

神経芽細胞腫検査

■検査を指導した先生

(五十音順)

大和田操

日本大学総合科学研究所教授

北川照男

日本大学名誉教授

越永従道

日本大学医学部小児外科助教授

福澤正洋

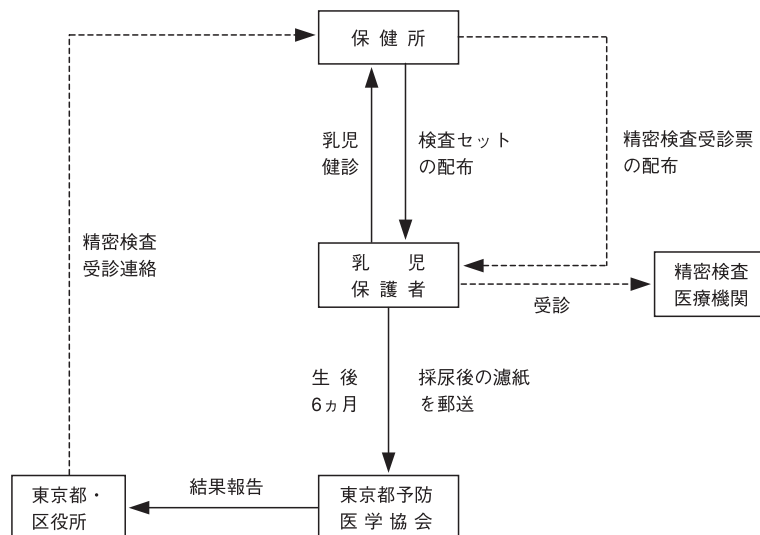
大阪大学大学院小児発達医学教授

■検査の対象およびシステム

この検査は、1984（昭和59）年4月より開始した。開始当初は実施地区が少なかったが、年々増加し、現在は、千代田、新宿、文京、台東、墨田、江東、世田谷、渋谷、中野、杉並、豊島、北、荒川、板橋、練馬、足立、葛飾、江戸川の18区と多摩地区および島しょで実施している。

検査対象者は、原則として上記地区の生後6カ月の乳児。検査は下図のように、乳児健康診査の際に、検査用の資材（検尿用濾紙、郵送用封筒など）を保護者に配布する。保護者は乳児が生後6カ月になった時点で、乳児の尿を濾紙にしみ込ませて検体とし、これを十分に乾燥させた後、郵送で本会内の検査センターに送付して検査を行う。

なお、精密検査や治療が必要になった乳児については、都内の大学病院などで、精密検査・治療が行われる。



神経芽(細胞)腫の乳児マス・スクリーニング

越 永 従 道

日本大学医学部助教授

はじめに

神経芽(細胞)腫は、交感神経系の神経嚢(neural crest)より発生し、小児固形腫瘍の中で最も頻度が高い腫瘍である。1歳未満での発症例は自然退縮する症例があるなど予後は一般に良好であるが、1歳以上で発症する進行例の予後はいまだ不良である。

進行した本腫瘍の治療成績を向上させるためには予後不良な進行例に対する治療法の改善とともに、予後不良な症例をできるだけ早期に発見、治療することが重要である。このような観点から、神経芽腫の尿中VMA・HVA上昇という特性を利用した、乳児期神経芽腫マス・スクリーニング検査が実施されるようになった。しかし、2003(平成15)年、厚生労働省の検討会では「生後6ヵ月時に施行されるマス・スクリーニング事業による死亡率減少効果の有無は明確でない」と結論され、ついに本事業は休止のやむなきに至った。

1985(昭和60)年頃より急速に普及し、日本全国の自治体で実施されていた本事業は、有効性の結論を見ないままひとまず中止となった。

本稿では、これまでの日本全国および東京都(東京都予防医学協会(以下「本会」))における神経芽腫マス・スクリーニングの実施状況と今後の問題点について述べる。

全国の実施状況と成果

受検者数：厚生労働省母子保健課の調べによると(表1)、受検者は1985年では約83万人、1987年以降は100万人を超えている。対象者(出生数)に対する受検率は1989年以後は82%以上となり、1999年には88.2%と過去最高となっている。2002年度は88.0%であった。

患者発見数・発見頻度：日本小児がん学会神経芽腫委員会(NB委員会)の調査では、発見総数は2002年までに2,514例であった。2002年度の調査では122例、厚生労働省調査では258例と例年になく多かった。いずれの調査も1988年以降は年間100例を超えている。両調査での患者数の違いは前者では調査漏

