

神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおける 再採尿検体について

Characteristics of Samples Required Another Urine Collection in Mass Screening of Neuroblastoma.

川合 常明 花井 潤師 大場 弥生 佐藤 稔
清水 良夫 菊地由生子 高杉 信男 武田 武夫*

Tsuneaki Kawai, Junji Hanai, Yayoi Oba,
Minoru Sato, Yoshio Shimizu, Yuko Kikuchi,
Nobuo Takasugi and Takeo Takeda*

1. 序 文

生後6カ月～12カ月の乳児を対象とした神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、尿ろ紙を用いて尿中のバニルマンデル酸(VMA)・ホモバニリン酸(HVA)を指標としてクレアチニン補正值をもって判定している¹⁻³⁾。札幌市では、昭和62年4月より尿の採り方について、採尿後の尿ろ紙を乾燥してから郵送する方法に変更したところ、細菌汚染により尿クレアチニンなどが分解しVMA・HVAの異常値を示す検体を大幅に減少させることができ、そのために再採尿を繰り返すこともほとんどなくなった。

さらに、昭和63年10月より、保護者の再採尿に対する不安感を無くし検査への理解と意識を高めるために、再採尿を依頼する際にその理由を明記するようになった。

再採尿の理由は、

1. 尿量不足
2. 乾燥不足
3. 食べ物などの影響
4. 採尿後の日数経過
5. 尿がうすいこと、の5項目である。

今回、昭和63年4月以降の再採尿検体の検査状況について、5項目の再採尿理由に分類し集計分析した結果、若干の知見を得たので報告する。

2. 方 法

昭和63年4月から平成元年7月末までに、本症スクリーニングを受検した20,572件のうち初回検査の結果、疑陽性のため再検査となった検体94件および、検査に不適当な検体(不備検体)338件、計432件の再採尿検体を対象とし、検体数は、実検体数で表した。

尿ろ紙は受付時、採尿後10日以上経過していた検体については検査を行わず「採尿後の日数経過」として再採尿依頼し、ろ紙に尿がついているかどうかはUVランプを照射し蛍光発生の有無により確認し、尿がついていない検体は「尿量不足」として再採尿依頼した。同時に尿ろ紙が乾燥しているかどうかも確認し、濡れたままの検体は検査結果の判定の参考とするため検体番号を控えておき、ドラフト中で乾燥したのち検査を行った。また、疑陽性のため再検査となった検体の再採尿理由は、保護者の不安をなくすため便宜上「食べ物などの影響」とした。

*国立札幌病院小児科

VMA・HVAの測定は高速液体クロマトグラフィを用いた直接法により行い、VMA・HVAの測定値はクレアチニン補正值で表した⁵⁾。

なお、クレアチニンの濃度表示は尿ろ紙からの溶出液1mlあたりの値で表したが、その定量限界は1.0 μ g/mlとし、クレアチニン低値の検体は原則として5.0 μ g/ml以下とした。

3. 結 果

3-1 マス・スクリーニング状況

昭和63年4月から平成元年7月末までの総受検者20,572人から3例の患児を発見し、疑陽性のため再検査となったのは94件(0.5%)、不備検体は338件(1.6%)あった(表1)。

3-2 再採尿検体

(1) 尿量不足：受付時、ろ紙に尿がついていないか、または尿が少量しかついていないためにクレアチニンが1.0 μ g/ml未満の検体

① ろ紙に尿がついていない 129件(73.7%)

② クレアチニン値が1.0 μ g/ml未満 46件(26.3%)

計 175件

再採尿理由の中で最も多く、40.5%を占めていた(図1)。

(2) 乾燥不足：尿ろ紙は受付時、濡れたままの検体のため細菌汚染により尿クレアチニンなどの尿中成分が分解しクレアチニン低値の結果、VMA・HVAが異常値を示した検体

①：VMA・HVAともに異常高値 50件(44.3%)

②：VMAのみ異常高値 51件(45.1%)

③：VMA・HVA値が低値 12件(10.6%)
計 113件

細菌汚染による尿中成分に与える影響は多様であることが知られており⁶⁾、この群のうち①ではVMA・HVAは低下しなかったにもかかわらず、尿クレアチニンのみが低下したものと思われる。また②ではHVAが検出されなかった例が51件中35件(68.6%)で、HVAもクレアチニンと同様に分解したものと思われる。昭和63年度において発見した患児3例の中に初回検査で②から発見した患児1例が含まれていた。③のVMA・HVAが低値を示した検体については、これらの尿中成分も分解している可能性を考慮して再採尿とした。

(3) 食べ物などの影響：VMA・HVA値がカットオフ値を超え、疑陽性のため再検査になった検体

①：VMAのみ高値 17件(18.1%)

