

副腎原発神経節芽腫の1例

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

高橋 義人, 栗山 学, 河田 幸道

大垣市民病院泌尿器科 (部長: 磯貝和俊)

米田 尚生, 堀江 正宣, 磯貝 和俊

MULTIMODALITY TREATMENT FOR ADRENAL
GANGLIONEUROBLASTOMA: A CASE REPORT

Yoshito TAKAHASHI, Manabu KURIYAMA and Yukimichi KAWADA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director: Prof. Y. Kawada)*

Hisao KOMEDA, Masanobu HORIE and Kazutoshi ISOGAI

*From the Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital**(Chief: Dr. K. Isogai)*

We present adult adrenal ganglioneuroblastoma with giant regional lymph node metastasis. The patient was a 21-year-old male, who had a left adrenal tumor diagnosed by ultrasonography incidentally. He was moderately developed and physical examination was almost normal. Blood pressure was within the normal range. Only the value of the vanilmandelic acid, which was 68.7 mg/day, in the urine was abnormal. Other laboratory data were almost normal. Neither chemical nor physical hormonal disorders were present. We carried out the radical surgical treatment by trans-thoracoabdominal approach under the diagnosis of left adrenal neuroblastoma. Pathological diagnosis was ganglioneuroblastoma. After the operation, the patient received both systemic chemotherapy of vincristine and cyclophosphamide and immunotherapy of OK-432 by subcutaneous administration. Furthermore, 40 Gy of the regional irradiation of ^{60}Co to the operative space after the surgery was performed. At eight months after the operation, he is alive with no evidence of disease.

Ganglioneuroblastoma is a neuroblastic tumor including neuroblastoma, which commonly occurs in childhood. The prognosis of the neuroblastic tumors which occur either in the adrenal gland of a young child or in an older child is poor. On the other hand, the biological activity of the adult neuroblastic tumors is different from that of the pediatric neuroblastic tumors. In the adult, the adrenal ganglioneuroblastoma does not always have a poor prognosis. The multimodality treatment which we performed is effective for the neuroblastic tumor. Ultrasonography is both effective and adequate for the screening of the retroperitoneal lesion such as in our case.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2149-2154, 1988)

Key words: Ganglioneuroblastoma, Neuroblastoma, Adrenal gland, Multimodality treatment, Adult

緒 言 症 例

神経芽細胞腫は、小児悪性腫瘍の代表的なものである¹⁾。本腫瘍のほとんどは、乳幼児にみられ、成人発症例は稀である。今回われわれは、集学的治療を施行し良好な成績をおさめ得た神経節芽腫の成人例を経験したので、報告する。

症例: 21歳, 男性, 運転手
主訴: 左側腹部痙痛発作, 発熱, 嘔気
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 特記すべきことなし
現病歴: 1986年11月27日, 突然, 38°C の発熱, 左側腹部痛, 嘔心, 嘔吐を認めた。近医にて尿管結石疑と診断され, 翌11月28日, 大垣市民病院泌尿器科外来

受診となった。尿沈渣にて赤血球+/hpf を認め、超音波断層検査にて左副腎腫瘍と診断されたため、12月3日、入院となった。

初診時現症：身長 166 cm, 体重 48.0 kg, 栄養中等度, 安静時血圧 128/80 mmHg, 理学的検査にて胸腹部に異常を認めなかった。表在リンパ節は、触知しなかった。中心性肥満, 多汗, 多飲, 多尿, 皮膚線状, 満月様顔貌など, 内分泌学的異常を示唆する理学所見, 既往は認めなかった。

諸検査成績：末梢血球数, 血液像, 血液生化学検査に異常は認めなかった。尿沈渣において赤血球を認めたが, atypical cell の存在は認められず, 繰り返し施行した尿細胞診はすべて陰性であった (Table 1)。非特異的腫瘍マーカーの検索では, IAP 異常高値と,

Table 1. Laboratory data

Hematological examination		Biochemical analysis	
RBC	519×10 ⁴ /mm ³	T.P.	6.5g/dl
Ht	44.4%	Alb.	4.0g/ml
Hb	12.5g/ml	GOT	18KAU
WBC	4400/mm ³	GPT	21KAU
Plt	16.4×10 ⁴ /mm ³	γGTP	35IU/ml
		LDH	316IU/ml
Neutro.	59.1%	Al-P	210IU/ml
Eosino.	3.9%	Ch-E	0.95△pH
Baso.	0.8%	T.Bil	0.5mg/ml
Mono.	4.6%	T.Chol	145mg/ml
Lymph	28.9%		
Urinary sediment		Urinary cytology	
RBC	+ /hpf	Class	II
WBC	- /hpf		
Epithel.	- /hpf		
Bacteria	- /hpf		

