

小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割 ——マススクリーニングの現状と展望について——

山谷 眞 己*, 宮 本 正 俊**
富山医科薬科大学小児科学教室*, 富山市民病院小児外科**

はじめに

最近、悪性腫瘍の診断は、CT、MRI 等による画像診断の発達と各種腫瘍マーカーの進歩により以前とは少し異なった様相を呈している。臨床家にとって少量の血液を採取し、それを測定することによって悪性腫瘍を迅速かつ正確に診断する腫瘍マーカーの開発は理想であるが、乳幼児を対象とする小児科医では、生検や画像診断に制限があり、また採血が困難で採血量にも限りがある事から、さらにその願望が強いと思われる。現状の腫瘍マーカーの精度や感度を考えると理想には程遠いと言わざるを得ないが、各種腫瘍マーカー測定のコムセや新しいマーカーの開発などにより、一歩でも理想に近づこうとする努力が続けられている。本稿では小児科領域における腫瘍マーカーの現状と、それを応用し、不特定多数の乳幼児を対象とした神経芽細胞腫の早期発見

を目指すマススクリーニングの展望につき検討する。

1. 小児科領域での固形腫瘍及び診断に用いられる腫瘍マーカー

表1に当科及び富山市民病院小児外科で経験された小児期固形腫瘍の患者統計を示す。これによれば、神経芽細胞腫が最も多く、続いて悪性リンパ腫、Wilms腫瘍の順となっている。小児癌研究会による全国統計¹⁾でも著者らの経験とほぼ同様の統計が示されている。表2には小児科領域で用いられる主な腫瘍マーカーを示した²⁾。腫瘍マーカーとして測定される物質には疾患特異性、鋭敏性の両方を持っている事が要求されるが、現状では何れか一方のみの物が多く、また疾患特異性のあるマーカーを持たない腫瘍も多く、少量の血液採取で全ての悪性疾患を診断するには程遠いと考えられる。

表1 富山医科薬科大学及び富山市民病院での悪性固形腫瘍症例（昭和54年以後）

病 名	富山医科薬科大学	富山市民病院	計(%)
神経芽細胞腫*	8例	6例	13(28.9)
Wilms腫瘍	2	3	5(11.1)
肝芽腫	3	0	3(6.7)
膵芽腫	0	1	1(2.2)
横紋筋肉腫	1	1	2(4.4)
軟骨肉腫	0	1	1(2.2)
悪性リンパ腫	10	2	12(26.7)
甲状腺癌	1	1	2(4.4)
悪性奇形腫	0	4	4(8.9)
網膜芽細胞腫	2	0	2(4.4)
計	27	19	45(100)

* 神経芽細胞腫は1例共通例

2. 早期診断のための腫瘍マーカーの応用

乳幼児を対象とする小児科領域では、患者自身が症状や体の変調を訴えないため、腫瘍患者の受診動機は、入浴中に両親が腫瘍に触れた、圧迫症状により眼球突出、呼吸困難が起こってきた等が主なものであり、病期は当然進行しており、早期発見のための手段の開発が早くから望まれていた。各種腫瘍マーカーの研究が進むうちに、未だ充分ではないまでも不特定多数の乳幼児を対象としてマススクリーニングを実施し潜在患者の発見を誠みたのは当然と思われる。表3にマススクリーニングを実施するために必要と思われる条件を列記した。表2に示した腫瘍マーカーをこの条件で検討すると、神経芽細胞腫の診断に用いられる尿中 VMA、HVA が

1) 乳幼児期における高い発生頻度, 2) 高い疾患特異性を持つ, 3) 検体が尿であるため採取し易いなどよりマススクリーニングを行うに適した項目であると思われる。富山県では乳幼児を対象として、昭和52年よりガスリー法による先天代謝異常、昭和55年より血中 TSH の測定による甲状腺機能低下症、引続き平成元年より血中 17- α OHP 測定による先天性副腎過形成のマススクリーニングが実施されているが、何れの測定物質も表3の条件を満たしている。神経芽細胞腫のマススクリーニングは、昭和48年京都府でデ IPP 法³⁾による尿中 VMA の測定が開始され、かなりの潜在患者が発見された事より全国に広がり、富山県では昭和60年よりデ IPP 法により開始され、昭和63年より尿中 VMA, HVA の双方を測定する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた方法に変更されている。表4には最近の全国及び富山県での対象乳児数、受診乳児数、患者発見数をそれぞれ示した。これによれば最近5年間だけでも全国で300名以上の潜在患者が発見され、また発見患者の病期はマススクリーニング開始以前の患者では進行した患者が多いのに対し、開始後では早期の患者が多く死亡患者も非常に少ないなど、画期的な成果を上げていると言っても過言ではない。

