

## 《症例報告》

# 骨シンチグラフィが診断の契機となった 両側副腎神経芽細胞腫の1例

菅 一能\*      清水 建策\*      西垣内一哉\*      久米 典彦\*  
河村 武彦\*      松永 尚文\*

**要旨** 生後7か月女児の左副腎の神経芽細胞腫摘出術後に施行された骨シンチグラフィで右副腎へ骨外集積が認められ、術前CTの見直しおよび術後経過から両側副腎発生の神経芽細胞腫であることが判明した1例を報告した。右副腎腫瘍は $^{123}\text{I}$ -MIBGでも陽性描画されたが、集積程度は片側副腎の神経芽細胞腫を摘出された他7症例の正常側副腎の集積に比し必ずしも高くなかった。術前CTでは右副腎の腫大は軽度で有意な腫大と判定されなかった。その後CTで右副腎はさらに増大した。神経芽細胞腫は骨シンチグラフィで骨外集積の認められる頻度が多い腫瘍であり、両側副腎発生の神経芽細胞腫の早期診断に骨シンチグラフィが有用な場合があることが示唆された。

(核医学 33: 1337-1342, 1996)

## I. はじめに

神経芽細胞腫は小児悪性腫瘍の約10%を占め、腹部固形腫瘍の中では最も頻度が高いとされる。近年、マスキングが行われ正確な診断の重要性が増してきた。発生部位は副腎髄質に約60%、残り20%は上腹部の交感神経節や骨盤腔内より生ずる。このうち副腎発生例では両側副腎に発生するものが7-10%にあるとされる<sup>1)</sup>。本腫瘍は骨シンチグラフィで骨外集積の認められる頻度が70-74%程度と比較的高い<sup>2,3)</sup>。今回、副腎の神経芽細胞腫摘出後の骨シンチグラフィで他側副腎部へ骨外集積が認められ、術前CTの見直しおよび術後経過から両側副腎発生の神経芽細胞腫であることが判明した1症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症例は生後7か月の女児である。生後6か月の神経芽細胞腫のマスキングで尿中カテコールアミン代謝産物のvanil-mandelic acid (VMA)の異常高値を指摘され当院を受診した。腹部触診で左上腹部に弾性硬の可動性のない腫瘍が触知された。腹部超音波検査では右副腎の腫大は指摘されなかったが、左副腎に39×49 mm大の充実性腫瘍が認められ、精査および加療のため入院となった。尿中VMAは82 μg/mg Cr (正常: 25 μg/mg Cr以下)に上昇し、腫瘍マーカーのneuron specific enolase (NSE)も21 ng/ml (正常10 ng/ml以下)に上昇していた。入院直後に腹部CTが東芝社製TCT-900Sにてスライス厚10 mmで10 mm間隔にて行われた。単純CTでは左副腎の腫瘍中心部に径3 mm大の結節性の石灰化巣を伴う40×50 mm大の腫瘍が認められ、造影CTでは腫瘍内部は不均等に造影された (Fig. 1)。しかし右副腎の腫大は軽度であったため見逃されていた。骨髄穿刺で少数の異型細胞のclusterの存在が疑わ

\* 山口大学医学部放射線医学講座

受付: 8年7月29日

最終稿受付: 8年9月25日

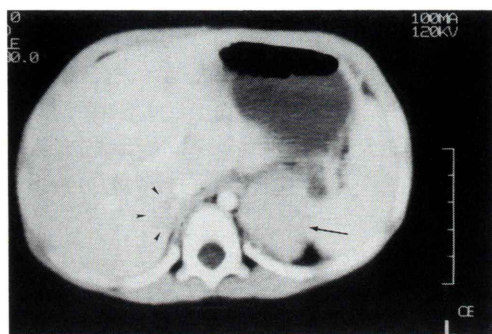
別刷請求先: 山口県宇部市小串1144 (☎755)

山口大学医学部放射線医学講座

菅 一 能

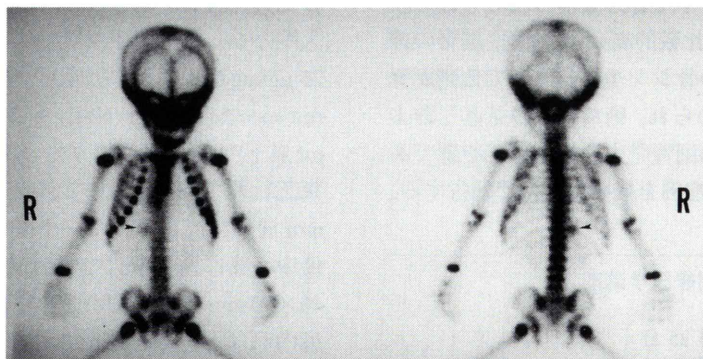
れたが、入院 15 日目に手術が行われ、大きさ 60 × 50 mm、重量約 40 g の左副腎腫瘍が摘出され病理的に神経芽細胞腫と診断された。術直後には尿中 VMA は 18  $\mu\text{g}/\text{mg}$  Cr に低下した。

