

## 愛媛県における神経芽細胞腫マス・スクリーニング

高見俊才 木村千鶴子 永井雅子 今西利花 大瀬戸光明 井上博雄

### Summary of Neuroblastoma Mass Screening in Ehime Prefecture

Shunsai TAKAMI, Chizuko KIMURA, Masako NAGAI  
Rika IMANISHI, Mitsuaki OSETO, Hiroo INOUYE

Neuroblastoma mass screening (NB Mass) has been performed, targeting age 6~7 months, since 1985 in Ehime prefecture. NB Mass biological diagnosis was based to calculate urinary VMA and HVA values as creatinine index by using HPLC. A total of 225, 222 infants were screened from 1985 to 2004. As a result, 228 cases received medical examination. Thereamong, 25 cases were diagnosed as having NB using diagnostic imagings as abdominal CT, echogram, MRI and so on. 21 cases were diagnosed as neuroblastoma and three cases were ganglioneuroblastoma. The primary tumor sites were Adrenal glands, retroperitoneal and cervical mediastinum. The disease degree of 20 cases were stage I or II. Few cases were in an advanced stage. And 18 cases were operated surgically in 24 cases diagnosed as NB. These cases had a good prognosis except one case (died from complications of surgery). The rate of discovery of NB in Ehime prefecture was 1:9,000 in screening of a 6-month-old infant.

**Keywords :** Neuroblastoma, Mass screening, VMA, HVA, HPLC, 6-month-old-infant

### はじめに

神経芽細胞腫 (Neuroblastoma:NB) は小児固形腫瘍の中で最も頻度が高い腫瘍であり、1歳未満での発症例は一般に予後良好であるが、1歳以上で発症する進展例は予後不良である。このためNBの治療成績を向上させるには早期発見、早期治療が必要ということで、昭和59年厚生省児童家庭局長通知により乳児 (6~7か月児) に対して尿によるマス・スクリーニング検査 (NBマス) が全国的に開始された。しかしながら近年、欧米においてNBマスの有効性に関して疑問があるとの報告がなされ、日本においても事業実施の与える影響について検討する必要が生じ、厚生労働省は「NBマスのあり方に関する検討会」を開催し検討した。その結果、「現在行われている検査事業による死亡率減少効果の有無が明確でない一方、自然に退縮する例に対して手術などの治療を行うなどの負担をかけておりこのまま継続することは難しいと判断される」との報告書がまとめられ、厚生労働

省から実施主体の県に対して「生後6か月時に行うマスをこのまま続けることは困難であり一旦休止することが適切である」と通知された<sup>1)</sup>。そのため、本県においても「NB検査事業休止にかかる検討会」が開催され平成15年度末をもって事業を休止することが決定された。

そこでNBマスの有効性と問題点を検証するため、本県において20年間にわたり実施されたNBマスの実施状況をまとめたので報告する。

### 方 法

#### 1. 検査対象

対象は県内に在住するすべての乳児で、生後6~7か月に保護者が採尿して (市町村から配布された検査セットを使用) 当所へ郵送する。検査の結果、NBマス陽性となった乳児については保護者に対し精密検査を受診するよう保健所から通知する。

