

神経芽細胞腫マススクリーニング (平成14年度)

松井 利夫・丸山 励治・川畑 光政・堀川 武夫

Mass Screening for Neuroblastoma -2002-

Toshio MATSUI, Reiji MARUYAM, Mitsumasa KAWABATA, Takeo HORIKAWA

1 緒 言

福井県は、昭和60年(1985年)4月から、神経芽細胞腫(Neuroblastoma:以下、NBと略す)スクリーニング検査事業を開始し、当所にて県内全ての検査を実施している。

検査開始年から平成元年3月までの4年間は、1次検査に定性法(Dip test)を用い、再検査(2~4次検査)では高速液体クロマトグラフィー法(以下、HPLC法と略す)も実施し、判定した。平成元年度から、全ての検査を島津製分析計を用いたHPLCで行い、平成6年4月からは、東ソー製の全自動VMA/HVA分析計(HLC-726VMA)で行った^{1)~5)}。

平成14年度の1次検査総数は、6,479名(前年比1.006)、再検査数は、583名(前年比1.016)であり、精密検査を受診するよう依頼した数は16名、そのうち、3名が真性患者と診断された。

2 検査方法

2.1 NBマススクリーニング概要

本県では、母子手帳交付時や3か月検診時等に採尿検査セットを配布している。保護者は生後6か月になった乳児の尿を検査用紙に付着させ、充分に乾燥させた後、当所宛に郵送する。当所にて、1次および再検査を実施し、この検査で疑陽性と判定された場合、専門医療機関にて精密検査を受診するよう保護者宛に通知する。

2.2 NB検査方法

NB検査の概略は、以下の通りである。郵送された「尿ろ紙(Toyo No.327:2.0×5.0cm)」2枚をハサミで細切り、HPLC法で用いる移動相(A液)3ml(但し、尿ろ紙が1枚の場合は2ml)を加えて、超音波器で10分間処理し、マイクロカップ(1.5ml)に移した後、HPLC法で定量する。測定項目は、クレアチニン(以下、Crと略す)、バニールマンデル酸(以下、VMAと略す)とホモバニリン酸(以下、HVAと略す)である。結果判定は、VMA濃度とHVA濃度をCr濃度で補正した値を用い、補正VMAと補正HVAにおけるカットオフ値は、それぞれ、15μg/

mgCr、30μg/mgCrである。

3 結果及び考察

3.1 検査実施状況

平成14年度のNBマススクリーニング検査の実施状況を表1に示した。検査総数は7,062名であり、そのうち1次検査受付数は6,479名、再検査受付数は583名であった。また、専門医療機関にて精密検査を受診するよう依頼した数は16名であり、うち3名がNB患者であった。

1次検査の受付数を出生数(該当受付月の6月以前の出生数)で割った「受検率」は83.3%であり、昨年(82.0%)よりやや増加した。また、平成13年度の全国の受検率は90.4%であり、本県の値はこれを大きく下回っていた。

本県における過去9年間の市町村別受検率の年次推移を、出生数が少ない町村を除いて観察したところ、地域間格差が明らかに存在することがわかった。市部で低く、郡部で高くなるといった単純な区分けができなかったことから、各行政機関の本事業への取り組みの差がこのような格差をもたらしたのではないかと考えられた。いずれにしても、受検率を全国平均並みに向上させることが当面の重要な課題と考える。

平成14年度の1次検査における再検査の依頼理由の内訳数(割合)を表2に示した。また、平成14年度における再検査依頼総数は597名であった。

表2 再検査を依頼した理由の内訳

検査別	再検査依頼数				
	1次検査	2次検査	3次検査	4次検査	
総数	533(100%)	52(100%)	8(100%)	4(100%)	
要精検を除いた検体における依頼理由の内訳	擬陽性	214(40.2%)	25(48.1%)	2(25.0%)	0(0.0%)
	少尿	182(34.1%)	11(21.2%)	3(37.5%)	0(0.0%)
	6ヶ月未満	1(0.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	古い	82(15.4%)	1(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	便汚染	7(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	その他	47(8.8%)	3(5.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)
要精検*	0(0)	12(3)	3(0)	1(0)	

*: 要精検とは、医療機関にて精密検査受診を依頼する検査のこと。括弧内は、真性患者数である。

1次検査時点での服薬状況を表3に示した。668名(10.3%)が服薬し、2・3次でも10%以上の服薬状況であったが、当所においては、服薬を止めずに、まずは検査を受けるように指導している。

