

症 例 報 告

進行神経芽細胞腫に対し ^{123}I -MIBG ラジオナビゲーション手術を施行した症例

平澤雅敏, 宮本和俊
旭川医科大学 外科学講座 小児外科

A case of ^{123}I -MIBG radio-guided navigation surgery for progressive neuroblastoma

Masatoshi Hirasawa, Kazutoshi Miyamoto

Department of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Asahikawa Medical College

Abstract For surgical resection of progressive neuroblastoma (NB), it is difficult to distinguish viable tumor from scar tissue after multidisciplinary therapy.

A 4 year old girl with stage 4 NB underwent subtotal resection of a huge retroperitoneal primary tumor, followed by 3 courses of chemotherapy. On inspection after surgery, a viable tumor remained visible on CT and ^{123}I -MIBG. A routine scintigram dose of ^{123}I -MIBG was injected 24 hours prior to the operation. A scintigram was obtained 23 hours later. The residual tumor was not visible at the operative site, but it was detectable using a gamma probe (Tyco GPS navigator). ^{123}I -MIBG navigation is an effective tool to determine the surgical area for a complete resection.

After 2 additional courses of chemotherapy, the recurrent tumor was detected by CT and ^{123}I -MIBG. Additional radiation and chemotherapy were performed, but the additional therapy was not effective. We therefore performed a 2nd ^{123}I -MIBG navigation surgery. After the 2nd surgery, the recurrent tumor was too small to be seen with a gamma probe and we could not perform a complete resection.

^{123}I -MIBG navigation is an effective tool for surgical resection, but it may be difficult to find small tumors or recurrent tumors after multidisciplinary therapy.

Keywords Neuroblastoma, Radio-guided navigation surgery, ^{123}I -MIBG

はじめに

神経芽細胞腫の集学的治療における外科的切除の役割は、不要な侵襲を避けて病巣部のみを的確

に切除することである。しかし進行症例では、化学療法や放射線療法後の切除範囲の決定は肉眼的に変性した部分の判別が難しく、また転移リンパ節を判別できないため、リンパ節転移郭清の切除

原稿受付日：2009年12月7日，最終受付日：2010年1月25日

別刷請求先：〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

旭川医科大学 外科学講座 小児外科 平澤雅敏

範囲の決定に苦慮することが多い。

今回我々は巨大な神経芽細胞腫の摘出術後、約2年の治療経過の間に¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG)を用いたラジオナビゲーション手術を2度施行することにより残存腫瘍の大部分を摘出する事ができた症例を経験したので、その適応と限界について考察を加え報告する。

症 例

患者：4歳女児

主訴：発熱，下肢痛

家族歴・既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：発熱，下肢痛が初発症状で、その後に貧血が進行してきたため、2か月後に精査目的で前医入院となった。精査の結果、腹腔動脈，上腸間膜動脈，左右腎動静脈を巻き込んだ巨大な後腹膜腫瘍が発見された。

入院時現症：91 cm，13.05 kg，体表面積0.563 m²

検査所見：血液検査所見はTable 1に示す。

画像所見：^{99m}Tc-HMDP骨シンチグラム，および¹²³I-MIBGシンチグラムにて多発骨転移が疑われ，CTで横隔膜面から腹部大動脈分岐部にかけて内部に石灰化を伴う巨大な腫瘍を認めた。原発巣は肝門部，傍大動脈，両側腎門部の転移性リンパ節と一塊になっており，主病巣のサイズは左右径6.8 cm×前後径6.1 cm，上下径18 cmであり，腫瘍内を腹腔動脈，上腸間膜動脈，両側腎動脈，左腎静脈が貫通し，¹²³I-MIBGシンチグラム，CTにて原発巣以外の転移巣として右眼窩内転移，および左鎖骨下リンパ節転移を認めた。術前診断は

neuroblastoma stage 4であった(Fig.1)。

入院後経過：画像診断より一期的切除は不可能と判断し開腹腫瘍生検を施行した。摘出標本の病理診断では，腫瘍はN/C比の高い小円形細胞腫瘍で一部に神経線維様の線維成分やロゼット様配列が認められた。間質のシュワン様細胞の形成に乏しく，比較的神経節細胞方向に分化した，神経線維を有する腫瘍細胞の増殖像が主体を占め，mitosis-karyorrhexis index (MKI)は場所によって高い場所も認められたが，平均すると70前後であり，INPC分類でneuroblastoma, differentiating, MKI=70(軽度)，Shimada分類でfavorable histology。予後因子はMYCN増幅なし，染色体異常は認めず，1.5歳以上であるがMKI軽度で予後良好群であった。