Table 2-1. Non-specific tumor marker

IAP	898μg/ml
Ferritin	140ng/ml
TPA	95U/ml
β ₂ MG	1.2ng/ml
CRP	2+

CRP 陽性を認めた (Table 2-1)。内分泌学的検査にて異常を認めたのは, 尿中 vanilmandelic acid (VMA) の異常高値のみであった (Table 2-2)。超音波断層検査にて左腎上部に 108×95 mm の high-echogenic area と hypo-echogenic area とが混在した腫瘍が判明した (Fig. 1A)。CT にて 86×75×76 mm の中心性壊死を伴った左副腎腫瘍と, 左腎茎部に 48×39 mm の腫瘍を認めた。腫瘍に増強効果は認めなかった (Fig. 1B)。腎シンチでは左腎の下方圧

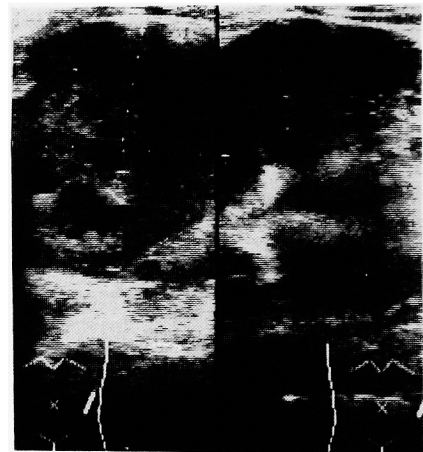


Fig. 1A. Abdominal ultrasonography demonstrates large adrenal tumor with large regional lymph node metastasis. The echo-pattern of the tumor is a mixture of high echogenicity and hypoechogenicity.

Table 2-2. Endocrinological examination

Serum			
Adrenalin	0.011ng/ml	Aldosterone	0.55ng/ml
Noradrenalin	0.22ng/ml	Cortisol	11.8ng/ml
11-OHCS	25.5ug/dl	Corticosteron	9.27ng/ml
Angiotensin I	250 ng/ml	DOC	0.282ng/ml
Angiotensin II	6ng/ml		
PRA	6.4ng/ml		
Urine			
Vanilmandelic acid		68.7mg/day	
17 KS		8.8mg/day	
17 OHCS		7.4mg/day	

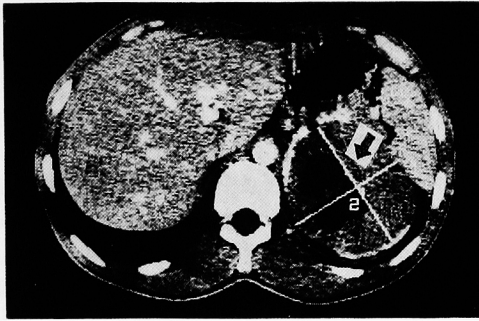


Fig. 1B. Computed tomography showed the adrenal tumor, which has central necrosis (arrow), without contrast enhanced effect.

排を認めるのみであり, 副腎シンチでは左副腎は cold area となった (Fig. 2A, B). また, リンパ節シンチにおいて左腎門部付近のリンパ節の uptake の低下を認めた. 排泄性腎盂造影において両腎機能に問題はな



Fig. 2A. Renal scintigraphy reveals the downward deviation of left kidney.

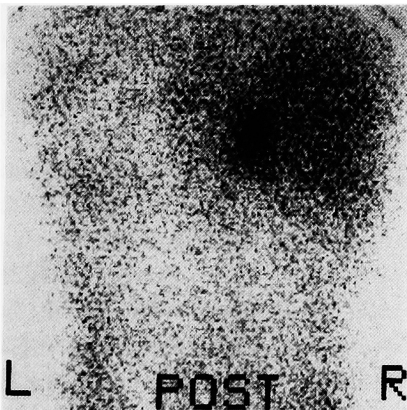


Fig. 2B. Adrenal scintigraphy reveals a cold area on the left side. No left adrenal cortical function.

