

●症 例

初回化学療法で一時寛解が得られた成人発症の神経芽細胞腫の1例

鈴木 貴人^{a,*} 朝田 和博^a 村松 彩^b
鈴木 誠^b 白井 敏博^a

要旨：症例は67歳，男性．20XX年7月に胸部腫瘤影で当科紹介となった．胸部CTで右下葉と前縦隔に塊状影を認めた．CTガイド下肺生検の結果とLDH，NSE，尿中VMAの上昇より神経芽細胞腫と診断した．イホスファミド（ifosfamide：IFM），カルボプラチン（carboplatin：CBDCA），エトポシド（etoposide：VP-16）の併用療法（ICE療法）で著明な縮小を認めたが，1ヶ月で再発し，20XX+1年5月末に死亡となった．成人発症の神経芽細胞腫はきわめて稀で治療法は確立していないが，ICE療法は有効な化学療法の一つであると考えられた．

キーワード：神経芽細胞腫，成人発症，イホスファミド，カルボプラチン，エトポシド

Neuroblastoma, Adult onset, Ifosfamide (IFM), Carboplatin (CBDCA), Etoposide (VP-16)

緒 言

神経芽細胞腫は小児悪性腫瘍のなかで多くみられる疾患であるが，成人での報告例は非常に稀である．小児では治療ガイドラインが存在しているが，成人発症例においては確立された治療法はなく，過去の報告をもとに治療が選択されている．今回，我々は成人発症の神経芽細胞腫の1例を経験し，化学療法により腫瘍の著明な縮小が得られたので報告する．

症 例

患者：67歳，男性．

主訴：咳嗽．

既往歴：糖尿病，高血圧，原発性アルドステロン症，慢性腎臓病．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：20XX年4月より咳嗽を自覚し，症状の増悪を認めたため7月初旬に胸部単純X線検査ならびに胸部CTが施行された．胸部腫瘤影を指摘され，当科紹介となった．

初診時現症：身長170cm，体重62kg，血圧110/59mmHg，

脈拍92/min，体温36.6℃，SpO₂94%（室内気）．眼瞼結膜の蒼白，黄染なし．右肺で呼吸音の低下があるが，明らかな肺雑音は聴取しない．下腿浮腫なし．

初診時検査所見：BUN 56mg/dL，Cre 2.48mg/dLと慢性腎臓病による腎機能低下がみられた．血清LDH 1,278U/Lと著明な高値を示しており，腫瘍マーカーではCYFRA 32.1ng/mL，ProGRP 120.1pg/mL，NSE 86ng/mLと上昇を認めた．後に測定した尿中のVMA，HVAはそれぞれ6.1mg/day，0.7mg/dayであり，VMAの上昇を確認した．

胸部単純X線写真：右下肺野に腫瘤影を認め，上縦隔の拡大がみられた（図1）．

胸腹部単純CT：右下葉（9.1×9.3cm）と前縦隔（5.0×4.8cm）にそれぞれ塊状影を認め，内部は一部で低吸収域を呈していた．右気管分岐前リンパ節および気管分岐下リンパ節も著明に腫大していた（図1）．肝臓にも多発する低濃度腫瘍がみられ，転移性肝腫瘍と考えられた．

頭部造影MRI：明らかな脳転移は認めなかった．

FDG-PET検査：CTで認めた胸部・前縦隔の塊状影，縦隔リンパ節，肝腫瘍でそれぞれ¹⁸F-fluorodeoxyglucose（FDG）の高度な集積を認めた．またL2椎体，仙骨右側，右恥骨，両側大腿骨，右第7肋骨，左第3肋骨にFDG集積を認め，多発骨転移と考えられた．

臨床経過：胸部CTとFDG-PET検査より悪性腫瘍を疑い，右下葉塊状影に対してCTガイド下肺生検を実施した．病理組織では，胞体の乏しい小型の異型細胞がびまん性に増殖し，細胞接着も乏しかった．Hematoxylin-eosin（HE）染色では神経網が確認され，免疫染色では，