表1 神経芽腫スクリーニング受検者・年度別発生数及び頻度

(日本小児がん学会神経芽腫委員会)

年 度	対象者数(出生数)	受検者数	受検率	神経芽腫数	頻度
1976~83	—	—	—	27	—
1984	1,469,923	124,870	8.5%	24	1/ 5,203
1985	1,425,043	834,536	58.6%	56	1/14,902
1986	1,374,666	997,643	72.6%	66	1/15,116
1987	1,332,491	1,024,841	76.9%	79	1/12,973
1988	1,314,006	1,036,740	78.9%	112	1/ 9,257
1989	1,246,802	1,033,535	82.9%	105	1/ 9,843
1990	1,214,600	1,023,005	84.2%	158 (653)	1/ 6,475
1991	1,223,245	1,026,741	83.9%	132 (189)	1/ 7,778
1992	1,208,989	1,049,905	86.8%	136 (194)	1/ 7,720
1993	1,206,219	1,042,578	86.4%	173 (202)	1/ 6,026
1994	1,238,328	1,046,953	84.5%	173 (208)	1/ 6,052
1995	1,187,067	1,043,490	87.9%	172 (194)	1/ 6,067
1996	1,206,253	1,030,179	85.4%	191 (232)	1/ 5,394
1997	1,191,359	1,037,043	87.0%	173 (252)	1/ 5,994
1998	1,202,858	1,042,238	86.6%	170 (206)	1/ 6,130
1999	1,177,421	1,038,040	88.2%	143 (202)	1/ 7,259
2000	1,190,337	1,020,815	85.8%	166 (201)	1/ 6,149
2001	1,170,665	1,017,998	87.0%	136 (180)	1/ 7,485
2002	1,153,866	1,015,156	88.0%	122 (258)	1/ 8,320
計	23,734,138	18,486,306	77.89%	2,154 (3,171)	1/ 7,353

注：神経芽腫数の()内は厚生労働省発表。

れが、後者では精密検査要となった非患者も一部含まれているためと推測される。

患者発見頻度(患者1人/受検者数)は、NB委員会調査によれば1985年～1987年では1/15,116～1/12,973であったのが、1988年～1992年では1/9,843～1/6,475と上昇している。さらに1993年～1998年の6年間では1/6,130～1/5,394と一定の割合で発見されている。これは1988年より検査方法としてより精度の高い定量法(HPLC法)が全国ほとんどの地域に普及したためと考えられる。1999年～2001年度まで、おおよそ1/6,149～8,320となっている。

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会(日小外会委員会)では毎年神経芽腫の全国登録集計を行っている。2002年に診断された神経芽腫は255例であり、そのうちマス・スクリーニング発見症例は179例と70.2%を占めている(表2)。この割合は1993年以降はほぼ一定であり、全神経芽腫の60～70%はマス・スクリーニング発見症例が占めている。

発見患者の分析：NB委員会での調査では2001年度までに把握できた発見患者は2,514例であり、そ

の主な分析結果は以下のごとくである。腫瘍の原発部位は腹部が全体の79%(副腎50%, 後腹膜29%), 胸部15%, 骨盤3%であった。この分布はマス・スクリーニング以外で発見された症例と同様であった。

症状の有無では、84%が無症状であった。また、診断時に腫瘍が触知されたのは32.6%と少なかった。腫瘍を触知しない例では、マス・スクリーニング以外の方法では早期診断することは困難であったと考えられる。stage(病期)は、予後良好なstage I, II, IV Sは全体の75.6%(stage I:1,028例, II例:716例, IV S:157例)と多いが、進展例といえるstage III, IV A, IV Bが22.6%(stage III:439例, IV A:61例, IV B:67例)存在していた。不明または記載なしが1.9%(47例)であった。このうち最も予後不良なstage IVAが61例(2.4%)あったことは注目に値する。

組織分類では神経芽細胞腫は66.9%, 神経節芽細胞腫は21.1%であった。神経芽細胞腫の90%は花冠細線維型であった。

表2 神経芽細胞腫登録数と年度別病期分類(神経筋腫は除外)

(日本小児外科学会悪性腫瘍委員会)