手術後 20 日目に骨転移巣の検索のため  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -骨シンチグラフィでは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP 185 MBq (5 mCi) を静注 3 時間後に低エネルギー平行多孔型コリメータを装着した平行 2 検出器型ガンマカメラ (Toshiba GCA-901/W2) により全身像が撮像された。撮像条件はエネルギーピークが 140 keV  $\pm$  20%、スピードは 4 分/m である。骨シンチグラ



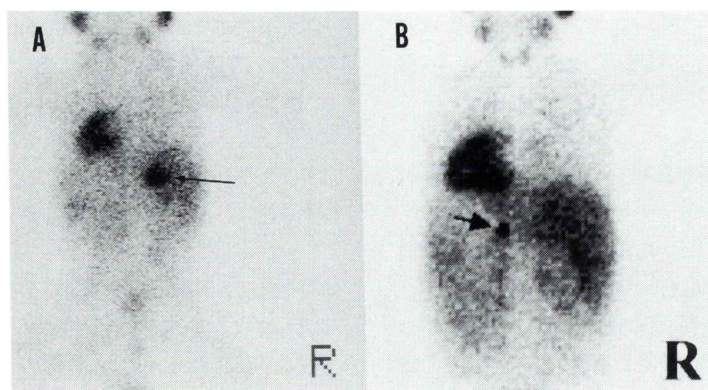
**Fig. 1** Preoperative abdominal enhanced CT scan. A large mass of the left adrenal neuroblastoma is seen (arrow). Simultaneously, a low attenuation area sized of 10 × 12 mm in diameter is seen in the dorsal portion of the inferior vena cava (arrow-head), indicating a swelling of the right adrenal gland. However, at that time of CT examination, this abnormality was overlooked.

フィでは骨への異常集積は認められなかったが、右腎影直上の副腎部に骨外集積が認められた (Fig. 2)。引き続き 5 日後に  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) シンチグラフィが施行された。 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィの方法は検査 3 日前より検査終了前までヨード剤にて甲状腺をブロックし、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 111 MBq 静注 6 時間、24 時間および 48 時間後に骨シンチグラフィに使用したガンマカメラで全身および腹部のスポット像が撮像された。撮像条件はエネルギーピーク 159 keV  $\pm$  20%、スピードは 4–8 分/m、スポット像は 5–8 分間で撮像された。いずれの時間に撮像した  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィでも骨外集積を呈した右副腎に相当して集積が認められた (Fig. 3)。集積サイズがこれまでに当院で同様に  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィが施行された他の神経芽細胞腫摘出例 7 症例の正常側副腎への集積 (合計 8 例中 7 例で正常側副腎が陽性描画された) の大きさに比較してやや大きく異常集積と判断された。静注 24 時間後に撮像した  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィ上で、関心領域を右副腎集積部位と肝および軟部組織 (上腕) にそれぞれ設定し、1 ピクセル当たりの  $^{123}\text{I}$ -MIBG の放射能を測定し、右副腎の肝および軟部組織に対する放射能比を求めるとそれぞれ 1.46 と 4.6 であった。同様に上述の他 7 例の腫瘍摘出例の正常副腎への生理的集積部位で検討すると、肝に対する放射能比は 1.03–2.17 (mean  $\pm$  S.D.; 1.35  $\pm$  0.38)、軟



**Fig. 2**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP scan (anterior and posterior views). There is avid uptake of tracer into the right adrenal gland in the right suprarenal area (arrowhead).



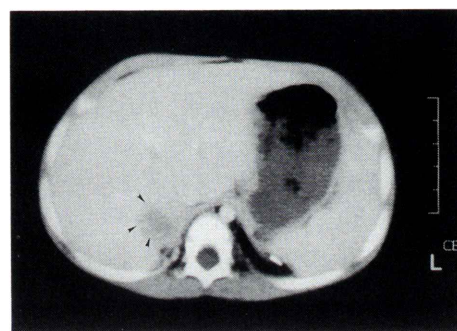


**Fig. 3**  $^{123}\text{I}$ -MIBG scans in the patient presented here (A), and in other patient who had been previously resected the right adrenal neuroblastoma (B) (posterior views). Although  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in the right adrenal gland tumor in the presented patient (A; arrow) seems more extensive compared to that in the normal left adrenal gland in the latter patient (B; arrow),  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake ratios compared to the liver and soft-tissue (upper arm) are rather lower compared to those in the latter patient (1.46 and 4.6 vs. 2.17 and 4.98, respectively).