表1 マス・スクリーニング検査実施結果

年度	出生数(人)	受検者数(率)	再検査数(率)	疑陽性数(率)	陽性数(率)	患者数(人)	発見頻度(人)	検査方法
S59	18,354	2,829 (15.4%)	150 (5.30%)	150 (5.3%)	0 (0.00%)	0		1次スクリーニング Dip法
60	17,664	12,059 (8.58%)	1035 (8.58%)	1,152 (9.55%)	1 (0.01%)	0		
61	17,226	12,500 (72.6%)	1,399(11.19%)	1,599(12.79%)	4 (0.03%)	1	1/12,500	
62	16,346	12,654 (77.4%)	644 (5.09%)	667 (5.27%)	6 (0.05%)	2	1/6,300	
63	15,942	12,907 (81.0%)	196 (1.52%)	224 (1.74%)	1 (0.01%)	0		
H 1	15,183	12,661 (83.4%)	273 (2.16%)	145 (1.15%)	2 (0.02%)	1	1/12,700	H1.12より HPLC定量 (VMA/HVA) CRE比色法
2	14,612	11,873 (81.3%)	410 (3.45%)	277 (2.33%)	5 (0.04%)	2	1/5,900	
3	14,446	11,922 (82.5%)	219 (1.84%)	119 (1.00%)	3 (0.03%)	0		
4	14,387	12,101 (84.1%)	241 (1.99%)	153 (1.26%)	4 (0.03%)	1	1/12,100	
5	14,003	11,762 (84.0%)	377 (3.21%)	225 (1.91%)	2 (0.02%)	0		
6	14,195	12,000 (84.5%)	434 (3.62%)	259 (2.16%)	2 (0.02%)	0		
7	13,849	11,870 (85.7%)	494 (4.16%)	226 (1.90%)	5 (0.04%)	1	1/11,900	
8	13,739	11,648 (84.8%)	346 (2.97%)	130 (1.13%)	1 (0.01%)	0		
9	13,710	11,561 (84.3%)	567 (4.90%)	214 (1.85%)	2 (0.02%)	1	1/11,600	
10	13,606	11,689 (85.9%)	461 (3.94%)	245 (2.10%)	5 (0.04%)	2	1/5,800	
11	13,046	11,538 (88.4%)	457 (3.96%)	238 (2.06%)	6 (0.05%)	4	1/2,900	
12	13,207	10,990 (83.2%)	621 (5.65%)	398 (3.62%)	7 (0.06%)	2	1/5,500	H10.11より HPLC同時定量 (VMA/HVA/CRE)
13	13,006	11,266 (86.6%)	709 (6.29%)	403 (3.58%)	34 (0.30%)	3	1/3,800	
14	12,488	11,131 (89.1%)	558 (5.01%)	476 (4.28%)	79 (0.71%)	5	1/2,200	
15	12,534	8,261 (65.9%)	481 (5.82%)	340 (4.12%)	59 (0.71%)	0		
合計	291,543	225,222 (77.3%)	10,072 (4.47%)	7,640 (3.39%)	228 (0.10%)	25	1/9,000	
全国	23,677,427	8,611,876 (78.6%)				3,169	1/5,900	

※全国の集計はH14年度まで

※再検査数：

「疑陽性」+「判定不能」で再検査を依頼した数

カットオフ値と結果判定

年 度	VMA	HVA	CRE	判 定		
S60	20.00	40.00		初回検査-再検査-再々検査(2日採尿)		
S61-63	18.00					
H1	20.00	35.00	5.00>,120.00<			
H2-H3	22.00					
H3.12-H5	22.00					
H6-H9	18.00	30.00	5.00>,120.00<			
H10						
H11	18.60	28.00	4.00>,120.00<		初回検査-再検査-再々検査(1日採尿)	
H12	17.70					
H13					2.00>,120.00<	初回検査-再検査
H14-H15	17.00					

2. 検査方法

昭和60年1月から平成元年11月まではジアゾカップリング法(Dip法)によりVanilmandelic acid(VMA)の定性を行った。しかし、非VMA排出型NBが発見できないこと、食事の影響による疑陽性の問題が生じたため、平成元年12月からは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によりVMA及びHomovanilic acid(HVA)の定量測定を行い、クレアチニン(CRE)はヤッフエ法により測定した。平成10年11月からはVMA, HVA, CRE

をHPLCで同時定量測定している。

カットオフ値は平成14年度からVMA17.0 μg/mg cre, HVA 28.0 μg/mg creに設定, CRE2.0mg/dl以下及び120.0mg/dl以上を判定不能としている。

