

症例報告

周期性発熱と右股関節痛で発症した神経芽腫の1例

矢野 孝明^{1)*}, 水田 桂子¹⁾, 漆原 康子¹⁾, 是松 聖悟¹⁾,
水島 喜隆²⁾, 荒川 ゆうき²⁾, 康 勝好²⁾, 森脇 浩一¹⁾

1) 埼玉医科大学総合医療センター 小児科

2) 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

症例は既往歴に特記事項のない2歳9か月男児。入院1か月前より1週間の周期で2日発熱し、その後自然解熱することを4回反復していた。1日前から右膝痛および股関節痛が出現したため、紹介入院となった。家族歴として母に全身性エリテマトーデスの罹患歴があった。発熱のパターンが規則的な周期性発熱および関節痛を認めたため、周期性発熱症候群として自己炎症性疾患を主な鑑別に挙げ、その他リウマチ疾患などを考慮した各種検査を実施した。CRPも高値であったが、抗菌薬治療へはあまり反応しなかった。腹部CTで判明した後腹膜の巨大腫瘤から、骨転移を伴う神経芽腫の診断に至った。周期性発熱症候群は、比較的近年提唱された疾患概念で、自己炎症性疾患の中で特徴的な発熱の反復を示すものである。その一方、規則的な発熱パターンを示していても自己炎症性疾患とは限らないことを示唆する症例であった。一般的な不明熱と同様に初期から腫瘍も鑑別に挙げてスクリーニング検査として胸部X線検査に加え腹部超音波検査を施行していれば早く診断できていた可能性がある。小児の周期性発熱はパターンが規則的であっても鑑別診断に神経芽腫を含む悪性腫瘍があることを認識する必要がある。

J Saitama Medical University 2025; 52(1): 1-5

(Received November 28, 2024/Accepted April 21, 2025)

Keywords: Neuroblastoma, bone metastasis, hip pain, periodic fever, children

緒言

神経芽腫は小児の頭蓋外の悪性固形腫瘍の中では最もよく遭遇する疾患である。診断のきっかけとしては腹部腫瘍のみならず、発熱・体重減少などの全身症状が多いため、初期の鑑別に苦慮することがある¹⁾。

今回、周期性発熱の後に、右膝関節・股関節痛が生じて、神経芽腫の診断となった症例について報告する。

症例

症例は2歳9か月の男児で、主訴は周期性発熱と右膝関節及び右股関節痛であった。周産期歴、発達歴には特記すべき異常はなかった。併存症として気管支喘息がありブデソニドの定時吸入治療を受けていた。家族歴では母が全身性エリテマトーデス、甲状腺機能低下症で治療中であった。

入院1か月前頃より、1週間程度の周期で38℃の発熱が2日程度持続し、自然経過で解熱することを4回反復して

いた。発熱してからは、自発的運動が少なくなり、だっこの要求も増えてきていた。入院前日になり、右膝痛を訴えはじめた。入院当日に38.5℃の発熱が出現したため、近医整形外科を受診した。血液検査でCRP 20.9 mg/dLであり、当科を紹介され受診した。

入院時の身体所見では、体温は39.2℃、心拍数は160回/分、SpO₂は97%、立位は可能で、歩行は3-4歩までなら可能であった。腹部腫瘍は触知しなかった。両側の股関節・膝関節ともに発赤・腫脹・熱感はみられず、右膝の膝蓋跳動もなかった。右膝痛があり、右股関節に他動運動で強い痛みがあった。

病歴および、身体診察から以下の鑑別診断をあげた。感染症では化膿性関節炎・骨髄炎や腸腰筋膿瘍、自己炎症性疾患ではPFAPA症候群(Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis)、全身性若年性特発性関節炎や、膠原病では全身性エリテマトーデス、血液・腫瘍性疾患では骨肉腫、横紋筋肉腫、Ewing肉腫などの筋骨格系に原発

* 著者連絡先: 埼玉医科大学総合医療センター 小児科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Tel: 070-1543-3084 Fax: 049-226-2325 [令和6年11月28日受付/令和7年4月21日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

