

## 症 例

## 神経節腫に分化したのち再増大をきたした stage IV A 乳児神経芽腫の1例

### A case of stage IV A infantile neuroblastoma regrowing with differentiated form

前田 尚子<sup>1)</sup>, 中川 温子<sup>2)</sup>, 瀧本 哲也<sup>1)</sup>, 横井 久<sup>3)</sup>小島 勢二<sup>4)</sup>, 安藤 久實<sup>5)</sup>, 堀部 敬三<sup>1)</sup>Naoko MAEDA<sup>1)</sup>, Atsuko NAKAGAWA<sup>2)</sup>, Tetsuya TAKIMOTO<sup>1)</sup>, Hisashi YOKOI<sup>3)</sup>Seiji KOJIMA<sup>4)</sup>, Hisami ANDOH<sup>5)</sup>, Keizo HORIBE<sup>1)</sup>

## 要 旨

症例は初発時10ヶ月女児。MYCN増幅を伴うstage IV Aの左副腎原発神経芽腫のため強力な化学療法を行ったが、原発巣、転移巣とも残存した。その後は維持化学療法を行い、治療開始3年後の生検で神経節腫への分化を認めたため無治療観察とした。さらに、7歳時に両上顎洞転移巣再増大による顔面腫脹をきたしたが、生検では神経節腫であった。乳児神経芽腫では、MYCN増幅を伴う進行例でも分化成熟の可能性があるので経時的な病理組織の評価が重要である。

Key words: 神経芽腫, 乳児, 分化成熟

neuroblastoma, infant, differentiation, maturation

## I はじめに

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中で最も発生頻度が高い疾患であるが、その生物学的性質は多様性に富み、病型は、極めて予後不良な1歳以上の

進行例と病期が進んでいても予後良好な乳児症例に大別される。中でも遠隔転移がありながら予後良好なstage IV Sの乳児神経芽腫では、無治療で分化成熟、退縮することが知られている<sup>1)</sup>。また、マススクリーニング発見例でも、無治療で観察された非進行例において自然退縮や神経節腫へ分化する症例が少なからず存在することが報告されている<sup>2),3)</sup>。一方stage IV乳児症例は、強力な化学療法を行えば、比較的良好な予後が期待できるが、MYCN増幅を伴うIV期乳児例の3年無病生存率は10±7%と極めて予後不良である<sup>4)</sup>。今回、乳児期発症のMYCN増幅を伴うstage IV A神経芽腫症例で経時的生検にて腫瘍の分化成熟を確認できた症例を経験したので報告する。

1) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター小児科

2) 愛知医科大学病理学

3) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター耳鼻咽喉科

4) 名古屋大学小児科 5) 名古屋大学小児外科

1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

2) Department of Pathology, Faculty of Medicine, Aichi Medical University

3) Department of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

4) Department of Pediatrics, Nagoya University

5) Department of Pediatric Surgery, Nagoya University

## II 症 例

症 例：初発時 10 ヶ月， 女児

主 訴：右顔面腫脹

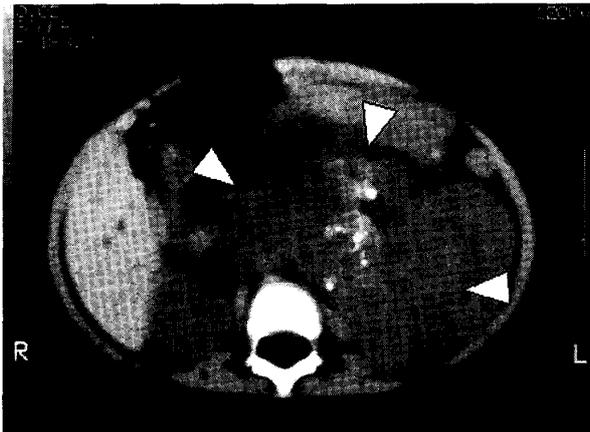
既往歴：特記すべきことなし． 神経芽腫スクリーニング検査は未受検．

現病歴：10 ヶ月時， 右顔面腫脹を主訴とし近医受診， 頭部 CT にて両側眼窩， 副鼻腔に骨破壊を伴う腫瘤を認め入院となった．

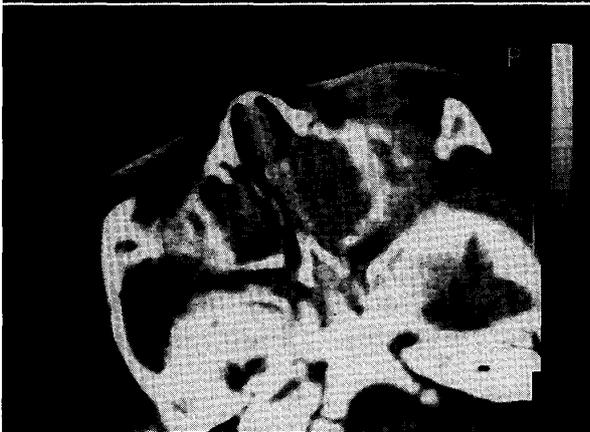
入院時検査所見：腹部 CT にて左副腎に石灰化を伴い正中を超える 8 × 7cm の腫瘤を， 前医で撮影された頭部 CT では両側眼窩， 副鼻腔に骨破壊を伴う腫瘤性病変を認めた． (図 1) 血液生化学検査では， 末梢血白血球数 7,400/μl, 赤血球数 245 × 10<sup>4</sup>/μl, Hb 6.0g/dl, 血小板数 18.3 × 10<sup>4</sup>/μl, LDH628 IU/l (正常値 100-250) と貧血及び LDH 上昇を認めた． 腫瘍マーカーは NSE162 ng/ml, 尿中 VMA906μg/mgCr, HVA250μg/mgCr と著増していた． 骨髄検査では， 有核細胞数(NCC)5.9×10<sup>4</sup>/μl, ロゼット形成を伴う腫瘍細胞の浸潤を認めた． 左副腎腫瘍生検を施行し， 病理組織診断は Neuroblastoma, Poorly differentiated, low MKI, Favorable Histo-logy(FH) (図 3a) であった．

