

1歳以降の神経芽細胞腫早期発見のための再スクリーニングの時期の検討
(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)

花井潤師^{*}，米森宏子^{*}，菊地由生子^{*}，高杉信男^{**}，武田武夫^{***}，西基^{****}

【要約】1981年から開始した神経芽細胞腫マススクリーニングによって、この10年間に27例の患児を発見したが、この他にスクリーニング陰性群やスクリーニング未受検群からの発病例が合計10例確認され、そのほとんどが進行例で予後不良であったことから、1歳以降の再スクリーニングの実施に向け、患児の尿中VMA，HVA値からその時期について検討した結果、生後14か月から16か月に再度スクリーニングを実施すれば、これまで2～3歳に発病した予後不良な神経芽細胞腫を早期に発見できると考えられた。

見出し語：神経芽細胞腫，マススクリーニング，VMA，HVA

【目的】

札幌市における神経芽細胞腫マススクリーニングは1981年の開始以来、1990年12月までに27例の患児を発見したが、この間、スクリーニング発見例とは別に、スクリーニング時には陰性で後になって発病した例（偽陰性例）が6例、スクリーニングを受けずに発病した例（未受検例）が4例確認されている。これら10例の患児の発病時の年齢は生後17か月から71か月で、ほとんどが進行例で7例が死亡している。今回、これら1歳以降に発病する予後不良な神経

芽細胞腫の早期発見のためのスクリーニングの時期について検討した。

【方法】

対象は1か月以上の間隔を経て2点以上、尿中VMA，HVAが測定された患児で、発見例としては3例で、症例1、2は新生児期のスクリーニングでは陰性で、生後6か月以降のスクリーニングで発見された例で、症例3は生後8か月の精密検査時には腫瘍を発見できず、経過観察により5か月後に発見された例である（表1）。

VMA，HVA測定は高速液体クロマ

^{*}札幌市衛生研究所，^{**}札幌市衛生局，^{***}国立札幌病院小児科，^{****}札幌医科大学公衆衛生

トグラフィーにより行った^{1,2)}が、症例4, 5のスクリーニング時の結果については、VMAは半定量、HVAは薄層クロマトグラフィーにより定量を行った³⁾。なお、1歳以降の神経芽細胞腫患児においては、VMAが上昇せずにHVAだけが高値を示す例が多く、非分泌型の例を除いて、ほとんどの例でHVAが増加しており、1歳以降の本症の指標としては、HVAがより有用であること⁴⁾から、今回の検討はHVA値について行った。

表1 対象

患児	月	検査	発病時	病期	転帰
	新生児	スクリーニング時			
スクリーニング発見例					
1. 男	5日	6.4	7.0	7.2	II 生存
2. 女	5日	8.2	8.9	9.2	III 生存
3. 女		8.2	9.1	10.8 13.4	IV 生存
偽陰性例					
4. 男		7.1		23.4	IV 死亡
5. 男		6.8		17.2	IV 死亡
6. 男		8.8		30.0	IV 死亡

【結果及び考察】

(1) スクリーニング結果

1990年12月までに確認されたスクリーニング発見例、偽陰性例及び未受検例のエバンスの病期分類において、発見例の78%はI、II、IVS期の早期例であったが、偽陰性例及び未受検例ではほとんどがIV期で偽陰性例の5例及び未受検例の2例が死亡した(図1)。なお、これ以外に生後6か月未満の発病例1例とスクリーニングの対象外の年長児の発病例4例が確認されている。

(2) 発見例の尿中HVA排泄量の変化

一般に腫瘍の増殖は指数関数的であること、また、これまでの発見例の尿中VMA, HVAと腫瘍重量とが良く相関す

図1 札幌市における神経芽細胞腫患児の病期分類

	I	II	III	IV	IVS	合計
発見例	○○○○○ ○○○○○ ○○○	○○ ○○ ○○	○○ ○	○ ○	● ○	27
偽陰性例			○	●●● ●●● ○		6
未受検例		○		●●● ●●●		4
合計	13	7	5	10	2	37

○: 生存 ●: 死亡

ることから、尿中HVAの増加についても指数関数モデルをとると仮定した。

発見例2例(○、●)の尿中HVAの変化は類似の増加曲線を示したが、×印の例では傾きがゆるやかで、3例とも生後4か月頃にカットオフ値の30 $\mu\text{g}/\text{mg cre}$ を超えていた(図2)。

