

## 4. 合併症の画像診断

宮崎 治

国立成育医療センター 放射線診療部

### Imaging of complication after treatment of advanced neuroblastoma

Osamu Miyazaki

Department of Radiology, National Center for Child Health and Development

#### Abstract

This review article depicts a variety of imaging of complications after surgery, radiation therapy, and chemotherapy in the pediatric patients who had survived advanced neuroblastoma. From the point of view of surgical treatment, higher incidence of late morbidity and treatment-associated mortality appeared to be more strongly related to disease stage than to patient age. The critical sequelae after surgical treatment are renal problems including renal artery stenosis and consequent renovascular hypertension.

It is well known that bony deformity has occurred after local radiation therapy, and deformity of the thoracolumbar spine and scoliosis are common problems after local radiation therapy for adrenal neuroblastoma. Also, we radiologist should know the side effects of total body irradiation (TBI) for the preconditioning of bone marrow treatment (BMT). The skeletal alterations on radiographs were abnormal epiphyseal ossification and metaphyseal fraying, longitudinal metaphyseal striations, irregular metaphyseal sclerosis, osteochondroma, slipped capital femoral epiphysis and spinal abnormality. The spinal changes presented as spondyloepiphyseal dysplasia such as platyspondyly and mild thoracolumbar gibbus. These systemic bony changes after TBI mimic skeletal dysplasia.

In the central nervous system, both chemotherapy and radiation therapy can induce leukoencephalopathy. Cyclosporine and some other chemotherapy agents carry a risk of potentially reversible encephalomalacia (PRES). MR imaging may reveal characteristic focal wedge-shaped abnormalities that show enhancement in gray matter or white matter in the posterior, frontal, and temporal lobes.

Prolonged neutropenia is a major risk factor for fungal infections such as those due to aspergillus. Airspace opacification and parenchymal nodules with halos of ground-glass attenuation are a common CT appearance.

Radiologists have a role in detecting these sequelae and complications involving all organ systems.

**Keywords : Neuroblastoma, Complication, Pediatric radiology**

## はじめに

神経芽腫の治療法には外科治療、放射線治療、化学療法の3つがあるが、これらの治療法につきそれぞれ多岐にわたる合併症がある。これらの合併症の診断方法もさまざまであるが、画像診断がその診断に寄与するいくつかの合併症につき解説する。

## 外科治療の合併症

Kurodaらは神経芽腫の患児の主な晩期合併症につき、病期と年齢の関係を検討している(Table 1)<sup>1)</sup>。その結果、診断および治療が1歳以下で病期がearly stageの場合は合併症が少なく、頸部神経損傷、ホルネル症候群、イレウスなどがみられる程度である。一方同じ1歳以下でも病期がadvanced stageであった場合は腎萎縮、二次癌といった致命的なものから大動脈縮窄症、腸閉塞、椎体変形、肝機能異常、難聴、骨髄異形成、脳腫瘍などの合併症が認められる。また1歳以上のadvanced stageでは1歳以下の場合と同様、腎臓の合併症、致命的なウイルス性肺炎、肺出血、心筋症、心筋炎といった合併症を併発する。これらの重篤な合併症の出現は年齢よりも病期に強い相関があり、1歳以下の場合、治療後の合併症出現頻度は42%であり、早期がんの15%と比較し頻度が高い。また1歳以上では33.3%であったと報告している。

腎に対する合併症の原因は多岐にわたるが、同側腎への直接浸潤、対側腎への浸潤、腎動静脈、尿管へのencasement、圧迫、手術操作(腎血管の

spasm)、照射による腎機能低下などがその原因と考えられる<sup>2)</sup>。

Fig.1は進行神経芽腫の外科放射線科治療後の腎血管性高血圧の合併症例である。

生後11ヵ月時に左腎門部原発神経芽腫と診断され、化学療法、原発巣の手術と術中照射、その後化学療法、全身照射後の骨髄移植を施行した。3歳時に左腎摘出、3歳3ヵ月時に右腎動脈周囲癒着解除術を施行、その後も血圧のコントロールが不良であった。右腎の腎血管性高血圧の精査のため腹部造影CTを施行した(Fig.1)。

