

症例報告

小腸間膜に発生した末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 peripheral primitive neuroectodermal tumor の1例

大田原赤十字病院外科, 獨協医科大学病理*

細田 桂 門多 由恵 青木 真彦
城戸 啓 夏 錦言 田村 光
小島 正夫 雨宮 哲 本間 浩一*

症例は24歳の女性で、右季肋部痛と下痢があり近医を受診した。下腹部に腫瘤を触知し、CTにて卵巣腫瘍が疑われたため、当院婦人科に紹介となった。血液検査所見ではCA125が348.9 U/mlと高値であり、MRI検査では臍上部に達する骨盤内腫瘍性病変を認めたが、両側卵巣は別に同定可能であった。卵巣腫瘍よりは、腸間膜由来の腫瘍が疑われ、手術を施行した。開腹すると、両側卵巣は正常であった。骨盤内腫瘍は腸間膜由来であり、小腸に浸潤していた。また、大網に小結節があり、迅速病理組織学的診断では未分化な悪性腫瘍と診断された。腸間膜由来の腫瘍を含めた小腸部分切除術を施行し手術を終了した。術後は良好に経過し、第15病日に退院した。病理組織学的検査結果で peripheral primitive neuroectodermal tumor (以下、pPNET) と診断され、大網結節も同様の組織像であったため、補助化学療法を施行した。腸間膜原発 pPNET はまれであり、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

未分化原始神経外胚葉性腫瘍 peripheral primitive neuroectodermal tumor (以下、pPNET) は、四肢、傍脊椎領域、子どもや青年の胸壁によくみられる、神経外胚葉性分化を示すまれな軟部組織腫瘍で、悪性小円形細胞腫瘍の一つである¹⁾²⁾が、小腸間膜での発生は極めてまれである。今回、我々は卵巣腫瘍が疑われた小腸間膜原発 pPNET を経験したので報告する。

症 例

患者：24歳、女性

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成19年11月中旬、右肋部痛と、下痢が出現し、近医を受診した。下腹部に小児頭大の腫瘤を触知し、CTにて右卵巣からの腫瘍と腹水の存在が疑われたため、11月下旬に当院婦人科に入院した。

入院時検査所見：CRP 1.7mg/dl と軽度の炎症所見を認め、LDH 402IU/l と高値であった。また、腫瘍マーカーはCA125 348.9U/ml と高値であったが、CEA 0.5ng/ml、CA19-9 7.8ng/ml と上昇は認めなかった。

腹部単純X線検査：下腹部正中に大きな軟部腫瘤影を認めた (Fig. 1)。

骨盤MRI：子宮体部前方から臍部レベルに達する巨大な腫瘍性病変を認めた。ダグラス窩には腹水貯留を認めた。腫瘍の左側は嚢胞性成分が主体であったが、右側は充実性成分が主体で、信号輝度は不均一であり (Fig. 2a)、拡散強調画像にて異常高信号を示した (Fig. 2b)。しかし、両側付属器は同定可能であった (Fig. 3)。

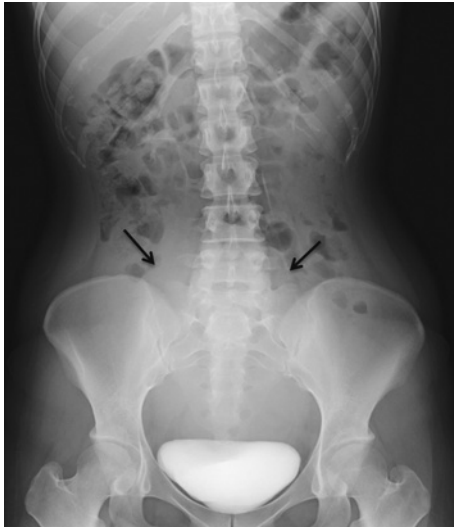
前医腹部CTの見直し：腫瘤の右前方に腸間膜由来の静脈構造が走行していた (Fig. 4)。

以上より、卵巣腫瘍よりは腸間膜由来の腫瘍が疑われ、平成19年11月下旬手術を施行した。

術中所見：中下腹部正中切開で開腹すると、漿液性の腹水が少量あり、腹水細胞診では異型細胞

<2008年12月17日受理>別刷請求先：細田 桂
〒324-8686 大田原市住吉町2-7-3 大田原赤十字
病院外科

Fig. 1 Plain abdominal X-ray revealed a large, soft tumor at the midline of the lower abdomen.



