

千葉県における神経芽細胞腫のマス・スクリーニング検査 —過去3年間の検査成績—

工藤 幸子, 佐二木順子, 福田 芳生, 高橋 勝弘

Mass-Screening test of Neuroblastoma in Chiba prefecture —Results of Examination During Past Three Years—

Sachiko KUDO, Junko SAJIKI, Yoshio FUKUDA
and Katsuhiko TAKAHASHI

I はじめに

我国の乳児死亡率は、近年母子保健の充実に伴ない、著しく低下し現在では世界における低率国グループの一つとなっている。従来、乳児疾患は消化器、呼吸器等の感染症が大部分を占めていたが、最近先天性代謝異常、小児がんといった難治性の疾患が増加し注目されている。

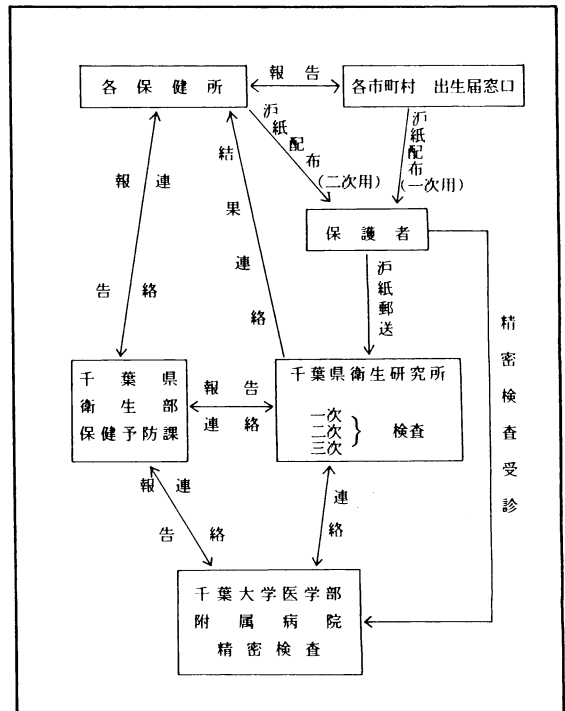
我国における小児がんのなかで神経芽細胞腫（Neuroblastoma, 以下NB）は、小児がん全体の約10%を占め、白血病に次ぐ高い発生頻度と死亡率を示す予後不良の悪性固型腫瘍の一種である¹⁾。NBは神経冠細胞が交感神経節又は副腎髄質への分化の過程で腫瘍化したことが知られている。また、NBの生化学的特徴は、その発育段階でカテコールアミンを産生し、その代謝産物であるバニルマンデル酸（以下VMA）、ホモバニリン酸（以下HVA）等が尿中に特異的かつ大量に排出されることにある²⁾。このVMAはジアゾ反応により、容易に検出できることからVMA排出増加をNB発生の指標として、マス・スクリーニングが開発された。その結果NBの早期発見が可能となり、早期治療の結果、治癒率の飛躍的な向上がなされつつある。

本県においても、昭和57年度に、検査体制のあり方、検査方法の確立を検討する目的で、名古屋市で実施されているマス・スクリーニング法³⁾をモデルとして、千葉市在住の6～7ヶ月乳児のみを対象として試験的に実施した。

昭和58年度より図1に示すスクリーニングシステムとし、全県下の6～7ヶ月乳児を対象として、県保健予防課の総括のもとに、各保健所、各市町村の協力を得て、検査を開始した。

今回、昭和58年4月1日より昭和60年3月31日までに
行なった検査成績について報告する。

図-1 神経芽細胞腫スクリーニングシステム



II 検体及び検査方法

1. 第1次検査

検査用尿紙：出生届の提出時（各市町村窓口）、あるいは3～4ヶ月乳児検診時（各市町村検診会場）に、宛名（衛生研究所）を印刷した封筒と共に検査用尿紙（1.5×4cm 3枚、市販のものをカット）、郵送時使用するビニール袋をセットで保護者に配布する。

尿紙への採尿：採尿は、6～7ヶ月乳児に対し、保護

千葉県衛生研究所

（1986年9月30日受理）

者により、3枚の汚紙へ乳児の尿を浸潤させ、ビニール袋へ密閉（尿の漏出、乾燥防止のため）した後、予め用意された封筒に入れ、郵送代は保護者負担のもとに、当研究所へ郵送される。

