

## 長野県における神経芽細胞腫に対する マス・スクリーニングの現況

寺田 克<sup>1)</sup> 石曾根新八<sup>1)</sup> 百瀬 芳隆<sup>1)</sup>  
北原修一郎<sup>1)</sup> 安名 主<sup>1)</sup> 清水公男<sup>2)</sup>  
大倉充久<sup>2)</sup> 中畑龍俊<sup>3)</sup> 小宮山 淳<sup>3)</sup>  
赤羽 太郎<sup>3)</sup> 若林靖伸<sup>4)</sup> 川勝岳夫<sup>4)</sup>

- 1) 信州大学医学部第1外科学教室
- 2) 長野赤十字病院小児外科
- 3) 信州大学医学部小児科学教室
- 4) 長野赤十字病院小児科

### Present State of Mass Screening for Neuroblastoma in Nagano Prefecture

Masaru TERADA<sup>1)</sup>, Shinpachi ISHIZONE<sup>1)</sup>, Yoshitaka MOMOSE<sup>1)</sup>  
Shuichiro KITAHARA<sup>1)</sup>, Osamu YASUNA<sup>1)</sup>, Kimio SHIMIZU<sup>2)</sup>  
Mitsuhiro OOKURA<sup>2)</sup>, Tatsutoshi NAKAHATA<sup>3)</sup>  
Atsushi KOMIYAMA<sup>3)</sup>, Taro AKABANE<sup>3)</sup>  
Yasunobu WAKABAYASHI<sup>4)</sup> and Takeo KAWAKATSU<sup>4)</sup>

- 1) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Pediatric Surgery, Nagano Red Cross Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Pediatrics, Nagano Red Cross Hospital*

In Nagano Prefecture, mass screening for neuroblastoma began in October, 1984. It is carried out for all children who have reached six months of age. During the period from the start to December, 1988, 77,108 children received this screening (acceptance rate 75%). Thirty-three children were judged positive, and all of them underwent thorough medical examination. In 17 children, a diagnosis of neuroblastoma was made (detection rate 0.022%) by their first birthday. Ten cases were male and 7 were female. The primary lesions were in the adrenal glands in 6 cases, retroperitoneum in 8 cases, and posterior mediastinum in 3 cases. Sixteen out of 17 cases were free from clinical symptoms. In 12 cases an abdominal mass was palpable on admission. As for Stage, 7 cases were at Stage I, 2 at II, 4 at III, 2 at IVA, and 2 at IVB. All cases, including 4 cases who had received pre-operative chemotherapy, underwent surgery to extirpate the tumor. Post-operatively, all cases at Stage I and one at Stage II received chemotherapy according to James' protocol, and all of the remaining cases were placed on chemotherapy with a combination of CDDP and other cytotoxic agents. The average period from the first examination at the mass screening to the start of treatment was 23 days. All the patients are alive and have not relapsed for 17 months on average after the start of treatment. *Shinshu Med. J.*, 37: 363-368, 1989

(Received for publication March 14, 1989)

**Key words:** neuroblastoma, mass screening  
 神経芽細胞腫, マス・スクリーニング

はじめに

神経芽細胞腫（節芽腫を含む）は小児悪性新生物の約10%を占め、急性白血病に次いで多く、小児悪性固形腫瘍の中では最も重要なもののひとつである(表1)。澤口ら<sup>1)</sup>によるわが国の集計(1980年)では、2年生

表1 日本小児癌登録の組織学的分類

診 断	登 録 症 例 数		
	1969~1973	1974~1978	1979~1983
急性白血病	2,474	2,441	2,665
神経芽細胞腫	562	609	722
脳 腫 瘍	626	479	571
眼 腫 瘍	231	616	533
腎 腫 瘍	276	283	288
肝悪性腫瘍	135	144	158
その他を含めた全登録症例数	5,666	5,929	6,780

(日本における小児悪性新生物全国登録一覧表：第3集)

存率が29%、また米国(Breslow と McCann<sup>2)</sup>: 1971年)では32%と報告されているように、悪性度が非常に高く、予後は不良である。一方、神経芽細胞腫の予後は、1歳以前に発見された症例や病期I, II, IVSの症例では比較的良好であることが以前から報告されており、1歳以前の乳児期に腫瘍を早期発見することが治療上の大きな課題のひとつになっていた。

