

## 長野県のマス・スクリーニングで発見治療された 神経芽細胞腫の第1例

中村 友彦<sup>1)</sup> 小宮山 淳<sup>1)</sup> 赤羽 太郎<sup>1)</sup>  
石曾根新八<sup>2)</sup> 百瀬 芳隆<sup>2)</sup> 林 四郎<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部小児科学教室  
2) 信州大学医学部第1外科学教室

### The First Case of Neuroblastoma Detected in the Mass Screening in Nagano Prefecture and Successfully Treated

Tomohiko NAKAMURA<sup>1)</sup>, Atsushi KOMIYAMA<sup>1)</sup>, Taro AKABANE<sup>1)</sup>,  
Shinpachi ISHIZONE<sup>2)</sup>, Yoshitaka MOMOSE<sup>2)</sup> and Shiro HAYASHI<sup>2)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*  
2) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*

We report the first case of neuroblastoma to be detected in the mass screening for early detection of the tumor in Nagano Prefecture, which started in October, 1984. A 7-month-old boy was referred to Shinshu University Hospital under suspicion of neuroblastoma on the evidence of a positive urinary VMA (vanillylmandelic acid) spot test in the mass screening.

The physical examination, sonography, and computed tomography demonstrated a mass situated in the left hypochondrium. The mass (8×6×5cm, 129g) was surgically resected from the region adjoining the left adrenal gland. The histological picture showed neuroblastoma of the rosette-forming type. The boy was finally diagnosed as having neuroblastoma (stage I). After resection of the tumor, he was treated with adjuvant James chemotherapy with vincristine sulfate (1.5 mg/m<sup>2</sup>, i. v.) and cyclophosphamide (300mg/m<sup>2</sup>, i. v.). The prognosis is expected to be favorable. As to the treatment for neuroblastoma, the early detection at younger age can lead to complete cure. The introduction of mass screening for the estimation of urinary VMA during infancy, therefore, is expected to definitely improve the prognosis of neuroblastoma in Nagano Prefecture. *Shinshu Med. J.*, 33: 313-318, 1985

(Received for publication February 18, 1985)

---

**Key words:** neuroblastoma, mass-screening of infancy, VMA (vanillylmandelic acid) spot test

神経芽細胞腫, 乳児マス・スクリーニング, VMA スポットテスト

---

はじめに

神経芽細胞腫は小児期では、白血病に次いで多い悪性腫瘍であるが、最近の顕著な治療法の進歩にもかかわらず、いまだその予後はきわめて不良である。しかしながら、従来より遠隔転移がない1歳未満の症例については、むしろ長期生存を期待でき<sup>1)2)</sup>、この年齢層における本症の早期発見は治療成績向上のための最重要課題とされている。このような状況下で、長野県では昭和59年10月より、乳児期における神経芽細胞腫の早期発見のために尿スクリーニングを実施してきた。われわれはこのような長野県における、マス・スクリーニングシステムにより発見され、手術で確認された神経芽細胞腫の第1例を経験した。この患児は早期例であり、手術の時点で転移なく、腫瘍の完全摘出とその後の併用化学療法により順調な経過をとっている。ここではその臨床像を報告するとともに、神経芽細胞腫の尿スクリーニングの有用性につき見解を述べる。

症 例

患者：7カ月，男児。

家族歴，既往歴：特記しなければならないことはない。

現病歴：在胎40週，正常分娩，出生時体重3,240g。3カ月乳児健診時，体重は6,600g，発育良好で，特記しなければならないような異常所見はなかった。その際家人が「神経芽細胞腫尿検査セット」を受取っている。生後6カ月目の昭和59年11月13日尿を滴下した濾紙を「長野県総合健康センター」へ郵送したところ，VMA (vanillylmandelic acid) 定性試験結果が陽性であった。12月8日に行われた再検結果も同様に陽性であった(表1)。そこで2回にわたり定量試験が行われたところ，尿中 VMA, HVA (homovanillic acid) はともに顕著な高値を示したため(表1)，神経芽細胞腫を疑われ，昭和59年12月15日信州大学小児科を受診した。受診時，発育良好な乳児であったが，左季肋下に腫瘤が触知されたため，手術目的のため，第1外科に入院した。

