

神経芽細胞腫のマスクリーニングについて

清 水 国 樹

(愛知県衛生部保健予防課)

早 川 清 子

(愛知県衛生研究所生物部)

愛知県での神経芽細胞腫の検査(以下検査と略す)は昭和56年10月から試行のかたちで6保健所で3,496人について行い、昭和57年度からは全県下25保健所で実施した。57年度の実施状況は汙紙配付件数45,563件そのうち検査数は34,342件で受検査率は75.4%であった。

検査方法はDip法で行っている。判定区分はバニルマンデル酸(VMAと略) $10\mu g/ml$ 以下陰性, $11\sim 20\mu g/ml$ 疑陽性, $21\mu g/ml$ 以上を陽性としている。 $11\mu g/ml$ 以上のものを同様方法で再検査, 再々検査を行って, 再々検査 $21\mu g/ml$ 以上のものを医療機関に紹介し, 精密検査を受ける様に指導している。57年度の実績をみると保健所の規模により検査数, 再検査数にかなりの差が認められ, 検体数は平均値±標準偏差(範囲)は 1373.7 ± 1021.5 ($155\sim 3780$ 件), 再検査数 31.4 ± 43.9 ($0\sim 193$ 件), 再検査率は 2.25 ± 1.88 ($0\sim 7.5\%$)であった。再々検査の実施率は全県下で0.20% 68件であり, そのうち陽性と認められたものは11件 0.03%であった。このうち1例は医療機関で本疾患の患者と認められた。なお57年度本検査では陰性と認められたがVMA値が低く, ホモバニリン酸(HVAと略)値の高い患者が一名58年度に医療機関でみつけられている。

上記の様な実施状況であるが, その方法および結果から次の様な問題点が考えられる。

1. 検体採取用の汙紙は尿を充分浸み込ませた場合は100枚の平均値±標準偏差(範囲)は 0.8168 ± 0.0506 ($0.7121\sim 0.9274g$)の尿が含まれるが, 尿検体として送られてくる汙紙に充分尿が浸み込んでいるかどうかは不明である。
2. 尿検体は採取時により尿濃度に差があることが知られているが, この検査では汙紙は夜間におしめにはさんで夜間から早朝の尿を採取するように指導しているが, それが守られているかどうかは不明である。
3. 保健所により年間の検体数にかなり差があり, 判定の習熟度に差があり, 検査者の判定眼の差により, 保健所間で再検査率, 再々検査率にかなりのバラツキがある。
4. 最終判定も肉眼による比色で行うため陽性者の決定があいまいとなり検査者に不安がのこる。
5. 尿そのものに含まれる夾雑物が試薬により発色し, 褐色系統の色を強く呈する検体があり, この様な場合は, 標準系列の色調と差があり, 肉眼での比較は困難である。

これらの問題点を解明し, 解決するために次の様な検討を行った。

- 1) 汙紙中のクレアチニン量の測定

尿紙に含まれる尿量を測定することは困難であるから、尿の正常成分であり比較的簡単に測定出来るクレアチニンを測ることにより間接的に尿量、尿濃度を把握することとした。

方 法

58年6月下旬の2週間分の検体尿紙の検査後ののこりを5保健所からもらい、各保健所50枚ずつ無作為にとり出し、計250枚の尿紙についてクレアチニン量の測定を行った。

