

(6) 乳児神経芽腫マスキリーニング

—埼玉県における実施状況と検査システムの検討—

山本圭子(埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科)

佐藤秀美(同附属大宮小児保健センター)

研究目的

埼玉県においては神経芽腫マスキリーニングを昭和56年より実施し4例の患者を発見した。当スクリーニングの有用性は明らかであるが、再にもその精度を向上させることを目的として当県の検討システムにもとずき精度管理のための基礎的検討を行った。

研究方法

1. スクリーニングの検査システム 対象は6ヶ月乳児で1次検査にスポットテスト、2次検査にスポットテストとともに厚濾紙採尿により、Creatinine 定量とTLC法によりVMA量を内眼判定し、3次検査として、VMAとHomovanilic acid (HVA)とCreatinineを定量した。2. 健診を受診した6～10ヶ月の健康乳児49名と、3次検査を受診し正常と判定された6～10ヶ月乳児154名の尿中VMA(比色法、HPLC法)、HVA(HPLC法)およびCreatinine(Jaffe法)の測定値の検討を行った。3. 成人2名の尿についてPH補正せず、4℃20℃および37℃において7日間放置し1日目、4日目、7日目のVMA、CreatinineとPHの測定を行った。VMAはHPLC法によった。4. Creatinine 9, 13.5 および18mg/dlの尿にVMAを添加しスポットテストを行った。5. 当センターで昭和58年4月より59年12月までに経験した発見例4例を含む神経(節)芽腫8名の理学的所見と検査所見の検討を行った。

研究結果

1. スクリーニング実施状況は表1の通りである。59年12月末までに90,575名についてスクリーニングを行い、16名に精密検査を実施し、4名の患者を発見した。発見例はStage Iが1名、Stage IIが3名であった。(1)。

表1

埼玉県における神経芽腫
マスキリーニング実施状況

年度	56	57	58	59(12.31 まで)	計
1次検査	7875	23912	33211	25577	90575
2次検査	631	1202	833	855	3521
3次検査	51	38	68	126	283
精密検査	0	0	8	7	15
発見例	0	0	1	3	4

2, VMAの正常値はほぼ比色法で $35\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以下、HPLC法で $20\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以下であった。比色法とHPLC法では相関がみとめられたが、比色法で異常高値がみられることがあった。HVAの正常値はほぼ $30\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以下であった。Creatinineは変動が大きく $12.5\text{mg}/\text{dl}$ 未満が1~2割をしめた(表3)

表2

乳児尿中VMA,
HVAの正常値

	Method	Groupe No	mg/l		$\mu\text{g}/\text{mgCr}$	
			Mean	SD	Mean	SD
VMA	比色	A, 49	7.1	6.6	2.34	8.5
	比色	B, 154	6.5	5.4	26.0	11.5
	HPLC	A, 49	3.9	3.7	10.4	1.8
	HPLC	C, 32	3.1	2.1	14.0	3.1
HVA	HPLC	B, 154	4.7	2.7	20.2	6.4

表3

乳児尿中クレアチニン値の正常値

Groupe A 健診を受診した6~10月の乳児
Groupe B 3次検査を受診した6~10月の乳児
Groupe C 3次検査を受診した6~10月の乳児

	Method	Groupe No	mg/dl	
			Mean	SD
Creatinine	Jaffe	A, 49	32.2	28.5
	Jaffe	B, 154	25.1	16.4

3. 尿放置によるVMA, CreatinineとPHの測定値の検討では、VMA, Creatinineは 4°C , 20°C において放置7日目でも放置前とほぼ同じであった($\pm 10\%$)。 37°C では両者ともやや低下の傾向を示したがVMA/Crは一定の変動をみなかった。PHは継時的に上昇し特に 37°C では著しかった(PH9)。

4. Spot test のVMA値の検討ではほぼ、VMA $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で陽性を示した。

5. 当センターで経験した神経節(芽)腫の検査所見の要約は表4の通りである。発見例4例中2例で腫瘍を触知できなかった。単純X線撮影で石灰化がみとめられたのは8例中2例であった。超音波検査、CT検査ではすべて腫瘍をみとめた。シンチグラムは、骨シンチで陽性率が高く(7/8)腫瘍シンチでは低かった(2/8)、尿中VMAは、比色法で $35\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以上を陽性とするると全例で陽性であったが非発見例の2例では増加は極めてわずかであった。LDHは、非発見例の1例をのぞき明らかな異常はなかった。血清neuron specific enolase(NSE)は測定した7例の全てで上昇していた。