入院時現症：身長63cm，体重8.0kg，運動発達は正常で，つかまり立ちができた。便は1日2～3回で普通便であった。眼球運動は正常であったが，瞼結膜は軽度ながら貧血様を示していた。胸部の理学的所見に異常はなかった。腹部では肝，脾は触知せず，左季肋下に，皮膚を通して5×5cm大の球形，表面平滑，

表1 神経芽細胞腫スクリーニングの成績

曜日	月齢	結 果
昭和59年		
11月13日	6カ月	尿中 VMA 定性 (+)
12月8日	7カ月	尿中 VMA 定性 (+)
12月8日	7カ月	尿中 VMA 116μg/mgクレアチニン*1 尿中 HVA 198μg/mgクレアチニン*2 (再検) 尿中 VMA 131μg/mgクレアチニン 尿中 HVA 254μg/mgクレアチニン

\*1 0～1歳の正常値：  
7.66±2.12μg/mgクレアチニン

\*2 0～1歳の正常値：  
13.12±2.27μg/mgクレアチニン

硬く可動性がない腫瘤が触知された。

一般検査成績(表2)：末梢血では白血球数 11,500/mm<sup>3</sup>，赤血球数 464×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，血色素 9.8g/dl，血小板数 32.5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>であった。血液化学検査では，LDH は 329IU/L で正常範囲内であり，そのほかに異常所見はなかった。腹部エコーおよび腹部 CT 検査により，腫瘍は左副腎原発で，この腫瘍と腹部大動脈および左腎との境界は明瞭であり，摘出可能と判断された。同年12月19日上腹部横切開で開腹し，左側副腎に原発した腫瘍の摘出術が施行された。この腫瘍は腹部大動脈，腎動脈，上腸間膜動脈からは剥離できたが，腎静脈からの剥離が不能であり，そのために腫瘍に癒着した腎静脈の一部を腫瘍とともに切除した。同時に腹部大動脈左側に接した7×5mm大のリンパ節を摘出した。肝には転移が認められなかった。摘出された腫瘍は8×6×5cm大，129gで，硬く，完全に被膜に被われており，被膜を破って周囲への浸潤した像はなかった。腫瘍の剖面はゲル状で，一部に線維化した部分が認められた。主腫瘍の組織診断は花冠形成型神経芽細胞腫であった(図1)。なお大動脈左側から切除したリンパ節には腫瘍細胞は認められなかった。術後に行った骨髄穿刺像では腫瘍細胞は認められず，総合して神経芽細胞腫(病期I)と診断された。術後の経過は順調で，James療法に従い，vincristine sulfate (1.5mg/m<sup>2</sup>, i. v.) cyclophosphamide (300mg/m<sup>2</sup>, i. v.)，1週ごとの投与を開始している。尿中 VMA, HVA は術後消失し，現在順調に経過している。

神経芽細胞腫の第1例

表2 一般検査成績

Peripheral blood counts		Na	141 mEq/l
RBC	464 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	K	5.6 mEq/l
Hb	9.8 g/dl	Cl	110 mEq/l
Hct	32.6 %	Ca	5.2 mEq/l
WBC	11,500/mm <sup>3</sup>	P	5.8 mg/dl
Platelet	32.5 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		
Blood chemistry test		Bone marrow picture	
TP	6.0 g/dl	NCC	58,500/mm <sup>3</sup>
Alb	4.5 g/dl	Mgk	5 × 15/mm <sup>3</sup>
BUN	11 mg/dl	Myeloblast	3 %
Creatinine	0.5 mg/dl	Promyelo.	3 %
UA	5.0 mg/dl	Myelo.	2 %
T. chol	117 mg/dl	Meta.	7 %
T. Bil	0.3 mg/dl	Band.	6 %
ALP	199 IU/L	Seg.	6 %
LDH	329 IU/L	Mono.	1 %
GOT	43 Karmen U.	Lymph.	48 %
GPT	12 Karmen U.	Eosino.	5 %
		Proerythro.	1 %
		Erythro.	17 %
		Reticulo.	1 %