3. 現状におけるマススクリーニングの問題点

1) 対象乳児にマススクリーニングを実施する月齢の問題

現在は対象乳児が地方自治体が発行する4か月検診を受診した際に採尿用のキットを渡し、その後6か月齢になった時点で採尿し各施設に送る方式が採られている。この方式で実施した場合、4か月検診を受けなかった乳児には両親より特に申し出ない限り採尿用のキットは渡らず受診できない。多くの地方自治体では受診しなかった乳児の追跡を行う機関は特に設けておらず、表4に示した受診率が最近頭打ちとなっているのはこの点に原因があると思われる。また実施月齢を6か月とした根拠は、本邦及びアメリカで1才以前に発見された症例は病期が早期であり予後良好な症例が多いとする統計に依っている。しかし図1に神経芽細胞腫の年齢別発生数を示したが⁴⁾、これを見ると神経芽細胞腫の診断時年齢分布には1才以前をピークとする群と、3才前後をピークとする群の2群があり、3才前後に発見された症例は6か月時のマススクリーニングで見落とされたのか、或はマススクリーニングの実施の後で発症したのかを検討する必要もあるが、1回だけの実施には問題があると思われる。

2) マススクリーニングで測定する項目の問題

現在は HPLC 法により尿中 VMA 及び HVA を測定しているが、神経芽細胞腫例の約30%では腫瘍

表2 小児期固形腫瘍の診断に用いられる腫瘍マーカー

1) 疾患特異性の高いもの

腫瘍名	腫瘍マーカー
神経芽細胞腫	VMA, HVA, NSE, 尿中血中カテコールアミン代謝物
Wilms 腫瘍	なし
肝芽腫	Con A 吸着性 AFP
横紋筋肉腫	なし
奇形腫群腫瘍	Con A 非吸着性 AFP, LDH-1

2) 鋭敏性の高いもの

腫瘍名	腫瘍マーカー
神経芽細胞腫	LDH, VMA, HVA, NSE, Ferritin
Wilms 腫瘍	LDH
肝芽腫	LDH, AFP, HCG
横紋筋肉腫	LDH
奇形腫群腫瘍	LDH, AFP, HCG

表3 マススクリーニングとして実施出来ることの条件

- 1) 発生頻度が比較的高く、放置すれば健康に重大な影響を及ぼす疾患であること
- 2) 早期発見により治療可能で治療成績の向上が望める疾患であること
- 3) 疾患の好発時期、発症早期の症状が充分把握されていること。
- 4) 適当なスクリーニング方法があり、それが一般に受け入れられていること
- 5) スクリーニングに用いられる検体が容易に得られるものであること
- 6) スクリーニングに掛かる費用の負担者が明らかであり、それが一般に了解されていること
- 7) 継続して実施されること

小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割

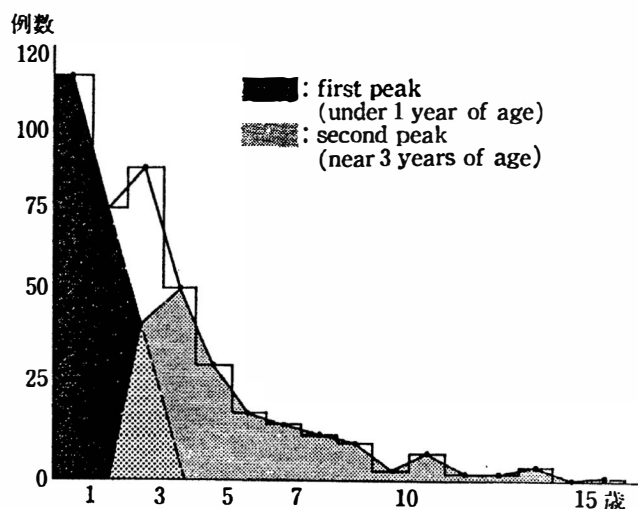


図1 日本における神経芽腫スクリーニング前の診断時年齢分布 (沢田ほか, 1990)