は見られなかった。骨盤内腫瘍は小腸間膜由来であり、小児頭大で比較的軟らかく、一部小腸に浸潤していた (Fig. 5)。両側卵巣は外見上問題なかった。また、大網に結節を認めたため迅速病理組織学的診断に提出すると、未分化な悪性腫瘍ではあるが、組織型の診断は困難で、永久標本での検討が必要との結果であった。腫瘍を含めた小腸部分切除術と大網結節摘出術を行い手術を終了した。術後は良好に経過し、術後第15日に退院した。

切除標本肉眼検査所見：径19×13cmの比較的軟らかい腫瘍であり、一部小腸に穿破していた。断面は白色充実性部分と、嚢胞状部分に分かれていた (Fig. 6)。

病理組織学的検査所見：H-E染色では、裸核状の未分化な腫瘍細胞がシート状に充実性に増殖し、多数の分裂像を認めた。一部ロゼット形成を認め、神経系への分化を示していた (Fig. 7a)。免疫組織化学染色検査では、MIC-2は細胞膜陽性 (Fig. 7b)、ピメンチン陽性、シナプトフィジン陽性、PAS染色は陰性であり、MIB-1は約半数の細胞で陽性であった。

以上より、小腸間膜由来のpPNETと診断した。術後補助化学療法として、ビンクリスチン (1.5

Fig. 2 Pelvic MRI revealed large mass lesion. The left side of the tumor had cystic components while the right side had solid components and nonuniform signal intensity (a). Diffusion-weighted images showed abnormal hyperintensity (b).

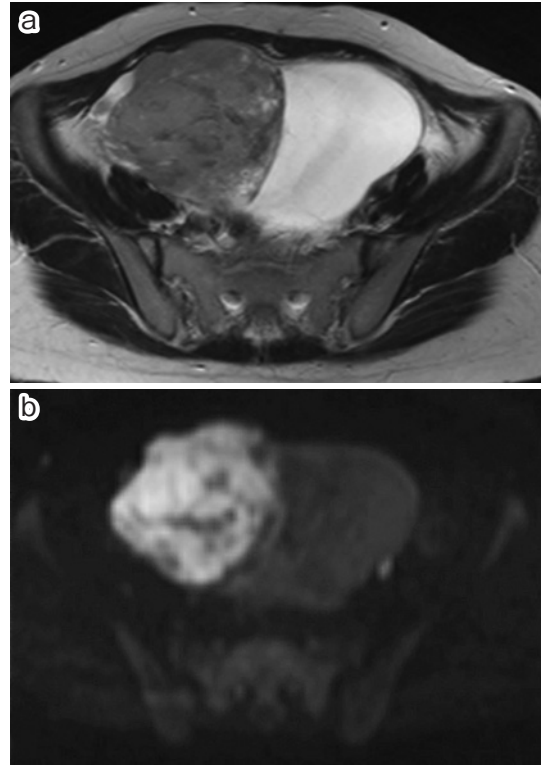
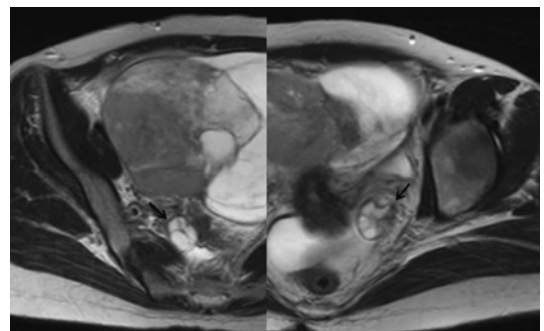


Fig. 3 Both ovaries were separately identified.



mg/m², max 2mg/body : day1), アドリアマイシン (30mg/m² : day1, 2), シクロフォスファミド (900mg/m² : day1, 2)と、イフォスファミド (1,800 mg/m² : day22~26), エトポシド (100mg/m² :

Fig. 4 An abdominal CT by the previous physician indicated a venous structure originating from the mesentery running to the right ventral part of the tumor.