Table 1

blood count		biochemistry			
WBC	16200/ μ L	TP	7.4 g/dL	PCT	1 ng/mL
neut	74.6%	ALB	3.1 g/dL	IgG	1298 mg/dL
RBC	381 \times 10 ⁴ / μ L	CK	54 U/L	IgA	319 mg/dL
MCV	76.1 fL	AST	28 U/L	IgM	200 mg/dL
Hb	8.8 g/dL	ALT	5 U/L	C3	183 mg/dL
Plt.	57.1 \times 10 ⁴ / μ L	LDH	646 U/L	C4	33 mg/dL
		Cr	0.26 mg/dL	CH50	60 mg/dL
		BUN	8 mg/dL	ferritin	152 ng/dL
coagulation		Na	136 mEq/L	RF	3 IU/mL
APTT	38 sec	Cl	98 mEq/L	IL-2R	1649 U/mL
PT-INR	1.12	K	3.9 mEq/L	MMP-3	26.6 ng/mL
Fibrinogen	865 mg/dL	Ca	9.4 mg/dL	ANA	40
FDP	19.4 μ g/mL	CRP	19.9 mg/dL	anti-dsDNAAb	2 IU/mL
D-Dimer	4.27 μ g/mL				



Fig. 1 入院時骨盤部 X 線
異常なし。



Fig. 2 入院 1 日目の骨盤部 MRI (STIR)
右恥骨・坐骨周囲の高信号病変 (矢印) 及び右坐骨内の軽度の高信号化所見。

するような固形腫瘍や悪性リンパ腫・急性白血病の骨転移、その他では特発性大腿骨頭壊死である。

【入院時血液検査所見】

入院時の検査所見 (Table 1) としては、白血球数 16,200/ μ L、血小板数 57×10^4 / μ L と上昇し、ヘモグロビン値は 8.8 g/dL と低下していた。末梢血の鏡顕像では芽球はなかった。LDH は 646 IU/mL と軽度上昇し、CRP は 19.9 mg/dL であったが、プロカルシトニンは 1.0 ng/ml と軽度の上昇にとどまった。その他、膠原病を示唆する所見はみられなかった。骨盤部単純 X 線では異常は見られなかった (Fig. 1: 入院時骨盤部 X 線)。腸腰筋膿瘍などの、感染による可能性もあり、抗菌薬加療を開始した。入院翌日の骨盤部 MRI, STIR 画像では、右恥骨・坐骨周囲の高信号病変及び右坐骨内の軽度の高信号化がみられた (Fig. 2: 入院 1 日目骨盤部 MRI, STIR 画像)。

腸腰筋膿瘍などの鑑別のため行った腹部単純 CT 検査で、左後腹膜の巨大腫瘍が見出されたため (Fig. 3: 入院 1 日目腹部単純 CT)、入院 3 日目に腹部 MRI 検査を行ったところ、左後腹膜に長径 13 cm 大の分葉状腫瘍がみられた (Fig. 4: 入院 3 日目腹部 MRI)。

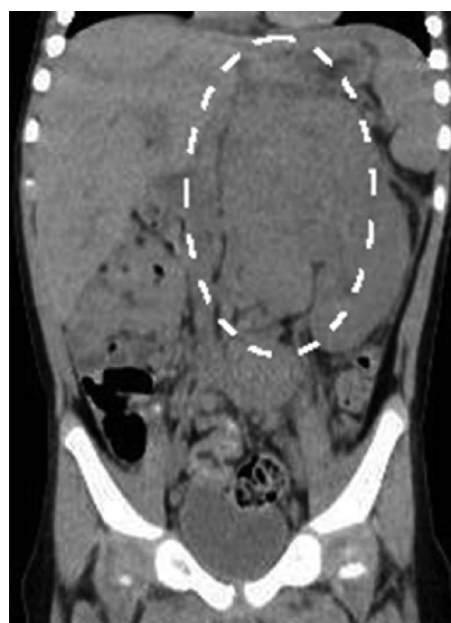


Fig. 3 入院 1 日目の腹部単純 CT
左後腹膜に巨大腫瘍あり (楕円部分)。

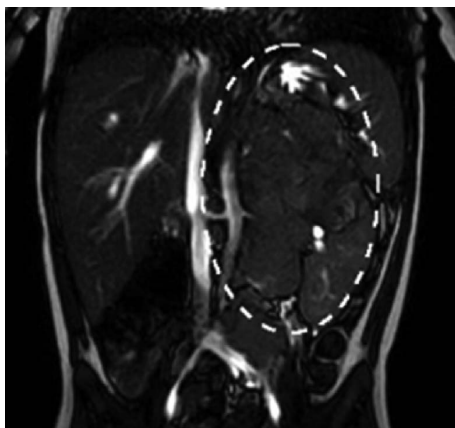


Fig. 4 入院3日目の腹部MRI (BTFE)
左後腹膜に長径13 cm大の分葉状腫瘤あり (楕円部分).