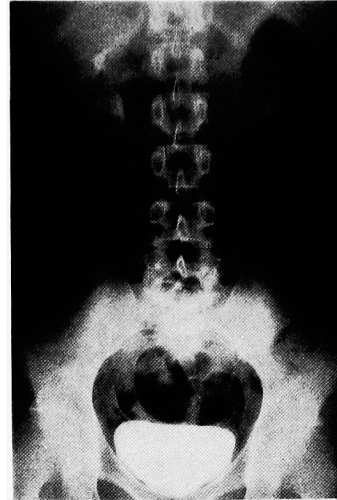


Fig. 3A. Excretory urography demonstrates right kidney which has a normal function and the bent upper calyx.

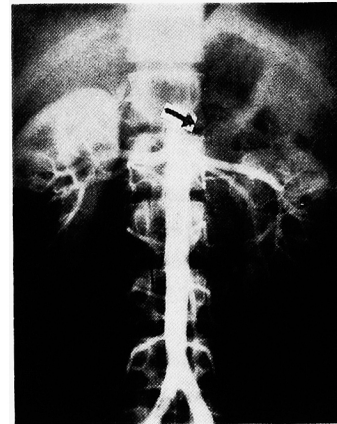


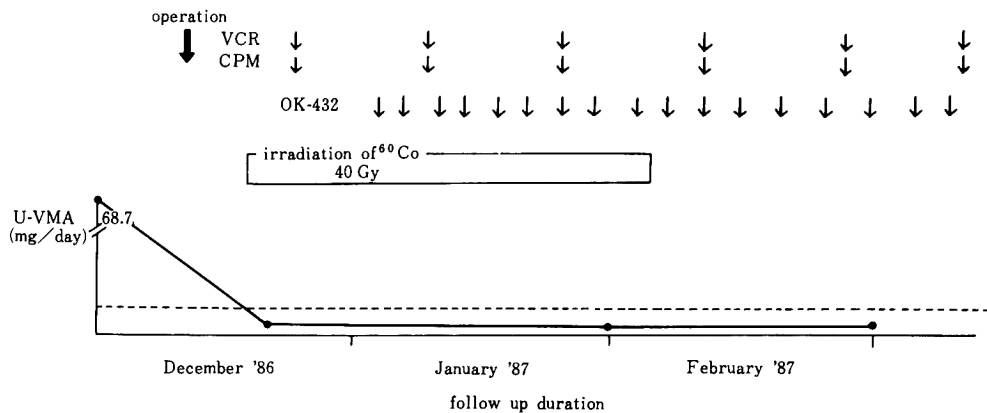
Fig. 3B. Angiography shows the nutrient vessels branched from left renal artery.

く, 水腎症, 陰影欠損は認めず, 左ネフログラムの下方圧排と左上腎杯の屈曲を認め, 左腎上方の腫瘍の存在を疑わせた (Fig. 3A).

左腎動脈造影にて, 左腎動脈から分枝し, 内側に偏位しながら上方へ走行する腫瘍血管を認めた. 左腎動脈は下方へ圧排されていた (Fig. 3B). 同時に左中副腎静脈, 下大静脈遠位 (腸骨静脈合流部付近), 下大静脈近位 (横隔膜付近) の3カ所より採血し, OHCS, adrenaline, noradrenaline, PRA, cortisol, aldosterone について検索したが, 3カ所で有意差は認めなかった.

肝シンチ, 肝 CT, 骨シンチ, 胸部単純X線撮影, 胸部 CT など, 他の部位に転移を疑わせる所見は

Table 3. Clinical course



認められなかった。

以上より左副腎原発神経芽腫 (stage II²⁾) の診断にて手術を施行した。

手術所見・1986年12月15日、全麻下に経胸腹式到達法にて手術を施行した。左腎門部のリンパ節は鶏卵大に腫大していた。左腎を温存すべく左腎動静脈の剝離を試みたが、癒着が堅固であり、浸潤も疑われたため、左腎摘出を施行した上で、*en bloc* にリンパ節を摘出した。左下副腎静脈は、このときに結索離断した。次いで、下横隔膜動脈分岐部から、総腸骨動脈分岐部までの大動脈周囲のリンパ節廓清を施行した。その後、手拳大に腫大した左副腎を *en bloc* に摘出した。

