

神経芽細胞腫11例の経験

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任：大川順正教授)

新家俊明・田中美治・森 勝志
山際健司・大川順正

CLINICAL STUDY OF NEUROBLASTOMA: A REVIEW OF 11 CASES

Toshiaki SHINKA, Yoshiharu TANAKA, Katsushi MORI,

Kenji YAMAGIWA and Tadashi OHKAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Ohkawa)

Eleven cases with neuroblastoma treated at Wakayama Medical College in these 8 years were reviewed. The treatments consisted of surgery, chemotherapy and/or radiotherapy. All cases had been followed up for at least two years or until their death.

Seven of them survived for two years or longer, of which 6 patients could be regarded as "cured", and a remaining one had the recurrence within 10 months.

Four of 11 cases died within two years and all of them had stage IV tumor.

Our results confirmed the fact that the better prognosis could be expected in the younger patients with the lower stage or stage IV-S tumor, and that the early diagnosis and the adequate treatment of this tumor is indispensable.

Key word: Neuroblastoma

結 言

1973年12月より1981年11月までの8年間に、和歌山県立医科大学泌尿器科において経験した神経芽細胞腫症例について詳細に検討し、本症の診断と治療を中心にその特性を概観したい。

症 例 (Table 1, 2)

症例1: Y.S. 2カ月, 男

初診: 1973年12月27日

主訴: 腹部膨満

家族歴および既往歴: 生下時体重 3,420 g

現症歴: 1週間前から、ミルクの飲み具合は良好であったが、排便量の減少がみられた。2日前より腹部膨満に気づき当院小児科を受診した。

現症: 貧血様。腹部は膨隆し腹壁静脈の怒張がみとめられた。また、腹部全体に腫瘍が触知された。

検査成績: 血液検査にて著明な貧血とLDHの上

昇、および、血沈の軽度亢進をみとめた。尿 VMA spot test は強陽性で、24時間尿中 VMA および HVA 排泄量の増加が確認された。排泄性腎盂造影、胸部レ線、頭部および長幹骨レ線検査では著変なく、骨髓像に腫瘍細胞はみとめられなかった。 α -fetoprotein は正常であった。

治療ならびに経過: 入院直後よりプレドニンを併用しながら、James 法による化学療法を開始した。4カ月後、腹部腫瘍の著明な縮少をみとめ右副腎部神経芽細胞腫の疑いにて、1974年4月25日、開腹術を施行したが、右副腎および腎に著変なく、腫大した肝の生検のみを施行した。組織学的検査にて、肝小葉部に一致した腫瘍細胞転移がみとめられ、その一部に花冠形成をおもわせる細胞集落がみられた。その後も、James 法がつづけられ、尿中 VMA の陰性化と腹部腫瘍の消失をみとめたため一時退院した。

しかし、1975年1月左季肋部に腫瘍の出現をみ、骨髓像にも腫瘍細胞陽性となるにいたり再入院した。放

Table 1 神経芽細胞腫11症例の臨床像

症 例	年 令	性	主 訴	原発部位	腹部所見	組 織 型	病 期	手 術	化 学 療 法 放射線療法	転 帰
1 YS	2m	M	腹部膨満	不明		花冠形成型	IV	生 検	James 法 ↓ ADM ⁶⁰ Co 2000R	死 亡 (17ヵ月)
2 MI	2y4m	M	発熱 両膝関節痛	左副腎外 後腹膜腔		円形細胞型	IV	施行せず	James 法 ↓ ADM, DRB ⁶⁰ Co 100RX3	死 亡 (8ヵ月)
3 MA	8m	F	(検 診)	左副腎		花冠形成型	II	原発腫瘍摘除	James 法 (18ヵ月)	“治 癒” (7年5ヵ月)
4 KN	5m	M	発熱 下腹部腫痛	仙 骨		花冠形成型	IV-s	原発腫瘍亜全摘	James 法 (14ヵ月)	“治 癒” (4年3ヵ月)
5 MH	9y8m	M	食思不振	左副腎		円形細胞型	IV	1. 生 検 2. 原発腫瘍・リン パ節転移摘除	James 法 ⁶⁰ Co (中断)	死 亡 (17ヵ月)
6 HO	1y7m	F	歩行困難	左副腎		花冠形成型	IV-s	原発腫瘍摘除	James 法 (29ヵ月)	“治 癒” (4 年)
7 YY	18d	M	哺乳不良	左副腎		円形細胞型	II	原発腫瘍摘除	James 法 (14ヵ月)	“治 癒” (2年8ヵ月)
8 CN	1y2m	F	尿 閉	仙 骨		花冠形成型	III	原発腫瘍亜全摘	James 法 (20ヵ月)	“治 癒” (2年6ヵ月)
9 YM	5y4m	M	跛 行	左副腎外 後腹膜腔		円形細胞型	III	原発腫瘍亜全摘	James 法 ↓ DDP	再発あり 生存中 (2年4ヵ月)
10 SH	1y10m	F	(検査中)	右副腎		低分化型 神経節芽腫	II	原発腫瘍摘除	James 法 ⁶⁰ Co 3000R	“治 癒” (2年1ヵ月)
11 TF	2y4m	M	左上眼窩 部腫張	左副腎		不明	IV	施行せず	James 法 ↓ ADM	死 亡 (8ヵ月)

Table 2 神経芽細胞腫11症例の検査成績

症 例	RBC ($\times 10^4$)	WBC	ly (%)	PBC ($\times 10^4$)	BSR 1hr - 2hr	LDH	CRP	VMA Spot test	24hr尿 VMA (mg/day)	24hr尿 HVA (mg/day)	骨髓像 (腫瘍細胞)	
1 YS	285	13000	67	27.6	20	46	1845	±	卅	41.6	37.4	(-)
2 MI	411	5600	39	20.0	59	95	1239	2+	-	5.4	2.3	(+)
3 MA	427	13700	69	31.2	7	20	921	2+	-	3.7	1.6	(-)
4 KN	434	10500	71	32.8	22	50	441	±	+	152*	ND	(+)
5 MH	383	5500	20	19.8	15	40	1495	±	+	30.4*	ND	(+)
6 HO	417	16000	51	16.2	11	30	243	+	+	20.2	ND	(+)
7 YY	386	7900	55	15.4	3	8	509	-	卅	4.5	ND	(-)
8 CN	432	10800	42	56.2	11	26	293	3+	+	14.1	11.0	(-)
9 YM	367	4100	39	25.4	99	130	1162	5+	+	57.4	ND	(-)
10 SH	414	10100	71	32.7	7	20	312	ND	-	7.1	14.3**	(-)
11 TF	125	5700	61	13.4	125	166	1140	3+	卅	44.5	20.2	(-)

ND=not done * $\mu\text{g}/\text{mg creat}$ **DA 1536.5 $\mu\text{g}/\text{day}$

射線療法、および CPM, VCR, ADM による化学療法を行なったが腫瘍は縮小増大を繰返しつつ、1975年4月、左眼球突出が出現し、さらに腫瘍は腹部の2/3を占め、同年5月31日死亡した。

症例2：M.I. 2歳4ヵ月、男

初診：1974年5月24日。

主訴：発熱、両膝関節痛。

家族歴および既往歴：生下時体重 3,700g

現病歴：最近になって、食欲がなくゴロゴロすることが多くなっていたが、2週間前より 38°C の原因不明の発熱が3日間持続し、同時に両膝関節痛を訴えたため当院整形外科を受診した。骨レ線像に異常はみとめられず、小児科へ紹介された。

現症：発熱39°C、痩せたが著しく意識も不明瞭であった。左季肋部に表面凹凸不整の弾性硬腫瘍を触知した。

検査成績：赤沈値の強度亢進および血清 LDH の著明上昇をみとめたが、一般検血には異常をみとめなかった。尿 VMA spots test は陰性で、24時間尿中 VMA, HVA 排泄量も正常であった。骨髓穿刺にて腫瘍細胞がみられたため、神経芽細胞腫が疑われた。胸部レ線、頭部、長幹骨レ線検査で異常所見なく、排泄性腎盂造影にも著変はなかった。

治療ならびに経過：入院後も 39°C の稽留熱および意識不明の状態が持続し、プレドニン併用の James 法による化学療法を開始した。2週後、解熱と腫瘍の縮小をみとめ、手術を予定するも著しい白血球減少 (<1000/mm³) と再度の発熱があり、手術は中止された。化学療法はその後継続されたが、骨髓穿刺で、腫瘍細胞の増加と第7肋骨に沿った痛覚麻痺の出現をみとめた。さらに、左腰部神経痛が強くなり、これを除去する目的で、左季肋部腫瘍に対し1日 100 rads、週3回の放射線療法を施行した。しかし、腫瘍は増大傾向を示したため daunomycin を使用したが無効、再度、James 法を行なった。しかし、このころには骨髄像で腫瘍細胞が100%みとめられた。その後、adriamycin の併用さらには actinomycin D の使用も試みられたが、同年12月には、左季肋部腫瘍の増大に加え、右腰部および左腸骨翼に腫瘍の出現をみた。1975年1月22日死亡。