部位からも神経芽腫が示唆されたため、追加の検査を実施したところ、血清NSE 355 ng/mL、尿中HVA 478 μg/mgCr、尿中VMA 162 μg/mgCrと高値であった。

集学的治療が行える医療機関に転院し、さらに病巣の検索を進めた。¹²³I-MIBGシンチグラフィ検査では、左副腎に明瞭な集積を認めた。傍大動脈領域より左総腸骨領域及び左鎖骨上窩のリンパ節にも集積を認め、両側大腿骨、全骨盤骨を含めたほぼ全身骨にいたる高集積を認めた。(Fig. 5: 転院後¹²³I-MIBGシンチグラフィ)。^{99m}Tcシンチグラフィ検査では、右坐骨、両側大腿骨、右脛骨を含めた広範な集積を認めた (Fig. 6: 転院後^{99m}Tcシンチグラフィ)。

本症例は、左副腎原発神経芽腫であり、遠隔リンパ節 (Virchowリンパ節)、多発骨・骨髄転移を有していたことから、国際神経芽腫リスクグループ分類 (International Neuroblastoma Risk Group Staging System: INRGSS) ではStage Mであり²⁾、病理診断、分子生物学的解析、およびリスク分類の決定のために腹腔鏡下腫瘍生検を行った。病理診断は“Neuroblastoma, poorly differentiated subtype, mitosis karyorrhexis index: low, unfavorable histology”で腫瘍組織のMYCN遺伝子増幅は認めなかった。INRGリスク分類 (International Neuroblastoma Risk Group) では高リスクに分類された²⁾。アルキル化薬・プラチナ製剤等を含む多剤併用化学療法を開始し、ブスルファンとメルファランを用いた自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行った。その後、外科的切除を腹腔鏡下に行ったが、腫瘍が主要血管に癒着していたため腫瘍全摘術を施行し、原発巣に30.6 Gyの放射線局所照射を行った。その後抗GD2抗体療法を実施し、治療終了とした。神経芽腫の診断から2年経過した時点で再発なく生存している。

考 察

本稿では、周期性発熱の後に、右股関節・膝関節痛が出現し、CRP 20 mg/dLと高値で紹介された患者に対し、当初は自己炎症性疾患、感染症や膠原病などを鑑別診断にあ

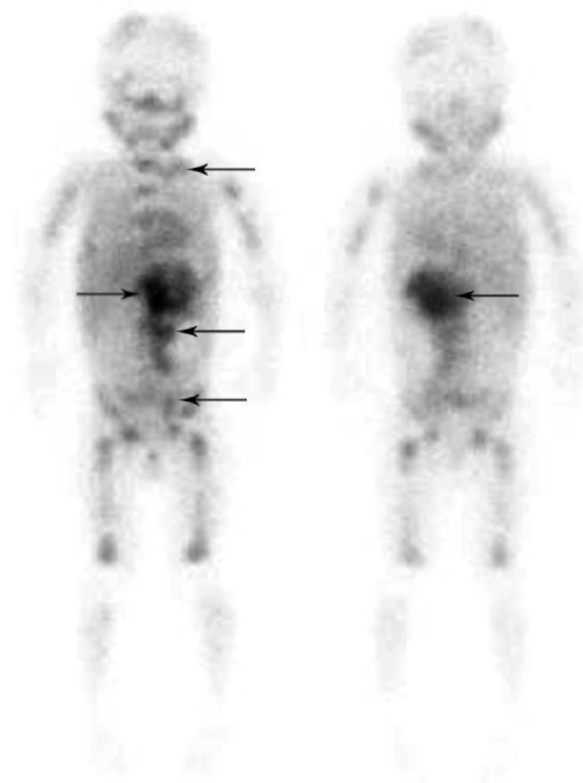


Fig. 5 転院後の¹²³I-MIBGシンチグラフィ
左副腎および、傍大動脈領域より左総腸骨領域及び左鎖骨上窩のリンパ節にも集積を認め (矢印)、両側大腿骨、全骨盤骨を含めたほぼ全身骨にいたる高集積を認める。