腫瘍生検後に98newA1プロトコール(CPM 1200 mg/m² day1, VCR 1.5 mg/m² day1, THP-ADR 40 mg/m² day3, CDDP 18 mg/m² day1-5)に従い化学療法を開始し，腫瘍の縮小を認めたが，2クール後と3クール後の画像を比較して腫瘍の縮小を認めなくなったため，3クール終了後に腫瘍摘出術を施行した。

腫瘍摘出には約11時間を要し術後にリンパ漏を発症した。術中所見ではほぼ全摘できたと判断していたが，術後精査の¹²³I-MIBGシンチグラムにて約4 cm大の残存腫瘍が指摘され，術後化学療法(98newA1)2クール追加施行したが腫瘍は縮小せず，治療後の¹²³I-MIBGシンチグラムにても描出に変化が無いため1回目のラジオナビゲーション手術を施行した(Fig.2)。

¹²³I-MIBGの投与は入室の24時間前に通常診断

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6460 / μ l	TP	7.0 g/dl	IgG	1413 mg/dl
RBC	326×10^4 / μ l	Alb	3.8 g/dl	IgA	218.7 mg/dl
Hb	8.1 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	IgM	171.9 mg/dl
Ht	25.1 %	D-Bil	0.1 mg/dl	IgE	2 IU/dl
PLT	38.3×10^4 / μ l	CHE	292 IU/L	CRP	3.14 mg/dl
		AST	36 IU/L		
PT	14.1 sec	ALT	8 IU/L	AFP	2 ng/ml
APTT	41.6 sec	LDH	621 IU/L	CEA	0.7 ng/ml
FIB	535 mg/dl	ALP	463 IU/L	HCG	0.1 ng/ml
D-dimer	5.69 μ g/dl	CK	53 IU/L	sIL-2R	848 U/ml
AT-III	100 %	BUN	9.0 mg/dl	NSE	380 ng/ml
		Cre	0.21 mg/dl	VMA/Cre	601.4 μ g/mg Cre
Feritin	274 ng/ml	UA	5.4 mg/dl	HVA/Cre	207.1 μ g/mg Cre

量74MBq投与し、投与4時間後にガンマカメラで腫瘍への集積を確認し手術施行した。

開腹後に画像で腫瘍を認める周囲を検索しても肉眼や触診では腫瘍の局在がはっきりせず、携帯型ガンマプローブ(Tyco社製Navigator GPSシステム)を用いて初めて癒痕に埋もれた病変部が確認できた。反応部位を検索すると、腹腔内は80~100カウントであり、病変部は150~170カウント

で、バックグラウンド30~40カウント前後(手背)であり病変部で周囲の約2倍のカウントを認めた。摘出後の腫瘍は90~100カウントであり、病変摘出部は70~80カウントに低下し、周囲との差が無くなることを確認し手術を終了した(Fig.3)。

