

診 療

Primitive neuroectodermal tumor(PNET)と

診断された巨大子宮腫瘍の1例

愛知医科大学産婦人科学教室

野口 靖之 澤口 啓造 山田 英史 嶋津 光真
平田 正人 簗下 廣光 野口 昌良 中西 正美

A Case of Primitive Neuroectodermal Tumor of the Uterus

Yasuyuki NOGUCHI, Keizo SAWAGUCHI, Hidefumi YAMADA,

Mitsuma SHIMAZU, Masato HIRATA, Hiromitsu YABUSHITA,

Masayoshi NOGUCHI and Masami NAKANISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

Abstract Primitive neuroectodermal tumors (PNET) of the uterus are rare and aggressive tumors which are associated with high morbidity and mortality.

A 48-year-old woman who presented with an enlarged uterus was diagnosed as PNET of the uterus. Tumor markers such as CA19-9, CA125, CEA and AFP were within normal limits, but the serum LDH level was abnormally high. The patient underwent abdominal total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. The microscopic examination showed a dense cell tumor of small neuroendocrine cells with rosettes. Immunohistochemically, the cells were positive for NSE and CD99 (MIC2), and negative for S-100, Keratin and Desmin. The patient was treated with CBDCA and Etoposide. She is with no evidence of recurrent disease eight months after the surgery.

Key words : Primitive neuroectodermal tumor (PNET) · Uterus · Neuron specific enolase (NSE) · CD99

緒 言

Primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) は neural crest 由来の軟部組織腫瘍で病理組織像において小円形細胞肉腫の像であり、Ewing 肉腫、神経芽腫、悪性リンパ腫とは、異なる病理所見を示し独立した疾患として報告されるようになった。また、臨床的には、再発や転移傾向が強く予後不良なことも特徴である¹⁾。最近では免疫組織学的診断が加わり、これまで困難とされていた Ewing 肉腫との鑑別も可能になりつつある。しかし、その概念が確立されてから日は浅く、特に子宮を原発とするものに至っては世界的にも報告例が極めて稀で、その為、治療法に関する報告も少なく、いまだ確立されたものはないのが現状で

ある。今回我々は、臨床的に子宮肉腫を強く疑い、開腹手術を施行し、術後に特殊免疫組織化学染色により子宮体部由来 PNET と病理診断された症例を経験した。術後、化学療法を施行し比較的良好な予後を得ているため、若干の文献的考察を加え報告する。

症例：48歳。

主訴：下腹部腫瘤感。

妊娠分娩歴：1 妊 1 産。

既往歴：特記することなし。

家族歴：特記することなし。

月経歴：最終月経は平成10年7月21日より5日間。月経周期は、正順であり、過多月経、月経困難症は認めない。

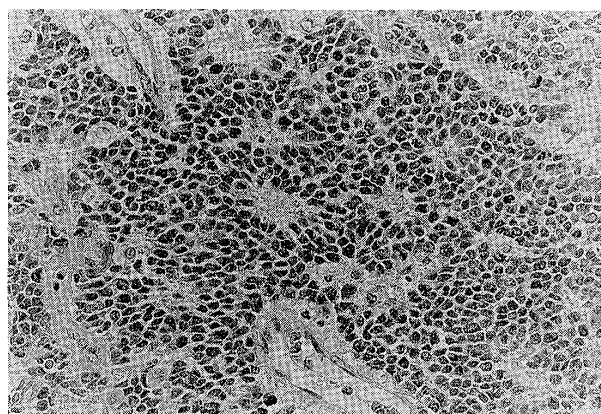


写真1 MRI画像. 矢状断(T2強調画像)

骨盤内に高信号域と低信号域が混在する腫瘍像が存在する。子宮内腔は、前方へ著明に圧迫され、腫瘍の増大に伴い長軸方向へ強い伸展を認める。

現病歴：平成10年5月より約2カ月間で急激に増大する腹部腫瘍を自覚し、平成10年7月31日当院内科外来を受診する。この時、腹部超音波画像診断により骨盤内に巨大腫瘍を指摘され、当科外来を精査目的にて受診した。不正性器出血や下腹部痛の自覚はない。