図 1

a



b



a : 初診時腹部 CT

左副腎に石灰化を伴う 8 × 7cm 大の腫瘤性病変を認める．

b : 初診時頭部 CT

両側上顎洞， 篩骨洞内に充満し骨破壊を伴う腫瘍を認める．

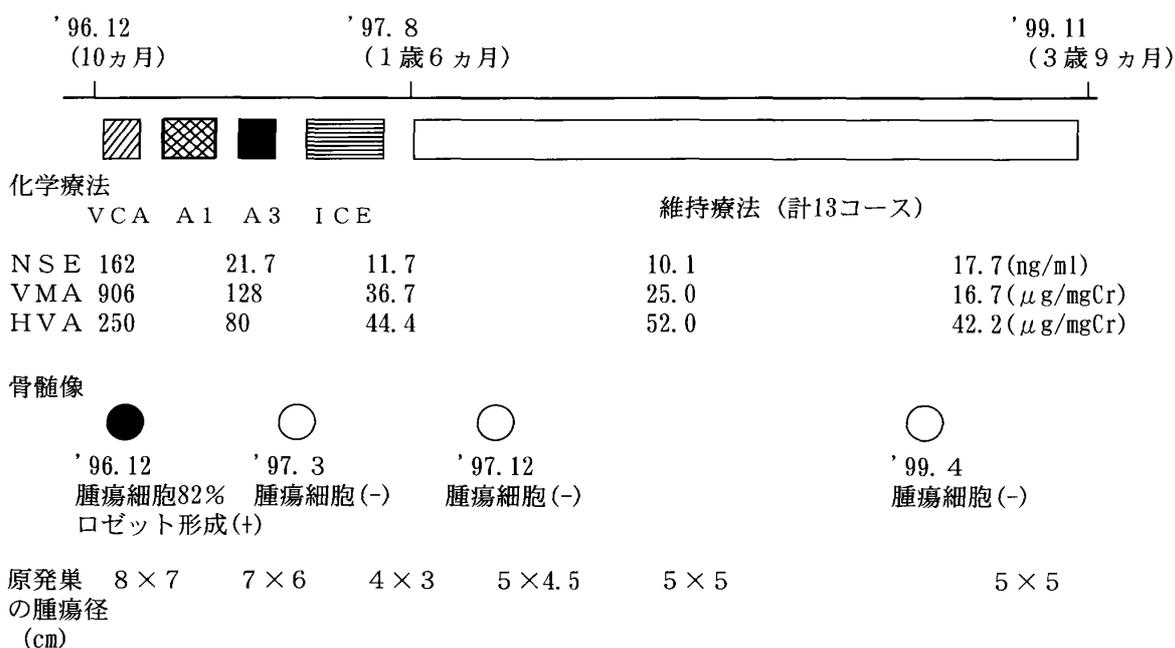


図 2 経過表

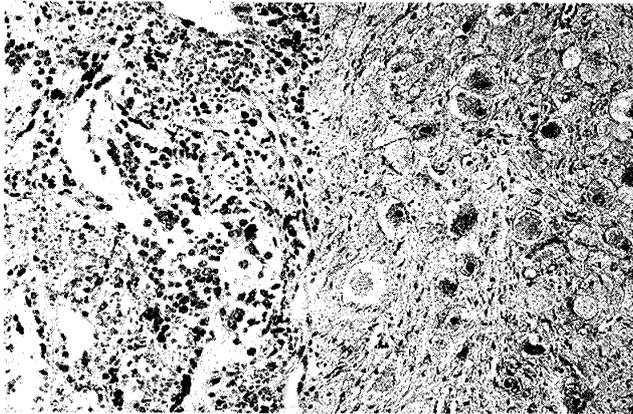


図 3 a

b

- a : 左副腎生検 (1996年12月) Neuroblastoma, Poorly differentiated, low MKI, Favorable Histology 類円形で濃染する核を有し, N/C 比の高い腫瘍細胞の間には繊細な神経細線維を認める。
- b : 左副腎生検 (2000年1月) Ganglioneuroma, Maturing~Mature 大型の神経節細胞と束状に増生する神経線維, Schwann 細胞を認める。

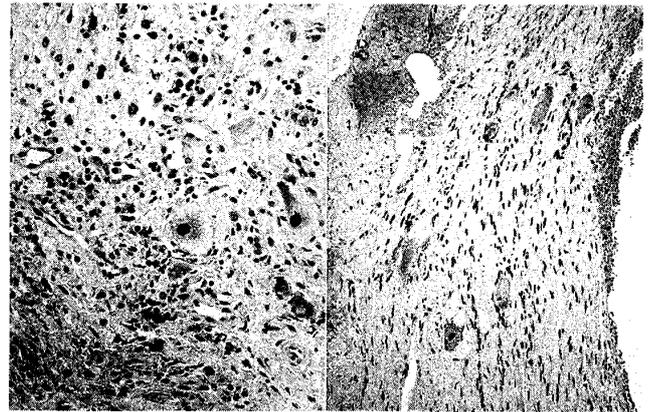


図 4 a

b

- a : 副鼻腔腫瘍 (2000年1月) Ganglioneuroma 副腎同様, 神経節細胞と神経線維束, Schwann 細胞を認める。
- b : 副鼻腔腫瘍 (2003年5月) Ganglioneuroma, Mature 骨組織内に, 散在する神経節細胞と束状に増生する神経線維, Schwann 細胞を認める。

治療経過 (図 2) : 以上より, 左副腎原発神経芽腫 stage IV A として, 東海小児がん研究会乳児神経芽腫プロトコール<sup>6)</sup>に従い, VCA 療法 (Vincristine(VCR)1.5mg/m<sup>2</sup>, day1 + Cyclophosphamide(CPM)300mg/m<sup>2</sup>, day1 + Pirarubicin (THP-ADR)30mg/m<sup>2</sup>, day8) を 1 コース行った。しかし, サザン法で MYCN が 10 コピーと増幅していることが判明したため, 化学療法を強化し, 2/3 量の厚生省 A1 プロトコール (VCR1mg/m<sup>2</sup>, day1+CPM800mg/m<sup>2</sup>, day1+THP-ADR27mg/m<sup>2</sup>, day3 +Cisplatin(CDDP) 60mg/m<sup>2</sup>, day5) を 2 コース行った。骨髄転移は消失したが, 左副腎原発巣, 副鼻腔の腫瘍は残存したため, 化学療法を変更して, A3 プロトコール (Etoposide(VP-16)100mg/m<sup>2</sup>, day1-5+CPM1200mg/m<sup>2</sup>, day1,2 +THP-ADR40mg/m<sup>2</sup>, day3+CDDP 25mg/m<sup>2</sup>, day1-5) 1 コース, さらに, ICE 療法 (Ifosfamide (IFO)3g/m<sup>2</sup>, day1-3+Carboplatin (CBDCA) 200mg/m<sup>2</sup>, day1-3+VP-16 100mg/m<sup>2</sup>, day1-3) 4 コースを追加した。しかし, 依然として左副腎原発巣および副鼻腔の腫瘍が残存したため, 根治は難しいと考え, 1 歳 6 ヶ月より外来治療に変

