

札幌市における神経芽細胞腫マスのスクリーニングと問題点

武田 武夫¹⁾、西 基³⁾、島田 昌子²⁾
中館 尚也²⁾、高杉 信男⁴⁾、花井 潤師⁴⁾

要 約

札幌市では10年間に147,549人の乳児について神経芽細胞腫のマス・スクリーニングを行ない27例の本患者を発見、治療した。陰性群からこの間7例の患者がのちに発病しており、鋭敏度は平均で79.4%であった。陰性群からの発病例は予後の悪いものがほとんどであり、これらに対して何らかの対策を研究していく必要があるものと考えられた。自然退縮例を予め予知しうるかを探るために手術までに複数回検査した症例について尿中VMA、HVAの推移とその組織分類を検討したが一定の傾向を得るに至らなかった。

発病時にVMA、HVAともに上昇しなかった例で腫瘍細胞を電顕的に観察したところ有芯小胞が確認された。従って、陰性例においてもカテコールアミン産生は行なわれており量的な問題であると思われる。

見出し語

神経芽細胞腫、乳児尿マス・スクリーニング、自然退縮、カテコールアミン顆粒

研究目的

神経芽細胞腫のマス・スクリーニングにおいてその発見頻度、偽陽性、偽陰性の数を正確に掴むことは、その意義を評価する上でもっとも重要なことである。またかねてより言われている如く自然退縮して行く症例が本当にあるのか、および若しあるとすればスクリーニング時にそ

れを鑑別しうるかということが問題である。また陰性群から後に自然発症例として見つかる例の予後とこれをスクリーニングの方法の改良によって早期に発見しえないかという事もある。これらについて以下の如く検討を加えた。

研究方法

マス・スクリーニングの方法は既に繰り返し報告した通りである。¹⁾ 採尿後の濾紙は乾燥法とし、抽出後の一回目の検査は直接法で行なっ

-
- 1) 国立札幌病院臨床研究部 2) 同小児科
3) 札幌医大公衆衛生学教室
4) 札幌市衛生研究所

ている。²⁾ 診断確定後の腫瘍はできる限り手術的に摘出している。電顕材料は2.5%グルタルアルデヒド、1%オスミウムで固定し、エタノール上昇系列で脱水後、エポンに包埋、超薄切片を作って観察した。

結 果

1) 札幌市において神経芽細胞腫のマス・スクリーニングを開始してから1990年12月末までにスクリーニングを受けた乳児の総数は147,549人であって、これはこの期間における全対象の80.2%に当たる。このなかから精密検査に回ったもの100名(0.07%)、腫瘍が発見されたもの27名でスクリーニングによる発見頻度は約5,465人に一人の割合となっている。この数字は10年間ほとんど一定の割合となっている。このうち死亡したものは術後合併症による1名のみである。

2) Evans による病期別にみるとⅠ期13例、Ⅱ期16例、Ⅲ期4例、Ⅳ期2例、Ⅳs期2例となり、このうち病期Ⅰ+Ⅱ+Ⅳsは21名で約78%を占めていた。また部位別に見ると、副腎原発が14例、後腹膜原発が10例、骨盤腔原発が3例であり、胸腔より発生したものは見られなかった。また左右別では右が11例、中央が6例、左が10例と左右差が見られていない。

3) この期間にスクリーニング時に陰性であった群から後に発生したものは7例であった。これらの発病時年齢は1歳4ヶ月から4歳10ヶ月、中央値2歳5ヶ月である。これに北海道の方のスクリーニング陰性群よりの発生例3例を含めて計10例のうちVMA/HVAの比が1以上であったのは1例にすぎず、ほかはすべてVMAの方が高値を示していた。

4) この期間のマス・スクリーニングによる

発見数と陰性群からの発生数から計算すると、このスクリーニングの鋭敏度は初年度を除いて77.3%から81.3%、平均79.4%で各年度ほとんど同じであった。

5) スクリーニングで発見された患者のうちで入院から手術までに複数回の検査を行なっていたものについて、そのVMA、HVAの経過を追ってみた。全症例12例のうちでVMA、HVAともに低下の傾向を示したものは8例あった。また、どちらか一方のみ低下傾向を示したものはそれぞれについて1例ずつであった(表1)。これを臨床的な予後を反映しているとい

