

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング

分担研究者 中山 雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター 主任部長
竹島 清美¹ 入江 明美¹ 稲岡 一考¹ 福島 俊也²
米田 光宏³ 井上 雅美¹ 河 敬世¹
¹大阪府立母子保健総合医療センター
²大阪府健康福祉部
³大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

厚労省の検討会で平成15年8月に6ヶ月マスの休止決定後、大阪府では大阪府先天性代謝異常等検査運営協議会、同神経芽腫専門部会で6ヶ月マスの実績の評価検討を行った。その結果を踏まえ、大阪府立母子医療センターの倫理委員会の承認を受けた上で1歳半に時期を変更して研究的に公費負担で検査を実施してきた。

平成16年5月から平成18年10月まで、神経芽腫スクリーニング新規受付数は、平成16年度15,344人で、平成17年度23,935人で、平成18年度（4月～10月）12,228人であった（合計51,507人）。精密検査受診者は14人（神経芽腫7人、陰性7人）であった。7,358名中1例の発見率であった。16年度は、前年度に6ヶ月マスの対象者でもあったが、発見された2名は何れも6ヶ月マスの未受検者であった。神経芽腫7人は腫瘍を摘出しすべて病理的・生物学的評価を行なった。

1歳半マスでこれまでに発見した7例の病理組織分類は、7例中5例が poorly differentiated neuroblastoma であった。切除時期が1歳半を越えていることより、嶋田分類では、予後不良型となる。他の2例は、differentiating neuroblastoma であったが、それぞれにリスクファクターを有していた。これらのリスクファクター抽出と同様の方法で6ヶ月マス摘出症例の検討を行い、有意に今回の症例がリスクファクターを有していることが検証された。6ヶ月マスにおいての無治療経過観察後切除症例の病理組織所見との比較検討を行い、経過観察後の切除症例とは異なる集団であることが示唆された。

N-myc は明らかな増幅は認められなかったが、N-myc gain を1例に認めた。FISH法にて1p36欠失を1例に認めた。Ploidy に関しては、2例に、diploid・tetraploid を認めた。これらの症例に対して、5例は腫瘍の全摘出、2例は診断確定後に化学療法施行し、その後に腫瘍摘出した。現在、1例に再発加療中であるが、死亡例は認めていない。

簡略に箇条書きにすると以下のごとくである。

- ①要精検者からの神経芽腫検出率は高く過剰診断は6ヶ月マスに比べて極めて少ない。
- ②リスクファクターを持つ児を早期にスクリーニングしている。
- ③スクリーニングカットオフ値設定に関する検討においては、VMA、HVA とも1歳6ヶ月のほうが平均値・標準偏差とも低く、陽性検体と陰性検体とがはっきりと分かれる傾向が見られた。
- ④マス発見症例と自然発見症例との臨床病期を比較検討し、入院費において自然発症例では、多大な費用の負担が考慮された。

Summary

Neuroblastoma mass screening system and the result of such screening in Osaka prefecture were described. Osaka prefecture made a decision to perform screening tests for eighteen month infants based on the documentation of the usefulness of this program. This system was commenced on May 2004. Since May 2004 to October 2006, 51,507 infants received screening tests. Seven neuroblastomas are detected among 14 infants with precise investigation needed. All cases with neuroblastoma had surgical operation and resected tumors were examined pathologically and biologically. Among 7 neuroblastomas, 5 have unfavorable histology. Two had diploid/tetraploid pattern. One had N-myc gain and one had 1p36 loss by FISH. Each patient had some risk factors. The examination rate was about 50%, which was elevated compared with first year (about 20%). However it is much lower than previous rate of 6-month-old mass screening (about 80%).

The cut off point of VMA and HVA is almost same as previous screening, because of sharp declining of peak, though the mean score is lower than previous data.

1. Over-diagnosis, which was pointed out at previous 6-month screening is markedly reduced.
2. The rate of extracted risk factors is significantly higher than previous 6-month screening.
3. Cut off point study of VMA and HVA shows that positive specimens are clearly differentiated with negative specimens, compared with 6-month screening data.
4. Admission fees are markedly reduced in 1.5 year screening detected cases than spontaneously detected cases, comparing expenses by each clinical stage.

A. 研究目的

厚労省の検討会で平成15年8月に6ヶ月マスの休止決定後¹、大阪府では大阪府先天性代謝異常等検査運営協議会、同神経芽腫専門部会で6ヶ月マスの実績の評価検討を行った。その結果、時期を変えて実施する場合に、1歳6ヶ月スクリーニングが最適であろうという推測がなされた。その結果を踏まえ、大阪府立母子医療センターの倫理委員会の承認を受けた上で²、1歳半に時期を変更して研究的に公費負担で検査を実施している³。これらの結果を解析すること、又、症例数の増加とともに6ヶ月マスキリーニングの結果と比較検討することは、休止の条件として必須の研究テーマである。

B. 研究方法

対象は保護者に研究の主旨説明に対する同意書（表1）により承諾の得られた大阪府全域（大阪市を除く）の1歳半児。方法は、①1歳半健診で検査セット配布（市町村の保健センター）②保護者が採尿して母子センターに郵送（切手代は保護者負担）③母

子センター検査科でVMA/CRE、HVA/CRE測定（東ソー社HPLC VMA726Ⅲ）④精密検査は母子センター血液腫瘍科と大阪大学医学部付属病院小児外科（精密検査のカットオフ値はVMA 20/mg CRE、HVA 35/mg CRE）⑤精密検査結果は母子センター検査科に速やかにフィードバックされる⑥大阪府神経芽腫検査評価委員会にてこの研究の評価も行った。

表1. 受検者・精検・患者数の推移

年 度	受検者	患者数	精密検査数	精度(%)
10	49,651	4	47	8.51
11	50,177	10	67	14.93
12	48,945	10	35	28.57
13	48,539	9	38	23.68
14	46,873	12	25	48
15	43,279	9	28	32.14
16 (6M)	4,322	0	4	
16 (1.5Y)	15,344	2	4	50
17 (1.5Y)	23,935	4	7	57.14
18 (1.5Y)	12,228	1	3	33.33

C. 研究結果

平成16年5月から平成18年10月まで、神経芽腫スクリーニング新規受付数は、平成16年度15,344人で、平成17年度23,935人で、平成18年度(4月～10月)12,228人であった(合計51,507人)。精密検査受診者は14人(神経芽腫7人、陰性7人)であった。7,358名中1例の発見率であった。16年度は、前年度に6ヶ月マススクリーニングの対象者でもあったが、発見された2名は何れも6ヶ月マスの未受検者であった。表-1に、平成10年度からの受検者数・精検数・患者数を示す。6ヶ月マスでは、25～65人の精検数のうち10人程度の患者数であった。1歳6ヶ月マスでは、14人の精検者に対して、7人の患者を発見している。効率よく精検者を特定でき、高率に患者を同定している。発見された神経芽腫7人は腫瘍を摘出しすべて病理的・生物学的評価を行なった^{4,6}。それぞれにリスクファクターが認められた。

症例1は、1歳10ヶ月男児。6ヶ月マススクリーニング受診せず。症状なし。VMA:25.9ug/mg・Cr、HVA:29.1ug/mg・Cr 左副腎領域に3.3×1.8cmの腫瘍を認める。リンパ節腫大、肝転移巣を認めず。組織所見:Poorly differentiated NB 嶋田分類:unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): gain [3 copy→93%、4 copy→7%]、DNA ploidy: Diploid、染色体:46XY、1p欠失なし。症例2は、1歳9ヶ月男児。6ヶ月マススクリーニング受診せず。症状なし。VMA:147.6ug/mg・Cr、HVA:258.4ug/mg・Cr 左副腎領域に8cmの腫瘍を認める。組織所見:Differentiating NB 嶋田分類:favorable、DNA ploidy: Diploid、染色体:46XY、1p欠失なし。症例3は、1歳11ヶ月男児。6ヶ月マススクリーニング実施せず。症状なし。VMA:30.9ug/mg・Cr、HVA:32.4ug/mg・Cr 腹部超音波:左副腎領域に4×3.5cmの腫瘍を認める。組織所見:Poorly differentiated NB 嶋田分類:unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): 増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid、染色体:46XY、1p欠失あり(10%)。症例4は、1歳7ヶ月男児。6ヶ月マススクリーニング実施せず。症状なし。VMA:58.8ug/mg・Cr、HVA:38.7ug/mg・Cr 腹部超音波:当科精査にて左腎下半部腹側から、