腎臓の辺縁は不整で変形を認め、皮質のエンハンスは不均一である。右腎動脈は大動脈から分岐した後、狭窄が描出されている。動脈の狭小化は水平断よりも冠状断MPR画像(Fig.1d)、およびMIPによる3次元表示(Fig.1e)で明瞭である。

バルーンカテーテルによる血管拡張術(以下PTA)目的で血管造影を行った(Fig.2)。

狭窄部に対するPTAを施行した。2mm径、20mm長バルーン60秒、2回のPTAを施行手技後、一過性に高血圧が悪化したが、その後収縮期120台の血圧を維持できた。5年経過の現在、降圧薬併用で血圧120/60と安定している。

Tokiwaらの報告では後腹膜リンパ節郭清を行った神経芽腫の術後合併症として下痢(17%)、腎萎縮(6.4%)、腸閉塞(4.3%)、乳び腹水(2.1%)、創感染(2.1%)などがあったと報告している<sup>3)</sup>。乳び腹水は時に大量に貯留し、術後の化学療法の妨げとなる場合もある。

Fig.3は神経芽腫の外科手術後に大量乳び腹水を

Table 1 Major complications after surgery in patients with neuroblastoma

1歳以下		1歳以上	
Early stages	Advanced stages	Advanced stages	
頸部神経損傷	腎萎縮*	腎血管性高血圧*	心筋症**
ホルネル症候群	大動脈縮窄症	腎萎縮*	TMA (thrombo-microangiopathy)
腸閉塞	腸閉塞	急性腎不全	甲状腺腫大
	椎体変形	腹膜炎	椎体変形・側弯
	肝機能異常	ウイルス性肺炎**	難聴
	難聴	肺出血**	成長障害
	二次癌**	心筋症**	
	骨髄異形成/脳腫瘍		

※ 高頻度

※※ 致命的合併症



呈した症例である。腹部の造影CTにて腹腔内に著明な液体貯留を認める。背側の液体は通常の腹水に比しCT値が高く、腹側には液面形成 (Fig.3a, b 矢印) を認めている。背側が乳び腹水、腹側が通常の腹水の濃度と思われる。

185MBq <sup>99m</sup>Tc 標識人血清アルブミン (HSA) を使用したリンパ管シンチグラフィーによる漏出部の検索を行った。両足皮下に注入後2時間の撮影 (SPECT像, Fig.4) で、右腎門レベルの傍脊柱からリンパ液の漏出が認められた (Fig.4 矢印)。

### 放射線照射に伴う合併症

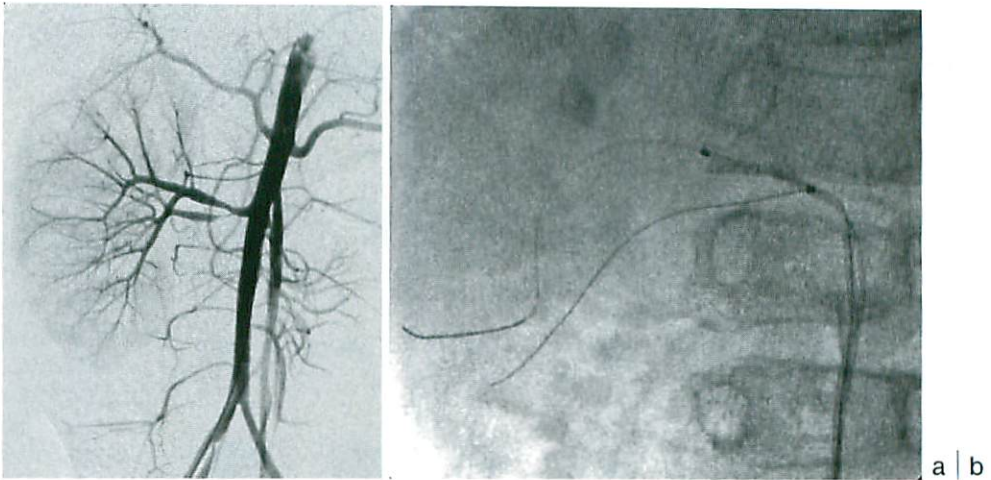
神経芽腫に対する放射線治療には、通常の局所に対する外照射、手術時に併用される局所の術中照射、および骨髄移植 (bone marrow transplantation, 以下BMT) を前提とした前準備としての全身照射 (Total body irradiation 以下TBI) の3つがある。局所照射は照射部位に一致した骨格の変形を来すが、副腎原発や大動脈周囲の病変が多く、椎体が照射野に入る場合が多い。この場合は椎体の変形、脊椎側弯症や亀背をきたす (Fig.5)。