連絡先：鈴木 貴人

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1

^a 静岡県立総合病院呼吸器内科

^b 同 病理診断科

*現所属：浜松医科大学医学部附属病院第二内科呼吸器内科

(E-mail: ts1120ffh@gmail.com)

(Received 31 Jul 2019/Accepted 6 Nov 2019)

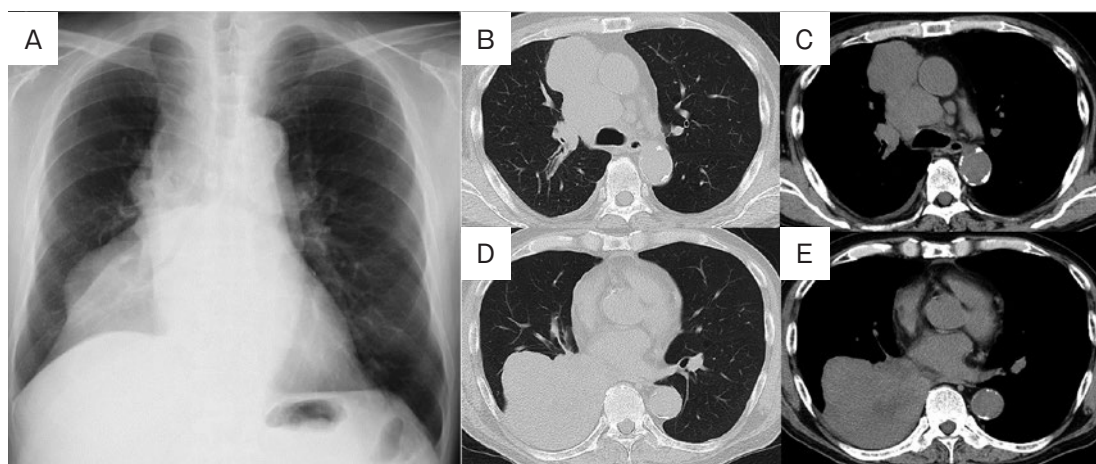


図1 初診時画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 右下肺野に腫瘍影を認め, 上縦隔の拡大を認めた. (B~E) 胸部単純CT写真. 前縦隔と右下葉に塊上影を認めた. 右気管分岐前リンパ節と気管分岐下リンパ節の腫大を認めた.