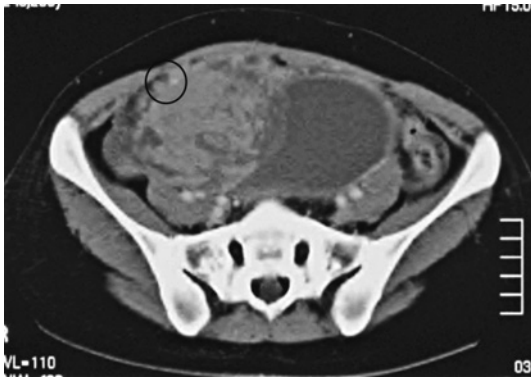


Fig. 5 Intraoperative findings were a pelvic mass originating from the mesentery of the small intestine. It was the size of an infant's head and relatively soft, and it had partially invaded the small intestine.

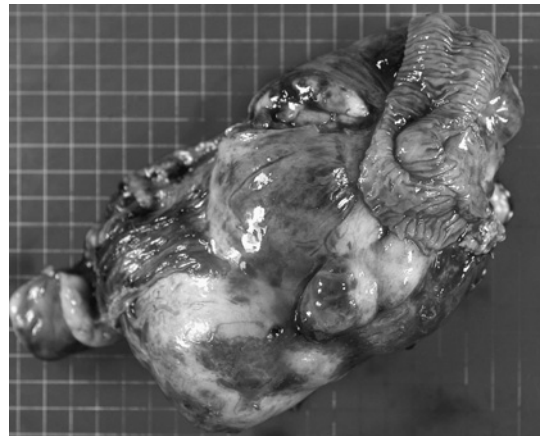


day22~26) を6週間ごとに投与する。VAC-IE療法を6コース施行した。術後12か月を経過した時点で再発は認めていない。

考 察

PNETは1918年 Stout³⁾により、多数の上皮性ロゼットとさまざまな神経外胚葉性の表現型を持つ細胞よりなる尺骨神経原発の小円形細胞腫瘍として初めて報告されたが、その後の報告例は極めて少なかった。しかし、最近の免疫組織化学、細胞生物学的検索の進歩により、報告例が増えてい

Fig. 6 Macroscopic findings from resected specimens indicated a relatively soft tumor 19×13cm in size that partially perforated the small intestine.



る。また、PNETは中枢神経系から起こる central PNET と他の部位から発生する peripheral PNET (pPNET)の大きく二つのグループに分類される。

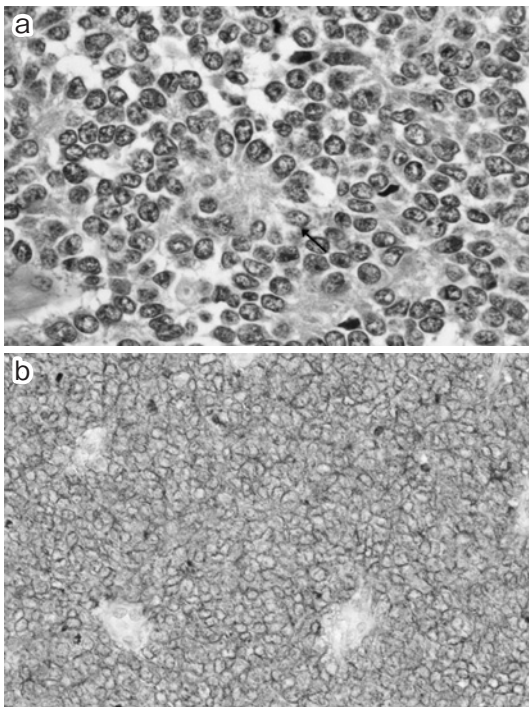
最近の報告によると、pPNETとEwing肉腫(以下、ES)はいくつかの点で、生物学的に同等であると考えられている。一つ目は、ほとんどの症例で、染色体転座 $t(11;22)(q24;q12)$ あるいは $t(21;22)(q22;q12)$ が存在するため、22番染色体のEWS遺伝子、11番染色体のFLI1遺伝子、21番染色体のERG遺伝子がキメラ遺伝子(EWS/FLI1)または(EWS/ERG)を作っている点である⁴⁾⁵⁾。二つ目は腫瘍細胞が、偽常染色体領域のMIC2遺伝子によりコードされる30/32kDの表面糖タンパクであるMIC2抗原を発現しているため、細胞膜が免疫組織化学染色にて抗MIC2(CD99)抗体に陽性となる点である⁶⁾⁷⁾。そのため、両疾患ともに、Ewing's sarcoma family of tumors(以下、ESFT)に分類されている⁸⁾⁹⁾。

