腎原発性未分化神経外胚葉性腫瘍の1例

東京通信病院泌尿器科

宮崎 淳* 箕和田 滋 永島 泰準 榎本 裕

同病理科

薬 丸 一 洋

A CASE OF PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF THE KIDNEY

Jun Miyazaki, Shigeru Minowada, Taijun Nagashima,
Yutaka Enomoto and Kazuhiro Yakumaru*

Department of Urology Tokyo Teishin Hospital

*Department of Pathology Tokyo Teishin Hospital

A primitive neuroectodermal tumor (PNET) is a solid tumor originating from the neural crest. This tumor is known to occur in the central nervous system and soft tissue, but recently determined to also invade the kidney. Although primary renal PNET is very rare, we encountered a case of primary renal PNET with multiple lung metastasis. This case was a 35-year-old man with a chief complaint of macroscopic hematuria, which he noticed in January 1996. He was hospitalized because of right renal tumor detected with ultrasonography. On CT scan, a low-density solid tumor with a maximum diameter of 8 cm was visualized in the right kidney. Low-signal and high-signal tumorous lesions were demonstrated in the same region on T 1-weighted and T 2-weighted MR images, respectively. Then right radical nephrectomy was performed on Feb. 5, 1996. On histopathological observation, the tumor was composed of small tumor cells with solid growth. Immunohistochemical staining revealed that the tumor was positive for CD 99. Thus our final diagnosis was primary right renal PNET. Although 2 metastatic lesions with a diameter of about 1 cm were observed in the right lower lung before the time of surgery, pulmonary metastatic lesions markedly increased in number 3 months after surgery. Thus we initiated CAP chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and CDDP. After 3 cycles, pulmonary metastatic lesions disappeared at CT scan, indicating complete remission. However, a tumor with a maximum diameter of about 10 cm recurred in the retroperitoneum 7 months after complete remission. Although 2 cycles of CAV/PE therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, CDDP, and VP-16 were performed following resection of the retroperitoneal tumor, he showed no response and deceased 24 months after surgery.

Key words: primitive neuroectodermal tumor, renal tumor

要旨: 未分化神経外胚葉性腫瘍 (primitive neuroectodermal tumor, PNET) は神経冠発生の充実性腫瘍であり, 発生部位として, 中枢神経系, 軟部組織等が知られているが, 近年になり腎にも発生することが報告されている。腎原発の PNET はきわめて稀で, 今回我々は, 多発肺転移を伴う PNET の1例を経験したので報告する。症例は35歳, 男性。主訴は肉眼的血尿。1996年1月肉眼的血尿が出現。CTで右腎に最大径8cmのlow densityな充実性腫瘍, MRIでT1強調で低信号, T2強調で高信号な腫瘍を認めた。右腎腫瘍の診断で同年2月5日, 右根治的腎摘出術を施行した。病理組織学的には腫瘍細胞は充実性に増殖した小型の細胞で, 免疫組織化学的染色でCD99に陽性であった。以上から右腎原発のPNETと診断した。術前から径約1cmの肺転移が右下肺野に2カ所確認されていたが, 術後3カ月で肺転移数が著明に増加した。cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatinによる化学療法CAP療法を開始し, 3クール後には肺転移は消失, 完全寛解を得た。寛解後7カ月で, 後腹膜腔に最大径約10cmの腫瘍が再発した。後腹膜腫瘍摘出後, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, cisplatin, VP-16によるCAV/PE

*現 筑波大学泌尿器科

療法を2クール行うも効果なく、術後24カ月目に癌死した。

キーワード：腎腫瘍，未分化神経外胚葉性腫瘍

緒 言

Primitive neuroectodermal tumor (PNET) は神経冠 (neural crest) 発生の充実性腫瘍であり、発生部位として、中枢神経系、軟部組織等¹⁾が知られているが、最近腎原発症例の報告も見られるようになった^{2)~11)}。腎原発はきわめて稀であり、検索しえた範囲では15症例の報告があった。今回我々は、多発肺転移を伴う未分化神経外胚葉性腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：35歳，男性。

主訴：肉眼的血尿。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1996年1月肉眼的血尿出現した。近医にて右腎の腫大を指摘され，精査，加療のため1月26日当科に入院した。

