症 例

成人で発見された前縦隔神経芽腫の1切除例

岩井 俊, 船崎 愛可, 本野 望
関村 敦, 薄田 勝男, 浦本 秀隆

要 旨

症例は65歳, 男性. 他疾患経過観察中の胸腹部CTで前縦隔腫瘍を指摘され, 当科紹介となった. 胸部CTでは前縦隔に35 mm大の充実性病変を認め, 心膜との境界が不明瞭であった. 胸腺腫あるいは胸腺癌を疑い, 手術の方針とした. 右アプローチでの完全鏡視下に前縦隔腫瘍摘出および胸腺摘出と, 心膜合併切除および心膜再建を行った. 病理所見は小型から中型の大小不同の核をもつ腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖し, 腫瘍内は線維性隔壁と壊死巣と石灰化像の散在を認めた. 神経系免疫染色(synaptophysin, chromogranin A)に陽性を示し, さらにCD56陽性を示し神経芽腫と診断された. 成人発見での神経芽腫は極めて稀であり, 確立された治療ガイドラインがない状況である. 現在までの報告例と合わせて診断および治療に関して報告する.

索引用語: 前縦隔, 神経芽腫, 成人

anterior mediastinum, neuroblastoma, adult

緒 言

神経芽腫は交感神経系組織や副腎髄質などから発生し, 小児の悪性腫瘍の代表的な疾患であるが, 成人発見例は稀である. その中でも, 前縦隔発生の神経芽腫は極めてめずらしく, 治療ガイドラインが確立していない.

今回, 成人で発見された前縦隔神経芽腫の1切除例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症 例: 65歳, 男性.

主 訴: 胸部異常陰影.

既往歴: 高血圧, 脂肪肝.

家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 近医で定期健診のために施行した胸腹部CTで, 前縦隔腫瘍を認めた. 過去のCTと比較し, 増大傾向を認めたため, 精査加療目的で当科に紹介され入院した.

入院時現症: 身長164 cm, 体重81 kg, 診察上, 異常所見なし.

血液検査所見: 血算・生化学に異常所見を認めなかった. CEA 4.1 ng/ml, SCC 0.8 ng/ml, AFP 3.9 ng/ml, β hCG 0.1 ng/ml 未満, 可溶性IL-2R 323 U/ml, 抗アセチルコリンレセプター抗体0.2 nmol/l 未満と, いずれも陰性であった.

胸部X線 (Fig. 1): 右第2弓の突出を認めた.

4年前の胸部CT (Fig. 2a): 前縦隔に20 mm大の結節性病変を認めた.

胸部造影CT (Fig. 2b, 2c): 前縦隔に小石灰化を伴った35 mm大の腫瘍性病変を認め, 心膜との境界は不明瞭であった.

増大傾向を認める前縦隔腫瘍で, 周囲組織への浸潤も疑われ, 悪性腫瘍の可能性を考慮し, 手術の方針とした.

手術所見: 右側アプローチで第6肋間鎖骨中線上と第3肋間鎖骨中線上にポートを挿入し, 胸腔内を観察した. 前縦隔内に30 mm大の分葉状腫瘍を認めた (Fig. 3). 一部腫瘍と心膜が浸潤している可能性があったが, 完全胸腔鏡視下での切除が可能と判断した. 第7肋間前腋窩線上と第4肋間鎖骨中線上にポートを挿入し, 胸腺右葉下

極から頭側に向かって剥離した。心膜への浸潤が疑われたため、心膜を3×3 cm 合併切除した。無名静脈より尾側の胸腺と胸腺左葉を一部切除する形で腫瘍および胸腺を切除した。術中迅速診断では胸腺腫あるいは神経内分泌腫瘍の診断であった。重症筋無力症の合併がないため、拡大胸腺摘出術は施行しない方針とした。心膜再建はゴアテックス®EPTFE心膜シートを40PROLENE®で心膜欠損部に逢着し、手術終了とした。

病理所見：小型から中型で、大小不同の核をもつ細胞が血管中心性に充実胞巣状の増殖を認めた (Fig. 4a)。腫瘍内は線維性隔壁が目立ち、小さい壊死巣と石灰化像が散見された (Fig. 4b)。腫瘍は周囲脂肪に浸潤していたが、心膜への浸潤を認めず、断端も陰性であった。免疫

染色では chromograninA (Fig. 4c) と synaptophysin が陽性 (Fig. 4d) を示し、CD56 がびまん性に陽性 (Fig. 4e) を示すことから、神経芽腫と診断された。