また、手術時に手術スタッフの被ばく予防にはプロテクターを使用し、術後に使用した手術器械及び病理検体は院内RI取り扱い規定に従い半日

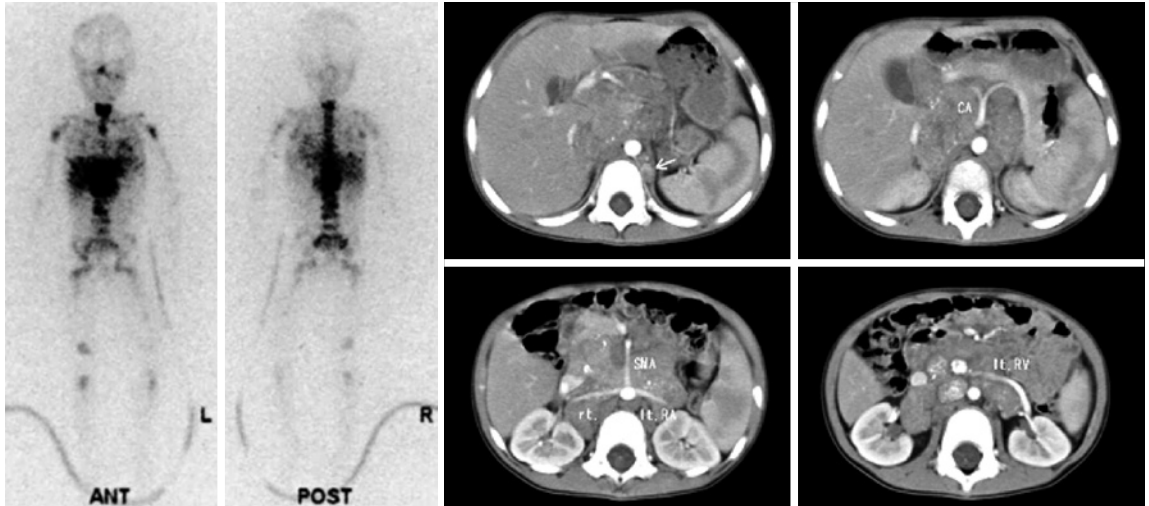


Fig.1 a, b: ^{123}I -MIBG scintigram shows multiple metastasis.
c-f: Enhanced CT. Many vessels (celiac artery, SMA, both renal arteries, lt renal vein) pass through the huge retroperitoneal primary tumor.

a	b	c	d
		e	f

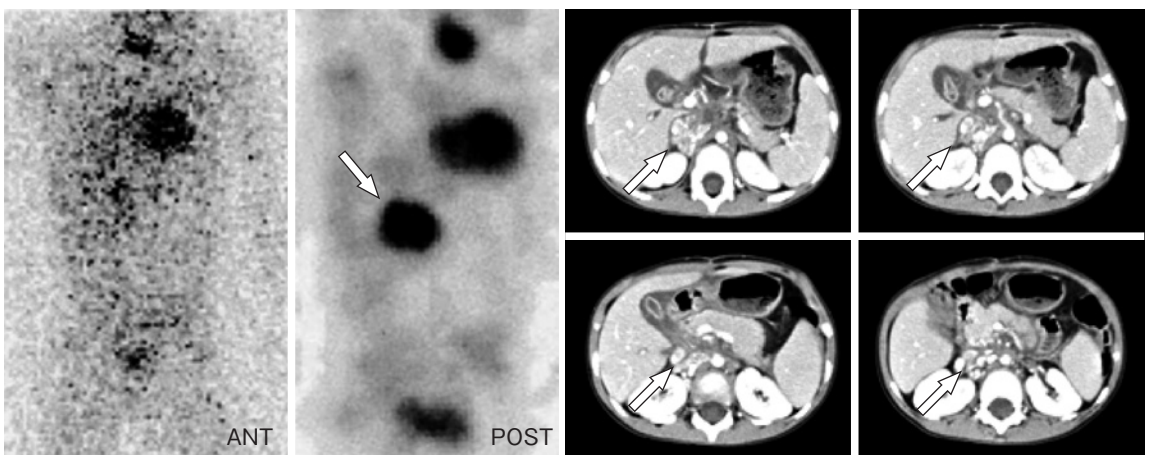


Fig.2 a, b: ^{123}I -MIBG scintigram after operation. The image show the residual tumor (arrow).
c-f: Enhanced CT after operation. The residual tumor is seen under the inferior vena cava (arrow).