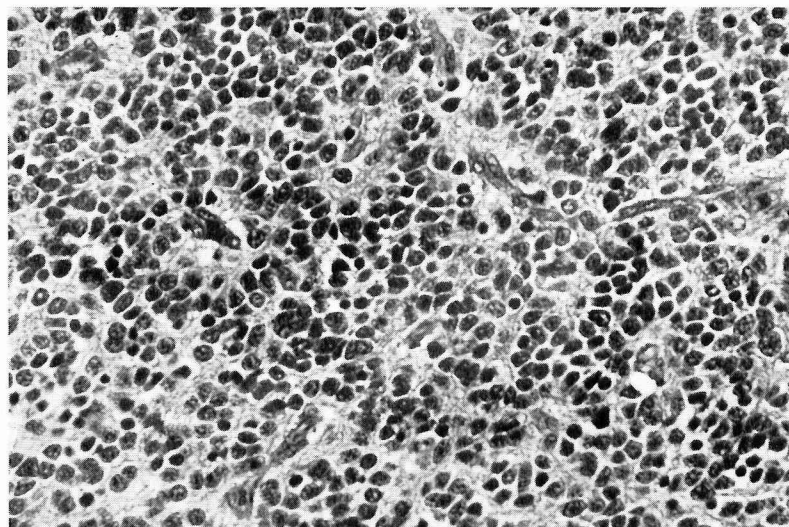


図1 腫瘍組織像では小型、円形な神経芽細胞が、索状ないしシート状に密に配列している。腫瘍細胞間には、繊細な細線維の形成が認められる。  
H E 染色, 900倍

表3 神経芽細胞腫の2年生存率

わが国における報告例(澤口ら, 1980年)<sup>5)</sup>

	0～1歳	1～2歳	2歳以上	計
I 期	100% (7/7)	(4/4)	(5/8)	84% (16/19)
II 期	100% (10/10)	(3/6)	(10/15)	74% (23/31)
III 期	64% (9/14)	(5/16)	(2/23)	30% (16/53)
IV 期	29% (7/24)	(3/40)	(1/75)	8% (11/139)
IVs 期	70% (7/10)	(0/0)	(1/7)	47% (8/17)
計	62% (40/65)	23% (15/66)	15% (19/128)	29% (74/259)

米 国 報 告 例 (Breslow ら, 1971年)<sup>1)</sup>

	0～1歳	1～2歳	2歳以上	計
I 期	92% (11/12)	(3/4)	(4/5)	86% (18/21)
II 期	94% (15/16)	(3/7)	(4/12)	63% (22/35)
III 期	50% (2/4)	(5/8)	(3/15)	37% (10/27)
IV 期	28% (5/18)	(0/25)	(3/93)	6% (8/136)
IVs 期	95% (18/19)	(1/3)	(2/5)	78% (21/27)
計	74% (51/69)	26% (12/47)	12% (16/130)	32% (79/246)