入院時検査所見：

双手診にて右側腹部の腫瘤を触知した。血算でHb 12.5 g/dl, Ht 36.4% とやや貧血を認めた。生化学は特に異常は認められなかった。CRP 1.55 mg/dl, ESR 68 mm/h, 腫瘍マーカー；IAP 1,030 µg/ml, 尿沈渣；赤血球多数/HPF, 白血球 10~20/HPF, 尿細胞診；class II

画像所見：

CTにて右腎に最大径8 cmのlow densityな充実性腫瘍が認められた (Fig. 1)。MRIではT1強調で低信号，T2強調で高信号を示した。また術前より，径約1 cmの肺転移が右下肺野に2カ所認められた。以上から右腎腫瘍の診断で1996年2月5日右根治的腎摘出術を施行した。

病理学的所見 (Fig. 2 a, b)：

摘出腎は総重量520 g，腫瘍は7×7×8 cmで剖面は出血・壊死を伴った赤灰色であった。腎周囲組織との

Fig. 1 入院時のCTスキャン
右腎に最大径8 cmの充実性腫瘍を認めた。

Fig. 2 a. 病理組織学的所見 (H. E. 染色×400)

Fig. 2 b. 病理組織学的所見：免疫組織化学的染色，
CD 99 陽性

癒着は見られなかった。病理組織学的には腫瘍細胞は充実性に増殖し小型の細胞であった。また核小体が目立ち，核分裂像も散見された。一部にロゼット形成が認められた。免疫組織化学的染色でCD99に陽性な所見があり，他にはneuron specific enolase (NSE)・Vimentinに陽性であったが，上皮膜抗原 (EMA)，白血球共通抗原 (LCA)，S-100は陰性であった。またG-Banding法による染色体分析の結果 (Fig. 3) は47, XY, +1, der(1;16) (q10;p10), t(1;22) (p36;q12) or t(1;11;22) (p36;q24;q12), +der(22)t(1;22) (p36;q12) or +der(22)t(1;11;22) (p36;q24;q12)であった。以上から右腎原発の未分化神経外胚葉性腫瘍 primitive neuroectodermal tumor (PNET) と診断した。

肺転移巣の治療においては，術後の経過で手術療法も考慮していたが，術後3カ月で肺転移巣は20箇所以上と著明に増加したため，平成8年5月よりCAP療法 (doxorubicin 40 mg/m² DAY 1, cyclophosphamide

Fig. 3 G-Banding 法による染色体分析

47, XY, +1, der(1;16)(q 10; p 10), t(1;22)(p 36; q 12) or t(1;11;22)(p 36; q 24; q 12), +der(22)t(1;22)(p 36; q 12) or +der(22)t(1;11;22)(p 36; q 24; q 12)

400 mg/m² DAY 1, cisplatin 40 mg/m² DAY 2) を開始した。3 クール後には肺転移は消失、完全寛解を得た。以後維持化学療法を1ヵ月後、4ヵ月後、8ヵ月後と施行し、計6クール施行した。しかし1997年3月12日のCTスキャンで、最大径約10 cmの後腹膜腫瘍の再発を認めた。そこで1997年4月3日に後腹膜腫瘍摘出術を施行した。後腹膜腫瘍は390 gで病理は右腎腫瘍と同じであった。cyclophosphamide 640 mg/m² (Day 1), doxorubicin 40 mg/m² (Day 1), vincristine 1.2 mg/m² (Day 1), cisplatin 64 mg/m² (Day 22), VP-16 80 mg/m² (Day 22) によるCAV/PE療法を2クール行うも肺および後腹膜に腫瘍の著しい増大がみられ、治療効果なく術後24ヵ月目の1998年1月11日死亡した。

