

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 (第5報)

好井 信子・牛野 照子・平松 智佳

I 緒 言

神経芽細胞腫(以下NB)は、小児悪性固形腫瘍の中で発症頻度は高く、予後も悪いが、1才未満児の治癒率は高く良好であるので、早期発見し早期治療することが重要である。

カテコールアミンの代謝産物である尿中バニールマンデル酸(以下VMA)、ホモバニリン酸(以下HVA)を、腫瘍マーカーとしてNBマス・スクリーニングが行なわれているが乳児期のスクリーニングの実施は意義が大きく成果を上げてきている。当県では昭和61年10月から「香川県先天性代謝異常実施要綱」¹⁾に基づき実施している。

平成4年3月までの実施状況は報告した^{7)~10)}ので平成4年4月から平成5年3月までの実施状況を報告する。

II 方 法

1 尿の前処理

HPLCの試料とするため、尿200 μ をリン酸塩緩衝液(pH7.4)(以下PBS)で希釈(以下希釈尿)。

2 VMAの定性

尿100 μ をNo.2ろ紙にスポットし、ジアゾ化パラニトロアニリン試薬で発色させ判定。

3 クレアチニンの定量

希釈尿50 μ をマイクロプレートに分取し、以下、Jaffe反応⁶⁾を利用したFolin-Wu法により、濃度を判定。

4 HPLCによるCA代謝物の定量

測定は、電気検出器で行った。

HPLC測定条件を図1、図2に示す。

この条件で約25分間で、VMA・HVAの定量を行うことができた。

HPLCによる測定結果、VMA18 μ g/mgクレアチニン、HVA25 μ g/mgクレアチニンを越えるもの、あるいは、高値3~5%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cut-off値を越えるものについて実施することとした。

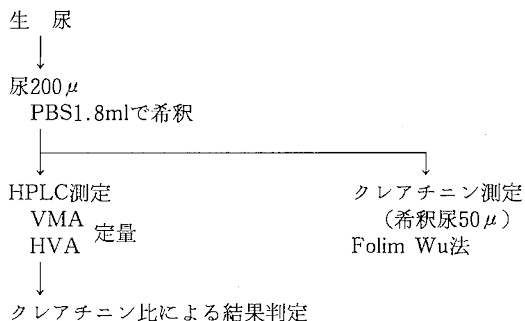


図1 HPLCによる測定

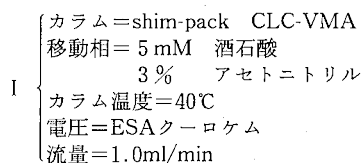


図2 ECD測定条件

III 結果及び考察

平成4年4月から平成5年3月までのスクリーニングの結果を表1に示す。

再検査依頼数のうち検体不備は32.7%もしめ、これら全てクレアチニン低値である。これは疑陽性のみのがし高再検査の原因となるため、前年度に引き続き検討している。

また、要精検児1名をスクリーニングで発見した。

また、スクリーニング前(5ヶ月児)に発症した2児を経験した。

表1 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検体数・再検数

			平成4年									平成5年			計
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査 実 人員 数	大内	7ヶ月	35	35	46	43	24	49	29	49	45	53	38	56	502
		7ヶ月以降	7	13	14	11	13	6	8	9	8	15	6	14	124
	土庄	7ヶ月	17	21	18	13	17	19	10	18	11	21	18	7	190
		7ヶ月以降	5	8	7	3	3	8	2	1	4	7	1	3	52
	高松	7ヶ月	227	248	242	225	232	224	234	183	222	212	215	280	2,744
		7ヶ月以降	62	59	59	52	59	67	60	35	46	64	57	74	694
	坂出	7ヶ月	55	42	56	46	64	59	58	70	59	43	74	70	696
		7ヶ月以降	13	20	14	12	14	18	18	12	12	18	16	18	185
	丸亀	7ヶ月	60	47	55	45	66	44	54	46	61	36	49	56	619
		7ヶ月以降	16	11	15	9	19	20	15	10	15	15	10	19	159
琴平	7ヶ月	50	49	37	45	49	33	42	41	40	46	44	55	531	
	7ヶ月以降	13	9	13	8	13	13	15	7	6	17	14	16	144	
観音寺	7ヶ月	59	88	70	80	75	57	73	63	81	61	96	99	902	
	7ヶ月以降	18	14	22	11	13	15	17	12	14	18	19	22	195	
計		503	530	524	497	527	485	500	470	519	472	524	623	6,174	
		134	134	144	106	134	147	135	86	105	154	123	166	1,568	
再検依頼数			24	29	31	50	70	33	41	76	34	38	43	39	508
再検数 (%)			46	25	28	35	40	65	46	39	63	37	25	55	504
			(192)	(86)	(90)	(70)	(57)	(197)	(112)	(50)	(185)	(97)	(51)	(141)	(99)
検体不備数			13	15	7	14	17	13	21	36	3	6	9	12	166
疑陽性数			11	14	24	36	53	20	20	40	31	32	34	27	342