本腫瘍は、カテコールアミンを産生するため、カテコールアミンの代謝産物であるバニールマンデル酸(VMA)やホモバニール酸(HVA)の尿中への排泄が増加する。したがって、尿中に排泄されたこれらの酸を測定することが本疾患の早期発見につながるため、1973年から、京都市で沢田らはVMA スポットテストによるマス・スクリーニングを開始した。1981年から、札幌市で生後6カ月以降の乳児を対象にしたマス

・スクリーニングが開始され、長野県においても1984年10月から行われ、1985年からは全国的に実施されるようになった。

今回は長野県におけるマス・スクリーニングの成績を報告するとともに、信州大学第1外科においてマス・スクリーニング以外で発見され治療を受けた症例(一般症例)を含めて比較検討した。

I マス・スクリーニングの対象と方法

神経芽細胞腫のマス・スクリーニングの対象は、長野県内の生後6カ月以降の全乳児であり、3カ月健診時に<神経芽細胞腫検査セット>を受け取り、児が6カ月になった時点で尿をろ紙にしみこませて、長野県長野総合健康センターに郵送する。送られた検体は同センター内の検査室で処理され、VMA スポットテスト、VMA ディップ法による定性試験が行われる。さらに高速液体クロマトグラフィー法でVMA およびHVA の定量が行われ、測定値はクレアチニンの比で表される。カットオフ値はVMA が10.0 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、HVA が24.0 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ で、この値をどちらか一方でも越えた場合は陽性と判断される。初回検査で陽性の場合、誤判定の原因となる菓子、果物を摂取しないよう注意して再検査を行い、これでも陽性の児に対しては、医療機関で精密検査を受けるよう各所管地区の保健所を通じて指導する(図1)。

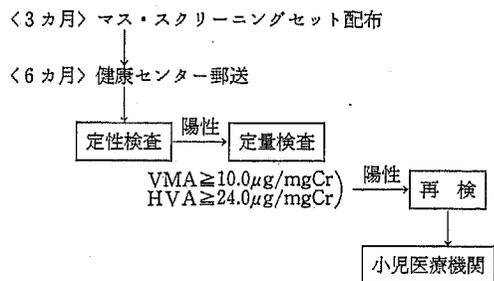


図1 神経芽細胞腫マス・スクリーニングのシステム

II マス・スクリーニングの結果

1984年10月1日から1988年12月31日までに本県で神経芽細胞腫マス・スクリーニングを受けた乳児の総数は77,108人であり、内33人がマス・スクリーニング陽性のため精密検査が必要とされた。さらに精密検査後、神経芽細胞腫と診断が確定されたものは17人であった(表2)。診断が確定された17人は総受検者数の0.022%にあたり、対象乳児約4,500人に1人の割合で発見されたことになる。一般に言われている神経芽細胞腫の発生率2万人に1人と比較し、かなり高率であると思われる。また本県の対象乳児数は年間約24,000人であり、受検率は約75%であった。

表2 長野県における神経芽細胞腫マス・スクリーニングの集計

	集検受検者数	精密検査受検者数	診断確定者数
1984. 10～ 1985. 3	8,818	2	1
1985. 4～ 1986. 3	18,065	6	2
1986. 4～ 1987. 3	18,334	6	2
1987. 4～ 1988. 3	18,367	13	8
1988. 4～ 1988. 12	13,524	6	4
計	77,108	33	17

(1988年12月31日現在)