TBIの線量は通常12Gyを照射するが、多分割



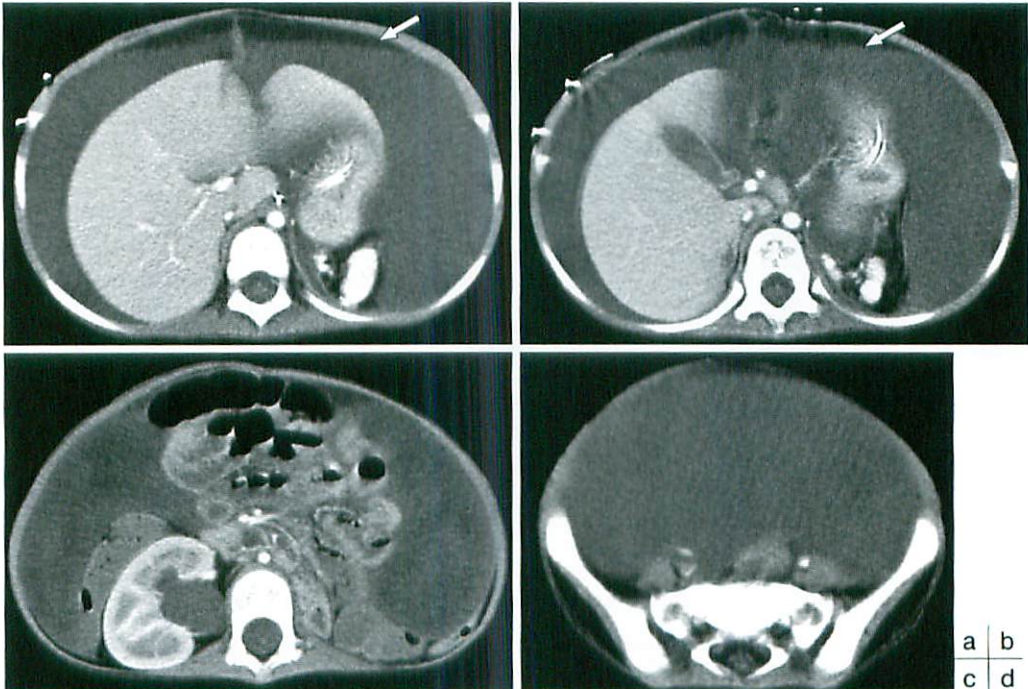
**Fig.1 Renal artery stenosis as a major complication of neuroblastoma**  
 This patient had a history of stage IV advanced neuroblastoma of the left adrenal gland. Surgical resection of the left adrenal tumor and left kidney was performed when she was 3 years old. Usual radiation therapy and additional intraoperative radiation therapy were performed. Total body irradiation (TBI) with bone marrow transplantation had also been administered. At 9 years, she underwent follow up CT for the evaluation of renovascular hypertension. A residual solid mass remained around the abdominal aorta. Note atrophic change and surface irregularity of right kidney. Contrast-enhanced CT demonstrated inhomogeneous enhancement of renal cortex. Axial (a, b and c) and reconstructed MPR (d), and 3-DCT (e) show marked narrowing of root of right renal artery.