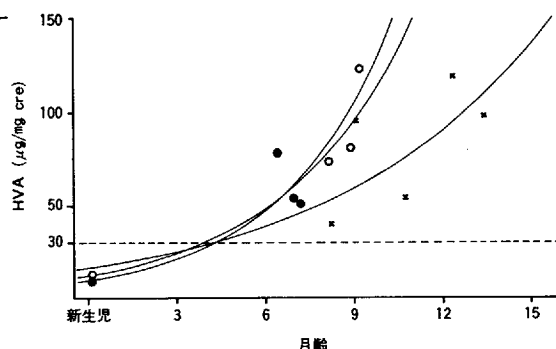


図2 尿中HVA排泄量の変化

(3) 1歳以降のスクリーニング時期

発見例3例(○、●、×)と偽陰性例3例(△)のHVA値について、月齢による排泄量の変化を検討した結果、HVA値を対数で表した場合、偽陰性例の直線は×印の症例の直線とほぼ同じ傾きが小さくなる程度で大きな変化は認められなかった。また、★印で示した上記以

外の偽陰性例の診断時のHVA値はほとんどが△印で示した例の直線上またはその延長線上に位置した(図3)。

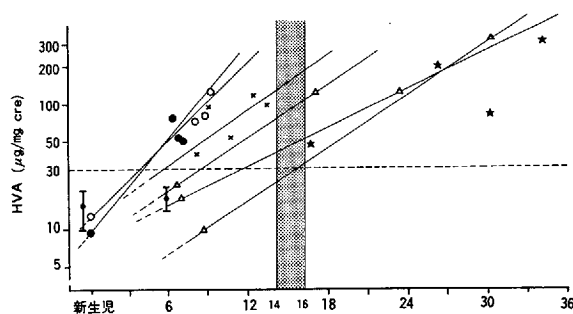


図3 1歳以降のスクリーニング時期

これまでの発見例のHVA値は進行例を除くとほとんどが $100\mu\text{g}/\text{mg cre}$ 以下であることから、この値は早期発見の一つの目安と考えられ、偽陰性例の中で、HVAの排泄増加が最も早かった例であっても $100\mu\text{g}/\text{mg cre}$ を超えない時期、さらに、HVAの排泄増加が最も遅かった例がカットオフ値の $30\mu\text{g}/\text{mg cre}$ を超える時期となる生後16か月頃までにスクリーニングを完了すれば、これまで2歳前後に発病していた進行例を早期に発見できると考えられる。また、開始時期についてはスクリーニング受検者の約90%が始めの2か月に受検することから、生後14か月に開始すればほとんどの例が16か月までにスクリーニングを受検できると思われる。

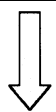
(4) 1歳以降の再スクリーニング

スクリーニング陰性群からの発病例が6例認められたことから、神経芽細胞腫のスクリーニングはあくまでもがん検診の一つとして考える必要があり、生後6、

7か月、1回だけの検査ではなく、再スクリーニングが必要と考えられる。現在、1歳以降に発病する予後不良な神経芽細胞腫の早期発見を目的とした1歳2か月児のスクリーニングを検討中であり、1991年4月から実施の予定である。したがって、これらを実施することにより、現在行っている生後6か月児を対象にしたスクリーニングとあいまって、従来発見されなかった神経芽細胞腫の早期発見が可能となり、本症の治療及び予後の改善に大きく寄与できるものと考えられる。

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.
- 2) Sato, Y., et al: Determination of urinary vanillylmandelic acid and homovanillic acid by high performance liquid chromatography for mass screening of neuroblastoma. Tohoku J. exp. Med. 150: 167-174, 1986.
- 3) 佐藤泰昌ほか: 尿ろ紙中VMA, HVA測定による神経芽細胞腫マスキング-高速液体クロマトグラフィーをとりいれて-. 小児科: 24, 1133-1140, 1983.
- 4) 花井潤師ほか: 神経芽細胞腫患児における尿中カテコールミン関連物質について. 小児がん: 27, 26-28, 1990.



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】1981 年から開始した神経芽細胞腫マススクリーニングによって、この 10 年間に 27 例の患児を発見したが、この他にスクリーニング陰性群やスクリーニング未受検群からの発病例が合計 10 例確認され、そのほとんどが進行例で予後不良であったことから、1 歳以降の再スクリーニングの実施に向け、患児の尿中 VMA, HVA 値からその時期について検討した結果、生後 14 か月から 16 か月に再度スクリーニングを実施すれば、これまで 2~3 歳に発病した予後不良な神経芽細胞腫を早期に発見できると考えられた。