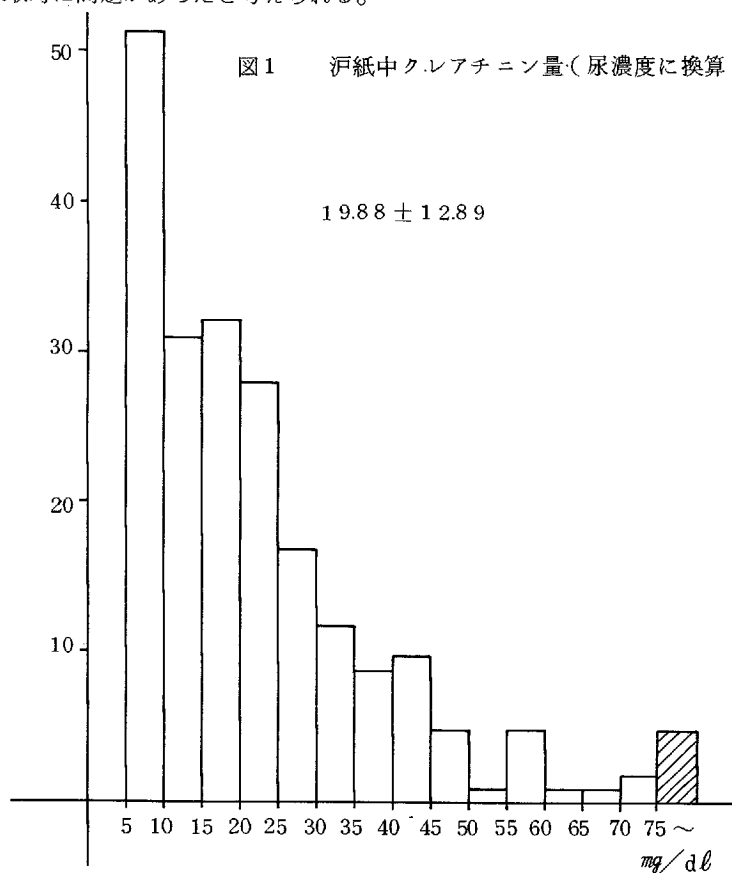
尿紙は0.01N塩酸5mlで抽出し、その0.5mlを用いてFolin Wu法により測定した。

結果および考察

5保健所の合計および各保健所毎のクレアチニン量を図1、図2に示した。図中の数字は平均値±標準偏差である。250枚の平均値は 19.9mg/dl 、標準偏差 12.9mg/dl 、変動係数64.8%ときわめてバラツキが多く、クレアチニン量 10mg/dl 以下のもの36.4%と尿量、尿濃度が不足していると考えられる検体が多くみられた。このような場合は陽性のものを陰性と判定する可能性があり、危険であるので尿採取にあたって充分尿量、尿濃度が得られる様に重ねて指導を行った。