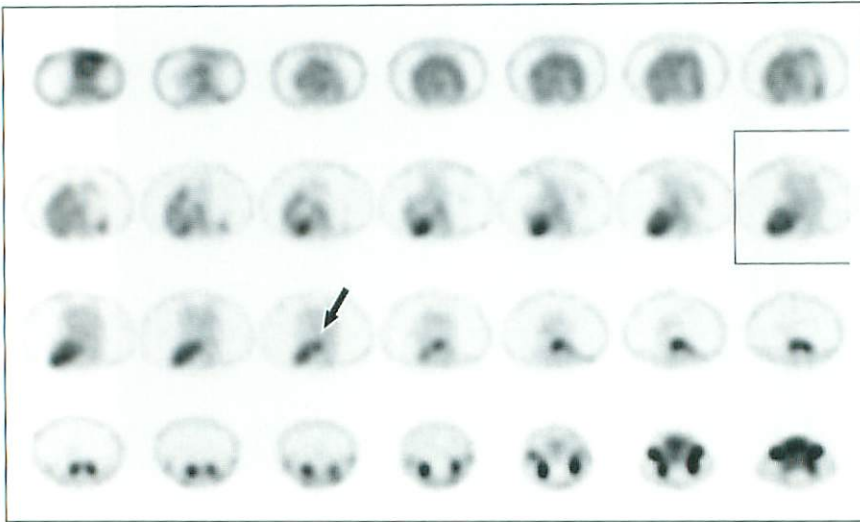
**Fig.2** Interventional procedure for renal artery stenosis : balloon percutaneous transarterial angioplasty (PTA) ; same patient as Fig.1

Aortography shows severe stenosis of both dorsal and ventral branches of right renal artery (a). Micro-guide wires were placed in both dorsal and ventral branches for prevention of secondary spasm (b). Balloon PTA was performed as follows (size of balloon catheter ; 2mm diameter, 20mm long. Dilatations performed twice, 60 seconds each). After balloon PTA, blood pressure gradually decreased and stabilized at approximately 120/60mmHg for five years.

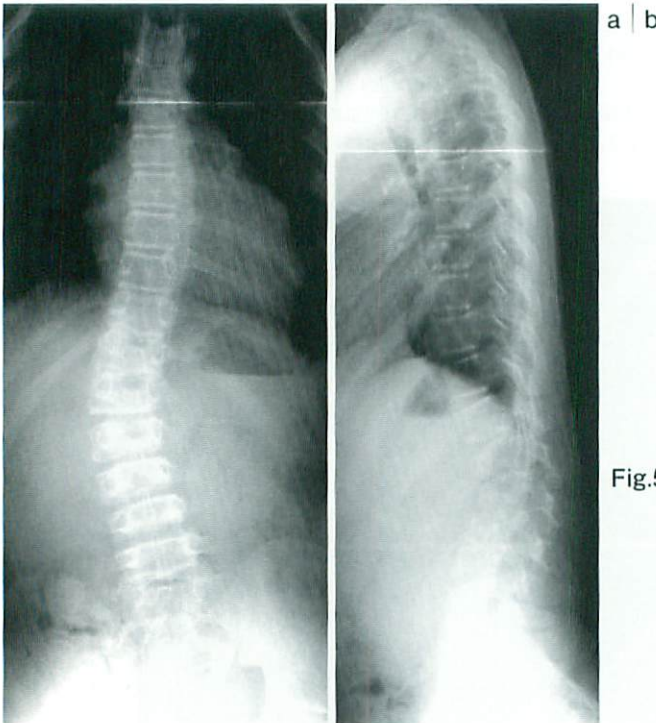


**Fig.3** Massive chylous ascites in 4-year-old girl

Note the massive chylous ascites as a complication of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of neuroblastoma. There was two layered intraperitoneal fluid, separated by fluid -fluid level (arrow in a, b) . Ventral lower density part represents usual ascites, and dorsal dense, massive fluid represents chylous ascites).



**Fig.4**  
<sup>99m</sup>Tc-labeled human serum albumin (HSA) lymphatic scintigraphy. Two hours delayed SPECT images after subcutaneous injection of 185MBq of <sup>99m</sup>Tc-labeled human serum albumin (HSA) show leakage of radiotracer at the level of right renal hilum (arrow).