3. NB患者の調査

NBマス陽性例について受診病院の担当医に臨床症状、治療内容、予後等所見及び検査状況を調査した。

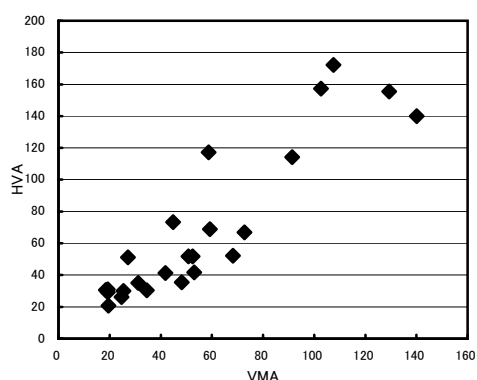


図1 NB患者のVMAとHVAの関係

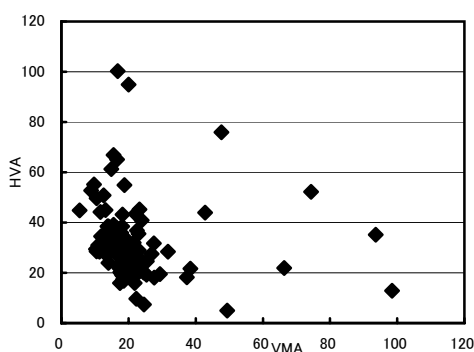


図2 NBマス陽性者（無症状者）のVMAとHVAの関係

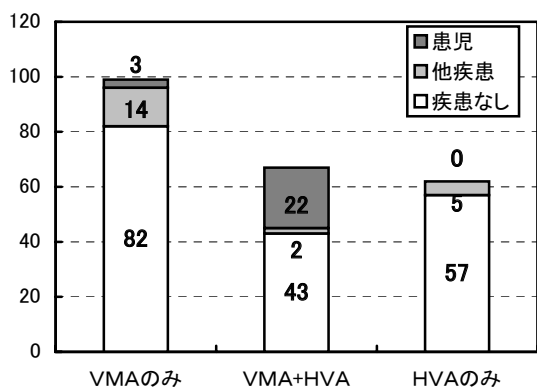


図3 NBマス陽性者の検査結果判定と診断結果

## 結 果

### 1. マス・スクリーニング検査実施結果

昭和59年度のマス開始から平成15年度までの実施状況を表1に示す。225,222名の乳児がNBマスを受検し、受検率は昭和63年度以降80%以上に達し、全国と同様高率になっている。疑陽性数は7,640名（3.39%）であり、そのうちDip法で実施していた平成元年12月までは3,860名（6.31%）、HPLCに変更してからは3,780名（2.30%）と大幅に減少した。再検査数は10,072名（4.47%）であった。

また、受検者の中で228例がNBマス陽性となり、医療機関で精密検査の結果25例がNB患者と診断された。受検者数に対する患者発見頻度は1/9,000人であった。

### 2. 尿中 VMA HVA検査状況

NBマス陽性例のVMA及びHVAの関係をNB患者及び患者を除くNBマス陽性者（無症状者）について検討した（図1, 2）。NBマス陽性228例についてVMAは5.44~140.12  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ （平均24.02  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ ）、HVAは5.0~300.7  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ （平均36.00  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ ）であった。このうちNB患者25例についてみると、VMAは18.56~140.12  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ （平均54.38  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ ）、HVAは20.74~172.3  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ （平均64.95  $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ ）であった。NB患者は全例VMAがカットオフ値以上で無症状者に比べてVMA、HVAともに高値を示す例が多く見られた。また、VMAとHVAの相関はNB患者では0.94992と高く、無症状者では-0.07855と相関がなかった。

つぎにNBマス陽性228例についてVMA及びHVAによる結果判定と診断結果の関係を図3に示した。NB患者25例中3例はVMAのみ陽性、22例はVMA・HVAの両方が陽性であった。HVAのみ陽性例にはNB患者は認められなかった。無症状者203例中96例はVMAのみ陽性、45例はVMA、HVAの両方とも陽性、62例はHVAのみ陽性であった。そのうちNB以外の疾患をもつ者が21例あった。

また、平成13・14年度のNBマス陽性者のうちNB患者以外で、VMA、HVAの検査フォロー期間が生後12~34か月（平均20か月）、フォロー回数が3~21回（平均10回）行われた38例についてみると、全例最終検査時には正常値になっていた。そのうち18か月以降まで検査フォローされた27例をみると、1度も陽性値が認められなかったものが20例であった。12か月以降で陽性値が検出されたものが3例であったが、腫瘍は認められていない。

