小児期のマス・スクリーリングのシステム化に関する研究

― VMAテストの意義と評価について ―

分担研究者 平山宗宏（東京大学）
研究協力者 沢田淳（京都府立医大）
永原暹（大阪市小児保健センター）
中田利一（名古屋市衛研）
清水国樹（愛知県衛生部）
角田昭夫（神奈川こども医療センター）
塙嘉之（東邦大学）
小出亮（国立小児病院）
前田和一（埼玉医大）
森彪（埼玉県立小児医療センター）
武田武夫（国立札幌病院）
高杉信男（札幌市衛生研究所）

研究の目的

小児期に行われるべきマス・スクリーニングの条件を，医学的・社会的・行政的立場から検討し，あわせて実施による評価の基準について策定することを目的とするが，本研究期間中には神経芽細胞腫（以下N－B）に対する尿のVMA（バニールマンデル酸）テストをとりあげ，各地における試行結果について解析検討した。そしてこれを実施した場合の①技術的問題，②経済的効率，③親および社会の反応，④医学的意義，⑤行政的意義等についても総合的に検討することを目的とした。

研究成績

VMAマス・スクリーニングが地域的に実施されつつあるのは，本法をわが国で最初にとりあげた沢田淳班員の地元の京都のほか，札幌市，埼玉県，東京の世田谷区，愛知県，名古屋市，大阪市であり，神奈川県下でも新らたに開始された。各地におけるこれまでの実施数および結果は表にまとめた通りである。

各研究者からの報告と経験を総合してVMAテストによるマス・スクリーニングの評価と問題点の考え方を整理すると以下のごとくである。

1. マス・スクリーニングによる発見率

VMAテスト・マススクリーニングによるN－B発見率は，これまでのところ，総検査数247,354中，N－B15例で，およそ16,500対1の割合である。

2. 早期発見の意義

生後6月頃に実施されたマス・スクリーニングによるN－B発見患児の予後は，手術後の症状の判明している15例中，死亡1再発1で，他は全治ないし予後見込良好である。日本小児外科学会の追跡調査（昭和46～50年）によるとN－B治療例の1年後生存45.7％，2年後36.8％，3年後35.4％ということなので，VMAテストによる早期発見例の予後は明らかに良好である。

3. テストの術式

VMAテストの術式は，簡便で世界的に認められているという点でspot法（スプレー法）肉眼判定方式が標準的であるが，Dip法も有用であり，また精検に当っては高速液体クロマトグラフィーが用いられる。精検ではHVA測定，クレアチン定量も併用される。このほかの変法も検討されている。

採尿の方式は沪紙へ尿をしみこませるのに，脱

脂綿に吸いこませて1滴しぼり落し，乾燥させて送付する方法がよいようであるが，おむつにはさんでしみこませる。ぬれたままビニール袋に入れて送付するなどの方法も試みられており，基礎的検討と実用性の検討とが続けられている。

Spot 法は尿をしみこませた沪紙を乾燥させてから送付するので，検体が安定であり，また検査法が世界的に認知されている点が評価される。

Dip法は沪紙を尿でぬらしたまま送ることになるので高温時，輸送に時間を要する時は検体の腐敗が心配であるが，再検率が一般に低いこと，検査時薬品を噴霧しないので検査室にドラフト設備を要しない点に特徴がある。

この他の方法はマス・スクリーニングとしては不適切な点が多いと判断され，われわれの研究班では利用していない。

実用化に当っては，地域や検査機関のやりやすい方法の採用も可能である。

4. 1回のみの検査でよいか

本テストは検査時点での結果であり，数カ月以後にまでわたる安全の保障はない。しかしこれは成人でのがん検診と同様に考えればよい問題である。

5. 検査時期は6カ月でよいか

早すぎず，おそすぎずという点で6カ月で実施しているところが多い。1歳ないしそれ以後での再検査の要否については，発見される頻度が低くなり，かつその年齢では既に手おくれになっている例の多いことから，効率上問題が多い。現在のところ，生後6カ月頃1回の実施が実用的，効率的と考える。

6. ひろいもれの問題

N－B症例を発見できない"ひろいもれ"としては，検査方法そのものの不適切，検査上の誤り，検査時期の不適切，などの因子がありうるが，これらのうちVMA非分泌型のN－B（20％程度あるとされる）については本方法によるかぎり発見不能はやむをえない。その他の因子についてはさらに検討を続けてより精度の高いものとする工夫が必要である。ただし本研究の成績に関する限り，VMAによる発見例15に対し，同期間内のVMA陰性のN－Bは1例しか発見されていない。