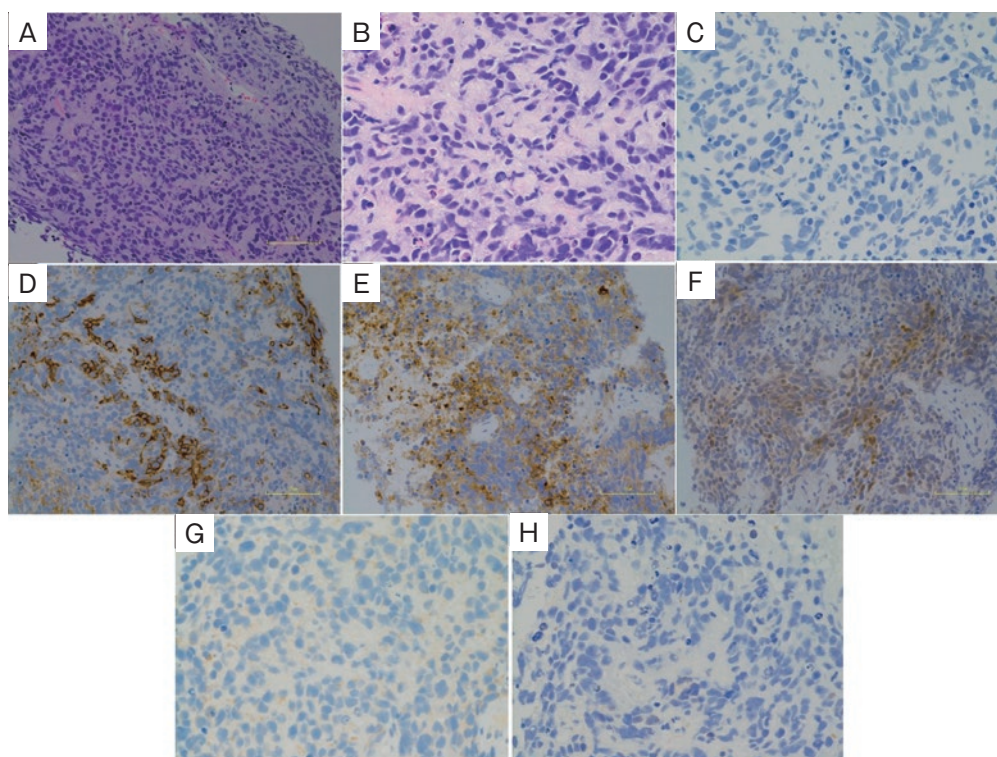


図2 CTガイド下肺生検病理組織像. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 ($\times 20$). 胞体の乏しい, やや小型の異型細胞が細胞接着に乏しく, びまん性に増殖している. (B) HE 染色 ($\times 400$). 強拡大では, 腫瘍細胞に微細な神経網が確認できる. (C~H) 免疫染色 ($\times 400$). CK AE1/AE3・CAM5.2 (C), chromogranin A (G), NSE (H) は陰性, CD56 (D), synaptophysin (E) は陽性, NeuN (F) は弱陽性であった.

異型細胞はCK AE1/AE3, CAM5.2, EMA, TTF-1, Ber-EP4, chromogranin A, NSEで陰性, NeuN, CD99で弱陽性, synaptophysin, CD56で陽性を呈しており, 未熟奇形腫あるいは神経芽細胞腫と考えられた(図2). 病理所見に加え, LDH, NSE, 尿中VMAの上昇を認めたことから神経芽細胞腫と診断した. 20XX年8月からイホス

ファミド (ifosfamide : IFM), カルボプラチン (carboplatin : CBDCA), エトポシド (etoposide : VP-16) の併用療法 (ICE療法) を開始し, 速やかな腫瘍の縮小とLDH, NSEの低下を認めた. 合計6コースの治療で胸腔内の腫瘍はほぼ消失したため, 治療はいったん終了とした. 20XX+1年2月のFDG-PET検査で右恥骨にFDG集積