**Fig.5** Lumbar spine deformity due to radiation therapy in 15 year-old girl who had undergone intraoperative radiation therapy for left adrenal neuroblastoma at her 2 years. AP view of whole spine shows scoliosis and deformity of Th12 and L2 vertebral bodies. Lateral view showed kyphotic change of thoracolumbar spine.

照射された10Gy以下の照射骨の成長には影響がないと考えられてきた。しかし近年照射線量が10~20Gyであっても成長障害を起こしうることがわかってきた<sup>4)</sup>。FletcherらによるTBIに伴う骨の変化の複数症例の報告<sup>5)</sup>では、12~14Gyでも骨の変形・成長障害が起こると報告され、照射の年齢が若いほど有所見率が高かった。

筆者の施設においても神経芽腫のBMT前のTBIに起因する骨変形例を経験した。症例報告は本誌に掲載されており参照されたい<sup>6)</sup>。この症例を経験したことを機会に、国立小児病院時代から国立成育医療センターに変わった現在までにTBIを行った症例および他院からのコンサルト2例を含めた、後方視的検討が可能であった11例のTBI後の骨変



化を検討した<sup>7)</sup>。TBI後の変化の単純撮影上認められた所見として、最も高頻度に認められたのが骨端の二次骨化中心の変形と骨幹端のfraying (n=8)、骨幹端の長軸方向の線条硬化像 (n=8)である。続いて骨幹端の不規則な骨硬化像 (n=6)、外骨腫 (n=4)、大腿骨頭すべり症 (n=2)、X脚変形 (n=2)であった。また扁平椎が2例に見られた (Fig.6)。

また11例中9症例で下肢痛、歩行障害、X脚 (Fig.6c)などの臨床症状があった。前述のFletcherらの報告ではTBI後の骨変化のあった症例の臨床症状について報告していない。

これらの所見が一つの症例に同時にあるいは左右対称性に描出された場合、骨系統疾患様に見えるため診断のピットフォールとなる<sup>7)</sup>。神経芽腫に限らず、白血病の治療後でBMT前にTBIが行われている症例で下肢痛などの症状があり、単純

X線撮影を行った場合には、上記のような変化を来しうることを念頭におく必要がある。

自験例のうち大腿骨頭すべり症の2例は整形外科的に手術的治療がなされ、また進行性のX脚の1例も整形外科的な治療が施行されている。このようにTBI後の骨変形は単なるX線所見のみの異常ではなく、ときに症状を有し、整形外科的治療の対象になりうる。

### 化学療法に伴う合併症

Table 2に小児悪性疾患の化学療法・放射線治療に伴う主な合併症を列記した<sup>8)</sup>。この表は純粋な化学療法のみでの合併症と、併用された放射線療法が関与している場合もあり、両者を記載している。化学療法に伴う合併症は全身多岐にわたり認められ、このうち画像診断が寄与し、可及的な診断が必要とされるものは中枢神経系の合併症、消



Fig.6 Examples of post-TBI skeletal changes after radiation therapy : osteochondroma of the distal femur (a, b arrows), longitudinal metaphyseal striations (c), irregular metaphyseal sclerosis (c, arrow), slipped capital femoral epiphyses (d), platyspondyly with irregular end plates (e).

Table 2 Complication of cancer therapy by affecting organ

心 臓	RT/Chemo	心筋症, 心不全
	RT	心膜炎, 弁膜症, 動脈硬化, 心筋梗塞
	Chemo	心臓発育不全
中枢神経	RT/Chemo	白質脳症
	RT	脳虚血, 壊死
末梢神経	RT/Chemo	ミエロパチー, 感覚異常
	Chemo	難聴, 末梢神経症
内 分 泌	RT/Chemo	成長障害, 下垂体機能低下
性 腺	RT/Chemo	無精子症(治療中), 二次性徴欠如, 思春期遅発, 不妊
甲 状 腺	RT	甲状腺機能低下/亢進, 甲状腺がん
消 化 器	RT/Chemo	腸閉塞, 肝機能異常, 肝不全
	RT	慢性腸炎, 吸収不良症候群
	Chemo	膣炎, Typhilitis
骨 軟 部	RT/Chemo	骨粗しょう症, 病的骨折
	RT	下肢長差, 成長障害, 側弯
呼 吸 器	RT/Chemo	肺機能異常
	RT	放射線肺臓炎
泌 尿 器	RT/Chemo	腎機能異常/腎不全, くる病, 出血性膀胱炎, 膀胱線維症

