

- luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **79**: 1658, 1982.
- 15) **Peterson, C.M., et al.**: A long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist inhibits the growth of a human ovarian epithelial carcinoma (BG-1) heterotransplant in the nude mouse. Obstet. Gynecol., **76**: 264, 1990.
- 16) **安達茂実, 他**: ヒト絨毛癌細胞株よりの肺転移好発亜株の樹立とその性状. 日産婦誌, **38**: 961, 1986.
- 17) **金沢浩二, 他**: 血清 hCG-like substance が Buserelin 投与によって抑制される可能性—絨毛癌の寛解判定と関連して—. 日産婦誌, **44**: 1297, 1992.

4) 性器腫瘍における腫瘍マーカーについて

新潟大学医学部泌尿器科学教室 谷川 俊 貴

5) 小児悪性腫瘍における腫瘍マーカーの意義

新潟大学医学部小児外科 (主任: 岩渕 眞教授) 大 沢 義 弘

Tumor Markers for Pediatric Malignancies

Yoshihiro OHSAWA

*Department of Pediatric Surgery,
Niigata University School of Medicine
(Director: Professor Makoto IWAFUCHI)*

For neuroblastoma is one of the hormone producing tumor so have many tumor markers, for example urinary VMA, HVA, serum NSE, VIP.

The preoperative levels of serum LDH, NSE, and VMA excretion correlate the prognosis of neuroblastoma relatively, but the DNA ploidy pattern and N-myc oncogene amplification correlate more sensitive in the most of patients with neuroblastoma. Regarding to liver malignancies, the level of serum AFP in child is higher and more sensitive than in adult liver cell carcinoma especially in cases of hepatoblastoma.

After chemotherapies even if some cases with malignancy have mass of tumor but the level of tumor markers decrease to normal level.

Key words: DNA ploidy, N-myc oncogene, VMA mass screening, AFP
DNA プロイディ, N-myc 癌遺伝子, VMA マスクリーニング, AFP

Reprint requests to: Yoshihiro OHSAWA,
Department of Pediatric Surgery,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児外科教室

大 沢 義 弘

小児の固形腫瘍のうち、腫瘍マーカーとの関連より重要度の高いもの、すなわち、比較的発生頻度が高く特異的なマーカーのある腫瘍は神経芽腫、肝癌、奇形腫である。このうち、本稿では前2者を取り上げ神経芽腫に乳児 VMA マスクリーニング（以下、マス）における問題点と進行神経芽腫のマーカーの予後との関連における意義、さらに肝癌の AFP の意義につき概説する。

I. 神経芽腫の腫瘍マーカー

本症はホルモン産生腫瘍であるため、比較的特異性の高いマーカーが多く、カテコラミンの最終代謝産物である尿中 VMA, HVA を代表として NSE, ドパミン, VIP などがあげられる。これらマーカーのうち前3者の増加率を1990年度の全国集計結果からみると171例中増加率は VMA 82%, HVA 80%, NSE 80%であった¹⁾。その他のドパミンは VMA, HVA 非増加例に増加することがあり、VIP の増加例は本症の数%に過ぎない。

1. 神経芽腫の乳児 VMA マスの問題点

1985年から生後6カ月の乳児を対象に尿中 VMA, HVA を検出するマスが全国規模で施行されている。発見例の治療成績は極めて良好で1976年から1989年までの全国集計357例の2年生存率は97%であり²⁾、本県の成績でも1992年末までの18例は進行例（病期Ⅲ IV-A, B）5例をも含め、全例生存している。その結果、本症全体の治療成績も向上してきているが、この良好な結果の得られた理由はマスでは当然非進行例が多く（約75%）を占めることと本症の生物学的特性により本来乳児例は予後が良好であることによる。