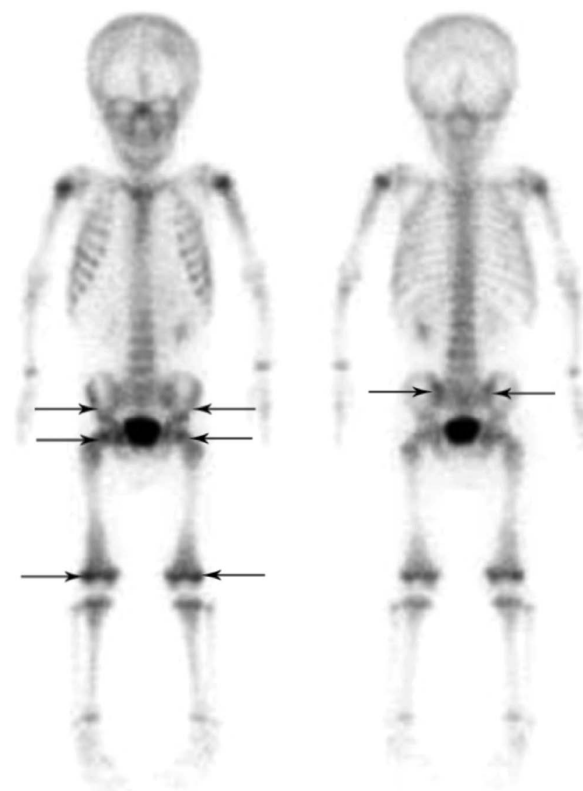


Fig. 6 転院後の^{99m}Tcシンチグラフィ
両側坐骨、両側大腿骨を含めた広範な集積を認める (矢印)。

げて検査を実施中に、腸腰筋膿瘍などの鑑別目的に行った腹部CTで、後腹膜の巨大腫瘍が判明したことで神経芽腫の診断に至った症例を報告した。

神経芽腫の徴候および症状は、腫瘍の部位および病変の広がり範囲を反映する。転移を伴う場合はさまざまな徴候および症状を引き起こす可能性があり、具体的には発熱、易刺激性、発育不良、骨痛、血球減少、青みがかった皮下結節、眼球突出、眼窩周囲の斑状出血等がある。限局性の場合は無症候性の腫瘍として現れることもあれば、mass effectによる症状を引き起こし、脊髄圧迫、腸閉塞、上大静脈症候群をきたすこともある³⁾。

本症例は周期性発熱の後に右股関節・膝関節痛が出現した。神経芽腫の約56%に診断時に骨・骨髄転移を認め、四肢痛・関節痛が初発症状になることがあるとされており、しばしば診断の遅れの原因となることも記載されている⁴⁾。一方、筋骨格系の症状を主訴に小児リウマチ科外来を紹介受診した1254名中10名に悪性腫瘍が見いだされ、うち神経芽腫は1名のみであったとも報告されている⁵⁾。ただし、系統的レビューによると、小児の不明熱の原因としては、1638名中38名に悪性腫瘍がみられた⁶⁾こともあり、頻度は少ないながら、四肢・関節痛および不明熱の鑑別診断として神経芽腫を落とすべきでない疾患と考える。

本症例で診断に苦慮した原因は、初期症状としての周期性発熱⁷⁾であった。周期性発熱の原因としては、感染性のものと、非感染性のものに分けられる。感染性のもの場合はEBウイルス、パルボウイルスB19、ヘルペスウイルス等が報告されている。非感染性のもの場合は、自己炎症性疾患および膠原病、悪性腫瘍が挙げられる。自己炎症性疾患では家族性地中海熱をはじめとした遺伝性周期熱症候群に加え、PFAPA症候群や、周期性好中球減少症、全身型若年性特発性関節炎等で、膠原病の場合は全身性エリテマトーデスや若年性皮膚筋炎が挙げられる。

本症例を熱型の定義⁸⁾に照らし合わせると、周期性発熱及び回帰性発熱に該当する。周期性発熱は有熱期と無熱期が一定の間隔で現れるもので、自己炎症性疾患、関節リウマチなどでみられる。一方で回帰性発熱は有熱期と無熱期が交代して現れるもので、悪性リンパ腫やブルセラ症で見られる。周期性発熱および回帰性発熱どちらも有熱期と無熱期を繰り返すが、発熱の周期および持続期間に規則性があることが、より周期性発熱らしい特徴とされている⁹⁾。