Chemo = 化学療法, RT = 放射線治療

文献8)より改変, 引用

化管の腸閉塞, 膣炎, 腸炎などである。

化学療法中の中枢神経系の合併症として白質脳症があり, その中でも Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : (以下PRES)がよく知られている。PRESはCyclosporineなどのGVH予防療法に合併し, 薬物投与開始1ヵ月頃に好発する。臨床症状は視野障害, 小脳失調, 混乱, てんかんなどである<sup>9)</sup>。PRESはCyclosporine以外の薬剤(タクロリムス等)でも起こる。MRI所見は後頭葉を中心に, 前頭葉, 側頭葉, 基底核などにT2強調像やFLAIR強調像で楔形の高信号域を呈する(Fig.7)。疾患名称は白質脳症であるが, MRI上は白質とともに灰白質にも異常信号が出現する。薬物の中止で血中の薬物濃度が是正されると症状および画像所見が消失する可逆性の変化である<sup>9)</sup>。

白質脳症以外では小児がん治療中の患児の頭部MRIでは低栄養やステロイド治療, 放射線治療, 抗がん剤の髄注の影響で脳萎縮を認める。

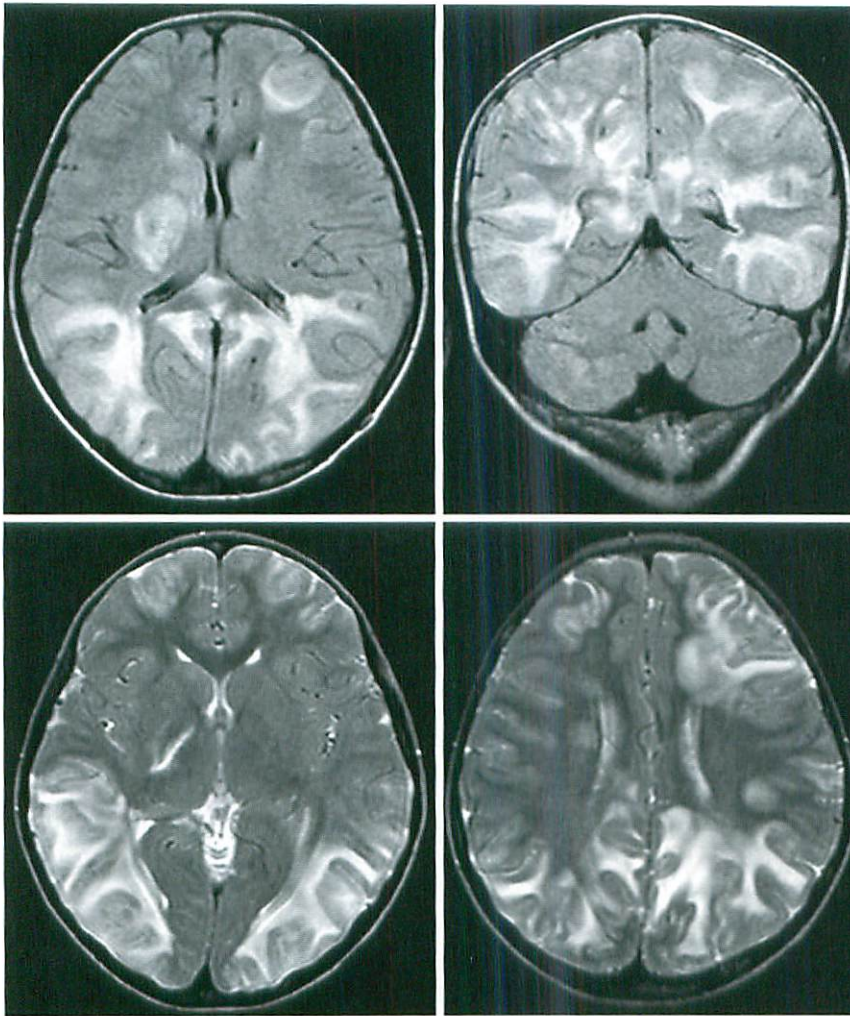
また化学療法中には肺に様々な合併症を来す。肺の感染症にはアスペルギルス等の真菌感染, クレブシエラ等の細菌感染と, サイトメガロ, RSウイルス, カリニなどによる感染性の間質性肺炎がある。そのほかの肺合併症として非感染性の間質性

