8)

神経芽腫マススクリーニング

－埼玉県における患者発生調査の試みと偽陰性の検討－

山本圭子，林　泰秀，花田良二
土生裕司，佐藤秀美，山田正明
（埼玉県立小児医療センター）

研究目的

乳児神経芽腫マススクリーニングによって1歳以下の症例が高頻度で発見されているが，未だスクリーニングの患者発生への影響は明らかにされていない。我々は埼玉県におけるスクリーニング開始以後の患者発生を調査し，その影響を検討し，あわせて濾紙尿におけるクレアチニン濃度から偽陰性の可能性について検討した。

研究方法

1．マススクリーニングの方法は1次；スポット法，2次；薄層クロマトグラフィ（TLC）によるVMA／Crの半定量，3次；高速液体クロマトグラフィによるVMA／Cr定量である。

2．昭和57～60年に埼玉県における小児慢性疾患に登録された神経芽腫51例について医療機関にアンケートを送付し47例について解答を得た。その内スクリーニング未実施の昭和55年以前の発症3例と確定診断が神経節腫であった2例と県外で治療後転入した1例を除いた42例について，スクリーニングの影響を検討した。

3．2次検で濾紙（東洋濾紙No63）に採取郵送された尿967検体のクレアチニン濃度と当研究班に集計された発見例に当県で追加発見された3例を加えた51例のVMA／Crを比較し偽陰性の可能性について検討した。

研究結果

埼玉県において昭和56年より60年12月末までに129,890名にスクリーニングを実施し11例の患者を発見した。(表(1)) 約1／12000の高率であった。診断確定時の月齢は6ケ月～12ケ月で，病期はⅠが2，Ⅱが8，Ⅲが1，Ⅳが1例であった。全例生存中である。

埼玉県において昭和56年～60年に県内に居住して初回治療が行われた42例は年令別には，6ケ月未満；9，6ケ月以上1歳未満；13，1歳；5，2歳以上；15例であり，病期別にはⅠ；4，Ⅱ；10，Ⅲ；10，Ⅳ；15，Ⅳ-S；3例であった。42例中スクリーニング実施前（昭和55年以前）に出生した9例を除く33例の年令と出生年を表(2)に示す。スクリーニング実施数の増加に併い1歳以下の症例が増加しているが，同時に1歳以上が減少しているか否かは，追跡期間が短く，不明であった。

スクリーニングを受診した129,890名中，異常なしと判定され，後に以下の4例が神経芽腫と診断された。

症例1　2歳3ヶ月　病期Ⅳ　尿中VMA 8.1㎎/day
症例2　1歳4ヶ月　病期Ⅳ　尿中VMA 3.8㎎/day, 6.0㎎/day
症例3　8ヶ月　病期Ⅳ　尿中VMA 7.6㎎/day
症例4　11ヶ月　病期Ⅲ　尿中VMA 160μg/㎎ Cr.

2次検査において濾紙（東洋濾紙No63）に早朝尿の指示を行い採取され密閉して郵送された尿（967検体）のクレアチニン濃度分布は表(3)の如くである。比較的低張尿が多く5㎎/dℓ以下5.9%，5～10㎎/dℓ 12.5㎎/dℓが12.5% 10～20㎎/dℓ 30.4%であった。季節変動を図に示す。冬期において特に低張尿の頻度が高かった。

発見例51例の尿中VMAμg/㎎Crは50未満が9，50以上100未満が18，100以上が24であった。

考　　按

神経芽腫には新生児～乳児期早期に発症し，自然退縮傾向を示す病期Ⅳ-Sという特殊な病型が存在する。マススクリーニングで発見される症例の頻度が高いことから，これら発見例が従来多く進行例として見出されていた症例と同一の範疇に属するかは議論のあるところである。腫瘍の染色体分析によると，マススクリーニング発見例は，進行例と異った異常を示している。又実際上マススクリーニングによって進行例の発生がどの程度減少するかはその意義を考える上で重要である。この疑問を解決するため埼玉県における患者発生に関する調査を行ったが，追跡期間が短くスクリーニングにより進行例が減少したという結論は得られなかった。