保健所毎に見た場合 A～C群とD、E群では分布等に若干異った傾向を示している。D、E群はクレアチニン量 10mg/dl 以下の割合が多く特にEにその傾向が強い。

この差の原因についてははっきりしたことは判らないが、尿濃度に地域差があるとは考えられないので検体採取時に問題があったと考えられる。



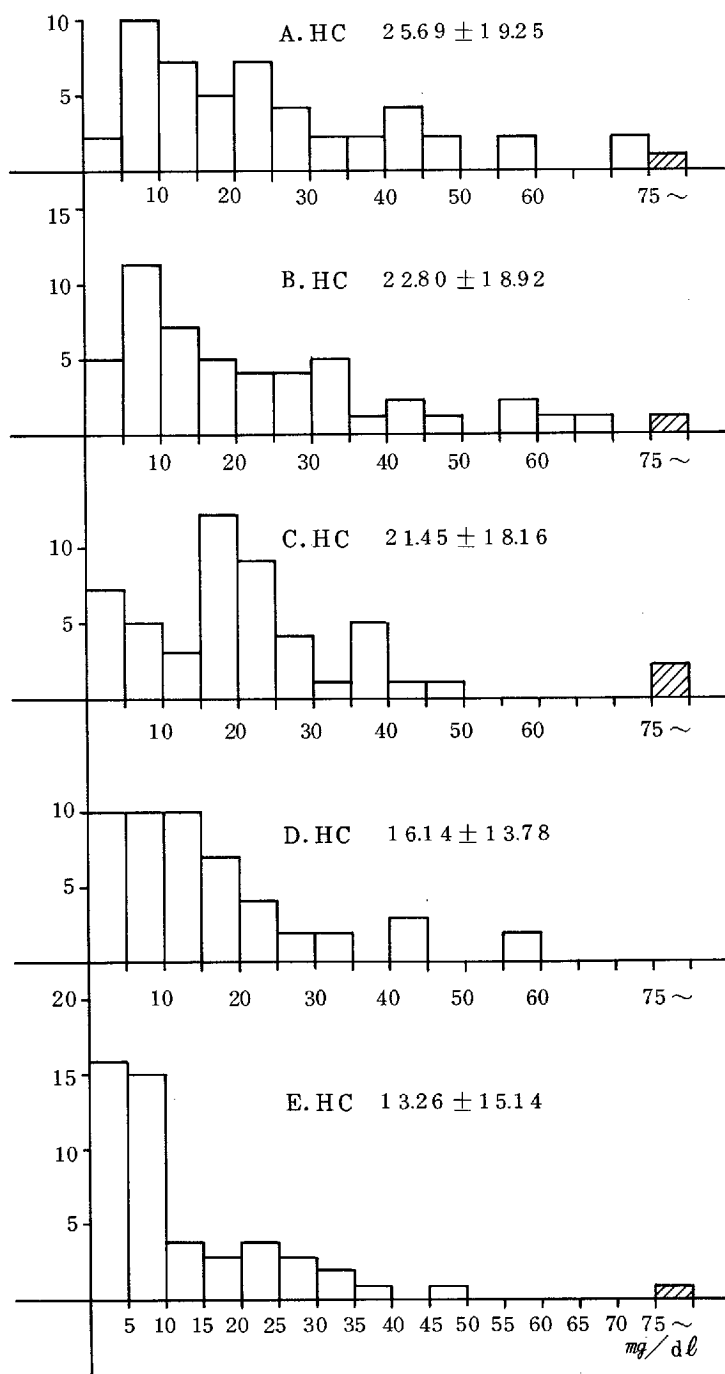


図2 5保健所別クレアチニン量(尿濃度に換算)

2) 再検査者の尿中VMA量, HVA量の測定

尿濃度の著しく高いもの、夾雑物の多いものは判定困難、判定不能となり、再検査を行っているが、再検査でも判定出来ない場合、また疑わしい検体の場合、検査をくり返すが、再終判定も肉眼による比色で行うというのは判定にあいまいさのこり検査者が不安である等保健所検査側からの意見が多くあった。

したがって将来、再々検査をVMA, HVA量の定量というかたちで行うことを考え、高速液体クロマトグラフ(HPLCと略)によるVMA, HVA量の測定を試行のかたちで行った。

方 法

県下全保健所で58年6月中に再検査を行った乳児の尿をハルンバッグを用いて採尿し、その尿についてクレアチニン量をFolin Wu法, VMA, HVA量を薄層クロマトグラフ(TLCと略)で半定量し、HPLCで定量した。

各保健所当りの昨年の検査数を12で割り、1カ月の検査数と仮定し、これにより各保健所毎の再検査率を計算した。

結果および考察

クレアチニン量(mg/dl)を図3に、VMA, HVA量($\mu g/ml$, $\mu g/mg$ クレアチニン)を図4～7に示した。

再検査率は平均値±標準偏差 $3.43 \pm 3.42(\%)$ 範囲は $0 \sim 11.9(\%)$ と保健所によりかなり差がみとめられた。

クレアチニン量(図3)は $33.8 \pm 23.3(mg/dl)$ で、 $6.6 \sim 113(mg/dl)$ であった。VMA(図4, 図6)は $3.73 \pm 2.78(\mu g/ml)$, $10.77 \pm 2.77(\mu g/mg \cdot C)$ $0.65 \sim 1.20(\mu g/ml)$, $5.4 \sim 21.2(\mu g/mg \cdot C)$, HVA(図5, 図7)は $7.43 \pm 5.92(\mu g/ml)$, $21.09 \pm 6.27(\mu g/mg \cdot C)$ $1.0 \sim 2.55(\mu g/ml)$, $5.4 \sim 41.4(\mu g/mg \cdot C)$ であった。