考 察

PNETは、Ewing肉腫や神経芽腫、横紋筋肉腫、悪性リンパ腫とともに未分化肉腫に分類され、組織学的にはいわゆる「small round cell tumors」の像を呈し、光顕での鑑別が困難である¹⁾。また、PNETとEwing肉腫は染色体転座 t(11;22)(q 24; q 12)¹⁰⁾があり、両者は極めて近い関係にあるといえる。PNETの腫瘍細胞はglycogen顆粒を含む明るい胞体を持ち、核小体を有する円形の核を持つ。またrosetteの形成を見ることもある⁷⁾。最近ではneuroblastoma, malignant lymphoma, Wilms' tumorなどとの鑑別のため種々の免疫組織化学的染色が施行されているが、PNETの特徴として一般にCD 99とneuron specific enolase (NSE)が陽性になるといわれている⁷⁾。他の施設の免疫組織化学的染色を検討してもCD 99とNSEは陽性なものが多い(Table 1)。また染色体異常の検討もされており、最近ではPCR法を用いて染色体転座 t(11;22)(q 24; q 12)が検出されている¹⁰⁾。我々の染色体分析でも、t

Table 1 免疫組織化学的染色の結果

著者名	年 度	年 齢	性 別	CD99	NSE	LCA	Vimentin	S-100
Morら	1994	61	M	未施行	(+)	未施行	(-)	未施行
Chanら	1994	22	M	未施行	(+)	未施行	未施行	(-)
Mentzelら	1994	24	M	(+)	未施行	未施行	未施行	未施行
Horiguchら	1994	27	M	未施行	(+)	(-)	未施行	未施行
栗原ら	1994	25	F	未施行	(+)	(-)	(-)	未施行
Guputaら	1995	35	F	未施行	(+)	未施行	未施行	未施行
	1995	42	M	未施行	(+)	未施行	未施行	未施行
Furmanら	1996	21	F	(+)	(+)	(-)	(-)	未施行
Takeuchiら	1996	22	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Rodriguezら	1997	18	M	(+)	(+)	未施行	(+)	(+)
	1997	20	M	(+)	(+)	未施行	未施行	未施行
	1997	4	F	(+)	(+)	未施行	(-)	(-)
	1997	14	M	(+)	(+)	未施行	(+)	(-)
Sheaffら	1997	56	F	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Marleyら	1997	17	F	(+)	(+)	(-)	(+)	未施行
自験例	1997	35	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)

NSE: neuron specific enolase; LCA: leukocyte common antigen;

(11;22)(q 24; q 12)を含んでいた。

治療は外科的に摘除した後、化学療法や放射線療法を組み合わせている報告が多いが(Table 2)、治療はまだ確立されておらず、予後は一般に不良である。外科的に摘出した後、cyclophosphamide, doxorubicinを中心とした化学療法を行い、さらに45~60 Gyの放射線療法を行うと局所コントロールが良いという報告¹⁾もあった。いずれにせよPNETに対しては、まだ有効な治療法が確立されておらず的確な診断に基づいた集学的治療法の確立が望まれる。

Table 2 過去の PNET の症例

著者名	年度	年齢	性別	転移	放射線	化学療法	転帰
Mor ら	1994	61	M	なし	(+)	Act-D. ADR. VCR.	6 カ月死亡
Chan ら	1994	22	M	なし	(+)	ADR. CPA. VCR.	10 カ月死亡
Mentzel ら	1994	24	M	肺, 下大静脈塞栓	(-)	なし	術死
Horiguchi ら	1994	27	M	傍大動脈リンパ節	20Gy	あり(詳細不明)	3 カ月死亡
栗原ら	1994	25	F	下大静脈塞栓	(-)	ADR. CDDP. CPA. VCR. VP-16.	2 カ月死亡
Guputa ら	1995	35	F	なし	20Gy	Act-D. CDDP. IFM. VCR. VP-16.	60 カ月死亡
	1995	42	M	なし(-)		CDDP. IFM. VP-16.	14 カ月死亡
Furman ら	1996	21	F	傍大動脈リンパ節	(-)	ADR. CPA. VCR.	5 カ月死亡
Takeuchi ら	1996	22	M	肺, 下大静脈塞栓	(-)	Act-D. ADR. CDDP. MTX. VCR.	4 カ月死亡
Rodriguez ら	1997	18	M	肺, 後腹膜リンパ節, 骨	52.5Gy	Act-D. ADR. CBP. CPA. IFM. VCR. VP-16.	14 カ月死亡
	1997	20	M	肺, 後腹膜リンパ節	(-)	IFM. VP-16.	4 カ月死亡
	1997	4	F	肝, 後腹膜リンパ節	14Gy	CBP. IFM. VP-16.	3 週間死亡
	1997	14	M	肺, 骨	(-)	ADR. CPA. IFM. VCR. VP-16.	1 カ月死亡
Sheaff ら	1997	56	F	なし	(-)	ADR. CDDP. CPA. VCR. VP-16.	5 カ月死亡
Marley ら	1997	17	F	なし	50Gy	ADR. CPA. IFM. VCR. VP-16.	12 カ月死亡
自験例	1997	35	M	肺転移	(-)	ADR. CDDP. CPA. VCR. VP-16.	24 カ月死亡