ESFTと鑑別すべき腫瘍として、神経芽腫、横紋筋肉腫、悪性リンパ腫など、その他の小円形細胞腫瘍群やGISTがあげられるが、神経芽腫ではNSEなどの神経系マーカーが陽性となるが、MIC2が陰性である。横紋筋肉腫の場合は、デスミンなどの筋原性マーカーが陽性となる。悪性リンパ腫ではLCAが陽性となり、GISTではMIC2

Table 1 Reported cases of the pPNET arising from the mesentery

Author Year	Age/Sex	Location	Treatment	Prognosis	MIC2	Rosette formation	Vimentin	Synaptophysin
Horic ¹⁰⁾ 2000	40/M	Small bowel mesentery	Resection	Died 7 months after the initial symptom	Positive	yes	Positive	Positive
Ishizu ¹¹⁾ 2001	52/M	Mesentery	Resection	Died 150 days after the operation	Positive	yes	Not described	Not described
Tokudome ¹²⁾ 2002	24/F	Transverse colonic mesentery	Resection	Alive 20 months with no recurrence	Positive	yes	Negative	Negative
Morita ¹³⁾ 2006	41/M	Small bowel mesentery	Exploratory laparotomy	Died 2 months after the initial symptom	Positive	no	Positive	Positive
Our case	24/F	Small bowel mesentery	Resection and adjuvant chemotherapy	Alive 12 months with no recurrence	Positive	yes	Positive	Positive

Fig. 7 In histopathological findings, H-E staining revealed naked, undifferentiated tumor cells growing in a sheet arrangement, and numerous mitoses were noted. Rosette formation was noted (arrow), and neuronal differentiation was indicated (a). In immunohistochemical staining, cells membranes were positive for MIC-2 (b). a×200; b×200



は陰性である。

ES と pPNET は ESFT に分類されているが、pPNET が神経系への分化を示す点で、ES と区別されることもある。よって、pPNET は NSE、S-

100、シナプトフィジンのような神経系マーカーに陽性となったり、ロゼット形成を認めることが特徴となっている。本症例では、免疫組織化学染色検査で、MIC2 (CD99)、シナプトフィジンに陽性であり、ロゼット形成を認めたため pPNET と診断した。

pPNET の発生部位は、四肢、傍脊椎領域、胸壁に多く、腸間膜原発の pPNET はまれであり、医学中央雑誌で「PNET」「腸間膜」をキーワードとして 1983 年から 2008 年までについて検索したところ、4 例の原著論文での報告があった^{10)~13)} (Table 1)。自験例を含めて検討すると、平均年齢は 36.2 歳、性別は男性 3 例、女性 2 例であった。全例に手術が行われたが、3 例が平均 4.7 か月 (2~7 か月) で腫瘍死した。病理組織学的にはロゼット形成を 4 例に認め、免疫組織化学染色検査では、MIC-2 は全例陽性であった。

pPNET は悪性度が高く、予後不良である。早期に再発、または血行性転移を来しやすい。Kushner ら¹⁾は、5cm 以上の腫瘍のある患者の場合、2 年生存率が 25% であると報告している。

再発した場合の治療は化学療法、放射線療法または化学放射線療法があるが、確立された治療体系は存在しない。本症例は、長径 20cm であり大網に播種性の結節を認めていたため再発の可能性が高いと考え、ES に対する化学療法である VAC-IE 療法を、術後補助化学療法として施行した。

ES に対する化学療法は、1970 年代以降ビンクリスチン、アクチノマイシン-D、シクロフォスファミド、アドリアマイシンの有効性が示され、

これら4剤, さらにはイフォスファミド, エトポシドを加えたレジメン (VACA, VACA-IE など) がESに対する現時点での標準化学療法である。POG-CCGグループにより実施された, 398名の転移のないESを対象にした, VACA療法とVACA-IE療法の比較試験では, VACA-IE群で有意な予後改善を認めた (5年生存率 VACA療法: 54%, VACA-IE療法: 69%)¹⁴⁾。しかし, 成人例に施行する場合, VACA-IE療法は投与量が多く継続困難となることが多いため, 今回はVACA-IE療法を修正したVACA-IE療法を施行した。