術後経過：完全切除と考えられ、追加治療は行わない方針とした。術後3ヵ月が経過した現在、明らかな再発は認めていない。

考 察

神経芽腫は神経提由来の腫瘍で、交感神経系組織内副腎髄質に発生する胎児性腫瘍である。組織分類は International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) に基づいて分類される^{1,2)}。本分類では神経芽腫、神経節芽腫・混在型、神経節腫、神経節芽腫・結節型の4つに分類される。この組織亜型と細胞分裂・核崩壊の指標である mitosis karyorrhexis index (MKI)、年齢が予後に影響すると考えられており、5歳以上の神経芽腫は予後不良に分類される²⁾。さらに、組織亜型と年齢に加え、International neuroblastoma risk group (INRG) 病期分類、MYCN 遺伝子の増幅、染色体異常(11q 欠失)、腫瘍細胞の染色体数を加味したリスク分類(超低・低・中間・高リスク)が治療方針を決定する際に重要と考えられており、5年無再発生存率は超低リスク群で85%、高リスク群は50%未満とされている³⁾。

成人発見の神経芽腫は稀であり、神経芽腫全体で18歳以上の発見は5.6%、60歳以上での発見は0.9%と報告されている⁴⁾。また、成人発見の前縦隔神経芽腫は極めてめずらしく、検索した範囲では本症例を含めて10例の報告しか認めなかった (Table 1)⁵⁻¹¹⁾。男：女は4：6、年齢

Fig. 1 Chest radiograph on admission showing a mass shadow of the right mediastinum.

Fig. 2

- (a): Chest CT performed 4 years previously showed a 20-mm mass in the right anterior mediastinum.
- (b): Contrast chest CT showing a 35-mm mass with low-level calcification.
- (c): Sagittal view on chest CT.

中央値は 66 歳, 胸腺発生が 6 例, 組織亜型が神経芽腫の診断が 7 例であった. 神経芽腫は 60 歳以上の発見がめずらしいと報告されているが, 前縦隔発生は高齢者に多い印象であった. 治療は手術に加えて放射線治療や化学療

法を施行されている症例もあり, 4 年以上生存した報告も認めている. しかし, 4 年以上生存した報告例はいずれも長期経過観察されていないため, 具体的な予後は不明と思われる.

小児の神経芽腫は INRG のリスク分類に従い, 治療方針を決定している¹²⁾. 低リスク群は手術のみ, 中間リスク群は化学療法を施行してから手術を施行するのが一般的であるが, 標準治療は確立していない. 化学療法はシクロホスファミド・シスプラチン・カルボプラチン・エトポシド・ドキソルビシンを組み合わせる 4 コース, 反応不良例や予後不良因子を有する症例には 8 コース実施する. 低および中間リスク群における放射線治療は, 手術や化学療法を施行したにも関わらず, 病変が遺残した場合にのみ推奨される⁴⁾. 高リスク群に対しては造血幹細胞移植併用の化学療法, 手術, 放射線治療を組み合わせた集学的治療を施行するが, 分化誘導療法や免疫療法を組み合わせることで治療成績が向上した報告も散見される^{13,14)}.

小児においては治療ガイドラインが確立しているが,

Fig. 3 A 30-mm lobated tumor in the anterior mediastinum.

Fig. 4

(a), (b): Microscopic findings showing tumor cells with small to medium-sized nuclei and the proliferation of large and small nuclei in a solidified alveolar form, fibrotic septal walls, necrotic nests, and scattered calcification.

(c), (d), (e): Immunostaining revealed chromogranin A and synaptophysin positivity. The specimen was also positive for CD56.

Table 1 Cases of anterior mediastinal neuroblastoma

References	Age/Sex	Site	Size (cm)	Histology	Therapy	Follow-up
Hutchinson et al. ⁵⁾	51/M	Thymus	10	NB	OP + RT	NED, 18 months
Talerman et al. ⁶⁾	61/F	Thymus	5.5	GNB	ND	Incidental autopsy finding
Kaye et al. ⁷⁾	26/F	AM	NS	NB	OP + RT + CT	DOD, 18 months
Salter et al. ⁸⁾	80/F	AM	7	NB	OP + RT	NED, 14 months
Asada et al. ⁹⁾	61/F	Thymus	4	GNB	OP	NS
Argani et al. ¹⁰⁾						
Case 1	67/F	Thymus	NS	GNB	OP	Died 10 days after operation
Case 2	71/F	AM	NS	NB	OP	DOD, 12 months
Case 3	80/M	Thymus	7.5	NB	OP	NED, 18 months
Takahashi et al. ¹¹⁾	81/M	AM	4.3	NB	OP + RT	DOD, 54 months
Present case	65/M	Thymus	3	NB	OP	NED, 3 months

AM = anterior mediastinal; NB = neuroblastoma; NS = not stated; GNB = ganglioneuroblastoma; ND = not done; OP = operation; RT = radiation therapy

CT = chemotherapy; NED = no evidence of disease; DOD = died of disease.