部組織に対する放射能比は  $2.05\text{--}4.98$  ( $3.31 \pm 1.01$ ) であった。このうち1例では両者の放射能比がともに本例より高値であった (Fig. 3)。これらの核医学検査により右副腎にも神経芽細胞腫が存在することが示唆されたため、術前CTを見直すと肝部下大静脈の背側に大きさが  $10 \times 13 \text{ mm}$  の低吸収域が描出されていた (Fig. 1)。しかし、この低吸収域は右腎周囲脂肪組織による partial volume effect により描出された可能性も考えられた。さらにその後のCTでは (術前CTから40日目)、右副腎の増大が認められた。これに伴い術直後に低下していた尿中VMAも  $27 \mu\text{g}/\text{mg Cr}$  に軽度上昇しており、両側副腎に発生した神経芽細胞腫と診断された。その後は副腎機能を保つ目的もあり、右副腎腫瘍は摘出されず多剤併用による化学療法で治療されている。

### III. 考 察

副腎に発生した neuroblastoma では左側が右側の1.5倍多いが、一方、両側副腎発生例が7–10%に存在し、病期分類や治療の面からその診断は重要であり念頭に置く必要がある<sup>1)</sup>。両側副腎の腫



**Fig. 4** Postoperative abdominal enhanced CT scan which was performed 40 days after the preoperative CT scan (Fig. 1). The right adrenal tumor has grown compared to preoperation (arrowhead).

瘍が大きい場合には検出は比較的容易であるが<sup>24)</sup>、1側の腫瘍が小さい場合には診断に注意を要する。本例では超音波検査やCTの初回検査で右側副腎の小さい方の腫瘍は見逃されており、対側副腎腫瘍摘出後に施行された骨シンチグラフィでの腫瘍集積が診断の契機となった。

小児科領域の骨シンチグラフィでの腫瘍集積は neural-crest 由来の腫瘍にはほぼ特異的に認められ<sup>2,5–8)</sup>、特に神経芽細胞腫は骨シンチグラフィで

骨外集積を示す頻度の高い腫瘍の 1 つに挙げられる<sup>5-8)</sup>。Garty ら<sup>2)</sup>は神経芽細胞腫の 14 例中 10 例 (71%) で、Pordrasky ら<sup>3)</sup>は 27 例中 20 例 (74%) で陽性描画されたと報告している。当院でも過去 6 年間に経験した神経芽細胞腫 10 例の術前に施行された骨シンチグラフィの検討では、淡い集積を含めると 9 例 (90%) は集積陽性であった。リン酸化合物の骨シンチ製剤が本腫瘍に集積する機序としては、本腫瘍に比較的多い石灰沈着 (カルシウム沈着) を反映して集積することや<sup>2,9)</sup>、腫瘍内の壊死組織に親和性を有することが挙げられる<sup>2,6,10)</sup>。このほか、増加した腫瘍血流、acid phosphatase などの酵素のリセプターへの結合、腫瘍組織の pH の変化、腫瘍組織内の未熟コラーゲンや鉄沈着へ結合していることも考えられている<sup>2,11-13)</sup>。腫瘍の石灰沈着の有無と骨シンチ製剤の集積の間には相関は少ないとされており<sup>3)</sup>、本例でも CT で右副腎腫瘍に石灰化巣は認められていない。このように神経芽細胞腫では骨シンチグラフィで腫瘍に集積を示す頻度が比較的高率であることから、本検査が両側副腎発生腫瘍の検出の契機になる場合があると予測され、注意深い読影が必要である。さらに SPECT の導入による腫瘍集積の検出率の向上も期待される。

本例では一方、<sup>123</sup>I-MIBG による両側副腎神経芽細胞腫の早期検出には検討すべき点があることが示唆された。すなわち <sup>123</sup>I-MIBG の比較的小さい腫瘍への集積が、他の神経芽細胞腫摘出例の正常副腎の集積に比較しやや大きかったため異常集積と判断されたが、定量的には集積の程度は必ずしも高くなかった。このことは本例より小さいサイズの副腎神経芽細胞腫では <sup>123</sup>I-MIBG 集積が正常副腎への集積とオーバーラップし早期検出が困難な可能性のあることが示唆される。<sup>123</sup>I-MIBG は一般に神経芽細胞腫に対して腫瘍特異性が高くまた 90% 以上の高い検出感度を示すが、正常副腎の陽性描出も <sup>131</sup>I-MIBG に比較して高率で静注 24-48 時間後の planar 像において 49-86% に認められている<sup>14-22)</sup>。当院の検討でも合計 8 例の副腎神経芽細胞腫摘出例のうち 7 例では正常側副腎が

