

生後14カ月の幼児を対象にした神経芽細胞腫の パイロットスクリーニング

花井 潤師 米森 宏子 福士 勝 清水 良夫
菊地由生子 高杉 信男¹ 西 基² 武田 武夫³

要 旨

1991年4月から、生後14カ月(1歳2カ月)の幼児を対象にした神経芽細胞腫のパイロットスクリーニングを開始した。生後14カ月児の尿中VMA, HVAのクレアチニン補正値は6カ月児に比べ低値を示し、このため、14カ月児のスクリーニングのカットオフ値はVMA・12 μ g/mg cre, HVA・26 μ g/mg creに設定した。1991年8月までに4,058人の検査を行い、2例が医療機関での精密検査となったが異常は認められなかった。

1. 緒 言

札幌市で実施している生後6カ月の乳児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングは、1981年4月の開始以来、1991年4月で10年が経過し、1991年8月までに約15万8千人の検査を行い、30例の患児を発見した。

しかしこの間、発見例とは別に、スクリーニングで陰性となった群からの発病例(陰性例)が8例、スクリーニングを受検せずに発病した例(未受検例)4例が確認されており、陰性例の5例および、未受検例の2例が死亡している。同様な発病例は他の治療施設等からも多数報告があり、患児の多くは2~3歳前後に発病し、進行例で予後不良であることから、これら患児の早期発見・治療が問題となり、1歳以降の再スクリーニングの必要性が指摘されてきている。

そこで今回、これら1歳以降に発病する神経芽細胞腫の早期発見を目的として、1991年4月から、生後14カ月(1歳2カ月)の幼児を対象にしたパイロットスクリーニングを開始したので、その概要とこれまでのスクリーニング結果を報告する。

2. 方 法

2-1 対 象

札幌市在住の生後14カ月の幼児全員としたが、この対象月齢についてはこれまでの陰性例の年齢及び患児の尿中VMA, HVA値から、生後16カ月までに検査を完了できる年齢として、生後14カ月と設定した¹⁾。

2-2 検査セットの配布

当所で保有している「小児がん検査対象者ファイル」をもとに、生後14カ月になる直前に衛生研究所から全員に郵送し、直ちに検査を受けてもらうこととした。

2-3 採尿方法

生後6カ月児のスクリーニングと同様に、脱脂綿にしみこませた尿を採尿ろ紙(東洋ろ紙No.327, 100 \times 60mm)に滴下し乾燥させる方法とした。

2-4 検査方法

既報²⁾に従い、生後6カ月児のスクリーニングと同様に行い、HPLCにより、尿中VMA, HVAを定量した。すなわち、尿ろ紙6mmディスク3枚を用い、0.1M NaH₂PO₄ (pH4.5) 1.0mlでVMA, HVAを溶出後、HPLCで定量し、クレアチニン補正値として表した。

3. 結果及び考察

3-1 6カ月児のスクリーニング結果

生後6カ月児を対象にしたスクリーニングは、1991年8月までに158,115人の検査を行い、30例の患児を発見し治療が行われた。再検査率および精密検査率はそれぞれ平均で0.8%, 0.07%であった。この間、発見例の他に陰性例8例及びスクリーニングを受検せずに発病した未受検例4例が確認されており、陰性例は約2万人に1例、また、未受検例は約1万人に1例の頻度であった(表1)。

3-2 生後14カ月児の尿中VMA, HVAの正常値 同時期にスクリーニングを受検した14カ月児

¹ 札幌市衛生局 ² 札幌医大公衆衛生 ³ 国立札幌病院小児科

表1 乳児を対象にした神経芽細胞腫マスキリーニング

期 間	受 検 者 数 (率)	再 検 査 数 (率)	精 密 検 査 数 (率)	患 児 数		
				発 見 例	陰 性 例	未 受 検 例
1981.4 1991.8	158,115 (81.0%)	1,249 (0.8%)	105 (0.07%)	30 (1/5,271)	8 (1/19,764)	4 (1/9,636)

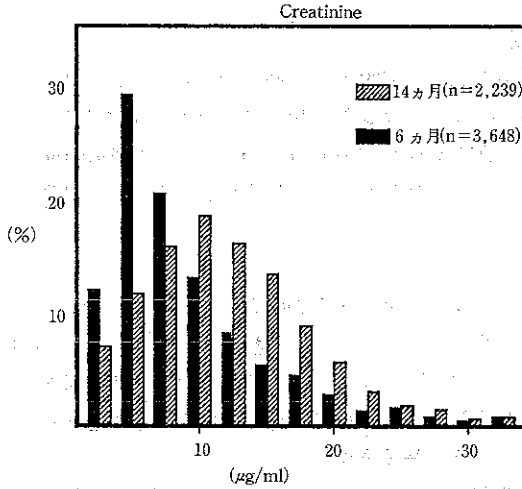


図1 尿中クレアチニン濃度分布

(2,239人)及び6カ月児(3,648人)について、尿中VMA、HVA値を測定し正常値を検討した。

尿ろ紙中クレアチニン濃度分布は、14カ月児の方が6カ月児に比べ、高濃度値にシフトしており、加齢により尿中クレアチニン排泄量が増加していることが確

認された(図1)。また、VMA、HVA濃度分布についても、同様に14カ月児の方が高濃度側にシフトしていた。

尿ろ紙中濃度を比較すると、14カ月児のVMA、HVA濃度の平均は6カ月児に比べ約1.2倍程度高くなっていた。さらに、クレアチニン濃度は14カ月児の方が1.42倍高値を示し、カテコールアミン代謝物の排泄量の増加率よりもクレアチニンの増加率の方が大きいことが明らかとなった(表2)。このため、クレアチニン補正值で表した場合には逆に、14カ月児の方が6