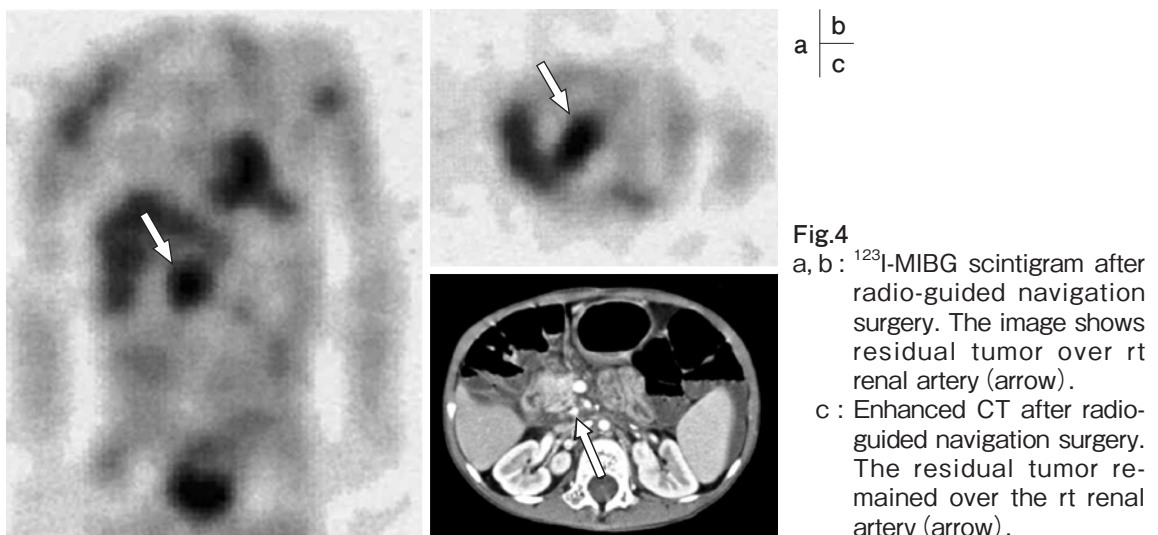
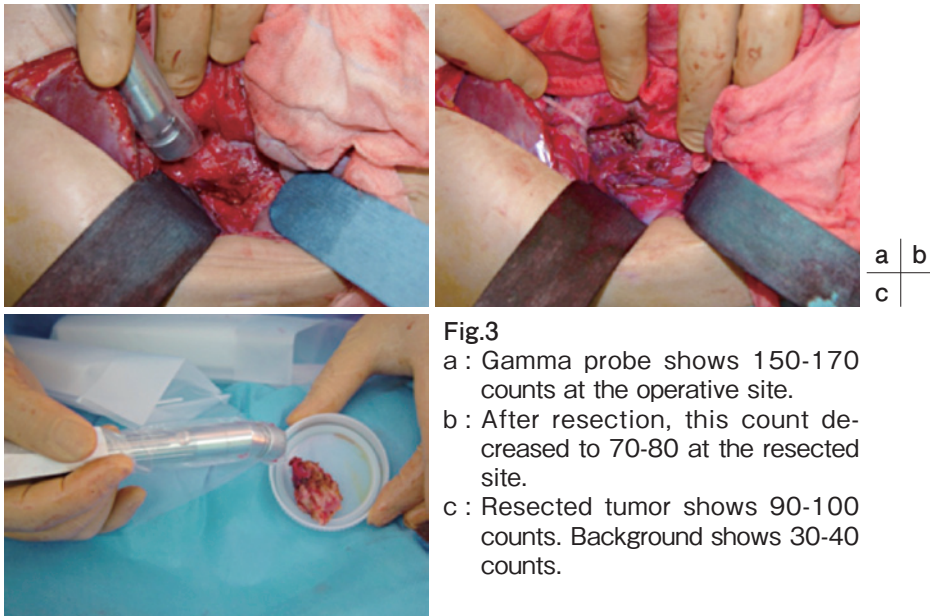
a	b	c	d
		e	f