陽性描画されていた。Bomanji ら<sup>19)</sup>は <sup>123</sup>I-MIBG 静注 22 時間後の単位重量当たりの摂取率は、7 例の正常副腎で投与量の 0.01-0.21% であり、さまざまな大きさの褐色細胞腫や神経芽細胞腫および他の傍神経節細胞腫を有する患者 9 例の腫瘍摂取率 (0.0015-0.21%) との間にオーバーラップがあることを報告している。また 7 例の正常副腎の摂取率は患者 9 例の正常側副腎の摂取率 (0.01-0.21%) に比較して差異を認めず、カテコールアミン分泌腫瘍が存在しても正常副腎の <sup>123</sup>I-MIBG 摂取は変化しないことを示している。これらの所見も両側副腎に神経芽細胞腫が存在し、一方の腫瘍が小さい場合には、正常副腎への <sup>123</sup>I-MIBG の生理的集積と差異が認められなくなる可能性が示唆される。このような場合には副腎への生理的集積が少なく腫瘍のみに特異的に集積する製剤が有用と考えられる。近年、神経芽細胞腫に特異的なモノクローナル抗体を利用した方法も開発されており期待される<sup>23)</sup>。

本例では MRI は施行されていないが、神経芽細胞腫は比較的特異的な信号を呈することが報告されている<sup>1)</sup>。本例においても術前に施行されていれば右副腎腫瘍の存在が明らかにされた可能性も考えられる。しかし、腺腫や転移性腫瘍などの他の副腎腫瘍との鑑別は困難であるとの報告もあり、核医学検査との対比は必要と考えられる<sup>1,15)</sup>。

以上、骨シンチグラフィの腫瘍集積が診断の契機となった両側副腎神経芽細胞腫の 1 例を報告した。両側副腎発生の神経芽細胞腫の診断における骨シンチグラフィの役割については症例の蓄積が必要であるが、神経芽細胞腫では腫瘍が陽性描画される頻度が高く、本例のように片側の腫瘍が比較的小さい場合に有用な場合があると考えられる。また本例の <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ所見から、片側の腫瘍が比較的小さい場合、<sup>123</sup>I-MIBG の集積の程度が正常副腎への生理的集積と鑑別困難な場合があり注意を要することが示唆された。

