

神経芽細胞腫マス・スクリーニング —クレアチニン値と採尿ろ紙の乾燥について— (現行マス・スクリーニングシステムに関する諸問題の検討)

高杉 信男* 佐藤 泰昌* 花井 潤師* 武田 武夫**

【要 約】

神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおける測定法は、HPLC法が他の定性検査法に比べ、その発見頻度が顕著に高いこと、さらに HPLC 法自体の改良や自動化が進んだことなどから、HPLC法による尿中 VMA, HVA の定量法に統一されようとしている。

すでに報告したように、尿中 VMA, HVA 定量値による神経芽細胞腫患児の判定においては、クレアチニン補正が不可欠である^{1), 2)}。

しかしこれまで、クレアチニンが異常に低いため、補正の結果、VMA, HVA 値が高値となる検体が多く見られ、これら検体をどう判定するかが、問題点の一つとされていた。

最近、これらクレアチニン異常低値の原因がある種の細菌汚染によるもので、検体郵送中の細菌の繁殖により、クレアチニンが分解されるためであるとの報告があった³⁾。

そこで今回、クレアチニンが異常に低いため、VMA や HVA が高値となる検体の割合や、その値の異常性について検討し、併せてこれら検体の出現防止策として、採尿ろ紙の乾燥による効果について検討した。

【見出し語】

○HPLC, ○低クレアチニン, ○ろ紙乾燥

【研究方法】

昭和60年度及び61年度の札幌市におけるスクリーニング検体を用いた。採尿ろ紙は東洋ろ紙63で、湿潤のままビニール袋に入れ、郵送してもらった。

なお61年10月からは、試行的に再採尿ろ紙を、採尿直後に乾燥するよう指導した。

VMA, HVA の測定は全て既報の HPLC で行い²⁾、クレアチニンの測定は Folin-Wu 法によった。

なお、クレアチニンが異常に低いため、VMA や HVA が高値となる検体とは、採尿ろ紙 1 片当たり (凡ね 8×20mm) のクレアチニン量が 5 μg 以下で、かつ VMA ないしは HVA が

* 札幌市衛生研究所 (Sapporo City Institute of Public Health)

** 国立札幌病院小児科 (Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital)

カットオフ値を超えた検体（以下「低Cr高値検体」という）とした。

【結 果】

1. 「低Cr高値検体」の出現率

スクリーニング初回検査時の「低Cr高値検体」の出現率は3～4%であった。

これらの検体は採尿不備検体として再採尿を行い、なお「低Cr高値検体」となったものは、他の疑陽性者と同様、再検査とした。

再検査検体では「低Cr高値検体」の割合が増大し、特に61年度では約半数を占めた。

再検査の結果なお「低Cr高値検体」となった者は、他の疑陽性者と同様、医療機関での精密検査となった。従って精密検査となったもののうち6～8割が「低Cr高値検体」であり、これらは全て、その後の蓄尿検査では正常値であった。

なお、「低Cr高値検体」以外で精密検査となった児は、61年度6例であり、うち4例が、62年度は3例のうち2例がそれぞれ本症患児と診断されている（表1）。

表1 「低Cr高値検体」の出現率

	昭和60年度	昭和61年度
初回検査	469/16,315(2.9%)	628/15,661(4.0%)
再検査	14/83 (17%)	31/65 (48%)
精密検査 (発見患児)	8/14 (57%) (4)	12/15 (80%) (2)

また「低Cr高値検体」の月別出現率では、明らかに夏期に多く、細菌の増殖によるクレアチニンの分解が示唆された（図1）。

2. 「低Cr高値検体」の異常性

「低Cr高値検体」と正常検体各々約500検体について、ろ紙尿中VMA、HVAの絶対量を比較した。

VMAは、両グループに大きな差はみら

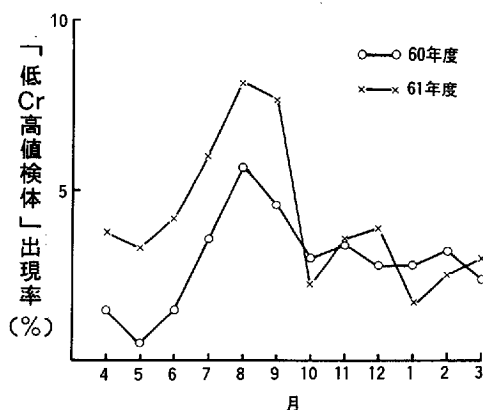


図1 「低Cr高値検体」出現の季節変動

れず、平均値でも「低Cr高値検体」が正常検体に比べ15.2%低下しているにすぎなかった。

しかしHVAでは、「低Cr高値検体」の約6割が50ng以下であり、平均値でも正常検体に比べ69.2%も低下していた。

このことは、「低Cr高値検体」では、クレアチニンの分解と同様、HVAも著しい分解を受けていることが示唆された（図2）。

次にろ紙尿中のVMA量とHVA量は、正常検体では、 HVA/VMA 比1.7で、両者に高い相関($r=0.92$)が認められるが、「低Cr高値検体」ではVMAに比べHVAが著しい分解を受けるため、両者に相関が認められず、 HVA/VMA 比も0.69と逆転した（図3）。