更し, 維持療法として mini-ICE と VCA の交代療法 (IFO3g/m<sup>2</sup>, day1+CBDCA200mg/m<sup>2</sup>, day1 +VP-16 100mg/m<sup>2</sup>, day1+VCR1.5mg/m<sup>2</sup>, day 29,36+CPM600mg/m<sup>2</sup>, day29 + THP-ADR30 mg/m<sup>2</sup>, day29) を 2 年 4 ヶ月間, 計 13 コース施行した。

この間, 腫瘍増大傾向なく, 腫瘍マーカーも安定していたため, 3 歳 9 ヶ月で化学療法を中止し, 2000 年 1 月 (3 歳 11 ヶ月) に左副腎原発巣および副鼻腔内腫瘍生検を施行して病理組織像を再評価した。

その結果, 原発巣は Ganglioneuroma, Maturing~Mature へ分化しており, MYCN 非増幅, フローサイトメトリーによる DNA ploidy 解析では diploid であった (図 3b)。また, 副鼻腔腫瘍も原発巣と同様に分化していた (図 4a)。

この結果に基づいて, 以後 3 年 3 ヶ月間無治療で観察し, 経過良好であったが, 7 歳 4 ヶ月時に顔面の再腫脹を認めたため来院した。頭部 CT では両上顎洞に充満する腫瘍を認め (図 6b), 腹部原発巣も 7 × 7cm と増大していた (図 6a) が, 全身状態は良好で, 両側頬部の腫脹以外に理学的

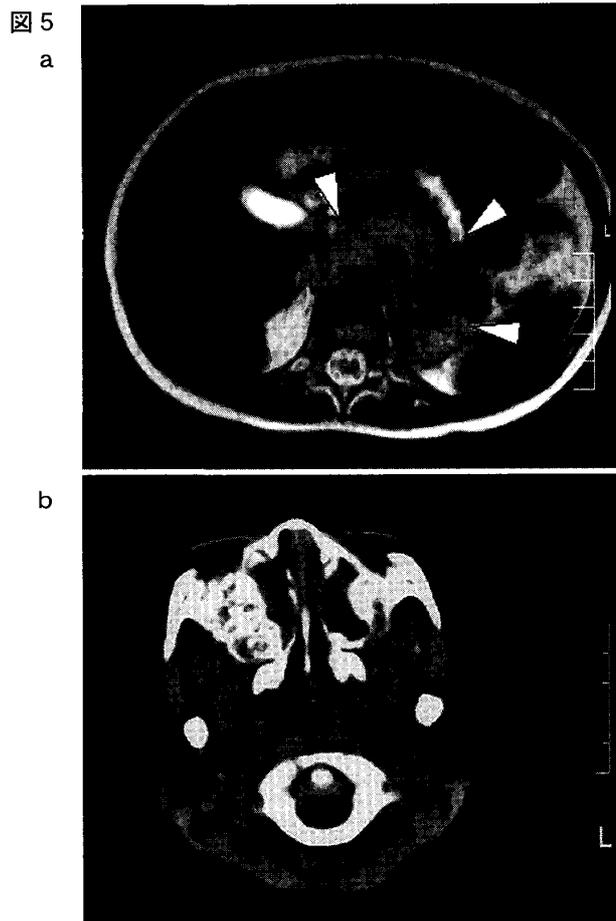


図 5  
a : 2000 年 1 月 (2 回目の生検時)  
腹部 MRI T2 強調像  
左副腎部から正中を超える 5 × 5cm 大の腫瘍を認める。  
b : 2000 年 1 月  
頭部 CT  
上顎洞内に不均一な腫瘍性病変を認める。