7. false positive（誤った陽性）の問題

親に採尿させ，また食品，薬品の影響もあるので陽性はあるが，よく説明し，採尿方法を工夫，指示することによって，再検査率は2～3％にとどめられる。説明文の工夫，脱脂綿利用1滴しぼりとり法，などは有効である。

8. 経済効率はどうか。

検査実費は低価なので，前述の発見率で十分採算がとれる。沪紙，印刷代，郵送代，薬品代の合計実費は（人件費を含めず）1件200円程度で，個人負担（受益者負担）も容易な額である。

9. 全国的マス・スクリーニングを実施した時の効果予測はどうか

小児悪性腫瘍全国登録によるN－Bは，昭和49～53年の間に565 例（年間100～124）であり，この方法での把握率を考慮すると年間新患者発生数は約200と想定される。この症例での年齢分布を考慮して予測すると，6月～1年5月の間に発症するであろう症例は38，N－B中VMA産生例を80％とするとVMA法で年間30例が全国で発見されることになる。この数と本研究成績から予測される年間70～100例との差は，VMA法による発見効率が予想以上によい可能性を示すものかも知れない。

10. 検査用紙の配布，回収の方式について

現在，配布の方法としては，3～4カ月の乳児健診時に手渡し，6カ月時点での採尿を指示するところが多いが，全国的に実施する場合には地域の実状にあわせた工夫が望まれる。

上記の乳児健診時手渡し方式等でのこれまでの検体回収率は次のようである。

・世田谷区：乳児健診受診率91％
　検査実施は配布数に対し56年4月～57年12月の間で9246／14299　64.7％
・名古屋市：乳児健診時手渡しで検体送付率
　55年　75.4％　　56年　82.6％
・愛知県：用紙配布数34394中実施率
　69.6％

表1. 地域別　VMA・マススクリーニング成績一覧

地　域	検査総数	再検査	精密検査	N−B確定	備　考
札幌市	22,852	216(0.9%)	8(0.04%)	3	常時HVA，高速液クロ併用
(56.4〜57.3	10,634	66(0.6)	2(0.02)	0	VMA：セルロース板スポット
57.4〜58.1)	12,218	150(1.2)	6(0.05)	3	発色比色測定
世田谷区	9,774	188(1.9)	16(0.16)	0	VMA spot法，精検では定量 56.5〜58.1 の間に下記NB発見 マス・スクリーニング未受検から1例 マス・スクVMA(−)6M→12Mで N−B1例
埼玉県	28,254	951(3.4)	73(0.26)	0	VMA spot法
(56.6〜57.3	7,875	631(8.0)	51(0.65)		
57.4〜58.2)	20,379	320(1.6)	22(0.01)		
神奈川県（含3市）	11,447	309(2.7)	8(0.07)	0	VMA Dip法
愛知県	23,922	606(2.5)	56(0.23)	1	
名古屋市	19,068	490(2,6)	20(0.10)	5	VMA Dip法
(52.1〜57.3	14,643	359(2.5)	18	3	精検にはVMA，HVA液クロ使用
57.3〜58.1)	4,425	131(3.0)	2	2	
京都	118,116	6,106(5.2)	94(0.08)	5	VMA spot法
(48.7〜56.7	103,763	5,498(5.3)	87	5	尿採取を脱脂綿法にしてから再検率は
57年度)	14,348	608(4.2)	7	0	2.4%に低下 VMA(−)N−B1例あり
大阪市	13,921	450(3.2)	14(0.10)	0	VMA spot法
(55.8〜12	937	146(15.5)			再検時Dip法併用
56.1〜12	5,782	183(3.1)			簡易ペーパークロマト法導入し疑陽性
57.1〜12)	7,202	121(1.6)			時に利用
合　計	247,354	9,316(3.8)	289(0.12)	15	