術後経過・術後経過は順調で、第8回目には胸腔ドレンも抜去可能となった。adjuvant treatment として、摘出死腔に対し総計 40 Gy の ⁶⁰Co two-dimensional irradiation を施行し、VCR, CPM による systemic chemotherapy (modified James' regimen), OK-432 の皮内注を併用した (Table 3)。

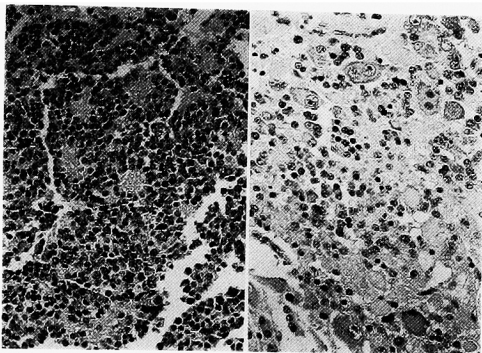


Fig. 4. Microscopic appearance of the surgical specimen under hematoxylin and eosin stain shows the rosette formation and ganglion cell.

Multimodality treatment が奏効し、術後11カ月を経た現在、NED にて生存中である。

病理組織学的所見：摘出された左副腎、腎内部リンパ節は同一組織であり、神経節芽細胞腫と診断された (Fig. 4)。

考 察

神経節芽腫は、神経芽腫よりやや分化の進んだ腫瘍であり、神経芽腫、神経節腫とともに、神経芽腫群腫瘍として包括して考えられている³⁾。神経芽腫群腫瘍は、交感神経産生細胞に発生起源をもとめられる腫瘍である。それゆえに、副腎髄質や、交感神経系の存在するいかなる部位にも発生し得るものである。神経芽腫群腫瘍は小児固形腫瘍のうち最も頻度の高いものの1つであり、小児悪性腫瘍の7~14%を占める⁴⁾。神経芽腫群腫瘍の90%以上は2歳以下の症例であり、成人発症例は稀である。多数例についての検討は、主に小児についての集計検討⁴⁾である。小児例における検討⁵⁾では、神経節芽腫で後腹膜原発は約85%であり、さらに副腎原発は約65%である。神経芽腫と同様に神経節芽腫の予後は年齢とともに不良となり、神経節芽腫で4歳以上で発生した18例中2年以上生存したものは8例 (44%) であった。神経芽腫の15% (34例中5例) と比べると良好であるものの、やはり年長児発生の神経節芽腫は予後不良と考えられる。さらに、小児における集計において副腎原発は他の後腹膜原発に比して、推計学的有意差をもって予後不良であった。

Mackay⁶⁾、Lopez⁷⁾ は成人神経芽腫について報告しており、成人例においては、小児例とは、好発部位、予後からみて、生物活性を異にすることを指摘しており、予後が必ずしも年齢に依存しないとし、神経芽腫から神経節芽腫、あるいは神経節腫へ成熟したも

のも存在することを述べている。

本邦における成人神経芽腫は100例前後報告されており⁹⁾, 嗅神経芽腫が50%前後を占め, 後腹膜, 副腎由来の頻度が少なくなっている。泌尿器科領域における成人神経芽腫は14例であり²⁾, 自験例を含めると, 副腎原発は7例(47%)となる。自験例は, 成人例で stage II であり, 神経芽腫より分化した神経節芽腫であるが, 原発巣, 転移巣ともに巨大であり, 根治的手術施行後, 強力な adjuvant chemotherapy を施行した。

神経芽腫群腫瘍における chemotherapy として SCCSG の cyclophosphamide の単独連続投与⁹⁾, James の vincristine と cyclophosphamide の交互投与¹⁰⁾, 河らの double James 法¹¹⁾, さらには CDDP を中心とした併用療法¹²⁾などが報告されており, 有用性は50%前後といわれている。生存期間の延長は期待できるものの, 治癒率の向上に見るべきものがないのが現状である。小児においては細胞毒性の強い薬剤による成長に対する副作用を考慮して, 術後投与が中心であるが, 手術不能の進行神経芽腫において化学療法により原発巣を縮小させ, 摘出可能とした症例の報告¹³⁾もみられる。自験例のごとく, 一般的に根治手術可能な stage II では術後投与が中心であるが, 他の腫瘍と同様に, 進行例では down staging を図り外科的に摘出するという方法¹⁴⁾も今後試みられるべきであると思われる。われわれの施行した化学療法は cyclophosphamide と vincristine 隔週同時投与であるが, 骨髄抑制など副作用もみられず, 現在 NED であり, 有用であると考えられる。本投与方法は就業している成人における継続化学療法として一考に値する投与方法であると考えている。