現在我々と同様，多くの地域において1次検査としてVMAの定性テスト（Spot法，Dip法）が用いられている。当研究会の精度管理の検果によるとその検出限界は10μg/mℓである。一方検体尿は低張であることが多くクレアチニン20㎎/dℓ未満が約半数をしめるが，VMA定性試験の検出限界から考慮するとこの場合50μg/㎎ Cr以下のVMA増量は見落される可能性がある。当研究班の発見例登録51例中VMAが50μg/㎎Cr未満の増量を示したものが9例存在する。従って尿が低張であるための偽陰性が10～20%は存在するものと推測される。

埼玉県においてスクリーニング受診者中11例の発見に対し4例の患者が後に発生した。この内症例3，4はスクリーニングから初診までの期間が短く偽陰性例である疑がある。この偽陰性を減少させるためには何らかの方法でVMA/Crを測定するか又は，受診月令を遅くすることも考えられる。その場合，離乳食摂取による偽陽性の増加と腫瘍の進展による治癒率の低下も又考慮する必要がある。

表1　埼玉県における神経芽腫マススクリーニング実施状況

年度	56	57	58	60(12.31迄)	計
1次検査	7,875	23,912	33,211	29,522	129,890
2次検査	631	1,202	833	1,126	4,935
3次検査	51	38	68	209	528
精密検査	0	0	8	8	27
発見例	0	0	1	7	11

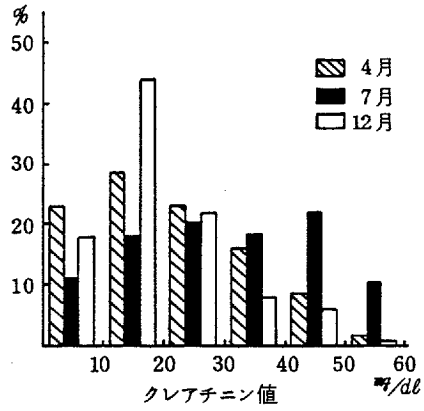

図　スクリーニングにおける尿中クレアチニンの季節変動

表2　　埼玉県における出生年・年齢別神経芽腫患者数

出生年	出生数	スクリーニング受診数	年齢別患者数				
			<6月	6月≦ <1才	1才≦ <2才	2才≦	計
S.56	73.917	11.530	0	0	1	4	5
S.57	72.689	31.473	1	0	0	2	3
S.58	71.144	31.883	5	4(3)	2	0	11
S.59	69.558	38.581	0	6(5)	1	／	7
S.60	6月まで 32.313	15.527	4	3(3)	／	／	7
計	319.621	128.994	10	13(11)	4	6	33

( )内　スクリーニング発見例

表3　　濾紙尿におけるクレアチニン濃度

クレアチニン mg/dl	≦5	5< ≦10	10< ≦20	20< ≦30	30< ≦40	40<	計
NO	57	121	294	217	130	148	967
%	5.9	12.5	30.4	22.4	13.4	15.3	100.0

文　　献

(1)　藤井裕治他：　埼玉県における乳児神経芽腫マススクリーニング
昭和59年発見例を中心として　　埼玉医学会雑誌　　投稿中

(2)　林　泰秀ほか：　マススクリーニングで発見された神経芽細胞腫の染色体分析
医学のあゆみ　　135:12, 13　1097～1098　1985

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

乳児神経芽腫マススクリーニングによって 1 歳以下の症例が高頻度で発見されているが,未だスクリーニングの患者発生への影響は明らかにされていない。我々は埼玉県におけるスクリーニング開始以後の患者発生を調査し,その影響を検討し,あわせて濾紙尿におけるクレアチニン濃度から偽陰性の可能性について検討した。