

# 神経芽細胞腫に関する研究

## 分担研究者

平山宗宏（東京大学医学部）

## 研究協力者

高杉信男（札幌市衛生研究所）

武田武夫（国立札幌病院）

秋山有（青森県衛生研究所）

森彪（埼玉県立小児医療センター）

前田和一（埼玉医科大学）

小出亮（国立小児病院）

塙嘉之（東邦大学医学部）

埴原忠良（北区医師会）

角田昭夫（神奈川県立こども医療センター）

小宮弘毅（平塚保健所）

清水国樹（愛知県衛生部）

中田利一（名古屋市東保健所）

沢田淳（京都府立医科大学）

永原暹（大阪市立小児保健センター）

小渡有明（沖縄県衛生部）

## 研究目的

神経芽細胞腫のVMA検出によるマス・スクリーニングは沢田淳による京都市における実用的試行につづき、名古屋市、札幌市、大阪市（一部）等における開拓的努力が積み重ねられてきた。厚生省心身障害研究費による研究においても、昭和56年、57年にわたり、母子保健・医療システム研究班の中で、このマス・スクリーニング実用化の可否について検討を加えた結果、その有用性を実証するに至った。

昭和58年度より発足した本研究班は、従来の研究成果のあとをうけて、これを全国的レベルで実施する上での問題点を解決し、神経芽細胞腫（NB）の早期発見の利点を実証すること、さらに全国的実施に必要なシステムの開発と、検査の精度管理を行うための方式、さらにこのスクリーニングに関連して期待される波及効果の有効な利用を確立していくための研究を実施しようとする。

るものである。

## 研 究 方 法

### (1) VMA法による神経芽細胞腫マス・スクリーニングの効果と意義に関する研究

既にVMA法による神経芽細胞腫マス・スクリーニングを実施している地域における成績を収集し、本法により発見される患児を追跡調査することにより、患者数の発見頻度、発見できなかった患者の頻度、それぞれの患者の子後等を知り、本調査の効果と意義を検討する。

### (2) 神経芽細胞腫マス・スクリーニングのための検査法の改良に関する研究

現在実用されているスポット法、ディップ法、さらには薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーとの併用等の各種検査法を更に深く検討し、より有効な検査法ないしその組合せを開発する。

### (3) 神経芽細胞腫マス・スクリーニング実施のためのシステムに関する研究

これまでのところ、このマス・スクリーニングは生後6カ月頃の時点で1回、家人に採尿させる方法をとっているところが多いが、このために汚紙の配布、回収、要再検査例への対応など行政の実施システムや周知方法等について有効な具体的方式を確立する。また検査回数を追加して実施する必要性や実施方法についても検討し、試行する。

### (4) VMA検査法の精度管理に関する研究

マス・スクリーニングを実施していくためには、これに用いる検査法の精度が基本的に重要であり、発見率（陽性率）が低い場合にはとくに検査技術者の目を揃えておき、誤った判断をさけることが必要である。このため全国的レベルでの精度管理実行のための方式を開発、実用化する。

### (5) 検体の多目的利用の可能性に関する研究

汚紙に尿を滲みこませた検体をVMA検出以外にも利用し、他の疾患発見のための併行検査が可能であるかどうかについて検討する。

### (6) マス・スクリーニング実施体制を確立するための要員の教育、技術研修のあり方に関する研究

地域内でこのマス・スクリーニングを有効に実行していくためには、その推進、実施にたずさわる要員の十分な理解と住民（とくに母親）への周知、さらに検査技術の確立が必須である。このため厚生省・母子愛育会主催による医師、保健婦、検査技術者対象の研修会の機会に、研修プログラム作成、手引書作成、実施、参加者の意見聴取などのそれぞれについて検討を行い、以後の研修における有効なあり方を策定する。

## 研 究 結 果

### (1) VMA法による神経芽細胞腫マス・スクリーニングの効果と意義

昭和58年度（昭和58年4月～59年1月まで）内に実施されたマス・スクリーニングの状況を表1に示す。ここには昭和57年度までの成績をも併せて示した。

表1

	昭和57年度までの実績				昭和58年度中の成績			
	検査数	再検査数	精密検査数	発見患児数	検査数	再検査数	精密検査数	発見患児数
札幌市 (1981・4月)	25,641	256	11	4	12,741	305	14	2
埼玉 (1981・6月)	31,787	1,833	89	0	24,591	614	5	1
世田谷(1981・1月) (1983年から練馬も)	9,774	188	7	0	9,744	161	6	1
神奈川 (1982～全域)	19,750	594	14	0	40,160	887	19	0
愛知 (1981・10月)	41,432	874	11	1*	28,783	1,189	23	0
名古屋 (1977・1月)	19,668	490	20	5	3,754	290	5	0
京都(市・府) (1973・7月)	118,116	6,106	94	6**	25,068	1,548	9	1
大阪 (1980・8月)	15,771	443	18	0	6,069	34	4	1
東京・北区 (1983・6月)					2,121	55	3	1
計	281,930	10,784 (3.8%)	264 (0.1%)	16 (1/18,000)	153,026	5,183 (3.4%)	88 (0.1)	7 (1/22,000)

