

症 例

レックリングハウゼン氏病に若年発症した悪性神経鞘腫の1例

Clinical course of malignant peripheral nerve sheath tumor in a pediatric patient with von Recklinghausen's disease

坂田 尚己¹⁾, 上田 悟史¹⁾, 吉田 洋²⁾, 八木 誠²⁾, 佐藤 隆夫³⁾, 竹村 司¹⁾
 Naoki SAKATA¹⁾, Satoshi UEDA¹⁾, Hiroshi YOSHIDA²⁾
 Macoto YAGI²⁾, Takao SATO³⁾, Tsukasa TAKEMURA¹⁾

要 旨

7歳のレックリングハウゼン氏病の児に悪性神経鞘腫を合併した症例を経験した。頸部腫瘍として発症し、完全摘出後のわずか5か月後に局所再発した。化学療法や大量化学療法 (ifosfamide + L-PAM) は部分的に奏功したが、臨床経過で腫瘍は再燃した。FDG-PET 検査は悪性診断に有用であった。本腫瘍は、これまでの報告から予後不良であり、発症機序の解明による新規治療の開発が必要であると考えられた。

Key words : 悪性神経鞘腫, レックリングハウゼン氏病, 頸部腫瘍, FDG-PET 検査
 治療抵抗性

malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), von Recklinghausen's disease, cervical tumor, FDG-PET examination, refractory to chemotherapy

I はじめに

レックリングハウゼン氏病 (神経線維腫症, NF1) は、皮膚のカフェオレ斑や多発性神経線維腫を特徴とする遺伝性疾患群である。NF1 の原因は、1990年に17番染色体 (17q11.2) 上の neurofibromin 蛋白の異常であることが明らかにされた¹⁾。この蛋白はGTPase activating protein として、癌遺伝子である ras の機能を抑制的にコントロールしていると考えられている^{2, 3)}。よって、NF1 では、悪性神経鞘腫 (malignant peripheral

nerve sheath tumor, MPNST) を初めとした悪性腫瘍の合併頻度が高いことが知られているが、これは neurofibromin の癌抑制遺伝子としての機能が損なわれた結果と推察される。今回、私たちは、7歳のNF1男児に頸部原発のMPNSTを発症した症例を経験したので、その臨床経過を報告する。

II 症 例

7歳の男児。生下時に右足底に軟部腫瘍を認め、皮膚のカフェオレ斑や虹彩結節の合併より臨床的にNF1として経過観察されていた。2004年11月上旬にムンプスに罹患、軽快後に右頸部の腫瘍に気づき、縮小傾向がないために12月8日に当院小児科を受診した。家族歴・既往歴に特記事項はなかった。初診時、右頸部に直径約3cmの弾性

1) 近畿大学医学部小児科 2) 同 小児外科 3) 同 病理
 1) Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine
 2) Department of Pediatric Surgery, Kinki University School of Medicine
 3) Department of Pathology, Kinki University School of Medicine

