _G 左	II	12g	3-a	
18 YO	8月	♂	小田原	82	74	縦隔陰影	O _G 左	II	23g	2-c	
19 RS	8月	♂	港北	22	32	腫瘍触知	O _R 左	III	12g	3-a	ほぼ全別
20 DS	6月	♂	戸塚	520	419	巨大腫瘍	O _R 右	II	530g	3-a	右腎別

表3 マスクリーニング発見例の分析 1

1	性別： 男児：11 女児：9	3	月齢	
2	年度		6月	3
	1985 2		7月	4
	1986 7		8月	7
	1987 5		9月	3
	1988 6/20		10月	1
			11月	1
			12月	1/20
4	保健所			
	3例 旭			} (横浜市)
	2例 港北, 磯子, 戸塚, 緑			
	1例 鶴見, 神奈川, 中, 保土ヶ谷, 金沢, 瀬谷			
	平塚, 小田原, 横須賀			(その他の地区)
5	マスクリーニング時の VMA, HVA 値			
	VMA ($\mu\text{g}/\text{mg Cr}$)		HVA ($\mu\text{g}/\text{mg Cr}$)	
	< 20 1		< 30 2	
	20 ~ 50 10		30 ~ 60 7	
	50 ~ 100 3		60 ~ 100 5	
	100 ~ 6		100 ~ 6	
	★低値で発見された例			
	症例 10 : 12 / 38			
	症例 12 : 22 / 24			
6	腫瘍触知			
	腹部腫瘍 14例中：触知せず：3例			
	縦隔陰影 6例			

表4 マスクリーニング発見例の分析 2

7 画像診断

① US

++	12例	うち	++!	2例
+	4例			
-	4例			

② CT

++	19例	うち	++!	4例
-	1例			

③ Scintigraphy

+	10例	うち	+	!	1例
---	-----	----	---	---	----

8 原発巣

O _R	9例
O _S	4例
O _A	1例
O _C	6例

9 病期

I	2例
II	14例
III	3例
IV-B	1例

10 腫瘍重量

10 ~ 20 g	5例
21 ~ 50 g	7例
51 ~ 100 g	4例
101 ~ 200 g	1例
200 g ~	2例
不明	1例

12 組織分類

Ganglioneuroblastoma (poorly differentiated type)

(2-c) 6例

Neuroblastoma (rosette-fibrally type)

(3-a) 14例

13 N-myc

17 (除く症例1, 2, 20) 例に計測し, 全例増幅なし

② 住所（保健所）は横浜市内が17例，県域が2例，横須賀市1例とやや偏在の傾向がある。この点に関しては後で述べる。

③ スクリーニング時VMA値は19例がcut off値以上で，6例は $100 \mu g/mg$ Cr以上であった。またHVA値は18例がcut off値以上で，同じく6例が $100 \mu g/mg$ Crを越えた。症例10, 11は表示のような低い値で精密検査を受け，神経芽腫が発見された。

④ 腹部腫瘍14例中11例は腫瘍を触知したが，3例は触知不能であった。画像診断中超音波エコーで2例，CTで4例，骨シンチグラムに際しての原発巣への取り込みで1例，それぞれ決定的な診断根拠となった。

⑤ 原発巣は副腎が僅かに4例と少なく，後腹膜9，縦隔6である。後腹膜原発と考えられる1例（表2の症例2）は，second lookで垂全摘したため，O_Aに分類した。摘出した腫瘍の重量は12例（60%）が50g以下の小さいものであった。

⑥ 組織分類は神経芽腫一般と比べてGan-glio neuroblastoma, poorly differentiated typeの占める割合がやや多かった。

⑦ がん遺伝子の一つであるN-mycを17例について検査したが，増幅を示したものは1例もなかった。

3 神経芽細胞腫の初発症状：

マススクリーニング発見例以外の神経芽細胞腫患児について，初発症状を調査した¹⁾。代表的な病期を示すと，まずⅢ期の13例では（表5）腹部腫瘍，腹痛，便秘等，腹部の病変を示唆する症状で発症したものの10例を数えた。残りの3例はVIP産生腫瘍の下痢，Horner症候群，およびdumb-bell腫瘍の下肢麻痺等多採であるが，いずれも予後良好な病型の症状である。