マスの問題点としては以下の諸点があげられる³⁾。① 本症には VMA, HVA 陰性例が約25%あり、マスによって発見し得ない。さらにこの陰性例は本症の特性上、より未熟な組織型が多く、予後が不良である。② マスの施行時期の観点より現行より早くすると、早期例がより多く発見される可能性があるが見逃し例（6カ月以降に VMA 陽性となるもの）が多くなる。一方、遅らせると見逃し例は減るが進行例が増加したり乳児期以降に治療されることになり、治療成績が低下する。③ マス開始以降、マス症例は年々増加（年間100例以上）し、1985年時点では発見率15,000人に1人であったものが1991年は5,400人に1人と約3倍となっているが、これにともない、全症例数も約2倍近くに増加している（130例→200例）。この数字は悪性腫瘍の発生を考えると、これほどの自然増加は不自然であり、マス症例には本来、

表1 進行神経芽腫、班プロトコール症例
1985～1990年 新潟大学小児外科

病期	症例	生存(2年以上)	死亡
Ⅲ	1	1 (1)	
Ⅳ-A	18	11 (7)	7
B	6	4 (2)	2
S	1	1	
計	26	17 (10)	9

本症に多いとされる自然治癒例が含まれている可能性がある。そして実際、マス症例で自然消退が証明された報告が散見される⁴⁾。また、マス症例には予後不良とされる N-myc 癌遺伝子の増幅例や DNA ploidy が Diploidy 例はほとんど含まれない。④ マス以後も年長児の進行例の減少が予測したより得られておらず、わずかに1歳台の病期Ⅲの減少しか得られていないとの報告もある¹⁾。⑤ コスト上、1人の発見に約1,000万を要す、等がある。これに対する対策としては①より未分化な組織型から分泌されるドパミンや尿中 VLA を検出するスクリーニングが開発されつつある。② 6カ月以降、幼児期早期に再度マスを行う（本市でも昨年より試験的に1歳6カ月時に再マスが行われているがそれによる発見例はまだない）。③ 現段階で、マス発見時にその症例が将来自然治癒し得るか否かの見極めはできないが、今後、予後因子の解析などから解明される可能性はある。等であるが、今後数年間の症例の検討より明らかとなると思われる。

2. 進行神経芽腫の腫瘍マーカーの意義 (表1, 2)

従来、進行例の予後は不良で治療上、最も信頼し得る療法として強力な化学療法が要求されてきた。この観点より1985年以降、厚生省神経芽腫班治療プロトコール（以下、班プ）による積極的治療が試みられ、良好な成績が得られつつある。この班プは CPM や CDDP の大量投与を主とする多剤併用であるが、この班プによって治療された症例の治療前の腫瘍マーカーと治療成績を対比させ、腫瘍マーカーの意義を検討した⁵⁾。

対象症例は1985年以降90年末までに治療が開始された進行例（病期Ⅲ IV-A, B 及び IV-S の年長児例）26例で、転帰は生存17例（うち2年以上生存10例）、死亡9例であった（表1）。

① 組織型と転帰（表2）

神経節芽腫混成型（2b）8例、神経芽腫花冠細線維型（3a）10例、同小円形細胞型（3b）8例、で生存は各々6例（2年以上生存6例）、8例（同4例）、3例（同0

表 2 進行神経芽腫, 腫瘍マーカーと転帰

	生 存	(2年以上)	死 亡
1. 組織型			
2b	6	(6)	2
3a	8	(4)	2
3b	3	(0)	5
2. VMA, HVA			
VMA (+)	15	(10)	3
HVA (+)	16	(10)	4
VMA, HVA (-)	0		5
3. NSE, LDH			
NSE	159±300	(64±47)	147±76
LDH	2467±4276	(603±988)	4313±2765
4. DNA ploidy			
Diploidy	6	(3)	6
Aneuploidy	8	(5)	3
5. N-myc			
増 幅	3	(1)	3
非増幅	7	(4)	2

例)であり3bの成績が不良であった。

② 尿中 VMA, HVA と転帰

VMA, HVA 陽性例は各々18例, 20例で, 生存は各々15例(2年以上生存10例), 16例(同10例)であったのに対し, VMA, HVA 両者とも陰性例5例は全例が死亡しており, 陰性例の成績が不良であった。