表2. VMAマス・スクリーニングによるN−B発見例一覧

	No.	性	検査月令	手術月令	N−B病型	手術状況	予後	触診
札幌	1	F	8m	9m	I	全摘，血管浸潤あり	9月良	−
	2	F	6m	8m	IV−S	全摘，肝リンパ転移	4月治療中	−
	3	M	7m	8m	III	部分摘，大血管まきこみ	1月死亡（術後）	+
名古屋	1	F	6m	7m	IV−S	全摘，肝骨ずい転移	2年9月全治	+
	2	F	6m	8m	I	2回で全摘	2年7月ほぼ全治	−
	3	M	6m	8m	I	全摘	1年8月良好	−
	4	F	6m	7m	III	全摘（リンパ転移）	7月　〃	−
	5	F	8m	10m	II	全摘	4月　〃	−
京都	1	M	7m	7m	II	全摘　リンパ転移	4年5月全治	+
	2	M	7m	11m	II	全摘　リンパ転移	3年10月〃	−
	3	M	8m	10m	II	全摘　リンパ転移	3年4月　〃	−
	4	M	7m	7m	IV−S	全摘　肝，骨髄リンパ転移	2年再発治療中	+
	5	M	8m	8m	I	全摘	3月治療中	+
	6	F	7m	7m	IV−B	全摘　腹膜リンパ節に転移	6月治療中	+
愛知	1		6m	7m	IV−S	全摘	3月治療中	−

触診：精検時腹部に腫瘍を触診できた例を＋で示す。

附表　マス・スクリーニングに使用している説明書の実例

(1)　京都市の場合

神経芽細胞腫尿検査セット　注意書

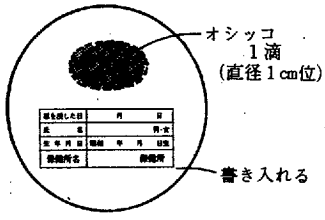
1.　この検査は，神経芽細胞腫という小児がんを早くみつけるためのものです。毎年，日本では１００人以上のこどもがこの病気にかかっています。

生後１２カ月までにみつけると，大部分のかたを治すことができます。

2.　試験紙（ろ紙）は，生後６カ月頃になれば尿をつけて，すぐ送ってください。……早過ぎても発見しにくいことがあります。

3.　試験紙にオシッコをつけるのは，次のようにしてください。

おしめに１ cm 四方位のうすい脱脂綿をはさみ，



おしめと脱脂綿の間にサランラップ等のビニールを敷き，その脱脂綿に含まれた尿を清潔な手でろ紙の上に一滴しぼり落とすと上手に尿がとれます。

4.　検査の結果，もう一度再検査を必要とする乳児については，郵送後２週間以内に保健所から必ずご連絡いたします。

なお，２週間たって，何にも連絡がなければ異常はありませんでしたのでご安心ください。

5.　封筒の中には試験紙と返信用の振筒が入っています。

京都市衛生局

月　　日

小児科第２研究室

電話による御問い合せは一切御断わり致します。

京都市　再検時の通知

様

月　　日　お送り下さいました尿検査結果，食事の影響が出て検査が出来ませんので，もう一度お願いします。

注意　○尿はなるべく朝一番のをつけて下さい。

○尿をとる前日は，アイスクリーム，プリン，みかん類，バナナ，ジュース類は与えないで下さい。

○もし薬を飲んでる場合は，治療がおわってから尿をとって下さい。

○ろ紙につける尿の大きさは，直径１ cm 位にして下さい。

尚，以後なにも連絡のない場合は　異常なし　のことですので，御了承下さい。

(2)　名古屋市の場合

検査の説明書

神経芽細胞腫（小児がんの一種）の尿検査をうけましょう

・　毎年日本では１００人以上のこどもが，小児がんの一種である神経芽細胞腫で亡くなっています。

・　この検査は，尿からその病気を発見するためのもので，１才未満でみつけると治療によって大部分が治ります。

・　ただし，この検査で異常を発見できる割合は１００％とはいえません。また，検査のあと，まれに発病することもあります。

・　検査は無料です。ぜひこの機会に検査をうけてください。

・注意事項

(1)　かぜ薬等の内服，アイスクリーム，プリン，ヨーグルト，バナナ，ミカン類，ジュース類を摂取したときに陽性になる場合がありますので，２日間（４８時間）これらのものをひかえた後に，ろ紙を尿でしめらせてください。

(2)　お子さんの月齢が，６カ月の頃に検査を受けるのが望ましいのですが，やむを得ない場合は遅れてもかまいませんので，注意事項(1)を守った

上でお送り下さい。

神経芽細胞腫尿検査のうけ方

ろ紙（ビニール袋入）と封筒を受取る

3カ月健診のとき配付します。
今から3カ月後（6カ月児）にろ紙を尿で湿らしてお送りください。
お子さんが小さすぎても発見しにくいことがあります。

↓

ラベルに氏名などを記入する

ラベルに，こどもさんの氏名，性別，生年月日と，採尿月日（尿をとった日），住所，電話番号をはっきりと書いて下さい。

↓

家でろ紙に尿を湿らせる

夜ねる前にすべてのろ紙をおむつに並べてはさんでおきます。
翌朝，尿のついたろ紙をビニール袋に入れてください。

↓

早く郵送する

ろ紙の入ったビニール袋とラベルを封筒に入れ，すぐ投かんしてください。ラベルは台紙をはがさず，そのまま送って下さい。
封筒の裏に，保護者の住所，氏名を記入して下さい。