陽性 1件 (高松)

1才6ヶ月児対象 (坂出保健所)

			平成4年									平成5年			計
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査 実 人員 数	坂出	1才6ヶ月	17	20	28	27	22	32	22	18	17	31	30	30	294
		国分寺	0	0	0	1	6	21	9	0	15	4	15	10	81
	飯山	1才6ヶ月	0	0	8	2	3	12	10	6	8	5	9	7	70
		宇多津	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	計		17	20	36	31	31	65	41	24	40	40	54	49	448
再検依頼数					1		3	2		2	3		6	3	20
再検数 (%)					0		0	1	1	0	3	3	0	7	15
															(75)
検体不備数					0		1	0		0	0		0	0	1
疑陽性数					1*		2	2		2	3		6	3	19

※ 陽性 1件 (坂出市)

NBスクリーニングの時期及び尿中VMA・HVAのHPLC法及びELISA法による測定を検討を行なったので併せて報告する。

現在NBのマス・スクリーニングは、予後良好な1才未満の時期に発見すれば治療するという観点から6ヶ月児を対象に行なっているがさらに効果的NBマス・スクリーニングを実施するため検討が行なわれている。

今回我々は1才6ヶ月児を対象に1地区においてHPLC法とELISA法を用いて検討したので報告をする。

- (1) 対象 香川県下中讃地区の1才6ヶ月児 500件
- (2) 結果

HPLC法とELISA法の同時測定を行った結果、良好な相関が認められた。

HPLC法によるVMA・HVA高値検体は、ELISA法においても同様高値を示した。

検体処理時間についても、良好であった。

1才6ヶ月児はすでに離乳食であること等他の諸条件より再チェック検体が6ヶ月児に比べ2.03%多い。それはHPLC法においても同様である。また、HPLC法に比較して約0.8%ELISA法が高値を示す検体があるが見逃がしてはならないのでマス・スクリーニングに有用と考えられる。