剖検所見：円形細胞型神経芽細胞腫

1. 左副腎外後腹膜腔発生腫瘍が左腎に浸潤。
2. 第7肋骨転移 (Fig. 1)
3. 第10椎弓転移
4. 右後腹膜腔傍腹部大動脈リンパ節転移

症例3：M. A. 8ヵ月、女。

初診：1974年6月28日

主訴：乳児検診にて腹部腫瘍を指摘された。

家族歴および既往歴：生下時体重3,450g

現病歴：保健所における乳児検診にて左側腹部腫瘍を指摘される。

現症：一般状態良好。左側腹部に、中央にくびれをもつ硬い腫瘍を触知。臍ヘルニアあり。

検査成績：血液検査にて、LDH の上昇をみる以外異常なし。尿 VMA spot test は陰性、骨髄像には腫瘍細胞をみとめなかった。胸部レ線、頭部および長幹骨レ線検査で異常なく、排泄性腎盂造影にて、両側不完全重複腎盂尿管と、左腎盂腎杯の不方への圧排像をみとめた (Fig. 2)。超音波検査にて左腎上極に一致する充実性腫瘍を確認、腹部大動脈造影では腫瘍部は avascular の像を示した。

治療：左ウィルムス腫瘍の疑いのもとに、術前より actinomycin D 投与を開始し、1976年7月11日、左腎を中心とする腫瘍を一塊として摘出した。摘除腫瘍をみるに、腫瘍は左副腎発生で、被膜に覆われ、左腎を強く下方へ圧排していたが腎への浸潤はみとめなかった。組織学的検査にて、花冠形成型神経芽細胞腫と診断した (Fig. 3)。術後より、James 法による化学療法が行なわれた。1976年1月までの1年6ヵ月間本療法がつけられた。放射線療法は行なわれなかった。

転帰：1981年11月現在、7年5ヵ月間、再発転移の徴候なく、元気に生存中である。

症例4：K.N. 5ヵ月、男、

初診：1977年8月26日。

主訴：発熱

家族歴および既往歴：生下時体重3,250g

現病歴：3日前より 38.3°C の発熱があり、近医受診した。下腹部腫瘍を指摘され、当院小児科を紹介された。

現症：体格栄養中等度。下腹部正中に超鶏卵大、表面平滑、弾性硬の可動性のない腫瘍を触知した。直腸診では、腫瘍は触知できなかった。

検査成績：血液検査では、血沈の転度亢進と LDH の軽度上昇をみとめた。尿 VMA spot test は陽性。尿中 VMA 排泄量は 152 g/mg creat であった。骨髄像で、神経芽細胞を疑わせる不明細胞が 3.2% にみとめられた。胸部および骨レ線検査で異常なく、排泄性腎盂造影にて上部尿路に異常所見なく、膀胱側面像にて膀胱は後方より著しく圧排されていた。注腸造影にて S 字状結腸の右上方圧排像をみとめ、超音波診断にて、直腸左方に充実性腫瘍が確認された。

治療：1977年9月1日、手術が施行された。腫瘍は

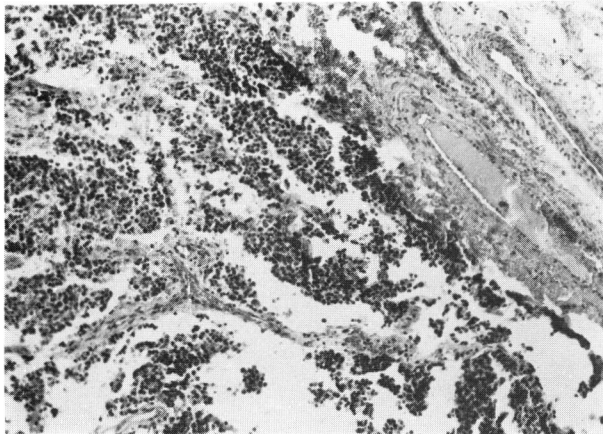


Fig. 1. 症例2 第7肋骨転移巣の病理組織像

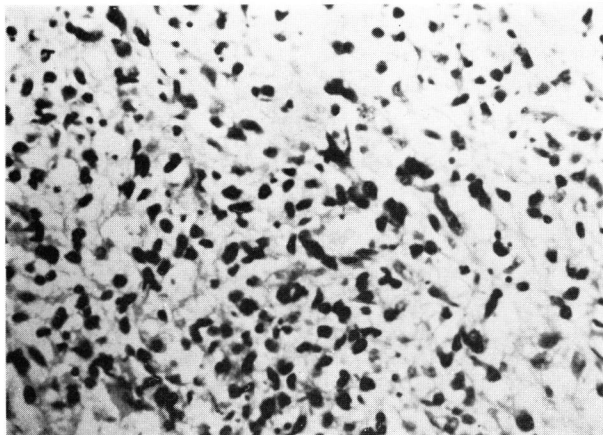


Fig. 3. 症例3 病理組織像、花冠形成型神経芽細胞腫。

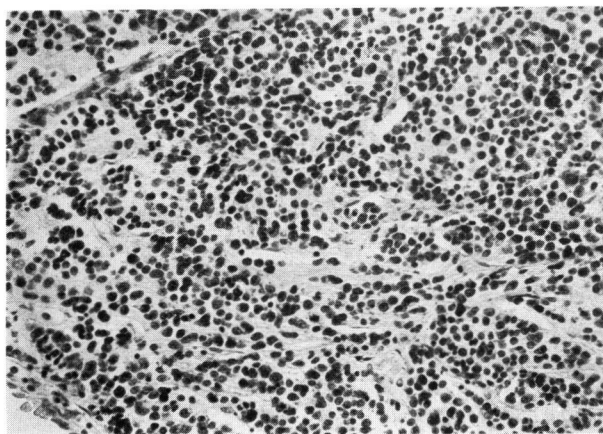


Fig. 5. 症例7 病理組織像、円形細胞型神経芽細胞腫。

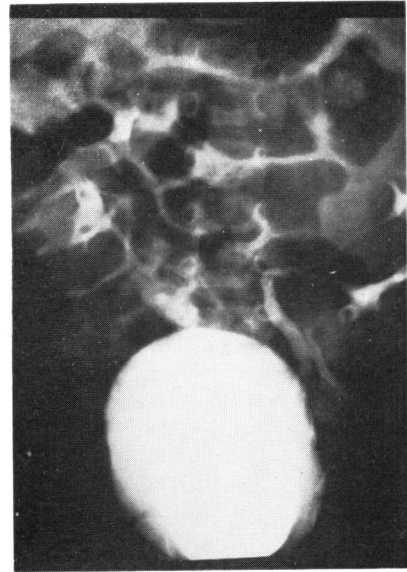


Fig. 2. 症例3 排泄性腎盂撮影・両側不完全重複腎盂尿管と左腎の下方外側偏位を示す。



Fig. 4. 症例7 排泄性腎盂撮影、左腎盂腎杯の下方圧排偏位像を示す。

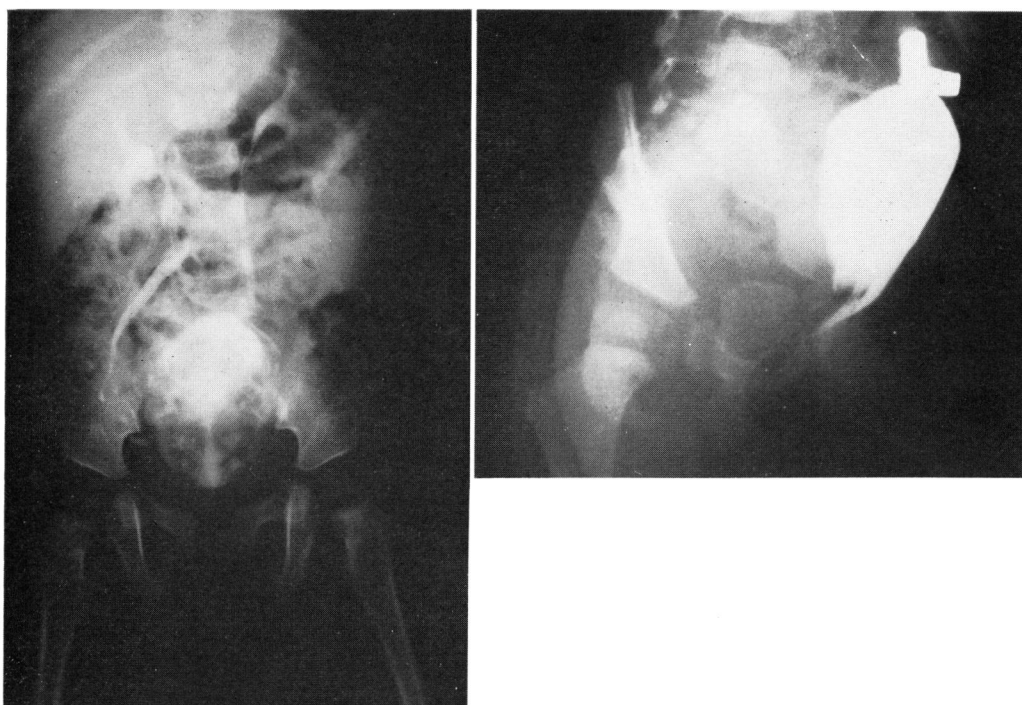


Fig. 6. 症例8 排泄性腎盂撮影（左）と膀胱撮影斜位像（右）．右尿管の外側偏位と膀胱内の陰影欠損像および、膀胱の前方圧排像を示す．

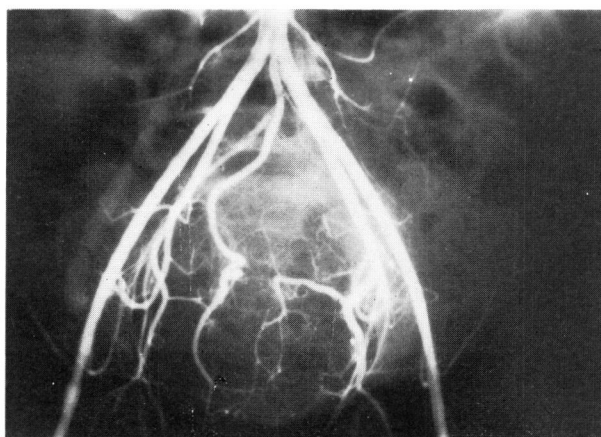


Fig. 7. 症例8 骨盤動脈撮影．明瞭な腫瘍血管は描出されなかった．

左仙骨孔より発生し、被膜に覆われた卵形を呈する．仙骨孔付近で鋭的に切除し、腫瘍摘除後、残存部は電気焼灼を行なった．摘出標本重量 76g 組織学的検査で、花冠形成型神経芽細胞腫であった．術後より、James 療法を行ない、1978年11月8日までの14カ月間つけられた．術直後より、尿中 VMA 排泄量は正常化し、その後も上昇することはなかった．