表3 検査受付時の服薬状況

状況	1次検査	2次検査	3次検査	4次検査
服用している	668(10.3%)	89(16.4%)	4(11.1%)	0(0.0%)
服用していない	5,756(88.8%)	446(82.1%)	32(88.9%)	4(100%)
未記入	0(0.0%)	8(1.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)
総数	6,479(100%)	543(100%)	36(100%)	4(100%)

本県では1次検査の結果が「異常なし」であった場合、保護者宛にその結果を通知しないが、「結果の通知を希望する保護者」に対しては、尿ろ紙送付時に「返信用封筒」を同封するように案内している。表4の結果から、「検査結果通知を希望する者」の割合は16.1%であり、概ね昨年度と同程度であった。

表4 1次検査時判定の返信希望状況

判定希望の状況*	1次検査
希望あり	1,041(16.1%)
希望無し	5,438(83.9%)
総数	6,479(100%)

*：判定希望者は、返信用封筒を同封する。

表5に、精密検査受診をするように依頼した16名のスクリーニング検査値と医療機関の診断結果等を示した。真性患者と診断された者の1次検査時の補正VMAはカットオフ値の2～7倍であり、補正HVAはカットオフ値の6倍以上の検体とカットオフ値を下回る検体に区分された。なお、現時点(平成15年6月末)で要観察者が2名存在している。

3. 2 過去18年間のNBマスキングの検査状況 (表6)

本県の受検者数と患者発見頻度の経年変化をみると、昭和60年から平成14年度までの過去18年間に、27名の患者を発見し、発見頻度は1/4,800(27名/128,828名)であった。また、平成13年度の全国の患者数(発見頻度)は、180名(1名/5,900名)であり、過去5年間における毎年の発見患者数は、200名を超えていた⁴⁾。

4 結 語

平成14年度の受検総数は、7,062名であり、そのうち、1次検査数は、6,479名(出生数に対する1次受検者の割合は83.3%)、また、再検査数は583名であった。「陽性の疑い」があると判定された16名のうち、精密検査の結果、3名が患者と診断された。現行のNBマスキング体制については、2次スクリーニングの検討や試行結果から、1次スクリーニング時期(現行は生後6か月)の10または12か月へ変更やマスキングそのものの有効性が問題点として提起されている。武田⁵⁾は「本事業の目的は対象疾患の早期発見・早期治療を行うことにより、心身障害を予防することである。その目的から照らして、『スクリーニング検査』のみでは極めて不十分な成果しか期待できず、『フォローアップ』を適切に行うことによりはじめて本来の趣旨にかなう」と述べている。本事業に対して、国内外の研究者から、「死亡率低下」に結びついていないとの批判やそれらに対する反論も出ているが^{6)~9)}、いずれにしてもこのような議論に応えるためには、追跡調査報告等の科学的根拠のある疫学研究が継続してなされなければならないと考える。

参 考 文 献

- 1) 大久保権昭、堀田正一他：福井衛研年報、24、91-96、(1985)
- 2) 大久保権昭、松井利夫他：福井衛研年報、25、88-91(1986)
- 3) 松井利夫 他：福井衛研年報、26、105-107(1987)；27、116-120(1988)；28、160-166(1989)；29、126-132(1990)；30、66-71(1994)；34、41-46(1995)；35、51-53(1996)；36、55-62(1997)；37、56-62(1998)；38、72-78(1999)；39、94-99(2000)；40、58-62(2001)
- 4) 母子保健の主なる統計-平成14年度刊行-厚生省児童家庭母子保健課監修、102頁、母子保健事業団、東京、(2003)
- 5) 武田康久：日本における新生児マス・スクリーニング体制について、関係機関の相互連携システムとフォローアップ体制の在り方、日本マスキング学会誌、10、19-29(2000)
- 6) Woods, WD., Gao, BN., and Shuter, J., et al : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma, The New England of Medicine, 346, 1041-1046(2002)
- 7) Schilling, FH., Spix, C., and Berthold, F. et al : Neuroblastoma Screening at one year of age, The

New England of Medicine, 346, 1047-1053 (2002)
 8) 西基、花井潤師、藤田晃三 他：ドイツの神経芽細胞腫マス・スクリーニングは無効なのか、日本マススクリーニング学会誌、12、65-70 (2002)

9) 澤田淳、家原知子、松本良文 他：神経芽細胞腫マス・スクリーニングで明らかになったことと問題点、日本がん検診・診断学会誌、9、(2)、7-13 (2002)