③ 血清 NSE, LDH と転帰

生存17例(2年以上生存10例)のNSE ng/ml 値, LDH IU/L 値は各々159±300(同64±47), 2467±4276(同603±988)であったのに対し, 死亡9例のそれは各々147±76, 4313±2765であり, 2年以上生存例の値は低値であった。

④ DNA ploidy と転帰

検索した23例中生存14例(2年以上生存8例)ではDiploidy 6例(同3例), Aneuploidy 8例(同5例)であったのに対し, 死亡9例では各々6例, 3例であり, Aneuploidy の成績が良好であった。

⑤ N-myc 癌遺伝子と転帰

検索した15例中生存10例(2年以上生存5例)ではN-myc 4倍以上の増幅例は3例(同1例), 非増幅例7例(同4例)であったのに対し, 死亡5例では各々3例, 2例であり, 非増幅例の成績が良好であった。

⑥ 腫瘍マーカーの消長と転帰

腫瘍切除前に班ブを施行(通常3クール, 3カ月間)したのは14例であり, 班ブ前後の腫瘍マーカーの値と転帰を組織型別に比較検討した。

生存は2b 3例中3例, 3a 4例中3例, 3b 7例中4例と3bが不良であったが, 班ブ前(後)のNSE値は各々53±20(7±3), 80±82(32±27), 372±405(11±7), LDH値は995±115(529±75), 2769±4055(957±552), 7244±4904(756±499)であり, 3bの前値が他より高値であったが班ブ後の減少率は最も高度で多くの症例は正常化していた。すなわち, 本症では腫瘍が存在してもマーカーは正常化することも多いこととマーカーの減少率と予後は必ずしも一致しないことを示していた。

⑦ 乳児進行例の腫瘍マーカーと転帰(表3)

予後に関し, 相反する要素, すなわち, 本来予後良好である乳児期発症と不良である進行例の両面を有した症例の予後に及ぼすマーカーの意義につき検討した⁶⁾。

対象は8例で症例1は生後2月で病期Ⅲ. LDH, NSEは各々100以上1,000以上と高値を示したが, それ以外の予後因子はすべて良好(非3b, VMA(+), N-myc(-), Aneuploidy)で生存。症例2から6はマス症例で, 病期Ⅳ-Aの症例6(治療終了)を含め全ての予後因子は良好であった。逆に症例8は全ての予後不良因子を満たし, 7カ月の経過で早期に死亡した。その中間に位置

表3 進行神経芽腫 乳児例 — 治療前腫瘍マーカーと転帰 —

1985～1992.9

症 例	病 期	組織型	部 位	VMA	LDH	NSE	N-myc	Ploidy	転 帰
1. 2月	Ⅲ	3a	Or	(+)	2,110	128	(-)	A	CR 6年
②. 7月	Ⅲ	2c	Os	(+)	516	40	(-)	A	CR 4年5月
③. 7月	Ⅲ	3a	Os	(+)	709	9	(-)	A	CR 1年
④. 7月	Ⅳ-B	3a	Or	(+)	820	17	(-)	A	CR 4年
⑤. 9月	Ⅳ-B	3a	Or	(+)	888	30	(-)	A	CR 3年3月
⑥. 6月	Ⅳ-A	3a	Os	(+)	859	64	(-)	A	再発→CR 4年3月
7. 6月	Ⅳ-B	2b	Os	(+)	2,555	165	× 8	D	再発→CR 5年3月
8. 10月	Ⅳ-A	3b	Or	(-)	3,450	203	×20	D	腫瘍死 7月

○：マス症例

するのが症例7で、一時再発をきたし治療継続中である。以上、乳児進行例でも腫瘍マーカーと予後の関係はよく相関していた。

II. 小児肝癌 AFP

小児肝癌の代表的なマーカーは AFP であり、時に HCG も陽性となる病型がある（性早熟を示す）。その他、総コレステロールが高値となることも多い。

成人の肝癌では AFP の検出率は70～80%でかつ低値のものが多いのに対し、小児では病型により多少の程度の差はある（純高分化型肝芽腫は低値）が、ほとんどが陽性でかつ高値を示す。ただし、乳児では正常児でも AFP は生理的高値を示し、生直後から漸減し、生後10カ月で成人と同様の値となる⁷⁾。