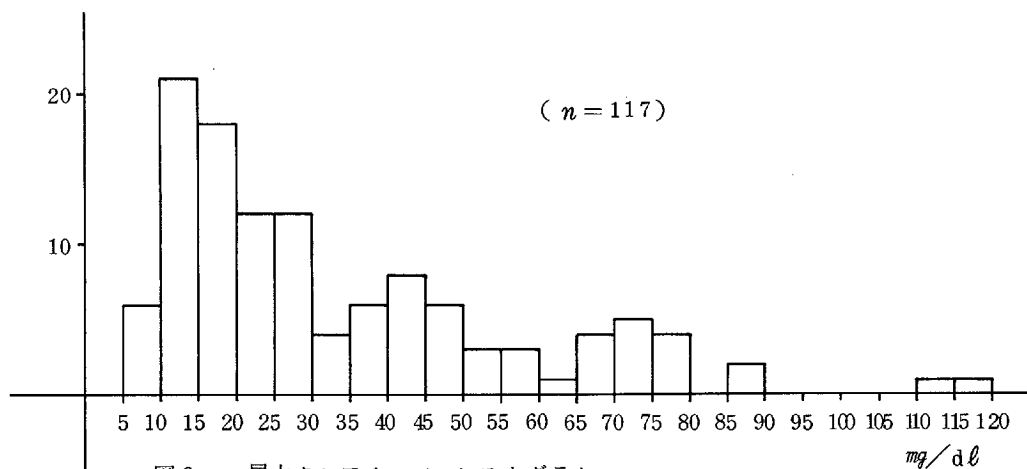
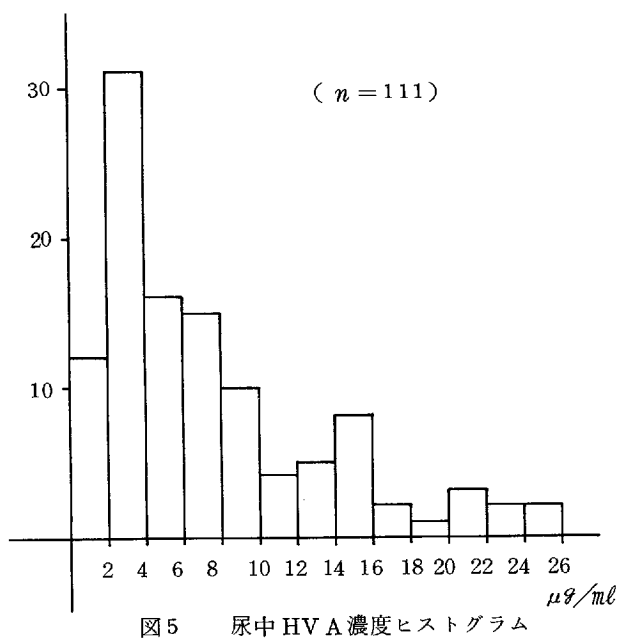
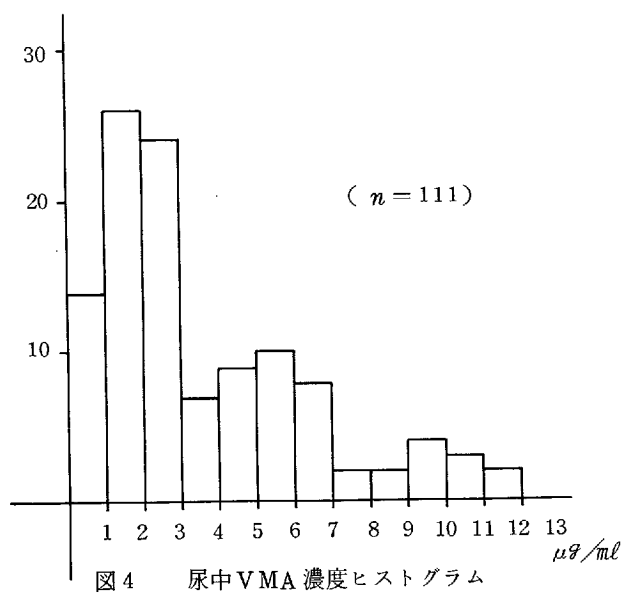