表2 マス・スクリーニングで発見されたNB患者症例

症例	年度	性別	診断月齢	腫瘍径	原発部位	組織型	病期	治療法		予後
								手術	その他	
1	S61	M	8	-	後腹膜	神経節芽腫	IV b	●	放・化	死亡
2	S62	F	8	5.0 x 5.0cm	右後腹膜	神経節芽腫	Ⅲ	●	放・化	生存
3	S62	F	8	-	左副腎	神経芽腫	I	●	化学	生存
4	H1	M	7	6.1 x 4.7 x 2.7cm	左副腎	神経芽腫	I	●	化学	生存
5	H2	M	11	4.0 x 3.5 x 3.0cm	左副腎	神経芽腫	Ⅱ	●	化学	生存
6		M	6	-	左後縦隔	神経芽腫	Ⅱ	●	化学	生存
7	H4	M	6	-	右副腎	神経節芽腫	I	●	化学	生存
8	H7	F	6	3.7x3.4cm	後腹膜	神経芽腫	IV a	●	化学	生存
9	H9	F	10		右副腎	神経芽腫	Ⅱ	●	-	生存
10	H10	M	8	10.0 x 8.0 x 7.0cm	後腹膜	神経芽腫	Ⅲ	●	化学	生存
11		F	7	-	右副腎	神経芽腫	Ⅲ	●	化学	生存
12	H11	F	9	-	右副腎	神経芽腫	I	●	-	生存
13		M	7	4~5cm	左副腎	神経芽腫	I	●	-	生存
14		M	8	1.82 x 1.16 x 1.84cm	左副腎	神経芽腫	I	-	無治療	生存
15		M	7	6.2 x 5.5cm	右副腎	神経芽腫	I	大阪で手術予定	不明	不明
16	H12	M	8	3.0 x 2.5 x 1.2cm	腹部大動脈下部	神経芽腫	I	-	無治療	生存
17		M	8	-	左副腎	神経芽腫	Ⅱ	●	-	生存
18	H13	F	8	-	右頸~上縦隔	神経芽腫	I	●	化学	生存
19		M	7	4.0 x 3.0cm	右副腎	神経芽腫	I	●	-	生存
20		F	7	3.0 x 4.0cm	後腹膜	神経芽腫	I	●	-	生存
21	H14	M	8	3.0 x 2.0 x 3.0cm	左副腎	神経芽腫	I	●	-	生存
22		F	8	2.99x1.62x4.20cm	腹部交感神経節	神経芽腫	I	-	化学	生存
23		M	7	4.5x2.5cm	右後縦隔	神経芽腫	I	●	-	生存
24		M	7	2.5 x 1.7 x 1.2cm	左副腎	神経芽腫	I	●	-	生存
25		M	8	1.5 x 1.0 x 3.0cm	左副腎	神経芽腫	I	-	無治療	生存

\* 手術●：手術施行，放・化：放射線療法・化学療法施行

### 3. NB患者状況

昭和61年から平成15年にNBマス陽性例から発見されたNB患者の状況を表2に示した。患者は25名で、男性16名、女性9名で男性が多かった。診断された月齢は、6か月3例、7か月8例、8か月11例および9・10・11か月が各1例であった。原発部位についてみると、副腎15例(60%)、後腹膜4例(16%)、縦隔2例(8%)、交感神経節2例(8%)、その他2例(8%)であった。病期は第I期が16例(64%)、第II期が4例(16%)で早期例が80%を占めていた。第III期は3例、第IV a期、IV b期各1例であった。平成11年度以降に発見された14例についてみると、13例が第I期、1例が第II期であり、全例早期例であった。

組織型は神経芽腫が21例(88%)、神経節芽腫3例であった。治療法としては手術のみ9例、手術と化学療法併用が9例、手術・化学療法・放射線療法を行ったのが2例、化学療法のみ1例であった。無治療経過観察が3例あった。手術例の内訳は全摘が16例と半摘1例で、生検が2例実施されていた。手術の実施時期は、腫瘍の大きさ、病期が早期かどうかにかかわらず、6~15か月齢(6~8か月:11例、9~11か月:6例、12か月~:3例)で手術が実施された。放射線治療は昭和61・62年にのみ行われ

ていた。化学療法はJames法6例、その他厚生省統一プロトコールなど6例であった。N-mycについて成績記載11例はすべて増幅が認められなかった。

予後については、1例手術後腸軸捻転により死亡したが他の患者(1例情報なし)は再発もなく良好である。

### 4. 無治療経過観察例の臨床経過

NBマス陽性例患者の無治療例は3例あった(表3)。診断時月齢はいずれも8か月であった。病期は3例とも第I期で、腫瘍の最大径は3cm以下、検査値はVMA 20.0 μg/mg cre以下、HVA 32.0 μg/mg cre以下であった。