内側に存在する6×4cmの腫瘍あり。交感神経節由来で、副腎は腫瘍なし。Stage3で、腫瘍生検術施行。組織所見:Poorly differentiated NB 嶋田分類:unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): 増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid、症例5は、1歳9ヶ月女児。6ヶ月マススクリーニング実施せず。症状なし。VMA:15.4ug/mg・Cr、HVA:54.9ug/mg・Cr 腹部超音波:副腎に、3.3×3.4×2.4cmの腫瘍あり。Stage2で、腫瘍摘出術施行。組織所見:Poorly differentiated NB 嶋田分類:unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): 増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid。症例6は、1歳10ヶ月女児。6ヶ月マススクリーニング実施せず。症状なし。VMA:46.3ug/mg・Cr、HVA:31.96ug/mg・Cr 腫瘍は、後腹膜から後縦隔リンパ節、ウイロヒョウリンパ節まで見られ、原発は交感神経節由来?であったが、明確ではなかった。両大腿骨に転移あり。生検にてDifferentiating NBであった。切除標本が小さく、バイオロジーの評価は出来なかった。現在、再発し、入院加療中である。

症例7は、18ヶ月女児で、1歳半のスクリーニングで陽性。19ヶ月時に左副腎手術。左副腎に径5cm強の腫瘍があり、NSE45と上昇。左副腎原発で、INPC stage1、本邦分類もstage I。INPC: neuroblastoma poorly differentiated、low MKI 嶋田分類:unfavorable (18ヶ月以上)。MYCN: Ploidy patternは、aneuploidが主で、2番染色体が3本と仮定すると、MYCN比=1で増幅なし。(6-9シグナル1%、4シグナル3%、3シグナル79%、2シグナル16%、1シグナル1%)。DNA ploidy: Aneuploid(但し、DI1.41と1.55の2つのピークがあり)。化学療法無しでフォロー。

今回の検討で、すべての症例に病理所見あるいはバイオロジーでリスクファクターが検出されたが、同様の基準で、大阪府立母子保健総合医療センター検査科の6ヶ月マスで、腫瘍摘出されたデータと比較したものが表-2である。6ヶ月マスでもリスク

表2. 病理所見, バイオロジーリスクを有する例数の比較

	リスクあり	リスクなし	合計
6ヶ月スクリーニング	18	35	53
18ヶ月スクリーニング	7	0	7

因子を持つ症例を見いだしているが、1歳6ヶ月マスでは有意にリスク因子を持つ症例を検出している⁷。

更に、今回病理学所見において、全例が狭義の神経芽細胞腫(neuroblastoma)であったが、これと、6ヶ月マスにおいて、大阪府立母子保健総合医療センターで、一定期間の無治療経過観察後に⁸⁻⁹、1歳を越えた時点で、腫瘍が摘出された症例と比較検討した。症例は6例で、その病理所見の内訳は、poorly differentiated が3例、ganglioneuroblastoma が2例(nodular 1例、intermixed 1例)、ganglioneuroma maturing が1例であった。

一方、今回の1歳半マスで、発見された症例は、7例で、何れも neuroblastoma (poorly differentiated 5例、differentiating 2例) と分化度に差異が見られ、6ヶ月マスと1歳半マスは異なったグループを対象としていると考えられた。

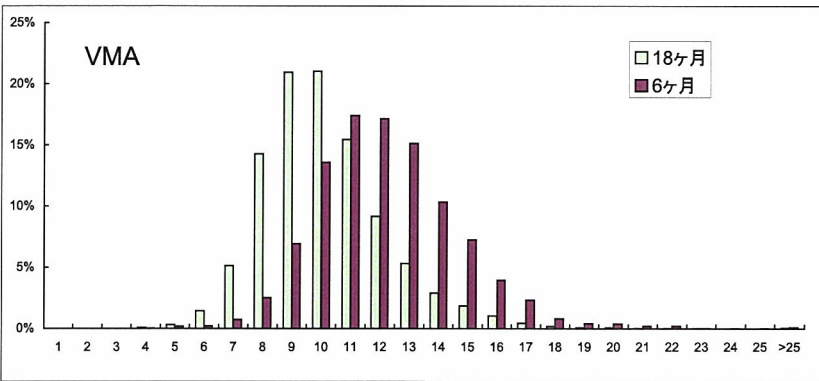
1歳半児スクリーニングのデータ処理は日本マスキング学会技術者部会 神経芽腫スクリーニングカットオフ値設定に関するガイドラインに従い平成17年4月～12月分のデータの検討を行った(図1)。棄却後 N=16914 VMA/CRE、HVA/

CRE の平均値はそれぞれ9.51、17.33 標準偏差は1.98、4.43となった。参考に1歳半スクリーニング受検児が6ヶ月スクリーニング受検したときのデータを使用し同様の検討を行った。棄却後 N=3133 VMA/CRE、HVA/CRE平均値11.61、20.65 標準偏差2.25、4.89となった。

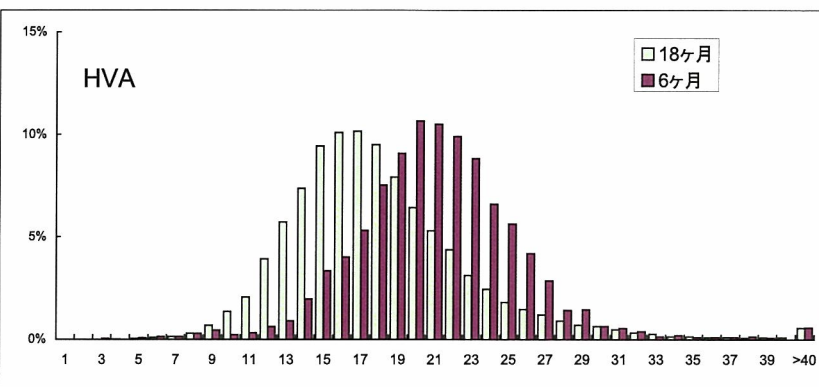
カットオフ値の検証のため集計表のCut-off、M+3SD、99%タイルを比較したところVMA/CRE、HVA/CREとも99%タイル値15.95、34.78陽性率1.02% 1.01%となり、現在使用中のカットオフ値VMA/CRE 16.0 HVA/CRE 35.0も妥当であった。VMA、HVAとも1歳6ヶ月のほうが平均値、標準偏差とも低く陰性検体と疑陽性検体とははっきりと分かれる傾向が見られた。

D. 考 察

1歳半児マスでこれまでに発見した7例は、それぞれリスクファクターを有していた。病理組織分類は、7例中5例が poorly differentiated neuroblastoma であった。切除時期が1歳半を越えていることより、嶋田分類では、予後不良型となる。6ヶ月マスにおいて、切除病理組織や無治療経過観察例経過観察後



VMA		18ヶ月		6ヶ月	
棄却前	N	17,051		3,165	
	Mean	9.64		11.70	
	SD	2.19		2.46	
棄却後	N	16,914	棄却範囲 <3.06	3,133	棄却範囲 <4.31
	Mean	9.51	>16.22	11.61	>19.08
	SD	1.98	陽性数(率)	2.25	陽性数(率)
	M+2.5SD	14.46	513 (3.01%)	17.24	67 (2.12%)
	M+3SD	15.45	257 (1.51%)	18.36	41 (1.30%)
	M-3SD	3.56	7 (0.04%)	4.85	4 (0.13%)
	99%タイル	15.95	171 (1.00%)	18.99	32 (1.01%)
	99.5%タイル	17.10	87 (0.51%)	20.33	16 (0.51%)
	Cut-off	16.00	167 (0.98%)	16.00	146 (4.61%)



HVA		18ヶ月		6ヶ月	
棄却前	N	17,051		3,165	
	Mean	17.64		21.15	
	SD	5.45		28.64	
棄却後	N	16,860	棄却範囲 <1.28	3,164	棄却範囲 <0.00
	Mean	17.33	>33.99	20.65	>107.06
	SD	4.43	陽性数(率)	4.89	陽性数(率)
	M+2.5SD	28.41	570 (3.34%)	32.88	40 (1.26%)
	M+3SD	30.63	341 (2.00%)	35.33	28 (0.88%)
	M-3SD	4.03	2 (0.01%)	5.98	7 (0.22%)
	99%タイル	34.78	171 (1.00%)	34.24	32 (1.01%)
	99.5%タイル	41.60	86 (0.50%)	42.17	16 (0.51%)
	Cut-off	35.00	167 (0.98%)	35.00	30 (0.95%)

図1. 1歳半時のVMA・HVAカットオフ値の設定(6ヶ月時の値との比較)

(mean, SDは3SD棄却処理後、%タイルは棄却前の値、陽性率は棄却前の総数に対する割合)

の結果的に切除された症例の病理組織所見との比較を行い、リスクファクターおよび分化度に顕著な差異が見られ、6ヶ月マスと1歳半マスは明らかに異なったグループを対象としていると考えられた。