年 度	計	病 期						
		I	II	III	IV A	IV B	IV S	不明
1979	126	15	10	28	59	10	4	0
1980	119	14	14	30	48	5	8	0
1981	108 (5)	12	9	18	45	13	10	1
1982	143 (4)	9	16	29	67	8	10	4
1983	152 (8)	12	26	30	57	15	12	0
1984	140 (12)	25	18	31	44	15	5	2
1985	146 (32)	25	23	34	36	16	8	4
1986	165 (36)	29	21	30	46	17	19	3
1987	147 (47)	27 (14)	24 (14)	29 (11)	35 (0)	15 (1)	14 (7)	3 (0)
1988	207 (69)	35 (25)	43 (13)	39 (18)	62 (5)	18 (4)	9 (4)	1 (0)
1989	186 (92)	55 (42)	49 (32)	27 (11)	36 (4)	8 (2)	11 (1)	0 (0)
1990	197 (109)	50 (39)	35 (28)	44 (28)	40 (3)	14 (2)	13 (8)	1 (1)
1991	277 (153)	58 (47)	63 (51)	42 (27)	67 (7)	14 (2)	31 (17)	2 (2)
1992	246 (126)	72 (58)	41 (35)	44 (22)	59 (3)	12 (2)	16 (6)	2 (0)
1993	221 (140)	72 (65)	43 (35)	42 (24)	34 (1)	14 (5)	14 (9)	2 (1)
1994	299 (217)	92 (86)	79 (71)	49 (30)	40 (5)	16 (8)	22 (17)	1 (0)
1995	245 (155)	59 (50)	71 (60)	43 (25)	38 (7)	15 (3)	17 (10)	2 (0)
1996	260 (168)	89 (74)	58 (53)	45 (25)	36 (3)	13 (2)	16 (10)	3 (1)
1997	268 (164)	71 (61)	67 (58)	42 (29)	58 (5)	10 (1)	17 (9)	3 (1)
1998	221 (147)	89 (74)	39 (35)	28 (18)	37 (5)	10 (7)	11 (3)	7 (5)
1999	218 (141)	75 (63)	48 (42)	29 (21)	42 (4)	5 (1)	13 (7)	6 (3)
2000	221 (143)	76 (71)	43 (37)	36 (21)	38 (3)	11 (3)	13 (6)	4 (2)
2001	218 (144)	83 (70)	38 (34)	37 (26)	39 (3)	8 (3)	9 (5)	4 (3)
2002	255 (179)	97 (84)	56 (49)	31 (22)	42 (7)	7 (3)	19 (12)	3 (2)

注 ()はマス・スクリーニング発見症例を示す。

本会の実施状況と成果

東京都におけるマス・スクリーニング実施システムは本稿の頭書に記載されているごとくであった。本会によるスクリーニングは1984年に都内8区、翌年より1987年まで9区で実施され、スクリーニング対象者(出生数)は毎年約29,000人で受検者は約18,000～21,000人であった(表3)。1988年には12区および23区外全域へと広がり、対象者は71,000人、受検者は48,000人へと増加した。さらに1989年よりさらに2区が加わった。1999年～2002年まで毎年1区ずつ加わり、18区と区外全域に広がっている。受検率は1988年までは62.7～74.3%であったが、1995年以降は90%前後に上昇し、全国でも高い受検率となった。しかし、2003年には受検率は低下し63.7%であった。

受検者が増えるとともに患者発見数も年とともに増加し、1984年～1988年の5年間では年平均38人であったのに対し、1993年以降は年平均15.2人となっている。2003年までの発見患者数は214人であ

り、平均患者発見率は5,493人に1人であった。この発見率は全国平均の7,353人に1人に比し高い。

初回のスクリーニングで異常を指摘された受検者の内訳は、VMA(バニリルマンデル酸)・HVA(ホモバニリン酸)値がそれぞれcut off値以上(基準値が年代とともに変遷しており、現在ではVMA > 15 $\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$, HVA > 26 $\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$)を示したもの11,901人(1%)、尿中のクレアチニン値が低すぎて(すなわち希釈尿のため)不良検体と判断されたもの3,081人(0.3%)であり、それぞれ95%、92%が再検査を受けている。最終的に医療機関で精密検査を必要としたものは763人(0.06%)で、これまでのところ214人(1/5,493人、0.018%)に腫瘍が発見されている。

なお、精密検査で神経芽腫と診断されなかったfalse positive症例のうち著者の施設で追跡した症例のVMA, HVA値は、先天性心疾患でジギタリス剤服用の一例を除き1ヵ月～1年9ヵ月の間に正常域となっている。