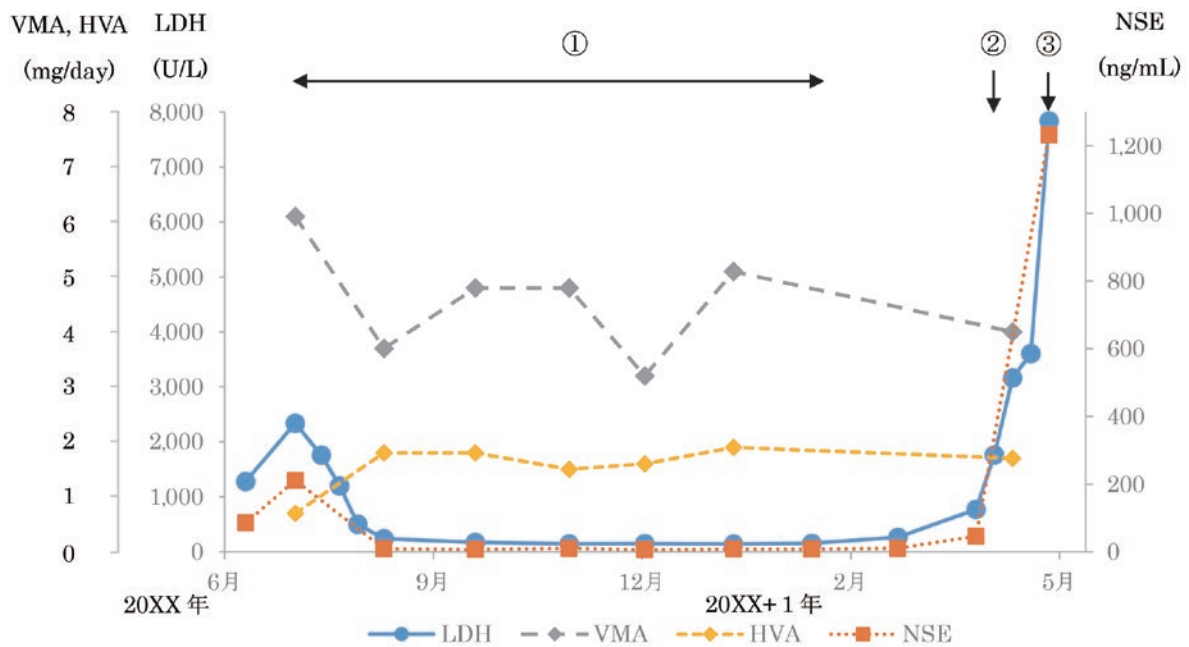


図3 治療経過におけるLDH, NSEと尿中VMA, HVAの推移。①イホスファミド (ifosfamide), カルボプラチン (carboplatin), エトポシド (etoposide) の3剤併用療法 (ICE療法), 計6コース。②シクロホスファミド (cyclophosphamide), ビンクリスチン (vincristine), ドキソルビシン (doxorubicin), ダカルバジン (dacarbazine) の4剤併用療法, 1コース。③イリノテカン (irinotecan) の単剤療法, 1コース。LDHとNSEは病勢を反映して変動したが, 尿中HVA, VMAは病勢を反映しなかった。

を認め, 局所制御目的に放射線照射を実施した。

20XX+1年4月にLDHとNSEの再上昇 (図3) を認めた。FDG-PET検査を再検したところ, 胸腔内病変の再増大はないものの, 多発の骨転移, 肝転移, リンパ節転移を認めたため, シクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA), ビンクリスチン (vincristine: VCR), ドキソルビシン (doxorubicin: DXR), ダカルバジン (dacarbazine: DTIC) の併用療法を1コース実施した。しかし病勢の進行を抑えられず, 5月にイリノテカン (irinotecan) に変更したが, さらに悪化し, 5月末に死亡となった。家族の同意を得たうえで病理解剖を施行した。

剖検所見: 初期病変である右下葉と前縦隔の腫瘍はともに壊死巣を残すのみで viable な腫瘍細胞はみられなかった。右肺上葉 (1.0×0.7cm大), 左肺上葉 (1.0cm大), 甲状腺 (1.0cm以下の転移10個以内), 胃 (粘膜固有層~筋層内2.0cm大), 肝臓 (3.0×2.0cm大と1.5×1.0cm大), 胸椎, 大動脈周囲リンパ節, 右外腸骨リンパ節にそれぞれ転移を認め, 血管内には腫瘍細胞がみられた。残存腫瘍の組織所見は, 胞体の乏しい, 大型奇怪な核を有する細胞がほとんどで, 初期病変のHE染色で認めていた神経網は確認されなかった。免疫染色では, CK AE1/AE3, CAM5.2は陰性で変わりなかったが, 初期病変で陽性であった synaptophysin, CD56, NeuNは陰性であった (図4)。また初期病変で陰性であった chromogranin A, NSE