III マス・スクリーニングで発見された症例の概要

本県でマス・スクリーニングにより発見された症例は17例であり(表3),男児10例,女児7例で,原発部位は副腎6例,後腹膜8例,後縦隔3例であった。臨床症状は17例中16例で認められなかったが,症例12は,生後4カ月時より皮下の腫瘤に気付かれ近医を受診しており,脂肪腫として放置されていた症例であった。なお後縦隔3例を除く14例中12例で入院時に腹部の腫瘤が触知可能であった。病期はI7例,II2例,III4例,IVA2例,IVB2例でIVSはなく,またdumb-bell型が病期IIの1症例で認められた。外科的治療としては化学療法を施行後切除した4例を含め,全例に切除術が行われた。切除後は,病期Iの症例およびIIの一部の症例にはJames療法<sup>3)</sup>を,またそれ以上の病期の症例にはCDDP併用療法<sup>4)</sup>を主体とした治療が行われている。マス・スクリーニングにおける初回検査日より,治療開始までの期間は,5日から67日までとかなりのばらつきがみられ,平均23日を要していた。所要日数の多い例では,初回検査日より精査受診するまでの期間が長かったり(最長32日),受診後確定診断までに日数を要したり(最長26日),確定診断後手術までに日数を要したり(最長28日)することが原因であった。なお,現在,全例生存中であり,治療開始後現在(1988年12月末)までの経過月数は最長48カ月,最短0カ月で,平均経過月数は17カ月である。

表3 マス・スクリーニングで発見された症例

症例	月齢	性別	原発部位	病期	治療	マス・スクリーニングから治療開始までの期間	治療開始後現在までの経過月数
1	7カ月	男	左副腎	I	切除	67日	48カ月
2	9カ月	女	左副腎	IVB	化学療法後切除	19日	37カ月
3	8カ月	男	左副腎	I	切除	42日	33カ月
4	7カ月	女	右後腹膜	IVB	化学療法後切除	42日	26カ月
5	6カ月	女	右副腎	I	切除	13日	27カ月
6	6カ月	男	中央後腹膜	I	切除	5日	19カ月
7	7カ月	男	左副腎	I	切除	12日	17カ月
8	6カ月	男	後腹膜	III	切除	13日	14カ月
9	7カ月	女	中央後腹膜	III	化学療法後切除	7日	15カ月
10	7カ月	男	後腹膜	I	切除	21日	13カ月
11	6カ月	女	左後縦隔	II	切除	10日	11カ月
12	8カ月	男	中央後腹膜	IVA	化学療法後切除	8日	11カ月
13	7カ月	女	左後腹膜	IVA	切除	22日	8カ月
14	7カ月	男	右後腹膜	III	切除	42日	7カ月
15	7カ月	男	左後縦隔	III	切除	18日	6カ月
16	6カ月	女	右副腎	I	切除	26日	1カ月
17	6カ月	男	左後縦隔	II	切除	24日	0カ月

(1988年12月31日現在)

IV マス・スクリーニング症例と当科における他の一般症例との比較

信州大学第1外科において、1973年より1988年12月末までに入院治療を受けた一般症例は25例であり、図2に各年ごとの症例数と病期をマス・スクリーニング症例と対比して示した。マス・スクリーニングが開始された1984年以前の症例では病期Iの症例はまったくなかったが、それ以後マス・スクリーニングの症例を含めて病期Iの症例が発見されるようになった。マス・スクリーニング症例中、病期Iの症例は7例(41%)あるのに対し、一般症例では1例(4%)であり、マス・スクリーニングの成果は、きわめて大きいといえる。しかし1987年の一般症例2例と1988年の一般症例1例のように、マス・スクリーニング陰性例からの発症例もあることに注目しなければならない。表4にこの3例を示したが、いずれもマス・スクリーニング

の初回検査を受けており、症例1は、12カ月男児で、生後8カ月目に初回検査で陰性と判定されたが、12カ月目に発熱を主訴に受診し、腹部腫瘤を指摘され発見された。発見時 VMA 0.4 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、HVA 2.0 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$  と正常値であった。なおNSE (neuron specific enolase) は94.9 ng/ml と増加していた。症例2は3歳7カ月男児で、生後7カ月目に初回検査で陰性と判定されたが、3歳5カ月の時よりリンパ節の腫脹と膝部痛による跛行を訴えて受診し、発見された。発見時 VMA 76.9 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、HVA 49.8 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、NSE 182ng/ml といずれも著明に増加していた。症例3は5歳女児で、生後6カ月目に他県のマス・スクリーニングを受け陰性と判定されたが、出血傾向と腹痛腹部膨隆(腹腔内出血による)を主訴に受診し発見された症例である。発見時 VMA 1.8 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、HVA 25.7 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、NSE 9.9ng/ml であった。いずれも病期IVAの進行例で化学療法を施行後切除された。