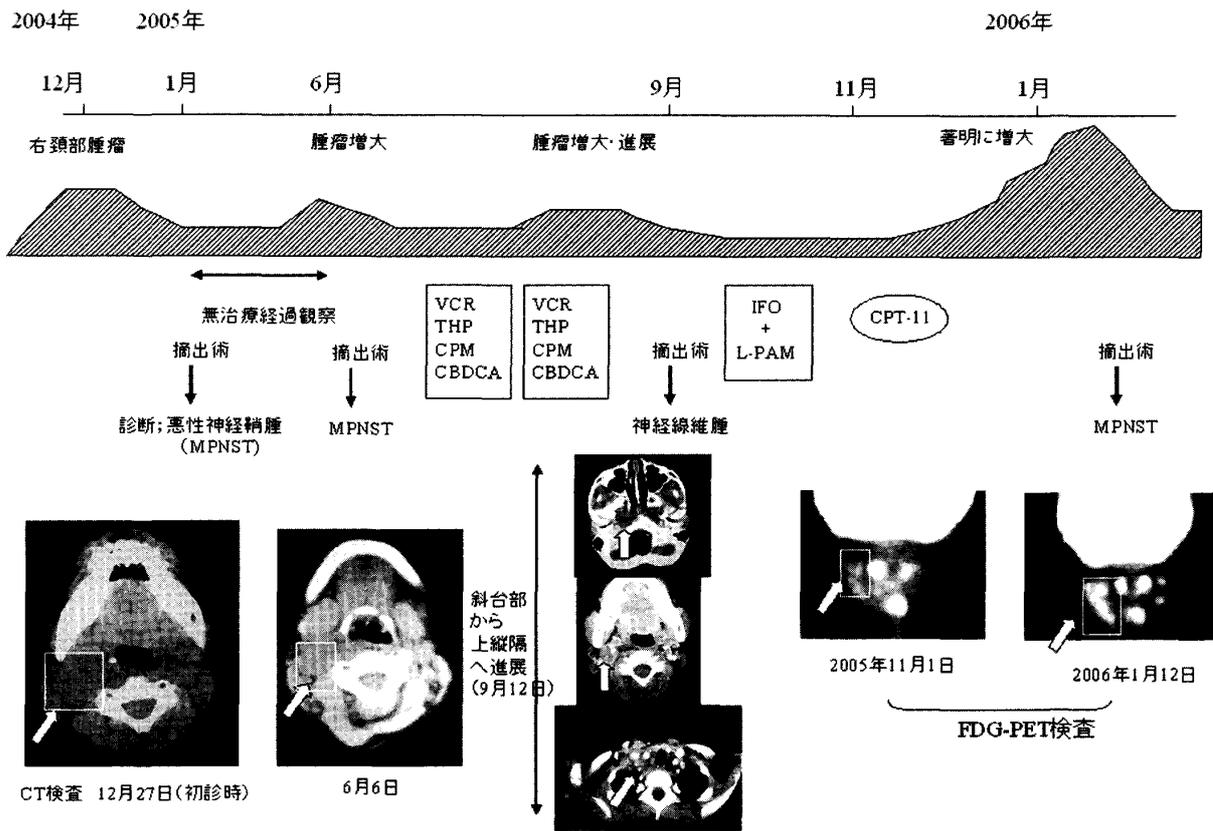


図1 臨床経過

VCR; vincristine, THP; THP-adriamycin, CPM; cyclophosphamide, CBDCA; carboplatin, IFO; ifosfamide, L-PAM; melphalan, CPT-11; irinotecan

硬の腫瘍を触知し、自発痛や圧痛は認めなかった。その他の身体所見として、皮膚に多数のカフェオレ斑と右足底部に軟部腫瘍を認める以外に、異常所見は認めなかった。超音波およびCT検査上は充実性の腫瘍であった(図1)。血液検査所見に異常はなく、2005年1月24日に右頸部腫瘍を全摘出した。術中所見では悪性腫瘍を疑わせる所見はなかったが、その後の病理所見でMPNSTと診断された(図2)。また、MIB1染色でindex 19.4%と増殖力が強かった。

病理診断後、腫瘍マーカーを含めた血液検査、胸腹部CT検査、Gaシンチグラフィーによる全身精査を施行したが、右頸部以外に腫瘍は認められなかった。完全摘出できていたため、そのまま経過観察をしていたが、6月の外来診察時に前回の手術創部の直下に腫瘍が触知され、再摘出術を施行した。前回摘出部に直径約3cm大の主腫瘍とそ

の周囲に小腫瘍を認めた。また、外頸静脈周囲と鎖骨上窩にリンパ節のような小腫瘍を認めた。主腫瘍の病理所見はMPNSTで、前回よりも細胞密度が高く異型性も強くなっており、局所再発と診断した。多くの小腫瘍の病理組織像は神経線維腫であったが、主腫瘍周囲の3つの小腫瘍の内1つはMPNSTであった。

前回摘出後5か月の局所再発で、さらに、今回、内頸動脈周囲の腫瘍を残存したので、6月23日より vincristine (VCR) 1.5 mg/m², cyclophosphamide (CPM) 1200 mg/m², THP-adriamycin (THP) 40 mg/m², carboplatin (CBDCA) 450 mg/m² からなる化学療法を2コース施行した(図1)。しかし、化学療法の合間に右頸部残存腫瘍の増大と、CT検査上で右斜台から右上縦隔に腫瘍の拡大が認められたため(図1)、頸部腫瘍の摘出術を施行し、病理所見を確認した。組織診断は神経線維腫