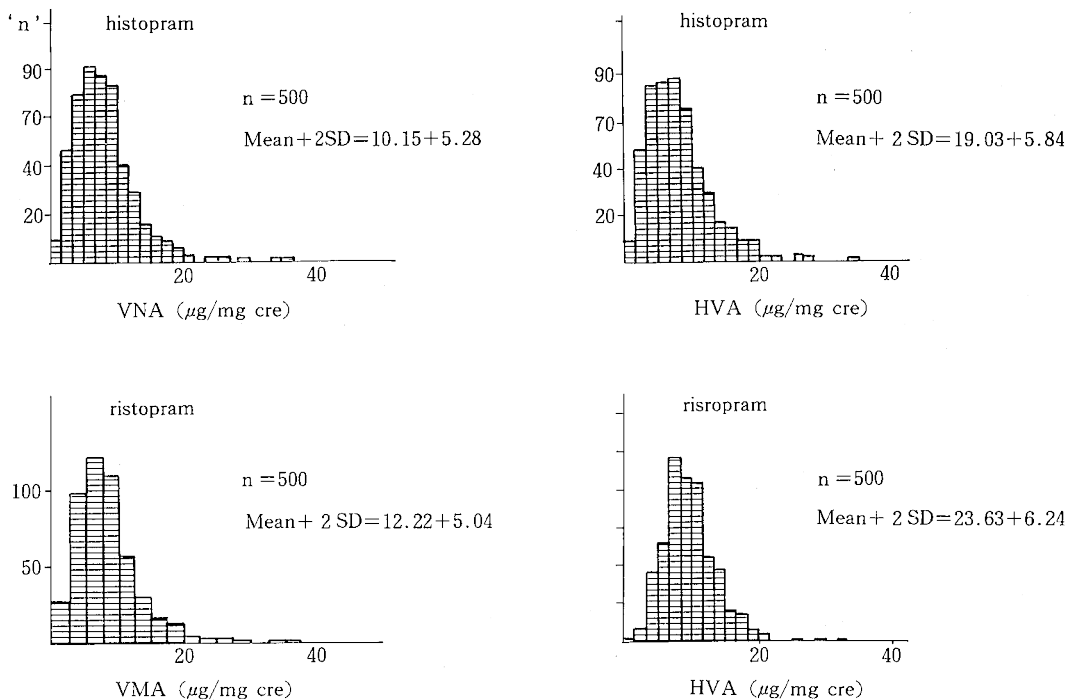


図3 VMA・HVAのHPLC・ELISA測定のコストグラム

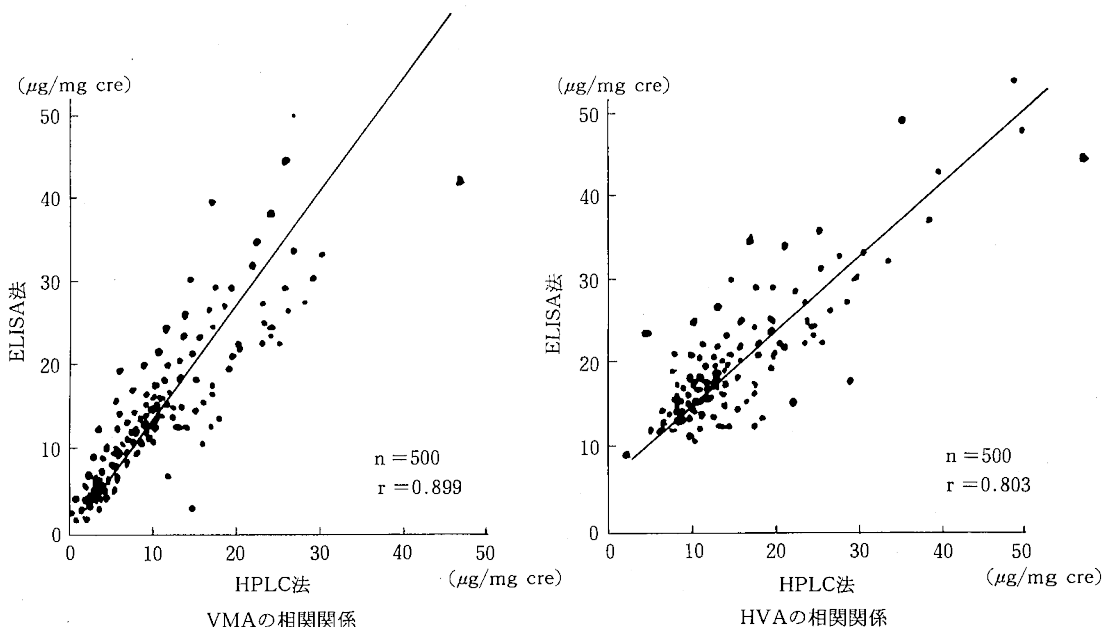


図4 1.6才児のVMA・HVA測定間の相関

2. NB患児のVMA・HVAの平成4年度の変動

6ヶ月児のNBマス・スクリーニングにより発見例のほとんどが、病期がⅠ・Ⅱ期のものであり早期治療の重要性が改めて認識されている。

しかし、それ以後発見された児については病期も進んでおり予後が悪いといわれている。前年度においてスクリーニング後に発見された2児については死亡した。

NB患児のVMA・HVA値を追って測定した。

表2 1.6才児のVMA・HVAのHPLC ELISA値

N	500	500	500	500
MEAM	10.15	19.03	12.22	23.63
SD	2.64	2.92	2.52	3.12
MAX	47.07	63.62	45.5	58.46
MIN	1.22	2.92	0.51	4.28
	VMA HVA		VMA HVA	
	HPLC		ELISA	

表3 神経芽細胞腫マス・スクリーニング再チェック数・再検数

年令	件数	測定方法	再チェック数	再検数
6ヵ月児	2,189	HPLC	125 (5.7%)	108 (4.9%)
		ELISA	192 (8.7%)	117 (5.3%)
1才6ヵ月児	500	HPLC	34 (6.8%)	11 (2.2%)
		ELISA	54 (10.8%)	15 (3.0%)