成人例では治療ガイドラインが確立していない。理由のひとつとして、高用量の化学療法に対する高齢者の耐容性の問題が挙げられる。別の理由として、小児と成人では治療経過が異なる事が挙げられる。神経芽腫の疾患特異的生存率 (disease-specific survival) は5年 disease-specific survival が小児で46.9%, 60歳以上の高齢者では40%未満と報告されているが、この対象群のなかで縦隔や気管、呼吸器系統発生の5年 disease-specific survival は小児で67%, 18-59歳が44%, 60歳以上は100%と報告されている⁴⁾。本症例は前縦隔発生で、60歳以上での発見のため、比較的予後が良好であることが予想される。成人発見の中でも年齢や発生部位により予後が異なり、また、生存した報告例がいずれも長期経過観察されておらず、正確な予後が不明である点からも、ガイドラインの確立が難しいと考えられる。そのため、成人発見の神経芽腫の症例蓄積による治療ガイドラインの確立が予後改善につながる可能性があり、今後の課題と考える。

結 語

成人発見の前縦隔神経芽腫の1切除例を経験した。完全切除で、60歳以上での発見、前縦隔発生のため、比較的予後が良好である可能性があり、無治療にて外来経過観察中である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、病理的診断に御協力を賜った金

沢医科大学病理学 II 上田善道先生、佐藤勝明先生、春日井市民病院病理診断科立山尚先生に深謝の意を表します。

利 益 相 反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; **86**: 364-72.
2. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the international neuroblastoma pathology classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003; **98**: 2274-81.
3. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 289-97.
4. Rogowitz E, Babiker HM, Kanaan M, Millius RA, Ringenberg QS, Bishop M. Neuroblastoma of the elderly, an oncologist's nightmare: case presentation, literature review and SEER database analysis. *Exp Hematol Oncol* 2014; **3**: 20.

5. Hutchinson JE 3rd, Nash AD, McCord CW. Neuroblastoma of the anterior mediastinum in an adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; **56**: 147-52.
6. Talerman A, Gratama S. Primary ganglioneuroblastoma of the anterior mediastinum in a 61-year-old woman. *Histopathology* 1983; **7**: 967-75.
7. Kaya JA, Warhol MJ, Kretschmar C, Landsberg L, Frei E 3rd. Neuroblastoma in adults: three case reports and a review of the literature. *Cancer* 1986; **58**: 1149-57.
8. Salter JE Jr, Gibson D, Ordenez NG, Mackay B. Neuroblastoma of the anterior mediastinum in an 80-year-old woman. *Ultrastruct Pathol* 1995; **19**: 305-10.
9. Asada Y, Marutsuka K, Mitsukawa T, Kuribayashi T, Taniguchi S, Sumiyoshi A. Ganglioneuroblastoma of the thymus: an adult case with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Hum Pathol* 1996; **27**: 506-9.
10. Argani P, Erlandson RA, Rosai J. Thymic neuroblastoma in adults: report of three cases with special emphasis on its association with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 537-43.
11. 高橋剛士, 阪本 仁, 宮本信宏, 小阪真二. 高齢者における前縦隔神経芽腫の一例. *日呼外会誌* 2008; **22**: 696-700.
12. 日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン 2016 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版; 2016.
13. Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, Ostrovskaya I, Chamberlain E, Kramer K, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3 F 8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3264-70.
14. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1324-34.

A case of neuroblastoma of the anterior mediastinum involving an adult

*Shun Iwai, Aika Funasaki, Nozomu Motono
Atsushi Sekimura, Katsuo Usuda, Hidetaka Uramoto*

Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

An anterior mediastinal mass was pointed out on computed tomography of a 65-year-old man during follow-up observation for another disease, and he was introduced to our department. Chest CT revealed a solid lesion of 35 mm in the anterior mediastinum, and the boundary with the pericardium was unclear. Thymoma or thymic carcinoma was suspected; thus, surgery was planned according to our policy. We performed total anterior mediastinal tumor removal, thymectomy, pericardial combined resection, and pericardial reconstruction by video-assisted thoracic surgery with a right-sided approach. Pathological examination revealed tumor cells with small- to medium-sized nuclei with the proliferation of large and small nuclei in a solidified alveolar form, fibrotic septal walls, necrotic nests, and scattered calcification. Immunostaining was positive for nervous system markers (synaptophysin and chromogranin A), as well as CD56. Based on these findings, the patient was diagnosed with neuroblastoma. Neuroblastoma is extremely rare in adults, and there are no established treatment guidelines. We herein report on the diagnosis and treatment as well as discuss similar cases that have been reported in the pertinent literature.