VCR; vincristine; ActD; actinomycin D; CPA; cyclophosphamide; VP-16; etoposide; ADR; doxorubicin; IFM; ifosfamide; CBP; carboplatin; CDDP; cisplatin; MTX; methotrexate

結 語

多発肺転移を伴った腎原発の未分化神経外胚葉性腫瘍 (PNET) の 1 例を経験した。肺転移に対し CAP 療法で 7 カ月間の完全寛解が得られた。

文 献

- 1) Kushner, B. H., Hajdu, S. I., Gulati, S. C., Erlandson, R. A., Exelby, P. R. and Lieberman, P. H.: Extracranial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*, **67**, 1825—1829, 1991.
- 2) Chan, Y. F. and Llewellyn, H.: Intrarenal primitive neuroectodermal tumor. *Br. J. Urol.*, **73**, 326—327, 1994.
- 3) Mor, Y., Nass, D., Ravir, G., Nermann, Y., Nativ, O. and Goldwasser, N.: Malignant peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the kidney. *Med. Pediatr. Oncology*, **23**, 437—440, 1994.
- 4) Mentzel, T., Bultitude, M. I. and Fletcher, C. D. M.: Primärer primitiver neuroektodermaler tumor der niere bei einem erwachsenen. *Pathologe*, **15**, 124—128, 1994.
- 5) Furman, J., Murphy, W. M., Jelsma, P. F., Garzotto, M. G. and Marsh, R. D.: Primary primitive neuroectodermal tumor of the kidney: case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.*, **106**, 339—344, 1996.
- 6) Gupta, N. P., Sirgh, B. P., Raina, V. and Gupta, S. D.: Primitive neuroectodermal kidney tumor: two case reports and review of the literature. *J. Urol.*, **153**, 1890—1892, 1995.

- 7) Takeuchi, T., Iwasaki, H., Ohjimi, Y., Kaneko, Y., Isiguro, M., Fujita, C., Miura, Y., Hiratsuka, Y., Sakamoto, K. and Kikuchi, M.: Renal primitive neuroectodermal tumor: an immunohistochemical and cytogenetic analysis. *Pathol. Int.*, **46**, 292—297, 1996.
- 8) Rodriguez-Galindo, C., Marina, N. M., Fletcher, B. D., Parham, D. M., Bodner, S. M. and Meyer, W. H.: Is primitive neuroectodermal tumor of the kidney a distinct entity? *Cancer*, **79**, 2243—2250, 1997.
- 9) Sheaff, M., McManus, A., Scheimberg, I., Paris, A., Shipley, J. and Baithun, S.: Primitive neuroectodermal tumor of the kidney confirmed by fluorescence in situ hybridization: *Am. J. Surg. Pathol.*, **21** (4), 461—468, 1997.
- 10) Marley, E. F., Liapis, H., Humphrey, P. A., Nadler, R. B., Siegel, C. L., Zhu, X., Brandt, J. M. and Dehner, L. P.: Primitive neuroectodermal tumor of the kidney-another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, **21** (3), 354—359, 1997.
- 11) 栗原憲二, 水関 清, 岡 明博, 穴戸 悟, 万波 誠: 腎原発の未分化神経外胚葉性腫瘍の 1 例。臨 牀, **48**, 855—858, 1994.
- 12) Horiguchi, Y., Nakashima, J., Ishi, T., Hata, J. and Tazaki, H.: Primitive neuroectodermal tumor of the retroperitoneal cavity. *Urology*, **44**, 127—129, 1994.

(1998 年 6 月 16 日受付, 10 月 29 日受理)