症例	VMA		HVA	
	診断時	手術直前	診断時	手術直前
1	121.9	80.9*	125.9	82.1*
2	34.9	66.9	53.8	97.7
3	79.9	97.8	51.7	54.1
4	85.6	74.1*	40.8	35.8*
5	69.4	43.1*	64.6	49.6*
6	29.0	20.4*	48.4	44.5*
7	23.0	22.6*	36.3	35.6*
8	34.7	35.1	25.2	25.1*
9	21.5	21.5	30.4	31.7
10	38.0	28.1*	31.0	26.0*
11	24.4	18.3*	27.0	27.2
12	32.9	26.0*	35.5	33.3*

*診断時より低下したもの

表1. スクリーニング発見例のVMA・HVAの入院後の変化

う嶋田の分類に当てはめてみた。図に示すように予後不良群に入ったのは低下を示した一例のみでありこれがどのような意味を持つのかは不明である(図1)。

6) スクリーニング時陰性であったが後に発症した一例について、腫瘍組織の電顕による観察を行なった。この患児のスクリーニング時および発病時のVMA、HVAの値は表に示す通りである(表2)。腫瘍の発生部位は胸腔原発

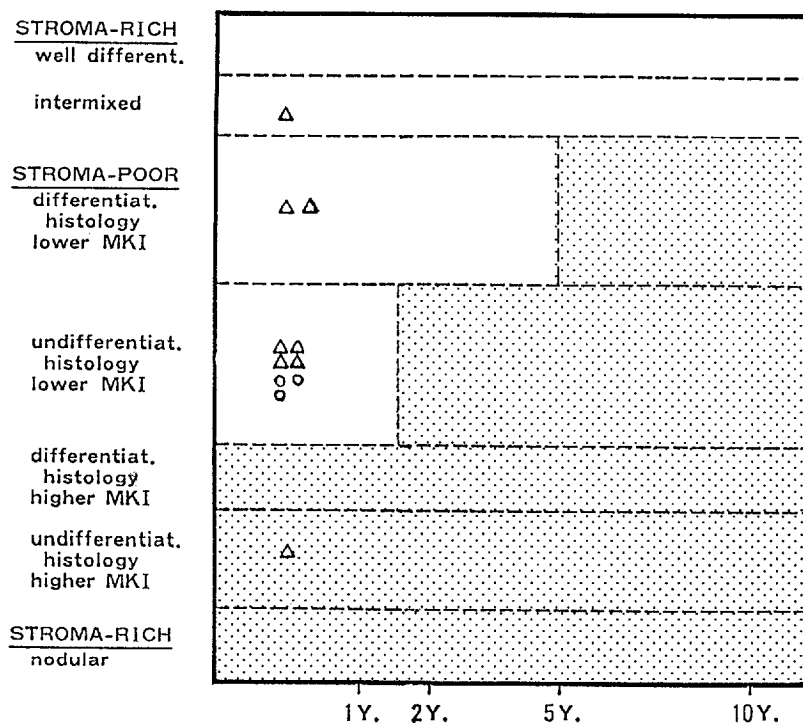


図1. 嶋田の分類と尿中VMA, HVA低下例の関係
△ 低下例 ○ 非低下例

Ganglioneuroblastoma				
	VMA	HVA	VLA	Cr
At screening Aug. 16, '89	11.1	25.8	-	13.2
At diagnosis Aug. 4, '90	12.5	25.4	-	0.23

表2. 患者T. Y. 例のスクリーニング時
および診断時における尿中VMA,
HVAの値

であり、病理組織診断は神経節芽腫であった。
電顕像では突起の部分にカテコールアミンを含
む顆粒として特徴的な有芯小胞が認められた。
ただし顆粒の数は決して多くはなく、全視野に
一ヶ所程度であった(図2)。