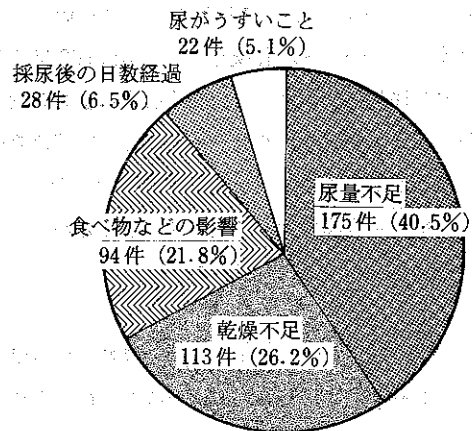


図1 再採尿理由の構成比

表1 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果

1989年7月31日現在

期 間	受 検 者 (受検率)	再 検 査 (率)	精 密 検 査	患 児	不 備 検 体
'88.4~'89.3	15,390 (84.3%)	62 (0.4%)	7	3	256 (1.7%)
'89.4~'89.7	5,182 (85.2%)	32 (0.6%)	0	0	82 (1.6%)
合 計	20,572 (84.8%)	94 (0.5%)	7	3	338 (1.6%)

②・HVAのみ高値	63件 (67.0%)
③・VMA・HVAともに高値	14件 (14.9%)
計	94件

②が最も多く、67.0%あったが、この中からの患児発見の例はなく、①から2例と③から1例の患児を発見した。

②では食事や薬剤または生理的状态など何らかの理由でHVA値が一過性に高値となり、このことが疑陽性の原因となることが示唆されたが、今後、検討の必要があると思われた。

(4) 採尿後の日数経過：採尿後10日以上経過して受付けられた検体

①：11日～20日	12件 (42.9%)
②：21日～30日	4件 (14.2%)
③：31日以上	12件 (42.9%)
計	28件

保護者が投函し忘れたり、郵便物の誤配などにより遅れたものと思われた。

(5) 尿がうすいこと：尿る紙は受付時、乾燥していたが、クレアチニン低値のためVMA・HVA値がカットオフ値を超える検体

①・VMAのみ高値	8件 (36.4%)
②・HVAのみ高値	6件 (27.2%)
③・VMA・HVAともに高値	8件 (36.4%)
計	22件

これらの群では、検査の結果、尿クレアチニンが低値のため再採尿となった検体で、いわゆる低張尿により尿濃度が低いために異常値を示したものと思われた。

4. 考 察

本症マス・スクリーニングにおいて、疑陽性ため再検査または不備検体となった検体の検査状況について集計分析したところ、再採尿理由の約40%が「尿量不足」、また約26%が「乾燥不足」であることから、再採尿検体の2/3は採尿方法に原因があることが確認された。ここで問題となるのは、「乾燥不足」のためVMA・HVAが異常値を示した検体であり、疑陽性に加え疑陰性となる可能性もあり検査結果の判定には細心の注意を払わなければならない。

今後、採尿方法を含めた検体の取扱い方について技術的な改良を加えるとともに、保護者に分かりやすい説明の検討を行い不備検体を減らすことにより、さらに検査の精度の向上を図る必要があると考える。

5. 文 献

- 1) 佐藤泰昌, 他: 日小児誌, **89**, 2665-2671, 1985.
- 2) 高杉信男, 他: 日本医事新報, **3216**, 28-32, 1985.
- 3) 恩賜財団母子愛育会編: 神経芽細胞腫マス・スクリーニング(改訂版), 77-85, 母子愛育会(東京), 1989.
- 4) 川合常明, 他: 札幌市衛研年報, **14**, 53-55, 1987.
- 5) Hanai, J. et al. Clin. chem., **33** (11), 2043-2046, 1987.
- 6) 水田満里, 海佐祐幸: 日本公衆衛生雑誌, **35** (4), 179-183, 1988.

神経芽細胞腫マス・スクリーニング結果 (1988年度)

Results of Mass Screening for Neuroblastoma in Fiscal 1988.

花井 潤師 川合 常明 大場 弥生 佐藤 稔
清水 良夫 菊地由生子 高杉 信男 武田 武夫*

Junji Hanai, Tsuneaki Kawai, Yayoi Ohba,
Minoru Sato, Yoshio Shimizu, Yuko Kikuchi,
Nobuo Takasugi and Takeo Takeda*

1. 序 文

札幌市で行っている神経芽細胞腫マス・スクリーニングによって、昭和63年度には、あらたに、3例の患児を発見した。

以下、昭和63年度のスクリーニング結果とともに、3例の発見症例について報告する。

2. 方 法

採尿については、昭和62年度から、採尿直後に尿ろ紙を乾燥する方法にしているが、昭和63年10月からは、保護者の再採尿に対する不安を無くし、検査への理解を深めるため、再採尿を依頼する際、その理由を明記している¹⁾。

なお、HPLCを用いた尿中VMA、HVAの測定法および他の検査システム等は既報のとおりである^{2,3)}。

3. 結果及び考察

3-1 マス・スクリーニング結果

昭和63年4月から平成元年3月までに、15,390人の乳児がスクリーニングを受検したが、この中から3例の神経芽細胞腫患児を発見し、治療が行われたが、スクリーニング開始以来の発見患児は合計

