

神経芽細胞腫マス・スクリーニングにおける尿中VMA, HVA値の追跡について

Urinary Excretion of VMA and HVA in Mass Screening with Neuroblastoma

佐藤 泰昌 辻 慶子 田口 武 前田 博之
林 英夫 高杉 信男 武田 武夫*

Yasumasa Sato, Keiko Tuji, Takeshi Taguchi,
Hiroyuki Maeda, Hideo Hayashi, Nobuo Takasugi,
and Takeo Takeda*

札幌市では、昭和56年4月から乳幼児のろ紙尿による神経芽細胞腫マス・スクリーニングを開始している。

スクリーニングには、精度の高い高速液体クロマトグラフィーをとり入れ、ろ紙尿中VMA, HVAを測定し、判定している。

昭和58年3月末までに25,641例のスクリーニングを行い、11例が病院での精密検査となり、うち4例が神経芽細胞腫と確定診断され治療を受けた。

われわれは、高速液体クロマトグラフィーにより、精密検査や、その後の経過観察の一指標として、尿中VMA, HVAの測定も行っている。

今回、これまで精密検査となった11例につき、スクリーニングから経過観察までのVMA, HVA値を追跡し、今後のスクリーニングに役立つ若干の知見を得た。

1 緒 言

神経芽細胞腫は、小児悪性新生物の中で、固形腫瘍としては最も頻度が高く、その上極めて予後の悪い疾病である^{1),2)}。本症の予後の悪さは、進行した状態で発見されることが多いため、少なくとも1歳くらいまでに発見し、治療を行えば大部分治癒させることができるといわれており³⁾、早期発見、早期治療のためのマス・スクリーニングの意義は大きい。

スクリーニング法としては、VMAのスポットテストが標準的であり、昭和48年から沢田らによ

り始められている⁴⁾。札幌市では、発見もれの少ない方法として、VMAに加え、HVAを測定し、またその測定には精度の高い高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」）をスクリーニングにとり入れ実施している^{5),6)}。

今回はこれまでのスクリーニング検査結果と発見された患児の症例について述べるとともに、これまで精密検査となった11例につきスクリーニングから精密検査、さらにその後のフォローアップまでのVMA, HVA値を追跡し、若干の知見を得たのであわせて報告する。

* 国立札幌病院小児科

2 方 法

2-1 スクリーニング方法

る紙尿によるスクリーニング方法はいずれも前報⁵⁾により行った。

病院での精密検査のための尿は、入院直後よりバナラ制限食をした3日間連続酸性蓄尿による24時間尿を、また経過観察のための尿は24時間尿ないしは一時尿を酸性保存したものをを用いた。

HPLCによる尿中VMA, HVA測定のための前処理は, Yoshida⁷⁾らによる酢酸エチル抽出法

により行い、測定はけい光検出器により行った⁶⁾。

2-2 スクリーニングの流れ

スクリーニングは、初回の一次検査で薄層板へのスポットによるVMAの定性及び薄層クロマトグラフィーによるHVAの定量を行う以外は全てHPLCにより測定している。HPLCによる測定結果は、文献的考察^{8),9)}からVMAで20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン, HVAは40 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンを当所におけるカットオフ値とした(図1)。

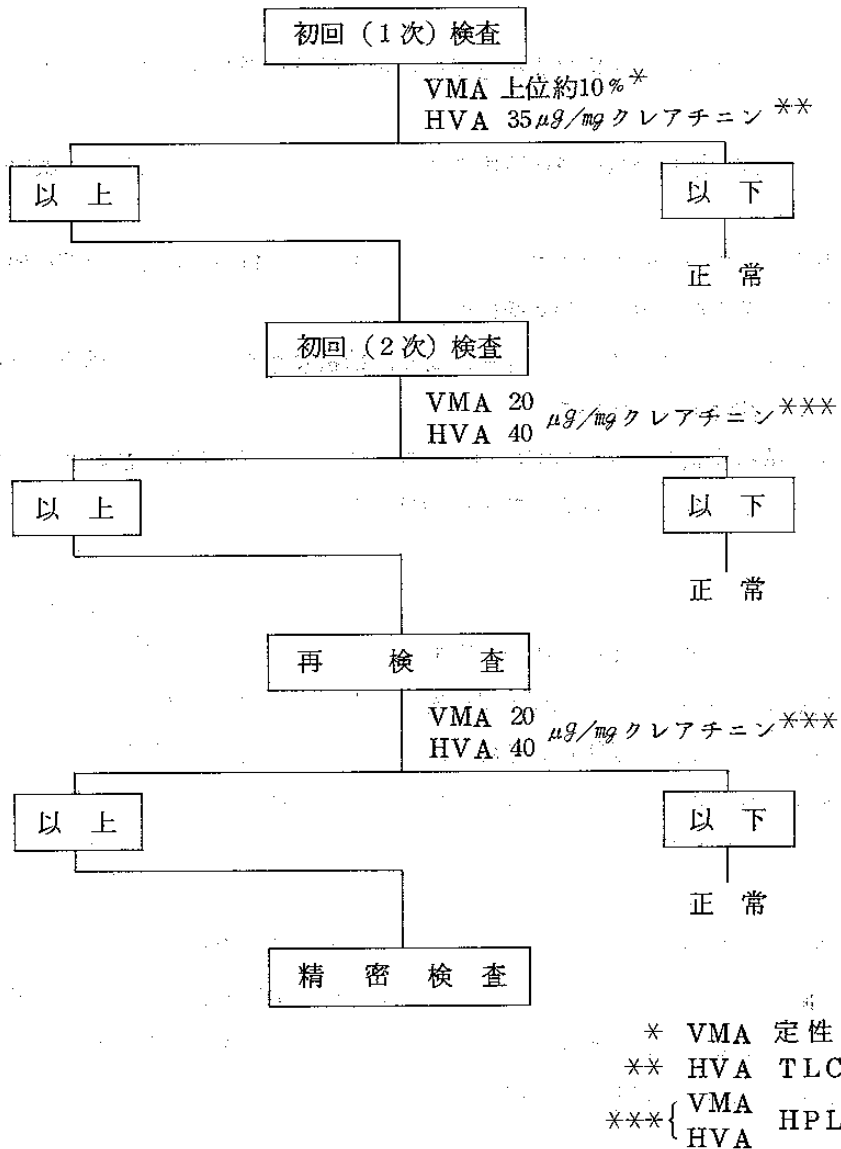


図1 神経芽細胞腫スクリーニングの流れ

3 結果及び考察

3-1 神経芽細胞腫スクリーニング検査結果

昭和56年4月から昭和58年3月末までに25,641例のスクリーニングを行い、再検数256例(10%)、精検数11例(0.04%)で、うち4例が神経芽細胞腫と確定診断された(表1)。

昭和57年度は、対象となる全出生児の75%が当スクリーニングを受けたことになり、初年度の受検率約63%に比べ大幅に上昇した。

またこれまでの発生頻度は約1/7,400であり、これは全国で昭和58年3月末現在スクリーニングを実施している3県4市1区のスクリーニング結果による発生頻度1/17,140に比べ極めて高率である。

3-2 マス・スクリーニングで発見した患児の症例及び経過

発見された4例は、いずれも6カ月～8カ月で当スクリーニングを受け精密検査となった。初診時、触診上異常所見を認めたのは、上腹部に腫瘤を触知した症例3のみで他は全く無症状であった。しかし24時間蓄尿によるVMA, HVA値は高値であったため、その後、IVP、腹部CT、選択的血管造影等が施行され、全例に腫瘍特有な異常所見を認め、神経芽細胞腫と診断された。

4例とも原発腫瘍が摘出され、その後の病理組織学的診断等から症例1は神経節芽腫、症例2, 3, 4はいずれも小円形細胞型の神経芽細胞腫と確定診断された。

また病期分類では、症例1、症例4がStage I、症例2は肝転移を示すStage IVs、症例3はStage

IIIであった。

なお症例3は術後、消化管出血による合併症で死亡したが、他の3例の経過は良好である(表2)。

3-3 発見された4症例のVMA, HVA値について

発見された4症例のろ紙尿によるスクリーニング結果では、症例2、症例4の再検査時のHVAを除き、VMA, HVAともに当所におけるカットオフ値を超え精密検査となった。3日間蓄尿による精密検査でもほぼスクリーニングと同様の結果を示したが、症例4は、なおHVAが正常域にあり、VMAのみカットオフ値をやや超える程度であった。

術後の尿検査では、症例1、症例4が術直後にVMA, HVAとも正常値となった。これはともに腫瘍が原発臓器に局限した第I期の症例であり、その腫瘍を全摘出できたためである(表3)。

一方、手術により肝転移巣を残した症例2では、術直後は依然VMA, HVA高値であったが、術後4カ月で正常値となった(図2)。これは、残存した腫瘍がその後の化学療法により縮小し、やがて消滅したためであり、このことは腹部CT等によっても確認されている。

3-4 精密検査の結果異常が認められなかった7例のVMA, HVA値について

精密検査の結果異常が認められなかった7例中6/7は、激症血清肝炎で入院中スクリーニングを受けたもので、当時多量の薬剤を投与していたため高値となったものである。

表1 神経芽細胞腫スクリーニング検査結果

期 間	被 検 者 数	再検数(率)	精検数(率)	患 児 数
56.4 ~ 57.3	10,634	66(0.6%)	2(0.02%)	0
57.4 ~ 58.3	15,007	190(1.3%)	9(0.06%)	4
総 計	25,641	256(1.0%)	11(0.04%)	4(1/7,400)

残る6例のスクリーニング結果では、3例がVMA、HVAとも高値であったが、No.5はVMAのみ、No.6、No.7はHVAのみがカットオフ値を超え精密検査となったものである。しかし精密検査における尿の測定値では、わずかにNo.4のVMAを除き全て正常値であった。

われわれは、No.2を除くNo.5までの結果から、これらスクリーニング時のクレアチニン値が、通常の直径10mmろ紙10枚中のクレアチニンの平均値約30 μ gに比べ著しく低値であることに着目し、No.5以降、クレアチニン異常低値の検体については

採尿し直すことにしており、以後この様な例は出ていない。

しかしNo.6、No.7はクレアチニンが高いにもかかわらず、スクリーニングでHVAのみ高値、精密検査で正常となった例であり、ろ紙尿による一時尿と蓄尿による全尿との違い等を含め、その原因を検討中である。

なお精密検査でVMAのみやや高値となったNo.4は、その後の諸検査でも異常が認められず、経過観察となったが、初診後2カ月で正常値となり、その後の上昇はみられない(表4)。

表2 マス・スクリーニングでの発見症例

昭和56年4月～昭和58年3月

		1. E. A(女)	2. M. N(女)	3. T. Y(男)	4. M. T(女)
スクリーニング時月齢		8カ月	6カ月	7カ月	7カ月
入院時 診断 所見	腫瘍触知	-	-	+	-
	腹部単純レ線像	-	-	-	+
	IVP異常所見	±	+	+	+
	腹部CT異常所見	+	+	+	+
	選択的血管造影上異常所見	+	+	+	+
	骨髄血中異常細胞出現	-	+	+	-
手術時月齢		9カ月	8カ月	9カ月	8カ月
術後 所見	原発部位	右副腎	右副腎	後腹膜	右副腎
	原発腫瘍の大きさ	50g 3×5×6cm	23g 4×3×2.5cm	45g 6×4.5×3.5cm	21g 5×3×1.8cm
	病期	I	IVs	III	I
	組織型	神経節芽腫	小円形細胞型	小円形細胞型	小円形細胞型
	治療	手術 + James療法	手術 + James療法	エンドキサン大量 + 手術	手術 + James療法
経過(58.3現在)		良好(19カ月)	良好(13カ月)	手術後合併症で死亡	良好(11カ月)

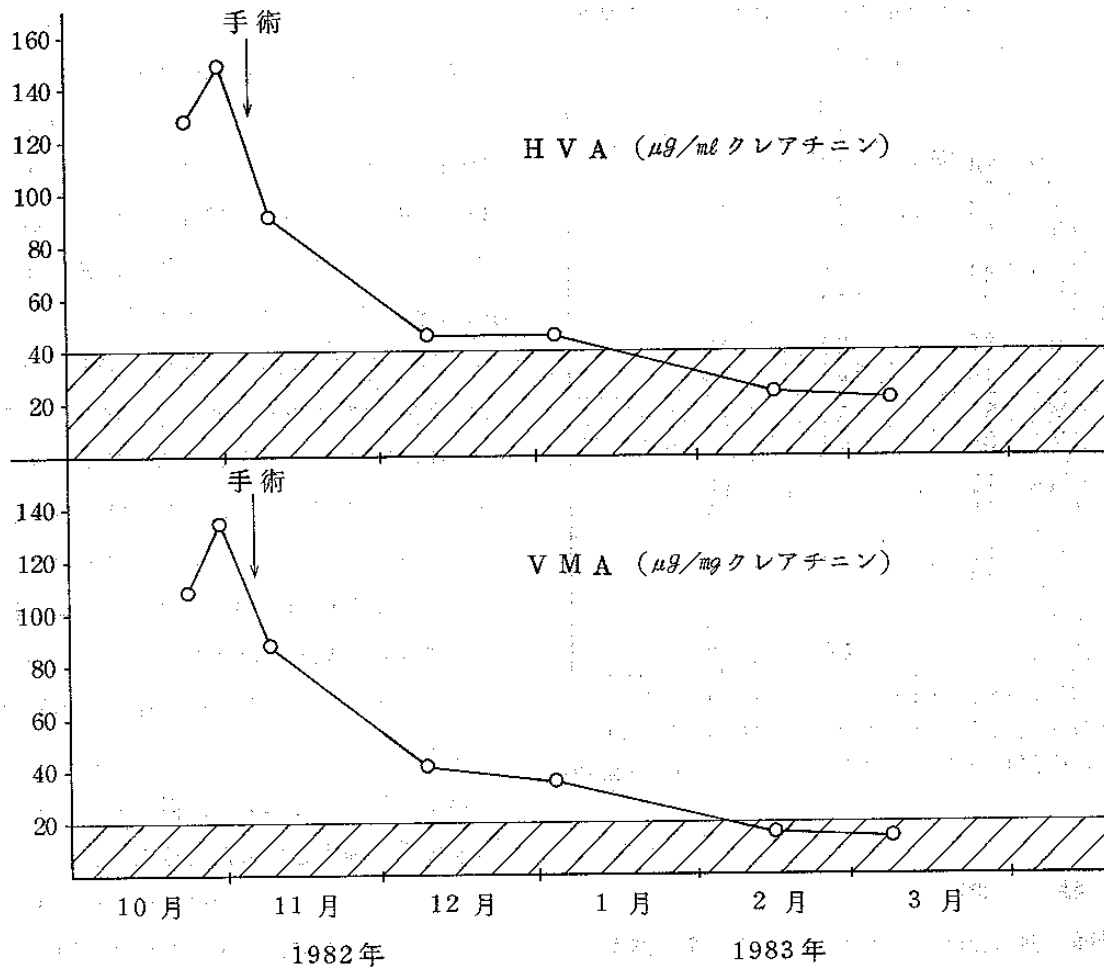


図2 症例2の尿中VMA, HVA値の経過

表3 発見された4症例のVMA, HVA値

症例	スクリーニング検査結果	術後の尿検査結果							
		初回検査	再検査	精密検査結果	9カ月	13カ月	16カ月	17カ月	18カ月
1	月 齢	8カ月	8カ月	9カ月	9カ月	13カ月	16カ月	17カ月	18カ月
	VMA	105	73	70, 100	17	12	8.6	12	16
	HVA	159	105	76, 107	20	17	15	15	23
2	月 齢	6カ月	7カ月	8カ月	9カ月	10カ月	11カ月	12カ月	13カ月
	VMA	152	61	107, 137	88	43	36	18	12
	HVA	158	17	128, 149	89	46	46	26	21
3	月 齢	7カ月	7カ月	8カ月	—	—	—	—	—
	VMA	101	91	51, 56	—	—	—	—	—
	HVA	108	89	61, 67	—	—	—	—	—
4	月 齢	7カ月	8カ月	8カ月	9カ月	10カ月	11カ月	12カ月	13カ月
	VMA	32	38	25, 23	97	97	6.5	13	13
	HVA	44	38	26, 21	17	17	14	25	23

測定値はすべてHPLCによる (単位 μg/mg クレアチニン)