表1 小児の悪性神経鞘腫の臨床報告例

No.	症例数(例)	男児 (例)	女児 (例)	NF1の 合併(例)	局所再発/ 再燃(例)	遠隔転移 (例)	計;再発 (例)	死亡例/評価 可能例	報告者, 年
1	16	8	8	10	5	5(肺; 4)	10	8/ 11	Ducatmannら, 1984
2	78(1965-85)	42	36	16	28	21	49	27/ 57	Meisら, 1992
3	24(1976-96)	13	11	7	13	4	17	16/ 24	Casanovaら, 1994
4	38(1944-2001)	22	16	19	12	15(肺; 7)	26	26/ 38	Nevilleら, 2003
5	167(1975-98)	83	84	29	83	17(肺:10)	102	89/167	Carliら, 2005

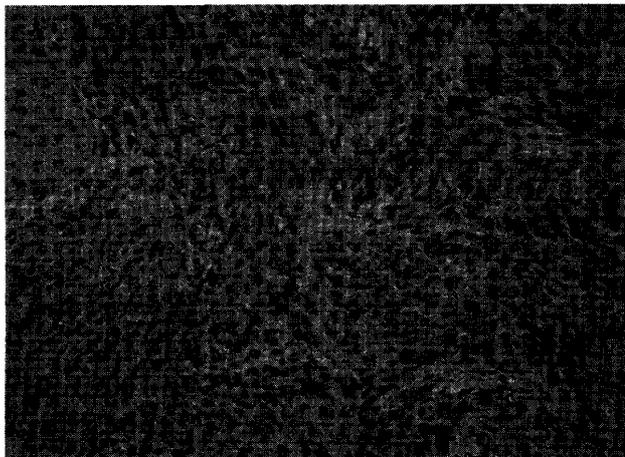


図2 病理像

紡錘状の核を有し境界明瞭な繊維状細胞が密に束状に増生。島状に細胞密度が低くmyxoidな基質を有する部分(S-100染色陽性)が散見される。核のクロマチンの増量があり, mitosisが目立ち核形不整, 大小不同などの異型性が目立つ。

で, 前回の組織像より悪性所見の軽減が認められたことより, 引き続き9月13日よりifosfamide 12.5 g/m², melphalan 210 mg/m²を投与し, 自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)を施行した。PBSCT後のCT検査およびFDG-PET検査で, 残存腫

瘍の縮小が認められ, FDGの集積も軽度であった(図1)。

以上の臨床経過より, 化学療法が部分的に奏功したと考えられた。しかし, 12月よりCPT-11 20 mg/m²×10回の化学療法を施行したが, その後より右頸部残存腫瘍が著明に増大し, FDGの取り込みも増強した(図1)。その後, 本例は化学療法に抵抗性となり, 特に頸部腫瘍の増大が著明で気道閉塞の危険性も高くなった。2006年5月に腫瘍切除術と気管切開を施行した後に, 6月には頸部腫瘍に対して6 Gy/回×5回で定位放射線照射を施行し, 7月現在, 頸部腫瘍はやや縮小傾向である。

III 考 察

NF1に合併するMPNSTは, 元々あった神経線維腫が悪性変化すると考えられており⁴⁾, 一般的には, その年齢は26-36歳位と報告されている^{4,5)}。NF1では悪性腫瘍の合併の頻度が高いことが知られている。15歳以下の小児においても, 1969～1989年の小児がん登録26,084例中NF1合併は56例(0.21%)で, 悪性腫瘍の発症率は非合併例と比較して6.45倍高く, その合併腫瘍の中で最多はMPNST(31.4%)で, 次いで視神経膠腫(12.5%)であった⁶⁾。また, これまでNF1の1-2%にMPNSTが発症するとされていたが⁷⁾, 最近, Evansらは8-13%と報告している⁵⁾。一方, 小児期のMPNSTの臨床報告例をまとめると(表), 30-50%の症例にNF1の合併があり, やや男性に多い傾向があり, 60-70%の症例に再発が認められた。特に局所再発の頻度が高いが, 遠隔転移も肺, 肝, 骨, リンパ節に認められた。一部の症例