表1 平成14年度の神経芽細胞腫検査の受付状況

保険福祉センター名	No.	市町村名	1次	再検査	HWC別の合計		出生数	受検率	
					1次	再検査			
福井HWC	1	福井市	2,006	156	2,211	179	2,522	79.5	80.4
	2	美山町	25	1			26	96.2	
	3	松岡町	109	14			116	94.0	
	4	永平寺町	41	1			53	77.4	
	5	上志比村	30	6			33	90.9	
坂井HWC	6	三国町	198	13	983	73	211	93.8	82.7
	7	菅原町	76	4			99	76.8	
	8	金津町	105	5			125	84.0	
	9	丸岡町	280	22			333	84.1	
	10	春江町	213	21			280	76.1	
	11	坂井町	111	8			140	79.3	
奥越HWC	12	大野市	212	13	396	30	300	70.7	79.4
	13	勝山市	5	0			6	83.3	
	14	和泉村	179	17			193	92.7	
丹南HWC	15	鯖江市	644	55	1,703	166	731	88.1	87.4
	16	今立町	105	10			107	98.1	
	17	池田町	19	2			18	105.6	
	18	朝日町	71	10			91	78.0	
	19	宮崎村	35	4			37	94.6	
	20	越前町	30	1			37	81.1	
	21	越廼村	11	0			11	100.0	
	22	織田町	37	5			37	100.0	
	23	清水町	106	21			105	101.0	
	24	武生市	558	47			671	83.2	
	25	南条町	46	4			55	83.6	
	26	今庄町	30	6			33	90.9	
	27	河野村	11	1			16	68.8	
二州HWC	28	敦賀市	567	73	696	84	670	84.6	84.6
	29	三方町	58	5			72	80.6	
	30	美浜町	71	6			81	87.7	
若狭HWC	31	小浜市	226	20	490	52	282	80.1	86.4
	32	上中町	67	11			70	95.7	
	33	名田庄村	19	1			19	100.0	
	34	高浜町	120	13			132	90.9	
	35	大飯町	58	7			64	90.6	
県全体			6,479	583	6,479	583	7,776	83.3	

表5 要精密検査依頼者の検査結果と判定(平成14年度)

受付番号	検査回数	保健福祉センター	性別	月齢	服用	1次検査			2次検査			3次検査			4次検査			診断結果	備考		
						Cr (mg/dl)	VMA(μg/mgCr)	HVA(μg/mgCr)	判定	Cr (mg/dl)	VMA(μg/mgCr)	HVA(μg/mgCr)	判定	Cr (mg/dl)	VMA(μg/mgCr)	HVA(μg/mgCr)	判定			Cr (mg/dl)	VMA(μg/mgCr)
3065	2	丹南HWC	女	7	無	10.1	22.2	23.5	疑陽性	12.7	24.3	25.6	要精検						NB ¹		
4847	2	丹南HWC	男	7	無	6.40	24.4	29.7	疑陽性	3.99	23.6	23.8	要精検						NB ²		
5358	2	福井HWC	男	10	無	2.13	30.1	34.3	疑陽性	4.14	20.1	26.6	要精検						NB ²		
68	3	若狭HWC	男	6	無	2.27	17.2	24.2	疑陽性	3.99	19.8	24.8	疑陽性	1.7	23.1	29.5	要精検		異常なし	6834	
144	2	福井HWC	女	9	有	5.85	17.8	13.7	疑陽性	3.64	30.2	17.3	要精検						異常なし		
1450	4	若狭HWC	男	8	無	0.00	0.0	0.0	少尿	0.08	0.0	50.0	少尿	1.3	20.8	66.4	疑陽性	7.2	40.6	要精検	925
1480	2	丹南HWC	男	6	無	1.50	27.3	24.0	疑陽性	2.35	19.2	24.7	要精検						異常なし		
2012	3	丹南HWC	女	6	無	3.10	16.8	33.9	疑陽性	3.87	18.6	32.0	疑陽性	11.8	16.9	33.4	要精検		異常なし		
2693	2	丹南HWC	女	7	無	12.7	11.1	32.9	疑陽性	5.82	12.2	66.0	要精検						異常なし		
2993	3	坂井HWC	女	7	無	10.1	15.2	19.9	疑陽性	5.17	15.1	20.1	疑陽性	11.8	17.0	24.8	要精検		異常なし	2692	
4257	2	福井HWC	女	6	無	4.33	15.5	28.2	疑陽性	2.21	16.7	27.1	要精検						判定保留		
4287	2	二州HWC	男	6	無	2.07	18.8	34.8	疑陽性	3.41	20.8	32.6	要精検						判定保留		
4848	2	若狭HWC	男	8	有	6.10	19.2	17.2	疑陽性	3.95	23.3	20.8	要精検						異常なし		
6148	2	福井HWC	男	6	無	2.30	21.7	27.8	疑陽性	1.57	19.1	25.5	要精検						判定保留		
6504	2	二州HWC	男	6	無	5.73	17.6	21.8	疑陽性	2.98	24.5	21.1	要精検						判定保留		
6621	2	二州HWC	男	6	有	2.02	26.7	23.8	疑陽性	1.62	21.6	17.3	要精検						判定保留		

