

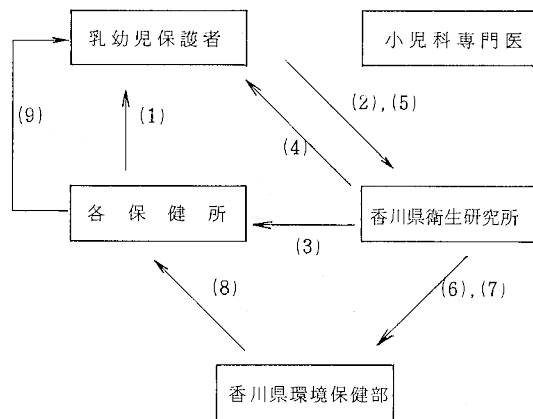
# 神経芽細胞腫の乳児マス・スクリーニング 実施状況について

好井 信子・久保由美子・白石名伊子

## I 緒 言

神経芽細胞腫(以下NB)は、外科的治療の対象となる小児期の悪性固形腫瘍の中で最も多く、予後不良の腫瘍であるが、1歳未満の生存率・治癒率は、1歳以上の小児に比べ、著しく高い。したがって、1歳未満の時期に、NBを発見することにより、治癒することが出来る疾病であることから、マス・スクリーニングの成果が期待されている。

NBの大部分が、カテコールアミン産生を有し、<sup>1)2)</sup>尿中に、その代謝産物であるバニールマンデル酸(以下VMA)、ホモバニリン酸(以下HVA)などを多量に排泄するので、これらを測定することにより、NBマス・スクリーニングが可能となり、生後6ヶ月前後の乳幼児を対象に、全国的に実施されるようになった。



- (1) 検査セット送付
- (2) 検査申し込み
- (3) 検査結果の通知
- (4) 再検査用セットの送付
- (5) 再検査尿送付
- (6) 精密検査の連絡
- (7) 精密検査の報告
- (8) 受診指導の指示
- (9) 受診指導

図1 神経芽細胞腫マス・スクリーニングシステム

本県においては、昭和61年10月から要綱に定めたシステム(図1)によりマス・スクリーニングを開始した。

スクリーニングは、VMAの定性とともに、疑わしいものについては、再検査及び精密検査依頼のため、高速液体クロマトグラフィ(以下HPLC)で定量し判定する方法で実施している。

NBスクリーニング方法及びその結果について報告する。

## II 方 法

### 1. 採 尿

幼児より採取した尿を、ろ紙(東洋ろ紙No.2 14×7cm)に直径3cmに2個、スポットしたものを検体とした。

### 2. ろ紙尿の前処理

HPLCの試料とするため、以下の操作によりろ紙尿の前処理を行った(図2)。

- 1)  $\phi$  3 cm円の乾燥スポットろ紙を試験管に採取
- 2) 0.5 N-NaOHでアルカリ溶出
- 3) 溶出液の一部0.1mlをクレアニン測定用に小試験管に分取後、残りの液に10% HClを入れpH 1~2とする。

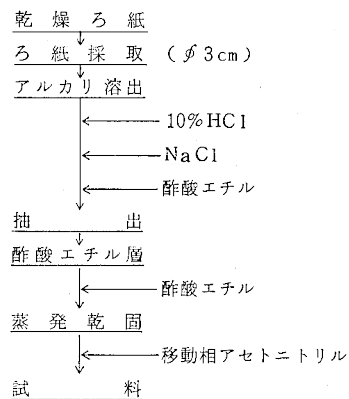


図2 VMA・HVAろ紙尿の前処理

- 4) NaClで飽和後、酢酸エテルを入れ、抽出する。
- 5) 静置後、抽出液を、サンプルチューブにとり、蒸発乾固し、その残渣に、リン酸緩衝液を加えて溶解し試料とする。

### 3. VMAの定性

尿をスポットした、 $\phi$  3 cmろ紙尿の他の一方の、ろ紙尿に、ジアゾ化パラニトロアニリン試薬<sup>3)4)</sup>で発色させ、判定。そのうち疑わしい20~30%につきHPLCによる測定を行なった。

### 4. クレアチニンの定量

溶出液の一部 0.1 ml を小試験管に分取し、以下Jaffeの反応を利用したFolin-Wu法<sup>5)6)</sup>により濃度を測定した。

### 5. HPLCによるCA代謝産物の定量

CA代謝産物は、蛍光検出法で行なった。

HPLC測定条件を図3に示す。

カラム：ゾルボックスODS  
 移動相：0.05Mリン酸緩衝液  
           5%アセトニトリル  
 カラム温度：40℃  
 圧力：110kg/cm<sup>2</sup>  
 流量：1.0 ml/min  
 測定波長：Ex 285 nm Em 320 nm  
 チャート速度：3.0mm/min  
 注入量：30  $\mu$ l

図3 HPLC条件

この条件で、約15分間で、VMA・HVAの定量が行なうことができた。

HPLCによる測定結果がVMA 20  $\mu$ g/mgクレアチニン、HVA 25  $\mu$ g/mgクレアチニンを越えるものについて再採尿による再検査を行なうこととした。また病院への精密検査依頼は、再検査の結果、なお上記Cut-off値を越える者について実施することとした。