本症例の発熱の経過には規則性が強くみられたことから、周期性発熱として家族性地中海熱、PFAPA症候群などの自己炎症性疾患及び膠原病を想定し検査を行った。周期性発熱症候群は、比較的近年提唱された疾患概念で、小児科医にとってはこのような発熱パターンから最初に想起する疾患となっている。しかし、周期性発熱を呈しているも、悪性腫瘍の可能性は否定できないため、繰り返す発熱の精査として、入院当初から全身の画像評価を行うべきであったと感じた。本症例では胸部および股関節のX線撮影を入院

時のスクリーニング検査として行ったが、腹部原発の悪性腫瘍のスクリーニングとして腹部超音波検査も追加で行うべきであったと考えた。

本症例における右股関節・膝関節痛は骨転移に伴う局所症状と考えられた。骨転移を伴う神経芽腫はX線撮影にて骨溶解像や骨膜反応、metaphyseal lucent band、病的骨折などを認めることがあるが特異的な所見ではなく、またX線撮影にて異常が認められないこともあるため、単純X線撮影が正常であっても関節痛や骨痛などの症状がある場合、MRIを撮像すべきである。MRIでは、腫瘍細胞に置換され骨髄の脂肪成分を失った骨髄信号は、T1WIやT2WIで低信号を呈し、またFS-T2WI（脂肪抑制併用TSE法）/STIRでは高信号の病変を呈しうる¹⁰⁾。

結 語

小児の周期性発熱の鑑別診断の1つに神経芽腫もあることを認識する必要がある。

文 献

- 1) Philip AP, editors. Principles and practice of Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
- 2) Navin RP, Mark AA, Samuel LV, Katherine K, Wendy BL, Peter FA, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol 2015; 33: 3008-17.
- 3) Robert MK, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2020.
- 4) DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. J. Pediatr. Hematol. Oncol 1999; 21: 181-9.
- 5) Sandra T, Francesca G, Gabriele S, Giovan BC, Fernanda F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. Semin. Arthritis Rheum 2000; 29: 348-59.
- 6) Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. World J Pediatr 2011; 7: 5-10.
- 7) Sofia T, Giovanni F, Susanna E. Recurrent Fever in Children. Int J Mol Sci 2016; 17: 448.
- 8) 矢崎義雄, 他編. 新臨床内科学. 第10版. 東京: 医学書院; 2020.
- 9) 大石勉. 反復性発熱. 周期性発熱症候群/自己炎症症候群: 家族性地中海熱を中心にして. 小児感染免疫 2008; 20: 331-9.
- 10) 青木英和, 宮寄治. 不明熱への画像的アプローチ 4. 全身: 骨・軟部疾患. 日本小児放射線学会雑誌 2018; 34: 23-30.

A case of neuroblastoma presenting with periodic fever and right hip pain

Takaaki Yano^{1)*}, Keiko Mizuta¹⁾, Yasuko Urushibara¹⁾, Seigo Korematsu¹⁾,
Yoshitaka Mizushima²⁾, Yuki Arakawa²⁾, Katsuyoshi Kou²⁾, Koichi Moriwaki¹⁾

1) Saitama Medical University Medical Center, Department of Pediatrics

2) Saitama Children's Medical Center, Department of Hematology and Oncology

The patient was a 2-year-old male with no history of illness. He had been suffering from fever for two days every week four times since one month before admission, and the fever had subsided naturally. He was referred to our hospital because he developed right hip joint pain one day prior to admission. The patient's mother had a history of systemic lupus erythematosus. As the pattern of fever was regular and periodic, and joint pain was observed, periodic fever syndrome was listed as the main potential diagnosis for auto-inflammatory disease, and various tests were conducted to consider other rheumatic diseases. Although the CRP level was high, the patient did not respond well to antimicrobial treatment. A diagnosis of neuroblastoma with bone metastasis was made after a large mass in the retroperitoneum was identified on abdominal CT. Periodic fever syndrome is a relatively recent disease concept that refers to the characteristic pattern of recurrent fever in the context of autoinflammatory diseases. However, this case suggests that a regular fever pattern does not necessarily indicate autoinflammatory disease. As with general cases of fever of unknown origin, if an abdominal ultrasound examination had been performed in addition to a chest radiograph as a screening test from the outset, then an accurate diagnosis may have been made earlier. Even if the pattern of periodic fever in children is regular, it is necessary to be aware that malignant tumors, including neuroblastoma, should always be included in the differential diagnosis.