転帰：1981年11月現在、4年3カ月間、再発の徴候なく生存中である．

症例5：M.H. 9歳8カ月，男．

初診：1975年10月24日．

主訴：食思不振．

家族歴および既往歴：兄は新生児メレナにて死亡．生下時体重3,250 g．

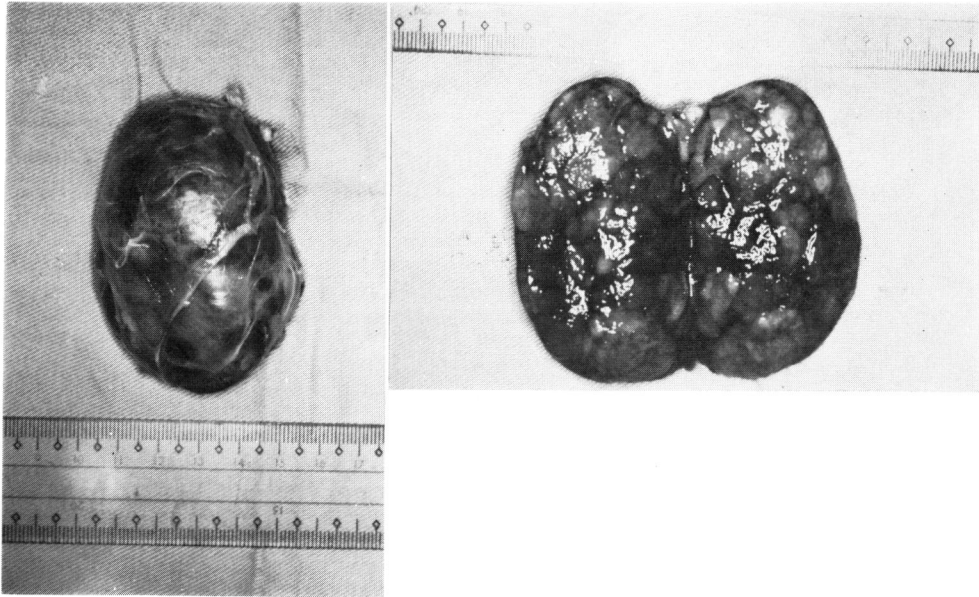


Fig. 8. 症例8 摘出腫瘍とその剖面.

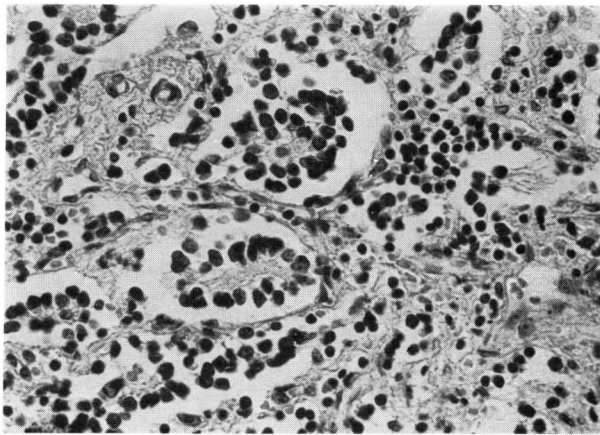


Fig. 9. 症例8 症理組織像. 花冠形成型神経芽細胞腫.

現病歴：最近，学校から帰っても家の中でゴロゴロしていることが多くなり，塾へも行かなくなった．1ヵ月前より食思不振出現する．その後，一過性にめまいを訴え近医を受診し，血圧がすこし高いと言われていた．2日前より，上腹部痛，全身倦怠感あり当院小児科を受診した．

現症：左季肋骨に，呼吸性移動のない，表面不整な硬い腫瘍を触知する．

検査成績：血圧126/98 mmHg，軽度貧血と赤沈．亢進があり，血清 LDH の著明な上昇がみとめられた．尿 VMA spot test は陽性で，尿中 VMA 排泄量は，

30.4 $\mu\text{g}/\text{mg creat}$ であった．骨髓像で，4.0%の起源不明の芽球様細胞がみとめた．胸部および骨レ線検査に異常所見なく，排泄性腎盂造影にて，左腎盂腎杯の拡張をみとめた．超音波検査にて，左腎は実質性腫瘍により後方へ圧排されていた．

治療：1977年10月27日，開腹手術を施行，腹腔内をみるに，後腹膜腫瘍は，前方へ突出し下行結腸を圧排し，これと強く癒着し，上方では，肝左葉と癒着していた．また，腸間膜リンパ節の腫大もみとめられた．手術不能と判断し，リンパ節生検のみを行なった．組織学的検査では，多形性を示す神経芽細胞のリンパ節

転移であり、花冠形成はみられなかった。術直後より James 療法を開始し、放射線療法も併用したが、著明な白血球減少をみとめたため、放射線療法は中止し化学療法のみ継続した。1978年2月には、腹部腫瘍は触知しなくなったが、再び、左季肋部腫瘍を触知し、1978年5月9日、再手術を施行した。左副腎部発生腫瘍は、左腎、脾、および、腓尾部と強く癒着していたが、これを一塊にして摘除、さらに、腫大した傍腹部大動脈リンパ節も摘除した。組織学的に、それぞれの臓器への腫瘍浸潤増殖がみられ一部花冠形成もみとめられた。

転帰：再手術以後、正常化していた尿中カテコラミンは、1979年1月にいたり、VMA 9.8 mg/day, HVA 46.6 mg/day と上昇を確認、2月には、ウイルヒョウリンパ節が触知された。同年3月10日死亡。

症例6：H.O. 1歳7カ月、女。

初診：1977年11月18日。

主訴：歩行困難。

家族歴および既往歴：生下時体重 3,700g

現病歴：1週間前、突然、四肢を激しく振わせる一過性の発作があった。翌日より歩行しても、3歩で倒れるため、近医に入院し、両側から支えれば、すり足で5～6歩歩けるようになったが、精査のため、当院小児科へ紹介された。

現症：左季肋部深部に、長径約5cmの表面凹凸のある腫瘍を触知、肝触知せず。腱反射の亢進あるも、バビンスキー反射は陰性。

検査成績：血液検査では、CRP (+) である以外異常なし。尿 VMA spot test 陽性。尿中 VMA 排泄量は 20.2 mg/day と上昇していた。骨髄像では、リンパ芽球 2.8% であったが、このうち、半数は神経芽細胞を疑わせる異常細胞であった。胸部レ線、頭部および長幹骨レ線検査で異常をみとめず、排泄性腎盂造影、腹部大動脈造影では左腎が後上方に圧排されていた。超音波検査にて、左腎前方に充実性腫瘍をみとめた。頭部 CT および、眼科学的には異常はなかった。

治療：1977年11月22日、左季肋部腫瘍は左腎とともに摘除された。腫瘍は被腹に覆われ、被膜を介して左腎は後方へ圧排されていた。組織学的検査にて、花冠形成型神経芽細胞腫と診断された。左腎への浸潤、および、周囲リンパ節への転移はみとめられなかった。術直後より、James 法による化学療法のみが施行された。術後より、尿中カテコラミンは正常化した。四肢の振顫発作と歩行障害はその後にも持続し正常歩行が可能となったのは約1年後であった。化学療法は、1980年4月9日まで29か月間施行された。

転帰：1981年11月現在、再発の徴候なく生存中である。

症例7：Y.Y. 18日、男

初診：1979年3月26日

主訴：哺乳不良

家族歴および既往歴：患児妊娠中骨盤機能不全および羊水過多を指摘されている。満期普通分娩。仮死短時間。生下時体重2,763g。

現病歴：出生まもなく哺乳不良あり。1回の哺乳量40ccは程度で、それ以上飲むと吐乳するとのことで、当院小児科を受診した。

現症：やや栄養状態不良。腹部膨満あり、左側腹部に表面凹凸不整のある硬い腫瘍を触知した。

検査成績：LDH の軽度上昇をみとめる以外、血液検査で異常みとめず。尿 VMA spot test は陽性と判断されたが、24時間尿中 VMA は 4.5 mg/day と正常であった。骨髄像で腫瘍細胞はみとめられなかった。頭部、長幹骨レ線検査で異常所見なく、排泄性腎盂造影では、左腎盂腎杯の前方下方への圧排像がみとめられた (Fig. 4)。注腸検査にて、下行結腸は右前方へ圧排されていた。超音波検査にて 6×5×6 cm の充実性腫瘍が確認された。

治療：1979年3月28日、神経芽細胞腫の疑いにて手術を施行した。左副腎発生腫瘍を左腎を含めて摘出した。摘出重量250g。組織学的検査にて、左副腎発生神経芽細胞腫、円形細胞型と診断された。(Fig. 5)。腎上極への腫瘍細胞の浸潤がみとめられ、所属リンパ節転移がみとめられた。術直後より、James 法を開始し、1980年4月までつづけられた。術後も終始、尿 VMA spot test 陰性であった。1979年8月の骨髄穿刺にて、起源不明のリンパ芽球様細胞を若干みとめている。

