

# 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2報)

好井 信子・久保由美子・白石名伊子

## I 諸 言

神経芽細胞腫(以下NB)は小児期に発生する固形腫瘍の1つで、1歳未満に発見されれば、その予後は極めて良好であること。またNBは、カテコールアミン(以下CA)産生能<sup>1)2)</sup>を有し、尿中にCAの終末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)の排泄増加がみられることから生化的診断が可能なこと、また、発生頻度と予後の関係からスクリーニングが可能なこと、生後6ヶ月前後の乳幼児を対象にNBのマス・スクリーニングを全国的に実施している。

本県でも昭和61年10月からスクリーニングを香川県先天性代謝異常実施要綱<sup>3)</sup>に基づき実施していたが、そのスクリーニング法の1次検査はVMA定性法で、VMA排泄増加のない例が見逃される危険性もあることから、VMAと同時にHVAを測定することとし昭和63年4月から、より精度の高い高速液体クロマトグラフィ(以下HPLC)をとり入れ実施している。

昭和63年3月までの実施状況は、報告した<sup>7)</sup>ので昭和63年4月から平成2年3月までのNBスクリーニング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50 $\mu$ を3mM酒石酸1.0mlで希釈(以下希釈尿)

### 2. VMAの定性

尿100 $\mu$ 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<sup>3)4)</sup>発色させ判定

### 3. クレアチニンの定量

希釈尿50 $\mu$ をマイクロプレートに分取し、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

### 4. HPLCによるCA代謝産物の定量

測定は電気検出器で行なった。

HPLC測定条件を図1、図2に示す。

この条件で約20分間で、VMA・HVAの定量を行なう

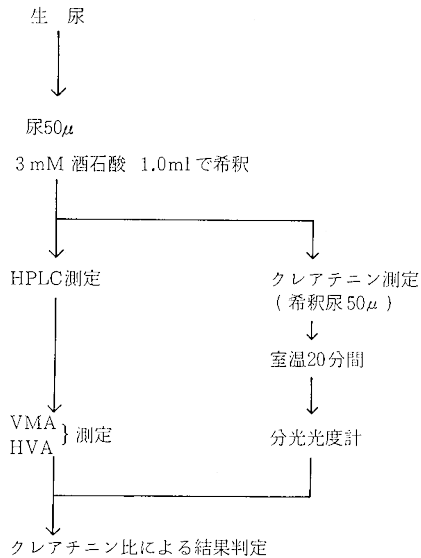


図1 HPLCによる測定

カラム: shim-pack CLC-VMA

移動相: 3mM 酒石酸  
3% アセトニトリル

カラム温度: 40°C

電 圧: 0.80V 電気化学検出器設定加電圧

流 量: 1.0 ml/min

図2 ECD測定条件

ことができた。

HPLCによる測定結果20 $\mu$ g/mgクレアチニン、HVA25 $\mu$ g/mgクレアチニンを越えるもの、あるいは、2.5SD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。

## III 結果及び考察

昭和63年4月から平成2年3月までのスクリーニングの結果を表1、表2に示す。

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(%)	依頼数(%)	再検査再検(回収率)	患者数
		大内	土庄	高松	坂出	丸亀	琴平	観音寺				
S63. 4月～ H1. 3月	7816	677	305	3518	840	757	714	1005	6,171 (79.0)	617 (7.9)	605 (98.1)	1※
H1. 4月～ H2. 3月	7756	645	283	3473	793	791	729	1043	7,502 (96.7)	427 (5.5)	406 (95.1)	0
	15,572	1322	588	6990	1633	1548	1433	2048	13,673 (87.8)	1044 (6.7)	991 (94.9)	1

※2検査要精検

表2 生後7ヶ月・及び以降の検体数、再検査数

検査期間	検査実人員数	保 健 所								
		大内	土庄	高松	坂出	丸亀	琴平	観音寺		
S63. 4月	生後7ヶ月検査実人員数	6046	530	240	2695	674	589	543	775	
	再検査数(%)	530 (8.8)	52 (9.8)	18 (7.5)	246 (9.1)	60 (8.9)	56 (9.5)	48 (8.8)	50 (6.5)	
H1. 3月	生後7ヶ月検査実人員数	1770	147	65	823	116	168	171	230	
	再検査数(%)	87 (4.9)	6 (4.1)	2 (3.1)	45 (5.5)	7 (4.2)	5 (3.0)	10 (5.8)	12 (5.2)	
H1. 4月	生後7ヶ月検査実人員数	6391	560	241	2799	681	658	599	853	
	再検査数(%)	339 (5.3)	18 (3.2)	7 (2.9)	180 (6.4)	29 (4.3)	24 (3.6)	35 (5.8)	46 (5.4)	
H2. 3月	生後7ヶ月検査実人員数	1365	84	42	672	112	133	132	190	
	再検査数(%)	88 (6.4)	6 (7.1)	4 (9.5)	44 (6.5)	9 (8.0)	10 (7.5)	3 (2.3)	12 (6.3)	

