

多發性 骨轉移를 同伴한 神經芽細胞腫 1例 報告

國立警察病院 整形外科

河 權 益 · 張 鎮 寬 · 金 在 浩

=Abstract=

A case of Neuroblastoma with multiple skeletal metastasis

Kwon Ick Ha, M.D., Jin Kwan Chang, M.D. and Jai Ho Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, National Police Hospital, Seoul, Korea

Neuroblastoma is a malignant tumor of sympathetic nerve origin. They are derived from sympathetic formative cells, the primitive neuroblasts that have failed to mature. They may be located wherever sympathetic nerve tissue is found. The majority of cases occurred in the suprarenal medulla, posterior mediastinum, and orbit. The tumor metastasized early by the hematogenous or lymphatic route, or both to skeletal system, liver, and skin, etc. Since the vast majority of children with neuroblastoma have local or distant metastases at the time of original diagnosis, the clinical manifestation and the prognosis are variable. The age distribution is from birth to 19 years old. Many methods of treatment of neuroblastoma have been advocated such as surgical excision, roentgen therapy, and its combination therapy but the effect is questionable.

Here, it is reported a case of neuroblastoma with systemic skeletal metastasis originated from posterior mediastinum in 8 years old girl.

緒 論

神經芽細胞腫은 交感神經形成細胞로부터 유래된 腫瘍으로 原發部位는 交感神經이 있는 곳에서는 어느 곳에서나 생기며 副腎髓質, 胸部後縱隔部, 眼窩 및 眼球 등에서 생긴다^{1,3,8,9)}. 주로 10세 이하에서 생기며 胎兒胚葉腫瘍으로 發生 考된다⁹⁾.

早期에 骨, 肝, 및 皮膚등으로 轉移가 잘 일어나며 처음 진단되기 전에 이미 60~70%가 轉移되어 있다⁴⁾.

新生兒에서 發生한 경우에는 豫後가 좋으며 化學療法과 放射線治療에 敏感하며 때로는 自然治癒가 되기도 한다^{6,8,10)}.

國立警察病院 整形外科에서 8歲된 女兒에서 脊椎骨, 骨盤骨, 頭蓋骨, 上膊骨, 大腿骨, 脛骨 및 腓骨등에 多發性으로 骨轉移를 同伴한 神經芽細胞腫 1例를 經驗하고 cytoxan과 vincristin sulfate 治療로 좋은 結果를 얻었기에 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

症 例

患 兒 : 李○○, 女子, 7 6/12세

主 訴 : 全身衰弱 및 兩大腿部 및 臀部 移動性 疼痛

現病歷 : 本患者는 約 4個月前부터 徐徐히 體重減少와 全身衰弱과 함께 兩大腿部 및 臀部에 移動性 疼痛이 있었으며 몇군데 病院에서 진찰을 받았으나 原因을 發見하지 못하였다.

過去歷 : 特異한 사항 없었음.

理學的 所見 : 全身衰弱으로 몹시 영양상태가 不良하였으며 肝은 右肋骨下 五橫指 觸知되었으며 脾臟은 左肋骨下 二橫指 觸知되었고 다른 腫物은 만져지지 않았다. 第二腰椎부위에 脊柱後屈症이 있었으며 左側 脊柱側彎症이 있었다. 兩側 足關節과 足部에 浮腫이 있었다.

臨末檢○所見 : Hg : 4.3gm% 및 Ht : 13%이며 血漿蛋白은 albumin, 2.70 mg%, globulin, 2.00 mg%로

사진 1. 胸部 X-선에서 後縱隔洞에 圓形으로 심장음영과 구분되는 軟部組織性의 腫瘍이 보인다.

사진 2. 두개골에서 다발성으로 적고 둥근 Radiolucent 한 병소가 頭頂骨부위에 많이 보인다.

사진 3. 脊椎에 다발성인 Vertebra plana의 소견이 보인다.

사진 4. 상박골, 요골 및 척골에서 양측성으로 骨幹과 平行하게 골막반응을 보이며 全骨에 다발성으로 Radiolucent 한 골파괴 음영이 보인다.

사진 5. 경골 및 비골에서 양측성으로 骨幹과 平行하게 골막반응을 보이며 全骨에 다발성으로 Radiolucent 한 골파괴 음영이 보인다.

A/G比가 逆轉되었으며 總血蛋白은 5.70 mg%이었다. alkaline phosphatase 는 20.0 King Armstrong unit 이며 SGOT, 79 unit, SGPT, 42 Unit 로 肝機能이 低下된 것으로 사료되었다. 기타 검사소견은 정상이었다.

X線 所見 : 胸部 X-선에서 後縱隔洞에 圓形으로 심장음영과 구분되는 軟部組織性的 腫瘍의 음영이 보이며 石灰化는 보이지 않았다(사진 1).

頭蓋骨 X-선에서는 골과피에 의해 다발성으로 적고 둥근 陰影減小(radiolucent)한 병소가 頭頂骨부위에 많이 보인다. 관상봉합이 넓어져 있다(사진 2).

