

札幌市における新しい神経芽細胞腫スクリーニングデータ処理システムと 1999年度スクリーニング結果

花井潤師 竹下紀子 桶川なをみ 水嶋好清 佐藤勇次
藤田晃三 西 基¹ 武田武夫² 畑江芳郎³ 内藤春彦⁴

要 旨

近年、神経芽細胞腫スクリーニングでは、検査精度の面から尿中VMA, HVAと同時にクレアチニン(CRE)をHPLCで測定するシステムの有用性が確認されている。今年度、このシステムの導入にあたり、測定項目の濃度からCRE補正値を計算し、結果の判定、検査台帳等のデータ管理および内部精度管理を行う、新しいデータ処理システムを開発した。このシステムの導入により、1検体の測定ごとの判定がパソコン画面上で可能になり、また、種々の内部精度管理パラメータの表示により、より精度の高い検査が可能となった。

また、1999年度には、生後6か月スクリーニングで新たに6例、14か月スクリーニングで1例の患児を発見し、患児の合計はそれぞれ、61例、16例となった。

1. 緒 言

神経芽細胞腫スクリーニングにおいては、高速液体クロマトグラフィーを用いて、尿中 vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA)を測定しているが、近年、VMA, HVA と同時にクレアチニン (CRE) を測定するシステム(以下 CRE 同時測定系 HPLC)が精度の面から極めて有用であることが確認され、全国 70%の検査センターで導入されている¹⁾。当所においても、今年度、このシステムの構築にあたり、測定項目の濃度から CRE 補正値を計算し、結果の判定、検査台帳等のデータ管理および内部精度管理を行うデータ処理システムを開発しスクリーニングに導入した。

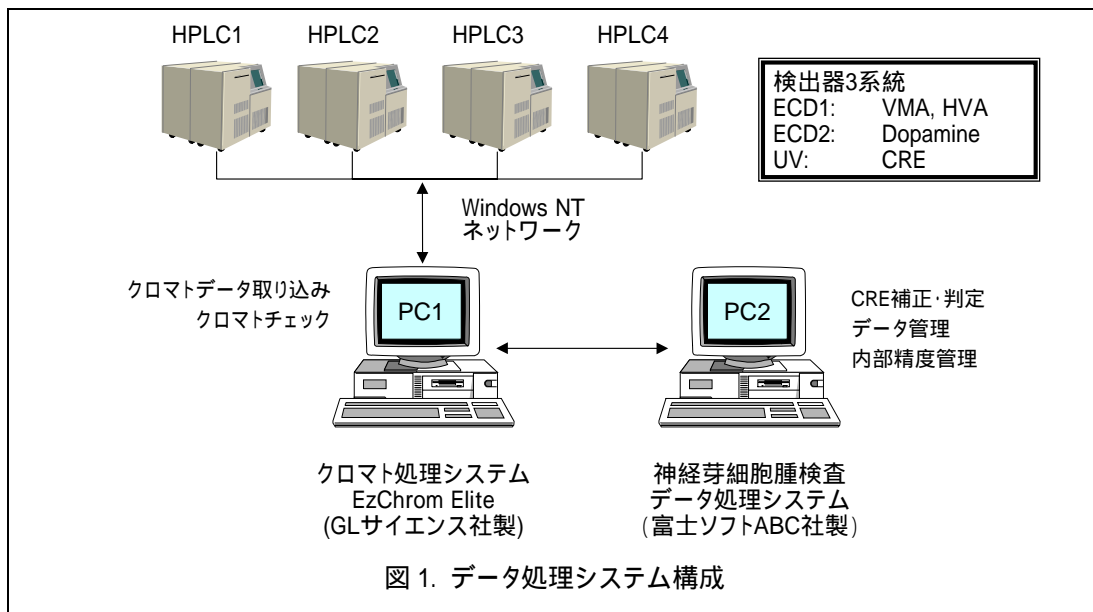
ここでは、新しいデータ処理システムの概要とともに、1999 年度スクリーニングの結果、新たに発見された 6 か月スクリーニングの 6 例、14 か月スクリーニングの 1 例について報告する。

2. 対象および方法

対象は、6か月、14か月スクリーニングともに、札幌市内在住の全乳幼児である。6か月スクリーニングの検査セットは保健センターから、14か月スクリーニングの検査セットは14か月になる直前に衛生研究所から郵送した。検査では既報に従い²⁾、尿中VMA, HVA, Dopamineを測定したが、新たに、紫外部吸収検出器(波長:235 nm)によりCREを同時に測定した。また、EzChrom Elite (GLサイエンス社製)及び神経芽細胞腫検査データ処理システム(富士ソフトABC社製)により、神経芽細胞腫スクリーニング専用のデータ処理システムを構築した³⁾。

カットオフ値は、6か月スクリーニングではVMA 14 µg/mg cre, HVA 26 µg/mg cre、14か月スクリーニングではVMA 13 µg/mg cre, HVA 25 µg/mg creに設定した。

