

資料

神経芽細胞腫マススクリーニング（平成15年度）

川畑 光政^{*1}・松井 利夫・玉柿（丸山） 励治・堀川 武夫

Mass Screening for Neuroblastoma —2002—

Mitsumasa KAWABATA, Toshio MATSUI, Reiji TAMAGAKI, 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きたが、厚生労働省から発出された『神経芽細胞腫検査の実施について』の廃止について」（雇発第0330003号平成16年3月30日）に基づき、平成15年度末（検査受け付け終了は平成16年1月末とした。）で終了した。

この期間における検査方法の変遷は、以下の通りである。検査開始年から平成元年3月までの4年間は、1次検査では定性法（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）も併せて用いた。平成元年度からは1次検査と再検査の全検査を島津製HPLCで行い、平成6年4月からは東ソー製全自動VMA/HVA分析計（HLC-726VMA）で行った^{1～4)}

平成15年度の1次検査総数は、5,117名（前年比0.790）、再検査数は、454名（前年比0.779）であり、精密検査を受診するよう依頼した数は20名、そのうち、2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、十分に乾燥させた後、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枚をハサミで細切し、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、10分間超音波処理し、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。VMA濃度とHVA濃度をCr濃度で補正した値、すなわち補正VMAと補正HVAにおけるカットオフ値は、それぞれ、15 μg/mgCr、30 μg/mgCrであった。

3 結果及び考察

3.1 検査実施状況

平成15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5,571名であり、そのうち1次検査受付数は5,117名、再検査受付数は454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20名であり、うち2名がNB患者であった。

本スクリーニング検査の最終受付を平成16年1月末とする旨を関係行政機関を通して広報したが、検査は3月末まで続行した。よって、受験数や出生数の計算期間が2月短くなった。

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、80.6%であり、昨年（83.3%）より減少した。また、平成14年度の全国受検率は92.5%であり、本県の値はこれを大きく下回っていた。

平成15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15年度における再検査依頼総数は464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		406 (100 %)	49 (100 %)	11 (100 %)	1 (100 %)
要精検を除いた検体における依頼理由の内訳	疑陽性	127 (31.3 %)	25 (51.0 %)	2 (18.2 %)	0 (0.0 %)
	少尿	120 (29.6 %)	8 (16.3 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	6ヶ月未満	1 (0.2 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	古い	105 (25.9 %)	4 (8.2 %)	1 (9.1 %)	0 (0.0 %)
	便汚染	7 (1.7 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	その他	46 (11.3 %)	1 (2.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
要精検*		0 (0)	11 (2)	8 (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} 健康増進課

1次検査時点での服薬状況を表3に示した。547名（10.7%）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	547 (10.7 %)	62 (15.0 %)	8 (20.5 %)	0 (0.0 %)
服用していない	4,537 (88.7 %)	347 (84.2 %)	31 (79.5 %)	3 (100.0 %)
未記入	33 (0.6 %)	3 (0.7 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
総数	5,117 (100 %)	412 (100 %)	39 (100 %)	3 (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14.4%であり、概ね昨年

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	735 (14.4 %)
希望無し	4,382 (85.6 %)
総数	5,117 (100 %)

*：判定希望者は、返信用封筒を同封する。

度と同程度であった。

表5に、精密検査受診をするように依頼した20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2～4倍であり、補正HVAはカットオフ値の2倍弱であった。なお、現時点（平成16年6月末）で要観察者が7名存在している。

2. 過去17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、29名の患者を発見し、発見頻度は1/4,600（29名/133,945名）であった。また、平成14年度の全国の患者数（発見頻度）は、258名（1名/4,100名）であり、過去数年間における毎年の発見患者数は、概ね200名を超えていた⁵⁾

4 結 語

平成15年度の受検総数は、5,571名であり、そのうち、1次検査数は、5,117名（出生数に対する1次受検者の割合は80.6%）、また、再検査数は454名であった。「陽性の疑い」があると判定された20名のうち、精密検査の結果、

