頸部に発生した小児神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma) の1例

鈴木 健介 岩井 大 小 椋 学
井上 俊哉 友田 幸一

要旨：頸部に発生した小児神経節芽腫の1例を経験したので報告した。症例は1歳9ヶ月男児。左顔面発汗障害および左頸部腫瘤を主訴に当科を紹介受診した。初診時，左上頸部腫瘤と同側のHörner症候群を認め，MRIでは左頸部に最大径4 cmの腫瘍を認めた。生検では神経節腫との結果であり，後日摘出術を施行した。術中に腫瘍が交感神経幹から発生していることを確認した。病理検査結果では神経節腫部分の内側に神経芽腫の成分を認め，神経節芽腫と診断した。神経節芽腫は交感神経系腫瘍であり，後縦隔に発生しやすい腫瘍とされる。頸部原発は比較的まれであるが，小児の頸部腫瘤を見たときには鑑別疾患の一つとして考慮する必要があると考える。

キーワード：神経節芽腫，Hörner症候群，交感神経

Summary Cervical ganglioneuroblastoma in a child: Report of a case:

Kensuke Suzuki, Hiroshi Iwai, Manabu Ogura, Toshiya Inoue and Koichi Tomoda. Department of Otolaryngology, Kansai Medical University

Neuroblastic tumors of the neck are rare entities, constituting only 5% of tumors in the pediatric age group. We report a case of cervical ganglioneuroblastoma in a 1-year and 9-month-old boy with Hörner syndrome. MRI revealed a mass of 4 cm in diameter in the left side of the neck growing between the common carotid artery and internal jugular vein. Biopsy specimens histopathologically indicated ganglioneuroma. Operative findings indicated that the tumor was derived from the cervical sympathetic nerve. Because histopathological findings indicated ganglioneuroblastoma surrounded by ganglioneuroma, the tumor was diagnosed as ganglioneuroblastoma. The authors emphasize the importance of considering this disease if young patients complain of the combination of a cervical mass and Hörner syndrome in the same side of the neck.

Key words: ganglioneuroblastoma, hörner syndrome, sympathetic nerve

[Received Mar. 23, 2009, Accepted May 17, 2009]

はじめに

神経芽腫群腫瘍は副腎髄質や交感神経系組織から発生し¹⁾、小児の固形腫瘍の中では最も発生頻度が多い²⁾。腫瘍細胞の分化度により、神経芽腫（neuroblastoma）、神経節芽腫（ganglioneuroblastoma）、神経節腫（ganglioneuroma）に組織分類される³⁾。その中でも神経節芽腫は後縦隔に発生しやすい腫瘍であり、頸部発生はまれとされている。組織学的には神経節腫と神経芽腫の組織形態を併せ持つ混合腫瘍である⁴⁾。

今回われわれは、1歳9ヶ月男児の頸部神経節芽腫症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：1歳9ヶ月男児。

主訴：左顔面発汗障害および左頸部腫瘍。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：生後数ヶ月の頃より、暑中左顔面および左頸部に汗をかかないことや、入浴の際などの顔面紅潮時に左顔面が赤くならないことに両親が気付いていた。平成20年3月頃、左頸部の腫脹

を認め、同年4月15日近医を受診した。頸部リンパ節炎が疑われ抗菌薬を処方されるも頸部の腫脹は改善せず、腫瘍を疑われ4月28日に当科へ紹介となった。

初診時現症：左上頸部に3×3cmの弾性硬の腫瘤を触知した。左眼瞼下垂、左眼裂の狭小化を認めた。口腔、咽頭、喉頭に異常な所見は認められなかった。

検査所見：血液検査ではALP、LDH、sIL-2レセプターなどの上昇を認めた。血中VMA（vanillylmandelic acid）は軽度高値であった。末血、CRPは正常範囲内であった（表1）。頸部MRIで