さらにVMA、HVA量とクレアチニン量の相関も、正常検体では共に高い相関($r>0.9$)が認められるのに対し、「低Cr高値検体」ではその相関が認められなかった。

3. 採尿ろ紙の乾燥について

「低Cr高値検体」の高い出現率と、その測定値の異常性から、細菌の増殖をおさえる方法として、昭和61年10月から初回検査時、「低Cr高値検体」であったものについて、試行的に再採尿時から、ろ紙の乾燥を

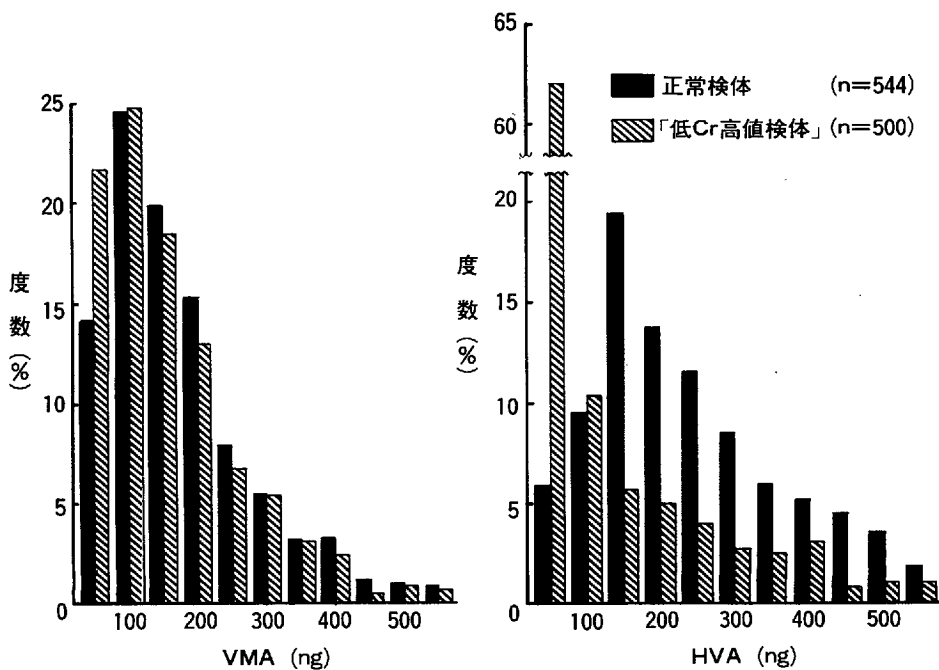


図2 ろ紙尿中VMA,HVA絶対量

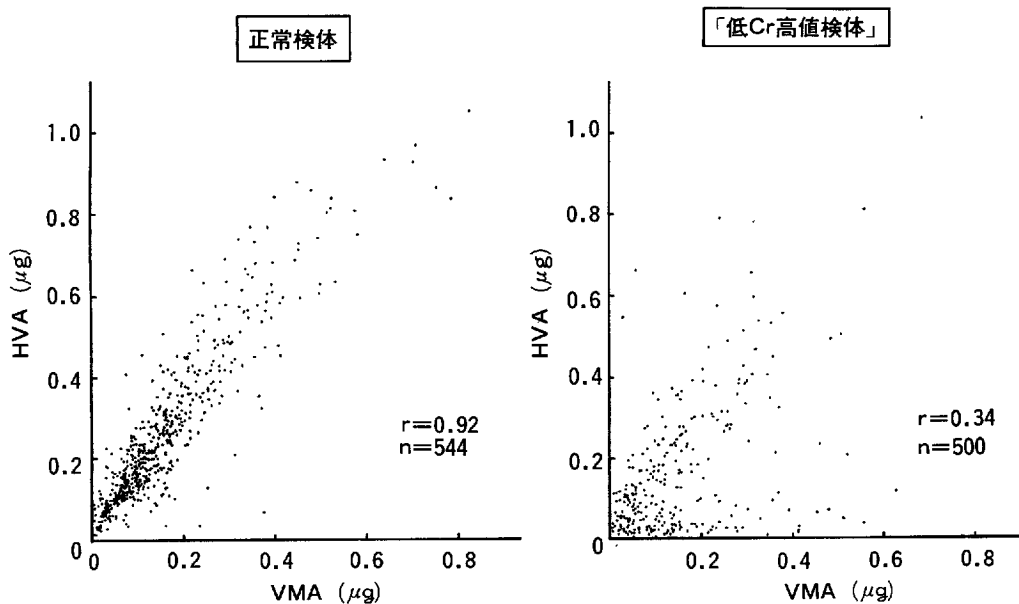


図3 ろ紙尿中VMA,HVA絶対量の相関関係

依頼した。

乾燥は、採尿直後、直射日光の当たらない場所で自然乾燥し、完全に乾かしてからビニール袋に入れ郵送するよう指示した。

従来これら「低Cr高値検体」は数度の再採尿でも継続する傾向にあったが、乾燥により、「低Cr高値検体」の出現を妨ぐことができた(表2)。

表2 「低Cr高値検体」出現率に対する採尿ろ紙乾燥の効果

受検者		初回検査	再採尿	再採尿	再検査	精密検査
7,386 (S61,4~61,9)	「低Cr高値検体」	412 (5.6%)	→ 72 (17.5%)	→ 45 (62.5%)	→ 12 (26.5%)	→ 全て正常
	ろ紙の状態	湿潤	湿潤	湿潤	湿潤	
5,039 (S61,10~S62,1)	「低Cr高値検体」	159 (3.2%)	→ 1 (0.6%)	→ 正常		
	ろ紙の状態	湿潤	乾燥	乾燥		

【考 察】

HPLCによるろ紙尿中VMA, HVAのクレアチニン比による判定は、厳密なカットオフ値の設定とあいまって、高精度に神経芽細胞腫患児を発見可能であることが、これまでの実績からも明らかになった。

しかしこれまで、低クレアチニン検体の中に、カットオフ値を超える例が高頻度にみられ、これらの例の大部分が、最終的に正常者であることから、その判定について議論されてきた。

そこで今回、これら「低Cr高値検体」の頻度及びその値の異常性について検討した結果、

- 1). スクリーニング初回検査での「低Cr高値検体」の出現率は明らかに夏期に高く、年間3~4%であった。
- 2). 「低Cr高値検体」では、クレアチニン同様、VMA, HVAの分解がみられ、特にHVAは著しい分解が認められた。従って正常検体に比べ、各項目間の相関など、その測定値の異常性が認められた。