治療効果と AFP 値はよく相関し、根治術直後の半減期の長さは予後に影響し、4日以内であれば根治的切除と考えられる。また、AFP の上昇は再発の早期発見にも有用で、術後の定期的な検査は必須である⁸⁾。

しかし、再発腫瘍の大きさとも関連するが肺転移巣が存在しても AFP 値は正常域にあった症例も経験した。肝切除時 AFP 46万であった肝芽腫症例が術後1年半で AFP 1以下となった。しかし、その1年後再上昇(260)をきたし、肺転移が明らかとなり切除した。その後も2年にわたり計3回の新たな肺転移をみたが、その際、1回は約2cm 大の肺転移巣がありながら AFP 値は5以下であった。

ま と め

小児の固形腫瘍のうち、腫瘍マーカーに関連の深い神経芽腫と肝癌を取り上げ、その意義につき我々の経験より述べた。

神経芽腫では従来からある尿中 VMA や血清 LDH、NSE も診断はもとより予後因子としても有用で、最近の N-myc 癌遺伝子や DNA Ploidy も予後とよく相関した。VMA マスにより早期発見例が増え治療成績は向上したが2～3問題点も存在する。

肝癌では AFP が有用であったが、いずれの腫瘍マーカーも腫瘍の消長と必ずしも一致しない場合が時に経験された。

参 考 文 献

- 1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍，1990年登録症例の全国集計結果の報告，日小外会誌 28：119～129，1992。
- 2) 澤田 淳：癌集団検診の再評価，6. 小児癌検診，日医師会誌 107：585～589，1992。
- 3) 広田雅行，岩淵 眞，大沢義弘，他：神経芽腫マスキング症例の検討とその問題点，小児がん 28(1)：245～248，1991。
- 4) 海老原康博，森本 克，細谷亮太，他：マスキングで発見され，興味深い経過をとった Ganglioneuroblastoma の1例，小児がん 28(2)：598，1991。
- 5) 大沢義弘，岩淵 眞，広田雅行，他：班プロトコール症例における予後因子の検討，厚生省がん研究助成金による報告書，127～129，1991。
- 6) 大沢義弘，岩淵 眞，広田雅行，他：神経芽腫乳児例の治療上の問題点，小児がん，29(1)：77～81，1992。
- 7) 山村雄一編，内野純一，秦 温信：小児の癌，肝癌，p. 126～131，メジカルビュー社，東京，1987。
- 8) 土田嘉昭，他：小児悪性腫瘍，腫瘍マーカー，p.

242～246, 医学書院, 東京, 1985.

6) 通常診療における腫瘍マーカーの意義について

新潟市民病院 木村 明

司会 6名の臨床家の方々より、腫瘍マーカーの臨床的意義についてのご解説を戴きました。現在、保険に収載されている腫瘍マーカーは31種類あります。これらは、検査手技の簡単な一般測定法と精密測定法に分けられており、それぞれ点数の算定法が異なっています。残念ながら、いずれも癌の早期診断に役立つところまでは、至っておらず、保険診療上も厳しい制約が課せられています。つまり、基本的には、「癌が非常に疑われる患者に対する診断の補助として診断確定までに1回」および「治療後の経過観察を目的として1月に1回」のみが算定されることになっています。例外的に、脾炎、肝硬変、慢性肝炎、子宮内膜症などでいくつかの腫瘍マーカーが

加算されます。

本日のシンポジウムで明らかにされた点は、いくつかの腫瘍マーカーが臨床病期、治癒切除の可能性、リンパ節転移の有無などの判定に有効であること、人間ドッグや集検では腫瘍マーカーはほとんど役に立たないこと、例外的に、神経芽腫における乳児 VMA マスクリーニングが有効であること、などであったと思います。

いずれにしても、腫瘍マーカーは今後の発展に期待する部分が大きく、演者の先生方には、ご研究をさらにお進め下さるようお願いして、本日のシンポジウムを終わりに致します。