## 文 献

- 1) van Gils APG, van Erkel AR, Falke THM, Pauwels



- EKJ: Magnetic resonance imaging or metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the demonstration of paragangliomas? Correlation and disparities. *Eur J Nucl Med* **21**: 239–253, 1994
- 2) Garty I, Friedman A, Sandler M, Kedar A: Neuroblastoma: Imaging evaluation by sequential Tc-99m MDP, I-131 MIBG, and Ga-67 citrate studies. *Clin Nucl Med* **14**: 515–522, 1989
  - 3) Podrasky AE, Stark DD, Hattner RS, Gooding CA, Moss AA: Radionuclide bone scanning in neuroblastoma: skeletal metastases and primary tumor localization of Tc-99m-MDP. *AJR* **141**: 469–472, 1983
  - 4) Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumeh SS, Begley MG, Linehan WM, et al: Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* **34**: 173–179, 1993
  - 5) Garty I: Pitfalls in the diagnosis of neuroblastoma by Tc-99m-MDP scintigraphy: a case report. *Eur J Nucl Med* **9**: 564–565, 1984
  - 6) Garty I, Koren A, Goshen Y, et al: The complementary role of sequential Tc-99m-MDP and Ga-67-citrate scanning in the diagnosis and follow-up of neuroblastoma. *Clin Nucl Med* **11**: 337–339, 1986
  - 7) Garty I, Risescu J, Rosen G: Unusual extraosseous accumulation of Tc-99m-MDP. *Eur J Nucl Med* **10**: 362–367, 1985
  - 8) Howman-Giles RB, Gilday DL, Ash JM: Radionuclide skeletal survey in neuroblastoma. *Radiology* **131**: 497–502, 1979
  - 9) Buja LM, Tofe AJ, Kulkarni PV: Sites and mechanisms of localization of technetium-99m phosphorus radiopharmaceuticals in acute myocardial infarcts and other tissue. *J Clin Invest* **60**: 724–729, 1977
  - 10) McRae J, Hambright P, Valk P, Bearden J: Chemistry of Tc-99m tracers. II. In vitro conversion of tagged HEPD and pyrophosphate (bone-seekers) into gluconate (renal agent): Effects of Ca and Fe(II) on in vivo distribution. *J Nucl Med* **17**: 208–211, 1976
  - 11) Pritchard DJ: Small cell tumors of bone. *Instr Course Lect* **33**: 26–32, 1986
  - 12) Fritzberg A: Radiopharmaceuticals: progress and clinical perspective. Vols. 1 and 2, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 1986, pp. 33–35
  - 13) Young G, L'Heureux P: Extraosseous tumor uptake of Technetium-99m phosphate compounds in children with abdominal neuroblastoma. *Pediatr Radiol* **7**: 159–163, 1978
  - 14) Moyes JS, Babich JW, Carter R, Meller ST, Agrawal M, McElwain TJ: Quantitative study of radioiodinated metaiodobenzylguanidine uptake in children with neuroblastoma: correlation with tumor histopathology. *J Nucl Med* **30**: 474–480, 1989
  - 15) Najean BB, Sites S, Panuel M, Gammiller S, Faure F, Deverd P, et al: Value of MRI and MIBG-I-123 scintigraphy in the diagnosis of spinal bone marrow involvement in neuroblastoma in children. *Pediatr Radiol* **22**: 443–446, 1992
  - 16) Kimming B, Brandeis WE, Eisenhut M, Bubeck B, Hermann HJ, zum Winkel K: Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **25**: 773–775, 1984
  - 17) Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, et al: Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* **25**: 436–440, 1984
  - 18) Bomanji J, Conry BG, Britton KE, Reznick RH: Imaging neural crest tumors with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine and X-ray computed tomography: a comparative study. *Clinical Radiol* **39**: 502–506, 1988
  - 19) Bomanji J, Bouloux PMG, Levison DA, Flatman WD, Horne T, Britton KE, et al: Observation on function of normal adrenomedullary tissue in patients with pheochromocytomas and other paragangliomas. *Eur J Nucl Med* **3**: 86–89, 1987
  - 20) Bomanji J, Levison DA, Flatman WD, Horne T, Bouloux PMG, Ross G, et al: Uptake of iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas, and neuroblastomas: a histopathological comparison. *J Nucl Med* **28**: 973–978, 1987
  - 21) Paltiel H, Gelfand M, Elgazzar AH, Washburn LC, Harris RE, Masters P, et al: Neural crest tumors: I-123 MIBG imaging in children. *Radiology* **190**: 117–121, 1994
  - 22) 池窪勝治, 日野 恵, 大塚博幸, 伊藤秀臣, 山口晴司, 壇 芳之, 他: I-123-MIBG シンチグラフィによる neural crest tumor の検出. *核医学* **31**: 1357–1364, 1994
  - 23) Yeh SDJ, Larson SM, Burch L, Kushner BH, Laquaglia M, Finn R, et al: Radioimmunodetection of neuroblastoma with iodine-131-3F8: correlation with biopsy, iodine-131-metaiodobenzylguanidine and standard diagnostic modalities. *J Nucl Med* **32**: 769–776, 1991

## Summary

### A Case with Bilateral Adrenal Neuroblastomas Detected by Bone Scintigraphy

Kazuyoshi SUGA, Kensaku SHIMIZU, Kazuya NISHIGAUCHI,  
Norihiko KUME, Takehiko KAWAMURA and Naofumi MATSUNAGA

*Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine*

A 7-month-old girl, who had been resected the left adrenal neuroblastoma 20 days ago, underwent bone scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP to survey bone metastases. The bone scan demonstrated avid uptake in the right adrenal gland, in which  $^{123}\text{I}$ -MIBG also accumulated.

However, the degree of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in the right adrenal gland was not necessary higher compared to that in the normal adrenal glands in 7 patients after resection of hemilateral neuroblastomas. Reviewing the preoperative abdominal CT, a swelling of the right adrenal gland had been overlooked because

of the small size of  $10 \times 12$  mm in diameter. The follow-up CT after surgery revealed a more growth of the right adrenal gland, accompanied by reevaluation of urine vanilmandelic acid. This patient was thus diagnosed as bilateral neuroblastomas. Because bone scintigraphy frequently shows abnormal uptake in primary neuroblastomas, it has potentially diagnostic value for early detection of bilateral adrenal neuroblastomas.

**Key words:** Bone scintigraphy,  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzyl-guanidine (MIBG), Neuroblastoma, Adrenal gland scintigraphy.