症例16は28か月で腫瘍増大がみられたが、その後縮小しており、症例14は48か月、症例25は11か月で腫瘍は消失した。

尿中VMAの変動を図4に示す。症例14はカットオフ値前後を上下しながら次第に低下している。他の2例は正常化していた。また、症例16は28か月で腫瘍増大した後にも検査値の上昇はみられていなかった。尿中HVAの変動を図5に示す。HVAについては、3例とも次第に正常化した。

表3 無治療観察症例

症例	診断時月齢	性別	原発部位	病期	腫瘍径	陽性判定時検査値		腫瘍消失月齢	経過
						VMA/Cre	HVA/Cre		
14	8	M	右副腎	I	1.82 x 1.16 x 1.84cm	19.22	31.05	48	腫瘍はほとんど認められない (H15.6.10)
16	8	M	腹部	I	3 x 2.5 x 1.2cm	19.23	29.12	残存	縮小傾向1 x 1.5 x 4cmにある。(H15.2.20)
25	8	M	左副腎	I	1.5 x 1.0 x 3.0cm	19.58	20.74	11	腫瘍消失 (H15.1.6)

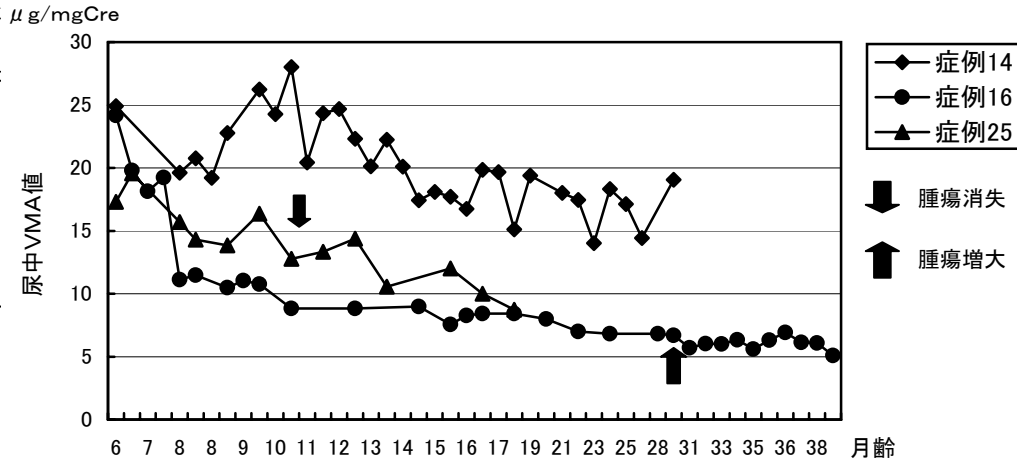


図4 無治療経過観察症例のVMAの変動

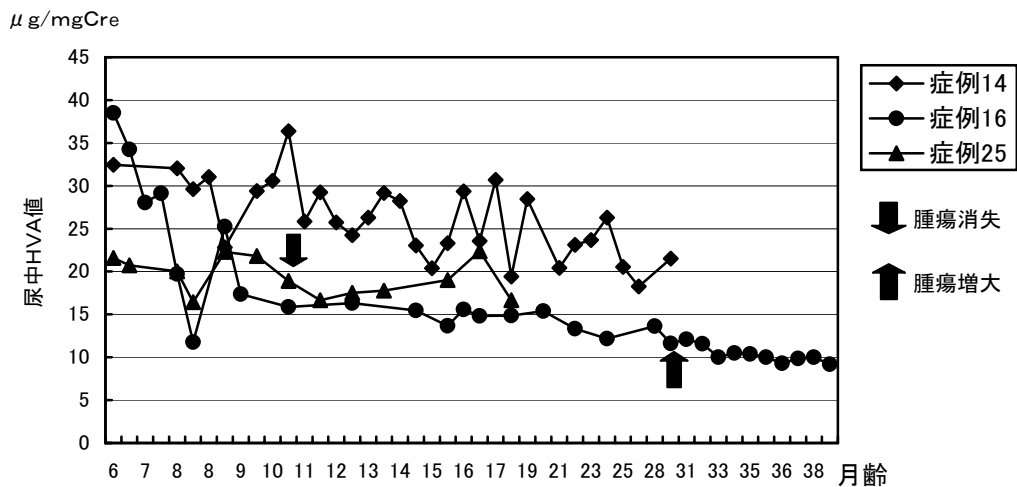


図5 無治療経過観察症例のHVAの変動

考 察

NBは小児がんの一つで白血病と脳腫瘍に次いで頻度が高く、小児がん全体の1割を占めるといわれている。そのため、昭和59年から全国的にNBマスが実施されてきた。

NBマスの実施状況を見ると、本県の受検率は事業開始後5年で80%を超え<sup>2)</sup>、近年は90%前後に全国と同様高率になっている。再検査率は4.47%と高くなっているが、疑陽性によるものが3.39%で残り約1%は薬剤の影響、バナナ等の摂取、生後日数不足、採尿後受付まで