腰脊椎 X-선소견은 左側 側彎症이 있으며 다발성인 vertebra plana 의 소견이 보인다(사진 3).

上膊骨, 桡骨 및 尺骨(사진 4)과 骨盤骨, 大腿骨 脛骨 및 腓骨(사진 5)등에서 兩側性으로 骨幹과 平행하게 골막반응을 보이며 다발성인 radiolucent 한 골과피 음영이 보인다.

入院 및 經過

입원 3日째에 右脛骨과 右腸骨 骨髓에서 生檢을 실시하였으며 현미경소견은 bone trabecula 는 파괴되고 많은 동일한 암세포들로써 침윤되어 있었다. 이들 개의 세포들은 길게 염색되는 核을 가지고 세포질은 거의 없는 둥글거나 혹은 타원형의 세포들로써 집단을 이루고 있으며 圓座(rosette)를 형성하고 있었다(사진 6, 7).

사진 6. 생검후 현미경소견 : bone trabecula 는 파괴되고 길게 염색되는 核을 가지고 세포질은 거의 없는 둥글거나 혹은 타원형의 세포들로써 집단을 이루고 있었다.

사진 7. Rosette 를 형성하고 있다.

사진 8. 骨髓 穿刺 塗沫標本 Wright 염색을 하여 非骨髓細胞가 증가하였으며 Cluster 와 Rosette 를 형성하였다.

骨에 이런 small round cell tumor 를 보이는 것은 Ewing 氏 肉腫, Reticulum cell sarcoma 및 轉移된 神經芽細胞腫을 생각할 수 있으므로 特殊染色으로 P.A.S 와 reticulin 染色을 실시하고 동시에 24시간 尿에서 VMA 측정을 추천하였다.

P.A.S 와 reticulin 염색에서는 모두 음성으로 나와 일단은 Ewing 氏 肉腫과 Reticulum cell sarcoma 는 제외시킬 수 있었다.

VMA 측정은 24시간 尿에서 26.8 gm 을 검출하였으며 이 나이의 정상치는 약 5 gm/24 hr 미만으로 약 5배

정도 증가하였다.

입원 8일째에 左側 腸骨에서 骨髓穿刺塗沫標本 檢査를 실시하여 Wright 염색을 하여 differential count에서 非骨髓細胞가 63%로 증가하였으며 개개의 세포는 크고 핵은 fine chromatin을 가지며 염색질은 풍부하며 과립을 함유하지는 않으며 이들 세포들은 cluster와 rosette를 형성하였다(사진 8).

치료는 cytoxan 200 mg 과 vincristin sulfate 2 gm의 병합요법으로 3개월후에 骨髓穿刺塗沫標本에서 비골수 세포가 6%로 나타났으며 체중 증가도 보였다.

考 察

神經芽細胞腫은 副腎髓質, 胞部後縱隔部, 眼窩 및 眼球, 頸椎交感神經節과 같은 交感神經形成細胞가 있는 곳에서는 身體어디에서나 생길 수 있는 胞兒胚葉腫瘍으로 생각된다^{1,3,8,9}.

好發年齡은 3歲까지가 가장 많이 발생하며 10歲前에 발생하는 것이 보통이며 남자에서 다소 많다^{1,3,4,7-9,11}.

原發部位는 副腎髓質에서 가장 많이 생기며 左側 副腎에 다소 많으며 兩側에 다 생기는 경우도 있다. 그 다음으로 胸部縱隔洞에 많으며 기타 薦椎部, 頸椎部, 眼窩 및 眼球에서도 생기며 全兒童期의 惡性癌中 5~8%에 달한다⁷.

轉移는 早期에 일어나며 局限의 또는 淋巴系나 血流을 따라 全身에 轉移된다. 약 60~70%가 진단을 받기 전에 전이가 되어 있으며 주로 骨, 肝, 皮膚, 淋巴腺, 肺, 腦, 腦膜 및 乳房 등 全身에 다 전이된다^{8,9}.

臨床所見은 轉移가 多樣하여 症狀도 多樣하며 약 58%가 誤診을 한다⁷. 가장 중요한 理學的 所見은 통각이 없는 腫瘍을 觸知하는 것이나 흔히 아무 이학적 소견도 없다⁷.

肝臟肥大로 結節이 있는 肝表面을 觸知할 수 있으며 황달 및 腹水는 볼 수 없으며 본예에서도 일치하였다.

薦腸骨關節의 앞쪽에 생긴것은 大腿神經分布 지역에 疼痛을 유발하거나 癱瘓을 초래하기도 한다고 하며 본예에서도 兩側 大腿部와 臀部에 이동성 동통을 보였다.

대개의 神經稜(nenral crest) 腫瘍에서 catecholamine의 한가지 또는 두가지 이상을 생산하는데 3-methoxy-4-hydroxy phenyl ethylene glycol(HMPC)가 약 75%에서 상승한 것으로 나타났^{5,9}.