1 札幌医科大学 公衆衛生学教室
2 南郷医院
3 国立札幌病院小児科
4 国立札幌病院外科



3. 結 果

3-1 同時測定系HPLCシステム

(1) 機器構成

HPLC は合計 4 システムで、検出器は各システム、ECD1 (VMA および HVA), ECD2 (dopamine), UV (CRE)測定の計 11 チャンネル(1システムはECDのみ)である。データ取り込み用 PC1 には EzChrom Elite、データ処理用 PC2 には神経芽細胞腫検査データ処理システムをインストールし、WindowsNT Workstation によりネットワーク化した(図 1)。

(2) データ処理システムの機能

環境設定:HPLC の台数、測定項目ごとのカットオフ値、標準液、コントロールの本数、データ保存先を設定する。

初期設定:初回検体数、保留検体数、コントロール数等の登録、シーケンスファイルの作成を行う。

CRE 補正・判定:クロマト処理システムから濃度データが取り込まれ、リアルタイムに各検体の測定ごとの CRE 補正、判定が行われる。

データ表示・印刷:各項目の CRE 補正值、判定、濃度、ピーク高、保持時間の表示と検査台帳の印刷。

クロマトチェック・データ訂正:データ処理システムが

らのクロマトの確認、データの訂正・再判定が可能である。

データ保存・転送:すべてのクロマトデータは 1 日ごとのフォルダとして MO に保存。検査データ、内部精度管理用統計データ、事務処理用成績データをテキストファイルとして出力する。

内部精度管理:X-R 管理図グラフ、内部標準物質のピーク高グラフ、検体・標準液の平均・SD 等の基礎統計量の表示が可能である。

3-2 生後6か月スクリーニング

1999年度には13,621人が受検し、20人が精密検査となったが、そのうち6例(症例56~61)が神経芽細胞腫と診断され、腫瘍摘除手術が行われた。スクリーニング開始からの発見頻度は4,609人に1人となった。(表1, 2)。このうち3例(症例59~61)は尿中VMA, HVA値が2倍程度であったため、再検査をせずに精査となった。また、この3例のdopamine値は精査時に高値を示した。いずれも、病理組織学的検査の結果、神経芽細胞腫と確定診断されたが、腫瘍の臨床病期はいずれもEvans分類では、期の早期例であった。また、検索し得た予後因子はいずれも良好であった(表3)。

3-3 生後14か月スクリーニング

1999年度には11,981人がスクリーニングを受検し、15人が精密検査となった。このうち、1例(症例16)が神経芽細胞腫と診断され、腫瘍摘出手術が施行された。スクリーニング開始からの発見頻度は6,590人に1人となった(表4)。症例16は、6か月スクリーニングは陰性であったが、14か月スクリーニングではカットオフ値をやや越える程度の高値が持続していた(表5)。また、N-myc遺伝子の増幅はなく、予後不良因子は有していなかった(表6)。

4. 考 察

近年、神経芽細胞腫スクリーニングにおいても、他の新生児スクリーニングと同様に、検体の採取・運搬から、検査・測定、精密検査、治療等のすべての過程での精度保証が重要になってきている。その中でも、スクリーニングにおける精度を維持・管理していく上での核となる部分がデータ処理システムである。CRE同時測定系HPLCが標準検査法となってきている現状において、データ処理システムをいかに構築するかが、より効率的で精度の高い検査を行っていく上にきわめて重要である。今回導入したデータ処理システムは、検査データの作成、データ管理、内部精度管理に至る神経芽細胞腫スクリーニングの統合システムであり、今後、CRE同時測定系HPLCにおけるデータ処理システムの標準的な機能になると考えられる。

我が国で実施している生後6か月の神経芽細胞腫スクリーニングの評価に関して、厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」(主任研究者:久繁哲徳 徳島大学教授)が組織され、全国規模の疫学調査が行われてきた。その結果、死亡率を指標にした検討では、スクリーニング受診者

が未受診者に比べ、死亡の相対危険度が0.55となり、その95%信頼区間も1.0を下回り、スクリーニングの効果が統計学的にも確認された。さらに、発生率を指標にした検討においても、1-4歳での進行期神経芽細胞腫(Ⅰ、Ⅱ期)の発生の有意な低下(相対危険:0.399)が確認され、スクリーニングによる早期発見・早期治療の効果が示唆された⁴⁾。

札幌市における神経芽細胞腫スクリーニングについても、生後6か月スクリーニングが1981年度、14か月スクリーニングが1991年度から開始され、それぞれ、20年、10年の期間が経過した。今後、これら2回のスクリーニング結果を基に、最も効率的でより有効性の高いスクリーニング時期を模索していくことになるが、全国規模のスクリーニングであることから、日本小児がん学会や日本マス・スクリーニング学会の動向をふまえて、検討していく必要がある。

5. 文 献

- 1) 神経芽細胞腫スクリーニングデータベース:日本マス・スクリーニング学会誌、10(1)、90-104、2000.
- 2) Hanai J, Takeda T: The addition of dopamine determination of the measurement of acidic catecholamine metabolites in urine screening for neuroblastoma. Screening, 4 (2), 91-100, 1995.
- 3) 花井潤師、市川由加利、福士 勝、他:日本マス・スクリーニング学会誌、9(2)、46、1999.
- 4) 久繁哲徳:神経芽細胞腫スクリーニングの評価、197 - 215、厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)、総括研究報告書、2000.