N-myc は明らかな増幅は認められなかったが、N-myc gain を1例に認めた。FISH法にて1p36欠失を1例に認めた。Ploidy に関しては、2例に、diploid・tetraploid を認めた。これらの症例は、4例は腫瘍の全摘出、1例は部分切除後、骨髄移植を施行した。現在、再発や死亡例は認めていない。スクリーニングが有効であったと考えられる。

疫学的見地ではがん検診は死亡率の減少で評価されるが、死亡数の少ない小児がんについては患者のQOLも評価すべきではないかと考える。

神経芽腫は、多彩な病像を持ち、軽度なものから

表3. 病期と医療費

病期	症例数	入院日数	初年度医療費
I	9 (9)	28	140万円
II	12 (12)	63	239万円
III	7 (6)	134	560万円
IV A	7 (1)	251	1,797万円
IV B	4 (0)	215	994万円
IV S	1 (1)	131	482万円

() マススクリーニング発見例
大植ら, 小児がん 38巻2号10

表4. スクリーニング発見例と自然発見例の病期による医療費の比較

今回発見例の臨床病期

症例-1	stage1	140万円
症例-2	stage2	239万円
症例-3	stage1	140万円
症例-4	stage3	560万円
症例-5	stage2	239万円
症例-6	stage4S	482万円
症例-7	stage1	140万円

2,360万円 (1人平均 =337.1万円)

1歳代の自然発生神経芽腫の臨床病期 (大阪大学 米田光宏ら)

病期	I : 16	II : 14	III : 31	IV A : 62	I VB : 13	I VS : 4	(合計140例)
stage 1	140万円 × 16人	=2,240万円					
stage 2	239万円 × 14人	=3,346万円					
stage 3	560万円 × 31人	=17,360万円					
stage 4A	1,797万円 × 62人	=111,414万円					
stage 4B	964万円 × 13人	=12,532万円					
stage 4S	482万円 × 4人	=1,928万円					

難治性のものまで治療内容も種々である。臨床病期により入院費を比較したものが表-3である¹⁰。スクリーニングでは、すべて無症状の時に発見されており、1歳代の自然発症例 (大阪大学米田光宏らの解析による¹¹) に比べ、臨床病期は軽いものが多い。これを入院費用との関連で考察したものが表-4である。

受検率に関しては、未だ、50%程度である。ポスター、パンフレット、ホームページの充実など広報に力をいれて受検率の向上をはかりたい。

大阪府では、地域がん登録の整備がなされてきており、又、スクリーニング陽性後の精密検査担当医療機関も一元化がなされている。当該期間の神経芽腫の発生頻度と死亡率の解析は、少ない受検者数と短い期間のために十分な考察が行えていない。今後の大規模なスクリーニングの研究事業で明らかになることを期待したい。

E. 結論

3年間弱の短い期間の検討であるので、早急な結論は差し控えたいが、

- ①要精検者からの神経芽腫検出率は高く過剰診断は6ヶ月マスに比べて極めて少ない。
 - ②リスクファクターを持つ児を早期にスクリーニングしている。
 - ③スクリーニングカットオフ値設定に関する検討においては、VMA、HVAとも1歳6ヶ月のほうが平均値・標準偏差とも低く、陽性検体と陰性検体とがはっきりと分かれる傾向が見られた。
 - ④マス発見症例と自然発見症例との臨床病期を比較検討し、入院費において自然発症例では、多大な費用の負担が考慮された。
- 以上の傾向がうかがわれた。

F. 参考文献

1. 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報告書, 平成15年7月.
2. 中山雅弘, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 河敬世, 井上雅美, 米田光宏, 島本太香子. 大阪府立母子保健総合医療センター倫理委員会承認資料, 2004年3月.
3. 大阪府神経芽腫検査 (研究) 事業実施要綱.

2004年3月.

4. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86: 349-63, 1999.
5. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*, 92: 2451-61, 2001.
6. 小児腫瘍分類委員会編. 神経芽腫群腫瘍-国際分類 INPC による-. 小児腫瘍組織カラーアトラス, 第2巻, 第1版, 2004.
7. 中山雅弘, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 井上雅美, 河 敬世, 島本太香子, 米田光宏. 1歳半神経芽腫マス・スクリーニングの試み. 第22回日本小児がん学会 第48回日本小児血液学会, 大阪市, 11.24-26. 2006.
8. 井上雅美, 八木啓子, 河 敬世, 虫明聡太郎, 中山雅弘, 西川正則, 森本静夫 当センターにおける神経芽腫マスキリーニング症例の治療方針 (自然退縮を期待した無治療経過観察の試み). *小児がん*, 33: 197-201, 1996.
9. Yoneda A, Oue T, Imura K, Inoue M, Yagi K, Kawa K, Nishikawa M, Morimoto S, Nakayama M. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A "wait and see" pilot study. *Medical and Pediatric Oncology*, 36: 160-162, 2001.
10. 大植孝治, 井村賢治, 八木 誠, 米田光宏, 井上雅美, 八木啓子, 河 敬世, 入江明美, 竹島清美, 中山雅弘 Cost benefit からみた神経芽腫マスキリーニングの意義 *小児がん*, 34: 180-184, 1997.
11. 米田光宏, 福澤正洋. マスキリーニング施行世代における1歳代神経芽腫の特徴-欧米との比較検討. 厚労省神経芽腫班会議, 平成18年10月.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 米田光宏, 大植孝治, 福澤正洋, 草深竹志, 奈良啓悟, 野瀬聡子, 田中夏美, 窪田昭男, 奥山宏臣, 桑江優子, 中山雅弘. 新生時期に発見された悪性固形腫瘍例症例の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 41: 714-720, 2006.
- 2) 檜山英三, 家原知子, 米田光宏, 鬼部美幸, 山岡裕明, 澤田 淳, 中山雅弘, 杉本 徹, 林富, 福澤正洋, 升島 努, 赤澤宏平, 大瀧慈. 神経芽細胞腫マスキリーニングで得られたエビデンスと今後. *日本マス・スクリーニング学会雑誌*, 16: 39-47, 2006.
- 3) 中山雅弘. 1歳半神経芽腫マス・スクリーニングの試み. 第22回日本小児がん学会 第48回日本小児血液学会 教育講演集, p 29-32, 2006.

2. 学会発表

- 1) 興呂雅彦, 安井昌博, 竹下泰史, 澤田明久, 岡村隆行, 井上雅美, 河 敬世, 桑江優子, 中山雅弘, 米田光宏. 大阪府で行われている1歳6ヶ月マスキリーニングで発見された神経芽腫4例の検討. 第109回日本小児科学会学術集会. 金沢市, 4.21-23, 2006.
- 2) 中山雅弘, 桑江優子, 松岡圭子, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 島本太香子, 米田光宏, 井上雅美, 河 敬世. 1歳半神経芽腫マスキリーニングで発見された5例 第56回関西小児病理研究会, 6.24, 大阪市, 2006.
- 3) 中山雅弘, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 井上雅美, 河 敬世, 島本太香子, 米田光宏. 1歳半神経芽腫マス・スクリーニングの試み. 第22回日本小児がん学会, 第48回日本小児血液学会, 11.24-26 大阪市, 2006.
- 4) 木本哲人, 桑江優子, 井上雅美, 河 敬世, 中山雅弘. 神経芽腫における p 53 蛋白の過剰発現についての臨床病理学的検討. 第22回日本小児がん学会. 第48回日本小児血液学会, 大阪市, 11.24-26, 2006.
- 5) 澤田 淳, 中山雅弘, 赤澤宏平, 藤田晃三, 檜山英三. 生後18ヶ月幼児への神経芽腫マス

スクリーニングの実施について、第22回日本小児がん学会、第48回日本小児血液学会、第4回日本小児がん看護学会。大阪市、11.24-26, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

京都における生後18ヶ月幼児神経芽細胞腫マスキニングの最終報告

分担研究者 澤田 淳 京都市子ども保健医療相談・事故防止センター センター長

家原 知子¹ 細井 創¹ 杉本 徹¹ 沼田 公介² 松村 淳子³

¹京都府立医大小児科

²大阪血清臨床検査センター

³京都府子ども未来室

研究要旨

京都府では6ヶ月乳児に対する神経芽細胞腫マスキニングが休止となる前から18ヶ月幼児に対して二次スクリーニングを1991年から2000年までの10年間行い、二次マスキニングの有効性を調査したので、報告した。その結果、1回目の6ヶ月スクリーニングで発見された12例、2回目の18ヶ月スクリーニングを受けた5例（発見頻度：10.0/10万人）は全例生存し、死亡は0であった。2回目のスクリーニングを受けなかった幼児から発見された9例（19.4/10万人）では4例が生存したが、5例が死亡した（死亡頻度10.3/10万人）。2回目の18ヶ月のスクリーニングは有効と思われた。