は陽性となっていた。免疫染色の結果は一部変化がみられたものの, 神経芽細胞腫で矛盾はないと考えられた。

考 察

神経芽細胞腫は胎生期の神経堤細胞を由来とする悪性腫瘍であり, 体幹の交感神経節や副腎髄質に多く発生する¹⁾。小児の悪性腫瘍の7%を占めており, 小児では年間10万人あたり1人の発症率であるのに対して成人では年間1,000万人にわずか1人の発症率である²⁾。成人発症例はきわめて稀であることから治療法が確立しておらず, 発見時には遠隔転移を伴う進行期であることが多いため, 予後が不良である。原発巣は副腎髄質を含む腹部が約65%を占めるが, 頸部や胸部, 骨盤部でもみられる¹⁾。胸部発生のなかで肺原発の報告はほとんどないが, 縦隔発生の頻度は12~20%³⁾⁴⁾とされ, 本例は縦隔原発と考えられた。

臨床マーカーとしては尿中のVMAやHVA, 血清NSE, LDH, フェリチンなどが有用であると言われている⁵⁾。本症例では生検では未熟奇形腫あるいは神経芽細胞腫の診断であったが, 尿中VMA, 血清NSE, LDHの上昇から神経芽細胞腫と診断した。

過去の報告では, 成人発症の神経芽細胞腫の治療薬としてシスプラチン (cisplatin), CBDCA, CPA, IFM, トポテカン (topotecan), VP-16, DXR, VCR, DTICな

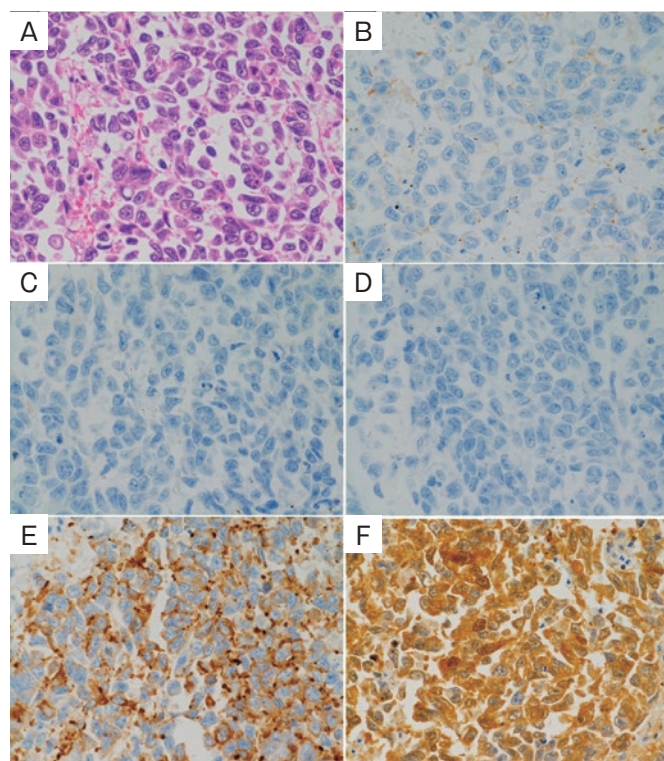


図4 剖検の病理学的所見. (A) HE染色 (×400). 胞体の乏しい, 大型奇様な核を有する細胞がほとんどで, 初期病変にみられた神経網は確認できない. (B~F) 免疫染色 (×400). 初期病変で陽性であったCD56 (B), synaptophysin (C), NeuN (D) は陰性となり, 陰性であったchromogranin A (E), NSE (F) は陽性であった.

どが組み合わせて使用されていた²⁾⁶⁾⁷⁾. どの薬剤が最も有効であるかの結論は出ていないが, IFMを中心とする多剤併用化学療法 (ICE療法) が著効した⁷⁾ とする報告があり, 本例ではICE療法を選択した. 1コース目で著明な腫瘍の縮小を認め, 合計6コースの治療で, 寛解に近い状態まで奏効が得られた. ICE療法が神経芽細胞腫において有効な治療法の一つであると思われる.