転帰：1981年11月現在、再発の臨床的徴候なく元気に生存中である。

症例8：C.N. 1歳2カ月、女。

初診：1979年5月5日。

主訴：尿閉。

家族歴および既往歴：満期帝王切開。生下時体重2,800g。生後6か月ごろ、特発性発疹。

現病歴：5日前より、排尿排便に怒責を要することに母親が気付いていたが、この日、尿閉状態となって当科救急受診した。260me 導尿。

現症：栄養中等度。導尿後の腹部触診にて、異常所見なし。

検査成績：排泄性腎盂造影にて、両腎の排泄機能良好なるも、右尿管の外側偏位と膀胱像で、膀胱の前方

圧排像と膀胱頸部付近に大小数個の円形陰影欠損をみとめた (Fig. 6). 膀胱ブドー状肉腫の疑いもあり膀胱鏡検査を施行したところ、膀胱三角部粘膜の浮腫状変化であることが確認された。しかし、同時に行なった直腸診にて肛門付近に、直腸後方より突出する表面平滑弾性硬の腫瘍が触知できた。血液検査では、CRP 3+ のほかは異常なく、尿 VMA spot test 陽性であった。24時間尿中 VMA および HVA はともに上昇していた。骨髄像では、腫瘍細胞はみとめられなかった。胸部レ線および、頭部・長幹骨レ線検査で異常なく、骨盤動脈造影で、腫瘍の栄養血管は造影されなかった (Fig. 7). なお、血管造影後、右大腿動脈血栓形成をみとめ、同除去術が行なわれた。腹部 CT および超音波検査にて、小骨盤腔内の $7 \times 6 \times 4$ cm の卵形充実性腫瘍を確認した。

治療：1979年5月29日、原発腫瘍摘除術と所属リンパ節廓清術を施行した。腫瘍は被膜に覆われ、周辺臓器との間に癒着はみられなかったが、左仙孔発生にて、この部では、腫瘍は鋭的に切離された。摘出標本重量65g。剖面は、赤褐色調サラミソーセージ様外観であった (Fig. 8). 組織学的検査にて花冠形成型神経芽細胞腫と診断した (Fig. 9). 所属リンパ節転移も確認された。術直後より James 法を施行し、1カ月後より、仙骨部に2,000 rads の放射線照射を行なった。1980年12月まで化学療法がつづけられた。

転帰：1981年11月現在、再発の徴候なく生存中である。

症例9：Y.M. 5歳4カ月、男。

初診：1979年7月18日。

主訴：右膝上部痛、跛行。

家族歴および既往歴：生下時体重3,050g。1歳半ごろ、発熱にて近医受診し、脾腫を指摘されるも、その他の検査で異常なく原因不明のまま、2カ月間通院の後、放置していた。

現病歴：2カ月前より、右膝上部痛を訴え、跛行もみられるようになった。某病院整形外科を受診し骨レ線検査で異常なく同院小児科を紹介され、腹部腫瘍を指摘された。ここから、当院小児科に転院する。

現症：栄養中等度。左季肋部より傍腹部直筋に沿う硬い腫瘍を触知。

検査成績：血液検査にて、貧血と著明な赤沈の亢進および CRP 5+ をみとめ、血清 LDH の著明上昇をみとめた。尿 VMA spot test 陽性で、24時間尿中 VMA 排泄量の著しい高値を確認した。腹部単純写真で、左季肋部に限局する散在性の石灰化像をみとめた。この石灰化陰影は、腹部 CT 検査によって、左腎

上極前方腫瘍内部の、散在性に存在する高吸収性の陰影であることが明瞭に確認された (Fig. 10). 排泄性腎盂造影で左腎の軽度下方圧排と左上部尿管の外側偏位がみられた。腹部大動脈造影では、腫瘍が左腎前方上方に存在することを伺わしめるものの、腫瘍血管は乏しかった。

治療：1979年7月19日、左副腎部発生原発腫瘍および腫大する傍腹部大動脈リンパ節を左腎とともに摘出した。組織学的検査にて、円形細胞型神経芽細胞腫で、リンパ球浸潤は乏しく、石灰沈着がみとめられた (Fig. 11). リンパ節転移がみとめられたが、腎への腫瘍浸潤はみられなかった。James 法による化学療法は、術直後より開始し、1カ月後より2,500 rads の放射線療法を施行した。術後まもなくから VMA spot test は陰性化し、尿中 VMA 排泄量は 7.7 mg/day と正常化した。しかし、1980年5月、尿中 VMA、HVA 排泄量は、各、13.1、13.4 mg/day と上昇し、赤沈亢進、CRP 6+、血清 LDH 615 と上昇をみたため、再発を考え、治療のため入院せしめた。腹部 CT スキャンで明らかな腫瘍陰影をみとめなかったため、手術は行わず、James 法に ADM を加えた三者併用療法を開始するとともに、傍腹部大動脈部に3,800 rads の放射線照射を行なった。しかし、尿中カテコラミン排泄の低下はみられず、同年11月ごろより、むしろ漸増し、下身麻痺の出現をみた。1981年3月、尿中 VMA、HVA 排泄は、各 29.0、26.5 mg/day と上昇、肺門リンパ節および、頭蓋骨転移が明らかとなった。しかし5月末より、cis-DDP 単独 (50 mg/m²/day、2日連続、3週間隔) 投与に切り換え、上記転移巣のレ線上の消失と、尿中カテコラミン排泄量の正常化をみとめている。

転帰：初診後27カ月目の、1981年11月現在、下半身麻痺を残しているが生存中である。

症例10：S.H. 1歳10カ月、女。

初診：1979年10月13日。

主訴：(検査中、偶然発見)

家族歴および既往歴：生後4カ月ごろ、某病院にて心疾患を指摘され、加療をうけた。

現病歴：1979年4月、心肥大のため当院小児科を紹介され観察中であつたが、9月心臓カテテル法にて、心内膜床欠損症の診断をうけた。同検査中、下大静脈の右方前方偏位がみとめられ (Fig. 12), 同部超音波検査にて、右副腎部に一致して充実性腫瘍の存在が確認された。さらに、尿中 HVA および dopamine 排泄量の増加をみとめ、神経芽細胞腫の強い疑いがもたれた。

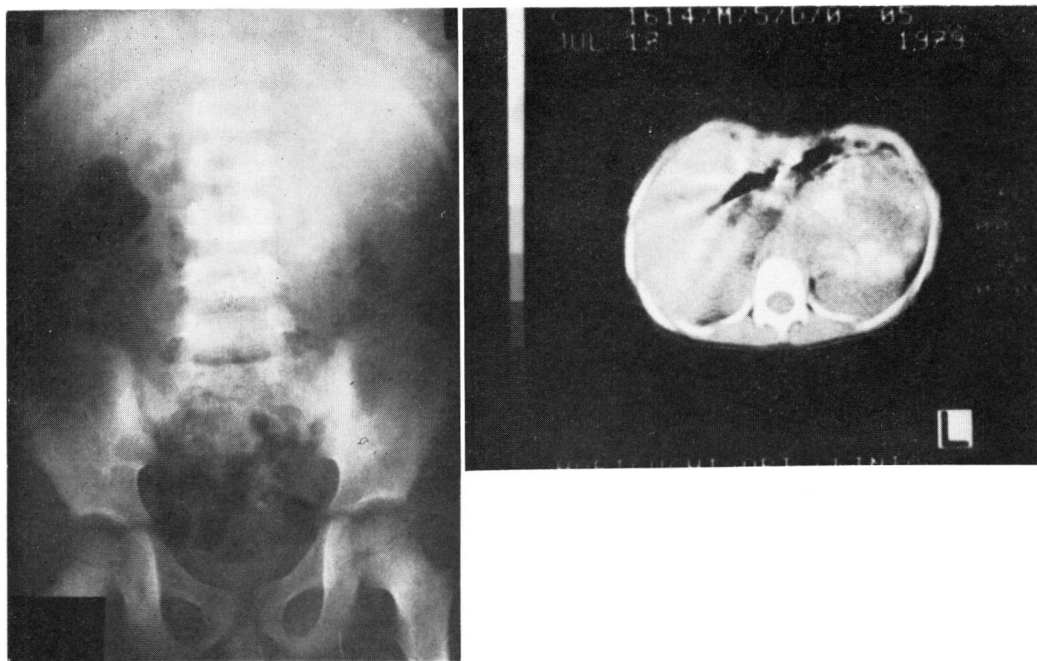


Fig. 10. 症例 9 (左) 腹部単純レ線. 左腎部に一致した散在性の石灰化陰影.
(右) CT スキャン. 左腎腫瘍内に高吸収性陰影が明瞭に描出されている.

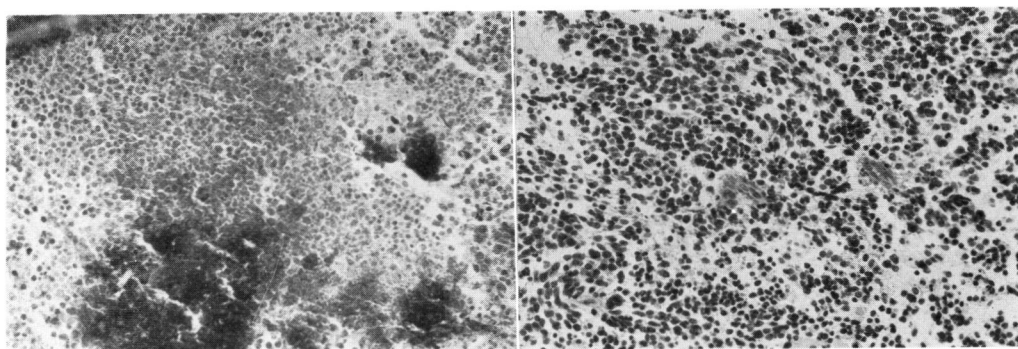


Fig. 11. 症例 9 病理組織像 (左) 腫瘍の石灰化像. (右) 円形細胞型神経芽細胞腫.

