多発性悪性神経鞘腫

約10年の間において悪性度の異なる悪性神経
鞘腫を生じた Recklinghausen 病

内林 義知*¹ 片桐 一元*¹ 倉田荘太郎*²
高安 進*¹ 駄阿 勉*³

Summary

We report a case of a 26-year-old man suffering von Recklinghausen's disease associated with multiple malignant schwannomas of various malignant potency. In 1986, two malignant tumors over 5 cm in diameter in the postperitoneal space were resected. In 1995, a rapidly growing tumor appeared on his left thigh and reached an adult head size. Besides, CT scan revealed two fist-sized tumors in the abdominal cavity. The left thigh was amputated at the level of hip joint. Four months later, multiple metastatic tumors appeared in the lung and the patient died 10 months after the amputation due to rapid enlargement of these metastatic tumors. Four tumors, developed in the post-peritoneal space and the abdominal cavity in 1986 and 1995, grew slowly and showed histologically a low grade of malignancy with low mitotic rates, whereas the tumor on the thigh and metastatic lung tumors, both of which rapidly increased in size, showed frequent mitotic figures and high cellularity. Thus, histologic grades of malignancies well correlated with clinical behaviors of the tumors in this patient.

Key words: von Recklinghausen's disease, Malignant schwannoma, Histological grading

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下 R 病) の悪性神経鞘腫合併率は 5% 以下とされ¹⁾²⁾, 多発例はその中の 8% と報告されている³⁾。また, 悪性神経

鞘腫は, 臨床的, 病理組織学的に様々な悪性度を呈することが報告されている²⁾⁴⁾⁵⁾。今回我々は, 悪性度の異なる悪性神経鞘腫が長期間をへだてて再発し, かつ, 共存した症例を経験したので, 若干の考察を加え報告する。

症 例

症 例: 26歳, 男性
初 診: 1987年 8月12日
家族歴: 母, 姉, 姪に R 病あり
既往歴: 特記事項なし

*¹ Yoshitomo UCHIBAYASHI, Kazumoto KATAGIRI, Susumu TAKAYASU: 大分医科大学皮膚科学教室

*² Sotaro KURATA: 大分医科大学形成外科診療班

*³ Tsutomu DAA: 大分医科大学第 1 病理学教室

現病歴：生下時より軀幹、四肢の10ヵ所以上にCafé-au-lait spot, 幼少時より全身に大豆大の淡褐色斑あり。10歳頃より小豆大の軟腫瘍が軀幹を中心に多発, また, 側弯症も指摘される。1983年8月12日当科を初診し, R病と診断される。1985年9月頃, 左腰部に充実性皮下腫瘍が出現し, 徐々に増大してきたために1986年1月20日当科入院。CTにて左腰部および左骨盤腔第5腰椎前面に2個の手拳大腫瘍が認められた。左腰部腫瘍の生検にて悪性神経鞘腫と診断され, 術前に1クール of 化学療法(CYVADIC)と計30Gyの放射線療法を行うも腫瘍はむしろ増大したため, 同年3月27日および4月28日にそれぞれ腰部, 腹部の腫瘍を摘出した。腫瘍はカプセルに包まれていたが, 腹部のものは索状物と連続し, 取り残しがあると考えられた。術後7クール of 化学療法(CYVADIC)施行。その後自己判断で通院を中止したが(以上の経過は西日皮49巻第3号に報告)⁶⁾, 1995年8月上旬, 左大腿伸側に急速に増大する腫瘍が出現。軽度の疼痛を伴い歩行困難となったため同年11月2日当科を再診し, 11月6日入院となる。

現 症：左大腿全体に弾性硬の成人頭大皮下腫瘍あり。大腿腫瘍部の最大周径は80.5cm。表面皮膚の色調は暗赤色であり, 軽度の熱感を伴う。大腿内側から下腿屈側にかけ巨大褐色斑を

図1. 入院時臨床像

伴う大型軟腫瘍が存在し, 一部弁状に下垂している。また, 軀幹, 四肢にはクルミ大までの半球状に隆起した弾性軟の腫瘍が多数散在する(図1)。

入院時検査成績：軽度の貧血とわずかなCRPの上昇以外に異常所見は認められなかった。

画像検査：左大腿部MRIでは, 腫瘍辺縁は充実性であり, 内部は多数の不均一な隔壁を有する多房性嚢胞状を呈した。充実性部位や隔壁はGd⁺で増強された(図2)。CTでも, 左大腿の腫瘍は同様の形態を示し, さらに左大腿部以外に, 第二腰椎前面(図3)および左骨盤腔前腹壁近傍に径5cmの腫瘍を2個認めた。ガリウムシンチでは, 左大腿腫瘍の嚢胞充実部および隔壁に高い集積がみられたが, 腹部および骨盤腔の腫瘍には認められなかった。

