

神経芽細胞腫における血清中NSEと尿中VMA・HVA — 腫瘍マーカーとしての有用性 —

Serum NSE and Urinary VMA and HVA as
a Tumor Marker for Neuroblastoma

花井 潤師 川合 常明 福士 勝 荒井 修
水嶋 好清 佐藤 泰昌 清水 良夫 富所 謙吉
高杉 信男 武田 武夫*

Junji Hanai, Tsuneaki Kawai, Masaru Fukushi,
Osamu Arai, Yoshikiyo Mizushima, Yasumasa Sato,
Yoshio Shimizu, Kenkichi Tomidokoro, Nobuo Takasugi,
and Takeo Takeda*

神経芽細胞腫の腫瘍マーカーとして、患児の尿中VMA・HVAに加え、血清中NSEを測定した結果、スクリーニングの対象となる1才以下の早期発見例においては、尿中VMA・HVAがより有効な指標であったが、病期がⅢ期、Ⅳ期の進行例においては、NSEが予後の推測の有用な指標となった。

1 緒 言

解糖系酵素の enolase は、 α 、 β 、 γ の3種のサブユニットの2量体として存在しており、このうち、 γ サブユニットを有するアイソザイムは、神経細胞、軸索突起および神経内分泌細胞などの神経組織に特異的に存在することから Neuron Specific Enolase (NSE) と呼ばれている。^{1)~4)} 1981年 Tapia ら⁵⁾により、神経内分泌細胞に由来する腫瘍において、血清NSE値が高値となることが報告されて以来、神経芽細胞腫や肺小細胞がんなどの腫瘍マーカーとして注目され、特に神経芽細胞腫における診断ならびに治療上の有用性が報告されている。^{6)~10)}

今回、スクリーニングで発見された患児および他の発病例を中心に、血清NSEと尿中VMA・HVA値から、神経芽細胞腫スクリーニングの指標としての有用性について検討したので報告する。

2 方 法

2-1 対 象

生後5日から5才までの正常小児85例と、マス・スクリーニングで発見された生後6~12か月の患児9例および市内で発病した生後1.5~4才までの患児6例を対象とした。血清は内眼的に溶血していないものを用い、測定まで -20°C で保存した。

2-2 測 定 法

2-2-1 血清NSE

Radioimmunoassay (RIA)によるNSE測定用キットはファルマシア社製SD-8570を用いたが、測定条件は福士ら¹¹⁾の方法にしたがい、その概略は以下の通りである。

標準NSEおよび血清検体50 μl に ^{125}I -標識NSE 50 μl 、抗NSE抗血清50 μl を加えて室温で3時間インキュベーションした。次にデカンテーション試薬2 ml を加え室温で30分間インキュベーション

* 国立札幌病院小児科

ンし、1,500×gで10分間遠心分離後、上清を吸引除去し沈渣の放射能を測定し、標準NSEのカウントから、4係数ロジスチック曲線を作成し、試料の濃度を算出した。

2-2-2 尿中VMA・HVA

従来法^{12),13)}にしたがって、尿中VMA・HVAを酢酸エチルを抽出し、その後、電気化学検出器を装備した高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

3 結果および考察

3-1 正常小児の血清NSE値

スクリーニングで精密検査となった乳児19例を含む生後5日から5才までの正常小児85例の血清NSEは、年齢が増加するごとに上昇する傾向にあったが、月例別の平均値には差がなかった (Table 1)。

Table 1.
Serum NSE levels in control children

| age (month) | n | NSE (ng/ml) | |
|----------------|----|--------------|--------------|
| | | mean ± S. D. | (range) |
| 0.2 - 2 | 13 | 71 ± 3.0 | (4.3 - 12.2) |
| 3 - 5 | 4 | 6.5 ± 3.7 | (3.9 - 11.9) |
| 6 - 11 | 30 | 7.9 ± 2.3 | (5.2 - 13.3) |
| 12 - 18 | 16 | 8.2 ± 2.3 | (4.8 - 12.9) |
| 24 | 6 | 11.0 ± 3.5 | (6.9 - 15.5) |
| 36 | 9 | 9.0 ± 1.7 | (7.0 - 12.1) |
| 48 - 60 | 7 | 10.6 ± 2.3 | (8.8 - 14.0) |
| total | 85 | 8.3 ± 2.7 | (3.9 - 15.5) |