現症：腹部平坦で、腫瘍は触知できなかった。

検査成績：血液検査で異常なく、尿 VMA spot test 陰性、24時間尿中 VMA 排泄量は正常であったが、HVA および dopamine 排泄量の増加をみとめた。胸部レ線検査では心肥大をみとめるのみであった。頭部、長幹骨レ線像に異常なく、排泄性腎盂造影で、腎盂腎杯の形態は、ほぼ正常であった。腹部大動脈造影で、栄養血管は不明瞭であったが、右副腎部に一致し、淡い均一な造影剤の pooling をみとめた。なお、本検査後、右大腿動脈血栓形成があり、同除去術を行なった。CT スキャンにて、右腎前面上極より正中を超える腫瘍を明瞭に造影できた。

治療：1979年11月1日、右腎とともに、原発腫瘍を摘除した。腫瘍は、右副腎発生で、下大静脈を後方より、右前方へ強く圧排し、両側腎静脈を前方へ圧排伸展していた。組織学的検査では、右副腎髄質発生神経節芽細胞腫（未分化型）であり、皮質への腫瘍浸潤はなかった。術直後より、James 法を始め、2週目より 3,000 rads の放射線療法を行った。術直後より、尿中 HVA 排泄量は正常化し、その後も上昇していない。化学療法は、1980年12月までつづけられた。

転帰：1981年11月現在、術後2年1カ月を経過し、臨床的には再発転移の徴候なく生存中である。

症例11：T.F. 2歳4カ月、男。

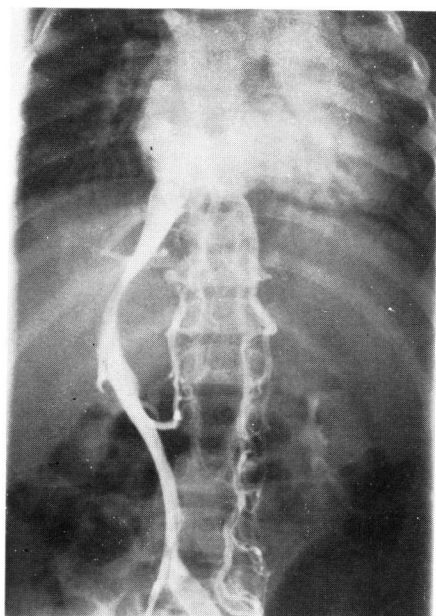


Fig. 12. 症例10 下大静脈撮影。右腎上方で著明な右方偏位を示す。

初診：1981年3月19日。

主訴：左上眼窩部腫脹。

家族歴および既往歴：生下時体重 2,700g。

現病歴：1981年始めより、顔色悪いと言われている。2月、左上眼窩腫脹に気づき、某脳神経外科を受診し、頭部単純レ線検査で異常なしと言われていた。その後、食思不振、不機嫌、発熱、不眠などを訴え某小児科を受診し、本症を疑われ、当院小児科を紹介された。

現症：体温38.6°C。貧血様。左上眼窩部腫脹と同部皮下血管拡張蛇行と出血斑がみられた。右眼窩部にも

軽度の腫脹がみとめられた。左側腹部に表面不整の硬い腫瘤が触知された。

検査成績：血液検査で、著しい貧血と LDH の上昇、CRP 3+ 赤沈の高度亢進がみとめられた。尿 VMA spot test は強陽性を示し、24時間尿中 VMA および HVA 排泄量は各 44.5 mg/day, 20.2 mg/day と上昇が確認された。骨髄像には、腫瘍細胞はみとめられなかった。胸部レ線および長幹骨レ線検査で異常所見なく、排泄性腎盂造影で、左腎の下方偏位をみとめた。頭部単純レ線像では、左眼窩に明瞭な骨変化はみられなかったが、頭部 CT 像にて、骨転移が確認された (Fig. 13)。さらに、腹部 CT 像で、左腎上部に、一部は正中を超える大きな腫瘤がみとめられた。

治療：外科的治療を目的に、当科へ紹介されたが、stage IV が確認されるにいたり、まず、James 法による化学療法が開始された。また、腹部腫瘤に対し 2,000 rads の放射線照射が行なわれた。しかし、5月には、両側眼窩部転移巣の増大に加え、左側頭骨転移も明らかとなり、尿中カテコラミン排泄の著しい増加をみとめている。6月の骨髄像で、腫瘍細胞 100% をみとめた。その後、ADM その他の化学療法を施行したが奏効しなかった。

転帰：1981年10月5日、死亡。

考 察

神経芽細胞腫は、われわれ泌尿器科医があつかう機会をもつ小児腹部固形腫瘍のうちでは、Wilms 腫瘍とともに、その占める位置は大きい。過去12年間に当教室で経験した小児腹部腫瘍65例の内訳をみると、神経芽細胞腫は11例で、Wilms 腫瘍10例と、ほぼ等しい (Table 3)。しかし、最近の5年間にみると、Wilms 腫瘍4例に対し、神経芽細胞腫8例と本症の診断され

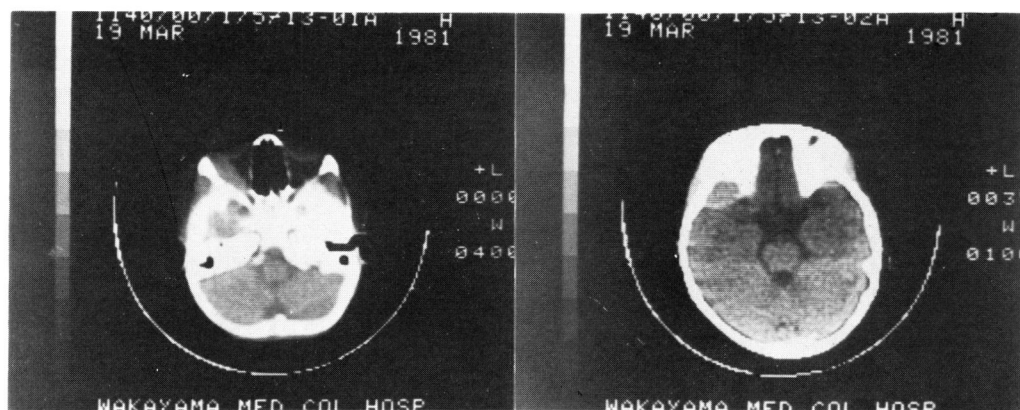


Fig. 13. 症例11 頭部 CT スキャン。左眼窩部に骨転移像をみとめる。

Table 3. 和歌山県立医科大学泌尿器科における小児腹部腫瘍の65例の集計
(S 44.4～S 56.3)

1. Masses of renal origin : 44 cases	
a) Hydronephrosis	28 cases
b) Renal tumor	12 cases
Wilms tumor	10 cases
Congenital mesoblastic nephroma	1 case
Xanthogranulomatous pyelonephritis	1 case
c) Renal cystic disease	4 cases
polycystic kidney	1 case
unilateral multicystic kidney	2 cases
congenital multilocular cyst	1 case
2. Retroperitoneal origin : 17 cases	
a) Neuroblastoma	11 cases
b) Teratoma	2 cases
c) perirenal abscess	1 case
d) multicystic lymphangioma	1 case
e) pseudocyst	1 case
f) malignant mesenchymoma	1 case
3. Intraperitoneal origin : 4 cases	
a) hepatoma	2 cases
b) abscess	2 cases

る頻度は、著しく増加している。ちなみに、本邦、1975年～1979年までの小児の外科的悪性腫瘍全国集計結果¹⁾をまとめると、神経芽細胞腫 599例で、Wilms腫瘍244例の2.3倍であった。さらに、さかのぼって、1970年～1974年の全国小児悪性腫瘍統計²⁾をみても、ほぼ同様の傾向であり、著者の最近5年間の成績は、これら過去10年間の全国統計と一致する。

神経芽細胞腫における診断時年齢は、病期とともに、その予後決定因子として、特に重要な意義をもち、1歳未満に発見された子供の予後は、最も良好であることが知られている³⁻⁷⁾。著者の症例の診断時年齢は、生後18日から9歳8カ月まで平均2.32歳であった。1歳未満が11例中4例、2歳未満は7例、6歳未満は10例であった。これを、前述の日本小児科学会悪性腫瘍委員会の最近5年間の全国集計結果でみると、神経芽細胞腫559例中、約20%が1歳未満に、40%が2歳未満に、約90%が6歳までに診断されており、平均年齢は、2.56歳であった。したがって、著者の症例は、比較的早い年齢で診断されたものが多いと言える。

著者の症例のうち、男児が11例中7例で男性優位の罹患率をみとめた。諸家の報告でも、同様の傾向はあるようである⁶⁻⁸⁾。

初発症状はきわめて多彩で、これは本症の1つの特性でもあるが、このことは本症が看過されやすく、診断の遅れる原因ともなっている。一般には、腹部腫瘍が、初診時の症状として最も良く知られているが、本症において、腹部腫瘍が触知されるときには、すでに、早期発見とは言えないとも言われている⁹⁾。著者の症例でも、初診時の診察で11例中9例で腹部腫瘍が触知できた。しかしながら、Table 1にみるごとく、腹部腫瘍を主訴に来院したものは、意外に少なく症例4の1例にすぎず、さまざまな訴えをもって来院している。その症状から、整形外科、脳外科、眼科、泌尿器科などを、最初に受診している場合の多いことは特筆すべきであろう。初診時腹部触診にて腫瘍が触知できなかったものは、11例中2例であった。症例8は、尿閉を主訴に、当科を受診し導尿後の腹部診察で腫瘍は触知できなかったが、直腸診で始めて、骨盤内腫瘍を確認した。これは、仙骨部発生神経芽細胞腫で、腫瘍による圧迫症状として、便秘、尿閉をきたしたものであった。症例10は、偶然の機会に発見されたものであり、先天性心疾患に対し心臓カテーテル法を施行中、下大静脈の異常走行が発見され、腫瘍の存在が疑われた。