表1. 生後6か月児のスクリーニング結果

期 間	受検者数	受検率	再検査(率)	精密検査(率)	患者数	発見頻度
1981.4-1999.3	267,505	83.1%	1,591 (0.6%)	191 (0.07%)	55	1: 4,864
1999.4-2000.3	13,621	85.0%	84 (0.6%)	20 (0.15%)	6	1: 2,270
合 計	281,126	83.3%	1,675 (0.6%)	211 (0.08%)	61	1: 4,609

表2. 生後6か月スクリーニング発見症例の検査結果

症例	受検時 月齢	初回検査			再検査			精密検査		
		VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA
56. 女	9	16.8	46.9	0.63	24.6	62.9	1.7	21.4	61.3	2.42
57. 男	6	21.6	28.6	2.13	25.3	27.9	0.6	32.6	32.4	1.76
58. 男	6	30.2	50.8	0.00	31.0	50.4	-	28.9	49.6	1.93
59. 男	6	22.8	56.2	3.25	検査せず ^a			34.6	73.9	4.89
60. 男	6	37.8	62.0	0.29	検査せず ^a			42.2	69.6	3.17
61. 男	6	50.6	55.5	0.36	検査せず ^a			51.4	62.5	3.25

(VMA, HVA, DA: µg/mg cre)

表3. 生後6か月スクリーニング発見症例の腫瘍の性状

症例	手術時 月齢	N-myc 増幅	Trk A 発現	嶋田 分類	腫瘍 重量	原発 部位	組織型*	病期**
56. 女	11	1倍	中等度	Favorable	17.8g	後腹膜	NB	
57. 男	8	1倍	検査せず	Favorable	23.0g	胸部	NB	
58. 男	7	1倍	検査せず	Favorable	17.0g	後腹膜	NB	
59. 男	8	1倍	検査せず	Favorable	25.0g	後腹膜	NB	
60. 男	7	1倍	検査せず	Favorable	15.5g	後腹膜	NB	
61. 男	8	1倍	中等度	Favorable	32.0g	右副腎	NB	

*NB: neuroblastoma、**Evans分類

表4. 生後14か月児のスクリーニング結果

期 間	受検者数	受検率	再検査(率)	精密検査(率)	患者数	発見頻度
1991.4-1999.3	93,466	71.8%	380 (0.4%)	59 (0.06%)	15	1: 6,231
1999.4-2000.3	11,981	75.9%	87 (0.7%)	15 (0.13%)	1	1: 11,981
合 計	105,447	72.2%	467 (0.4%)	74 (0.07%)	16	1: 6,590

表5. 生後14か月スクリーニング発見症例の検査結果

症例	受検時 月齢	初回検査			再検査			精密検査			6か月スクリーニング	
		VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA	DA	VMA	HVA
16. 女	14	22.1	23.7	0.75	21.0	22.2	0.56	24.5	30.8	2.24	11.0	22.0

(VMA, HVA, DA: µg/mg cre)

表6. 生後14か月スクリーニング発見症例の腫瘍の性状

症例	手術時 月齢	N-myc 増幅	Trk A 発現	嶋田 分類	腫瘍 重量	原発 部位	組織型*	病期**
16. 女	15	1倍	高発現	Favorable	28.0 g	右副腎	NB	

*NB: neuroblastoma、**Evans分類

A New Data Processing system for Neuroblastoma Screening and Screening Results in Sapporo in 1999

Junji Hanai, Noriko Takeshita, Nawomi Okegawa, Yoshikiyo Mizushima, Yuji Sato, Kozo Fujita, Motoi Nishi¹, Takeo Takeda², Yoshio Hatae³ and Haruhiko Naito⁴

Neuroblastoma screening has been performed in Sapporo City, targeting different two age groups, at age six months (6-MS) since April 1981 and at age 14 months (14-MS) since April 1991.

A new data processing system for neuroblastoma screening using HPLC was established. Some functions of the system were as follows; 1) to calculate VMA and HVA values as creatinine index and to evaluate the result after HPLC analysis of each sample, 2) to store HPLC data in a MO disk daily and results as a text file, and 3) to display an X-R control chart and sequential plots of peak height of internal standard substance. The system enables us to ensure the data processing and managing of the screening results, accurately and precisely. Moreover, we can perform the screening more efficiently.

Of 13,621 infants screened in 6-MS, 6 cases with neuroblastoma were detected in 1999. One case out of 11,981 infants screened in 14-MS was also detected in this year. No case had poor prognostic factors, such as N-myc amplification, unfavorable histology in the Shimada's classification.

Detection rate has been calculated as one in 4,609 infants screened in 6-MS and one in 6,590 infants screened in 14-MS since our screening programs were started.

1 Department of Public Health, Sapporo Medical University

2 Nango Hospital

3 Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital

4 Department of Surgery, Sapporo National Hospital