これに対しⅣ-A期9例を調べると（表6）腹部膨隆（腹部腫瘍）が初発症状となったのは僅かに若年層の2例のみで，他の7例中4例は骨転移の症状が初発症状であり，残りも

表5 神経芽腫病期Ⅲ 主訴、初発症状、腫瘍発見者

	氏名	年齢	性	紹介機関	初発症状	腫瘍発見者	入院まで	備考
1	J T	3M	男	小児科医院	腹部腫瘍	医院医師	3日	
2	K S	3M	男	病院小児科	腹部腫瘍	病院医師	7日	3月検診で
3	S U	7M	男	病院小児科	便秘膨満	病院医師	0日	
4	M S	3Y 2M	女	KCMC通院中	難治性下痢	KCMC医師		VIP
5	M K	1Y 5M	女	病院小児科	腹部腫瘍	家族	4日	死亡
6	M S	1Y 3M	女	病院整形外科	背部腫瘍	母親	7ヵ月	
7	M K	1Y 1M	男	病院小児科	風邪→腫瘍	医院医師	5日	
8	K I	1Y 6M	男	小児科医院	眼瞼下垂	医院医師	20日	Horner 症候群
9	M H	1Y 2M	女	小児科医院	腹痛	両親	1日	死亡
10	T A	2Y 5M	男	病院小児科	腹痛	病院医師	4日	
11	M M	3Y	女	病院小児科	腹痛	病院医師	20日	死亡
12	K F	3M	男	病院整形外科	左下肢麻痺	病院医師	11日	dumbbell
13	H H	12Y	男	病院小児科	腹部腫瘍	本人	15日	死亡

発熱，嘔吐等のごくありふれた（悪性腫瘍と 結び付け難い）症状で発症している。

表6 神経芽腫病期IV-A 主訴、初発症状、腫瘤発見者

	氏名	年 齢	性	紹介機関	初発症状	腫瘤発見者	入院まで	備 考
1	YK	1D	女	病院産科	分娩困難	産科医師	1日	死亡
2	ET	7M	女	病院小児科	腹部膨満	医院産科医師	1月	死亡
3	KS	7M	男	病院小児科	嘔吐	病院医師	0日	死亡**
4	HT	1Y7M	男	病院小児科	発熱	病院医師	14日	死亡
5	SS	2Y8M	男	小児科医院	右股関節痛	医院医師	2月	死亡
6	MS	2Y4M	男	病院小児科	風邪発熱	病院医師	3日	死亡
7	TH	2Y8M	男	病院小児科	右股関節痛	病院医師*	1日	死亡
8	YM	4Y6M	男	病院小児科	四肢痛，腹痛	病院医師	9日	死亡
9	TM	4Y9M	男	病院小児科	下 肢 痛	病院医師*	11日	死亡

* 整形外科医師→小児科医師 ** 転居のためマスキリングをせず

表7には病期別に腫瘤発見者を示したが、見ることが多い。つまり専門医が種々の診
I～III期では本人，家族，保健所医師，診療断技術を駆使して初めて腫瘤が発見される場
所医師等が発見する率が高いのに比べて，IV合が多い。
-A，B期では圧倒的に病院小児科医師が発

表7 腫 瘤 発 見 者

病期	家族，本人	保健所 医 師	産科医	小児科医 (医院)	小児科医 (病院)	KCMC 医師	計
I	0	0	0	2	1	1	4
II	3	1	1	2	3	0	10
III	4	0	0	3	5	1	13
IV-A	0	0	2	1	6	0	9
IV-B	0	1	0	0	5	1	7
IV-S	0	0	1	1	4	0	6

4 神奈川県におけるシステムの変更 はマスキリングにより17例の発見例が
神奈川県には3政令都市があり，1983～あり，発見頻度も10,000人に1人以下と高頻
1988年間の患児発見数とその頻度を，県域度である。それに比べそれ以外の3地区では
を含めた4地区別に示した(表8)。横浜市 必ずしも発見例は多くなく，特に県域と川崎

表8 神奈川県神経芽腫マス・スクリーニング

地区別検査数と発見数(1983～1988年12月)

	検査数	患児発見数	頻 度
県 域	130,061	2	1 / 65,000
横 浜 市	156,432	17	1 / 9,200
横 須 賀 市	20,745	1	1 / 20,700
川 崎 市	59,370	1	1 / 59,300

市では低い。表9に示すように、横浜市のみは一次スクリーニングより定量検査を施行していたことも、地域別に発見数の異なる理由の一つと考えられる（小児特定疾患よりの調査では、スクリーニング時のfalse negative例は必ずしも多くはないが）。

厚生省の方針でも一次検査より定量検査が薦められるようになり、今まで県衛生研究所1か所で定性一次検査を行っていた神奈川県も、1989年7月より5か所の統合保健所検査室で、一次検査より定量検査を行う方針を立てた。すでに5台のHPLCが予算化され、6