\* このほか57年度検査VMA(-)で、58年にHV A値の高い患者が1例医療機関で発見

\*\* このほかVMA(-)の患児1例あり

昭和58年度内に研究協力者の担当する各地域で実施されたマス・スクリーニング総数は153,026再検数 5,183, 再検率3.4% であり, 新患者発見は7例であった。発見率は22,000人に1人の割合である。なお57年までの発見率は18,000人に1人の割合であった。

新患者の発見率はこれまでの総計で20,000 人に1例ほどであるが, この程度の発見率であると, 現行程度の検査数では年度による率の差がひらくのはやむを得ないであろう。埼玉県では検査数5万をこえて1例の患者発見があり, 神奈川県では6万に達してまだ患者に遭遇していない。

VMA 法によるマス・スクリーニングを開始したことによるNBの全体としての臨床像について, もっとも長い経験をもち, これまでに6例の患者を発見している京都市について, 沢田班員は, 次のごとく解析している。すなわち, マス・スクリーニング実施前の12年間(1962~74)に京都府立医大において治療したNB患者は35例, 実施後の8年間(1974~82)では22例であり, 年間患者数にかわりはないが, 2歳以上の患者は実施前69%に対し実施後32%, 病期は実施後に悪化(進展)例が減少, 生存率は実施前17%に対し実施後73%と著しく向上している。このことはマス・スクリーニング開始により, 患者の発見時期の早いものが増加してきたことを裏付けていると考えられ, マス・スクリーニングの有効性を示すものといえよう。

#### (2) 神経芽細胞腫マス・スクリーニングのための検査法の改良に関する研究

現行VMA検査法の問題点として, 尿中に食物や薬品による疑陽性物質が出て, VMA同様の発色をすることがあるため, その鑑別につき検討が行われた。しかし肉眼的鑑別が不可能であるばかりでなく, その化学物質は4-hydroxy-3 methoxy-4'-nitroazobenzeneであって生成された色素の分析からVMAを同定することも不可能であった。VMAの検査精度をあげるため, クレアチニン定量が沓紙試料中の尿量の判定に有効であることが判明した。

一次スクリーニングによる疑陽性例については高速液クロ(HPLC)または薄層クロマトによるVMA, HVAの測定が不可欠であるが, マイコン制御HPLCとファストLCカラムとの組合せによる測定が精度高く, 大量の処理も可能で有用である。また従来のもより感度の面でとくにすぐれた電気化学検出器(LC-4B)をHPLCに組合せてテストし, 50~100倍の感度をもたせうることを確認した。

#### (3) 神経芽細胞腫マス・スクリーニング実施のためのシステムに関する研究

本マス・スクリーニングを全国的に実施するためには, 状況の異なる地域で円滑に実行するための, 行政を含めた実施システムの開発や工夫が必要である。このため僻地の多い青森県, 島の多い沖縄県をモデル地区にえらんで実施に至る経過を含めて検討を開始した。VMAテストの実行についても, 県衛研あるいは保健所での実施と地域の実情に応じた試行を行う。一方, 生後6カ月時点での1回のテストでよいか, さらに12カ月までの間に1回の追加を行うか, 行うとすればどのようなシステムで行うことが有効かという点の検討のためには, 保健所と地域医師会との連繋の可能性を試行すべく, 神奈川県内の1保健所管内において開業医に沓紙セットを配布しておく方式での検討を開始した。これらの成績および評価については来年度に集計される予定である。

#### (4) VMA 検査法の精度管理に関する研究

本スクリーニングを全国的に実施するためには、検査技術の向上と精度管理を実行することが不可欠である。技術向上のためには定期的に研修会を開催することが必要であるが、精度管理のためには技師の横の連絡システムとともに、特定の試料を定期的に配布して検査技術と技師の目をあわせておく必要がある。

研究班ではこのため各研究者のもとの協力者である検査技師を中心とした「精度管理部会」を設け、具体的な精度管理方法の検討を開始した。本年度はまずテスト用の陽性および陰性試料の作成と配布、各研究施設における検査成績の回収、集計、評価を実施した。研究班内部の12施設における試行成績は全体としてよく一致していたが、疑陽性に出やすい試料もあり、回答の求め方など細部の工夫を要する部分を含め精度管理実施上の問題点が把握された。