2006年8月から開始した単独18ヶ月スクリーニングで病期(INSS) 1、右副腎原発例を発見し摘出した。発見頻度は1/8014であった。治癒が期待されている。

A. 研究目的

神経芽細胞腫（Neuroblastoma:NB と略）の予後は年齢に強く依存していることが既によく知られている。生後12ヶ月までに診断され治療を受けた例の予後はきわめて有効であるが、それ以後の年齢群の予後は不良である。そのために早期発見のためのスクリーニング（スと略）を6ヶ月乳児に対して実施し、発見されたほとんどの例の予後は良好であった。しかし、その後に発見された例には予後は不良例が多く、3歳頃にピークを持つ予後不良例を早期に発見し、治癒率を挙げることを目的に、18ヶ月幼児を対象として二次スを実施したので報告する。

B. 研究方法

方法は6ヶ月乳児 NBマスと同じ。システムとしては、家庭（幼児）と保健所と検査機関と医療機関の連携による。NBマーカーとして尿中 VMA, HVA値を HPLC法で測定し、> M+3SD を異常値として再検、精査する。なお、この事業は研究であ

ることを明記し、インフォームドコンセントを充分に行い、了解を得た上でスを実施する。ことに、6ヶ月スでは自然治癒する可能性の高い例があったり、過剰治療が行われた可能性があったことや、カナダやドイツから観察期間は短い評価であったが死亡例減少が明確でないという報告があったこと、なども説明し、予後不良 NB を早期発見するためのスの適正な時期を検討するために、18ヶ月の幼児を対象に二次スを実施した。

C. 研究結果

対 象：二次マスとして18ヶ月幼児への NBスの有効性を評価するために、1990から1999年出生の児に対して NB の発生頻度、予後などを検討した。対照として18ヶ月スクリーニングを行わなかった京都市の6ヶ月スの調査もした。

表 1

京都府

出生年別	府出生数	6MS受検率	18MS受検率	6MS陽性NB	18MS陽性NB	MS陰性NB	MS未受検NB	MS前NB	総NB	死亡
1990	10,823	72.3%	33.5%	0	0	0	1	0	1	
1991	10,542	74.6%	52.7%	3	0	0	1	0	4	
1992	10,725	72.3%	50.1%	1	0	0	0	0	1	
1993	10,471	72.7%	51.7%	2	2	1, 1	1	1	8	1
1994	10,893	70.4%	48.5%	1	1	0	2	0	4	2
1995	10,546	72.6%	51.6%	0	0	0	0	0	0	
1996	10,819	69.6%	46.0%	0	1	0	1	0	2	1
1997	10,649	47.4%	47.8%	3	0	0	0	0	3	
1998	10,875	54.6%	44.7%	0	0	0	1	0	1	1
1999	10,422	60.2%	33.3%	2	1	0	1	0	4	1
合計	95,942	66.0%	51.2%	12	5	2	8	1	28	6

京都市

出生年別	市出生数	6MS受検率	MS陽性NB	MS陰性NB	MS未受検NB	MS前NB	総NB	死亡
1990	13,386	90.3%	3	0	1	0	4	
1991	12,945	89.3%	0	0	1	1	2	1
1992	13,113	88.7%	1	0	0	0	1	
1993	12,611	90.3%	0	0	0	0	0	
1994	13,352	85.9%	2	0	1	0	3	1
1995	12,673	88.9%	5	0	1	1	7	
1996	13,204	86.5%	0	0	0	0	0	
1997	12,946	87.1%	2	1	1	1	5	1
1998	13,437	90.0%	1	0	0	1	2	
1999	13,409	88.2%	3	1	1	0	5	
合計	131,076	88.5%	17	2	6	4	29	3

1. 京都府と京都市に比較（表1）

1990から1999年出生の児を対象に6ヶ月と18ヶ月の2回のスを行った京都府と6ヶ月ス1回のみを行った京都市の出生数、スクリーニング受診率、各種ス NB発見例数、10年間の総 NB発見数、5年以上の観察期間後の死亡数などを表1に示した。京都府、京都市の対象人口は、95,942人、131,076人で発生数は28、29例、発生頻度は、29.2/10万人、22.1/10万人であった。NB死亡は京都府で6例、京都市で3例であった。このうち京都府の1例は死亡で、死亡率は5.2/10万人、2.3/10万人であった。

2. 京都府の分析（図1）

1990から1999年出生の児から発見されたNB例の発見経路を図1に示した。95,942人から6ヶ月ス受検で12例が発見され全例生存。

6ヶ月ス陰性で、その後に18ヶ月スを受けずに発生した2例では、1例が15ヶ月に診断で生存、1例は31ヶ月に診断されたが死亡。

18ヶ月スで5例発見、(内3例は6ヶ月受検で陰性、2例は6ヶ月受検せず) 全例生存。

6ヶ月ス、18ヶ月スとも受検せず、臨床的に発見されたのが9例で、内4例生存、5例死亡。

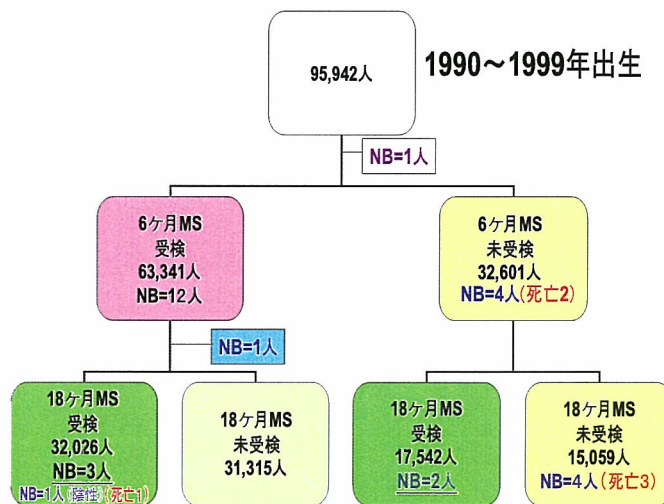
合計28例が発見され、22例が生存し、6例が死亡した。なお、6ヶ月、18ヶ月スで発見された17例には死亡例はなかった。

18ヶ月スで発見された例の診断確定月齢は19-

24ヶ月に分布した。臨床的に発見された11例では、ス受診の機会のなかった2ヶ月の先天性で、INSS1期の1例を除き、10例の内、3例は6ヶ月スを受検したが陰性、7例は6ヶ月のス受検なしであった。生存例の4例に月齢(INSS病期)は、8ヶ月(1期)、14ヶ月(4期)、15ヶ月(4期)、43ヶ月(1期)で、平均20.0ヶ月であったのに対して、死亡6例では8ヶ月(4期)、16ヶ月(4期)、19ヶ月(4期)、20ヶ月(4期)、31ヶ月(4期)、50ヶ月(4期)で平均24ヶ月であった。

INSSによる病期では、6ヶ月ス発見例では1期が4例、2Aが3例、3期が2例、4期が2例、4sが1例。18ヶ月ス発見例では3期が3例、1期が2例。臨

図1. 京都府マス・スクリーニングの結果



床発見例では1期が2例、4期が8例、不明1例で、臨床発見例では圧倒的に4期の進行例が多かった。18ヶ月スを受けた49,568人から5例が発見され、全例生存しているのに対して、受けなかった46,374人から発見された9例のうち生存しているのは4例で、死亡例は5例であった。

3. 京都府における単独18ヶ月マスキリーニングの結果

京都府では1974年から6ヶ月乳児に対してNB早期発見のためのスクリーニングを開始したが、HPLCの導入以降、発見頻度が高くなり、予後も予想以上に良好であったことから、早期過ぎる例を発見していると考え、予後不良なNBを早期に発見するためには、もっと遅い時期のスが必要と考え、1990年から開始したために、単独の18ヶ月幼児のスクリーニングの導入が遅れたが、やっと、2004年12月から研究として開始した。そのために、18ヶ月児の尿を採取し、尿中VMA、HVAのカットオフポイントをVMA: 14, HVA: 25 μ g/mgクレアチニンと決めた。各々のM+SDは8.17+1.866, 13.89+3.479で、M+3SDをカットオフポイントに決定した。開始後、2006年8月の20ヶ月の間に8,014件の検査を行った。受検率は17.7%に過ぎなかったが、2歳11ヶ月幼児の病期1、右副腎原発NB発見、摘出した。MYCN増幅なし。Diploidy DNA Index=1.02あるが、現在、治療中で治癒を期待している。

D. 考察

平成18年度の分担研究「神経芽細胞腫マスキリーニング前向き研究」で分担研究のまとめとして提出した冊子「生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリーニングの実施要綱」1で示したように、6ヶ月スと同様の手法で、最も効果的であると思われる18ヶ月を選択した。「何故、18ヶ月か」がこの研究の最大の問題点であった。従来から、NBの予後は年齢に依存し、12ヶ月未満は予後良好で、2歳以後は予後不良で、1-2歳がその中間に位置する²と考えられていたが、年齢と予後の関連には何が関連しているのかはわからない。しかし、6ヶ月乳児スで乳児例の増加によって腫瘍細胞分子生物学的特徴や組織学的な特性が部分的にも明らか

となって来つつあるが、どこに年齢的なスイッチがあるのか、そのcritical pointはどこかに関心が高まり、検討されるようになって来た。その結果、1980年代のShimada Hらの組織と年齢と予後の関係に始まり³、London WBらによる欧米の膨大な症例数の集計を検討して、およそ18ヶ月頃近辺であることが明らかにされた^{4,5}。わが国でも当班研究でも同じような結果が得られている。わが国では保健所での1歳6ヶ月健康診断が根付いていることもあり、この時期の利用が適切であることが、コンプライアンスの増加に繋がるとと思われる。

今回の報告結果でも、18ヶ月スを受けたか、受けなかったか、死亡率に大きく関わっていることが伺われた。

E. まとめ

表2にまとめた。

京都府で行われた6ヶ月スに続いて行われた18ヶ月スの効果を検討した。18ヶ月スを受けることが死亡率の減少に強く関与すると思われた。

表2

	府	市
• 1990~1999年		
• 出生数	95,942	131,076
• NB	25(26.1/10万)	28(21.4/10万)
• NB死亡	5(5.2/10万)	3(2.3/10万)
• 6mス受診率	66.0%	88.5%
• 6mス発見	11(17.1/10万)	0
• 6mス死亡	0	17(17.7/10万)
• 18mス受診率	51.2%	
• 18mス発見	5(10.0/10万)	0
• 18mス受けず	9(19.4/10万)	5(10.3/10万)
• 6m・18mス未受検の15,059人のNB	死亡率は50%(3/6例)	

F. 参考文献

1. 檜山英三. 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)1:1-126, 2006.
2. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Cancer, 27: 374-378, 1971.
3. Shimada H, Chatten J, Newton WJ et al. Histopathological prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes

of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas J Natl Cancer Inst, 73: 4060416, 1984.

4. London WB, Castleberry RP, Matthay KK et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the children's Oncology Group, J Clin ONCOL 3: 6459-6465, 2005.
5. London WB, Boniu L, Somon T et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification, the German, Italian and children's oncology group perspectives, Cancer Lett, 228: 257-266, 2005.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening, British journal of cancer, 94(10) : 1510-1515, 2006.
- 2) 澤田 淳, 家原知子, 沼田公介, 松村淳子. 京都における18ヶ月神経芽細胞腫スクリーニングの問題点, 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立平成17年度研究報告書, 73-76, 2006.
- 3) 杉本 徹, 家原知子, 細井 創, 澤田 淳. 乳児神経芽腫プロトコール登録例における再発症例の検討, 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立平成17年度研究報告書, 49-52, 2006.

2. 学会発表

- 1) Iehara T, Hamazaki M, Tanaka T, Sawada T, et al. Comparison of clinical feature between neuroblastoma in infants detected through mass screening and non-mass screening, Advances in Neuroblastoma Research, 2006.
- 2) Sugimoto T, Goto T, Tamura S, Sawada T, et al. MYCN-amplified Neuroblastoma Cell line Established from a Patient with Long-

term-survival and Serum Levels of MYCN DNA during the Clinical Course, Advances in Neuroblastoma Research, 2006.

- 3) 杉本 徹, 家原知子, 細井 創, 澤田 淳, 他. 神経芽腫の早期発見・治療と子どものQOL: 休止となった神経芽腫マスキリーニングの成果と問題点. 日本がん検診・診断学会, 7月21日, 2006.
- 4) 家原知子, 杉本 徹, 澤田 淳, 他. 京都府における18ヶ月マスキリーニング10年間の最終報告, 小児がん学会, 11月24日, 2006.
- 5) 石山 洋, 久保田倫子, 澤田 淳, 他. 生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリーニングの実施要綱と検査機関の対応. 平成18年度静岡県公衆衛生研究会, 11月, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

宮城県における神経芽腫18ヶ月二次マスキリーニングの報告

分担研究者 林 富 東北大学小児外科学 教授

研究要旨

宮城県（仙台市を除く）において1992年5月から2002年3月までの約10年間の対象 cohort群で施行した6ヶ月児マスキリーニング（一次マス）と18ヶ月児神経芽腫マスキリーニング（二次マス）の結果を報告する。cohort群121,853人のうち100,363人（82%）が一次マスを受検し、22例の神経芽腫症例が発見され、Brodeur type1は18例、type2が4例で、type3該当なしと分類された。一次マス非受検群からの発症なし。一次マス陰性後発症は3例であった。83,825人（68%）が二次マスを受検し7例が発見された。7例中4例がtype1、3例がtype2であり、全例無病生存している。2006年12月現在までに二次マス受検群から4例が陰性後発症した。平均発症月齢は55.5ヶ月であり、既に4例のうち3例は死亡し1例は担癌生存中である。マス陰性後に臨床的に発見された症例7例中1例がtype2で6例がtype3であった。以上の結果、宮城県コホート群症例は合計36例となり3,384人に1例の割合で神経芽腫が発見、発症したことになる。

二次マス非施行地域である仙台市（コホート群101,735人）では同一期間に97,045人（95.4%）が一次マスを受検、22例の神経芽腫症例が発見され、マス陰性後に6例が臨床的に発見された。一次マス非受検群からの発症なし。臨床的に発見された6例はすべてtype3であり、うち5例が死亡した。

宮城県、仙台市両群間に神経芽腫による死亡率に有意差を認めないことから、二次マスが神経芽腫による死亡率の改善に寄与していないことが示唆された。今後、自然退縮とは無関係で予後不良例が優先的に発見されるような、これまでとは異なるスクリーニング方法を考えだす必要がある。

Summary

This article reports results of cohort study of neuroblastoma (NB) mass screening for 6 month olds (first screening) and for 18 month olds (second screening) which were performed from May 1992 to March 2002 in Miyagi Prefecture (excluded Sendai City). Twenty-two NB cases were detected in 100,363 (compliance rate: 82%) out of 121,853 infants. Eighteen cases were classified to type 1 of Brodeur's classification, 4 cases to type 2 among 22 positive cases. No NB case was seen in unscreened group, and 3 cases were detected clinically after first screening. Seven cases were picked up by the second screening in 83,825 children (compliance rate: 68%). Four cases were classified to type 1, 3 cases to type 2 and no case to type 3. They are all alive without disease. Four patients evaluated negative at the second screening were seen by December 2006. Their mean age at diagnosis was 55.5 months old. Three cases died and only 1 case is alive with disease. There were one type-2 case and 6 type-2 cases in seven cases detected clinically after mass screening. Totally 36 cases appeared from this cohort (1 case in 3,384 infants).

Only first screening was performed in Sendai City for the same period. Twenty-two NB cases were detected in 97,045 (compliance rate: 95.4) out of 101,735 infants. No NB case was seen in unscreened group. Six cases were detected clinically after first screening. All of 6 cases were corresponded to type 3, and 5 cases died.

No significant difference of the mortality rate between two cohorts of Miyagi Prefecture and Sendai City suggested that second screening didn't contribute to the improvement of the mortality rate by neuroblastoma. It is difficult to detect type 3 cases at these mass screening system and another screening system is needed

A. 研究目的

神経芽腫マスキリーニングのゴールは効果的な早期発見システムの確立とそれによる有意な死亡率の低下を得ることである。ここ20年以上の基礎的臨床的研究の継続にも関わらず1歳以上進行神経芽腫の治療は現在も困難であり生存率の向上はみられない。

進行予後不良症例の早期発見・治療による治療成績改善を目的として1985年に全国的に6ヶ月児を対象とした神経芽腫マスキリーニング（以下、一次マス）が開始され、宮城県においても同年一次マスを開始した。1985年～1991年までは全県で、1992年からは仙台市が政令都市となり独立したため、仙台市を除く県内在住児が一次マスの対象となった。検査法がDip法からHPLC法に移行した1988年からは患児発見率が飛躍的に上昇した。

しかし当初の期待に反しいくつかの問題点が明らかとなった。第一は自然退縮例の発見である。神経芽腫には自然退縮がみられることは既にBeckwithが指摘していたが¹、一次マスによりその実態が明らかになりマスキリーニングによる過剰診断という神経芽腫特有の大きな問題が生じた。第二は死亡率の低下がみられないか、わずかしみられないことである^{2,3}。この主な理由は、予後不良例がほとんど発見できないことと、一次マス陰性後発症例が少なからず存在することである。