血行性転移をきたしやすい神経芽腫, 神経節芽腫に対する micrometastasis を考慮した上での全身化学療法に対し, 放射線療法は局所療法であり, 主に外科的治療後の補助療法として行われている。Halperin ら¹⁵⁾は16年間の放射線療法の経験を集計している。Evans の分類による病期分類で stage I, II のものに radiation は不要であるが, 術後, microscopic residual tumor の疑われる小児については, 20 Gy ほどの irradiation が適当としている。骨や軟部組織など, 既照射部位での再発などもみられ, 他の小児悪性腫瘍と比較して, 特に radiosensitivity が高いとはいえず, unpredictable なものであろうとしている。彼らの集計では, 小児であることと関連して scoliosis, kyphosis という合併症が55例中5例(9%)にみられ, 成長期における irradiation の困難さ

を提起している。自験例は成人例であり, このような合併症が起こりうるとは考えにくく, 軽い食欲不振が早期合併症として認められたのみであり, 現時点では irradiation による晩期合併症はみられていない。40 Gy という照射量は, 成人例であることを考慮すると決して多すぎるとは考えられず, 他の治療を併用しており純粋な評価は不可能であるが, 臨床的には局所療法として有用と思われた。

現在, 各種の癌に対して免疫療法が試みられているが, 神経芽腫のそれについての報告も散見され¹⁴⁾。特に特異的免疫療法の有用性の報告がなされている¹⁵⁾。自験例における OK-432 投与の有用性は, 他療法を併用していることから明瞭には評価し難いが, 神経芽腫群腫瘍においては, 後述するごとく自然退縮例もみられ, 宿主の免疫能との関与は大きいものと考えられ, 今後, 症例を重ねた検討が必要であろう。

神経芽腫においては自然退縮例や分化成熟例^{16,17)}がみられることから, PGE₁, cyclic AMP, papaverin などを用いた分化誘導法の報告がみられる¹⁰⁾。現在のところ, その有用性は明らかではないものの, 神経芽腫群腫瘍の生物学的特異性(遺伝子障害¹⁸⁾等)からも試みられるべき方法と思われる。種々の治療法が各種悪性腫瘍に試みられており, さまざまな有用性がみられているが, 神経芽腫においては手術療法を第一にし, 補助療法として抗癌剤を用いた化学療法を中心にして施行されるべきであると考えられる。

近年, 神経芽腫ではカテコールアミン増加を反映して代謝産物である尿中 VMA が増加することを用い, 小児マスキングが行われており¹⁹⁾。早期発見例が増えている。乳児での予後が良好であるという事実も, 腫瘍を触知しやすく, 比較的早期のうちに, 発見加療されているためと考えられる。一般に年齢が加わるにつれ, 神経芽腫群腫瘍の好発部位の1つである後腹膜腔に発生する腫瘍は発見されにくいことも, 予後不良の一因であろうと思われる。自験例において, 発熱, 左側腹部痙攣発作, 嘔気, 顕微鏡的血尿という臨床症状などよりなされた外来初診時の first impression は, 腎盂腎炎, および尿管結石であった。しかし若年者の発熱と KUB において結石陰影が明瞭でなかったことから, 超音波断層検査を施行し, 左副腎腫瘍の存在が明らかになったものであった。近年, 集団健診, あるいは他疾患の精査中に超音波断層検査を放行して, 偶然発見された無症候性腎細胞癌の報告が相ついでおり²⁰⁾。超音波断層検査の有用性が指摘されている。自験例を顧みても, 早期診断における超音波断層検査の寄与は大きく, 早期発見は困難とされる