表1 血液検査データ

WBC	8700/mm ³	Cre	0.24mg/dl
RBC	532万/mm ³	AST	43U/L
Hb	13.8g/dl	ALT	16U/L
Ht	41.2%	ALP	1042U/L
Glu	83mg/dl	γ-GTP	9U/L
Na	142mEq/L	LDH	401U/L
K	4.6mEq/L	CRP	0.11mg/dl
Cl	105mEq/L	sIL-2R ¹⁾	1700U/ml
BUN	12mg/dl	VMA ²⁾	10.0ng/ml

¹⁾ 正常値：220～530U/ml

²⁾ 正常値：3.3～8.6ng/ml

a：T2強調水平断

b：T2強調冠状断

図1 頸部MRI

左頸部に総頸動脈および内頸静脈を圧排する腫瘍を認める。

図2 手術所見および摘出標本

図3 病理所見

成熟した神経節腫の部分（※）と、極めて未熟な神経芽腫の成分（○）を認め、神経節芽腫（ganglioneuroblastoma）と診断した。

は輪状軟骨レベルから副咽頭間隙に至る最大径4 cmの腫瘍を認め、左総頸動脈および左内頸静脈は腹側および外側に圧排されていた。腫瘍本体は内側と外側で信号強度が異なる所見であった（図1）。胸腹部CTでは異常は認められなかった。FNAでは神経節（芽）腫の疑いとの結果であった。

経過：確定診断のため6月12日全身麻酔下に生検を施行した。病理結果は神経節腫であった。以上より頸部交感神経節から発生した神経節腫（ganglioneuroma）とそれに随伴するHörner症候群と診断し、7月31日に腫瘍摘出術を施行し

た。手術所見では、腫瘍は交感神経幹から発生しており、腫瘍の頭側と尾側で神経を切断して腫瘍を摘出した（図2）。腫瘍の被膜は明瞭であり、周囲組織への浸潤は認めなかった。病理検査結果では神経節腫の一部に神経芽腫の成分を認め、神経節芽腫（ganglioneuroblastoma, nodular, 低分化型）と診断した（図3）。同時に摘出したリンパ節には転移は認められなかった。

術後経過は特に問題なく、術後の全身検査（PET, MIBGシンチ, 全身骨シンチ）も異常を認めず、遠隔転移は否定的と考えられた。以上より本症は頸部交感神経節原発の神経節芽腫であ

表 2 Staging of Neuroblastoma (Evans ら, 1971)⁵⁾

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. (See IV -S.)
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 evidence of bone metastases on complete skeletal survey).

図 4 Revised international neuroblastoma pathology classification (Peuchmaur ら, 文献 7 より抜粋)

り, Evans 分類^{4,5)} (表 2) で Stage I, 神経芽腫国際病理分類 (International neuroblastoma pathology classification: INPC)^{6,7)} (図 4, 表 3) では予後不良群 (unfavorable histology: UH) と考えられた。当大学小児科と検討の上, 化学療法なしで経過観察することとなった。現在術後 6 ヶ月

経過し Hörner 症候群は続いているが再発は認めていない。

考 察

神経芽腫群腫瘍は神経堤 (neural crest) 由来の胎児性腫瘍であり, 組織学的に神経芽腫 (neu-

表 3 Prognostic Evaluation for Nodular Component of Ganglioneuroblastoma, Nodular* (Peuchmaur ら, 2003)⁷⁾

Nodular component	Description
Favorable nodules (Favorable Histology)	
Age < 1.5yrs	Poorly differentiated or differentiating and low or intermediate MKI tumor
Age 1.5-5.0yrs	Differentiating and low MKI tumor
Unfavorable nodules (Unfavorable Histology)	
Age < 1.5yrs	1) Undifferentiated tumor; 2) high MKI tumor
Age 1.5-5.0yrs	1) Undifferentiated or poorly differentiated tumor;
Age > 5.0yrs	2) intermediate or high MKI tumor
	All tumors

MKI: mitosis-karyorrhexis index.