これらの問題の解決策として宮城県では6ヶ月に加えて、1歳6ヶ月児を対象とした2回目のスクリーニング（二次マス）を1992年5月から施行された。最終的に二次マスは宮城県の財政的な問題などで中止となる2002年3月までのほぼ10年間継続された。

前回の報告にて当初の期待に反して、二次マスにおいても自然退縮例の発見率が高いこと、陰性後発症例の存在が大きな問題であることを指摘した。今回その有効性について再検討を行うため、同時期に施行された仙台市のコホート群との比較検討をおこなった。また、これまでの宮城県症例の病理学的な

再検討を行った。

以上の新しいデータを加え、宮城県において施行された二次マスの有効性と問題点を再度分析考察する。

B. 研究方法

宮城県（仙台市を除く）に在住し、二次マスが施行された1992年5月から2002年3月の期間に18ヶ月を迎えた集団を対象とする。言い替えれば1990年11月から2000年9月までに出生した集団をcohort群とした。その対照群は同時期に出生し、仙台市に在住する集団である。2つのcohort群から一次マス、二次マスによって発見された神経芽腫症例と臨床症状にて発見された神経芽腫症例との全てを集計した。

宮城県の二次マスについては、1歳6ヶ月児健康診断時に保健婦が二次マスについて説明し採尿セットを保護者に配布した。健診を受けられなかった児については家庭訪問時などに個別に配布した。保護者より郵送された検体（東洋濾紙No.327に受検者尿を滴下し乾燥させたもの）を蒸留水で抽出し試料とした。これをHPLC法でVMA、HVA、クレアチニンを同時測定した。Cut-off値は平均値+2.5SDに設定した^{4,5}。

上記cohort群から発生した神経芽腫症例について、Brodeurの分類に従って分類した⁶。1歳以下ではINSS stage 1, 2, 4Sをtype 1、stage 3, 4をtype 2、N-myc増幅例をtype 3と定義した。1歳以上ではINSS stage 1, 2, 4Sをtype 1、stage 3をtype 2、stage 4ないしN-myc増幅例をtype 3と定義した。

C. 研究結果

1. 宮城県 cohort群からの神経芽腫症例（図1）

対象となったcohort群は121,853人である。このうち100,363人（82%）が一次マスを受検し22例の神経芽腫症例が発見された。発見率は4,562人に1

例の割合であった。発見22例のうち type1は18例、type2が4例で、type3は発見されなかった。一次マス非受検群21,490人からの発症はみられていない。一次マス受検100,363人から後日3例の一次マス陰性後発症例がみられた。

一方、83,825人（68%）が二次マスを受検し7例が発見された。発見率は11,975人に1例であった。2006年12月31日までに cohort群は最年少が6歳になり、まだこの群から神経芽腫が発症する可能性はあるが、この時点までに二次マス受検群から4例の陰性後発症例がみられた。合計で36例の神経芽腫が発症した。従って全体でみると、この群から3,384人に1例の割合で神経芽腫が発見、発症したことになる。

2. 仙台市 cohort群からの神経芽腫症例（図2）

対象となった cohort群は101,735人である。このうち97,045人（95.4%）が一次マスを受検し22例の神経芽腫症例が発見された。発見率は4,411人に1例の割合であった。発見22例のうち type1は13例、type2が9例で、type3は発見されなかった。一次マス非受検群4,690人からの発症はみられていない。

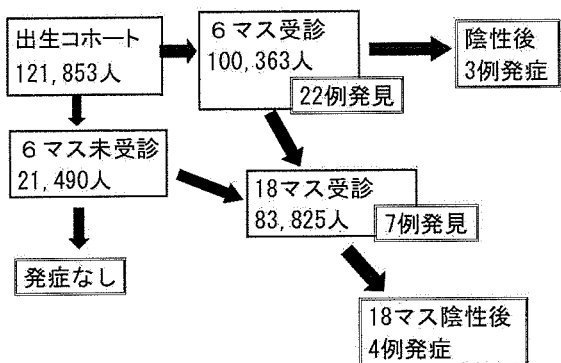


図1. 宮城県 cohort 群からの神経芽腫症例

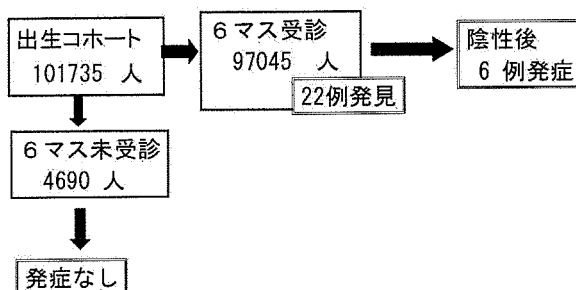


図2. 仙台市 cohort 群からの神経芽腫症例

2006年12月31日までに一次マス受検97,045人から後日6例の一次マス陰性後発症例がみられ、合計で28例の神経芽腫が発症した。従って全体でみると、この群からは3,633人に1例の割合で神経芽腫が発見、発症したことになる。

3. 宮城県二次マス発見の7例（表1）

二次マスで発見された7例の月齢は18ヶ月から29ヶ月で、平均21.3ヶ月であった。性別では男児1例、女児6例、原発部位は副腎3例、後腹膜2例、縦隔2例であった。INSS stage 1が2例、stage 2が2例、stage 3が3例であり、stage 4はなかった。病理組織所見では4例が分化型で、3例が低分化型であったが、大部分の6例がlow MKIであった。ただし、組織型と病期の関連は明らかではなかった。4例がtype 1、3例がtype 2症例であり、type 3症例は発見できなかった。なお、Case 6は一次マスで異常高値を示し精査となったが腫瘍なしとして経過が観察された経緯がある。8年～13年の経過観察で7例とも無病生存している。

表1-1. 二次マス発見7例

Case	Age(mo)	Sex	Site	Stage	Pathology
1	20	F	adrenal	3	NB-P-I
2	21	F	adrenal	2	NB-P-L
3	21	F	adrenal	3	NB-D-L
4	29	M	retroperitoneum	1	NB-P-L
5	21	F	retroperitoneum	3	NB-D-L
6	19	F	mediastinum	2	NB-D-L
7	18	F	mediastinum	1	NB-D-L

NB-P-I: Neuroblastoma poorly differentiated intermediate MKI
NB-P-L: Neuroblastoma poorly differentiated low MKI
NB-D-L: Neuroblastoma differentiating low MKI

表1-2. 二次マス発見7例の各因子と予後

Case	Shimada*	N-myc	DNA ploidy*	Brodeur's type	Prognosis	Follow-up(mo)
1	UH	-	AP	2	alive	164
2	UH	-	AP	1	alive	165
3	FH	-	AP	2	alive	141
4	UH	-	AP	1	alive	116
5	FH	-	DP	2	alive	112
6	FH	-	AP	1	alive	104
7	FH	-	AP	1	alive	97

#UH: unfavorable histology, FH: favorable histology
*AP: aneuploidy, DP: diploidy

4. 宮城県一次マス、二次マス陰性後発症の7例(表2)

一次マス、二次マス陰性後発症例は7例で、一次マス陰性後発症例3例、一次マス・二次マス陰性後発症例4例である。全て副腎原発で、一次マス・二次マス陰性後発症4例中の1例が INSS stage3で、残りの6例が stage4症例であった。

一次マス陰性後発症の3例のうち Case1と Case3は二次マスを受けなかった症例で、28ヶ月と29ヶ月で発症した。Case2は二次マス受検前発症である。3例中2例で N-myc増幅がみられたが、case1は未分化で intermediate MKI、case2は低分化で high MKI を呈した。Brodeur分類では、すべて type3であった。現在 Case2のみが生存している。

一次マス・二次マス陰性後発症は4例で、平均月齢55.5ヶ月で発症した。全例副腎原発であり、stage3が1例、stage4が3例、N-myc増幅は1例のみであった。病理組織学的に再検討できた3例ではすべて低分化型であった。Case6では予後不良因子は認められず type2であったが、寛解後4ヶ月で再発が認められ腫瘍死した。最終的に4例のうち3例は死亡し、Case7のみ骨転移遺残がみられ担癌生存

中である。

5. 仙台一次マス陰性後発症の6例(表3)

一次マス陰性後発症例は6例である。4例が副腎原発、縦隔と後腹膜が各1例、原発巣不明が1例であった。原発巣不明例では骨髄転移巣の病理組織所見から神経芽腫と診断されている。発症年齢は平均34.9ヶ月、全例 stage 4、N-myc遺伝子増幅症例は4例であった。Brodeur分類では全例 type 3であった。無病生存中は Case 6のみで他の5例は死亡した。根治手術(case 5は治療開始時)から死亡までの平均治療期間は13ヶ月であり、いずれも非常に治療抵抗性であった。なお、case 1の直接死因は末梢血幹細胞移植合併症であった。