検査：Dip法により郵送された汚紙1枚についてVMAの定性試験（呈色反応）を実施する。判定は肉眼により実施した。

Dip法には下記の試薬を用いた。

- (1) 0.1%パラニトロアニリン（要冷蔵）、1容量
 - (2) 0.2%亜硝酸ナトリウム（要冷蔵）、1容量
 - (3) 10%炭酸カリウム（用時調整）、2容量
- (1)(2)(3)の順序で混合し、2分以内に使用する。

2. 第二次検査

第一次検査で陽性又は疑陽性となったケースでは、各保健所より保護者へ検査用汚紙を2日分（第一次検査用と同一のもの1日分5枚）配布する。保護者より、その汚紙に連続2日分を採尿のうえ、再度郵送される。

検査は、第一次検査と同様にDip法を再度行う。その結果2日間連続して陽性又は疑陽性と判定されたケースについて、残余の検査用汚紙を図-2に示す方法で尿成分を抽出し、クレアチニン（CR）を定量する。さらに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により表-1に示す条件でVMAが $20 \mu\text{g}/\text{mgCR}$ 又は、HVAが $30 \mu\text{g}/\text{mgCR}$ 以上の場合、要三次検査とした。

図-2 HPLC用試料の調整方法

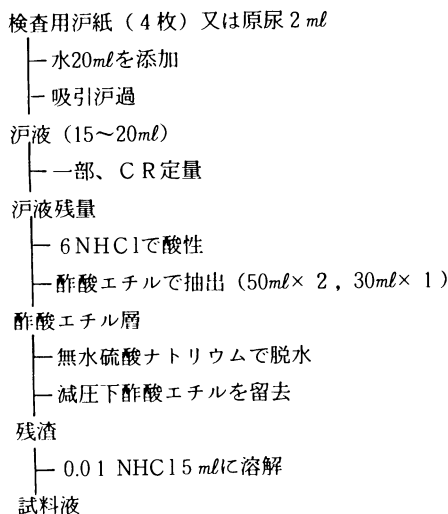


表-1 HPLC測定条件

試料	汚紙より抽出の場合 $5 \mu\text{l}$ 、原尿の場合 $2.5 \mu\text{l}$
装置	ポンプ：L4000S、検出器：VMD101、恒温槽：LA100A
カラム	ODS-A（2.6mm I.D.×250mm）
移動相	0.02Mリン酸緩衝液： CH_3CN （9:1）
カラム温度	35°C
流量	$0.8 \sim 1.0 \text{ ml}/\text{min}$
設定加電圧	+800mv vs Ag/AgCl
チャート速度	$2.5 \text{ mm}/\text{min}$
濃度	VMA, HVA 10 ngを標準とする一点標準法

3. 第三次検査

第三次検査は、直接尿5ml以上を検査材料とした。採尿は該当保健所が保護者を指導し、容器に入れて衛生研究所に届ける。検査は、CR及びHPLCによるVMA、HVAの定量を実施し、第二次検査と同様に、尿中VMAが $20 \mu\text{g}/\text{mgCR}$ 又は尿中HVAが $30 \mu\text{g}/\text{mgCR}$ 以上の場合に要精密検査とした。

4. 精密検査

該当保健所は、病院での専門医による精密検査を受診するよう保護者を指導した。

5. 検体不良、月令不足

検体不良：検査用汚紙が、大便等に著しく汚染されている場合、又は明らかに尿が吸着していない場合等は検体不良として各保健所より再度採尿を保護者に指導する。

月令不足：受検時、乳児の月令が3ヶ月未満の検体は、月令不足として、各保健所より保護者に6～7ヶ月時に再度採尿を指導する。

III 検査結果

昭和58～60年度の保健所別、市町村別検査状況を表-2に示す。

第一次検査総数は、109,059件であった。このうち月令不足の検体については一応検査を実施（成績の如何を問わず6～7ヶ月時に再提出）するが、検体不良は実施できない。従って実施件数は108,889件となった。このうち陽性ないし疑陽性即ち第二次検査が必要となったものは6,691件、（6.1%）であり、検体未提出、検体不良を除き、実際に検査したものは6,268件（5.7%）であった。更にこのうちHPLCを実施したものは479件、（7.6%）、第三次検査の対象となったのは37件、（0.6%）と

