

神経芽細胞腫マススクリーニングで発見された患児における
尿中カテコールアミン関連物質

(分担研究：現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

高杉信男*, 菊地由生子*, 花井潤師*, 武田武夫**

【要約】神経芽細胞腫マス・スクリーニングで発見された患児と臨床的に発見された進行例において、尿中VMA, HVAとともに他のカテコールアミン関連物質 (MHPG, DOPAC, VLA, dopamine, 3MT) を測定したところ、進行例において、VMAが上昇せずにHVAだけが高値を示す例が認められ、また、スクリーニング例ではほとんど上昇の認められないdopamineやDOPACの上昇が認められた。このことは、dopamine系の物質が進行例に特異的な指標になるとともに、本症の生物学的多様性を検討する上で有用であることが示唆された。

見出し語：神経芽細胞腫, VMA, HVA, カテコールアミン

【研究方法】

試料は、正常群として、スクリーニングで正常であった乳児1,130例のろ紙尿と、患児群として、スクリーニング発見例12例(病期 I:5, II:4, III:1, IV:1)及び臨床的に発見された進行例6例(病期 III:1, IV:5)の酸性24時間尿を用いたが、ろ紙尿の前処理は既報¹⁾に従い、また、生尿については10倍希釈したものを試料とした。

HPLC条件は、代謝物用とカテコールアミン用の2種類で、カラムは同一の

Inertsil-ODS2(4.6φx150mm)を用い、移動相は代謝物用として、0.5mMテトラギン酸ナトリウム塩を含む0.1Mリン酸緩衝液(pH4.5)-アセトニトリル(13:1)で、カテコールアミン用として、3mMオクタンスルホン酸塩を含む0.1Mリン酸緩衝液(pH3.0)-アセトニトリル(12:1)を用い、流速1ml/分、カラム温度40℃とした。なお、測定対象物質はいずれも遊離型のものとした。

【結果】

(1)正常乳児：正常乳児1,130例のろ紙尿中のVMA, HVA値はいずれもほぼ正

*札幌市衛生研究所 (Sapporo City Institute of Public Health)

**国立札幌病院小児科 (Department of Pediatrics, Sapporo National Hospital)

規分布を示し、従来の報告と同程度であった。他の物質については、検出感が低いいため、検出率に差が認められた。ろ紙尿中のカットオフ値については、MHPG, DOPAC, VLAは99% -セタ位値、他の物質は、平均+3SDに設定した(表1)。なお、dopamineと3MTについては230例の結果を示した。

(2) 患児: 尿中VMA、HVAは、スクリーニング発見例、進行例ともに、病期に伴い、上昇する傾向が認められたが、進行例でVMAが正常にもかかわらず、HVAが異常高値を示す例が認められ、

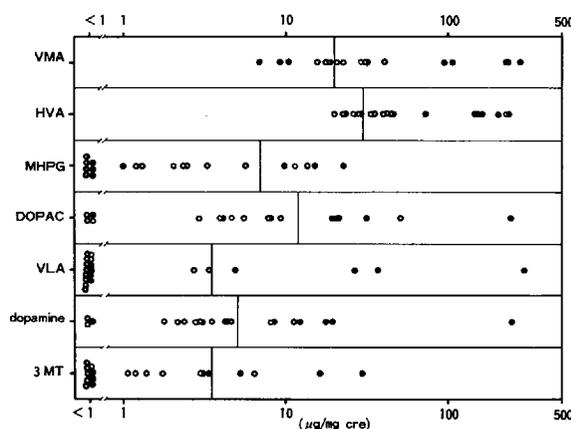
VMA/HVA比が0.1以下を示す例があった。MHPGと3MTについては、スクリーニング発見例、進行例ともに上昇例は少なく、病期との関連も認められなかった。一方、DOPACとdopamineについては、スクリーニング発見例ではほとんど上昇が認められないにもかかわらず、進行例ではいずれも上昇が認められた。VLAについては、ほとんどの例が検出しないか正常値であり、進行例のうち、VMAが正常でHVAが高値を示した例において上昇が認められた(図1, 2)。