表2 尿中VMA、HVA濃度(mean±SD)の比較

	VMA (ng/ml)	HVA (ng/ml)	クレアチニン (μg/ml)
14カ月 (n=2,239)	79.7±47.8	162.4±93.2	10.96±5.93
6カ月 (n=3,648)	64.8±57.8	128.5±109.7	7.71±5.97
比*	1.23	1.26	1.42

*比=14カ月/6カ月

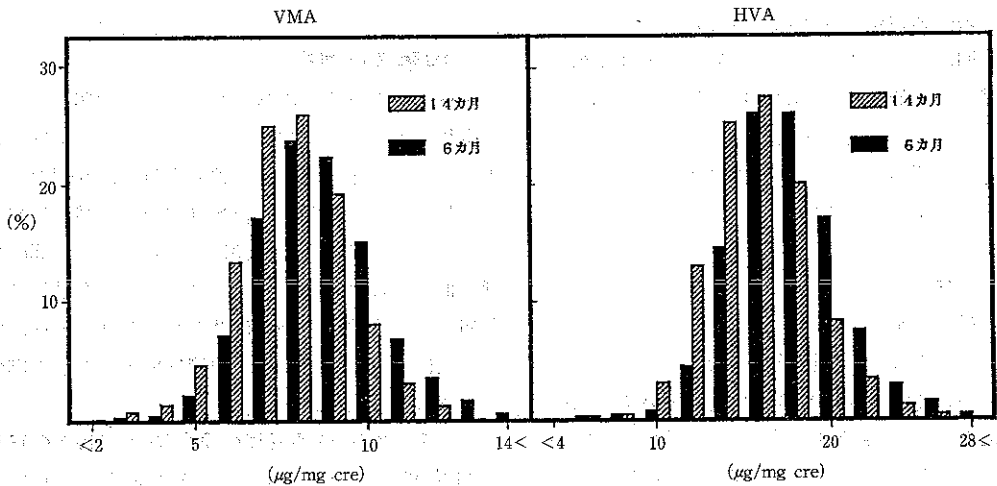


図2 尿中VMA・HVA値分布

表3 尿中VMA・HVA値の比較

対象	VMA ($\mu\text{g}/\text{mg cre}$)		HVA ($\mu\text{g}/\text{mg cre}$)	
	mean \pm SD	カットオフ値	mean \pm SD	カットオフ値
14カ月 (n=2,239)	7.20 \pm 1.54	12	14.83 \pm 2.84	26
6カ月 (n=3,648)	8.11 \pm 1.73	14	16.51 \pm 3.05	28

カ月児に比べ、VMAの平均で1.0 $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ 、HVAで1.5 $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ 低値を示した。したがって、カットオフ値についても低く設定する必要がある、ほぼ平均+3SDに相当するVMA 12 $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ 、HVA 26 $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ とした(表3)。また、尿中VMA、HVA値の分布は14カ月、6カ月児ともにほぼ正規分布を示していた(図2)。

3-3 14カ月児のスクリーニング結果

1991年4月から8月までに、対象者6,897人に検査セットを送付し、4,058人が受検した。受検率は平均で58.8%であったが、最近3カ月間では平均で約64%となり、年間約1万人が受検するものと思われる。このうち25人(0.6%)が再検査となり、2例が精密検査

表4 14カ月児を対象にした神経芽細胞腫マスキリーニング

期間	対象者数	受検者数 (率)	再検査者 (率)	精密検査数 (率)
1991.4 1991.8	6,897	4,058 (58.8%)	25 (0.6%)	2 (0.05%)

となったが、いずれも陰性であった。このうち1例は生後6カ月のスクリーニングでも精査となった児で先天性疾患および高IgE血症の症例であった(表4)。

4. 結 語

札幌市では、1991年4月から生後14カ月の全幼児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングを試行的に開始した。現在までに患児の発見はなく、スクリーニングの有用性を評価するには、最低でも、今後数年間のデータの蓄積が必要であり、さらに、行政的に取り上げるには、発生頻度や発見患児の治療効果、スクリーニングの時期等検討すべき点がある。しかし、現在行っている乳児を対象にしたスクリーニング以降に発病する患児の数は、発見例に比べても決して無視できる数ではなく、さらにそれらが極めて予後不良であることを考えた場合、1歳以降に再度スクリーニングを実施することにより、これまで治療困難であった進行神経芽細胞腫を早期に発見することが可能となり、その予後の改善に大きく寄与できるものと思われ、今後、この時期のパイロットスタディーを広く実施すべきと考える。

5. 文 献

- 1) 花井潤師, 他: 厚生省心身障害研究, 平成2年度研究報告書, 167-9, 1990.
- 2) 花井潤師, 他: 医学のあゆみ, 156(10), 701-2, 1991.

A pilot screening for neuroblastoma aiming at 14-month-old infants.

Junji Hanai, Hiroko Yonemori, Masaru Fukushi, Yoshio Shimizu,
Yuko Kikuchi, Nobuo Takasugi*¹, Motoi Nishi*² and Takeo Takeda*³

ABSTRACT

We started a new pilot screening for neuroblastoma in April 1991. The objects of the screening are all infants who become 14 months old in Sapporo City. Normal levels of urinary VMA and HVA in 14-month-old infants were lower than those in 6-month-old infants. 4,058 of infants were screened through August 1991. The rate of the screening was about 59% on the average. Two infants were positive in the screening and were performed clinical investigations at a hospital. However, both infants were confirmed as negative in the investigations.

*¹ Health and Sanitation Bureau *² Department of Public Health, Sapporo Medical College
*³ Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital