症 例

急速に気道圧迫症状を来した後縦隔発生
primitive neuroectodermal tumor の1手術例佐野 正明, 飯塚 昌雄, 山田 健, 富野 晴彦
中島 義明, 水野 武郎

要 旨

右手握力低下と背部痛を主訴として来院した17歳男性の精査中, 進行する麻痺と気道圧迫症状のため腫瘍の可及的切除と右上葉切除術を施行した。腫瘍は, 後縦隔から発生した primitive neuroectodermal tumor (PNET) と診断され, 術後補助療法を施行したが, 13カ月で死亡した。本腫瘍は予後不良な疾患であり, 完全切除が唯一の予後が期待できる治療法と考えられた。

索引用語: Askin 腫瘍, 悪性神経上皮腫, 縦隔腫瘍

Askin tumor, primitive neuroectodermal tumor, mediastinal tumor

はじめに

軟部組織悪性腫瘍のうち未分化な神経原性腫瘍として, 非常に稀な, 後縦隔 primitive neuroectodermal tumor を経験したので, 若干の文献的考察を加え, 報告する。

症 例

症 例: 17歳, 男性。

主 訴: 右手握力低下, 背部痛。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1992年10月22日右手の握力低下と背部痛を自覚, 10月28日当院整形外科受診, 入院となった。入院時の胸部X線写真像で, 上縦隔に腫瘤陰影を認め, 縦隔腫瘍の診断のもと, 11月2日当科紹介受診となった。

入院時現症: 身長165 cm, 体重90 kg と肥満体であり, Horner 徴候を認めた。また, C₅ から Th₂ の知覚障害を認め, 右手握力低下を認め

た。

入院時検査成績: 赤血球数 $556 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 16.3 g/dl, Alp 304 IU と異常値を認めた。また, 腫瘍マーカーは, CEA, AFP には異常を認めなかったが, NSE 32 ng/ml, IAP 989 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示した。また, 尿中 VMA 5.7 mg/day とやや高値を示した。

胸部X線写真 (Fig. 1): 右後上縦隔に円形の巨大腫瘤影を認めた。腫瘤は右後方から気管を圧迫し, わずかな気管の左方偏位も認められた。

胸部 CT 像 (Fig. 2): 右後縦隔傍脊柱より脊柱前面を占める腫瘤影を認め, その腫瘤は脊柱管内にも浸潤していた。また, 腫瘤は造影剤により不均一に enhance される構造であった。右後壁より気管を圧迫し気管腔はやや扁平化していた。

胸部 MRI 像 (Fig. 3): T₂ 強調矢状断像で内容不均一な巨大腫瘤像が, 気管を高度に圧迫しているのを認める。さらに脊柱管を示した矢状断像では, 腫瘍が硬膜外腔に浸潤していることを明瞭にあらわしている。

経 過: 後縦隔腫瘍, 特に神経原性の悪性腫瘍を強く疑い, さらに精査を予定していたが,

Fig. 1 Chest X-ray showing huge mass in posterior mediastinum, causing trachea to be deviated to the left.

Fig. 2 Chest CT scan showing large mass in posterior mediastinum. The trachea is deviated and deformed by the mass.

下肢麻痺が急速に進行したため、1992年11月4日、腫瘍による圧迫を除去することを目的として、椎弓切除術、頸椎、胸椎の後方固定術を施行した。この時、採取した硬膜外腔の腫瘍の組織検査で、未分化な小円形細胞所見を呈し、悪性リンパ腫を強く疑われたため、放射線治療を開始した。しかし、腫瘍は増大を続け、気道圧迫による呼吸困難が進行したため、1992年11月7日気管内挿管を施行した (Fig. 4)。急速に進行する気道圧迫と、永久標本による病理組織学的検査で放射線感受性に乏しいと思われる primitive neuroectodermal tumor と診断され

たことなどから、手術以外に救命する方法はないと考え、11月12日開胸術を施行した。

手術所見：左側臥位、右後側方開胸に前方皮膚切開線を頭側に延長したいわゆる Paulson 法に準じた皮膚切開を加え、第4肋骨床にて開胸すると、腫瘍は長径8cmで、後縦隔に存在、右肺上葉に浸潤していた。発生部位の詳細はつかめなかったが、第1肋間神経、迷走神経、交感神経節と一塊となっていた。腫瘍は右腕頭静脈、気管、食道、上大静脈に浸潤し、さらに胸郭出口を越えて、頸部に進展していた。このため、腫瘍の完全切除は断念し、気管の圧迫を解

Fig. 3 Coronal thoracic MR image showing a large mass compressing the trachea and possibly invading the epidural space.

Fig. 4 Chest X-ray and CT scan showing deformed trachea and endotracheal tube.

除することを第一目的として、気管浸潤部位を中心とした腫瘍の可及的切除を右肺上葉を合併切除することにより施行した。

摘出標本肉眼的所見 (Fig. 5)：腫瘍は右肺上葉に、はまりこむように増殖し、内容はほとん

どが出血，壊死を伴った非常にもろい構造からなっていた。

摘出標本病理所見 (Fig. 6)：腫瘍の組織像はびまん性に増殖する小円形細胞からなり、核分裂像も認められた。また、明らかなロゼット形

Fig. 5 Resected tumor: brown-yellow mass with necrosis invading right upper lobe.

Fig. 6 Light microscopic appearance of primary tumor showing small round, closely-packed cells with scant cytoplasm and round or oval nuclei (H&E, $\times 100$).

Fig. 7 Immunohistochemical staining with antibody to neuron specific enolase (NSE) indicates tumor's neurogenic origin.

成は認められなかった。

免疫組織化学的検査所見 (Fig. 7): PAS, S-100, クロモグラニン, LCA, EMA, は陰性であったが, NSE は陽性であった。

以上の, 臨床像, 手術所見, 病理学的所見から, 後縦隔発生の primitive neuroectodermal tumor と診断した。

術後経過: 術後気管チューブは第一病日に抜管可能であった。1992年11月27日から12月29日まで59 Gy. の放射線治療を追加後, 小児神経芽細胞腫の化学療法スケジュールに準じ CPM, VP-16, THP-ADR, CDDP による化学療法を7クール施行した。化学療法の初期には, 腫瘍はPRには至らなかったものの, 腫瘍の縮小効果を認め, ある程度の期待をもって化学療法を継続した。しかし, 腫瘍は徐々に化学療法に反応しなくなり, 結局, 左肺に多発転移をきたし, 次第に増大し, 1993年12月25日呼吸不全となり死亡した。

考 察

軟部悪性腫瘍の内, 未分化な神経原性腫瘍と考えられる腫瘍は, 1980年代になって, 新しい疾患概念として, malignant peripheral neuroepithelioma^{1,2)}, peripheral primitive neuroectodermal tumor, primitive neuroectodermal tumor³⁻⁶⁾ などとして報告されはじめてより, 報告も増加し, PNET と, 略称されるようになった。

一方, 1979年 Askin ら⁷⁾は, 小児の肺または胸郭内原発の腫瘍で, 病理組織像で小円形細胞の悪性腫瘍像を呈する, 胎児型横紋筋肉腫, Ewing 肉腫, 神経芽細胞腫, 悪性リンパ腫を除外した臨床病理学的に独立した疾患を, Askin 腫瘍として報告している。彼らは, 20例をまとめ, 局所再発の強い, 一方では遠隔転移が他の小円形細胞悪性腫瘍ほど広範でないことを述べ, うち3例の電顕像の検討で, この腫瘍は神経上皮由来であると推察している。1980年代になって, PNET と Askin 腫瘍に関する研究が進み^{3-6,8)}, 現在では Askin 腫瘍は, PNET のうち胸郭, 肺領域に発生したものであると考えら

Table 1 Reported cases of Askin's tumor in Japan

Author	Year	Age Sex	Operation	Chemo- therapy	Radiation	Metas- tasis	Post-op. Survival and outcome
Uemura	1982	12 F	Partial	+	20 Gy.	A	6 M dead
Hashimoto	1983	25 F	Complete	?	?	?	11 M dead
Hashimoto	1983	21 F	Partial	?	?	?	1 M dead
Yagi	1987	11 F	Complete	+	30 Gy.	L	5 M alive
Hirata	1987	6 F	Complete	+	20 Gy.	—	12 M alive
Shinoda	1988	4 F	Partial	+	+	L, Di	15 M dead
Shingaki	1988	14 F	Complete	+	—	L, B	18 M dead
Shin	1988	4 F	Complete	+	—	—	15 M dead
Kitahara	1989	3 F	Complete	+	20 Gy.	Di	8 M alive
Ohgami	1989	5 F	Complete	+	—	Di	?
Fujii	1989	14 F	Complete	—	55.9 Gy.	L	37 M dead
Kinoshita	1990	10 M	Complete	+	—	—	?
Hayashi	1991	7 F	Complete	+	—	—	24 M alive
Yamazaki	1992	13 M	Complete	+	30 Gy	—	19 M alive
Suenaga	1993	21 M	Complete	+	35 Gy.	Li, Di	41 M dead
Inada	1994	12 M	Complete	+	—	—	24 M alive
Sezai	1994	19 M	Complete	+	—	—	10 M alive
Ohta	1995	26 M	Partial	+	63+62 Gy.	L, Di	16 M dead
Our case	1995	17 M	Partial	+	12+59 Gy.	L	13 M dead

F: female; M: male; Di: pleural dissemination; L: lung, B: brain; A: adrenal gland; Li: liver

れるようになっている⁹⁾。本邦での PNET の報告は間らが1970年に報告して以来、40例余りあり¹⁰⁻³⁰⁾、一方、Askin 腫瘍の報告は1982年植村ら¹¹⁾が報告して以来、19例の報告がある^{9,11,14-16,18,20,23,25-30)}(Table 1)。

PNET の発生頻度として欧米では、軟部悪性腫瘍の2489例中31例 (1.1%)⁹⁾、本邦では766例

中9例 (1.2%)²⁾ と、ほぼ同率に発生しているが、本邦では、胸郭、肺領域の PNET すなわち Askin 腫瘍の発生頻度が少ない傾向にあった⁹⁾。Askin 腫瘍の性別分布は、本邦報告例では、稲田ら⁹⁾の集計では、全例女性であり、太田ら²⁴⁾の集計では、17例中14例 (82.4%) が女性と女性に多かった。また、発症年齢は平均12.0歳

(3~26歳)と若年者に多かった^{9,24)}。

PNETの病理組織学的特徴として、低倍率での光顕像で、①小細胞が密集して一面に広がっている所見、②線維血管性の間質で区画された小細胞の巣状配列の所見、③壊死を伴った小細胞の索状配列の所見が基本的特徴とされる^{2,7)}。診断上重要なのは Homer-Wright 型のロゼット形成であるが、同一症例でも部位により異なることなどロゼットの確認は診断の根拠の1つにはなるが、確認できないことは否定する根拠にはならないとされ⁹⁾、高倍率像では、腫瘍細胞は、10から14 μm で、細胞質に乏しく核の最大径は6.5から10 μm とされる²⁾。核分裂像は高倍率の視野10個あたり数個認められると報告されている^{2,7,8)}。また、原著ではPAS染色陰性であることが Askin 腫瘍の診断基準であったにもかかわらず、PAS染色陽性例の報告が相次いだこと^{2,4,8,16)}など PNETの確固たる診断基準は、まだ定かではない。Marina ら⁹⁾は①ロゼット形成、②明らかに末梢神経につながるもの、③NSEあるいは Leu-7 が陽性であるもの、④電顕的に cytoplasmic process, neurosecretory granules, microtubules を認めるもの、⑤遺伝子異常 t(11;22)(q24;q12)を示すもの、⑥N-myc, c-myc, c-ets-1 の増強の認められるもの、⑦tryrosine hydroxylase や dopamine β hydroxylase や choline acetyl transferase などの neurontransmitter の合成を示す酵素を証明することの7つの診断基準を設けてこのうち2つを満たすものを PNET と診断することを推奨しているものの、骨外性の Ewing 肉腫との鑑別の困難性を言及している。

PNETの臨床症状は、主に腫瘍形成によるものであり、胸部における Askin 腫瘍に限れば、胸壁腫瘍、胸痛、呼吸困難などが主な症状となる。本腫瘍は、局所浸潤性が非常に強く、切除術後も局所再発をきたしやすい特徴がある。Marina ら⁹⁾も、小円形細胞悪性腫瘍の神経芽細胞腫406例、PNET 26例、Ewing 肉腫169例を集計し臨床像を対比し、PNETは、早期の腫瘍増殖の局所伸展性が50%と、神経芽細胞腫の16.5%、Ewing 肉腫の18%に比し高率に起きる

ことを報告している。自験例は、右手の握力低下があり、Horner 徴候を伴い、背部痛で発症したことなど腫瘍が胸郭出口に発生し、急速に進展し中枢気道を圧迫し、呼吸管理を要する気道閉塞に陥った点、本腫瘍の特徴といえる。また、病理組織学的にも、ロゼット形成を認めなかったものの、Askin の原著⁷⁾の記載にある3つの特徴を認めた。さらに、免疫組織化学的検索で、NSE染色が陽性であり PNET と診断した。

PNETの治療に関しては、いまだ確立されたものはないが、発生部位によりその治療成績も異なると考えられる⁹⁾。Askin 腫瘍に限れば、太田ら²⁴⁾の本邦報告例の集計では、70%が完全切除され、そのほとんどに術後化学療法や放射線療法が追加されているが、治療成績は1年生存率70%、2年生存率44%、3年生存率22%と予後不良であった。しかし、完全切除14例中7例が生存していることから、完全切除が予後を向上させる唯一の方法と考えられる。また、生存例7例すべてが、術後放射線療法と化学療法、または化学療法単独の補助療用例であったことは、本疾患に対する治療法の選択に関し、大きな示唆を与えていると考えられる。

結 語

1. 握力低下、背部痛を初発症状とした後縦隔発生 PNET 症例を報告した。
2. 本例は急速に局所浸潤を来し気道を圧迫し、手術にて軽快したが、再発、13カ月後死亡した。
3. 本腫瘍の治療には完全切除が重要と考えられた。

文 献

- 1) Bolen JW, Thorning D: Peripheral neuroepithelioma. A light and electron microscopic study. *Cancer* 46: 2456-2462, 1980.
- 2) Hashimoto H, Kiryu H, Enjoji M, et al: Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroblastoma). A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 7: 309-318, 1983.
- 3) Das L, Chang CH, Cushing B, et al: Congenital primitive neuroectodermal tumor (neuroepithelioma) of the chest wall. *Med Pediatr*