また、85例の平均と標準偏差は 8.3 ± 2.7 ng/ml であったが、このうちスクリーニングの対象となる6~12か月児41例では 7.9 ± 2.4 ng/ml で、この+3 S.D.の15.0 ng/mlを6~12か月児の血清NSEの正常上限値とした。

3-2 神経芽細胞腫患児の血清NSEおよび尿中VMA・HVA値

3-2-1 スクリーニング発見例

スクリーニングで発見された15例の患児のうち、9例について血清NSEを測定し、尿中VMA・HVA

値との比較を行った。患児はいずれも1才以下で、その病期はI期が4例、II期が3例、III期が2例であった (Table 2)。

Table 2.
Serum NSE and urinary VMA and HVA levels in patients detected by mass screening of neuroblastoma

| patient No. (sex) | age (month) | serum NSE (ng/ml) | urine | | stage |
|-------------------------|----------------|-------------------------|-------|-------|-------|
| | | | VMA* | HVA* | |
| 1 M | 6 | 11.8 | 82.9 | 51.1 | I |
| 2 F | 12 | 6.8 | 75.2 | 45.9 | I |
| 3 M | 7 | 6.8 | 26.0 | 36.2 | I |
| 4 F | 8 | 9.7 | 35.1 | 25.1 | I |
| 5 M | 8 | 10.9 | 73.3 | 46.5 | II |
| 6 M | 7 | 9.6 | 57.0 | 34.9 | II |
| 7 M | 8 | 8.2 | 29.0 | 48.4 | II |
| 8 M | 9 | 43.7 | 69.4 | 64.6 | III |
| 9 M | 7 | 23.4 | 368.0 | 140.2 | III |

* Values are expressed as $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine

その結果、NSEは病期の進展したIII期の2例ではいずれも高値を示したが、I、II期の早期発見例では7例すべて正常値であった。

これに対して、VMA、HVA値は1例のHVA値を除いていずれもカットオフ値をこえており、このことから、1才以下の乳児を対象とした本症スクリーニングにおいては、尿中VMA・HVA値が血清NSEに比べ、より有効な指標であることが明らかとなった。

3-2-2 スクリーニング発見例以外の患児

スクリーニング発見例以外で、発病時にはすでに腫瘍が進展していた進行例6例について、同様に尿中VMA、HVAおよび血清NSEを測定したが、このうち、症例4,5,6は生後6~8か月でのスクリーニング時には陰性で、その後1~2年後に発病した例であった (Table 3)。

これら6例のNSEはいずれも異常高値を示しており、初診時39 ng/mlであった症例3についても、その後症状の悪化に伴い、最高256 ng/mlまで上昇

Table 3.
Serum NSE and urinary catecholamine metabolites in patients with the advanced stages of neuroblastoma

| patient no. (sex) | age (month) | NSE (ng/ml) | urine | | | stage | outcome |
|-------------------|-------------|-------------|-------|------|------|-------|-----------------|
| | | | VMA* | HVA* | VLA* | | |
| 1 M | 48 | 163 | 540 | 221 | 0 | II | died of measles |
| 2 F | 48 | 250 | 11 | 16 | 5 | IV | died |
| 3 M | 18 | 39 | 17 | 141 | 24 | IV | died |
| 4 M** | 23 | 299 | 22 | 126 | 18 | IV | died |
| 5 M** | 17 | 189 | 22 | 124 | 79 | IV | died |
| 6 M** | 29 | 867 | 37 | 335 | 167 | IV | died |

* Values are expressed as $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine

** Patients were negative in the screening in Sapporo city

した。

一方、VMA・HVAなどの尿中代謝物については、症例3～6は、いずれもVMAが正常値か軽度上昇程度にもかかわらず、HVAが正常の4～10倍の異常高値を示し、さらに、正常児では尿中にほとんど排泄されないVLAが高値を示していた。また、症例2は、VMA・HVAが非排泄型の症例で、尿

中Dopamineだけが3,400～5,700 $\mu\text{g}/\text{day}$ と正常の10～20倍の高値の例であった。

これら6症例のうち症例1は、化学療法などの治療に反応し、順調に回復し、1年半後にはNSEやVMAなどはすべて正常となったが、はしかにより死亡した。他の例はいずれも、2か月から1年以内の腫瘍死であった。