の日数超過、尿量不足であり、尿変性によるもの<sup>3)</sup>は本県では比較的少なかった。NBマス陽性率に関しては、医療機関での精密検査を早期に受診できるよう結果判定を変更したため、平成13年度以降急激に高率になったが、患者発見は変わらず保護者の心理的負担などの問題が残った。

患者発見頻度はNBマス実施期間全体では愛媛県が1/9000人で全国の1/5900人より低くなっているが、平成10年以降では愛媛県1/4000人、全国1/5600人と反対に本県が高率になっている<sup>4)</sup>。

日本小児がん学会で平成14年までに集計された2257名のマス発見患者についての報告<sup>5)</sup>では、原発部位は腹部80%（副腎51%、交感神経節29%）、胸部16%、骨盤腔内3%、頸部1%であり、病期はⅠ期40%、Ⅱ期30%、Ⅲ期18%、Ⅳ期5%、Ⅳs期6%になっている。症状の有無では90%が無症状となっている。原発部位については本県でも同様の率であった。病期について名古屋市では平成元年から12年までの発見患者54名は、Ⅰ期52%、Ⅱ期28%、Ⅲ期18%、Ⅳs期2%と報告している<sup>6)</sup>。また、札幌市での平成10年から14年までの6か月児マスの発見患者はⅠ期14例（67%）、Ⅱ期6例（29%）、Ⅲ期1例（5%）であり早期例のみが発見され進展例はほとんどみられていない<sup>7)</sup>。本県の患者についてこれらの結果と比較すると、病期はⅠ期64%、Ⅱ期16%、Ⅲ期12%であり、本県でも早期例が多くなっている。特に平成11年度以降はⅠ期13例、Ⅱ期1例であり進展例はなかった。これは尿のHPLCによるNBマスでは自然消失するより早期の患者も発見してしまったことが考えられる。

腫瘍が大きくなると大量のカテコールアミンを産生し尿中に代謝産物が排出される<sup>8)</sup>。それで腫瘍の早期発見・早期治療に期するために排出されるVMA、HVAがHPLCにより測定されてきた<sup>9)</sup>。患者及びマス陽性者の検査データを測定値で比較すると、平均値は患者が無症状者より高値ではあるが、測定値により明瞭な区分はできない。しかし、VMAとHVAの相関をみると、NB患者では高い相関が認められ、無症状者では相関がないことが示された。これは腫瘍により産生されたカテコールアミンの代謝産物が尿中に排出される場合は、代謝経路からみてVMAとHVAがともに増加すると考えられる。HVAのみの増加などは別の原因により起こっている可能性がある。しかし腫瘍の大きさや病期の進展度との相関は必ずしも認められなかった。

本県のマスにより発見されたNB患者では、腫瘍マーカーのN-mycについても、増幅した例は認められていない。またニューロン特異エノラーゼ（NSE）も経過観察中に正常値に近づいている。症状も重症でなく、治療も強力な化学療法剤等使用しない傾向になっている<sup>10)</sup>。

また、「無治療経過観察」について、本県では3例実施され尿中VMA・HVAは全例正常になり、腫瘍も縮小、消失している。全国では「無治療経過観察」が行われた82例の患者について（23例は腫瘍の増大などのため手術施行）、59例は尿中VMA、HVAが正常になり腫瘍も消失または縮小していた。そして全例生存していると報告されている<sup>5)</sup>。また、本県で生後18ヶ月以上検査フォローした無症状者27例のうち12ヶ月齢以上で陽性値がみられたものは3例あったがその後陰性化し、全例腫瘍はみられていない。

次にNBマス以外の発見患者についてみると、NBマス陰性であったがその後NB患者となった症例が、愛媛県では医療機関の調査により1987～1993年に11例発見されている<sup>11)</sup>、<sup>12)</sup>。全国の状況と比較するためNB登録数