本症特有の興味深い症状として知られる。急性小脳失調は、症例6にみとめられた。これは、本症の約3%にみられるとされているが¹⁰⁾、その病態については、いまだ不明である。しかし、考えられることとして、1)神経親和性ウイルスのような何かが、神経堤構造や小脳核に感染したり、2)神経芽細胞腫が、小脳に対して毒性のある過剰の代謝物を放出したり、あるいは、3)神経芽細胞腫抗原に対し産生された抗体が、小脳細胞の共通の抗原と交叉反応することがあげられている¹¹⁾。また、この機能不全が、一般に予後良好であるというのも興味あるところである¹²⁾。症例6は、原発腫瘍摘除後しばらくは企画振とう、および、ぎこちない歩行が残ったが、1年後には正常歩行が可能となり、4年目の現在、再発の徴候なく元気に生存中である。著者の症例では、このほかに、下肢運動障害や跛行を主訴に来院したものが、2例みられた。いずれも、下肢骨に転移巣がみとめられなかったことより、これら症例も、小脳失調に類するものを有していたと考えられる。症例11にみられた眼球突出は、頭蓋骨転移巣から軟部組織への浸潤によるもので、これも本症の特異症状の1つであろう。このような、本症に特徴的な症状の出現するかなり前から、多くの症例で、いわゆる“malignancy malaise”と呼ばれる非特異的な、漠然とした症状を呈することも知られている¹³⁾。

著者の症例では、症例2と5において、本症診断をうける2カ月以上も前から、“何となく、ゴロゴロするようになった”ことに母親が気付いていた。

腹部神経芽細胞腫では、側腹部から季肋部深部に、輪郭不明瞭な硬い腫瘤として触知されるものであるが、本人あるいは母親が、これに気付くことは珍らしく、逆に、気付いている場合には、すでに、腫瘍が広汎に進展していることを考えねばならない。したがって、本症診断は、小児科医による基本的な問診と腹部触診所見に負うところが大きいのはもちろんのことであるが、多彩な初発症状より、訪れる機会のある、整形外科、脳外科、眼科、あるいはわれわれ泌尿器科医もその重要性を十分に銘記すべきであろう。症例3は、自覚症状はなく、乳児検診が本症発見の契機となった例であるが、術後11年5カ月の現在、生存中である。このように、早期診断のための定期検診の有用性については、今さら言うまでもないが、本症に対しては、積極的に一部府県¹⁴⁾で実施されている尿 VMA spot test による mass screening は、早期診断の唯一の方法であると思われる。

腫瘍原発部位は、Groncy & Finklestein⁴⁾ による677例の過去の報告例の集計をみると、副腎295例(43.6%) 副腎外後腹膜腔160例(23.6%) 仙骨30例(4.4%)、その他146例(21.5%)で圧倒的に、副腎または副腎後腹膜腔発生腫瘍が多い。著者の症例では、副腎発生が、11例中6例と最も多く、副腎後腹膜腔発生2例、仙骨発生2例、不明1例であった。一般に、副腎および副腎後腹膜腔発生神経芽細胞腫は、他部位発生腫瘍より予後不良とされているが、これは後腹膜腔発生腫瘍が、他のものと比較して病期進行するまで発見されにくいことによると考えられている¹⁵⁾。

著者の症例をみると、発生部不明の1例と仙骨発生2例を除く8例のうち、左側発生が7例と圧倒的に多く、右側発生は1例にすぎなかった。しかし、多数例による集計報告をみると、本症に左右差はみられない¹⁾。

本腫瘍の病理組織像は、腫瘍間、あるいは同一腫瘍内にも、特に、強い多様性があるとされている。過去に多くの分類^{5,8,16,17)}が提案されているが、著者は、日本小児科学会悪性腫瘍委員会の報告に従った(Table 4)。これによれば、著者の症例は、花冠形成型神経芽細胞腫5例、円形細胞型神経芽細胞腫4例、および、低分化型神経節芽腫1例であり、症例11のみは、組織学的検査を行っていない。それぞれの予後は、花冠形成型5例のうち4例が術後2年以上再発なく元気に生存しており、残る1例のみが死亡している

Table 4. 神経芽細胞腫の病理組織型分類

組 織 型

1. 分化型神経節芽腫
2. 混成型神経節芽腫
3. 低分化型神経節芽腫
4. 花冠形成型神経芽細胞腫
5. 円形細胞型神経芽細胞腫

(日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の分類)

(症例1)。一方、円形細胞型神経芽細胞腫は4例で、2年以上生存したものは1例にすぎず、残る3例中2例は、術後2年以内に死亡しており、さらに、1例も、現在生存中ではあるが、術後、10カ月以後再発が確認されている。この予後と病理組織像との関係について、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会による多因子分析結果⁵⁾にみると、花冠形成神経芽細胞腫は円形細胞型より予後良好であり、著者の結果はこれを裏付けるものであった。

Table 5. 神経芽細胞腫の腫瘍浸潤度分類

Stage I: Tumor confined to the organ or structure of origin.

Stage II: Tumors extending in continuity beyond the organ or structure of origin but not crossing the midline. Regional lymph nodes on the homolateral side may be involved.*

Stage III: Tumors extending in continuity beyond the midline. Regional lymph nodes may be involved bilaterally.

Stage IV: Remote disease involving skeleton, organs, soft tissues, or distant lymph node groups, etc.

Stage IV-S: Patients who would otherwise be Stage I or II but who have remote disease confined only to one or more of the following sites: liver, skin, or bone marrow (without radiographic of bone metastases on complete skeletal survey).

* For tumors arising in midline structures, e.g., the Organs of Zuckerkandl, penetration beyond the capsule and involvement of lymph nodes on the same side shall be considered Stage II. Bilateral extension of any sort shall be considered Stage III.

(Evans, A.E., et al., 1971)

本症の腫瘍浸潤度は、1971年 Evans ら¹⁸⁾により提案された分類 (Table 5) が広く用いられており、初診時におけるそれが、年齢とともに予後を左右する重要因子であることが知られている。また、特に興味を持たれるのは、この分類中の stage IV-S の存在であろう。すなわち、この特別なカテゴリーは、原発腫瘍が

stage I または stage II にとどまっており、骨転移はみられないが、皮膚、肝あるいは骨髄に遠隔転移のみられるものであって、その予後は比較的良好とされている。D'Angio ら¹⁹⁾は、stage IV の子供の2年生生存率が131例中7例(5%)であったのに反し、このstage IV-Sに属する25例中21例(84%)が、2年以上生存したことを報告した。この成績は、まさに、彼らのstage I のそれ(84%)と一致するものであった。そして、これらに対する治療として、放射線治療や化学療法が必ずしも必要ないのではないかと述べている。しかしながら、その後Grosfeld ら²⁰⁾は、IV-S stage の16症例中、生後6週以内に診断されたにもかかわらず死亡した4例を検討し、このうち3例までが、骨髄転移をもっていたことより、骨髄転移を有するstage IV-S の子供の予後は肝や皮膚に転移をもつものよりよくないことに気付き、これをstage IV-M とし、肝あるいは皮膚に転移をもつもののみをIV-S とすべきであると提唱している。そしてstage IV-M に対しては、Koop ら²¹⁾、D'Angio¹⁹⁾らと同様、少なくとも化学療法は行なうべきであると勧めている。著者の症例は、初診時症例1で、肝転移が確認され、症例2,4,5,6では骨髄転移が強く疑われた。症例1,2,5における原発腫瘍は少なくともstage III とみられ、すべて2年以内に死亡している。症例4,6は、原発腫瘍がstage II であり、stage IV-S と考えられるが、原発腫瘍摘除と化学療法によって、いずれも骨髄中の腫瘍細胞の消失をみとめ、2年以上再発なく生存している。

本症診断には、まず、初診時外来で、その疑いがもたれる子供に対し routine 検査として、尿 VMA spot test が行なわれた。この test の陽性率は、60~80%と報告⁴⁾されており、本症診断の有力な手がかりとなっているが、著者の11例でも、8例で陽性であった。尿 VMA spot test は、高い陽性率とその手軽さから、mass screening test として、あるいは治療後の follow-up の指標としての意義はきわめて大きい。しかしながら、その確認のためには、24時間尿中排泄量が測定されねばならない。これは、カテコラミンの尿中排泄が昼間排泄型をとるためである。著者の成績では、spot test 陰性で、24時間尿中 VMA 排泄量が高値であったものは1例もなく、逆に、偽陽性であったものは、1例のみで、両者はよく一致していた。尿中カテコラミン排泄量は、腫瘍の臨床的推移を反映することが知られているが²²⁾、著者の症例でも、原発腫瘍摘除後ただちにすべての症例で尿中カテコラミン排泄量の正常化をみている。また、手術を行なわなかつ

た症例でも、化学療法や放射線療法により腫瘍の縮小がみられた症例では、徐々に正常化の傾向を示した。しかし、症例9にみるように、原発腫瘍摘除後陰性化していたものも、腫瘍再発増大によって、再び、排泄量の増加をみとめている。