- Oncol **10**: 349-358, 1982.
- 4) Gonzalez-Crussi F, Wolfson SI, Misugi, et al: Peripheral neuroectodermal tumor of the chest wall in childhood. *Cancer* **54**: 2519-2527, 1984.
 - 5) Coffin CM, Dehner LP: Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents. A clinicopathologic study of 139 cases. *Pediatr Pathol* **9**: 387-407, 1989.
 - 6) Marina NM, Etcubanas E, Parham DM, et al: Peripheral primitive neuroectodermal tumor (Peripheral neuroepithelioma) in children. A review of the St Jude Experience and controversies in diagnosis and management. *Cancer* **64**: 1952-1960, 1989.
 - 7) Askin FB, Rosai J, Sibley RK, et al: Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* **43**: 2438-2451, 1979.
 - 8) Linnoila RI, Tsokos M, Triche TJ, et al: Evidence for neural origin and PAS-positive variants of the malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region ("Askin tumor"). *Am J Surg Pathol* **10**: 124-133, 1986.
 - 9) 稲田啓次, 中原数也, 藤井義敬, 他: 胸壁原発の Primitive Neuroectodermal Tumor (Askin 腫瘍) の 1 例. *日胸外会誌* **42**: 416-422, 1994.
 - 10) 間 泉三, 五藤 仁, 松本国光, 他: 末梢神経より発生した Malignant Neuroepithelioma の 1 例. *癌の臨床* **16**: 851-854, 1970.
 - 11) 植村芳子, 泉 春暁, 布野秀二, 他: 12歳女児に発生した右胸腔内腫瘍の 1 例. *細胞核病理誌* **19**: 96-97, 1982.
 - 12) Ishikawa S, Ohshima Y, Suzuki T, et al: Primitive neuroectodermal tumor (neuroepithelioma) of spinal nerve root. Report of an adult case and establishment of cell line. *Acta Pathol Jpn* **29**: 289-301, 1989.
 - 13) 姥山勇二, 後藤 守, 山脇慎也, 他: 末梢神経より発生した Malignant neuroepithelioma の 1 例. *癌の臨床* **28**: 1497-1501, 1982.
 - 14) 八木正人, 藤永 裕, 久米一弘, 他: 血胸により発生した Neuroepithelioma の 1 例. *松山赤十字病医誌* **12**: 171-175, 1987.
 - 15) 平田彰業, 今泉了彦, 野沢博正, 他: 胸壁原発悪性小細胞腫瘍 (いわゆる Askin 腫瘍) の 1 例. *日小外会誌* **23**: 756-763, 1987.
 - 16) Shinoda M, Tsutsumi Y, Hata J, et al: Peripheral neuroepithelioma in childhood. Immunohistochemical demonstration of epithelial differentiation. *Arch Pathol Lab Med* **112**: 1155-1158, 1988.
 - 17) 佐々木 豊, 岡本賢三, 中井祐子, 他: 後腹膜 malignant neuroepithelioma の 1 例. *病院病理* **6**: 97, 1988.
 - 18) 新垣義清, 楚南盛章, 具志賢俊樹, 他: Askin 腫瘍の 1 小児例. *小児がん* **21**: 1223-1227, 1989.
 - 19) 難波貞夫, 榎本信哉, 細谷俊彦, 他: 坐骨神経原発の primitive neuroectodermal tumor の 1 新生児例. *小児外科* **21**: 1223-1227, 1989.
 - 20) 北原琢磨, 岡村 純, 生野茅子, 他: 胸腔内悪性小細胞腫瘍 (Askin 腫瘍) の 1 例. *日小外会誌* **93**: 2487-2491, 1989.
 - 21) 鬼頭正士, 守屋秀繁, 遠藤富士乗, 他: Malignant Neuroepithelioma (Peripheral Neuroblastoma) の 2 例. *臨整外* **25**: 183-188, 1990.
 - 22) 原 隆志, 松尾慎一, 山崎左雪, 他: 後腹膜原発悪性神経上皮腫の 1 例. *癌の臨床* **36**: 199-204, 1990.
 - 23) 瀬在 明, 大森一光, 村松 高, 他: 肋骨発生の Primitive Neuroectodermal Tumor の 1 切除例. *日胸外会誌* **42**: 433-436, 1994.
 - 24) 太田安彦, 佐藤日出夫, 佐々木恵子: 胸腔内原発未熟神経外胚葉性腫瘍 (いわゆる Askin 腫瘍) の 1 例. *日呼会誌* **9**: 40-47, 1995.
 - 25) 末永一路, 佐々木文雄, 村野明彦, 他: 遠隔転移を認めた Askin 腫瘍の 1 例. *臨放* **38**: 307-310, 1993.
 - 26) 林 野花, 奥村真由美, 末広 豊, 他: 学童女児の胸壁腫瘍の 1 例. *小児科臨床* **44**: 369-392, 1991.
 - 27) 大神 浩, 長崎 彰, 窪田正幸, 他: 胸壁悪性小細胞 (Askin 腫瘍) の 1 例. *日小外会誌* **25**: 194, 1989.
 - 28) Fujii Y, Hongo T, Nakagawa Y, et al: Cell culture of small round cell tumor originating in the thoracopulmonary region. Evidence of derivation from a primitive pluripotent cell. *Cancer* **64**: 43-51, 1989.
 - 29) 山崎洋次, 吉田二教, 水野良児, 他: Gore-Tex patch と有茎広背筋皮弁を併用して胸壁再建を行った Askin 腫瘍. *手術* **46**: 1043-1046, 1992.
 - 30) 木下恵司, 小林啓二, 子川和宏, 他: 染色体異常 (12, 16) の見られた Askin tumor の 1 男児例. *小児例 小児がん* **27**: 387-388, 1990.

Posterior mediastinal primitive neuroectodermal tumor showing rapid growth and causing airway obstruction ; case report and description of surgery

*Masaaki Sano, Masao Iizuka, Takeshi Yamada, Haruhiko Tomino
Yoshiaki Nakajima, Takeo Mizuno*

Thoracic Surgery, Seirei Respiratory Disease Center. Seirei Mikatabara Hospital Hamamatsu, Japan.

We resected a primitive neuroectodermal tumor (PNET) in the posterior mediastinum of a 17-year-old male complaining of increasingly severe right hand palsy, back pain, and dyspnea. Partial resection and right upper lobectomy were performed, and his symptoms were reduced. However, he died 13 months after surgery from pulmonary metastasis. We conclude that en bloc resection is important in the treatment of PNET.