症 例

子宮体部 Primitive neuroectodermal tumor の 1 例

馬場 剛¹⁾ 森下 美幸¹⁾ 明石 祐史¹⁾ 山口 弘一²⁾穴戸 健二²⁾ 水野 均²⁾ 鈴木 孝浩³⁾北見赤十字病院産婦人科¹⁾, 同 検査科²⁾, 札幌医科大学産婦人科学講座³⁾

Key words : Primitive neuroectodermal tumor (PNET) — Cytology — Uterine corpus — Case report

背景 : 子宮体部の primitive neuroectodermal tumor (PNET) はきわめてまれな腫瘍である。今回われわれは、その 1 例について文献的考察を加え報告する。

症例 : 80 歳, 女性, 不正性器出血と下腹痛を主訴に受診。子宮腫大, 子宮頸部より腫瘍組織の排出, 子宮腔部前唇に腫瘍の浸潤を認め, 経腔超音波断層像にて子宮内膜肥厚像が認められた。細胞診にて小円形の悪性細胞が散在性に認められ, 組織診では小型な円形細胞がびまん性に増殖し, 核異型が強く, 核分裂像も散見され, 特定の組織構築パターンに乏しい像を呈した。免疫組織化学的所見では keratin 陰性, vimentin 陽性であったものの, LCA, CD3, CD79a, α -SMA, desmin は陰性, NSE, CD99 (MIC-2) 陽性であったことから, 最終的に PNET と診断した。CT 上, 肝, 肺に転移巣を認めたため, 化学療法を施行した。治療により, 腫瘍の縮小が得られたが, その後は全身状態悪化のため, 治療を中止し, 診断後 5 ヶ月で死亡した。

結論 : 本疾患は, 発生がまれであること, 進行した状態で発見されることが多いことから, 治療方針に一定の見解がない。細胞診を含め多数例の集積が必要と考えられた。

I. 緒 言

Primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) は胎生期の神経冠細胞 neural crest cell 由来の遊走性交感神経芽細胞 migrating sympathogonia から発生する腫瘍とされて

おり, 病理組織学的に小円形細胞肉腫の像を呈する。細胞遺伝学的に Ewing 肉腫と同一の異常をもつことから, Ewing 肉腫/PNET 群として扱われる。女性性器を原発とすることはまれで, 特に子宮に発生することはきわめてまれであり, 報告例が散見される程度である^{1)~3)}。臨床的には, 進行した状態で発見されることが多く, 化学療法や放射線療法に抵抗性であることから, 予後不良であるといえる。今回われわれは, 子宮内膜細胞診にて肉腫を疑い, 組織診にて子宮体部 PNET と診断された症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症 例 : 80 歳, 女性。

主 訴 : 下腹痛, 不正性器出血。

妊娠歴 : 3 経妊 3 経産。

既往歴 : 特記すべき事項なし。

A case of primitive neuroectodermal tumor of the uterine corpus
Tsuyoshi BABA¹⁾, M.D., Miyuki MORISHITA¹⁾, M.D., Yushi AKA-SHI¹⁾, M.D., Kouichi YAMAGUCHI²⁾, C.T., Kenji SHISHIDO²⁾, C.T., Hitoshi MIZUNO²⁾, C.T., Takahiro SUZUKI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾ Department of Clinical Laboratory, Kitami Red Cross Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University

論文別刷請求先 〒090-8666 北海道北見市北 6 条東 2 丁目 1 北見赤十字病院産婦人科 馬場 剛

平成 16 年 8 月 3 日受付

平成 16 年 10 月 25 日受理

現病歴：下腹痛ならびに4日前より続く中等量の不正性器出血を主訴に当院を初診された。

内診上、子宮底は臍高ほどに腫大しており、子宮腔部も腫大、可動性は不良であった。子宮腔部前唇に腫瘍組織が浸潤しており、血性帯下を認めた。経腔超音波断層法にて、子宮内膜肥厚像を認めた。子宮腔部細胞診 class V、子宮内膜細胞診 class V、腫瘍マーカーはCA125：13.8 U/ml、CA19-9：9.7 U/ml、CEA：3.8 ng/mlといずれも正常範囲内であった。全身検索のため施行したCTにて、子宮体部のほかに肝、肺に転移巣、骨盤リンパ節に腫大が認められた。子宮内膜掻爬術にて多量の組織塊が得られ、組織学的にPNETと考えられた。組織検査結果判明後にNSE、pro-GRPを測定したところ、おのおの120 ng/ml、12.3 pg/mlとNSEのみ高値を示した。