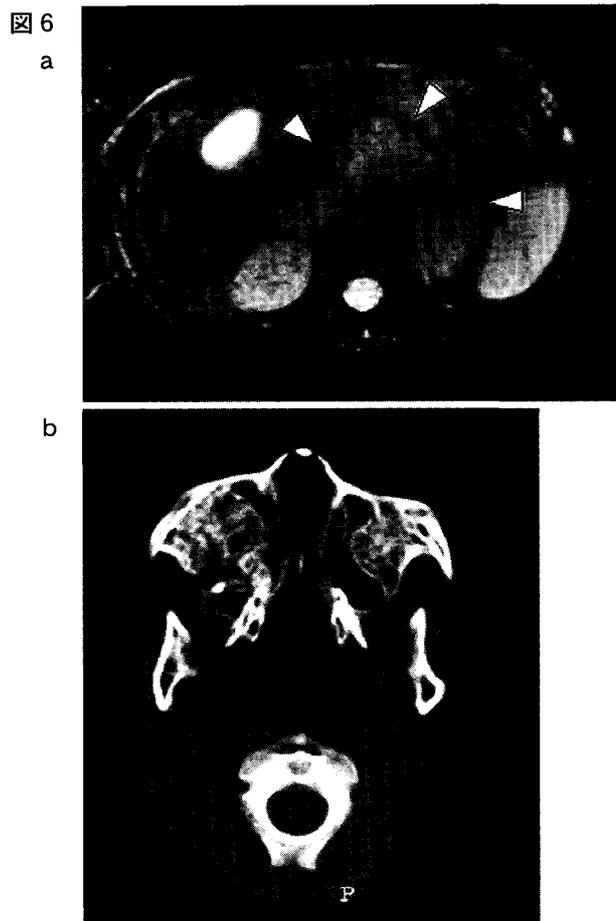


図 6  
a : 2003 年 4 月  
腹部 MRI T2 強調像  
左副腎部から正中を超える 7 × 7cm 大の腫瘍を認める。  
b : 2003 年 5 月 (3 回目の生検時)  
頭部 CT  
両上顎洞に充満する腫瘍を認める。

に特記すべき異常所見は認められなかった。末梢血は、白血球数  $7,500/\mu\text{l}$ 、赤血球数  $450 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 13.2g/dl、血小板数  $25.1 \times 10^4/\mu\text{l}$  と異常を認めず、生化学検査では、LDH505 IU/l (正常値 220-450) と軽度の上昇を認めた。腫瘍マーカーは NSE14.7ng/ml、尿中 VMA10.7  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 、HVA29.3  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$  と HVA は軽度高値を示したが、VMA は正常化していた。7 歳 4 カ月時に副鼻腔腫瘍生検を施行した。上顎骨前面は粗で非常にもろく、肉眼的には腫瘍は海綿状であった。病理組織検査では、腫瘍は Ganglioneuroma Mature とさらに分化しており (図 4b)、MYCN 増幅は認められなかった。患児

は、その後も無治療のまま観察し経過良好である。

### III 考 察

乳児神経芽腫は、1 歳以上の症例に比べて予後良好であり、stage IV S 症例やマススクリーニング発見例などにおいて無治療での分化成熟、退縮が報告されている<sup>1),2),3),4)</sup>。

Iwanaka らは、マススクリーニング発見 51 症例の手術時期による病理組織像の変化について検討した結果、手術時月齢 10 ヶ月以上では ganglion cell が確認され、12 ヶ月以上では全例 low MKI であり、18 ヶ月以降の症例は ganglioneuroma に成熟していたと報告した<sup>7)</sup>。

Nishihiraらは無治療経過観察を行った26人のマスキリーニング発見例のうち、18人で自然退縮ないし消失を確認したが、腫瘍増大のため18ヶ月以降に摘出した3症例では組織学的にSchwann細胞の増生を認めたと報告している<sup>3)</sup>。