図3 尿中クレアチニン ヒストグラム



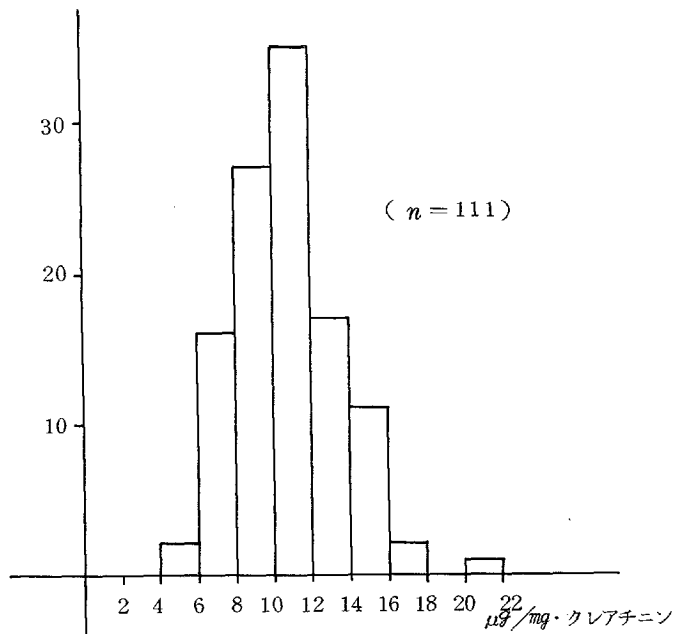


図6 尿中VMA ヒストグラム

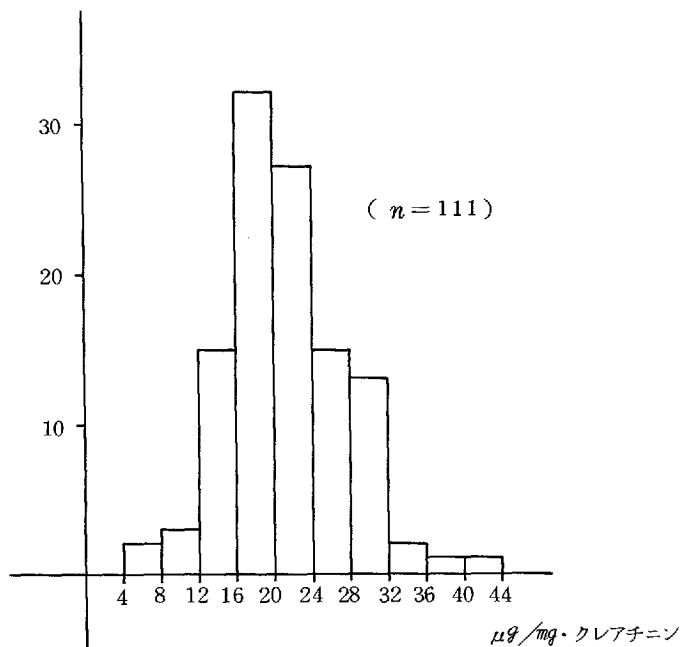


図7 尿中HVA ヒストグラム

VMA, HVA値ともにクレアチニンで補正した $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{C}$ の方が変動係数も小さく、正規分布に近い分布を示した。また単にVMA, HVAの濃度のみで判定すると尿の濃度により結果が左右されるのでクレアチニン値により補正する必要があると思われた。

TLCの結果はスポットの大きさ、濃さで肉眼的に行った半定量なので数値として表わすことは不可能であるが概略を表1に示した。全検体109件のうちTLCスポットでVMA $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度の発色が認められた検体は25件あり、この尿のクレアチニン量は 6.36 ± 2.16 ($2.96\sim 11.3$)であり、薄層上にVMA, HVA以外に数個の同様な発色をするスポットが認められた。この様な例はDip法で汚紙上の色調だけで判定するのはむずかしい様に思われた。