内診所見では、骨盤内に成人頭大のやや軟な腫瘍を触知し可動性は不良であるが、圧痛は認めない。腔鏡診において、子宮腔部は、腹側へ強く偏位していた。子宮腔部細胞診は異常を認めず、血液検査所見は、白血球数 $13 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、血色素量 12.1 g/dl 、血小板数 $343 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、CRP 4.15 mg/dl であった。血液生化学所見、腫瘍マーカーでは、LDHが、 $1,409 \text{ U/l}$ (正常値 397 U/l 以下)と著明な上昇を示し、CEA 1.8 ng/ml 、AFP 1.4 ng/ml 、CA19-9 12 U/ml 、CA125 41 U/ml であった。超音波断層検査ではほとんど充実性部分であったが、部分的に低吸収域を認めた。入院後施行したMRIでは、高信号域と低信号域が混在し、子宮筋腫変性像に酷似した充実性腫瘍が骨盤内に存在した。子宮内腔は、前方へ著明に圧迫され、腫瘍の増大に伴い長軸方向へ強い伸展を認めた(写真1)。以上の画像所見

写真2 術後病理組織診断. H.E.染色像($\times 400$)

小型腫瘍細胞はロゼットの形成を示し、間質には樹枝状の毛細血管を確認した。

より、子宮体部後壁より発生した腫瘍と判断した。さらに、LDHの著明な上昇と、腫瘍の急激な増大より臨床的に子宮肉腫を強く疑い平成10年8月21日開腹術を施行した。

術中所見では、子宮後面に成人頭大の非常に軟らかな腫瘍を認め、ダグラス窩及び、骨盤腹膜、腸管と腫瘍の強固な癒着を認めた。癒着剥離中に腫瘍の一部が破綻したが、両付属器を含み単純子宮全摘術を施行し、肉眼的には播種病変や他臓器への転移は認めなかった。子宮総重量 $1,945 \text{ g}$ 、術中出血量は、 $3,916 \text{ g}$ であった。腫瘍は、子宮体部後壁に位置し術中破綻した腫瘍の性状は、胎盤組織に極似した軟らかい組織であった。

術後病理組織診断では、H.E.染色により、核にクロマチンが存在し、胞体のない小型異型細胞の増殖を認める。小型腫瘍細胞はロゼットの形成を示し、間質には樹枝状の毛細血管を確認した(写真2)。腫瘍は、子宮体部筋層より発生し、子宮頸部の筋層内及び間質に、浸潤像を認めた。子宮内腔、漿膜には、浸潤像を認めない。免疫組織化学染色では、Ewing肉腫やPNETに特徴的なCD99(MIC2)は細胞膜に強く局在を認める(写真3A)。さらに神経分化を反映するマーカーであるNeuron specific enolase(NSE)の局在を、小型腫瘍細胞の核に認め、子宮体部由来のPNETと組織診断した(写真3B)。子宮漿膜と骨盤腹膜に存在した強固な癒着性病変は、組織学的に炎症所見であり、浸潤像