表9 神経芽腫マスキング体制の変更（1989年より）

神奈川県県域（政令3市を除いた地区）

	従 来	将 来
検 査 場	県衛生研究所	統合保健所検査室 (藤沢, 小田原, 茅ヶ崎, 相模原, 厚木)
一次検査	Dip 法	HPLCによる定量
二次検査	HPLC	同 上
1 5台のHPLCの予算化（1989年2月） 2 1989年6月： HPLC 5台の購入 検査技師の研修 3 1989年7月より検査開始（検体送付先の変更，食事制限の撤廃，資料の電算入力）		

- 註1 横浜市：予防医学協会で1988年4月より
全例一次検査よりHPLC（それ以前は60%をTLC）
- 註2 川崎市：聖マリアンナ医科大学で1988年4月より
一次検査よりHPLC
- 註3 横須賀市：1989年より市衛研がHPLCを購入，検査

月に検査技師の研修を行って、7月実施の予定である。またそれに伴うシステム細部の変更も表9に示した。

横須賀市もこれと同様の方針を採る。また川崎地区は聖マリアンナ医科大学の担当であるが、すでに昨1988年より、一次から定量検査を施行している。

考察：KCMCにおける神経芽細胞腫の治療成績は70%という高い救命率で示されている。Ⅲ期までを切除可能と考える外科チーム

の積極的治療、腫瘍科、放射線科、病理科等と組んだチーム診療、集学的治療の成果といえる。73例中20例がマスキングによる発見例であり、全例根治が期待され、全体の救命率を高めている。

神経芽腫マスキングの本来の目的は、先天性代謝異常のスクリーニング同様、難治疾患の早期発見、早期治療にあることは言うまでもない。しかし神経芽腫患児の70%にしか尿中カテコールアミン代謝産物の排泄

高値がみられない所にも、本スクリーニングの一つの限界がある。すなわち他のスクリーニングの様に患児を100%の発見することは期待出来ない。

またKCMCの患児で見ると、神経芽腫進行例(IV-A, B期)の初発症状はI~III期のそれとは異なって、例えば転移の症状で発症する場合も多い。こうした進行例とIII期までのいわゆる早期例とに本質的な相違があるかどうかは今後検討に値する。いずれにせよこのような進行例こそマスキングで早期発見する意義があるが、その可能性についても今後の研究課題として残されている。報告1で示したように、日本小児外科学会の集計では、神経芽腫IV期の絶対的、相対的減少は見られるものの、充分とはいえず、今後引き続き検討されなければならない。

また神経芽腫の予後に関係ありと思われる因子、例えば原発巣、組織型、がん遺伝子等

に関して、KCMCの20例は予後良好に分類されるものが多い。副腎原発例やN-myc増幅例が更に多く発見されれば、本スクリーニングの意義は更に高まると思える。一方IV-S期以外の神経芽腫が自然寛解をみたという報告もないから、IV-S期が1例もないKCMCの20発見例は、早期発見、早期治療の意味が充分評価出来ると考える。

神奈川県における神経芽細胞腫マスキングのシステムが1989年より分散保健所検査室における定量一次検査へと変更になるが、横浜市以外の地区でも発見例が増加することを期待したい。

文 献

- 1) 角田昭夫：神経芽細胞腫の早期診断 — 初発症状の分析 —, 小児科 20 : 1481 - 1488, 1988.

Abstract

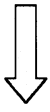
(Neuroblastoma mass screening in Kanagawa Prefecture)

Seventy-three neuroblastomas were treated at Kanagawa Children's Medical Center. Fifty-two children are alive at this moment so that the survival rate is 71.2%.

There are 20 cases, who were diagnosed by mass screening system, included in the series. There are 11 males and 9 females. Fourteen tumors are abdominal origin, in which only four cases of adrenal origin were included. Three abdominal tumors were not palpable and were diagnosed by US, CT, and/or scintigram. Six tumors (30%) were classified to ganglioneuroblastoma of poorly differentiated type.

Neuroblastoma mass screening system will be improved in Kanagawa Prefecture.

re from July, 1989. Five Health Centers will have function of Examination Center, in which quantitative analysis is performed from the first screening.



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:神奈川県立こども医療センターで治療した経芽細胞腫患児 73 例,特にマス・スクリーニングによって発見された 20 例につき検討した。また神奈川県下の神経芽細胞腫マス・スクリーニング・システムが 1989 年より変更される点を調査した。