- 3). 「低Cr高値検体」は、数度の再採尿でも続く傾向がみられたが、最終的な精密検査時の蓄尿結果では、全て正常値であった。

以上のことから、細菌の増殖を妨ぐことを目的として、採尿直後のろ紙乾燥を指導した結果、これら「低Cr高値検体」の出現をほぼ防ぐことが可能であった。

神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおける測定法が、HPLC法に統一されようとしている現在、精度の高いVMA, HVA値を得る基本として、又両親に不安を与えるこれら検体による再採尿や精密検査の数をなくすためにも、採尿直後のろ紙の乾燥は不可欠であると考えらる。

札幌市では、昭和62年度より、スクリーニング初回検査からろ紙乾燥を実施しており、効果をあげている。

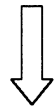
【文 献】

- 1). 高杉信男ら；神経芽細胞腫マス・スクリーニング——尿中のVMA, HVA値による判定について——；日本医事新報, 3216号, 28, 1985
- 2). 佐藤泰昌ら；神経芽細胞腫スクリーニングにおける尿中VMA, HVA値とその判定：日小児誌, 89, 2665, 1985
- 3). 水田満里ら；第14回代謝異常スクリーニング研究会：1986



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



【要約】神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおける測定法は、HPLC 法が他の定性検査法に比べ、その発見頻度が顕著に高いこと、さらに HPLC 法自体の改良や自動化が進んだことなどから、HPLC 法による尿中 VMA、HVA の定量法に統一されようとしている。

すでに報告したように、尿中 VMA、HVA 定量値による神経芽細胞腫患児の判定においては、クレアチニン補正が不可欠である¹⁾。

しかしこれまで、クレアチニンが異常に低いため、補正の結果、VMA、HVA 値が高値となる検体が多く見られ、これら検体をどう判定するかが、問題点の一つとされていた。最近、これらクレアチニン異常低値の原因がある種の細菌汚染によるもので、検体郵送中の細菌の繁殖により、クレアチニンが分解されるためであるとの報告があった³⁾。そこで今回、クレアチニンが異常に低いため、VMA や HVA が高値となる検体の割合や、その値の異常性について検討し、併せてこれら検体の出現防止策として、採尿ろ紙の乾燥による効果について検討した。