#### (5) 検体の多目的利用の可能性に関する研究

VMA 検査のために採取される尿試料(沪紙)について他の検査を実施しうるか、その意義はあるかの点に関し、検討を行っている。これまでのところ潜血反応による腎尿路奇形等の発見、蛋白尿、糖尿の検出等について討議されたが、実行して意義のある検査を見出すには至っていない。今後引き続き検討を行う。

#### (6) 要員の教育、研修のあり方に関する研究

本マス・スクリーニングを誤りなく全国的に実施して効果をあげるためには、これに関わる母子保健担当者、技術者の教育・研修が必要である。これまでの研究班の経験によれば、これに関わる重要な職種は次のとおりである。

検査技師：VMA 検査を直接担当するので、これに関わるすべての技術を修得し、常に目を揃えておく必要がある。

医師：本事業の技術面のリーダーとして、検査の意味と臨床につき熟知している必要がある。

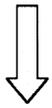
保健婦：検査セットの配布、再検査時の注意、陽性時の連絡等の機会に母親教育の現場を気づかせることになるため、本検査の意味やNBについて十分な知識をもっている必要がある。

これら各職種に対する基礎からの研修会について、カリキュラムの作成(講義・実習・討議)から実行、評価、反省に至る検討が必要であるので、昭和58年8月に愛育会が実施した講習会に際し、研究班として研究協力者すべてが参加することによって検討した。研修会は今後、初心者向と、既に本事業にたずさわっている者への再教育をかねたワークショップとの二本立が必要になる。講習会における実施内容、討議内容等については記録を集め、今後の教科書とするため手引書を作成したので別に添付する。

## 発 表 文 献

1. 沢田 淳, 平山宗宏, 中田利一, 武田武夫, 高杉信男, 森 彪, 前田和一, 小出 亮, 埜

- 嘉之, 角田昭夫, 清水国樹, 永原 暹, 山本圭子: 乳児期神経芽細胞腫のマス・スクリーニング — グループ研究中間報告 — 日本医事新報, 3105, 28-30, 昭和58年10月
2. 沢田 淳: 子どものがんスクリーニングを中心に, 小児保健研究, 42, 453-459, 昭和58年9月
  3. 沢田 淳: 神経芽細胞腫のマス・スクリーニング, 小児科, 24, 1125-1132, 昭和58年10月
  4. 中田利一, 石井譲治, 児玉京子 他: D I P法を利用した乳児期における神経芽細胞腫のVMA検査, 日本公衛誌, 30, 227-233, 昭和58年5月
  5. 角岡秀彦, 中田利一 他 : 自験神経芽細胞腫(62例)の検討とマス・スクリーニングの意義, 日本臨床外科医学会誌, 8号, 946-950, 昭和58年8月
  6. 佐藤泰昌, 高杉信男, 武田武夫 他 : 尿紙中VMA, HVA測定による神経芽細胞腫マス・スクリーニング 高速液体クロマトグラフィーをとり入れて , 小児科, 24, 1133-1140, 昭和58年10月
  7. 角田昭夫: 神経芽細胞腫早期発見調査事業, 神奈川県医師会報, 70-73, 昭和58年6月
  8. Tadashi, Sawada : Mass Screening of Neuroblastoma, Am, J. Dis. Child., 137, 304, 1983
  9. 武田武夫 他 : 神経芽細胞腫の診断手順について, 医療, 投稿中
  10. 服部拓哉, 武田武夫 他 : 神経芽細胞腫マススクリーニングを受けた後に神経芽細胞腫の発症を見た1男児例, 小児科臨床, 投稿中
  11. T. Sawada et al : Incidence of Neuroblastoma in Infancy in Japan, Med. Pediat. Oncology, In press
  12. T. Sawada et al : Neuroblastoma, Mass-screening for Early Detection and its Prognosis, Cancer, In press
  13. K. Kodama, R. Nakada et al : VMA Mass-screening program of Neuroblastoma for Infants in Nagoya City, Amer. J. pub. Health, In press



## 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



### 研究目的

神経芽細胞腫の VMA 検出によるマス・スクリーニングは沢田淳による京都市における実用的試行につづき・名古屋市・札幌市,大阪市(一部)等における開拓者の努力が積み重ねられてきた。厚生省心身障害研究費による研究においても,昭和 56 年,57 年にわたり,母子保健・医療システム研究班の中で,このマス・スクリーニング実用化の可否について検討を加えた結果,その有用性を実証するに至った。

昭和 58 年度より発足した本研究班は,従来の研究成果のあとをうけて,これを全国的レベルで実施する上での問題点を解決し,神経芽細胞腫(NB)の早期発見の利点を実証すること,さらに全国的実施に必要なシステムの開発と,検査の精度管理を行うための方式,さらにこのスクリーニングに関連して期待される波及効果の有効な利用を確立していくための研究を実施しようとするものである。