## III 結果及び考察

昭和61年10月から昭和63年3月までのスクリーニングの結果を表1に示す<sup>2)3)</sup>。

VMAの定性よりHPLCによる測定実施数は、昭和61年度が、被検者数3,871名中712例18.4%であったが、昭和62年度は被検者数8,040名中2,299例28.6%と高い。これは、6~10月の夏期において、乳幼児の食べ物による影響、発汗による尿濃縮による影響等でVMAが疑陽性を示したと考えられる。

またHPLCによる測定実施数3,011例中再尿により再検査を依頼した数は732例、24%であり、さらに精密検査となったものは1例0.03%であった。従って被検者総数11,911名に対して再検率6.1%、精検率を0.01%と著しく低くできたのは、HPLCによる測定を実施しているためといえる。なお、精密検査となった1例は、神経芽細胞腫と確定診断され、以下その症例を報告する。

(症例) 昭和62年5月生まれ、男児 (No.9441)

表1 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果

検査期間	検査実人員数	保 健 所								HPLCによる測定実施数(%)	再 検 依頼数 (%)	再検数 (回収率)	患者数
		大内	土庄	高松	坂出	丸亀	琴平	観音寺					
S 61.10月~ 62.3月	3,871	289	138	1,799	381	373	374	517	712 (18.4)	222 (5.7)	197 (88.8)	0	
S 62.4月~ 63.3月	8,040	697	289	3,651	759	764	726	1,154	2,299 (28.6)	510 (6.3)	453 (88.8)	1	
	11,911	986	427	5,450	1,140	1,137	1,100	1,671	3,011 (25.0)	732 (6.1)	650 (88.8)	1	

表2 生後7ヶ月・及び以降の検体数、再検数

検査期間	検査実人員数	検査実人員数	保 健 所							
			大内	土庄	高松	坂出	丸亀	琴平	観音寺	
S 61.10月	生後7ヶ月検査実人員数	3,354	244	123	1,563	348	325	310	441	
	再 検 数 (%)	186 (5.5)	8 (3.3)	6 (4.9)	92 (5.9)	21 (6.0)	16 (4.9)	20 (6.5)	23 (5.2)	
S 62.3月	生後7ヶ月以降検査実人員数	517	45	15	236	33	48	64	76	
	再 検 数 (%)	36 (7.0)	1 (2.2)	1 (6.7)	22 (9.3)	4 (12.1)	1 (2.1)	3 (4.7)	4 (5.3)	
S 62.4月	生後7ヶ月検査実人員数	6,789	600	252	3,102	637	650	588	960	
	再 検 数 (%)	410 (6.0)	28 (4.7)	18 (7.1)	218 (7.0)	28 (4.4)	32 (4.9)	37 (6.3)	49 (5.1)	
S 63.3月	生後7ヶ月以降検査実人員数	1,251	97	37	549	122	114	138	194	
	再 検 数 (%)	100 (8.0)	9 (9.7)	3 (8.1)	49 (8.9)	10 (8.2)	9 (7.9)	11 (8.0)	9 (4.6)	

表3 患児のスクリーニング検査成績

検査年月日	一次検査 (スポットテスト)	二次検査 VMA	二次検査 HVA
S 62.12. 7	陽 (+) 性	27.0	13.2
S 62.12.17	陽 (++) 性	28.7	44.4
12.18	陰 (-) 性	5.6	16.2
12.19	陽 (++) 性	20.9	28.6
S 63. 1. 1	陽 (±) 性	6.6	10.5
2	陰 (-) 性	11.3	13.8
3	陽 (++) 性	21.3	20.2

初回 昭和62年12月7日採尿。12月14日測定。

再検 昭和62年12月17～19日採尿。12月25日測定。

再検 昭和63年1月1～3日採尿。1月5日測定。

VMA HVAがCut・off値を越えたため、専門医に連絡、直ちに、香川医大附属病院に入院し精密検査を受ける。右副腎に腫瘍が認められ、神経芽細胞腫と診断され1月19日腫瘍摘出術後は化学療法、放射線療法を行なう。その結果、術前、VMA 20.4mg/day, HVA 14.3mg/dayから、術後は、VMA 0.9mg/day, HVA 1.3mg/dayと正常範囲内へと減少、術後経過も極めて良好である。

## IV 総 論

神経芽細胞腫のマス・スクリーニングは小児悪性腫瘍の早期診断のため、その測定法は、発見もれの少ない方法でなければならない。VMAの定性検査に加え、その結果、疑がわしいものについては、HPLCにより測定するという方法で実施している。この方法により、家族に心配を与える再検査及び精密検査の数を著しく少なくするとともに、神経芽細胞腫患児の第1例目を発見し、早期治療を行なうことができた。

## 文 献

- 1) Sndler, M. & Ruthven: Lancet, II: 114 (1959)
- 2) Gitlow, S. E. et al: Cancer, 25: 1377, (1970)
- 3) 佐藤辰男, 吉永馨, 石田望: 最新医学, 16, 371, (1961)
- 4) 沢田淳: 現代小児科学大学大系, 年刊追補168, (1974), 中山書店
- 5) Bosnes & Taussky: J. Biol. Chem, 158, 581(1945)
- 6) 金井泉, 金井正光: 臨床検査法提要 第28版, VII-39 (1978)