なった。

第三次検査は、対象者の全例3件について実施しその3件が陽性となり、精密検査の対査の対象となった。

精密検査は、千葉大学医学部附属病院小児外科で実施され、うち1件が神経芽細胞腫であり、他1件は要観察となった。

IV まとめ

県内の6～7ヶ月乳児について神経芽細胞腫のマス・スクリーニングを108,989件について実施した。検査の結果、1件が神経芽細胞腫の患者であり、1件は要観察者となった。

稿を終るにあたり、資料の配布および検体採取の指導等に御尽力頂いている、各保健所保健指導課および市町

村の関係各位の御努力に敬意を表します。

V 文献

- 1) 塙嘉之(1984): 小児がんと神経芽細胞腫, 神経芽細胞腫マス・スクリーニング, 母子愛育会編, 23～28.
- 2) 沢田淳(1984): 神経芽細胞腫とはどんな病気か, 神経芽細胞腫マス・スクリーニング, 母子愛育会編, 29～36.
- 3) 中田利一, 三谷一憲, 児玉京子, 星野道雄, 土屋博信, 山中克己(1976): 3ヶ月児検診における神経芽細胞腫のMass Screening Test(第1報) 厚済紙を使用したDip法による尿中VMA Mass Screening Testの改良, 各市衛研報, 23, 65-69.

表-2 昭和58年度～昭和60年度神経芽細胞腫マス・スクリーニングテスト市町村別受検状況

保健所	市町村	第 一 次 検 査					第 二 次 検 査			第 三 次 検 査	
		総検数	検体不良	実検数	月令不足	要二次	実検数	要HPLC	要三次	実検数	要精検
中 央 市 川	千 葉	17232	8	17224	46	1227	1200	98	10	10	1
		10692	6	10686	46	716	655	59	1	1	0
	市 川	7636	2	7633	46	527	484	40	1	1	0
	浦 安	3056	3	7053	0	189	171	19	0	0	0
松 戸 野 田	松 戸	13279	6	13273	233	832	785	61	5	5	2
		2563	0	2563	1	178	164	16	1	1	0
	野 田	1954	0	1953	1	144	137	13	1	1	0
	関 宿	609	0	609	0	34	27	3	0	0	0
佐 倉		9243	6	9237	13	596	553	33	1	1	0
	佐 倉	1819	2	1817	9	115	112	5	0	0	0
	成 田	2808	2	2806	1	194	177	13	1	1	0
	四 街 道	1304	1	1303	0	76	72	2	0	0	0
	酒々井	436	0	436	2	26	20	0	0	0	0
	八 街	505	0	505	0	27	27	3	0	0	0
	富 里	686	0	686	0	49	46	3	0	0	0
	印 旛	148	1	147	0	11	7	1	0	0	0
	白 井	701	0	701	0	44	42	2	0	0	0
	印 西	457	0	457	1	18	15	0	0	0	0
	本 埜	88	0	88	0	9	9	1	0	0	0
	栄	291	0	291	0	27	26	2	0	0	0
佐 原		3119	3	3116	0	191	189	18	1	1	0
	佐 原	1219	3	1216	0	67	68	6	0	0	0
	下 総	152	0	152	0	10	10	0	0	0	0
	神 崎	123	0	123	0	6	6	0	0	0	0
	大 栄	242	0	242	0	14	13	1	0	0	0
	小見川	582	0	582	0	33	33	2	0	0	0
	山 田	266	0	266	0	22	21	4	0	0	0
	栗 源	126	0	126	0	11	10	2	1	1	0
	東 庄	409	0	409	0	28	28	3	0	0	0
銚 子		2921	1	2920	4	181	177	8	1	1	0
	銚 子	1892	0	1892	0	115	114	5	0	0	0
	旭	689	1	688	1	39	38	2	1	1	0
	海 上	219	0	219	1	18	14	1	0	0	0
	飯 岡	121	0	121	2	9	11	0	0	0	0
八日市場		1780	1	1779	3	104	100	8	3	3	0
	八日市場	682	1	681	0	37	35	4	1	1	0
	光	274	0	274	0	28	26	1	1	1	0
	野 栄	174	0	174	0	6	6	1	0	0	0
	多 古	387	0	387	3	19	19	1	0	0	0
	千 潟	263	0	263	0	14	14	1	1	1	0
東 金		1840	2	1838	12	114	107	6	1	1	0
	東 金	748	0	748	12	45	43	3	1	1	0
	大網白里	725	1	724	0	51	47	2	0	0	0
	九十九里	367	1	766	0	18	17	1	0	0	0
茂 原		2269	2	2267	26	141	138	13	1	1	0
	茂 原	1056	2	1054	21	63	60	4	0	0	0
	一 宮	253	0	253	0	9	10	1	0	0	0
	睦 沢	158	0	158	2	14	14	1	0	0	0
	長 生	286	0	286	2	21	22	4	1	1	0