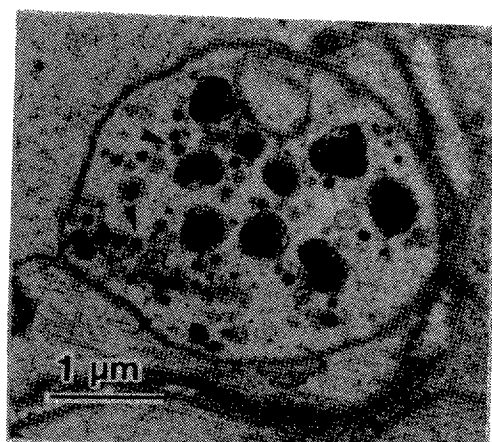


図2. T. Y. 例の腫瘍の電顕像,
矢印: カテコールアミン顆粒

考 案

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によ
る乳児尿の分析から我々はその頻度を約5,500

人に1人と報告してきた。³⁾ この数は従来の登録から期待していた数よりも多いことが問題となっている。我々は過去約10年間スクリーニングを続けてきて各年度、ほとんど一定の頻度である。札幌市の統計では患者の全数を捕足して精度の高いものと考えられるが、唯一の欠点は年間の出生数が約20,000人とサンプルサイズの小さいことである。しかし、この10年間にわたって一定の頻度を示していることから、この数はほぼ間違いのない数字と思われる。また同様に、このHPLCを用いたスクリーニングの鋭敏度に関しても約80%という数字はほぼ確かなものと考えて良いであろう。

次に、原発部位が我々の例ではすべて腹部であって胸腔原発が一例もないが全国集計では自然発生例とほぼ同じ値を示しているから、⁴⁾ 矢張りこれは総数がまだ小さいことによるものと思われる。

尿中VMA、HVAの低下傾向を示す例についての分析では今回特に意味のある結果は得られなかった。今回はたまたま手術までに複数回の採尿をしていたものを集めたのみであったので今後は予め計画的に経過を追って見ていく必要がある。

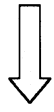
また陰性群からの後の発生が7例あるが、これらの例は胸腔原発の一例を除いてすべて予後不良群であり、このような患者を早期に発見して治療せしめることがスクリーニングの本来の目的であろう。そのために二回目のチェック時期の検討などを含めた研究を予定している。⁵⁾

有芯小胞はカテコールアミンを含む顆粒と考えられている。今回の症例のように発病時にもVMA、HVAともに上昇の見られなかったものでも電顕的には有芯小胞が見られたということは陰性例においてもある程度の産生があっ

ても産生量が少ないために正常の変動範囲に入ってしまうのであらうと考えられる。

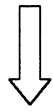
文 献

- 1) Takeo Takeda, et al.: Japanese experience of neuroblastoma in Japan, Med Ped Oncol 17:361-363, 1989
- 2) Junji Hanai, et al.: Simple liquid-chromatographic measurement of vanillylmandelic acid and homovanillic acid in urine on filter paper for mass screening of neuroblastoma in infants. Clin Chem 33:2043-2046, 1987
- 3) Motoi Nishi, et al.: Incidence of Neuroblastoma in Sapporo City. J Pediatr Surg 25:545-546, 1990
- 4) 沢田淳: 神経芽腫委員会報告, 1990, 12月
- 5) 花井潤師他: 1歳以降の神経芽細胞腫早期発見のための再スクリーニングの時期の検討について, 第6回日本小児がん研究会, 平成2年12月, 東京



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

札幌市では10年間に147,549人の乳児について神経芽細胞腫のマス・スクリーニングを行ない27例の本患者を発見,治療した。陰性群からこの間7例の患者がのちに発病しており,鋭敏度は平均で79.4%であった。陰性群からの発病例は予後の悪いものがほとんどであり,これらに対して何らかの対策を研究していく必要があるものと考えられた。自然退縮例を予め予知しうるかを探るために手術までに複数回検査した症例について尿中VMA,HVAの推移とその組織分類を検討したが一定の傾向を得るに到らなかった。

発病時にVMA,HVAともに上昇しなかった例で腫瘍細胞を電顕的に観察したところ有芯小胞が確認された。従って,陰性例においてもカテコールアミン産生は行なわれており量的な問題であると思われた。