2名が患者と診断された。

本事業は、平成15年7月の「神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会」報告書の結果を踏まえて、廃止することになった⁶⁾。がんのマスキングは、(1)死亡率減少効果があるか、(2)マスキングによる不利益がないか、が最も重要な要件である。前者については、諸外国からの報告を強く支持し、死亡率の減少効果を否定した。これは、全国的に進行中の「前向きコホート研究」で最終結果として受診群の神経芽細胞腫による死亡が未受診群よりも低いという結果が得られた場合であっても、神経芽細胞腫検査事業によって死亡率減少効果があるとする確定的な証拠とすることはできないと述べていることから明らかである。後者については、過剰診断と不利益の存在を認め、このほか、治療そのものによる子どもの身体的負担の他、家族にとっても、子どもが疾患を抱えることの心理的負担や治療中の付き添いなどの負担などがあると結論付けた。

武田⁷⁾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」と述べているように、我々は、全国規模の『フォローアップ』体制が構築されなかったことが、今回のような突然の休止（廃止）につながったと考えている。

つまり、事業主体である国（厚生労働省）が『フォローアップ』体制の構築や支援を殆ど行わなかったため、長期間NBスクリーニングを実施したにもかかわらず、全国レベルでみた「死亡率」等変化についても十分な基礎データを持つことができなかった。（大学や一部の自治体からの部分的な研究成果はたくさんある。）

過去に、胃がんをはじめとする「がん検診」の評価が行われたが、今回の本事業の「休止（廃止）」の理由は、学術的根拠が不十分である。なぜならば、「検討委員会」の言う内容、すなわち、「介入研究」を行わない限り、検証できないことやスクリーニング実施前の正確なデータが殆どないため、前後の比較ができないことは、実施当初からわかっていたことでもあり、「疫学」の常識であるので、これを持ち出しても、建設的な議論ではない。また、諸外国からの批判についても、「納得（同意）」できる内容ではない。よって、「休止（廃止）」の決定は、真に残念なことがらと言わざるを得ない。

引用文献

- 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、120-124(1991) ; 31、122-126(1992) ; 32、109-114(1993) ; 33、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) 福井県衛生環境研究センター年報1、142-146 (2002)
- 5) 母子保健の主なる統計－平成15年度刊行－厚生省児童家庭母子保健課監修、母子保健事業団、東京、(2004)
- 6) 「神経芽細胞腫検査事業の実施について」 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課（雇児母発第0814001号：平成15年8月14日）の別添1の検討会報告書
- 7) 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、日本マススクリーニング学会誌、10、19-29(2000)

表1 平成15年度の神経芽細胞腫検査の受付状況

保健福祉 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	1,512	130	1,643	136	1,929	78.4%	78.5%
	2	美山町	20	2			21	95.2%	
	3	松岡町	59	2			87	67.8%	
	4	永平寺町	34	1			37	91.9%	
	5	上志比村	18	1			19	94.7%	
坂井HWC	6	三国町	118	9	724	69	167	70.7%	78.5%
	7	芦原町	58	5			89	65.2%	
	8	金津町	95	8			134	70.9%	
	9	丸岡町	215	21			243	88.5%	
	10	春江町	157	20			206	76.2%	
	11	坂井町	81	6			93	87.1%	
奥越HWC	12	大野市	154	13	295	21	241	63.9%	69.1%
	13	勝山市	140	8			182	76.9%	
	14	和泉村	1	0			4	25.0%	
丹南HWC	15	鯖江市	512	40	1,439	127	550	93.1%	87.2%
	16	今立町	71	8			79	89.9%	
	17	池田町	12	4			16	75.0%	
	18	朝日町	76	5			114	66.7%	
	19	宮崎村	35	5			33	106.1%	
	20	越前町	36	3			37	97.3%	
	21	越廼村	12	0			14	85.7%	
	22	織田町	35	3			44	79.5%	
	23	清水町	62	9			72	86.1%	
	24	武生市	514	45			613	83.8%	
	25	南条町	27	0			33	81.8%	
	26	今庄町	33	1			31	106.5%	
	27	河野村	14	4			15	93.3%	
二州HWC	28	敦賀市	472	56	577	66	584	80.8%	79.9%
	29	三方町	53	2			73	72.6%	
	30	美浜町	52	8			65	80.0%	
若狭HWC	31	小浜市	209	16	439	35	265	78.9%	84.1%
	32	上中町	58	5			71	81.7%	
	33	名田庄村	16	3			17	94.1%	
	34	高浜町	99	7			116	85.3%	
	35	大飯町	57	4			53	107.5%	
県全体			5,117	454	5,117	454	6,347	80.6%	