VMA(3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid)가 catecholamine을 측정하는데 가장 유용하게 쓰이며 본예에서도 24시간의 尿에서 정상보다 약 5배의 증가를 보였다.

神經芽細胞腫의 크기는 대개 6~8 cm이며 전복강을 채울 정도까지 큰 것도 있으며 이런 종양은 많은 結節을 만들며 局限된 종양은 잘 分葉되고 잘 被色되어 있다. 斷面은 壞死의 出血정도에 따라 肉質같기도 하며 灰色으로 보이며 出血과 石灰沈着이 散在하여 있다.

현미경하의 소견은 국소석회침착, 혈관의 증가, 출혈 및 캐사를 보이며 原纖維의 중앙집합주위로 암세포의 원형상 집합을 이루는 rosette 또는 pseudorosette를 보이는 것이 특징이며 mitosis는 거의 없다(사진 6, 7).

骨髓塗沫標本에서 환자의 20~30%에서 암세포를 보인다고 하는데 본예에서도 非骨髓細胞가 63%나 보였으며 rosette를 형성하고 있었다(사진 8).

감별진단해야 할 것은 Ewing씨 육종, 망상세포육종(reticulum cell sarcoma), Wilm씨 종양, 白血病, 淋巴瘤腫, Hodgkin씨병 및 다른 전이성종양이 있으나 별로 문제가 되지는 않는다.

神經芽細胞腫은 계속적인 細胞分化에 의하여 良性神經節膠神經腫으로 되기도 하며^{2,9} 또 神經芽細胞腫의 세포에 의하여 體液免疫機轉이 작용하여 환자의 입과 구에 의해 암세포들이 致死免疫反應(lethal immune reaction)이 있는 것으로 나타나서 자연치유가 되기도 한다⁸.

화학요법과 방사선요법이 사용되기도 하나 그 작용은 확실치가 않다.

cyclophosphamide(cytoxan[®]), vincristine sulfate, actinomycin D(Dactinomycin, Cosmegen[®]), 및 α -methopristin 등이 좋다고도 하며 이들의 병합요법도 효과가 있다고 한다^{6,10}.

vitamin B₁₂는 미성숙한 신경아세포를 성숙시킨다고 하며 효과가 있다고 한다.

放射線치료에 예민하다고 하며 약 2500~3500 r을 5~6주후에 퇴행하였다고도 한다¹¹.

원발부위에 국한된 것은 外科적적출술도 가능하며 신생아에서 복강내에 국한된 것은 외과적적출후 방사선 치료로 예후가 좋다고 하나 이미 전이가 된 경우엔 무의미하다⁹.

예후는 거의 半이 3개월 이내에 사망하고 1~2년 이내에 거의다 사망한다고 하나 2세전에 조기에 발견하여 조기에 치료한 것은 예후가 좋다^{6,9}.

원발부위에 따라, 천추부, 흉부, 경추부인 것은 비교적 예후가 좋으며 후복강내에 발생한 것은 비교적 예후가 나쁘다. 또 피부 및 간에 전이된 것이 비교적 예후가 좋았다⁴.

結 論

國立警察病院 整形外科에서 多發性 骨轉移를 동반한 신경아세포종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 아울러 보고 하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Albert, B. Ferguson, J.R.: *Orthopedic surgery in infancy and childhood*, p. 777-779 Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
- 2) Beckwith, J.B., and Perrin, E.V.: *In situ neuroblastoma: a contribution to the natural history of neural crest tumors*, *Amer. J. Pathology*, 43:1089, 1968.
- 3) Cnarache, H.: *Neuroblastoma*, *Amer. J. Surgery*, 87:547-551, 1954.
- 4) de Lorimier, A. A. etc.: *Neuroblastoma in childhood*, *Amer. J. Dis. Child*, 118, 1969.
- 5) Guin G.H., Gilbert, E.F., and Jones, B.: *Incidental neuroblastoma in infants*, *Amer. J. Clin. Pathology*, 51, 126, 1969.
- 6) James, D.H., Hustu, O., Wrenn, E.L., and Pinkel, D.: *Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma*, *J.A.M.A.*, 194-2, 103-106. 1965.
- 7) Louis, P. Dehner: *Pediatric Surgical Pathology*, Mosby, 434-440, 1975.
- 8) Max Ritvo: *Bone and Joint X-ray Diagnosis*, Lea & Febiger, Philadelphia, 642-644, 1955.
- 9) Schneider, K.M., Becker, J.M., and Krasna, I.H.: *Neonatal neuroblastoma*, *Pediatrics* 36:359-366, part I, 1965.
- 10) Thurmann, W.G., Fernbach, D.J., and Sullivan, M.P.: *Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma*, *N. Eng. J. Med.*, 270:1336-1340, 1964.
- 11) Wittenborg, M.H.: *Roentgen therapy in neuroblastoma*, *Radiology*: 54:679-687, May, 1950.