血清NSEと予後の関係については、Zeitlerら⁹⁾はNSEが100 ng/ml以上では予後不良な例が多く、2才以上で顕著であると報告したが、今回の症例においても、症例1を除き、すべて他の臓器への転移を併い、予後不良であったことから、血清NSEと予後がよく関連していることが確認された。

また、VMAやHVAなどの尿中カテコールアミン代謝物と予後の関係については、Gitlowら¹⁴⁾が、VMAに比べHVA高値例で生存率が低く、予後不良であること、また、Laugら^{15),16)}はIV期で播種性神経芽細胞腫に限り、HVAがVMAに比べ排泄量が多い例で予後不良であること、さらに、VLAや3-

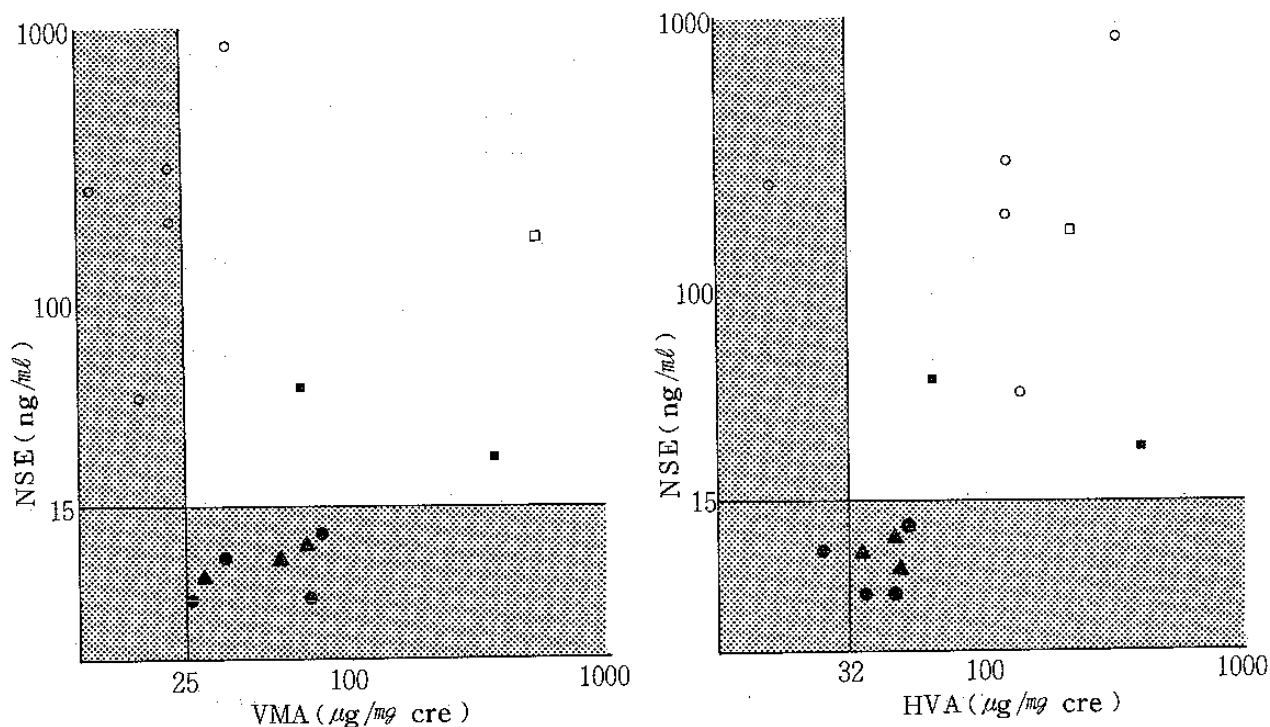


Fig 1. Correlation between serum NSE and urinary VMA or HVA in patients with neuroblastoma stage: I (●), II (▲), III (■, □), IV (○)