本症例は初発時Neuroblastoma, Poorly differentiatedであったが、3歳11ヶ月時にはGanglioneuroma, Maturing~Matureに、7歳4ヶ月時にはGanglioneuroma, Matureと経時的に成熟していった。化学療法の効果は骨髄転移の消失と、ごくわずかな腫瘍縮小効果にとどまったが、VMA, HVAは徐々に低下しており、腫瘍の成熟を反映していたと考えられる。また化学療法終了3年6ヶ月後に、原発巣および転移巣の再増大をきたしたが、腫瘍組織は成熟していたことから、Nishihiraらの症例と同様、腫瘍増大はSchwann細胞の増生によるものと考えられた。

乳児例はstage I~IIIの限局例が多く、従来より手術摘出のみ、または手術および短期の化学療法の追加で治療され、予後良好である。それに対して、Schmidtらは、CCG-3881,3891に登録された134例のstage IV乳児例の検討で、3年無病生存率はMYCN非増幅例93±4%、MYCN増幅例10±7%と、乳児においてもstage IVのMYCN増幅例は強力な化学療法にもかかわらず予後不良であると報告している<sup>5)</sup>。またGotoらによる628例のneuroblastic tumorsの病理組織像(International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC)とMYCNについての検討では、Favorable Histology (FH) group347例中339例(97.7%)はMYCN非増幅であり、MYCN増幅例はわずかに8例(2.3%)であった<sup>8)</sup>。INPC分類は、年齢要因が大きいため、真のMYCN増幅進行神経芽腫であってもFHに分類される場合があり、必ずしも組織分類とMYCN増幅の状態とは一致しない。本症例もINPCではFHであったがstage IV AでMYCN増幅を認めたため、予後不良と考え強力な化学療法を行った。しかしながら、2回目以降の生検材料では、MYCNが非増幅を示すとともに腫瘍が成熟し、良好な経過を辿った。このように経過からは、初発時のMYCN増

幅の真偽の方が問われる。残念ながら、初発時MYCNはサザン法でのみ解析されており、FISH法での確認はされていない。しかし、Shapiroらは、2番染色体の数の増加を認める症例では、MYCN非増幅にもかかわらず、MYCNシグナル増加を示す症例があることを報告しており<sup>9)</sup>、見かけ上MYCN増幅を示し、実際はMYCN非増幅であった可能性もある。また、Ambrosらは、Schwann細胞は染色体数正常であるため、分化成熟によりSchwann細胞が増生した組織では、diploidを示すと述べている<sup>10)</sup>。MYCN増幅を示すクローンが化学療法に反応して死滅し、非増幅クローンが分化成熟をとげ、Schwann細胞が増生したとの解釈も可能である。

乳児例においても予後不良とされるMYCN増幅例では強力な化学療法は必要であると考えられるが、MYCN増幅を認める症例でも本例のように分化成熟する例があるため、乳児期発症の神経芽腫では、進行期症例であっても経過を追って生検を施行し、病理組織像を注意深く評価しながら治療戦略を決定するのがよいと考えられる。

#### 謝 辞

2回目、3回目の生検材料について、MYCN, DNA ploidyの解析をしていただきました千葉県がんセンター生化学研究部、中川原章先生に深謝致します。

#### 文 献

- 1) Haas D, et al: Complete pathologic maturation and regression of stage IV-S neuroblastoma without treatment. *Cancer*, 62:818-825,1988
- 2) Yamamoto K, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*, 16:1265-1269,1998
- 3) Nishihira H, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18:3012-3017,2000
- 4) 日本小児がん学会 平成10-13年度神経芽腫委員会: マスキリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例. *小児がん*, 39:131-136,2002
- 5) Schmidt ML, et al: Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma:

- A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 18:1260-1268,2000
- 6) 近藤知史, 他: 東海地区における乳児神経芽腫症例の検討. *小児がん*, 36:558-562,1999
- 7) Iwanaka T, et al: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 36:1633-1636,2001
- 8) Goto S, et al: Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors. *Cancer*, 92:2699-2708,2001
- 9) Shapiro DN, et al: Detection of N-myc gene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol*, 142:1339-1346,1993
- 10) Ambros IM, et al: Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med*, 334:1505-1511,1996