肺炎, 肺感染症以外の多岐の原因にわたる肺浮腫, 血小板減少に伴う肺出血, BOOP (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia)などがある<sup>9)</sup>。

肺感染症のなかでは好中球減少に伴うアスペルギルスやカンジダなどの真菌感染症が多いとされている。真菌症の胸部CT所見として, 肺野の結節と周囲のすりガラス状のHalo形成が特徴的である。病理学的には結節部分は炎症の肺胞浸潤所見であり, その周囲のHaloは真菌の血管浸潤, 血栓化のための出血性梗塞と考えられている。好中球が増加する治癒期に空洞化が出現するといわれている(Fig.8, 9)。確定診断のためにはBAL (bronchoalveolar lavage), または肺生検が必要である<sup>9)</sup>。

BMTを行った患児の場合には慢性期の問題点としてGVHD (graft-versus-host disease) がある。慢性GVHDは骨髄移植後6ヵ月以上経過し, 慢性の閉塞性変化BO (bronchiolitis obliterans) による咳, 進行性の呼吸苦などを臨床的には呈する。thin sliceのhigh resolution肺野条件CTではair trappingが特徴的で, 特に呼気CT撮影を併用するとモザイク状の含気が認められる。進行例では気管支拡張所見を認める<sup>9)</sup>。