D. 考 察

本邦で開始された一次マスは神経芽腫早期発見早期治療を目的として大きな期待が寄せられたが、自然退縮例の発見と陰性後発症例が大きな問題となった。宮城県で開始した二次マスは、一次マス陰性後発症例を早期に発見治療することが当初の目的であった⁷。およそ10年間にわたって一次マス、二次

表 2-1. 宮城県一次、二次マス陰性後発症の7症例

Case	Age(mo)	Sex	Site	Stage	Pathology
1*	28	M	adrenal	4	NB-U-I
2*	16	M	adrenal	4	NB-P-H
3*	29	F	adrenal	4	Neuroblastic tumor
4#	53	M	adrenal	4	NB-P-H
5#	60	M	adrenal	4	not applicable
6#	48	M	adrenal	3	NB-P-L
7#	61	M	adrenal	4	NB-P-I

*:一次マス陰性後発症例、#:一次マス、二次マス陰性後発症例

表 2-2. 宮城県一次、二次マス陰性後発症7症例の各因子と予後

Case	Shimada	N-myc	DNA ploidy	Brodeur's type	Prognosis	Follow-up(mo)
1*	UH	>100	NE	3	died	18
2*	UH	>100	NE	3	alive	59
3*	NA	1	NE	3	died	8
4#	UH	30	TP	3	died	23
5#	NA	1	DP	3	died	79
6#	UH	1	NE	2	died	41
7#	UH	1	DP	3	alive	16

*:一次マス陰性後発症例、#:一次マス、二次マス陰性後発症例。
UH: unfavorable histology, FH: favorable histology, NA: not applicable
NE: not examined, DP: diploidy, TP: tetra-ploidy

表 3-1. 仙台市一次マス陰性後発症の6症例

Case	Age(mo)	Sex	Site	Stage
1	13	M	adrenal	4
2	52	F	retroperitoneum	4
3	13	F	adrenal	4
4	25	M	adrenal	4
5	69	M	unknown	4
6	59	F	adrenal	4

表 3-2. 仙台市一次マス陰性後発症6症例の各因子と予後

Case	N-myc	DNA ploidy	Brodeur's type	prognosis	Follow-up(mo)
1	1	NE	3	died	11
2	1	DP	3	died	15
3	>150	NE	3	died	12
4	>150	DP	3	died	5
5	>20	NE	3	died	22
6	150	DP	3	alive	24

NE: not examined, DP: diploidy

マスを実施した結果、一次マスで約4,500人に1例の割合で神経芽腫が発見された cohort群に対して続いて18ヶ月で二次マスを施行し、約12,000人に1例の割合で神経芽腫が発見された。一次マスと二次マスの陰性後発症例の計7例を合算すると、神経芽腫症例数は合計36例となり3,384人に1例の割合で神経芽腫がみられたことになる。神経芽腫は従来およそ1万の出生に1例の割合で発症すると言われてきたので、宮城県では2回のマススクリーニングにより頻度が約3倍に増加したことになる。

日本小児がん学会神経芽腫委員会から出された一次マス発見例の無治療経過観察の報告によると⁸、尿中 VMA・HVA値は18ヶ月近辺ではほぼ正常範囲に低下することから、18ヶ月での二次マスは適切なタイミングと思われた。しかし宮城県の経験では、二次マス発見7例のうち4例が type1症例であった。type1症例の多くが自然退縮例と思われるので⁶、二次マスにおいても自然退縮例を発見する可能性が高く（半数は自然退縮例?）、その結果として一次マス、二次マス合計で3倍の発生頻度になったと思われる。

我々の二次マスにおいては type3症例を1例も発見することができなかった。マススクリーニングの length time bias として、type1やtype2のようにゆっくり増殖する腫瘍は発見される確率が高く、急激に病状が進行する type3症例をマススクリーニングによって発見することは困難である。

もう一つの重大な問題は二次マスにおいても陰性後発症例がみられることである。約84,000人から7例を発見し、その後4例の陰性後発症例が発症したことは予想外に高率であった。二次マス陰性後発症例の年齢は48ヶ月から61ヶ月で平均4歳8ヶ月であった。このように二次マス後3年以上経過して発症してくる症例を二次マスで発見するのはほとんど不可能である。また、二次マス陰性後発症例は多くが進行例で予後不良例であり治療は極めて困難である。元来、5歳以上の神経芽腫は N-myc遺伝子増幅の有無に関わらず予後不良であり⁹、今回の4例中 N-myc増幅例は Case2の1例のみであったが既に3例が死亡し残りの1例も担癌生存中であり無病生存例は1例も得られていない。

18ヶ月マスを実施していない仙台市コホート群のマス陰性後発症例を検討すると6例中2例は18ヶ

月以前に発症しており、他の3例は18ヶ月マスから2年半以上も経過してからの発症であった。残りの25ヶ月で発症した症例も150コピー以上の N-myc増幅例であり、根治手術後僅か5ヶ月で腫瘍死している。この症例を数ヶ月早く発見することによって救命できたか否かは疑問の残るところである。

宮城県と仙台市の2群における神経芽腫による最終的な死亡数は5人と同数であり、有意差検定（小出現率の差の検定）の結果でもこの2群に神経芽腫による死亡率に有意差を認めない。従って、18ヶ月マスが死亡率の改善に寄与しているとは考えにくい。

E. 結 論

神経芽腫進行例の早期発見を目的とした尿中 VMA、HVA濃度を測定することによるマススクリーニングでは、18ヶ月で施行しても少なからず自然退縮例が発見され、陰性後症例が発症する。18ヶ月マス非施行コホート群と比較しても、死亡率の改善に寄与しているとは考えにくい。従って、自然退縮とは無関係で予後不良例が優先的に発見されるような、これまでとは異なるスクリーニング方法を考え出す必要がある。

F. 参考文献

1. Beckwith JB, Perrin EV. In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol*, 43:1089-1104, 1963
2. Yamamoto k, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: Cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol*, 20: 1209-1214, 2002.
3. 水田祥代, 澤田 淳, 金子道夫, 他. 日本小児がん学会神経芽腫委員会報告-6ヶ月マススクリーニングの現状と問題点-. 平成10年 (1998年).
4. 氏家恭子, 菊地奈穂子, 白石宏行, 林 富, 中村 潤, 土屋 滋. 宮城県における1歳6ヶ月神経芽細胞腫マス・スクリーニング. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 12: 47-51, 2002.

5. 林 富, 大井龍司, 中村 潤, 菊地百合子, 小田切範晃, 土屋 滋, 今野多助, 白石広行.
神経芽腫に対する18ヶ月児二次マススクリーニングの有効性と問題点. 小児がん, 33 : 216-219, 1996.
6. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PSJ: Biology and genetics of human neuroblastomas. *Pediatr Hematol Oncol*, 19:93-101, 1997.
7. Hayashi Y, Ohi R, Yaoita S, Nakamura M, Kikuchi Y, Konno T, Tsuchiya S and Shiraishi H. Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds. *J Pediatr Surg*, 30 : 467-470, 1995.
8. 日本小児がん学会平成10 - 13年度神経芽腫委員会. マススクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例. 小児がん, 39 : 131-136, 2002.
9. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer, Group. *Cancer*. 92 : 2451-2461, 2001.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

林 富. 宮城県における神経芽腫18ヶ月二次マススクリーニングの最終報告. ～進行例発見率の低さと二次マス陰性後発症例の存在について～. 第43回 日本小児外科学会総会, 秋田市, 6. 7-9, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

マスキングの有効性検証のための前向き介入研究計画の具体的検討

分担研究者 赤澤 宏平 新潟大学医歯学総合病院医療情報部 教授

研究要旨

本プロジェクトでは、小児神経芽細胞腫の18ヶ月マスキングの実施計画書を検討した。計画書では、マスキングの実施地域と未実施地域での罹患率や死亡率の差異を比較することとした。また、コストベネフィットから見た有用性の評価も別途検討した。計画書はマスキングの有効性を確証的に結論付けるための条件が盛り込まれている。しかしながら、計画書どおりのプロスペクティブ研究を実施しようとする、臨床データと予後調査を行う症例登録センターの設立、症例登録センターと検査センターとの連携、インフォームドコンセントの取得方法など、学会、行政、民間が共同で取り組まなければならない問題がいくつかあることがわかった。また、確証的な評価に必要な症例数の確保も問題となる。

マスキングの最適な実施時期を、これまでに収集されたデータを多変量生存時間モデルにより解析して検討した。

Summary

We proposed the new protocol for prospective intervention study whether neuroblastoma screening at 18 months of age decrease the incidence of advanced disease and the rate of death due to neuroblastoma. In particular, this study investigated the new protocol from statistical points of view, and estimated the necessary sample size to obtain the confirmatory results regarding to efficiency of neuroblastoma screening at 18 months of age. Additionally, this study evaluated the optimal time of the screening to be conducted, using the appropriate multivariate survival time model and the retrospective cohort data of neuroblastoma patients.