以上の所見より、肝・肺転移を伴う子宮体部原発PNETと診断した。Irinotecan hydrochloride (CPT-11) 80 mg (day 1, 8のみ、day15は好中球減少のため中止)とCisplatin (CDDP) 60 mg (day 1)による化学療法を1コース施行し、一時的に腫瘍の縮小が得られNSEも正常化した。その後、全身状態悪化のため対症療法のみで経過観察し、診断後5ヵ月で死亡した。

III. 細胞学的所見

擦過細胞診では、細胞質に乏しい小円形悪性細胞が多数みられた。細胞間の結合性は弱く孤立散在性であった (Photo. 1a)。また、核分裂像も散見された。強拡大では、個々の異型細胞は核形不整で大小不同が強く、核縁が薄く、クロマチンが細～粗顆粒状に増量していた (Photo. 1b)。捺印細胞診の強拡大では、一部にロゼット様配列がみられた (Photo. 1c)。以上の細胞像からは、肉腫が疑われた。

IV. 組織学的所見

小型な円形細胞がびまん性に増殖し、特定の組織構築パターンに乏しい像を呈した (Photo. 2a)。また核異型が強く、核分裂像が散見され、またロゼット様構造がみられ (Photo. 2b)、高悪性度の未分化な間葉系腫瘍と考えられたが、確定診断にはいたらなかった。

V. 免疫組織学的所見

上皮系マーカーであるkeratinは陰性、間葉系マーカーであるvimentinは陽性であったものの、leukocyte com-

mon antigen, CD3, CD79aといったリンパ系マーカーや、 α -smooth muscle actin, desminは陰性であった。また、NSE (Photo. 3a), CD99 (MIC-2) (Photo. 3b)が陽性で、synaptophysinもごく一部だが陽性であった。

VI. 考察

PNETは、1973年にHartらにより初めて発表、定義された疾患⁴⁾で、若年者に好発し、発生部位により中枢型 (central PNET) と末梢型 (peripheral PNET) とに分類される。central PNETは主に脳脊髄に発生するもので、peripheral PNETは、中枢神経外に発生し、しばしば交感神経系や軟部組織や骨に発生する。女性性器を原発とすることはまれであり、そのなかでは卵巣発生が比較的多いとされるが、子宮体部の発生はきわめてまれである。本症例においては、画像上子宮体部、肝、肺に病巣が認められたため原発巣の確定は困難であるが、肝病変に関してはS3とS6皮膜下に孤立性に存在し、肺病変に関しては両側肺野に多数の境界明瞭な腫瘍が認められるが肺門や縦隔のリンパ節腫大が認められないこと、また、骨盤リンパ節腫大も認めることから、肺と肝の病巣は転移巣と考えられた。

PNETの細胞診においては、多数の小円形悪性細胞が散在性に認められ、本症例においても合致した所見が得られた。細胞診のみでも注意深い観察により、いくつかの推定病変を鑑別診断の候補としてあげることができるが、確定診断には組織診ならびに免疫組織化学的検査が必須となる。小円形細胞悪性腫瘍で、keratinが陰性かつvimentinが陽性、LCAが陰性であれば、PNETやEwing肉腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫が疑われる。本症例のように α -SMA, desminが陰性でかつ、Ewing肉腫・PNETに特異的に認められるCD99 (MIC-2)⁵⁾が陽性、NSE, synaptophysinといったEwing肉腫では陰性となる神経分化のマーカーが陽性となれば、PNETと診断される。