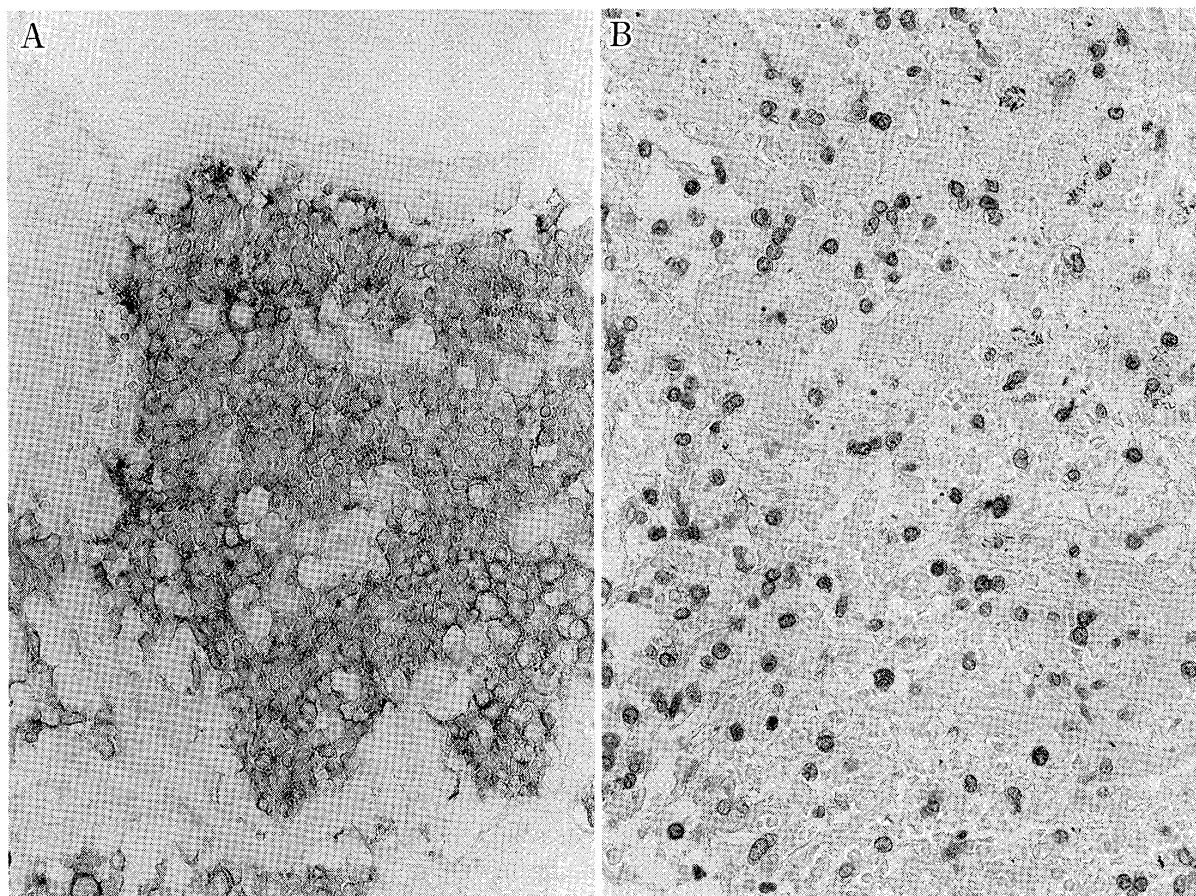


写真3 免疫組織化学染色像

(A) CD99(MIC2)は細胞膜に強く局在を認める(×400)。

(B) Neuron specific enolase(NSE)染色により、小型腫瘍細胞の核に、染色像を認める(×400)。

は認めなかった。また、術前血液検査における炎症像は、これらの組織変化によるものと推測された(進行期は、子宮体癌に対するFIGOの手術進行期分類を用い、IIb期とした)。さらに、術前に採血した血清の血中NSEを測定したところ38.3ng/ml(IRMA正常値12.0ng/ml以下)と高値を示し、血中LDHとNSEが今後の治療管理に対する腫瘍マーカーとなりうると考えた。

Adjuvant chemotherapyとして術後4週間よりCBDCA 400mg/body, Etoposide 450mg/bodyによる化学療法を4コース施行した。治療経過に伴い、手術前に高値であったNSE、LDHは術後速やかに下降し、さらに化学療法4クール終了後も、正常域を推移し、術後10カ月に至る現在も腫瘍マーカー、また画像診断によっても再発の所見も認めていない(図1)。

考 察

PNETは、1973年に、Hart and Earleにより初めて提唱された疾患であり²⁾、その歴史は浅く、本疾患の報告例も極めて少ない。Sorensen et al.による9症例³⁾の子宮を原発としたPNETの報告では、全例が不正性器出血を主訴とし、2例において子宮内膜組織診によりPNETの術前診断が可能であったとしている(表1)。本症例での主訴は腹部腫瘍の急激な増大のみであり、子宮腔部の偏位より子宮内膜細胞診は困難であったため、画像診断による鑑別診断を試みた。近年、MRIにより詳細な画像診断が可能になったが、腫瘍実質は、高信号域と低信号域の混在した像を呈し、子宮筋腫変性との鑑別はしえなかった。このことから、PNETの画像診断による鑑別は、他の組織型の子宮肉腫と同様に困難であると考え⁴⁾。一方、組織