生 検：1995年11月30日, 確定診断および囊

図2. 左大腿部MRI像

図3. '95年腹部CT像

胞内の減圧目的のため左大腿部腫瘍より open biopsy を施行し、悪性神経鞘腫と診断した。

治療と経過：1995年12月14日腫瘍切除目的にて左股関節部離断術を施行。術後局所再発は認められなかったが、1996年4月10日、胸部 X-P にて両肺野に複数の径 2 cm までの転移巣を認めた。しかし、鬱状態のために退院。再入院後 5 月 28 日より 4 週間毎に 3 クールの CYVADIC 療法(フィルデシン 2 mg, アドリアシン 50 mg, ダカルバジン 100 mg × 1 日 200 mg × 4 日, エンドキサン 500 mg を 1 クール)を施行したが、肺の転移性腫瘍は急速に増大し、1996年10月29日呼吸不全にて死亡した。

病理解剖所見：右上肺に新生児頭大の腫瘍があり、左下肺はほぼ全域が腫瘍で占拠され、心嚢は右胸部に圧出されていた。腹部第 2 腰椎前面の腫瘍は被膜で被われ、被膜を除去すると表面平滑、黄白色の手拳大の腫瘍が現れ、右側椎間孔まで索状物が連続して認められた。左骨盤腔前腹壁近傍にも同様の手拳大の腫瘍を認めた。これらの腫瘍の位置は CT の所見とほぼ一致し、左骨盤腔第 5 腰椎前面に存在した'86年の腫瘍とは発生部位が明らかに異なると考えた。脳を含め、他臓器への転移は認められなかった。

病理組織学所見：手術時および病理解剖時に得られた腫瘍について検討した。大腿部腫瘍および肺の転移性腫瘍では、異型性はあるものの比較的均一なクロマチンに富んだ楕円形の核を有する紡錘型細胞が、束状に極めて密に増殖し、特に転移性腫瘍で細胞密度が高く、核分裂像も多数認めた(図 4)。また、一部には壊死像が認められた。S-100 蛋白染色は陰性。第 2 腰椎前面の腫瘍では波状の線維が多く楕円形の核を有する細胞がやや密に増殖し、中には大型の異型性の強い細胞が混在する(図 5)。S-100 蛋白染色は大部分の細胞で陽性であった。1986年に切除した左骨盤腔の腫瘍を含め 4 個の腫瘍の病理組織学的特徴を表に示す(表 1)。

図 4. 左大腿部腫瘍 (HE 染色×400)

図 5. '95年左第 2 腰椎前面腫瘍 (HE 染色×400)

表 1. 腫瘍の病理組織像のまとめ

	大腿部	肺	'95 第 2 腰椎前面	'86 第 5 腰椎前面
核分裂像 /10 HPP	17	65	1~0	1~0
細胞密度	密	さらに密	疎	疎
間質密度	疎	疎	密	密
大型bizarre cell	なし	なし	あり	あり
S-100 蛋白	陰性	陰性	陽性	陽性

* High -Power -Fields (x400)

考 案

自験例では1986年に腰部と左骨盤腔第 5 腰椎前面に各 1 個、1995年に左大腿に 1 個、第 2 腰椎前面および左骨盤腔前腹壁近傍に各 1 個と計

5個の悪性神経鞘腫が発生し、肺転移のため死亡した。1995年に発見された第2腰椎前面の腫瘍は、1986年とは画像診断、部検所見より発生部位が異なるため、両者は別個の腫瘍と判断した。肺転移巣は病理組織像および腫瘍の著しい増大速度が大腿の腫瘍と酷似し、第2腰椎前面、左骨盤腔前腹壁の腫瘍とは明らかに異なる組織像を呈したので、大腿の腫瘍が転移したものと考えた。