PNETの予後因子として重要なのは、腫瘍径、転移の有無、手術完速度などであり、最も有効な治療法は外科的切除とされる⁶⁾。しかし、多くの症例では進行した状態で発見されるため、その予後は不良であり、3年生存率が30%程度とされている⁷⁾。また、その症例数の少なさから、治療方針に関する統一見解がないのも実情である。化学療法に関しては、プラチナ製剤をkey drugとしたregimenが用いられるが、耐性の獲得が早く、再発例が多いこと、再発後は治療に強い抵抗性を示すことが、予後を不良にしている。骨髄移植を併用した大量化学療法も試みられ、通常量の化学療法に比べ、ハイリスク症例の予後改善に寄与するとの報告もあるが⁸⁾、満足のいく成績が得られていない

のが現状である。今後の細胞診を含めた症例の蓄積と統一した治療指針の出現が必要であると考えられた。

Abstract

Background : Primitive neuroectodermal tumors (PNETs) of the uterine corpus are extremely rare. We report a case and review the literature.

Case : An 80-year-old woman with abnormal genital bleeding and lower abdominal pain was diagnosed with PNET of the uterus. Cytologically, small round malignant cells were diffuse. Histologically, the tumor consisted of small round cells in sheets. Cells showed strong nuclear atypia and abundant mitotic figures. Immunohistochemically, tumor cells reacted positively for vimentin, NSE, and CD99 (MIC-2), but negatively for keratin, LCA, CD3, CD79a, α -SMA, and desmin. These findings led to a diagnosis of uterine PNET. CT showed a metastatic tumor in the liver and lung. The patient underwent chemotherapy for her advanced disease. After treatment, the tumor regressed, but treatment was postponed because of poor results.

Conclusion : We report a rare case of uterine PNET.

文 献

- 1) Odunsi, K., Olatinwo, M., Collins, Y., Withiam-Leitch, M., Lele,

S., Spiegel, G.W. Primary primitive neuroectodermal tumor of the uterus : a report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 689~696.

- 2) Ward, B.S., Hitchcock, C.L., Keyhani, S. Primitive neuroectodermal tumor of the uterus. A case report. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 667~672.
- 3) Karseladze, A.L., Filipova, N.A., Navarro, S., Llombart-Bosch, A. Primitive neuroectodermal tumor of the uterus. A case report. *J Reprod Med* 2001 ; 46 : 845~848.
- 4) Hart, M.N., Earle, K.M. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973 ; 32 : 890~897.
- 5) Ambros, I.M., Ambros, P.F., Strehl, S., Kovar, H., Gadner, H., Salzer-Kuntschik, M. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 1991 ; 67 : 1886~1893.
- 6) Daya, D., Lukka, H., Clement, P.B. Primitive neuroectodermal tumors of the uterus. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 1120~1129.
- 7) Schmidt, D., Herrmann, C., Jurgens, H., Harms, D. Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. *Cancer* 1991 ; 68 : 2251~2259.
- 8) Fontaine, C., Schots, R., Braeckman, J., Goossens, A., Soete, G., De Greve, J. Long-term survival in an adult metastatic renal peripheral primitive neuroectodermal tumor (PPNET) with multimodality treatment including high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 691~694.

写真説明

Photo. 1 Cytological findings of endometrial smear.

- a) Numerous scattered small round malignant tumor cells (Pap. stain. $\times 40$).
- b) Tumor cells having a high N/C ratio, increased chromatin content, anisokaryosis, and irregular shape with a thin rim and fine to coarse granular chromatin (Pap. stain. $\times 100$).
- c) Rosette-like appearance in part of the tumor (Pap. stain. $\times 100$).

Photo. 2 Histological findings.

- a) Small undifferentiated diffuse round cells. No characteristic arrangement of tumor cells is recognizable (H-E stain. $\times 20$).
- b) Rosette-like structure in part of the tumor (H-E stain. $\times 40$).

Photo. 3 Immunohistochemical findings.

- a) NSE diffusely positive in tumor cell cytoplasm ($\times 40$).
- b) Positive staining with CD99 in tumor cell membrane ($\times 40$).

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3