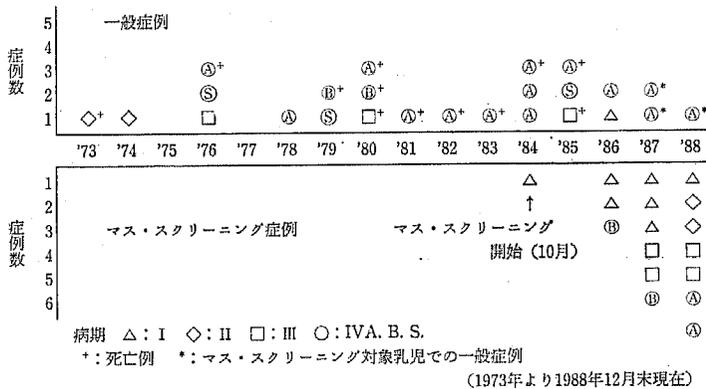


図2 一般症例とマス・スクリーニング症例の年次別・病期別症例数

表4 マス・スクリーニング陰性例での発症例

症例	年齢	性	マス・スクリーニング受検月数	初発症状	発見時の検査値			病期
					VMA*	HVA*	NSE**	
1	12カ月	男	8カ月	発熱	0.4	2.0	94.9	IVA
2	3歳7カ月	男	7カ月	リンパ節腫脹 跛行	76.9	49.8	182	IVA
3	5歳	女	6カ月(他県)	出血傾向、腹痛・腹部膨隆	1.8	25.7	9.9	IVA

\*単位:  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$  \*\*単位: ng/ml (1988年12月末現在)

次に図3に年齢別、病期別の治療成績を死亡の有無で示した。年齢別では一般症例25例中、1歳を過ぎて発見された症例が23例(92%)と多く、この内12例

(52%)が死亡している。また病期別では一般症例中病期IVAが14例(56%)と多く、予後の悪いとされる病期III, IVA, IVBで19例中11例(58%)が死亡している。

神経芽細胞腫マス・スクリーニングの現況

年齢 病期	0～1歳	～2歳	～3歳	～4歳	～5歳	5歳以上	計( )死亡例	
							一般	マス
I	△△△△△△△△					○	1	7
II	△△				●	○	2(1)	2
III	△△△△	○●			●		3(2)	4
IVA	△△	○○*●●●●	○●●●●	○○*	●	○○*	14(7)	2
IVB	△△	●●					2(2)	2
IVS	○○					○	3	0
計	一般	2	9(6)	4(3)	2	3(3)	5	25(12)
	マス	17						17

○一般症例 △マス・スクリーニング症例 ●死亡例

\*マス・スクリーニング対象乳児での一般症例

(1973年より1988年12月末現在)

図3 年齢別・病期別の治療成績

V 考 察

1984年10月より実施されている本県の神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおいて、1988年12月31日現在、77,108人中33人の陽性例があり精密検査により17人の患児が発見された。これは対象乳児約4,500人に1人の割合であり、厚生省「マス・スクリーニングに関する研究：神経芽細胞腫に関する研究」研究班の集計<sup>5)</sup>の約4倍の高頻度であった。また病期においても病期Iが6例(40%)あり、前記研究班の報告での病期I 28%と比較し、本県の症例数はまだ少ないものの、比較的早期に発見されている症例が多いと思われる。なおマス・スクリーニングを受け陰性と判定された児のうち当科において本県例で2例、他県例で1例、計3例の神経芽細胞腫患児が発見されており、この内本県での1例は、発見時 VMA, HVA が高値を示しており、初回検査だけでなく数回検査が実施されていたならばより早期に発見し得た可能性もある。一方、マス・スクリーニングの対象乳児のうち、これを受けなかった児での発症は当科においては現在のところ経験していないが、本県でのマス・スクリーニングの受診率が約75%で、発見率が0.022%、年間対象乳児数約24,000人であることから、今後年間約1人の未受検患児が発見される可能性があり、当然のことではあるが、受診率100%を目標に両親への啓蒙を深めなければならないと考える。

小児の癌は一般に成人の癌と比較してその進行はきわめて早いとされており、神経芽細胞腫もそのひとつである。当科における一般症例では25例中、特に進行例とされている病期IVAが14例(56%)とその半数以上を占めている。一方マス・スクリーニング症例17例においても、病期IVAが2例(12%)あることから、