MTなどのDopamine系の代謝物の出現は予後不良を示唆することなどが報告されている。

今回の症例においてもその事実が確認され、血清NSEは尿中VMA・HVAなどと同様、患者の予後の推測する上で重要な指標となることが確認された。

3-2-3 血清NSEと尿中VMA・HVAとの関係

以上の結果をまとめ、血清NSEと尿中VMA・HVA値を両対数グラフにプロットし、また、陰影はそれぞれの値の正常上限値以内として表わした (Fig. 1)。

白ぬきの進行例においては、VMAが正常でNSEだけが異常高値を示したのに対し、HVAとの関係においては両方とも高値を示していた。これに対して、黒印のスクリーニング発見例では、病期との関係が明確で、Ⅰ、Ⅱ期ではNSEが正常でVMA・HVAが高値、Ⅲ期ではすべての値が高値となっていた。

4 結 語

- (1) 正常小児85例の血清NSE値を測定した結果、 8.3 ± 2.7 (mean \pm S. D.)であり、6~12か月児の正常上限値は15 ng/mlであった。
- (2) スクリーニング発見例のうち、早期発見例であるⅠ、Ⅱ期の症例では血清NSEの上昇は認められず、スクリーニングの指標としては、尿中VMA・HVAが血清NSEに比べ、より有効であった。
- (3) 進行例においては、血清NSEおよび尿中カテコールアミン代謝物と予後がよく関連しており、これらの値が予後の推測の重要な指標となることが確認された。

5 参考文献

- 1) Rider, C. C., Taylor, C. B. : *Biochim. Biophys. Acta*, **365**, 285-300 (1974).
- 2) Fletcher, L., Rider, C. C., Taylor, C. B. :

Biochim. Biophys. Acta, **452**, 245-252 (1976).

- 3) Schmechel, D., Marangos, P. J., Brightman, M. : *Nature*, **276**, 834-836 (1978).
- 4) Marangos, P. J., Schmechel, D., Parma, A. M., Clark, R. L., Goodwin, F. K. : *J. Neurochem.*, **33**, 319-329 (1979)
- 5) Tapia, F. J., Polak, J. M., Barbosa, A. J. A., Bloom, S. R., Marangos, P. J., Dermody, C. : *Lancet*, **I**, 808-811 (1981).
- 6) Ishiguro, Y., Kato, K., Shimizu, A., Ito, T., Nagaya, M. : *Clin. Chim. Acta*, **121**, 173-180 (1982).
- 7) Prinz, R. A., Marangos, P. J. : *Surgery*, **92**, 887-889 (1982).
- 8) Carney, D. N., Marangos, P. J., Ihde, D. C., Bunn, P. A. Jr., Cohen, M. H., Minna, J. D., Gazdar, A. F. : *Lancet*, **I**, 583-585 (1982).
- 9) Zeltzer, P. M., Marangos, P. J., Parma, A. M., Sather, H., Dalton, A., Hammond, D., Siegel, S. E., Seeger, R. C. : *Lancet*, **II**, 361-363 (1983).
- 10) 土田嘉昭, 横田俊一郎, 別所文雄, 横森欣司, 牧野駿一, 本名敏郎, 斉藤純夫 : *小児外科*, **16** (12), 1485-1490 (1984).
- 11) 福士 勝, 荒井 修, 水嶋好清, 花井潤師, 佐藤泰昌, 高杉信男, 武田武夫 : *医学と薬学*, **15** (2), 563-567 (1986).
- 12) 佐藤泰昌, 福士 勝, 高杉信男, 武田武夫 : *日本小児科学会誌*, **89** (12), 2665-2671 (1985).
- 13) Sato, Y., Hanai, J., Takasugi, N., Takeda, T. : *Tohoku J. exp. Med.*, **150**, 169-174 (1986).
- 14) Gitlow, S. E., Dziedzic, L. B., Strauss, L., Greenwood, S. M., Dziedzic, S. W. : *Cancer*, **32**, 898-905 (1973).
- 15) Laug, W. E., Siegel, S. E., Shaw, K. N. F.,

Landing, B., Baptista, J., Gutenstein, M. :
Pediatrics, **62**, 77-83 (1978).

- 16) Siegel, S. E., Laug, W. E., Harlow, P. J.,
Show, K. N. F., Landing, B., Gutenstein, M. :
"Advances in Neuroblastoma Research"
edited by Evans, A. E., 25-32 (1980),
Raven Press, New York