一方、尿中カテコラミン排泄量正常症例は、術前診断の困難な場合もあった。症例3は、腎盂腎杯の圧排偏位像が著明であり、Wilms 腫瘍との鑑別は手術後摘除組織をみるまで困難であった。このような、尿中カテコラミン排泄正常例では、本症診断のもう一つの生化学的手段である尿中シスタチオン排泄測定が行なわれている。これは、本症の50~80%に陽性であり、尿中カテコラミンとは独立したものであるため、かかる症例で有用な診断法であるとされている^{23,24)}。また、血清中の dopamine β -hydroxylase も、この腫瘍の約40%で上昇するとされている²⁵⁾。残念ながら、著者の症例では、いずれの検査も施行されなかった。

入院後行なわれる骨髄像検査については、本症診断時すでに50~70%に、骨髄転移がみられるといわれている²⁶⁾。しかしながら、神経芽細胞とリンパ芽球、あるいは網膜芽細胞、横紋筋肉腫細胞との鑑別は、組織学的外観が類似しているために困難であるとされている。著者の11例中4例で、骨髄像に、腫瘍細胞の浸潤が疑われた。症例2では、経過中神経芽細胞に特徴的な scattered clump の状態が観察され、末期には、腫瘍細胞100%となっている。

本症初診時血液検査にみられる貧血 LDH 値の上昇および血沈値の亢進は予後不良の徴候として知られている²⁷⁾。著者の症例でも、死亡した3例すべてで、血清 LDH 値は1000以上の上昇がみられた。さらに、術後2年以内に再発のあった症例9や、初診時すでに骨転移のあった症例11も、LDH の高度上昇がみとめられた。これら症例では、そのほかに、著明な貧血や赤沈亢進がみられるものが多かった。一方 2年以上元気に生存する4例では、LDH 値の上昇を示す例はみられたものの、高度貧血や著明な赤沈亢進のみとめられたものは1例もなかった。したがって、初診時における、これら血液検査は、本症の予後を十分推し測ることのできる手段であると考えられる (Table 2)。

レ線検査は、この腫瘍の診断と病期決定の大きな手がかりであり、入院時に、胸部レ線検査に加えて、頭部および長幹骨単純レ線検査がすべての患者で行なわれる。骨転移の存在は、きわめて悪い予後を示唆するものであり、治療方針決定にも関係する。骨転移像は、osteolytic な変化を呈し、両側対称的分布を示す

傾向があると言われている⁴⁾。著者の症例中、初診時骨転移のみられたのは症例11のみであったが、頭部単純写真では明瞭にこれを描出することはできなかった。この症例でみられたように、頭蓋骨への転移は、眼窩部へ浸潤しやすく、その周辺の出血斑を伴う眼球突出という悲惨な症状を呈する。この症例のほかにも、症例1の経過中にも、これを経験している。

腹部単純写真では、腫瘍部分に一致して特徴的な石灰化像 (stippled calcification) が、本腫瘍の25~50%にみられるといわれており⁴⁾、症例9では、CT スキャンにてさらに鮮明に描出した (Fig. 10)。

排泄性腎盂造影も、日常的に行なわれた。副腎部発生神経芽細胞腫では、腫瘍による腎のさまざまな偏位や、腎盂腎杯の捻転像がみられた (Fig. 2)。そしてこれは、腫瘍の腎実質への浸潤によって、腎腫瘍を疑わしめる像を呈する場合もあった。

術前における神経芽細胞腫の画像イメージ診断のために、CT スキャン、超音波エコーおよび、血管造影が行なわれる。超音波エコーは全例で施行し、また、ほとんどすべての症例に対し腹部大動脈造影を行なった。さらに、症例7以降 CT スキャンを施行している。CT スキャンと超音波エコーは、腹部腫瘍の評価に新たな尺度をもたらすものであり、なかでも、CT スキャンは、有力な検査法である。しかし、脂肪組織の少ない小児では、ときに有用と言えないこともあり、とくに著者が初期に用いた scan time の遅い機種では、患者に協力を期待できない本症のような場合、呼吸運動や、腸管ガスにより生ずる artifact の問題は残る。本症における血管造影については CT スキャンの出現した今日、もはや不必要な検査であるとする意見が一般的となりつつある²⁹⁾。たしかに、著者の症例でも、血栓症合併の危険をおかして行なった血管造影で、明瞭な feeding artery の起原を描出した例はなく、診断的価値は CT スキャンに勝るものではなかった。しかしながら、尿中カテコラミン陰性例における腎腫瘍との鑑別や、腫瘍とその隣接臓器との関連性の理解が、血管造影以外の手段では不可能と思われた症例もあった (症例3, 10)。しかし、近い将来、本症に対するこれらの血管造影の役割も、CT スキャンや超音波エコーの質的技術的向上によって解決される問題であろうと考える。

in situ neuroblastoma という言葉は、神経芽細胞腫以外の原因で死亡した3カ月未満の小児の剖検で高頻度に本症が発見されることから、Beckwith & Perin²⁹⁾ がこれを詳細に検討し、初期に生ずる本症の大多数は退縮、あるいは、臨床的に現われることなく成

熟する可能性があることを論じて以来、一般によく知られているところである。また、一旦、臨床像を呈した神経芽細胞腫が自然治癒したり、可及的腫瘍切除例で予測を上まわる良好な予後がえられることも経験されるところである。このように、本症の予後については、宿主の抗腫瘍免疫能と考え合わせてきわめて興味深い特性のあることが知られている。しかしながら、stage IV の神経芽細胞腫についてみれば、現在なお20年前とまったく変わらず、その予後は悲惨なものであると言われている。Wilms 腫瘍が actinomycin D の導入以来、すばらしい治療成績をあげているのに反し、神経芽細胞腫の化学療法では、1965年 James³⁰⁾ らによって報告された、vincristine 1.5 mg/m², cyclophosphamide 300 mg/m², 交互隔週注射法 (いわゆる James 法) によっても、十分満足できる成績はえられていない。その後、これに daunomycin (Helson ら³¹⁾) あるいは、adriamycin (Gasparini ら³²⁾) を加えた三剤化学療法が試みられ、最近では、cis-dichlorodiammineplatinum (II) (Nitschke ら³³⁾), imidazole-A-carboxamide (Grosfeld ら²⁰⁾) や dicarbozine および papaverine (Memorial Sloan-Kettering におけるプログラム) を加えた化学療法が行なわれ、良好な成績の報告も散見されるにいたっている。しかし、現在のところ、一般的には、化学療法によって本腫瘍の natural history をかえることはできないというのが結論のようである⁴⁾。そしてこのことは、とりもなおさず、本症の治療について、成人の悪性腫瘍におけると同様、早期診断、早期手術の重要性がさげられるゆえんであろう²⁾。

神経芽細胞腫の治療は、一般には病期により異なるとされている。stage I 腫瘍に対しては、原発腫瘍の完全摘除のみで充分であって、術後放射線療法や化学療法は必要ないものといわれている。しかし、本症が stage I の段階で発見されること自体稀であり、周囲リンパ節への転移をきたしやすいくことを考慮すれば、著者は原則として stage IV を除くすべての腫瘍で可能なかぎり大量の腫瘍を摘除する方針で手術を行ない、術後より James 法による化学療法および放射線療法を施行している。なお、初期症例においては、放射線療法が行なわれなかったものもあった。stage IV に対する治療での外科医の役割は、生検あるいは、化学療法に反応を示した場合の second-look operation または、delayed primary resection^{20,34)} くらいしかなく、いきおい、化学療法に依らざるをえない。近年 Grosfeld ら²⁰⁾ は、stage IV の小児に対し、VCR, CPM および DTIC (imidazole carboxamide)

を使って70%の部分寛解あるいは完全寛解がえられたと報告した。彼らによると、腫瘍を有するものも含め、2年以上生存したものは、44例中8例(18%)で、このうち5例(11%)に完全寛解をみとめている。この成績は、1971年 Breslow & Mac Cann³⁾ の報告にみる stage IV の2年生存率が2.5%であったことと比較すれば充分評価しうるものである。また彼らは、2年生存した5例すべてで、second-look operation あるいは、delayed primary resection を施行し、全例に残存腫瘍をみとめたものの、その組織学的検査で maturation があったことを強調している。著者の11例中、stage IV は4例であった。2例で、初診時に生検を施行し、その後化学療法がつけられたが、このうち1例のみで、second-look operation にて原発腫瘍とリンパ転移巣摘除の機会をもった。しかし、いずれも2年以内に死亡した。残る2例は、化学療法は奏効せず、手術の機会もなく、ともに、診断後8カ月目に死亡した。次に、stage IV-S に対する治療は、原発腫瘍摘除以外の治療は、多くを必要としないという考え方が一般的である。特に、1歳未満の stage IV-S の小児の死亡は、病気のものよりむしろ強力な治療の結果による可能性が多いとすら報告されている³⁵⁾。そして、少数例ではあるが、原発腫瘍摘除を含むいかなる治療も行なわず、腫瘍の自然寛解をみたという報告すらある³⁶⁻³⁸⁾。しかしながら、前述のごとく、この category のうちでも、骨髄転移のある小児は、肝や皮膚転移をもつものと比較して予後がよくないことから、骨髄転移のあるものに対しては、原発腫瘍摘除に加えて化学療法を勧める報告は多い¹⁹⁻²¹⁾。著者の例では、すべての stage IV-S に対し原発腫瘍摘除と化学療法を行なった。