考 案

神経芽細胞腫は、小児期においては、白血病に次いで多い悪性な固形腫瘍である<sup>3)</sup>。しかも診断法や治療法の進歩にもかかわらず、現在でも小児においては、予後が最も不良な悪性腫瘍の1つである<sup>4)</sup>。本腫瘍の予後に関与する因子としては、診断時年齢・病期・原発部位・組織像・宿主の免疫能などがあげられるが、これらのなかでもとくに診断時の年齢と病期が重視されている<sup>5)</sup>。澤口らがあげたわが国の報告例の集計(1980)<sup>5)</sup>ならびに米国における集計結果(1971年)<sup>1)</sup>(表3)では、1歳までに発見された症例の62%以上が2年以上生存している。また病期別にながめてみると、IおよびII期症例の2年以上生存率は、それぞれ84%以上、63%以上で、比較的良好であるが、III期例では30～37%へと低下し、遠隔転移が出現しているIV期例では8%以下となっている。したがって、1歳までの早期に本症を発見し、病期が進まない時期に本腫瘍を摘出し、治療をすれば、予後は現在よりもかなり改善されるものと思われる。しかし前述した集計によれば、1歳までに発見された症例は、わが国では約25% (65/259)、米国では約28% (69/246)に過ぎず、多

くの症例が2歳をこえた、病期の進行した状態で発見されている。

神経芽細胞腫ではカテコラミンが産生され、尿中にカテコラミンとその代謝産物が過剰に排泄される。したがって尿中のVMA, HVAの測定は診断に有用であり、日常診療で繁用されている。最近、神経芽細胞腫にみられるこの特性は、マス・スクリーニングに応用できることがわかり、尿中VMAを定性的に検出できるVMA spot testが実用化された。沢田<sup>6)</sup>は、75～80%の例ではVMA spot testだけで本腫瘍を発見できると述べている。スクリーニングテストで陽性である場合には速やかにVMA, HVAの定量を行い、確診への道をたどる<sup>7)</sup>。通常、24時間蓄尿し、上述の測定を行っているが、乳幼児では24時間の蓄尿がしばしば困難なため、一時尿につきVMA量と、HVA量をそれぞれμg/mgクレアチニンで表す方法がとられ、それによって十分信頼できるデータが得られている<sup>8)9)</sup>。

このように尿中VMA量の測定により神経芽細胞腫の診断が可能であることから、最近この方法を利用したマス・スクリーニングが行われるようになってきた。長野県では昭和59年4月以降に生まれた乳児全員

を対象として、同年10月より VMA spot test が開始されている。マス・スクリーニングの実際の方法としては、3、4 または 6 カ月健診の際に保健所を通して、「神経芽細胞腫尿検査セット」が渡されている。このセット内の濾紙に乳児が 6 カ月に達した時点で、家人により尿の 1 滴をたらし、長野県総合健康センターへ郵送される。郵送された尿添加濾紙に対して、VMA spot test を行い、尿中 VMA の増加の有無により陽性、陰性と判定される。VMA 陽性の場合には直接保護者へ別のセットが郵送され、再検を実施する。この再検でも陽性を示した場合には、濾紙より尿を抽出して VMA、HVA の定量を行い、判定している。以前から VMA spot test を実施している京都市では 117,103 名のスクリーニングを行い、6 例の神経芽細胞腫を発見しており、そのうち病期 I が 1 例、II 期 2 例、IV 期 3 例である<sup>10)</sup>。また名古屋市衛生研究所では、18,218 名のスクリーニングにより 5 例の本症を発見し、そのうち病期 I が 3 例、IVs 期 1 例で、1 例が病期不明となっている<sup>11)</sup>。京都市ならびに名古屋市のいずれにおいても、神経芽細胞腫の予後は、マス・スクリーニング実施後著しく改善されている<sup>10)11)</sup>。長野県では昭和59年10月より、60年1月23日までに 4,700 乳児のスクリーニングが実施され、そのうち本例が発見された。昭和59年1年間に信州大学小児科で経験した神経芽細胞腫 9 例中本例を除く 8 例は、すべて 1 歳