表1 正常乳児における尿中カテコールアミン関連物質

物質	mean	SD	検出数 (率)	カットオフ値
VMA	8.68	1.82	1,130 (100%)	14
HVA	17.31	3.95	1,124 (99%)	30
MHPG	1.18	9.15	595 (53%)	7
DOPAC	1.27	4.11	362 (32%)	12
VLA	0.15	0.74	120 (9%)	3.5
dopamine*	0.21	0.36	60 (31%)	1.5
3MT*	0.86	1.14	123 (64%)	5

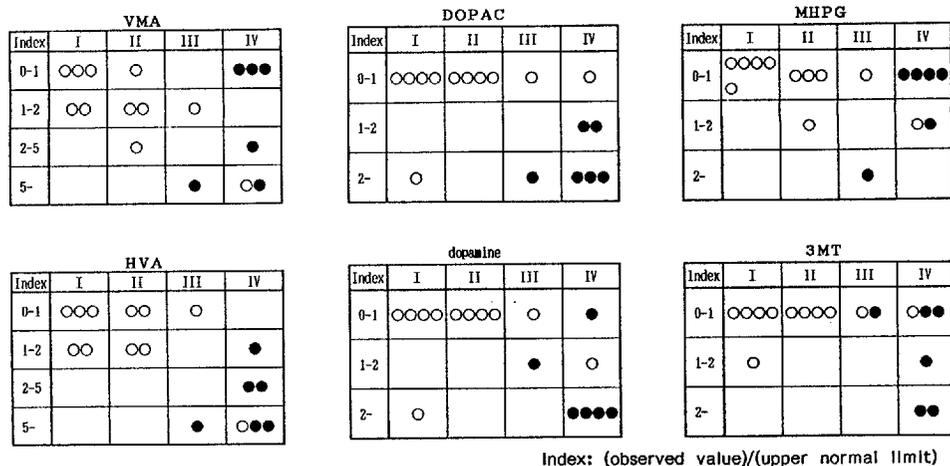
* n=230

(単位: $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)



○: スクリーニング発見例, ●: 進行例

図1 患児における尿中カテコールアミン関連物質



Index: (observed value)/(upper normal limit)

○：スクリーニング発見例，●：進行例

図2 患児における病期別尿中カテコールアミン関連物質

【考察】

神経芽細胞腫では、これまで、他の腫瘍マーカー、N-myc遺伝子や染色体等の研究から、スクリーニングで発見される予後良好群と1歳以降に発病する予後不良群の存在が示唆されており、札幌市においても、スクリーニング陰性でその後に発病した例を6例確認しており、1例を除き、いずれも予後不良であった。これら予後不良群では、血清NSEの上昇のほか、尿中VMAやHVAなどの排泄パターンがスクリーニング発見例と大きく異なり、VMAがほぼ正常にもかかわらず、HVAやVLAは異常高値を示した。

今回、VMA、HVAに加え、他の尿中カテコールアミン関連物質を測定した結果、進行例の患児において、尿中ドーパミンやドーパミン関連代謝物の排泄増

加が認められ、スクリーニング発見例とその排泄パターンが異なっていたことから、これらの物質が進行例において特異的な指標となることが確認された。今後、適切な時期に、VMA、HVAに加え、これらの物質を測定することにより、予後不良群の早期発見が可能になるとともに、これらの物質が本症の生物学的多様性を解明する上で有用な指標となることが示唆された。

文献

- 1) Hanai, J., et al: Simple liquid-chromatographic measurement of vanillylmandelic acid and homovanillic acid in urine on filter paper for mass screening of neuroblastoma in infants. Clin. Chem. 33(11): 2043-2046, 1987.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】神経芽細胞腫マス・スクリーニングで発見された患児と臨床的に発見された進行例において、尿中 VMA,HVA とともに他のカテコールアミン関連物質 (MHPG,DOPAC,VLA,dopamine、3MT)を測定したところ、進行例において、VMA が上昇せずに HVA だけが高値を示す例が認められ、また、スクリーニング例ではほとんど上昇の認められない dopamine や DOPAC の上昇が認められた。このことは、dopamine 系の物質が進行例に特異的な指標になるとともに、本症の生物学的多様性を検討する上で有用であることが示唆された。