太数字は当所におけるCut off 値を超えるものを示す。

表4 精密検査で異常が認められなかった乳児のVMA, HVA値

	スクリーニング検査			精密検査
	項目	初回検査	再検査	
1	VMA HVA	26 97 (11)	156 411 (4)	18 30
2	VMA HVA	41 32 (28)	70 128 (25)	— —
3	VMA HVA	30 80 (15)	82 208 (8)	13 25
4	VMA HVA	54 85 (30)	35 56 (15)	30 26 18 17 38 29 25 22
5	VMA HVA	26 35 (10)	38 29 (12)	10 18
6	VMA HVA	17 49 (106)	8 198 (44)	10 19
7	VMA HVA	11 66 (38)	8 66 (37)	5.2 19

測定値は全てHPLCによる(単位 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)
太数字は当所におけるカットオフ値を超えたもの
()は直径10mmろ紙10枚中のクレアチニン量(単位 μg)

4 結 語

神経芽細胞腫は、カテコールアミン産生能をもち、尿中にカテコールアミン代謝産物であるVMA, HVA等を多量に排泄することから生化学的に診断できる唯一の悪性腫瘍である^{8),10)}。

札幌市では昭和56年4月からスクリーニングを開始し、昭和58年3月末までに25,641例のスクリーニングを行った。その結果、

- (1) HPLCをスクリーニングにとり入れることにより、再検率を10%、精検率を0.04%と著しく低くすることができた。
- (2) 11例の精密検査から4例の神経芽細胞腫患児を発見し治療を行った。発生頻度1/7,400は、昭和58年3月末現在でスクリーニングを実施している全国の発生頻度1/17,140に比べ極めて高率である。
- (3) 生後7カ月の発見時、すでに腫瘍が正中線を越え侵潤しているStageⅢの症例を経験した。スクリーニングの時期、検査回数等については今後さらに症例を重ね検討する必要がある。

これまで、ろ紙尿によるスクリーニングから、尿による精密検査、さらにはその後の経過観察までのVMA, HVA値を追跡した例はない。われわれは、すでにHPLCによるろ紙尿中及び尿中VMA, HVAの測定法を開発し、日常の精査に用いている^{5),6)}。

そこで、この方法により、精密検査となった11例につき、VMA, HVA値を追跡した。その結果、

- (1) HPLCによる尿中VMA, HVAの測定値は、腫瘍の有無を非常によく反映し、精密検査の一指標として、さらに治療の効果、予後の判定の有力な指標となることが確認された。
- (2) ろ紙尿によるスクリーニングでは、クレアチニンが異常低値の場合、クレアチニン比で求める測定値は異常に高くなり、誤った判定をすする危険がある。われわれは直径10mmろ紙10枚中のクレアチニン量が15 μg 以下の場合、尿のとり直しを行うことにし、以後クレアチニン異常低値で精密検査となった例はない。
- (3) クレアチニンが高値にもかかわらず、スクリーニングでHVA高値のため精密検査となり、尿検査で正常となった2例については、今後、ろ紙における一時尿と、蓄尿による測定値の違い等を含め、さらに検討されねばならない。

5 文 献

- 1) 沢口重徳, 菅沼 靖, 渡辺 至 他 : 日小外誌, 15, 1119 (1979)
- 2) Breslow N, and Mc Cann, B. : Cancer Res. 31, 2098 (1971)
- 3) 沢田 淳 : 癌の臨床, 28, 681 (1982)
- 4) 沢田 淳, 戸沢陸彦, 東道伸二郎 他 : 日小外誌, 14, 25 (1978)
- 5) 佐藤泰昌, 佐藤勇次, 田口 武, 林 英夫, 高杉信男, 武田武夫 : 札幌市衛生研究所年報, 9, 68~72 (1981)
- 6) 佐藤泰昌, 佐藤勇次, 田口 武, 辻 慶子, 林 英夫, 高杉信男, 武田武夫 : 小児科, 24,

- 1133 (1983)
- 7) A. Yoshida, M. Yoshioka, T. Yamazaki et al.: Clin. Chim. Acta. **73**, 315 (1976)
- 8) Gitlow, S.E., Bertani, L.M., Rausen, A, et al.: Cancer. **25**, 1377 (1970)
- 9) La Brosse, E.H., Comoy, E., Bohuon, C, et al.: J. Natl. Cancer Inst. **57**, 633 (1976)
- 10) 沢田 淳, 今宿普作, 高田 洋 他 : 小児外科・内科. **5**, 655 (1973)