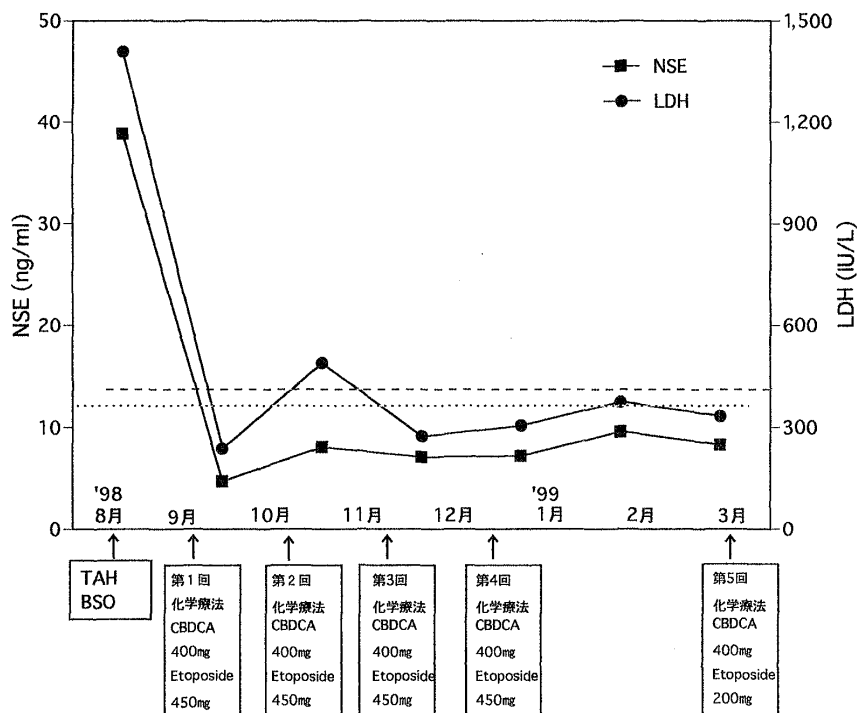


図1 本症例の治療経過

表1 子宮を原発とした Primitive neuroectodermal tumors の臨床所見

	Age	Features	Stage	Treatment	Follow-up
Case 1	12	AVB, pelvic mass	IVB	TAH, LSO, chemotherapy	DOD 2 years
Case 2	57	AVB, enlarged uterus	II B	Radiotherapy, TAH, BSO	DOD 2 years
Case 3	17	AVB, pelvic mass	III C	TAH, BSO, Lymph-adnectomy, chemotherapy	NED 5.5 years
Case 4	67	AVB, enlarged uterus	III C	Radiotherapy, STAH, BSO, chemotherapy	DOD 6 months
Case 5	68	AVB, enlarged uterus	IVB	Radiotherapy, TAH, BSO, chemotherapy	DOD 12 months
Case 6	69	AVB	I	TAH, BSO, radiotherapy	NED 6 years
Case 7	68	AVB	I	TAH, BSO, radiotherapy	NED 5 years
Case 8	72	AVB, enlarged uterus	I	TAH, BSO	DOD 8 months
Case 9	62	AVB, enlarged uterus	I	TAH, BSO, radiotherapy, chemotherapy	DOD 18 months

TAH : abdominal total hysterectomy BSO : bilateral salpingo-oophorectomy

(Sorensen et al. 1998)

LSO : left salpingo-oophorectomy AVB : abnormal vaginal bleeding

DOD : dead of disease NED : no evidence of disease

学的診断でも、従来の方法では極似した Ewing 肉腫など他の軟部組織腫瘍との鑑別が困難であったが免疫組織化学染色の登場により、その鑑別も比較的容易になった。免疫組織化学染色による PNET の鑑別診断法を図2に示す。免疫組織病理診断学的には、小型細胞性悪性腫瘍で Keratin, Epithelial Membrane Antigen (EMA) が陰性で、かつ Vimentin が陽性であれば、Ewing 肉腫や PNET が疑われる。すなわち、Vimentin は、Ewing 肉腫