本腫瘍に対する放射線療法は、延命効果はあっても、化学療法で得られる以上の治癒率の改善はないと言われている³⁹⁾。また、乳幼児に対する放射線の晩期合併症について注意を促す報告も多い。こういった意味から、著者は、症例7までは、進行癌に対して症状軽減のために行なった場合を除いて、基本的には、放射線治療は行なわなかった。しかし、その後の症例では、Children's Cancer Study Group の勧める age-related dosage⁴⁾ に従って、手術、化学療法に加え放射線療法も行なっている (Table 6)。

神経芽細胞腫の予後について、1959年、Gross ら⁴⁰⁾ は、本症 217例中死亡症例を検討し、治療後12カ月以内に90%が、24カ月以内に99%が死亡したことから、治療後2年間、臨床的に再発なく元気に生存するものは“治癒”とみなしてよいのではないかと提唱した。

Table 6. Age-related Dosage for Postoperative Radiotherapy

Age (months)	Total tumor dose (rads)
Birth to 18	1800 - 2400
19 to 30	2400 - 3000
31 to 40	3000 - 3500
above 40	3500 - 4000

(followed by the members of the Children's Cancer Study Group)

これは、20数年後の今日でも、再発死亡のほとんどが、診断後2年以内に生ずることから、本症の治癒判定基準として、一般にみとめられている。著者の11例をみるに、この“治癒”に該当するものは6例(症例3, 4, 6-8, 10)であった。一方、死亡した4例はすべて、診断後2年以内であった。残る1例(症例9)は、術後10カ月目に再発をみとめ、さらに骨転移も確認され悲惨な予後が予想されたが、cis-DDP の使用によって劇的とも言える反応を示し、現在、下半身麻痺を残すものの診断後2年を超えて生存中である。

最後に、これら著者の神経芽細胞腫11症例を概観したとき、悲惨な終末を迎えた4例があるものの、2年以上生存したものが7例あり、このうち、臨床的に再発転移なく元気に生存し“治療”と判定しうるものが6例みられたことは、諸家の報告と比較して、良好な成績であるといえる。この理由として、著者の症例では、初診時に予後不良の徴候である骨転移のみられたものが1例のみであったこと、何らかの症状が現われる以前に、偶然発見されたものが2例含まれていたこと、初診時、ほとんどの症例で、腹部腫瘍が触知できたものの、これを主訴に来院したものは1例にすぎず、比較的早期と思われる多彩な症状を呈する時期に、本症診断がなされたこと、さらには、著者の行なった手術療法、化学療法、および、放射線療法が妥当であったことによると考えられる。とりわけ、小児科医の本症に対する認識と診断技術に負うところが大きいことを痛感する次第である。

ま と め

和歌山県立医科大学泌尿器科において、1973年12月より、1981年11月までの8年間に経験した神経芽細胞腫11例について検討し、その特性を考察した。

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, 昭和50~54年症例の全国集計結果の報告. 日小外誌 **13**: 479~493, 1977, **14**: 161~174, 1978, **15**: 139~152, 1979, **16**: 117~130, 1980, **17**: 137~155, 1981
- 2) 斎藤純夫・土田嘉昭・本田敏郎・横森欣司・牧野駿一・金子道夫・平田彰業・河原崎秀雄: 神経芽腫群腫瘍. 外科診療 **4**: 401~409, 1977
 - 3) Breslow N and McCann B: Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* **31**: 2098~2103, 1971
 - 4) Groncy P and Finklestein JZ: Neuroblastoma. *Ped Ann* **7**: 548~559, 1978
 - 5) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍の遠隔成績. 神経芽細胞腫. 日小外誌 **15**: 1085~1111, 1979
 - 6) Kinnier-Wilson LM and Draper GJ: Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. *Br Med J* **3**: 301~307, 1974
 - 7) Stella JG, Schweisguth O and Schlienger M: Neuroblastoma; a study of 144 cases treated in the Institut Gustave-Roussy over a period of 7 years. *Amer J Roentgen* **108**: 324~332, 1970
 - 8) Fortner J, Nicastrì A and Murphy ML: Neuroblastoma: Natural history and results of treating 133 cases. *Ann Surg* **167**: 132~142, 1968
 - 9) 土田嘉昭・斎藤純夫・今泉了彦・本田敏郎・石田正統・近江恵子・浦野順文: 神経芽細胞腫の治療と遠隔成績. 小児外科・内科 **5**: 673~682, 1973
 - 10) Donohue JP, Garrett RA, Baehner RL and Thomas MH: The multiple manifestations of neuroblastoma. *Trans Am Assoc Genito Urin Surg* **65**: 102~106, 1973
 - 11) Bray PF, Ziter FA, Lahey ME and Myers GG: The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr* **75**: 983~990, 1969
 - 12) Altman AJ and Baehner RL: Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* **37**: 846~852, 1976
 - 13) Travaglia M: Neuroblastoma: A twenty year Review. *NZ med J* **8**: 469~471, 1977
 - 14) 澤田 淳・今宿晋作・高田 洋・乾 明彦・楠智一: Functional neural tumor 特に神経芽細胞腫 (Neuroblastoma) の早期発見のための mass screening について——(1)京都市3才児検診を中心——日小外誌 **11**: 49~52, 1975
 - 15) Priebe CJ Jr and Clatworthy HW Jr: Neuroblastoma: Evaluation of the treatment of 90 children. *Arch Surg* **95**: 538~545, 1967
 - 16) Beckwith JB and Martin R: Observations on the histopathology of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* **3** (Part II): 106~110, 1968
 - 17) Meister P, Middeke M and Selbmann HK: Nephroblastoma and Neuroblastoma — Histology and prognosis — *Z Krebsforsch* **92**: 315~326, 1978
 - 18) Evans AE, D'Angio GJ and Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma Children's Cancer Study Group A. *Cancer* **27**: 374~378, 1971
 - 19) D'Angio GJ, Evans AE and Koop CE: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favorable prognosis. *Lancet* **i**: 1046~1049, 1971
 - 20) Grosfeld JL, Schatzlein M, Ballantine TVN, Weetman RM and Baehner RL: Metastatic neuroblastoma: Factors influencing survival. *J Pediatr Surg* **13**: 59~65, 1978
 - 21) Koop CE and Johnson DG: Neuroblastoma: An assessment of therapy in reference to staging. *J Pediatr Surg* **6**: 595~601, 1971
 - 22) Bond JV: Clinical significance of catecholamine excretion levels in diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Arch Dis Child* **50**: 691~695, 1975
 - 23) Geiser CF and Efron ML: Cystathioninuria in patients with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma. Its correlation to vanilmandelic acid excretion and its value in diagnosis and therapy. *Cancer* **22**: 856~860, 1968
 - 24) Helson L, Fleisher M, Bethune V, Murphy ML and Schwartz MK: Urinary cystathionine, catecholamine, and metabolites in patients with neuroblastoma. *Clin Chem* **18**: 6136~15, 1972
 - 25) Rockson SG, Stone RA, Odere F and Gunnells JC: Plasma dopamine-*B*-hydroxylase in the diagnosis of neuroblastoma. *Cancer* **37**: 386~389, 1976
 - 26) Finklestein JZ, Ekert H, Isaacs H Jr and Higgins G: Bone marrow metastases in children with solid tumors. *Amer J Dis Child* **119**: 49~52,

1970

- 27) 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・絹巻 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）—初診時年齢と性別，原発腫瘍発生部位，組織型等17因子間からみた2年以上生存率および発生頻度の検討—。日小外誌 16: 51~66, 1980
- 28) Berger PE, Kuhn JP and Munschauer RW: Computed tomography and ultrasound in the diagnosis and management of neuroblastoma. Radiology 128: 663~667, 1978
- 29) Beckwith JB and Perrin EV: in situ neuroblastoma: a contribution to the natural history of neural crest tumors. Amr J Path 43: 1089~1104, 1963
- 30) James DH Jr, Hustu O, Wrenn EL Jr and Pinkel D: Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. JAMA 194: 123~126 1965
- 31) Helson L, Vanichayangkul P, Tan GC, Wollner N and Murphy ML: Combination intermittent chemotherapy for patients with disseminated neuroblastoma. Cancer Chemother Rep 56: 499~503, 1972
- 32) Gasparini M, Bellani FF, Musumeci R and Bonadonna G: Response and survival of patients with metastatic neuroblastoma after combination chemotherapy with Adriamycin (NSC-123127), Cyclophosphamide (NSC-26271), and Vincristine (NSC-67574). Cancer Chemother Rep 58: 365~370, 1974
- 33) Nischke R, Fagundo R, Berry DH and Falletta JM: Weekly administration of cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in childhood solid tumors: A Southwest Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 63: 497~499, 1979
- 34) Grosfeld JL, Ballantine TVN and Baehner RL: Experience with "Second-look" operations in pediatric solid tumors. J Pediatr Surg 13: 275~280, 1978
- 35) Hassenbusch S, Kaizer H and White JJ: Prognostic factors in neuroblastic tumors. J Pediatr Surg 11: 287~297, 1976
- 36) Griffin ME and Bolande RP: Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma. Pediatrics 43: 377~382, 1969
- 37) Schwartz AD, Dadash-Zadeh M, Lee H and Swaney JJ: Spontaneous regression of disseminated neuroblastoma. J Pediatr 85: 760~763, 1974
- 38) Rangecroft L, Lauder I and Wagget J: Spontaneous maturation of stage IV-S neuroblastoma. Arch Dis Child 53: 815~817, 1978
- 39) Holland T, Donohue JP, Baehner RL and Grosfeld JL: The current management of neuroblastoma. J Urol 124: 579~582, 1980
- 40) Gross RE, Farber S and Martin LW: American Academy of Pediatrics: Proceedings: Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases. Pediatrics 23: 1179~1191, 1959
(1981年12月14日迅速掲載受付)