表4

当センターで経験した神経芽腫の検査陽性率

* 比色法で $35\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以上を陽性とした。
** HPLC法で $30\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以上を陽性とした。

検査	陽性率
X線撮影上の石灰化	2/8
超音波検査	8/8
CT検査	8/8
骨シンチグラム(Tc)	7/8
腫瘍シンチグラム(Ga)	2/8
尿中VMA*	8/8
尿中HVA**	8/8
血清LDH	1/8
血清NSE	8/8

考 按

尿中VMAを指標とした乳児神経芽腫マスキリングは、約2万人に1人という高率で、予後の比較的良好な1才以下の早期に、腫瘍を発見できることが明らかとなり、その有用性がみとめられてきた。しかし、検査法として、一次テストにSpot法、DIP法の二法が用いられているほか一部の地域では定量法が用いられ、統一されていない。一次検査の段階から定量法を全ての地域で実施することはCost-benefitの観点からも問題があり、定性法の採用が一般的となると考えられる。全国的なスクリーニングの実施にあたっては精度管理が重要な課題であるが、尿を検体とする定性テストでは問題が多い。疑陽性は2-5%みられ、原因としてバナナなどの食物摂取の問題が指摘されているが、これは2次・3次検査における食餌制限、簡易TLC法や定量法により大部分除外できる。疑陰性の問題はより複雑である。乳児尿は低張であることが多く、我々の結果では、パック採尿でCreatinine 12.5 mg/dl 以下が1-2割早期採尿を指示した2次検査の厚濾紙尿でもほぼ同様であった。スポットテストでは低張尿の場合尿中VMAの正常値を20 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ 以下とするとほぼ20-50 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ は疑陰性となる可能性があると思われる。これはVMA定性反応を指標とするかぎり或程度やむを得ない点とも考えられるが、精度管理の基礎として更に検討すべきであろう。

尿保存の条件については、37°C7日間の放置でVMA/Crがほぼ安定していたことよりスポットテストでは問題が少いと思われるが、DIP法や、厚濾紙尿による簡易TLC法や定量法では細菌繁殖によるPHの上昇によりVMAの測定値が低下する可能性があり検討を要する。

当県のマスキリング受診者90,575名から15名を精密検査の対象とし、4名の患者を発見した。疑陽性の原因は、VMA測定が比色法によった可能性もあるが59年11月よりHPLC法を採用し、疑陽性を減少させることを期待している。神経芽腫患者の諸検査の陽性率を考慮し、疑陽性者の侵襲を少なくするため、精密検査の内容は胸腹部単純X線撮影と腹部超音波検査とし、尿中VMA、HVAを更に検討するのが適当と考えている。血清NSEは神経内分泌組織に存在する解糖系の酵素で神経芽腫の新しいマーカーとして注目されており、当県発見例のStage I、腫瘍重量25gの患者でも上昇していたこと(2)よりマスキリングの精密検査項目として有望であるが、腫瘍の分化との関係も指摘されており未分化な腫瘍では上昇が軽度である可能性があり、今後の検討が必要である。

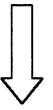
当スクリーニングの全国的実施にあたり、精度を向上させ、疑陽性、疑陰性を減少させるよう努力したい。

文 献

- 1) 山本圭子他：埼玉県における乳児神経芽腫マスキリングの現況と発見されたGanglioblastomaの1例 埼玉医学会雑誌 19: 4; 644-647 1984
- 2) 土生裕司他：NSE(γエラノゼ)“栄研”の基礎的および臨床的検討 - 神経芽細胞腫の腫瘍マーカーとして - 小児科臨床投稿中



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

埼玉県においては神経芽腫マススクリーニングを昭和56年より実施し4例の患者を発見した。当スクリーニングの有用性は明らかであるが、更にその精度を向上させることを目的として当県の検討システムにもとずき精度管理のための基礎的検討を行った。