表1 TLCによるVMA, HVA濃度

	VMA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	HVA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
5 >	76	65
5 ~ 9	8	
10 ~ 14	25	27
15 ~ 19	0	8
$\div 20$	0	9
計	109	109

これらの結果から現在Dip法を3回くり返して再々検査まで行い、陽性の判定を行っているが、この様に同じ方法をくりかえすことは余り効果的とは思われないので、3回目の再々検査はHPLCにより定量しクレアチニン mg 当りの数値で判定するのが望ましいと思われた。

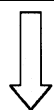
Dip法は簡単な方法であるのでマススクリーニング法としては有効な方法であるが、25保健所で行う場合、検査者の経験その他により判定眼が一定でないことが考えられること、また尿それ自体に着色のみられる検体などでは判定を誤ることが考えられることなどから濃度のわかった検体により時々精度管理を行う必要があることを痛感した。

そこで正常児のクレアチニン量 $11\text{mg}/\text{dl}$ の尿、 $51\text{mg}/\text{dl}$ の尿、クレアチニン量は $13\text{mg}/\text{dl}$ であるが夾雑物の量の多い尿にVMA無添加のもの、VMA $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ 相当添加したもの9種の尿検体に汚紙を浸して作成した検体汚紙を25保健所に配布し、精度管理を行った。

結果はクレアチニン量の少ない夾雑物の少ない検体の成績はよい結果を得たが、クレアチニン量の多い尿、夾雑物の多い尿検体の場合はバラツキがみられ、25保健所の判定基準を一定にすることのむづかしさをあらためて痛感した。

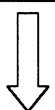
結果はクレアチニン量の少ない夾雑物の少ない検体の成績はよい結果を得たが、クレアチニン量の多い尿、夾雑物の多い尿検体の場合はバラツキがみられ、25保健所の判定基準を一定にすることのむづかしさをあらためて痛感した。

以上のことより①59年度以降においても精度管理を実施していくこと、②59年度から再々検査で、HPLCによるVMA, HVAの定量を行うこと、③ロ紙には十分に尿をしみこませ、ぬれたまま送付してもらうよう保健指導をすること、④食事指導のため、特別な離乳食の献立を、栄養士の協力を得て示していくことの4点を推進していくこととした。



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



愛知県での神経芽細胞腫の検査(以下検査と略す)は昭和 56 年 10 月から試行のかたちで 6 保健所で 3,496 人について行い,昭和 57 年度からは全県下 25 保健所で実施した。57 年度の実施状況はろ紙配付件数 45,563 件そのうち検査数は 34,342 件で受検査率は 75.4%であった。検査方法は Dip 法で行っている。判定区分はバニルマンデル酸(VMA と略)10 $\mu\text{g/ml}$ 以下陰性,11~20 $\mu\text{g/ml}$ 疑陽性,21 $\mu\text{g/ml}$ 以上を陽性としている。11 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものを同様方法で再検査,再々検査を行って,再々検査 21 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものを医療機関に紹介し,精密検査を受ける様に指導している。57 年度の実績をみると保健所の規模により検査数,再検査数にかなりの差が認められ,検体数は平均値 $\pm$ 標準偏差(範囲)は 1373.7 ± 1021.5 (155~3780 件),再検査数 31.4 ± 43.9 (0~193 件),再検査率は 225 ± 1.88 (0~7.5%)であった。再々検査の実施率は全県下で 0.20%68 件であり,そのうち陽性と認められたものは 11 件 0.03%であった。このうち 1 例は医療機関で本疾患の患者と認められた。なお 57 年度本検査では陰性と認められたが VMA 値が低く,ホモバニリン酸(HVA と略)値の高い患者が一名 58 年度に医療機関でみつけれられている。