間放置し、ガンマプローブで周辺環境との差が無くなってから処理しスタッフの被ばくを予防した。

1回目のナビゲーション手術後の画像診断で ^{123}I -MIBGの取り込みは消失し、腫瘍は全摘できた判断したが、術後化学療法(98newA1)2クール後の画像診断で、右腎静脈近傍に石灰化を伴う軟部組織が薄く広がり(長径約2cm)、 ^{123}I -MIBG画像で同部位に取り込みを認め、腫瘍の再発と判断し、腹部照射30Gy/15fに加え、追加化学療法(VCR

1.5mg/m² day1, CPM 300mg/m² day8)施行し、High MEC前処置後に自家末梢血造血幹細胞移植を施行した。しかし追加治療後も再発部位の ^{123}I -MIBGの取り込みに変化がないため、2回目のラジオナビゲーション手術を施行した(Fig.4)。

2回目手術では病変部が小さいため、手術室入室の24時間前に ^{123}I -MIBGを111MBq投与し、投与4時間後と23時間後の2回ガンマカメラで腫瘍への集積を確認し、SPECT/CTを撮影し病変部



を絞り込み手術施行した。手術は化学療法や放射線照射の影響で、高度の癒着と癒痕を認め、易出血性であり、 ^{123}I -MIBGナビゲーションを用いても術創内は全体的に40～60カウントで、前回手術時よりカウント数が少なく、再発腫瘍はバックグラウンドと判別できずSPECT/CT上で病変部を認める部位の癒痕部を切除し終了した。

術後1か月目の ^{123}I -MIBGで右腎静脈近傍の腫瘍の残存を認め、ナビゲーションを用いても腫瘍は切除できておらず、更に化学療法で消失していた左鎖骨下リンパ節転移の再発と、骨盤内に多発リンパ節転移が出現していた。このため傍大動脈、右骨盤、左鎖骨下に追加照射施行し、全身照射後に(TBI+TERA+VP-16)で前処置しHLA full matchの他家臍帯血造血幹細胞移植を施行したが、移植後も病巣の改善無くサイトメガロウイルスによる間質性肺炎、multiple organ failure (MOF)を併発し、治療開始より1年9か月で永眠された。

考 察

成人領域において開発された核種を用いたナビゲーション手術は術中の病変部位置や転移リンパ節の確定に有用な手技となっている¹⁰⁾。小児領域においても2002年に堀田らが神経芽細胞腫に対し ^{123}I -MIBGを用いたナビゲーション手術⁹⁾を発表してから数例^{1～9)}の報告がなされており、切除範囲やリンパ節廓清の範囲決定に有用との報告がなされている。

核種の選択では ^{131}I を選択している例⁵⁾もあるが、今回は半減期、エネルギー量から通常神経芽細胞腫の診断に用いている ^{123}I -MIBGを選択した。投与時期は ^{123}I の半減期が13時間であることから、文献上は18～48時間の報告^{1～5,7～9)}があるが、最も報告例が多い手術開始時刻の24時間前に投与とした。投与量は患者の被ばくも考慮し通常診断量74MBq～111MBqとした。

被ばくに対しては、患者の被ばくは核種の投与量74MBq～111MBqは通常診断量前後の投与であるため、通常検査と同一とみなせる。術者の被ばくはプロテクターを装着して被ばく線量の一層の低減に努めた。常盤らの報告によると74MBq投与した患者の術野より1mの距離で6時間曝露された場合においても術者の被ばくは日本の年間

自然被ばく線量2.4mSv以下にとどまる⁷⁾とされており、電離放射線障害防止規則による放射線業務従事者の被ばく限度の年間50mSvと比較し、術者の被ばく量も許容範囲と考えられた。