より早い病期での発見が望まれる。マス・スクリーニング陽性と判定されてから治療開始までの期間が長く、この間に病期の進行した症例のあることも否定できず、各段階でのすばやい対応が必要と思われる。また確定診断が早くなされたにもかかわらず、病期の進行した症例もあり、さらにマス・スクリーニング陰性例での発症例もあることから、今後マス・スクリーニングの実施時期と回数、さらには検査法についての検討が必要になると思われる。沢田と杉本<sup>6)</sup>は、先天性代謝異常症の集検のように、一度異常なしと判定すれば終生異常なしで経過する場合と違い、神経芽細胞腫の集検は、成人の胃や乳癌検診のように早期発見を目的とした癌検診が乳児期からスタートしたものと考えるべきと言っている。また現在行われている定性試験(スポットテスト、ディップ法)は、武長ら<sup>7)</sup>が述べているように集検としての費用便益性の面においては有用であるが、検出率が低いことが問題とされている。このため初回検査段階で高速液体クロマトグラフィー法を採用している自治体もあり、岡部<sup>8)</sup>はこの方法のマス・スクリーニングへの導入の必要性を強調している。本県の場合、実際には初回検査検体の約3割が高速液体クロマトグラフィー法による定量がなされており、これも発見率を高めている一因といえる。しかし同方法の場合、1検体当たりのランニングコストが高くつき、さらに多数の検体処理に時間がかかるため、横森ら<sup>9)</sup>は抗 VMA モノクローナル抗体を用いた尿中 VMA 測定法を検討している。

本県でのマス・スクリーニング症例17例は、現在全例生存しているが、進行例の子後に関しては、治療開始からの経過月数の少ないものもあり判断しかねる。しかし当院小児科を中心に、CDDP 併用療法<sup>4)</sup>を主体とした化学療法が積極的に行われており、これに対

する期待が大きい。

### おわりに

長野県において1984年10月より施行されている神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成績を集計し若干の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は長野県河北省友好医学会（1988年9月24日、松本市）で発表した。

稿を終えるにあたり、神経芽細胞腫マス・スクリーニングの検査を担当なさっている長野総合健康センターの職員の方々、ならびに保健所の方々に謝意を表します。

### 文 献

- 1) 澤口重徳, 菅沼 靖, 渡辺 至, 土田嘉昭, 岡部郁夫, 沢田 淳, 田口信行, 高橋英世, 絹巻 宏, 伊勢 泰, 角田昭夫, 角岡秀彦, 植田 隆, 牟田博夫: 神経芽細胞腫の特性に関する研究 (第三報). 日小外会誌, 16: 51-66, 1980
- 2) Breslow, N. and McCann, B.: Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. Cancer Res, 31: 2098-2103, 1971
- 3) James, D.H.: Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. JAMA, 194: 123, 1965
- 4) 今井寿郎, 菊池俊実, 青沼架佐陽, 加藤正雄, 小林俊美, 辻浩一郎, 諸橋文雄, 野呂瀬昇, 川合 博, 中畑龍俊, 塚田昌滋, 小宮山淳, 赤羽太郎: 神経芽細胞腫進行例におけるシスプラチン併用治療成績. 小児科臨床, 39: 3243-3247, 1986
- 5) 「マス・スクリーニングに関する研究: 神経芽細胞腫に関する研究」研究班: 乳児期の神経芽細胞腫マス・スクリーニングで発見された25例. 日医新報, 3240: 23-32, 1986
- 6) 沢田 淳, 杉本 徹: 尿による小児がん "神経芽細胞腫" の集検. Mebio, 2: 114-115, 1985
- 7) 武長脩行, 甲斐一郎, 鈴木重任, 大井 玄: 神経芽細胞腫スクリーニングの費用便益分析. 日衛誌, 39: 288, 1984
- 8) 岡部郁夫: 神経芽細胞腫の乳児マス・スクリーニング成績及び治療成績について. 東京予医協年報, 16: 153-157, 1987
- 9) 横森欣司, 堀 隆, 吉岡正則, 黒田真実: 抗 VMA モノクローナル抗体を用いた新しい尿中 VMA 測定法 (酵素免疫測定法). 小児がん, 24: 250-252, 1988

(1. 3. 14 受稿)