表3 神経芽細胞腫検査の実施状況及び成績

(1984～2003年度)								
年度	実施地区	対象者数 (出生数)	受検者数	受検率 (%)	再検査実施者数 / 要再検査者数 cut off値 < 低クレアチニン	精検者数	発見患者数 (発見率)	
1984	8区	29,256	18,341	62.7	202 / 216	60 / 68	6	4 (1/ 4585)
1985	9区	29,724	21,561	72.5	237 / 262	190 / 197	7	4 (1/ 5390)
1986	〃	29,310	21,635	73.8	199 / 211	31 / 33	4	2 (1/10818)
1987	〃	28,739	21,343	74.3	197 / 217	10 / 11	6	2 (1/10672)
1988	12区・都下	71,002	48,516	68.3	380 / 398	22 / 24	9	7 (1/ 6931)
1989	14区・都下	83,041	67,325	81.1	539 / 563	76 / 86	11	5 (1/13465)
1990	〃	79,876	66,628	83.4	449 / 473	54 / 59	17	12 (1/ 5552)
1991	〃	79,865	66,665	83.5	438 / 464	77 / 82	13	7 (1/ 9524)
1992	〃	78,740	68,638	87.2	453 / 482	48 / 56	23	8 (1/ 8580)
1993	〃	76,888	66,975	87.1	537 / 567	50 / 57	27	14 (1/ 4784)
1994	〃	79,835	69,173	86.6	741 / 804	106 / 117	48	15 (1/ 4612)
1995	〃	76,165	69,533	91.3	807 / 849	249 / 272	59	18 (1/ 3863)
1996	〃	76,724	69,243	90.2	877 / 934	161 / 175	60	12 (1/ 5770)
1997	〃	76,609	70,468	92.0	648 / 674	217 / 242	48	12 (1/ 5872)
1998	〃	78,517	70,412	89.6	633 / 655	251 / 269	64	18 (1/ 3912)
1999	15区・都下	80,433	73,083	90.9	790 / 839	273 / 298	68	16 (1/ 4568)
2000	16区・都下	83,293	73,915	88.7	830 / 872	218 / 230	66	18 (1/ 4106)
2001	17区・都下	83,764	75,728	90.4	873 / 897	256 / 277	81	14 (1/ 5409)
2002	18区・都下	88,786	80,643	90.8	905 / 930	301 / 314	95	17 (1/ 4744)
2003	18区・都下	87,387	55,654	63.7	574 / 594	198 / 214	51	9 (1/ 6184)
計		1,397,954	1,175,479	84.1	11,309 / 11,901	2,848 / 3,081	763	214 (1/ 5493)

注 ① 実施数は、2004年3月末現在数。
② 低クレアチニンは、Creatinine5mg/dl以下の検体。

発見された神経芽腫患児の治療成績

2001年度までにNB委員会に登録されている2,514例の治療成績について述べる(表4)。

手術は92.5%に施行され、その内訳は全摘76.5%、部分切除7.2%、生検5.3%である。また、158例(6.2%)は調査の時点で手術が施行されていなかったもので、これには無治療観察例が含まれている。

化学療法は58%に施行されているが、2001年度の症例では記載の明らかな122例中33例(27%)に施行されている。

放射線療法は37%に施行されているが、1999年度では2例(1.5%)、2000年度では1例(0.6%)に減少し、2001年度以降では放射線療法施行症例はなかった。

生存は2,192例(87.2%)とその予後は良好である。しかし、死亡例は、2000年度には治療関連死の1例が加わって33例(腫瘍死9例、治療関連死16例、MDS発症2例、2次がん1例、他因死3例、不明2例)となった。さらに2001年度は死亡例はなかったが、2002年度に腫瘍死1例が加わり死亡例数は合計34例となった。

予後因子について

現在、マス・スクリーニングでの発見症例は全国で2,000例を超え、その疫学的動向、臨床的検討、一部では分子生物学的・細胞遺伝学的な面から検討されて腫瘍の特性が明らかとなってきている。

神経芽腫を予後因子の面から見ると、予後不良に分類される腫瘍は、stage III, IV A, IV B, unfavorable histology (Shimada組織分類)、腫瘍細胞の1番目染色体の短腕欠失、染色体均色領域(HSR)や微小染色体(DMs)の存在、N-mycがん遺伝子の増幅、腫瘍の核DNAがdiploid・hypotetraploid、Ha-ras-p21遺伝子の低発現、TRK-A遺伝子mRNAの低発現、血中NSEやferritinの高値などを示すものとされている。マス・スクリーニング発見全国集計例には早期例が多いもののstage III, IV A, IV Bの進展例が22.6%存在しており、またunfavorable histology,

表4 2002年度までのマス・スクリーニング発見例の治療と予後

(日本小児がん学会神経芽腫委員会)