千葉県における神経芽細胞腫のマス・スクリーニング検査—過去3年間の検査成績—

保健所	市町村	第 一 次 検 査					第 二 次 検 査			第三次検査	
		総検数	検体不良	実検数	月令不足	要二次	実検数	要HPLC	要三次	実検数	要精検
勝 浦	白 子	217	0	217	0	12	11	0	0	0	0
	長 柄	180	0	180	1	14	14	2	0	0	0
	長 南	119	0	119	0	8	7	1	0	0	0
		1596	1	1595	1	100	100	8	0	0	0
	勝 浦	397	0	397	0	32	32	4	0	0	0
	大 多 喜	330	0	330	0	14	14	1	0	0	0
	夷 隅	203	0	203	0	17	17	1	0	0	0
	御 宿	110	0	110	0	2	2	0	0	0	0
	大 原	285	1	284	1	17	17	1	0	0	0
	岬	271	0	271	0	18	18	1	0	0	0
市 原	市 原	5048	6	5042	48	309	283	25	3	3	0
木更津		6274	5	6369	1	367	336	21	1	1	1
	木更津	2797	2	2795	1	164	154	12	1	1	1
	君 津	1412	2	1410	0	88	87	5	0	0	0
	富 津	926	0	926	0	51	44	1	0	0	0
	袖ヶ浦	1239	1	1238	0	64	58	3	0	0	0
館 山		2141	2	2139	8	122	116	7	1	1	0
	館 山	1025	2	1023	6	64	60	4	1	1	0
	富 浦	95	0	95	0	4	5	0	0	0	0
	富 山	125	0	125	0	7	6	0	0	0	0
	鋸 南	238	0	238	0	13	13	1	0	0	0
	三 芳	94	0	94	0	3	3	0	0	0	0
	白 浜	90	0	90	0	4	3	1	0	0	0
	千 倉	209	0	209	0	10	10	0	0	0	0
	丸 山	159	0	159	2	9	11	0	0	0	0
	和 田	106	0	106	0	8	6	1	0	0	0
鴨 川		616	0	616	10	31	24	4	0	0	0
	鴨 川	449	0	449	2	22	17	1	0	0	0
	天津小湊	167	0	167	8	9	7	3	0	0	0
船 橋		10157	11	10146	12	578	548	35	4	4	0
	船 橋	8522	7	8515	13	488	462	28	3	3	0
	鎌ヶ谷	1635	4	1631	0	90	86	7	1	1	0
松 尾		1265	0	1265	2	75	75	4	0	0	0
	松 尾	247	0	247	0	14	15	3	0	0	0
	成 東	310	0	310	1	9	8	0	0	0	0
	山 武	180	0	180	0	15	15	1	0	0	0
	蓮 沼	82	0	82	1	7	7	0	0	0	0
	横 芝	308	0	308	0	22	22	0	0	0	0
	芝 山	138	0	138	0	8	8	0	0	0	0
柏		8701	6	8695	31	433	380	29	2	2	0
	柏	3029	2	3027	5	169	145	8	1	1	0
	流 山	2545	0	2545	17	111	96	7	0	0	0
	我孫子	2574	4	2570	0	122	110	12	0	0	0
	沼 南	553	0	553	9	28	28	2	1	1	0
習志野		7980	4	7976	32	377	317	26	1	1	0
	習志野	4265	2	4264	14	243	198	19	1	1	0
	八千代	3715	2	3713	18	134	119	7	0	0	0
県外		235	0	235	0	19	20	0	0	0	0
不明		8	0	8	0	0	0	0	0	0	0
合 計		109059	70	108989	530	6691	6268	479	37	37	4