後腹膜疾患、特に泌尿器科領域で取り扱うことが多い腎、副腎疾患における超音波断層検査の有用性を痛感した。CT、NRI と比して解像力は落ちるが、経費、患者への侵襲、手抜を考慮すると、泌尿器科領域において最も重要かつ有用な検査の1つであることを強調したい。自験例でみられた側腹部痛、発熱は他の副腎原発例³⁾においてもみられ、自験例でみられたごとく痛痛であった。自験例、既報告例¹⁾いずれも巨大な原発巣を有しており、同様に後腹膜腔にみられる進行腎癌で、痛み、発熱をきたしやすいこと²⁾を考えあわせると、ある程度の大きさを有する後腹膜腫瘍における重要な自覚症状と考えられ、実地臨床に留意する必要があると思われる。血尿に関しては明らかな記載は少ないが、副腎腫瘍性病変においては、稀であると考えられる。遊走腎、下垂腎において血尿がみられることがあり²²⁾、副腎腫瘍の増大に伴う腎の下方偏位により惹起されたものと考えられる。いずれにしても、尿路以外の病変においても血尿を来し得る可能性があることを銘記する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 澤田 淳：神経芽腫。小児医学 **14**: 41-70, 1981
- 2) Evans EA, D'Angio GJ and Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* **27**: 374-378, 1971
- 3) 大川治夫, 北川龍一：後腹膜腫瘍。新臨床泌尿器科全書 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編 第1版 **7A**: 274-293, 金原出版 東京 1986
- 4) 江藤 弘, 泉 武寛, 原 信二, 守殿貞夫：成人に発症した Neuroblastoma の1例。泌尿紀要 **32**: 1294-1297, 1986
- 5) 澤口重徳, 菅沼 博, 渡辺 至, 土田嘉昭, 岡部郁夫, 沢田 淳, 田口信行, 高橋英世, 編巻 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1報) 一年齢病期別にみた予後の検討。日小兒外誌 **15**: 1119-1127, 1979
- 6) Mackay B, Luna MA and Butler JJ: Adult neuroblastoma microscopic observation in nine cases. *Cancer* **37**: 1334-1351, 1976
- 7) Lopez R, Karakousis C and Rao V: Treatment of adult neuroblastoma. *Cancer* **45**: 840-844, 1980
- 8) 肥後昌五郎：成人神経芽細胞腫の臨床的検討。J Jpn Soc Cancer Ther **15**: 135-141, 1980
- 9) Thurman WG, Fernbach DJ and Sullivan MP: Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma. *N Eng J Med* **270**: 1336-1340 1964
- 10) James DH, Hustu O, Wrenn EL and Pinkel D: Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. *JAMA* **194**: 123-126, 1965
- 11) 河 世, 多和昭雄, 大町幸子, 朱 欽明, 球城晴孝, 池田輝生, 数内百治, 西田 勝, 岡田 正：神経芽細胞腫45例の治療成績—免疫療法を含む new protocol による治療成績と従来の治療成績の比較—。日小外雑誌 **84**: 819-823, 1980
- 12) Hayes FA, Green AA, Casper J, Cornet J and Evans W: clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM 26 in neuroblastoma. *Cancer* **48**: 1715-1718, 1981
- 13) Halperin EC and Cox EB: Radiation therapy in the management of neuroblastoma: the Duke University Medical Center experience. 1967-1984. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **12**: 1829-1837, 1986
- 14) Nechles TF, Rausen AR, Kung FH and Pochedly C: Immunotherapy in advanced neuroblastoma. *Cancer* **41**: 1282-1288, 1978
- 15) 小山幸次郎, 河原弘之, 田中啓幹：特異的免疫療法を試みた神経芽細胞腫の1例。西日泌尿 **48**: 1699-1703, 1989
- 16) Fox F, Davidson J and Thomas LB: Maturation of sympathioblastoma into ganglioneuroma; report of 2 patients with 20- and 46-year survival respectively. *Cancer* **12**: 108-116, 1959
- 17) Smithers DW: Maturation in human tumors. *Lancet* **949-952**, 1969
- 18) 神田尚俊：神経芽細胞腫における N-myc の増幅と予後。癌の臨床 **33**: 600-604, 1987
- 19) 武田武夫, 島田昌子, 三宅浩次, 西 基, 高杉信男：神経芽細胞腫の疫学。癌の臨床 **37**: 501-506, 1987
- 20) 北原聡史, 岡 薫, 山田清勝, 久田祐一, 竹原清明, 関根英明 超音波による腎のスクリーニング—腎癌の早期発見—。臨泌 **37**: 1079-1084, 1983
- 21) 阿曾佳郎：腎癌 新臨床泌尿器科全書。市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編。第1版 **7A**: 99-173, 金原出版。東京。1983
- 22) 藤田幸利：症候論 新臨床泌尿器科全書。市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編。第1版 **1**: 173-210。金原出版。東京。1983

(1987年12月22日受付)