表5 要精密検査依頼書の検査結果と判定（平成15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
							Cr (mg/dl)	VMA(μ g/mgCr)	HVA(μ g/mgCr)	判定	Cr (mg/dl)	VMA(μ g/mgCr)	HVA(μ g/mgCr)	判定	Cr (mg/dl)	VMA(μ g/mgCr)	HVA(μ g/mgCr)	判定	Cr (mg/dl)	VMA(μ g/mgCr)	HVA(μ g/mgCr)	判定	
1	40	2	若狭保健所	男	7	有	2.22	17.12	23.42	擬陽性	3.68	20.90	27.40	要精検									異常なし
2	41	3	福井保健所	女	8	無	6.87	17.16	19.80	擬陽性	8.65	16.30	18.04	擬陽性	8.30	16.30	20.60	要精検					経過観察
3	138	2	福井保健所	男	8	無	1.46	23.29	39.04	擬陽性	2.94	19.40	34.70	要精検									経過観察
4	179	2	福井保健所	女	6	無	2.72	34.19	50.74	擬陽性	3.06	27.10	40.50	要精検									NB(ステージⅠ)
5	562	2	若狭保健所	男	7	有	5.69	20.39	21.97	擬陽性	1.94	19.59	22.17	要精検									異常なし
6	563	3	二州保健所	女	6	有	0.93	18.28	20.43	少尿	1.35	15.56	16.30	擬陽性	1.47	24.49	15.65	要精検					異常なし
7	876	2	福井保健所	男	7	無	5.86	22.53	26.79	擬陽性	21.15	26.05	26.38	要精検									異常なし
8	1071	3	丹南保健所	男	8	無	5.26	16.35	20.91	擬陽性	3.45	15.70	19.40	擬陽性	2.23	19.28	25.56	要精検					異常なし
9	1256	2	福井保健所	女	7	有	5.15	42.72	30.87	擬陽性	10.91	29.15	20.99	要精検									異常なし
10	1424	3	福井保健所	男	7	無	4.90	21.43	16.94	擬陽性	7.72	18.39	14.64	擬陽性	6.60	21.06	13.18	要精検					異常なし
11	1653	2	二州保健所	男	7	無	4.60	22.17	26.30	擬陽性	7.27	38.20	58.30	要精検									異常なし
12	1995	3	二州保健所	男	11	有	8.88	16.55	14.08	擬陽性	6.47	15.46	16.38	擬陽性	13.55	15.94	20.37	要精検					経過観察
13	2165	4	福井保健所	女	10	無	0.10	290.00	80.00	少尿	1.45	13.10	52.41	擬陽性	1.58	15.19	26.58	擬陽性	2.72	17.30	31.50	要精検	経過観察
14	3495	2	丹南保健所	男	6	無	6.86	11.37	45.19	擬陽性	7.58	10.42	73.22	要精検									異常なし
15	3630	3	丹南保健所	女	6	無	4.61	12.15	35.88	擬陽性	2.55	11.77	33.33	擬陽性	4.33	13.40	41.11	要精検					異常なし
16	4527	3	二州保健所	男	7	無	3.75	19.20	21.60	擬陽性	2.53	20.55	15.02	擬陽性	14.00	23.86	26.71	要精検					経過観察
17	4662	2	坂井保健所	男	6	無	4.78	62.76	56.28	擬陽性	3.47	67.15	59.65	要精検									NB(ステージ不明)
18	5477	3	福井保健所	男	6	無	2.59	16.22	24.32	擬陽性	2.22	15.32	27.48	擬陽性	2.26	15.90	23.00	要精検					経過観察
19	5478	2	福井保健所	男	6	無	10.34	33.37	20.31	擬陽性	9.71	37.80	26.98	要精検									異常なし
20	5556	2	福井保健所	男	6	無	13.32	15.69	17.87	擬陽性	7.95	15.72	19.12	要精検									経過観察