治療効果は通常, 画像による腫瘍の縮小により判定されるが, 本例においてはLDH, NSEの推移が活動性の指標として非常に有用であった. 初回治療では腫瘍の縮小に伴い, LDHとNSEが著明に低下した. 両マーカーは再発後に上昇し続け, LDHは約13,000U/Lまで上昇した. 一方で神経芽細胞腫の活動性指標として有効とされる尿中VMA, HVAに関しては奏効時, 再発時ともに変化は乏しかった. 神経芽細胞腫の小児例では尿中カテコールアミンの上昇例は95%であるのに対して, 成人例では25~71%と, 尿中カテコールアミンの上昇の頻度が低いことが知られている^{8)~10)}. 本例のように尿中カテコールアミンが疾患活動性を反映しない症例では, LDHやNSEの推移をチェックするのは有用と思われる.

本例は剖検により初期診断と同様に神経芽細胞腫の診

断に至ったが, 一部のHE像や免疫染色の結果が生検時と異なっていたのが興味深い点であった. 上皮性マーカーの結果は不変であったが, 神経内分泌腫瘍マーカーであるchromogranin A, NSEは陰性から陽性となり, synaptophysin, CD56, NeuNは逆に陽性から陰性になった. またHE染色では神経網が消失していた. これは腫瘍の不均一性によるものと思われ, 治療によって生検時の形質を呈する腫瘍細胞が消失し, 剖検時の形質をもつ治療抵抗性の腫瘍細胞が残存, 増大したのだと考えられた. 治療前の免疫染色の結果やHE所見が治療反応性の予測因子となりうるかもしれない. ただ, 治療による腫瘍の形質変化や剖検時と生検時の染色の条件の違い (固定までの時間や固定時間など) が原因である可能性も否定できない. 治療法の確立も含めてさらなる症例の蓄積が望まれる.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Maris JM, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-20.
- 2) Conter HJ, et al. Adult versus pediatric neuroblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Sarcoma* 2014; 375151: 1-6.
- 3) Franks LM, et al. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. *Cancer* 1997; 79: 2028-35.
- 4) Esiashvili N, et al. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 41-6.
- 5) Brodeur GM, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-77.
- 6) Selcukbiricik F, et al. A very rare adult case with neuroblastoma. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 481-6.
- 7) 山田健志, 他. 広範な骨髄浸潤を呈した成人発症後腹膜神経芽細胞腫の1例. *癌と化療* 2004 ; 31 : 2065-8.
- 8) Suzuki M, et al. Treatment and outcome of adult-onset neuroblastoma. *Int J Cancer* 2018; 143: 1249-58.
- 9) Matthay KK. Neuroblastoma: biology and therapy. *Oncology* 1997; 11: 1857-66.
- 10) Sorrentino S, et al. Neuroblastoma in the adult: the Italian experience with 21 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 499-505.

Abstract

A case of neuroblastoma in an adult

Takahito Suzuki^{a,*}, Kazuhiro Asada^a, Aya Muramatsu^b,
Makoto Suzuki^b and Toshihiro Shirai^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shizuoka General Hospital

^bDepartment of Pathology, Shizuoka General Hospital

* Present address: Division of Respiratory Medicine, Internal Medicine 2, Hamamatsu University Hospital

A 67-year-old man visited our hospital for the investigation of abnormal shadowing in the right inferior lobe and anterior mediastinum. He was diagnosed with neuroblastoma based on elevated levels of lactate dehydrogenase, neuron-specific enolase, and urinary vanillylmandelic acid, in addition to computed tomography-guided biopsy findings. First-line chemotherapy using ifosfamide (IFM), carboplatin (CBDCA), and etoposide (VP-16) resulted in a significant reduction in tumor volume. However, recurrence was detected 1 month after completion of six courses of chemotherapy. He died of the disease 10 months after presentation. Neuroblastoma in an adult is very rare; well-established treatments are therefore unavailable. Chemotherapy using IFM, CBDCA, and VP-16 is an option for effective treatment.