本腫瘍の術前診断は困難で, 疑診すれば手術で完全切除し, 確定診断ができれば化学療法を加えることが, 治療成績向上には重要と考える。

文 献

- 1) Kushner BH, Hajdu SI, Gulati SC et al : Extracranial primitive neuroectodermal tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* **67** : 1825—1829, 1991
- 2) Dehner LP : Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* **17** : 1—13, 1993
- 3) Stout AP : A tumor of the ulnar nerve. *Proc NY Pathol Soc* **18** : 2—12, 1918
- 4) de Alva E, Gerald WL : Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* **18** : 204—213, 2000
- 5) May WA, Denny C : Biology of EWS/FLI and related fusion genes in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. *Curr Top Microbiol Immunol* **220** : 143—150, 1997
- 6) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S et al : MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* **67** : 1886—1893, 1991
- 7) Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ et al : Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. *Am J Pathol* **139** : 317—325, 1991
- 8) Zucman J, Melot T, Desmaze C et al : Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumors. *EMBO J* **12** : 4481—4487, 1993
- 9) Delattre O, Zucman J, Melot T et al : The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* **331** : 294—299, 1994
- 10) 堀江 靖, 加藤雅子 : 小腸間膜原発の末梢型 Primitive Neuroectodermal Tumor の1例. *岡山外科病理誌* **37** : 56—57, 2000
- 11) 石津英喜 : 骨形成を伴う腸管膜原発の末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 (pPNET) の一例. *東海骨軟部腫瘍* **14** : 297—298, 2000
- 12) Tokudome N, Tanaka K, Kai MH et al : Primitive neuroectodermal tumor of the transverse colonic mesentery defined by the presence of EWS-FLI1 chimeric mRNA in a Japanese woman. *J Gastroenterol* **37** : 543—549, 2002
- 13) 森田圭介, 伊藤重彦, 轟木秀一ほか : Primitive neuroectodermal tumor と考えられる腸間膜腫瘍の1例. *臨外* **61** : 253—256, 2006
- 14) Grier H, Krailo M, Tarbell N et al : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* **348** : 694—701, 2003

A Case of Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor arising from Small Intestinal Mesentery

Kei Hosoda, Yoshie Kadota, Masahiko Aoki,
Hiromu Kido, Kingen Natsu, Hikaru Tamura,
Masao Kojima, Tetsu Amemiya and Koichi Homma*
Department of Surgery, Ohtawara Red Cross Hospital
Department of Pathology, Dokkyo Medical University*

A 24-year-old woman with upper right quadrant pain and diarrhea, found to have a palpable mass in the lower abdomen, and a tumor of the right ovary suspected from computed tomography (CT) findings and referred to a gynecology department, was found in blood tests to have high CA125 of 348.9U/ml. Magnetic resonance imaging (MRI) showed pelvic lesions extending to the supraumbilical region ; both ovaries were identified separately. A tumor originating from the mesentery rather than ovarian tumor was suspected and surgery conducted. Both ovaries were found to be normal. A pelvic mass originating from the mesentery had invaded the small intestine. Tumor nodules occurring in the greater omentum were diagnosed by rapid pathological diagnosis as undifferentiated malignancies, necessitating partial small intestine resection together with the tumor originating from the mesentery. The woman's postoperative course was satisfactory and she was discharged on day 15 of hospitalization. Based on pathology, the patient was diagnosed as having a peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET). Nodes in the greater omentum had a similar histology, so the woman underwent adjuvant chemotherapy. pPNETs of the mesentery are rare, so we report this one together with a review of the literature.

Key words : peripheral primitive neuroectodermal tumor, Ewing's sarcoma, MIC2

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 674—679, 2009]

Reprint requests : Kei Hosoda Department of Surgery, Ohtawara Red Cross Hospital
2-7-3 Sumiyoshicho, Ohtarawa, 324-8686 JAPAN

Accepted : December 17, 2008