自験例の悪性神経鞘腫は臨床経過より2種の悪性度に分けることができる。すなわち、1986年の腰部、左骨盤腔第5腰椎前面と1995年の第2腰椎前面、左骨盤腔前腹壁近傍に認められた4個の腫瘍はいずれも手拳大もしくはそれ以上の大きさであったが、発見以後に急速な増大傾向はなく、特に1986年の腫瘍は取り残しの可能性があったにもかかわらず9年後にも再発を認めない等、臨床的に悪性度の低い悪性神経鞘腫と考えられる。一方、1995年に大腿に発生した腫瘍は急速に増大し、肺転移を生じ、死に至らしめたことから、臨床的に高悪性度と考えられる。一般に軟部組織悪性腫瘍は病理組織学的に細胞密度、分化度、多形性、核分裂像の数、壊死の有無などにより悪性度が分類されるが⁷⁾、予後との相関は腫瘍の種類により異なる⁵⁾。悪性神経鞘腫では核分裂像の数がよい指標となるとした報告があるが⁴⁾、一方では腫瘍の大きさ、年齢、部位などの方が予後と関連が深く、病理組織学的指標は関係がうすいとした報告もある²⁾。また、S-100蛋白が悪性化にともない消失傾向を示すとする報告もあり⁸⁾⁹⁾、自験例もこれを支持するものである。また、表1に示すように1986年の左骨盤腔第5腰椎前面と1995年の第2腰椎前面の腫瘍は病理組織学的にも非常に類似した特徴を有し、低悪性度と考えられた。一方、大腿の腫瘍と肺の転移性腫瘍は病理組織学的にも高悪性度であり、肺転移巣では核分裂像が一層多くより悪性度が増していたと考えられた。このように、自験例では病理組織学的悪性度と臨床上の悪性度がきわめてよく相関したと

いえる。自験例では単一個体内で2種の腫瘍を比較することができ、個体差が介在しないためによく相関したものと考えられる。

腫瘍の悪性度に関して、もう一点注意すべき点が考えられた。R病の経過中に手拳大に及ぶ腫瘍の発生をみたら、悪性神経鞘腫を考えざるを得ないが、Reedらは自験例の椎体前面、骨盤腔内の腫瘍のように組織学的に悪性度の低い悪性神経鞘腫を“minimal deviation variants of indeterminant malignant potential”として分類し、局所手術のみでコントロール出来るかもしれないと述べている¹⁰⁾。自験例の椎体前面および骨盤腔の腫瘍は臨床的には良性に近く、Reedらの説と合致するものと考えられる。さらに、この観点から過去の治療を振り返ってみると、1986年から1987年に行った化学療法などは不要であったと考えられる。その一方で悪性神経鞘腫はR病患者の生命予後を最も左右する合併症であり、化学療法を含めた集学的治療が必要なことも多い。R病患者の診療において悪性神経鞘腫の早期発見に留意すると共に、腫瘍が発生したならば、その悪性度にも注目しながら治療方針を決めることが必要と考えられる。各施設で経験する悪性神経鞘腫はそれほど多くないと思われ、腫瘍の悪性度を正確に見極めるためにも多くの症例の蓄積が必要と思われる。

自験例では上述したように約10年の間において悪性度の異った悪性神経鞘腫を発症し、しかも、それらが同時期に共存した点が特徴的である。我々が調べた範囲では、過去にこのような症例の報告はない。R病における悪性神経鞘腫の発症機序は明らかでなく、染色体の異常などが報告され¹¹⁾、多段階癌化説が考えられる¹¹⁾。自験例のように同一個体内でも異った悪性度を示す腫瘍が共存することは本腫瘍の発症が複数の要因で制御されていることを示唆しているものと思われる。

文 献

- 1) 新村真人：レックリングハウゼン病に合併した悪性神経鞘腫。皮膚病診療，10：1013-1016，1988.
- 2) Ducatman, B.S., Scheithauer, B.W., Piegras, D.G., et al. : Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 57 : 2006-2021, 1986.
- 3) Sordillo, P.P., Helson, L., Hajdu, S.I., et al. : Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival and response to therapy. *Cancer*, 47 : 2503-2509, 1981.
- 4) Hruban, R.H., Shiu, M.H., Senie, R.T., et al. : Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer*, 66 : 1253-1265, 1990.
- 5) Hashimoto, H., Daimaru, Y., Takeshita, S., et al. : Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer*, 70 : 2816-2822, 1992.
- 6) 片桐一元, 本多朋仁, 板見智, 他 : Marfan 症候群を合併し悪性神経鞘腫の発生をみた von Recklinghausen 病. 西日皮膚，49：460-464，1987.
- 7) Enzinger, F.M., Weiss, S.W. : Soft tissue tumors. 3rd edition, Mosby, St. Louis, 1995, 6-16.
- 8) 広根孝衛, 高田実, 松村治和 : Recklinghausen 病患者に発生した malignant schwannoma の免疫組織学的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班昭和59年度研究報告書 : 166-169.
- 9) Daimaru, Y., Hashimoto, H., Enjoji, M. : Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannoma). *Am. J. Surg. Pathol.*, 9 : 434-444, 1985.
- 10) Reed, R.J., Argenyi, Z. : Lever's histopathology of the skin. 8th edition (Elder D. et al. ed.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 987-991.
- 11) Enzinger F.M., Weiss S.W. : Soft tissue tumors. 3rd edition, Mosby, St. Louis, 1995, 889-928.