*1: 神経芽腫(左副腎原発) *2: 神経芽腫(副腎)

表6 福井県と全国における患者数、受検率、発見頻度等の状況

実施年度	福井県						全国						小児がん学 会		
	出生数*	受検者数	受検率	患者数	発見頻度 (10万対)	出生数	受検者数	受検率	患者数	発見頻度 (10万対)	出生数	受検者数		受検率	患者数
昭和59年度				未実施			1,469,923	124,870	8.5	3	1/41,600	3		3	
60年度	10,044	6,069	60.4	1	1/6,069	1,420,701	834,536	58.7	59	1/14,100	1,420,701	834,536	58.7	59	7.1
61年度	9,635	7,747	80.4	0	-	1,374,597	997,643	72.6	79	1/12,600	1,374,597	997,643	72.6	79	7.9
62年度	9,634	7,957	82.6	2	1/3,980	1,331,407	1,024,841	77.0	88	1/11,600	1,331,407	1,024,841	77.0	88	8.6
63年度	9,208	7,624	82.8	2	1/3,800	1,303,553	1,036,740	79.5	123	1/8,400	1,303,553	1,036,740	79.5	123	11.9
平成元年度	9,015	7,896	87.6	2	1/3,950	1,241,717	1,033,535	83.2	126	1/8,200	1,241,717	1,033,535	83.2	126	12.2
2年度	8,668	7,519	86.7	1	1/7,800	1,216,388	1,023,005	84.1	175	1/5,800	1,216,388	1,023,005	84.1	175	17.1
3年度	8,518	7,617	89.4	2	1/3,800	1,220,933	1,026,741	84.1	189	1/5,400	1,220,933	1,026,741	84.1	189	18.4
4年度	8,288	7,416	89.5	0	-	1,206,340	1,042,905	86.5	194	1/5,400	1,206,340	1,042,905	86.5	194	18.6
5年度	8,279	7,207	87.1	1	1/7,200	1,195,035	1,042,578	87.2	202	1/5,200	1,195,035	1,042,578	87.2	202	19.4
6年度	8,679	7,274	83.8	1	1/7,200	1,235,553	1,046,953	84.7	208	1/5,000	1,235,553	1,046,953	84.7	208	19.9
7年度	8,244	7,125	86.4	1	1/7,100	1,183,716	1,043,490	88.2	194	1/5,400	1,183,716	1,043,490	88.2	194	18.6
8年度	8,330	7,177	86.2	5	1/1,400	1,203,313	1,030,179	85.6	232	1/4,400	1,203,313	1,030,179	85.6	232	22.5
9年度	8,132	6,930	85.2	1	1/6,900	1,191,186	1,037,043	86.8	252	1/4,100	1,191,186	1,037,043	86.8	252	24.3
10年度	8,084	6,891	85.2	0	-	1,199,183	1,042,238	86.7	204	1/5,100	1,199,183	1,042,238	86.7	204	19.6
11年度	8,155	6,772	84.0	1	1/6,800	1,184,302	1,038,040	87.6	202	1/5,100	1,184,302	1,038,040	87.6	202	19.5
12年度	8,139	6,688	82.2	2	1/3,300	1,178,829	1,066,574	90.5	201	1/5,300	1,178,829	1,066,574	90.5	201	18.8
13年度	7,855	6,440	82.0	2	1/3,200	1,170,255	1,057,754	90.4	180	1/5,900	1,170,255	1,057,754	90.4	180	17.0
14年度	7,776	6,479	83.3	3	1/2,200										
昭和60年一平成13年度	146,907	122,349	83.3	24	1/5,100	21,057,008	17,424,795	82.8	2,908	1/6,000	21,057,008	17,424,795	82.8	2,908	16.7
昭和60年一平成14年度	154,683	128,828	83.3	27	1/4,800										

*: 出生数は、当該検査月の6か月前の月における出生数(検査前年10月から検査前年9月までの合計数)