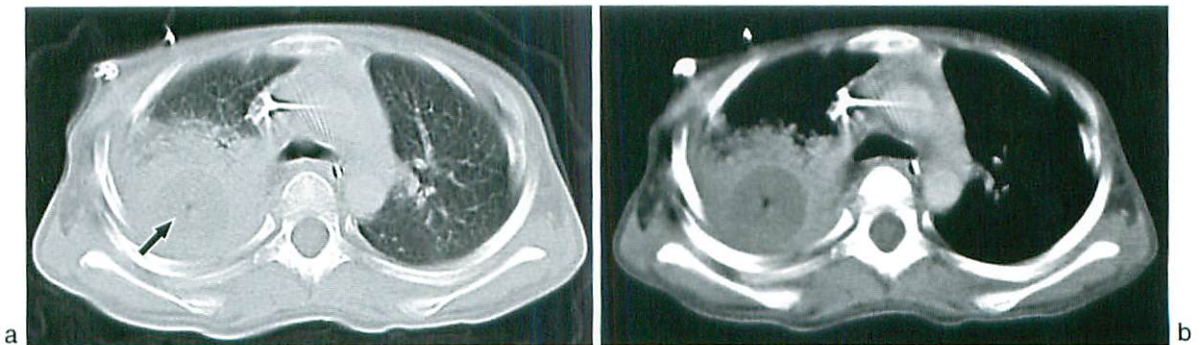




a	b
c	d

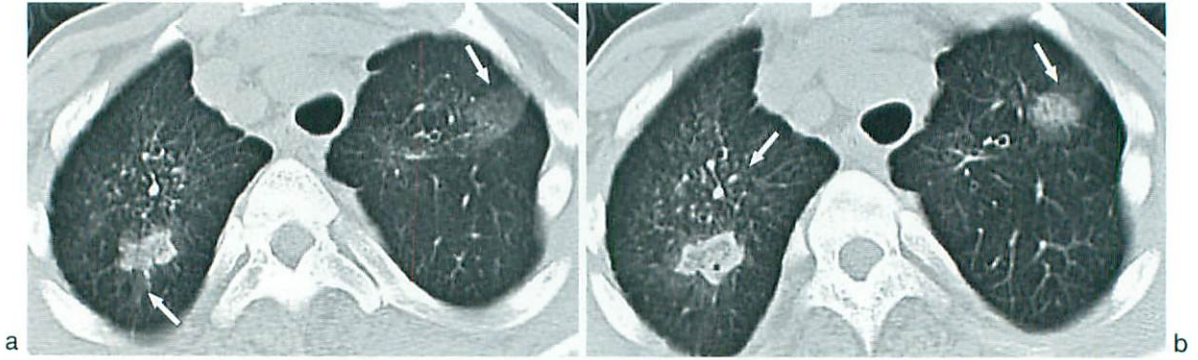
**Fig.7**

Ten year-old girl underwent cranial MRI for the evaluations of convulsions. She had a history of recurrence of neuroblastoma. Systemic convulsion had occurred 26 days after her second time bone marrow transplant. FLAIR (a, b) and T2 weighted images (c, d) demonstrated an abnormal high signal area, mainly located in the white matter of both occipital lobes. Cyclosporine had been administered for the prevention of graft-versus-host disease (GVHD). This finding has thought to be leucoencephalopathy due to cyclosporine neurotoxicity. The diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) was made by the posterior distribution of the abnormal signal.



**Fig.8** Fungal abscess in 4 year-old girl who had been treated by chemotherapy after resection of neuroblastoma. She had had fever and underwent chest CT for evaluation of pneumonia. CT images showed air space consolidation with parenchymal nodule at upper lobe of right lung, with a central region of cavitation (arrow) that represented abscess formation. Laboratory data revealed increased beta-D glucan as a result of aspergillus infection.





**Fig.9 Example of halo formation**  
Air space opacifications and parenchymal nodules with halos of ground-glass attenuation (arrow) are a common CT appearance of fungal infection. (This case is not a neuroblastoma patient but a good example of ground-glass opacity ; 24-year-old male with renal failure and congenital heart disease)

### まとめ

神経芽腫の3つの治療方法である外科治療、放射線治療、化学療法の合併症、特に外科手術後の合併症に比較的特長的な腎動脈狭窄、放射線治療はTBIの合併症、化学療法はPRES、肺真菌症に付き症例を提示し解説した。明日からの日常診療の参考になれば幸いである。

### ●文献

- 1) Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al : Late complications after surgery in patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 2037-2040.
- 2) Day DL, Johnson RT, Odrezin GT, et al : Renal atrophy or infarction in children with neuroblastoma. *Radiology* 1991 ; 180 : 493-495.
- 3) Tokiwa K, Fumio S, Ono S, et al : Results of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of abdominal neuroblastoma. *Arch Surg* 2003 ; 138 : 711-715.
- 4) Donaldson SS : Effects of irradiation on skeletal growth and development. *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer*, Ed by Green DM. New York, Wiley-Liss, 1992, p63-70.
- 5) Fletcher BD, Crom DB, Krance RA, et al : Radiation-induced bone abnormalities after bone marrow transplantation for childhood leukemia. *Radiology* 1994 ; 191 : 231-235.
- 6) 岡本礼子, 宮崎 治, 西村 玄, 他 : 全身照射に起因する多発骨異形成が疑われた1例. *日小放誌* 2009 ; 25 : 66-70.
- 7) Miyazaki O, Nishimura G, Okamoto R, et al : Induction of systemic bone changes by preconditioning total body irradiation for bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol* 2009 ; 39 : 23-29.
- 8) Parisi MT, Fahmy JL, Kaminsky CK, et al : Complications of cancer therapy in children : A radiologist's guide. *Radiographics* 1999 ; 19 : 283-297.
- 9) Levine DS, Navarro OM, Chaudry G, et al : Imaging the complications of bone marrow transplantation in children. *Radiographics* 2007 ; 27 : 307-324.