（日本小児外科学会悪性腫瘍委員会）について、1987～1993年と1994～2000年の各7年間ずつ集計した。それぞれ1460例、1738例登録され、そのうちNBマス発見症例は51%、66%を占めているので登録数の増加はNBマス発見症例によるものと考えられる。病期についてみると、NBマス発見症例では1987～1993年はⅠ期39%、Ⅱ期27%、1994～2000年はⅠ期42%、Ⅱ期31%と早期例が60～70%を占めている。一方その他マス以外の症例での早期例は20%前後であり、明らかに進展例が高率であった。本県ではその後マス以外の患者調査をしていないが、前回の調査と全国集計から10例前後の患者がいることが推測され、それらに進展例が含まれていると考えられる。

近年、ドイツ<sup>13)</sup>やカナダ<sup>14)</sup>においてスクリーニング実施及び未実施地域との比較研究によりNB死亡率の減少が認められなかったと報告され、NBマスの有効性について論議されている。一方、林はNBマスによるNB死亡の減少が全国乳児を対象とした疫学研究で認められたと報告している<sup>15)</sup>。また、山本らはNBを自然退縮する予後良好なものとして1歳以上で発症する予後不良なものとその中間の3タイプに分け、マス発見ターゲットは中間タイプにあり、その腫瘍の特徴を明らかにし、それを発見できるマスを実施する必要があると報告している<sup>16)</sup>。

本県ではマス発見NB患者は予後良好であり、NBマスの評価として重要とされる死亡率減少効果は不明である。20年間のNBマス実施結果をもとに、NBマス休止後のNBの動向について監視していく必要があると思われる。

## まとめ

愛媛県におけるNBマスについて昭和59年度から20年間の実施状況をまとめた。

1. 受検者数は225,222例でNBマス陽性者228例からNB患児25名（発見頻度1/9000人）を発見した。
2. NBマス陽性例のVMA、HVAはNB患者の方が無症状者より高値を示し、NBマス発見患者のVMAとHVAについては高い相関が認められた。
3. NB患者25例中3例はVMAのみ陽性、22例はVMA、HVAの両方が陽性であった。HVAのみ陽性例にはNB患者は認められなかった。
4. 原発部位についてみると、副腎15例（60%）、後腹膜4例（16%）と腹部が主であった。
5. 病期は第Ⅰ期が16例、第Ⅱ期が4例で早期例が80%を占めていた。
6. 治療法としては手術のみ9例、手術と化学療法併用が9例などで、放射線療法を行ったのは2例のみであった。無治療経過観察の行われた3例の腫瘍はほぼ消失している。
7. 予後については、1例手術後腸軸捻転により死亡したが、他の患者（1例情報なし）は再発もなく良好である。

終わりに、愛媛大学医学部小児科学教室石田也寸志先生、県立中央病院小児科大藤佳子先生、松山赤十字病院小児科大村勉先生ほか患者フォローにご協力いただいた各医療機関の諸先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 厚労省雇用均等児童家庭局母子保健課長通知：雇児母発第0814001号，H15.8.14
- 2) 三好雅子他：愛媛衛研年報，54，17-20（1993）
- 3) 金子紀子他：山形衛研所報，36，42-45（2003）
- 4) 厚労省雇用均等児童家庭局母子保健課：特殊ミルク情報，39，127-129（2003）
- 5) 日本小児がん学会NB委：小児がん，39，131-136（2002）
- 6) 児玉京子他：名古屋市衛研年報，47，44-47（2001）
- 7) 花井潤師他：札幌市衛研年報，30，31-34（2002）
- 8) 澤田淳：神経芽細胞腫マスキリーニング，26-34（1989）
- 9) 花井潤師他：札幌市衛研年報，27，27-31（2000）
- 10) 松村隆文他：小児科診療，62，1189-1197（1999）
- 11) 今西利花他：愛媛衛研年報，57，12-14（1995）
- 12) 森正俊他：愛媛衛研年報，58，19-23（1996）
- 13) Schilling FH et al：N.Engl.J.Med.346，1047-1053（2002）
- 14) Woods WG et al：N.Engl.J.Med.346，1041-1046（2002）
- 15) 林邦彦：日マス・スク学誌，14，28（2004）
- 16) 山本圭子他：H14年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究），159-164（2003）