* The criteria used were same as the Shimada system criteria for the prognostic distinction of conventional neuroblastoma tumors according to the International Neuroblastoma Pathology Classification.

roblastoma), 神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma), 神経節腫 (ganglioneuroma) の3つに分けられる³⁾。これらは非常に悪性度の高いものから自然退縮するものまでさまざまであり, これらの予後因子として嶋田分類に基づいたINPCが広く用いられている⁶⁾。この分類では, 年齢, 分化成熟度, mitosis karyorrhexis index (MKI) を指標とし, 神経芽腫群を予後の異なる2つのグループ, すなわちFavorable Histology Group (FH) とUnfavorable Histology Group (UH) に分類されている (図4)。また神経芽腫群腫瘍の予後予測因子として2番染色体の短腕に存在するMYCN遺伝子が報告されており, この増幅した症例はほとんどが予後不良であるとされる^{1,8)}。

神経節芽腫は, 神経芽腫と神経節腫との中間物である交感神経系腫瘍として提唱され, INPC国際分類では, 組織全体の50%以上がSchwann細胞で占められた腫瘍を神経節芽腫と定義している。神経節芽腫はさらにganglioneuroblastoma, intermixedとganglioneuroblastoma, nodularに分類され, 前者は全例FHに分類されるが, 後者は表3に示すごとく年齢, 腫瘍細胞の分化度, MKIによりFHとUHに分けられる。神経節芽腫の病理組織内には被包化された部分や結節性,

出血性, 壊死性の部分があるとされ⁴⁾, 今回の症例のMRI所見もこれらの組織学的変化を反映する所見であった (図1)。またその他の特徴的な画像所見として, 頸部原発例では腫瘍が頸部交感神経幹に由来するため内外頸動脈及び内頸静脈が腹側に圧排されることや, 本症例では認められなかったが石灰化が約50%程度に認められることなどが挙げられる⁹⁾。神経芽腫が副腎から最も多く発生するのに対し, 神経節芽腫は後縦隔の交感神経節より発生しやすい¹⁰⁾。一方, 頸部原発の神経芽腫群腫瘍は全体の2~5%とまれである²⁾。頸部神経 (節) 芽腫の臨床症状として, 呼吸困難, 嘔声, 嚥下困難, 顔面神経麻痺, 側頸部腫瘍, Hörner症候群, 喘鳴, 発熱などが報告されている^{11,12)}。副腎原発例の2年生存率が15%前後と低値であることは対照的に, 頸部原発例では81.8%と良好とされるが²⁾, その理由として症状が比較的早期から出現し触知しやすいうえ, 組織学的に比較的良性といわれる神経節芽腫が多いことなどが考えられている¹²⁾。なお本症例においては血中VMA (vanillylmandelic acid) の軽度高値を認めたが, 一般的に神経芽腫群腫瘍の診断には尿中VMAおよびHVA (homovanillic acid) が有用であるとされ, 腫瘍マーカーとして用いら

れている。本腫瘍のVMA陽性率は80～90%とされるが、頸部原発例のVMA陽性率は低く、山中らの報告では25%であった²⁾。

神経節芽腫の病期、治療方法は神経芽腫に準じる。すなわち病期分類にはEvans分類^{4,5)}がよく用いられ、周囲組織への浸潤の度合い、リンパ節や遠隔部位への転移の有無によりⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、ⅤS期に分類される^{4,5)}。病期Ⅰ期に対しては手術による摘出、病期Ⅳ期に対しては化学療法が第一選択となり、病期Ⅱ期やⅢ期に対しては手術や化学療法、放射線療法の組み合わせが行われている。頸部原発例に対する手術においては、内外頸動脈、内頸静脈、迷走神経が腫瘍により圧排されており、これらの同定と丁寧な腫瘍からの剥離操作が必要である。また、交感神経幹を腫瘍の頭・尾側で同定・露出し、安全域を含めた取り残しのない神経切断が重要と思われる。