HPLCによる測定実施数は、昭和63年度が被検査者数7816名中6171例79.0%であったが、平成元年度は、被検査者数7756名中7502例96.7%と高い。これは、昭和63年6月から全件1次スクリーニングからHPLCによる測定法に切り換えたこと、また、それに伴ない平成元年度から郵送検体をNo.2のろ紙尿から生尿に換えたためである。

生尿に切り換えたため不備検体等が少なくなり、再検査依頼数が、昭和63年度617例(7.9%)平成元年度427例(5.5%)と低くなった。1次スクリーニングからHPLCを導入することで、3名の要精密検査児を発見することができ、なお、精密検査となった3名の内1例は、神経芽細胞腫と確認診断された。以下それらの症例

を報告する。

(症例1) 昭和63年2月生 女児(No.)

初回 昭和63年9月5日採尿。9月10日測定。

再検 昭和63年9月16～18日採尿。9月19日測定。

再検 昭和63年9月23日採尿。9月23日測定。

術後 昭和63年9月26日採尿。9月26日測定。

初回で、VMA・HVA高値のため、3日分再検査する(16～18日)。再検査結果高値のため連絡。9月21日高松赤十字病院に入院し精密検査を受ける。骨盤腔内に腫瘤が認められ、神経芽細胞腫と診断され、9月23日腫瘤摘出。術後は、化学療法を行なう(Stage II) VMA・HVAは9月26日、正常となる。その後1年4ヶ月の現在、再発もせず、経過良好である。

表3 (症例1)のスクリーニング検査成績

採尿年月日	spotテスト	VMA	HVA
S63. 9. 5	(+++)	75.1	31.2
9. 16	(+)	35.6	33.6
9. 17	(+)	52.8	45.1
9. 18	(+++)	41.2	45.3
23	(++)	35.8	40.3
26	(-)	2.4	3.1

主訴 神経芽細胞腫マス・スクリーニング陽性  
 現病歴 マス・スクリーニング陽性、再検にて陽性  
 9月21日精査のため高松赤十字病院入院  
 38週にて出生、生下時体重2906g  
 入院時身長68.2cm、体重7400g共に標準  
 黄疸(-)、心音、呼吸音共に正常  
 腹部は軽度膨満  
 恥骨結合部に腫瘤を触知  
 手術 9月23日  
 骨盤腔内に腫瘤  
 その他への浸潤なし  
 Stage II

(症例2) 昭和63年3月生 男児 (No.16424)  
 初回 昭和63年10月30日採尿。11月6日測定。  
 再検 昭和63年11月9日採尿。11月15日測定。  
 再検 昭和63年11月29日採尿。11月30日測定。

VMA・HVA値がCut-off値を越えたため保護者に連絡。他の疾患のため通院病院である香川県立中央病院に受診。VMA・HVA測定はCut-off値を越えるが、腫瘤認められず。先天性心臓疾患のため手術不可能、経過観察となる。1度、昭和63年12月12日にVMA・HVA(+)となるが、以後VMA・HVA値正常。心臓疾患児のVMA・HVA高値例が当所も合わせて全国で数例見つかっている。これらの原因については、今後の問題と考えられる。

表4 (症例2)のスクリーニング検査成績

採尿年月日	spotテスト	VMA	HVA
S63. 10. 30	(+)	19.5	20.1
11. 9	(+)	21.3	21.6
11. 29	(+)	20.2	21.4

生後1ヶ月チアノーゼ発作 呼吸困難  
 岡山大学受診、その後県立中央病院で引き続き治療  
 (右心房、右心室が大きい。先天性心疾患疑い)  
 腫瘤認めず  
 また先天性心疾患のためいかなる手術も不可能  
 経過観察中

## IV 総論

神経芽細胞腫のマス・スクリーニングは、対象疾病が小児の悪性腫瘍であること、早期に治療すれば予後の良いことなどからより早く、より正確に出来るだけ発見もれの少ない方法で行なわなければならない。昭和63年6月から1次スクリーニングからHPLCを導入して実施している。この方法により、再検査数を少なくすることができ、また、本年度も1名、神経芽細胞腫患児発見することができた。

稿を終えるにあたり高松赤十字病院村川先生、香川県立中央病院山田先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Sndler, M. & Ruthven: Lancet, II: 114 (1959)
- 2) Gitlow, S. E. et al: Cancer, 25: 1977, (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)
- 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, 香川県衛生研究所法, 16, 67~69, 1987.
- 8) 香川県環境保健部: 香川県先天性代謝異常検査等実施要綱