↓

検　査

名古屋市衛生研究所で行います。

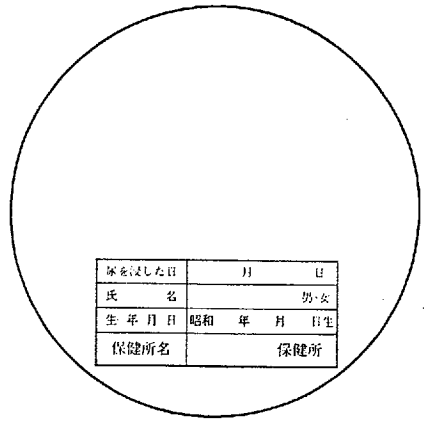
↓

検査の結果

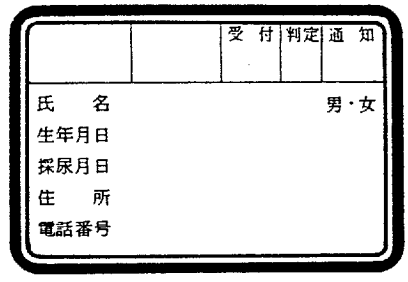
郵送後2週間たっても連絡がなければ，異常がないということです。

※わからないことがありましたら，名古屋市衛生研究所　TEL 841−1511へおたずねください。再検査を必要とするときは，2週間以内に連絡します。（再検査イコール異常とは限りません。）

京都市で使用している沪紙



名古屋市で使用しているラベル



(3) 愛知県の場合

神経芽細胞腫（小児がんの一種）の早期発見のため尿検査を受けましょう

1. 一般事項

◇神経芽細胞腫は小児がんの一種で，その多くは4～5才までに病気があらわれます。

◇全部ではありませんが，尿を検査してこの病気を発見することができます。

◇1才未満で発見されますと大部分が治ります。

◇この検査の結果異常がなくても，それ以後まれに発病することがあります。

◇検査は無料です。ぜひこの機会に検査を受けてください。

2. 注意事項

◇かぜ薬等の内服，バニラエッセンスを含むたべもの（バナナ，アイスクリーム，バター，マーガリン，ベビーフード，プリン，ヨーグルトなど）をたべたときに陽性になる場合がありますので，尿をとる2日前からこれらのものをひかえてください。

◇尿はなるべく朝のを，ろ紙に十分湿らせてください。

3. 小児がん（神経芽細胞腫）尿検査の受け方

ろ紙（ビニール袋入）神経芽細胞腫検査表及び封筒を受取る

↓

◇保健所（市町村）での3カ月児健康診査のときに配布します。
但し，生後6カ月ごろに，ろ紙を尿で湿らしてお送りください。

神経芽細胞腫検査表に氏名等を書く

↓

◇住所及び電話番号を書いてください。

◇母親とこどもさんの氏名及び生年月日を書いてください。

◇ペン又はボールペンで，はっきりと書いてください。

家でろ紙に尿を湿らせる

↓

◇ろ紙をおむつの湿らせやすい部分にはさんで，充分に湿らせてください。
自然乾燥させたのちすぐにビニール袋に入れて袋の口（チャック）を必ず密着してください。

早く郵送する

↓

◇ろ紙の入ったビニール袋を封筒に入れ，すぐ投かんしてください。

◇封筒には，住所，氏名（親子）等をはっきり書き，切手を貼ってください。

検　査

↓

◇あなたの住所地を管轄する保健所で行います。

検査の結果

◇郵送後2週間たっても連絡がなければ，異常がないということです。
（電話による回答はしません。）

◇再検査を必要とするときは，2週間以内に連絡します。
（再検査を必要としても，異常とは限りません）

※わからないことがありましたら，あなたの住所地を管轄する保健所へおたずねください。

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

研究の目的

小児期に行われるべきマス・スクリーニングの条件を,医学的・社会的・行政的立場から検討し,あわせて実施による評価の基準について策定することを目的とするが,本研究期間中には神経芽細胞腫(以下N-B)に対する尿のVMA(バニールマンデル酸)テストをとりあげ,各地における試行結果について解析検討した。そしてこれを実施した場合の①技術的問題,②経済的効率,③親および社会の反応,④医学的意義,⑤行政的意義等についても総合的に検討することを目的とした。