1回目の手術ではガンマプローブで病変部の診断が可能であったが、2回目の手術では、病変部が扁平で小さな領域のため、バックグラウンドとの差が無く病変部の診断は不能であった。堀田らは化学療法後の根治手術の際に径5mm大のリンパ節転移も同定可能であった⁹⁾と述べているが、病変部の化学療法および放射線療法による修飾でガンマカメラでは検出できるが、術野からのガンマプローブでは病変部の検出が出来なかったと考えられる。また、2回目の手術時にはRI投与量を74MBqから111MBqに増量したが、 ^{123}I -MIBGが取り込まれる病変部が小さく、取り込まれなかった ^{123}I -MIBGが腎臓から排泄されてしまい、結果的に取り込まれた核種の総量が少なくなり、使用したガンマプローブの感度によりバックグラウンドとの差が捕らえにくくなった可能性が考えられた。また病変部が小さい場合にはHishikiらの報告のように14.8MBq/kgの投与を行うことにより病変部の取り込み量を増やす方法も考えられる¹⁾。これらの経験から ^{123}I -MIBGによる病変部の検出は病変が大きい初回摘出時では病変部や転移リンパ節の描出に有効であるが、再発等で病変部が小さい場合や化学療法を繰り返した症例では同定が困難な事が示唆された。手術当時は従来の低解像度のSPECT/CTしかなく病変部の同定は解像度が低く困難であったが、近年登場した64列のMultislice CTを併用した高分解能のSPECT/CTによるFusion画像等を用いれば、今回のような小さい病変においても病変部の正確な描出が可能となることも考えられ、新しいナビゲーションの手段の一つとなると考えられる。

結 語

進行神経芽細胞腫の摘出術後に残存腫瘍・再発腫瘍が認められた症例に対し、 ^{123}I -MIBGを用いたラジオナビゲーション手術を施行することにより腫瘍のviabilityの判定が可能となり、最低限度の侵襲で残存腫瘍の大部分を摘出できた。しかし、病変部が小さく治療を繰り返した症例では、ラジ

オナビゲーションを用いても病変部の同定が困難で、その限界も明らかとなった。

なお本報告の趣旨は2009年の第45回の日本小児放射線学会学術集会で発表した。

●文献

- 1) Hishiki T, Saito T, Terui K, et al : ^{123}I -MIBG-navigated surgery in neuroblastoma. 日小外会誌 2009 ; 45 : 455.
- 2) 下島直樹, 堀田 亮, 松藤 凡, 他 : RI navigation による小児固形腫瘍に対するリンパ節郭清. 小児がん 2007 ; 44 : 239.
- 3) 平澤雅敏, 宮本和俊, 笹嶋唯博, 他 : 神経芽細胞腫に対してラジオナビゲーション手術を施行した1例. 日小外会誌 2007 ; 43 : 704.
- 4) 堀田 亮, 松藤 凡, 横山穰太郎, 他 : 神経芽腫に対する ^{123}I -MIBGを用いたnavigation surgeryの有用性と問題点. 日小外会誌 2007 ; 43 : 323.
- 5) 奥山直樹, 窪田正幸, 八木 実, 他 : 進行神経芽細胞腫におけるナビゲーション手術の試み. 日小児血液会誌 2005 ; 19 : 332.
- 6) Shimotake T, Tsuda T, Aoi S, et al : Iodine 123 metaiodobenzylguanidine radio-guided navigation surgery for recurrent medullary thyroid carcinoma in a girl with multiple endocrine neoplasia type 2B. J Pediatr Surg 2005 ; 40 : 1643-1646.
- 7) 常盤和明, 深田良一, 後藤幸子, 他 : 小児固形腫瘍のTranslational Research : 新しい診断法 神経芽細胞腫に対する navigation surgery の検討. 小児がん 2004 ; 41 : 539.
- 8) 堀田 亮, 松藤 凡, 横山穰太郎, 他 : 神経芽腫に対する ^{123}I -MIBGを用いたnavigation surgeryの有用性と問題点. 小児がん 2002 ; 39 : 445.
- 9) 堀田 亮, 松藤 凡, 横山穰太郎, 他 : 神経芽腫に対する ^{123}I -MIBGを用いたnavigation surgeryの有用性と問題点. 日小外会誌 2002 ; 38 : 418.
- 10) 北川 亘, 清水一雄, 赤須東樹, 他 : 副甲状腺機能亢進症に対するラジオナビゲーション手術. 手術 2002 ; 56 : 1487-1492.