

神経芽細胞腫早期発見のための マスキリーニングと問題点

沢田 淳(京都府立医大小児科)

1. 早期発見の必要性とマスキリーニングの対象年齢。

表1に小児悪性新生物全国集計の結果を示した。神経芽細胞腫(Neuromblastoma 以下N-B)は約10%を占め固形腫瘍の中で最も頻度の高いものである。

表2にN-Bの子後(2年生存率)と診断時年齢・病期との関係を示した。1才未満で病期I~III, IVsの例, 1才以後でもI, II, IVsの例では比較的良好な予後が期待できるのに対し, 腫瘍の進行したIV期や1才以後のIII期の例では予後は極めて不良である。本邦では, 1才までに発見される例は約25%のみであるし, 全年齢を通じて病期I, II, IVsで発見されるのは27.7%のみである。特に, 良好な予後が期待できる1才までの病期I, II, IVsの例は10.7%しかない。すなわち, 1才をこえて進展した腫瘍, 病期III, IVで発見される例が大部分となる。そのためにN-Bの子後が極めて不良となっている。

症状の面からN-Bに特有なものではなく, 1才までの限局した腫瘍の例は無症状である。年長で進展した例では発熱, 四肢疼痛, 眼球突出などの特徴的な症状が出現してくる。予後を良好にするためには, 1才までの無症状な時期に発見する必要があることになる。

一方, N-Bは胎生期に発症している可能性の高い腫瘍で, 出生後も成長しつづけていると考えられるために, マスキリーニングの対象年齢を生後6か月に定めた。これは先に述べたように, 1才までに発見することが必要であること, 発見のために早すぎないこと, 治療のために遅すぎないこと, として沈定した。

2. マスキリーニングの方法とシステム

方法は尿一滴を添加した濾紙を材料としたVM

A spot testで, 本法によって約75%のN-Bを発見することができることは既によく知られている。

マスキリーニングシステムは図1に示した。京都市内の保健所を利用し, 3か月乳児健康診査に来所した時に「神経芽細胞腫尿検査セット」を母親に手渡した。このセットは注意書, 円形濾紙(東洋濾紙No.2), 返信用封筒が一組となっており, 注意書に従って, 生後6か月に乳児の尿添加濾紙を作成し, 乾燥後に京医大小児科へ郵送させ, そこでVMA spot testを行い, 陽性, 陰性を判定した。陽性例や不適当な尿の添加の例に対して再検をくり返し, 陽性例は3回のVMA spot test後, なお陽性が続いた場合に呼び出し電話をし, 京医大小児科へ来院させ精査をした。

3. 結 果

表3に示した, 約10万人の乳児をスクリーニングした。1年間12000~14000名, 月平均1000~1200名であった。このうち, 87名を再検の結果, 診察し, 5名のN-Bを発見した。なお, 再検例—VMA spot test ⊕と判定したり, 不適当な尿スポットの例—は5,498名(5.3%)であった。

発見された5例の臨床所見など表4に示した。最初の尿スポットテストは6, 7か月で行われ, 診断は7, 8か月でなされた。初診々断時, 全く症状はなく, 全例とも体重増加, 運動発達は良好で, 一見, 健康乳児と思われた。3例は副腎原発, 2例は縦隔発生例で, 副腎原発例では腹部腫瘍を, 縦隔例はレ線で腫瘍と確認した。症例2(A.H)は大きな縦隔腫瘍のため全摘できず, 3か月間の化学療法後に原発腫瘍を摘出した。症例3(A.S)は腫瘍発見後, 麻疹に罹患し, 肺炎を併発したため全摘は生後10か月であった。他の3例は発見後2週以内に原発腫瘍の全摘を行った。病期Iは1例のみで, 無症状な時期に発見してもすでに局在性のリンパ節転移が4例に認められていた。化学療法はVincristineとCyclophosphamideの交互併用療法, 次いで, Cyclophospa-

mide の経口投与で、4例はすでに終了し、1例のみ経口投与中であるが、全例治癒と判定できる。

この研究期間中に1例のVMA排泄増加のないN-Bを経験した。この例は生後6か月にスクリーニングを受け、陰性と判定したが、1才2か月時に小脳失調様歩行が出現し、精査の結果、縦隔原発のN-Bと診断された。しかし、この時にもなお、VMA spot testは陰性であった。