や PNET の80%~90%に認められ、さらに Ewing 肉腫は神経分化を示さないため、神経分化のマーカーは陰性となるが、本症例のような PNET では、神経分化のマーカーである NSE が陽性になるといわれている。また、特異的ではないが、Ewing 肉腫や PNET の約90%に認められる CD99で認識される MIC2遺伝子産物が陽性であることから鑑別診断しうる⁵⁾。

治療については、症例数が極めて少ないことも

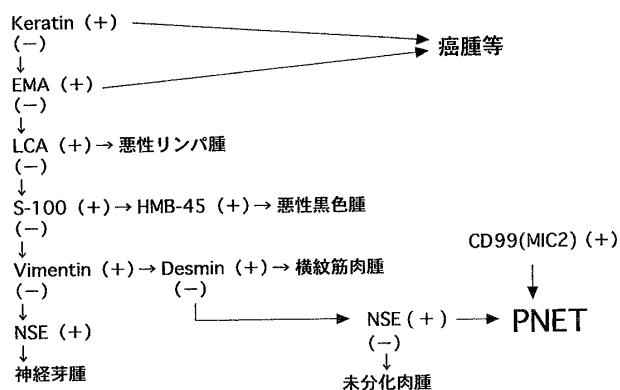


図2 免疫組織化学染色による小型細胞性悪性腫瘍における PNET の鑑別診断

あり、統一した指針は示されていない。これまでの報告例では、進行期にかかわらず、子宮摘出術が第一選択とされており、追加療法としては、放射線療法、化学療法が施行されている。化学療法では、Cispatin, Adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, Etoposide などが用いられているが、各薬剤に対する詳細な感受性については、明らかにされていない。また、抗癌剤の腹腔内投与⁶⁾や、超大量化学療法⁷⁾が有効であったという報告もある。しかし、一方では、PNET は、化学療法や、放射線療法に対する、初回治療における感受性は、良好であるが、これらの治療法に対する耐性の獲得が早く、再発例が多いことも知られつつある。

予後に関する報告では、5年生存率が不良である症例が多くを占める。この要因には、病変が進行し性器出血を自覚して初めて診断されること、また、再発後の補助療法に対する強い抵抗性が挙

げられる。注目すべき点は、早期における完全切除例においても4例中2例は、術後18カ月以内に死亡している(表1)。以上より PNET は、予後不良な疾患であり、補助化学療法など含めた厳重な管理が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第51回日本産科婦人科学会総会および第68回日産婦愛知地方部会にて発表した。

文 献

1. 野崎美和子, 川島実穂, 河野徳雄, 桑島 信, 松本芳郎, 吉田カツ江, 新部英男. Primitive neuroectodermal tumor (PNET) 2 症例の治療経験. 小児がん 1993; 30: 379—383
 2. Hart NH, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. Cancer 1973; 32: 890—897
 3. Sorensen JB, Schultze HR, Madsen EL, Holund B. Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) of the uterine cavity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 76: 181—184
 4. 宮坂尚幸, 麻生武志. 子宮平滑筋腫瘍の MRI. 日産婦東京会誌 1997; 46: 12—15
 5. 長村義之. 免疫組織化学的染色. 外科病理マニュアル 東京: 文光堂, 1996; 181—203
 6. Rose PG, O'toole RV, Keyhani-Rofagha S, Qualman S, Boutselis JG. Malignant peripheral primitive neuroectodermal tumor of the uterus. J Surg Oncol 1987; 35: 165—169
 7. Lawlor ER, Murphy JJ, Sorensen PHB, Fryer CJH. Metastatic primitive neuroectodermal tumor of the ovary: Successful treatment with megadose chemotherapy followed by peripheral blood progenitor cell rescue. Med Pediatr Oncol 1997; 29: 308—312
- (No. 8062 平11・6・8受付, 平11・9・6採用)