細胞中の tyrosine hydroxylase が欠けており、これらの症例では VMA, HVA の排泄は認められない。従っていかに受診率を高めても約30%の症例は見逃されてしまうと思われる。表5に当科及び富山市民病院で経験した神経芽細胞腫の症例での各種腫瘍マーカーの陽性率を示した。これを見ると尿中 VMA, HVA の異常を示したのはそれぞれ57.1,

53.8%だけであり、疾患特異性のある腫瘍マーカーでの陽性率は NSE が83.3%と最も高率であった。以上よりマススクリーニングでの発見患者を今後増加させるには他の腫瘍マーカーの同時測定も必要と考えられる。

3) マススクリーニングに使用する測定機器の問題

測定には現在 HPLC を使用しているが、HPLC は高価で多数の施設に導入することが困難であるとともに、取り扱いにかなり高度の技術を要し、またカットオフ値が各施設で異なるため全国的な比較検討が出来ないなどの問題がある。これとは別に、一度に多くの検体を測定できないため、全ての検体の処理に時間がかかり、せっかく患者を発見しながら保護者のもとに通知が届くのは検体を送ってから数カ月後の症例も出てきている。測定法の改善も望まれる。

4. マススクリーニングの実績向上のための今後への提案

マススクリーニングの実施時期については、責任

表4 富山県及び全国での神経芽細胞腫マススクリーニングの実施状況

富山県

実施年度	検査セット配布数(A)	検査件数			受検率(B/A)	患者数
		1次(B)	2次	3次		
60.1~60.3	1,548件	1,138件	69件	7件	73.5%	0
60.4~61.3	10,602	8,753	725	68	82.3	0
61.4~62.3	11,348	10,060	939	96	88.6	1
62.4~63.3	11,045	9,936	1,311	70	90.0	0
63.4~元.3	10,900	9,750	482	—	89.4	0
計	45,443	39,637	3,526	—	87.2	1

全国

実施年度	出生数(人)	受検者数(人)	受検率(%)	患者数(人)	患者発見率
昭和59年度	1,469,923	124,870	8.5	3	1 / 41,600
昭和60年度	1,420,701	834,536	58.7	59	1 / 14,100
昭和61年度	1,374,597	997,643	72.6	79	1 / 12,600
昭和62年度	1,329,889	1,024,841	77.1	88	1 / 11,600
昭和63年度	1,305,071	1,036,740	79.4	123	1 / 8,400
合計	6,900,181	4,018,630	—	352	1 / 11,400

表5 富山医科薬科大学及び富山市民病院での神経芽細胞腫患児の腫瘍マーカー異常率

測定項目	VMA	HVA	NSE	LDH	Ferritin	尿中 CATE
異常率	57.1%	53.8%	83.3%	90.9%	33.3%	25.0%

尿中 CATE = 尿中カテコラミン

行政機関の指定, 予算的な問題など多くの問題があるが, 出来ることなら生後6カ月時と3才時の2回実施する必要があると考える。また受診率を高くするためには, 保健所等の責任機関を指定し, 検診を受診せず器具を受け取らなかった乳児や, 器具を受け取ったのに検体を送って来ない乳児を追跡する必要もあると思われる。測定項目については, 採血を必要とする項目ではマススクリーニングとして行うことが困難であること, また簡易で迅速に, かつ信頼できる測定法が確立されていなければならない等今後解決されるべき困難な点が多いが, 出来ることならば NSE など疾患特異性が高く, VMA, HVA よりも陽性率の高い腫瘍マーカーの追加が望まれる。測定法に付いても, EIA 法などを技術導入することで全国同一の基準でしかも早く測定することが望まれる。

今後の展望として最後に, 神経芽細胞腫に限らず全ての小児期悪性疾患の早期発見が可能となる日が来る様に, 今後も努力が必要と考える。

文 献

- 1) 小林 登: 小児悪性新生物全国登録. 小児がん **22**: 100, 1987.
- 2) 土田嘉昭: 腫瘍マーカー. 小児悪性腫瘍 (齊藤純夫編著): 45—51. 診断と治療社, 東京, 1987.
- 3) 沢田 淳, 戸沢睦彦, 東道伸二郎ほか: Functional neural tumor, 特に神経芽細胞腫 (Neuroblastoma) の早期発見のための Mass Screening について. 日小外会誌 **14**: 25—31, 1978.
- 4) 沢田 淳, 川勝秀一, 松村隆文ほか: 神経芽腫のマススクリーニングにおける問題点. 小児科 **31**: 893—901, 1990.