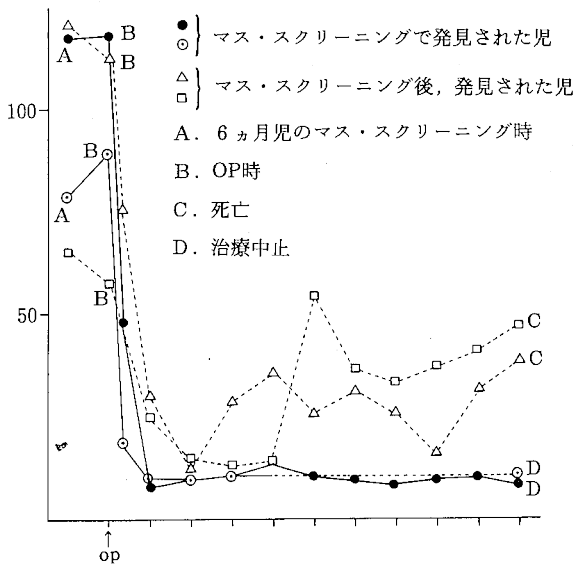


図5 VMA値の変動

IV 結論

HPLCによるNBマス・スクリーニングを本年は7742件について実施した。再検査依頼については、100%の回収率である。また1名の患児を発見することができた。

今年度は、実施率80%で、これは県市町の保護者への働きかけによるものである。しかし100%となるよう今後も努力していかなければならない。

マス・スクリーニングで陰性と判断され、その後発症した例があり、検査時期、それに伴う検査方法などについて今後も検討を続けていかなければならない。

稿を終えるにあたり、ご指導下さいました香川小児病院長岩井朝幸先生、札幌市衛生研究所花井潤師先生、ヤマ

神経芽細胞腫と診断された幼児のVMA, HVA測定値の手術後の変動

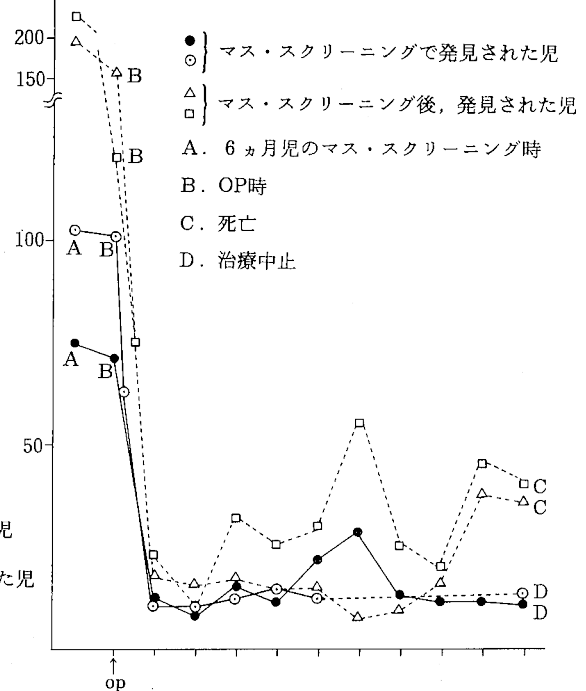


図6 HVA値の変動

サ醬油(株)黒田真実先生、佐藤 靖先生に感謝します。

また、検討のため試薬を提供下さいました(株)ヤマサ醬油に御礼申し上げます。

文献

- 1) Sundlew, M & Ruthver : Lancet, II : 114 (1959)
- 2) Githow, S. E. et : Cancer, 25, 1977 (1970)
- 3) 佐藤展男, 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, 中山書店 (1971)
- 5) Bosnes & Taussky : J. Biol. Chem, 158, 158 (1945)
- 6) 金井 泉, 金井正光 : 臨床検査法提要 第28版, VII-39 (1978)
- 7) 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 香川県衛生研究所報, 16, 67~69, (1987)
- 8) 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 香川県衛生研究所報, 17, 95~97 (1988)
- 9) 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 香川県衛生研究所報, 18, 91~94, (1990)
- 10) 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 香川県衛生研究所報, 19, 72~75 (1991)
- 11) 香川県環境保健部 : 香川県先天性代謝異常検査実施要綱。