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						
							厚生労働省						小児がん学会
	出生数*	受検者数	受検率	患者数	発見頻度	発見頻度 (10万対)	出生数	受検者数	受検率	患者数	発見頻度	発見頻度 (10万対)	患者数
昭和59年度	未実施						1,469,923	124,870	8.5	3	1/41,600	2.4	3
60年度	10,044	6,069	60.4	1	1/6,069	16.5	1,420,701	834,536	58.7	59	1/14,100	7.1	56
61年度	9,635	7,747	80.4	0	—	—	1,374,597	997,643	72.6	79	1/12,600	7.9	66
62年度	9,634	7,957	82.6	2	1/3,980	25.1	1,331,407	1,024,841	77.0	88	1/11,600	8.6	88
63年度	9,208	7,624	82.8	2	1/3,800	26.2	1,303,553	1,036,740	79.5	123	1/ 8,400	11.9	123
平成元年度	9,015	7,896	87.6	2	1/3,950	25.3	1,244,346	1,033,535	83.1	126	1/ 8,200	12.2	126
2年度	8,668	7,519	86.7	1	1/7,600	13.3	1,216,388	1,023,005	84.1	175	1/ 5,800	17.1	145
3年度	8,518	7,617	89.4	2	1/3,800	26.3	1,220,933	1,026,741	84.1	189	1/ 5,400	18.4	132
4年度	8,288	7,416	89.5	0	—	—	1,206,340	1,049,905	87.0	194	1/ 5,400	18.5	136
5年度	8,279	7,207	87.1	1	1/7,200	13.9	1,195,035	1,042,578	87.2	202	1/ 5,200	19.4	173
6年度	8,679	7,274	83.8	1	1/7,200	13.7	1,233,072	1,046,953	84.9	208	1/ 5,000	19.9	173
7年度	8,244	7,125	86.4	1	1/7,100	14.0	1,183,716	1,043,490	88.2	194	1/ 5,400	18.6	172
8年度	8,330	7,177	86.2	5	1/1,400	69.7	1,203,313	1,030,179	85.6	232	1/ 4,400	22.5	191
9年度	8,132	6,930	85.2	1	1/6,900	14.4	1,191,186	1,037,043	87.1	252	1/ 4,100	24.3	173
10年度	8,084	6,891	85.2	0	—	—	1,202,743	1,042,238	86.7	204	1/ 5,100	19.6	170
11年度	8,155	6,772	84.0	1	1/6,800	14.8	1,184,302	1,038,040	87.6	202	1/ 5,100	19.5	
12年度	8,139	6,688	82.2	2	1/3,300	29.9	1,178,829	1,066,574	90.5	201	1/ 5,300	18.8	
13年度	7,855	6,440	82.0	2	1/3,200	31.1	1,171,081	1,057,754	90.3	180	1/ 5,900	17.0	
14年度	7,776	6,479	83.3	3	1/2,200	46.3	1,141,103	1,055,211	92.5	258	1/ 4,100	24.5	
15年度**	6,347	5,117	80.6	2	1/2,500	39.1							
昭和60年—平成14年度	161,030	128,828	80.0	27	1/4,800	21.0	22,202,645	18,487,006	83.3	3,166	1/ 5,800	17.1	
昭和60年—平成15年度	161,030	133,945	83.2	29	1/4,600	21.7							

*: 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月から検査年9月までの合計数)

** : 平成16年度の正式な検査期間は、4月1日から翌年1月31日までで、残り2か月間は送付された検体のみ受け付した。