I. マスキングの有効性を検証する

ためのプロスペクティブ研究の詳細計画

小児神経芽細胞腫のマスキングの有効性に関しては、日本において、確証的なプロスペクティブ研究の結果が出されているとはいいがたい。即ち、有効であるとの確証が得られていないので休止せざるを得ない状況下にある。もし、マスキングが患児の早期発見や早期治療開始、さらには生存率の向上に寄与しているものであれば、マスキング休止が患児の健康上の利益を大きく損ねる結果になりかねない。これらの判然としない学

術論争に明解な判断を下すためには、確証的な結論を得るためのプロスペクティブ研究を行う必要があり、この研究の推進が研究者や行政担当者の責務でもあると考える。

本研究では、プロスペクティブ研究の実施計画案が統計学的に検討され、本班会議でも毎回議論されてきた。マスキングの有効性については、ケベックやドイツでのコホート研究で、いずれもマスキングの有効性は認められないという結論を得ている。ただし、これらの研究では診断に用

いる検査方法が古く、日本で採用されている検査方法に比べて的中率が低いこと、また、クラスターランダムマイゼーションが不完全で検査実施群と未実施群との比較可能性に問題があることが指摘されている。本研究では、これらの欠点を解消し、これらのプロスペクティブ研究と同等以上の研究の質を確保した研究デザインを提唱する。

本班研究会で検討された内容等も加味しながら、実施計画書の要点を以下に示す。

1. プロスペクティブ研究の背景、目的ならびに特徴

神経芽細胞腫（以下、NB とよぶ）の早期発見を目的とした生後6ヶ月児神経芽細胞検査事業（神経芽細胞腫マスキリーニング、以下マスと略す）は、平成16年度に休止することが決定された。その理由は、マス陽性例ではあるが本来は治療不要な予後良好例に対して過剰な診断・治療が行われたこと、マスによる早期発見の予後不良例の死亡率が改善したという科学的根拠が得られなかったこと、による。その休止の条件として、1) 本症の罹患と死亡の正確な把握、2) マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、3) 本症による死亡の減少をめざした臨床診断と治療の向上のための研究推進と実施体制の確立、の3点について速やかに対応することが示された。

本プロジェクトでは、上述2の問題を解決するために、一部自治体が継続しているマスの受診者を対象に、罹患率や死亡率、患児や家族のQOL、コストベネフィットから見たマスの有用性を推定・評価するためのコホート研究の実施計画を作成し、それを実現するための基盤整備を進めることを目的とする。

厚生労働科学研究の檜山研究班では、3年間の研究結果としてマスの時期を1歳6ヶ月時に移行すべきであるといういくつかの科学的根拠を得た。科学的根拠の詳細は付録を参照されたい。この結果に基づき、マスを1歳6ヶ月に実施した際のマスの有効性を、5歳までの罹患率と死亡率をプライマリーエンドポイントとして評価する。

本研究の特徴は以下のとおりである。

- (1)1歳6ヶ月マスの死亡率減少効果を評価するコホート研究は、本研究が世界で初めてである。
- (2)これまでに日本から出されているマスの有効性を評価した論文は、全乳児が公費負担でマスを

受診できる条件下での受診群と未受診群の比較であった。受診群と未受診群は無作為に割り付けられたわけではないので、2群の背景要因、たとえば、生活環境、親の教育歴などが異なる可能性がある。従って、セレクションバイアスの影響を除去できないエビデンスということになり、マスキリーニングの医学的な効果を立証しているとはいえない。本研究では、マス実施地域とそれ以外の未実施地域をクラスターランダムマイゼーションにより割付比較するので、マスキリーニングの効果を正しく評価できる。

- (3)NB症例の治療プロトコルを全国で統一し、受診群と未受診群における治療の差異を最小限にとどめることができる。
- (4)罹患例と死亡例を正確に捕捉するために、学会、行政の協力のもとで漏れのない登録システムを確立する。
- (5)VMA およびHVA検査、その他の検査の精度管理を充実させることにより、計測誤差による評価の過小評価を防止できる。

2. 研究デザイン

前向き介入試験

- (1)マス実施群（マス受診地域）に対して、比較可能な未実施群（未受診地域）を設定してフォローアップ調査する。
- (2)マス陽性例に対しては、適切なインフォームドコンセントで同意が得られれば全例治療介入とする。従って、無治療経過観察は行わない。治療プロトコルはJNB SGプロトコルに従うものとする。

3. 対象

MS実施群：

札幌市、京都府（京都市を除く）、大阪府（大阪市を除く）、新潟県など実施可能な自治体

MS未実施群：

上述以外の自治体で本プロジェクトに協力できる自治体から、人口規模の同等なところを無作為に抽出する（クラスターランダムマイゼーション）。

4. 症例数

MS実施群：約60万人

MS未実施群：60万人以上

上のサンプルサイズは以下の条件の下で算出した。

- (1)5年間の累積死亡率がマス実施群 出生10万人対2、非実施群 出生10万人対5とする。
- (2)カイ2乗検定による2群の比率の差を、有意水準5%、検出力80%の片側検定により検定するものとする。

5. 研究期間

症例集積期間：上述の症例数が集積されるまでの期間

フォローアップ期間：集積期間ならびに集積終了時から5年間

6. MSの実施時期

1歳6ヶ月とする。1歳児検診や郵送によってMSの時期を周知する。1歳6ヶ月を中心に前後1ヶ月間にMS検体を返送してもらうこととする。

7. MSの検査精度管理

1)HPLC（高速液体クロマトグラフィー：high performance liquid chromatography）によるスクリーニング

- (1)本プロスペクティブ研究のMSで採用する検査方法は、HPLC法とする。
- (2)HPLC法を採用する場合、全国的に同一のカットオフ値で、同一の検査水準でスクリーニングを行うことが必要不可欠である。
- (3)上述(2)の要件を満たすために、この研究班の検査部会でMSのための検査プロトコルを作成し、検査実施者はそれに従うこととする。
- (4)同一のプロトコルでも、実際に、高い水準のスクリーニング検査が行われたことを示すために、この研究班での検査実施者は、特定の第三者による外部精度管理の評価を受けるものとする。

2)外部精度管理

- ①検査水準の評価
- ②軽度異常でも正しく見出されているか否かの評価

上述2点の評価の結果、精度に問題のある検査施設に対しては、即座に、問題点の改良を要請する。

これらを実施する方法として、1977年以来、日本の新生児スクリーニングで採用している方法が、国際的に見ても唯一のものとする。

3)新たな精度管理の導入

VMA/HVAなどの基準物質を厳密に測定するために、最近、安定同位体標識のVMA, HVAを用いてタンデムマススペクトル（LC/MS）を利用して正確に測定する方法が報告されてきているので、以前の精度管理の方法に加え、このような正確な基準物質測定法を導入する。

8. NB症例の臨床データならびに予後データ収集・統括するためのデータセンター

1)データセンターを設置する。

①小児がん学会、小児外科学会の登録システムと連携し、整合性のある登録事業を展開する。全数登録から、マススクリーニング陽性例、陰性例、非受検例、対照地域での発症例を検討できるシステムとする。

②JNBSGに以下の作業が可能なセンターを当研究班からプロポーザルとして提出し、早急にデータセンターの設置と稼働を要請する。

2)仕事内容

- ①小児神経芽細胞腫症例の登録
- ②検査事業主体のマス受検対象者リスト、受検者リストと登録症例との照合
- ③住民票照会での転居の確認
- ④人口動態統計（マス実施自治体とMS未実施自治体の新生児数）の収集ならびに死亡票の調査
- ⑤ステージ分類・組織学的診断結果のレビュー
- ⑥その他、データ収集、集計に関わる業務

3)マス受検対象者リスト、受検リストの電子媒体での収集

各実施地域あるいは検査センターで収集し、電子媒体として保存する。

4)登録症例がマス受検対象者受検リストマス受検地域者かどうかの確認作業

- ①MS実施月齢前の発症の場合、その症例はマス受検なしである。
- ②MS実施月齢後の発症の場合、施行自治体の検査センターでのマス受検対象者リスト、受検者リストとマッチングを図る。キー項目は氏名、性別、1歳6ヶ月時の住所、生年月日である。