以上であり、そのうち 7 例が IV 期であったのに比較して、上述したように VMA spot test で発見された本例は、発見時 1 歳以下であり、しかも病期 I であることから、本児の予後は良好と期待される。VMA spot test では偽陰性が 20~25% である点には留意したいが、1 歳以下という早期に発見し、確診、治療をすることが可能である点を考慮すると、神経芽細胞腫の予後改善のために重要な役割を果たすものと思われる。今後本県下で、このマス・スクリーニングテストにより本腫瘍症例の多くが早期に発見され、予後が大幅に改善されることが期待される。

### 結 語

長野県で昭和 59 年 10 月より実施した VMA spot test で発見され、手術により確認され、順調な術後経過をとっている神経芽細胞腫の第 1 例を報告した。本症例は、7 カ月、男児であり、左副腎原発の神経芽細胞腫（病期 I）が発見された。腫瘍の摘出と、術後併用化学療法により、良好な経過をとっている。VMA spot test は神経芽細胞腫の早期発見に有用であり、予後改善のために役立つものと思われる。

### 謝 辞

神経芽細胞腫のマス・スクリーニング成績、判定などにつき、御教示いただいた長野県総合健康センター（藤森聞一所長）小沼保則氏に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Breslow, N. and McCann, B. : Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res*, 31 : 2098-2103, 1971
- 2) 澤口重徳, 菅沼 靖, 渡辺 至, 土田嘉昭, 岡部郁夫, 沢田 淳, 田口信行, 高橋英世, 網巻 宏, 伊勢泰, 角田昭夫, 角岡秀彦, 植田 隆, 牟田博夫 : 神経芽細胞腫の特性に関する研究(第一報). *日小外誌*, 15 : 1119-1126, 1979
- 3) 小児悪性新生物全国登録, 昭和56年度. *小児がん*, 20 : 233, 1984
- 4) 小出 亮, 佐々木道子, 恒松由記子, 高橋引剛 : 神経芽細胞腫, ウィルムス腫瘍の予後. *小児内科*, 14 : 1169-1176, 1982
- 5) 澤口重徳, 菅沼 靖, 渡辺 至, 土田嘉昭, 岡部郁夫, 沢田 淳, 田口信行, 高橋英世, 網巻 宏, 伊勢泰, 角田昭夫, 角岡秀彦, 植田 隆, 牟田博夫 : 神経芽細胞腫の 特性に関する研究 (第三報). *日小外誌*, 16 : 51-65, 1980
- 6) 沢田 淳 : 神経芽細胞腫のマススクリーニング. *小児内科*, 14 : 1177-1182, 1982
- 7) 小宮山淳, 赤羽太郎 : 診断へのアプローチ. 馬場一雄, 小林 登 (編), *小児期の腫瘍一固形腫瘍*, 小児科 MOOK No. 26. pp. 55-68, 金原出版, 東京, 1982
- 8) Stanley, E. G., Laura, M. B., Aaron, R., Donald, G. and Stanley, W. D. : Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. *Cancer*, 25 : 1377-1383, 1970
- 9) 今宿晋作, 天野忠温, 東道仲二郎, 田中和彦 : 二次元ペーパークロマト法による VMA・HVA 測定の実際, *小児外科, 内科*, 8 : 635-640, 1976

- 10) 沢田 淳, 戸沢隆彦, 坂本 泉, 林 鐘声, 町田幸康, 石井孝司, 江角典子, 中川雅生, 日比成美, 楠 智一, 荻田修平, 岩井直躬: マスクリーニングで発見された神経芽細胞腫 6 例. 日小誌, 87: 174-183, 1983
- 11) 角岡秀彦, 佐々木信義, 加藤敬純, 加藤 浩, 舟曳純一, 坂崎由起夫, 辻 秀樹, 正岡 昭, 二村真彦, 中里三紀子, 宮口英樹, 杉山幸八郎, 稲垣 浩, 加藤敏行, 中村隆昭: マス・スクリーニングで発見された神経芽細胞腫 4 症例について. 小児がん, 19: 120-124, 1983

(60. 2. 18 受稿)