本症例は頸部腫瘍とHörner症候群が診断のきっかけとなったが、幸いEvans分類でStageⅠであり、完全に外科的切除することが可能であった。一方、組織型はINPCに従うとganglioneuroblastoma, nodularであり、1.5歳以上、低分化型のため図4、表3に示す通り予後不良群（unfavorable histology: UH）に該当した。術後化学療法の適応を検討したが、腫瘍は完全に切除されており、追加治療は行わず経過観察の方針となった。現在のところ再発なく経過良好であるが、今後も慎重に経過観察を行う予定である。

小児の頭頸部悪性腫瘍は稀で、小児悪性腫瘍患者の約5%とされる^{13,14)}。また頭頸部悪性腫瘍のうち小児が占める割合も0.5～1%といわれ、非常に稀である¹³⁾。病理組織学的には成人のそれとは全く異なり、悪性リンパ腫が約半数を占め、次いで横紋筋肉腫をはじめとする軟部悪性腫瘍、甲状腺癌、上咽頭癌、神経芽腫群腫瘍、唾液腺癌が認められる¹⁴⁾。頸部原発の神経芽腫群腫瘍は前述の通り稀であるが、小児のHörner症候群と、同側の頸部腫瘍を見たときには鑑別すべき疾患の一つとして考慮する必要がある。

本症例の報告作成にあたりご指導頂きました、当大学病理部 四方伸明先生、同小児科 野田幸弘先生、山本医院 山本祐三先生に深く感謝申し上げます。

本稿の要旨は第19回日本頭頸部外科学会（2009年1月30日、名古屋）にて報告した。

文 献

- 1) 小林千恵, 金子道夫, 嶋田博行: 神経芽腫群腫瘍の病理組織学的分類—International neuroblastoma pathology classification—. 小児外科, 38: 621-626, 2006.
- 2) 山中清一郎, 中川原章, 生野 猛, 他: 頸部神経節芽腫の1症例と本邦報告例の文献的考察. 日本小児外科学会雑誌, 19: 133-138, 1983.
- 3) 中川温子: 小円形細胞腫瘍の鑑別. 病理と臨床, 20: 770-777, 2002.
- 4) 田中宣之, 吉田和浩, 今田彰浩, 他: 上縦隔発生神経節芽細胞腫の1成人例. 日呼吸会誌, 40: 378-382, 2002.
- 5) Evans AE, D'Angio GL, Randolph J, et al: A proposed staging for children with neuroblastoma. Cancer 27: 374-378, 1971.
- 6) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer 86: 364-372, 1999.
- 7) Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. Cancer 98: 2274-2281, 2003.
- 8) Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al: Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. J Natl Cancer Inst 87: 1470-1476, 1995.
- 9) 佐藤宏朗: 頸部リンパ節腫瘍・腫瘍の鑑別診断と超音波画像を中心とした画像診断. 小児科臨床, 59: 1691-1713, 2006.
- 10) Gale AW, Jelihoovsky T, Grant AF, et al: Neurogenic tumors of the mediastinum. Ann Thorac Surg 17: 434-443, 1974.
- 11) 加藤恭博, 河野一輝, 伊藤智朗, 他: 緊急腫瘍摘出術を要した頸部原発先天性神経芽細胞腫の1乳児例. 小児科, 43: 974-976, 2002.
- 12) 国原 孝, 俣野 順, 明神一宏, 他: 頸部・上縦隔に進展した神経芽細胞腫の1手術例. 胸部外科, 47: 160-163, 1994.
- 13) 勝沼紗矢香, 丹生健一: 小児頭頸部悪性腫瘍. 小児科臨床, 59: 319-324, 2006.
- 14) 大月直樹, 丹生健一: 頭頸部悪性腫瘍. ENT-Now No.2 小児耳鼻咽喉科疾患 (高橋 姿, 森山 寛, 佃 守, 岡本美孝編), 180-186, MEDICAL VIEW, 東京, 2002.