22例となり、この発見頻度は5,462人に1人であった(表1)。

また、昭和63年10月からは、再採尿を依頼する際、その理由を明記しているが、その検査状況を調べた結果、再採尿検体のうち、約2/3は尿量不足や乾燥不足などの採尿方法に問題があることが明らかとなり¹⁾、今後、採尿方法等の検体の取扱いについては、保護者の理解が得られるよう、検討する必要があると考える。

3-2 あらたに発見した3症例(表2)

前報までの19例につづき、あらたに3例(症例20~22)の患児を発見した。

症例20は男児で、生後7カ月でスクリーニングを受検したが、初回検査および再検査においてVMA、HVA値ともにカットオフ値を超えていたため精密検査となった。精密検査時に、腹部エコーにより、腫瘍が認められ、神経芽細胞腫と診断された。その後、摘出手術が行われ、左副腎原発で病期I期と確定診断された。また、この症例については、これまで発見された患児のうちで、尿中VMA、HVAの上昇が少なかった患児の例と同様に⁴⁾、連続して採取した1回尿の測定結果において、VMA、HVA値がカットオフ値を下まわることがあった。

*国立札幌病院小児科

表1 神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査結果

1989年3月31日現在

期 間	受検者数 (受検率)	再検査数 (率)	精密検査数 (%)	患 児 数
1981.4 ~ 1982.3	10,634 (63.0%)	66 (0.6%)	2 (0.02%)	0
1982.4 ~ 1983.3	15,007 (74.3%)	190 (1.3%)	9 (0.06%)	4
1983.4 ~ 1984.3	15,796 (76.1%)	361 (2.3%)	17 (0.11%)	3
1984.4 ~ 1985.3	15,474 (75.9%)	173 (1.1%)	14 (0.09%)	4
1985.4 ~ 1986.3	16,315 (83.5%)	79 (0.5%)	15 (0.09%)	4
1986.4 ~ 1987.3	15,661 (82.1%)	76 (0.5%)	17 (0.11%)	2
1987.4 ~ 1988.3	15,893 (84.0%)	63 (0.4%)	4 (0.03%)	2
1988.4 ~ 1989.3	15,390 (84.3%)	61 (0.4%)	7 (0.05%)	3
総 計	120,170 (77.9%)	1,069 (0.9%)	85 (0.07%)	22

(発見頻度・約5,462人に1人)

症例21は女兒で、生後6カ月でスクリーニングを受検したが、初回検査、再検査を通じて、VMA値がカットオフ値の2倍程度の高値を示し、精密検査となった。精密検査時に腹部エコーおよび他の画像診断からも異常所見が得られ、神経芽細胞腫と診断された。その後、摘出手術が行われ、正中の後腹膜原発で、反対側のリンパ節に転移が認められたため、病期Ⅲ期の神経芽細胞腫と確定診断された。

症例22は女兒で、生後6カ月でスクリーニングを受検したが、初回検査において、尿ろ紙が採尿後乾燥せずに送付されてきたため、いわゆる「低クレ

アチニン」によるVMAの異常高値（HVAは不検出）となり、採尿不備検体として、再採尿を行った。その後の検査および再度の再検査においても、VMA、HVA値が高値のため、精密検査となった。精密検査時には、腹部エコーにより、腫瘍が認められたため、神経芽細胞腫と診断され、摘出手術が行われた結果、左副腎原発で病期Ⅰ期の神経節芽細胞腫と確定診断された。

また、3症例について、精密検査時に行った血清中神経特異エノラーゼ（NSE）の測定結果はいずれも正常範囲であった。なお、3症例は手術後、良

表2 マス・スクリーニング発見症例

1989年3月現在

症 例		20 K. Y. (男)	21. T N. (女)	22 R. H. (女)	
スクリーニング月齢		7	6	7	
スクリーニング結果	VMA	初回検査	21.7	36.4	20.1
		再検査	21.0	37.8	21.8
		精密検査	19.8	28.1	23.2
	HVA	初回検査	35.4	32.4	32.3
		再検査	36.5	32.5	35.3
		精密検査	31.1	26.0	36.3
N S E (ng/ml)		14.1	14.3	8.7	
手術時月齢		8	7	8	
原発部位		左副腎	後腹膜	左副腎	
原発腫瘍の大きさ		10 g	10.5g	9.9g	
病 期		Ⅰ	Ⅲ	Ⅰ	
経 過 ('89年3月現在)		良 好	良 好	良 好	

(VMA, HVA値・ $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)

好な経過をたどっている。

4. 文 献

- 1) 川合常明, 他: 札幌市衛研年報, **16**, 165-167, 1988.
- 2) 恩賜財団母子愛育会編: 神経芽細胞腫マス

スクリーニング(改訂版), 77-85, 母子愛育会(東京), 1989.

- 3) Hanai. J. et al : Clin. Chem., **33**(11), 2043-2046, 1987.
- 4) 高杉信男, 他: 医学のあゆみ, **150**(8), 559-560, 1989.