以上の結果から、京都市の6か月乳児のN-Bの頻度は約1/2万と推定された。

4. 問題点

マススクリーニング実施上の問題点と思われるものを挙げると、1つはVMA spot testそのものゝ起因するもの、他の1つはシステムに起因するもの、とがある。

① VMA spot test に起因する問題点。

本法がN-Bの発見のためには、手技が簡単で、試料が尿であること、経済的であること、信頼度が高い、などの利点があるが、

① N-Bのうちの75%が、VMA Secreting N-Bで25%はnon-VMA Secretingであるため、本法で全例のN-Bを発見することができない。

② 偽陽性：薬剤、果物、バニラアイスクリームなど食物の中にAzo-VMAと類似の発色を示すものがある。また、極度に濃縮された尿では陽性にみえることがある。

③ 偽陰性の可能性として、稀釈尿—例えば大量の点滴輸液後の尿—を試料とした時には陰性と判定されることがあるかもしれない。

④ testの判定にばらつきがないか、すなわち、10 μg/1滴、15 μg/1滴、20 μg/1滴を区別できるか。

その他、日常の検査では問題とならないが、長期間保存された尿や強酸性に調整された尿ではまぎらわしい結果をえることがある。

⑤、⑥の問題点は、採尿前に食物の摂取制限をするか、再検時にする必要がある。更に、濃縮・

稀釈尿の問題はVMA spot testの判定時に尿スポットの中央部の色調から濃い尿、薄い尿の区別をすることができる。

⑦の問題を解決するためには、濾紙や添加尿量を一定化し、さらに、判定を器械化して行く必要があるのではないかと考えられる。

② システムに起因する問題

3か月乳児健康診査をマススクリーニングシステムに持ち込んだことは被検乳児の増加に役立つ、郵送による尿添加濾紙の採取は繁雑さを除外することができ、利点と考えられる。

経済性について検討をした所、1年間に200万円を京都市で使用している。そして、約13000名(154円/1名)をスクリーニングしている。このシステムでのN-Bの発見頻度は1例/2才乳児であるため、1例の発見に約300万円を費することになる。しかし、表5に示したように、このシステムで発見した例は、150~200万円で治療を完了するが、同時期の死亡例では約900万円を費し、重症例も2年1か月生存したため約1000万円の医療費を必要とした。発見がおくれ進展したN-Bでは、死亡までに約1000万円が必要となることを考えると、我々のシステムの経済的効果も十分に認められるし、又、治療を完了した乳児は正常な発育を遂げることも大切なメリットである。

郵送によるため尿を濾紙に添加してから数日後にtestすることになるが、20日間を経た尿濾紙でも発色に変化はみられていない。

問題点として、

① 生後6か月の検査が最適か？

② スクリーニングもれの乳児をどうするか？

③ 再検例を少なくする努力が必要か。

などがあるが、①②は、今後の問題として考えておく必要がある。③は尿の添加について指導で解決されると思われる。

5. まとめ

8年間の乳児期のマススクリーニングの結果を報告し、問題点を挙げた。

* 図及び表は巻末図表・資料欄に添付



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1. 早期発見の必要性和マススクリーニングの対象年令。

表 1 に小児悪性新生物全国集計の結果を示した。神経芽細胞腫(Neuroblastoma 以下 N-B) は約 10%を占め固形腫瘍の中で最も頻度の高いものである。

表 2 に N-B の予後(2 年生存率)と診断時年令・病期との関係を示した。1 才未満で病期 Ⅰ～Ⅱ, s の例, 1 才以後でもⅠ, Ⅱ, s の例では比較的良好な予後が期待できるのに対し, 腫瘍の進行した Ⅲ 期や 1 才以後の Ⅳ 期の例では予後は極めて不良である。本邦では, 1 才までに発見される例は約 25%のみであるし, 全年令を通じて病期 Ⅰ, Ⅱ, s で発見されるのは 27.7%のみである。特に, 良好な予後が期待できる 1 才までの病期 Ⅰ, Ⅱ, s の例は 10.7% しかない。すなわち, 1 才をこえて進展した腫瘍, 病期 Ⅲ, Ⅳ, s で発見される例が大部分となる。そのために N-B の予後が極めて不良となっている。

症状の面から N-B に特有なものはなく, 1 才までの限局した腫瘍の例は無症状である。年長で進展した例では発熱, 四肢疼痛, 眼球突出などの特徴的な症状が出現してくる。予後を良好にするためには, 1 才までの無症状な時期に発見する必要があることになる。

一方, N-B は胎生期に発症している可能性の高い腫瘍で, 出生後にも成長しつづけていると考えられるために, マススクリーニングの対象年令を生後 6 か月に定めた。これは先に述べたように, 1 才までに発見することが必要であること, 発見のために早すぎないこと, 治療のために遅すぎないこと, として沈定した。