治療	予後
手術	生存 2,192 死亡 34 (腫瘍死-10例) (治療関連死-16例) (MDS発症-2例) (2次癌-1例) (他因死-3例) (不明-2例)
全摘	1,924
部分摘出	180
生検	133
未	158
記載なし	91
化学療法	不明 29 記載なし 260
施行	1,460
施行せず	948
記載なし	87
放射線療法	
施行	94
施行せず	2,311
記載なし	90

diploid or hypotetraploid, N-myc増幅など予後不良を示す症例がマス・スクリーニング発見例の15~20%に存在しているとの報告がある。これらの症例はマス・スクリーニングで発見されなければ予後不良な1歳以後の進行神経芽腫として発現する可能性があり、現在のマス・スクリーニングはこれらの症例の早期発見と予後の改善に役立っていると考えられた。特に、予後が極めて悪いとされるN-myc増幅を認めた症例は44例(1.7%)であった。マス・スクリーニングの恩恵を受けた症例と考えられる。

1996年度に発見された神経芽腫191例の5年後の予後調査(日本小児がん学会NB委員会)では、生存108例(うち11例に「腫瘍あり」)、死亡1例(治療関連死)、不明82例であった。5年後にもなお11例に腫瘍が残存していることは特記すべきことであろう。

マス・スクリーニングの休止にいたる経緯と課題

[1] 治療の縮小化

マス・スクリーニング発見症例では87%が生存しており、予後は悪性腫瘍としては極めて良好といえる。そのため治療法は年々縮小の傾向にあった。

放射線療法や強力な化学療法剤は一部の予後不良症例を除き控える傾向にある。

手術療法に関しても、マス・スクリーニング発見例では、全摘を目的とする絶対的治癒切除の意義は少なく、マス・スクリーニング発見例では部分切除も全摘も予後に差はないと考えられており、過度な

手術侵襲は極めて危険である。

[2] マス・スクリーニングの有用性

これまで日本では、神経芽腫のマス・スクリーニングの有用性について前向きコホート研究が行われなかったために有効な統計学的検証がされておらず、議論も多かった。特に、生後6ヵ月の時点におけるマス・スクリーニングの是非については、1歳以降の進行神経芽腫の死亡率は減少していないとの報告があるなか、治療関連死が死亡例の約50%を占めており対応の仕方が問題となってきた。

2002年4月、ドイツから他施設共同研究による「1歳時におけるマス・スクリーニング」の有用性についての報告があったが(New Engl J Med 346: 1047-1053, 2002)、これによるとマス・スクリーニングによって進行神経芽腫(stage4)の発生率と死亡率は有意差がなかったことから有効性はないと結論している。また、ケベック神経芽腫スクリーニングプロジェクトでは同様に、生後6ヵ月時マス・スクリーニングによって進行神経芽腫の死亡率は減少していないと報告している(New Engl J Med 346: 1041-1046, 2002)。

そこで、日本においても本事業の実施が与える影響について検討する必要性が指摘された。このため、厚生労働省雇用均等・児童家庭局長が招集する検討会が開催され、神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査の今後のあり方について検討を行った。

[3] 厚生労働省「神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方に関する検討会」の評価

厚生労働省「神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方に関する検討会」(座長：久道 茂)では、2003年5月より4回にわたり、神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査の今後のあり方について検討を行った。

そもそも神経芽細胞腫を早期に発見し、できるだ

け早い段階で適切な措置を講じることが目的であった。その結果先述のとおり生存率98%と良好で、死亡例は悪性腫瘍としては極めて少ない。マス・スクリーニングの評価では、(1)死亡率減少効果があるか、(2)マス・スクリーニングによる不利益がないか、が最も重要と報告されている。

報告書のなかで、その有効性については、1) 現行の生後6ヵ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業による死亡率減少効果の有無は、現在、明確でない。また2) 現行の神経芽細胞腫検査事業によって発見される例の中には、相当程度、積極的治療を必要としない例が含まれていると考えられている。また、治療そのものによる負担の他、治療によって合併症を生じる場合があるなど、現在行われている生後6ヵ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業によって不利益を受ける場合があることは否定できないと結論された。

今後の課題として、1) 神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、2) 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、3) 神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立、を挙げ、さらなる有効な診断法や治療法の開発および、それらの診断法や治療法を普及する仕組みの確立など、神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した取組を行うことが重要と報告された。また、今後新たなスクリーニングを公的施策として導入する際には、有効性の評価を事前に十分に尽くす必要があると追加した。今後は以上の報告書にあるよう、神経芽細胞腫の登録システムの確立のための法的、制度的な整備も必要と考えられるが、厚生労働省科学研究費によりこれらの課題を解決すべく研究班が着手し始めたところである。