では化学療法や放射線療法に感受性があるようであるが、無病生存率は約30%と予後不良であり、NF1合併は予後不良因子の一つであった⁸⁻¹²⁾。

本例では、厚生省神経芽腫プロトコールに準じた化学療法を2クール施行した。治療の合間に腫瘍の増大傾向が認められたが、病理組織学的には悪性所見は得られなかったことより、引き続き大量化学療法を施行した。その後のCT画像上で腫瘍の縮小効果が認められたことから、IFOあるいはL-PAMは有効であったと考えられた。CarliらもMPNSTに対する化学療法として、IFOを含んだレジメンが最も有効性が高かったと報告している¹²⁾。しかし、他の再発難治の腫瘍においても臨床効果があるとされるirinotecanは有効ではなかった。

本例の臨床経過において2回にわたりFDG-PET検査と病理組織所見の対比を行うことができた。大量化学療法に反応が認められ、悪性成分が少ない時期のPET検査では腫瘍へのFDG取り込みは軽度でSUVmaxも1.14であった。しかし、CPT-11投与後の増大時ではSUVmaxが9.06と著明に上昇し、病理組織所見と合致した。Hamadaらは神経鞘腫ではSUVmax値として3.0が、悪性と良性の鑑別のカットオフ値と報告している¹³⁾。このことより、今後、FDG-PET検査で病勢を非侵襲的にフォローすること可能であると考えられた。

本例の術中および病理組織所見より、悪性所見の強い腫瘍と良性と考えられる腫瘍が混在すること、また、同一組織にも異型性の強い部分とそうでない部分が混在することから、MPNSTは当初の良性神経線維腫が増大し、経過で細胞密度や異型性を高め悪性所見を強めていくのではと推察された。NF1の場合は、Rasの活性化を抑制的に制御するneurofibrominの機能が失われ、*ras*遺伝子の恒常的な活性化が起こることが、発癌に関与していると考えられるが、それ以外にも種々の要因が関与している可能性が想像される。近年、発展の著しい多数の遺伝子発現を網羅的に解析できるDNAマイクロアレイ等の解析手法を用いることで、本腫瘍においても良性の状態からどのよう

な遺伝子の発現変化が、悪性変化に関与しているかを解析することも可能であると考えられる。本腫瘍は難治性のため、発癌のメカニズムを明らかにし、新規の分子標的薬剤の開発が望まれる。これまでには、Ras下流のシグナル伝達系のブロックにより悪性変化の抑制¹⁴⁾や腫瘍細胞のアポトーシス¹⁵⁾が報告されている。また、Ras活性化細胞に特異的に感染するoncolytic virusは、MPNST細胞株を特異的に障害することが報告された¹⁶⁾。臨床治験レベルで、Rasの細胞膜へのアンカーをブロックするfarnesyltransferase inhibitorが臨床応用の途についているところである¹⁷⁾。今後、一刻も早くこれらの新規治療が臨床応用され、MPNSTの治療成績が改善が望まれる。

IV 謝 辞

病理診断にご協力して下さいました国立成育医療センター臨床検査部中川温子先生に深謝致します。ノバリスによる定位放射線照射を施行して頂きました奈良県立医大付属病院玉本哲朗先生(放射線治療・核医学科)、岸本朋子先生(小児科)に深謝致します。

文 献

- 1) Wallace MR et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 249: 181-186, 1990
- 2) Basu TN et al: Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 356: 713-715, 1992
- 3) DeClue JE et al: Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 69: 265-273, 1992
- 4) Hruban RH et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer* 66: 1253-1265, 1990
- 5) Evans DG et al: Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 39: 311-314, 2002
- 6) Matsui I et al: Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 72: 2746-2754, 1993

- 7) Huson SM et al: A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 26: 704-711, 1989
- 8) Ducatman BS et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. *J Neurooncol* 2: 241-248, 1984
- 9) Meis JM et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannomas) in children. *Am J Surg Pathol* 16: 694-707, 1992
- 10) Casanova M et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 21: 509-513, 1999
- 11) Neville H et al: Pediatric neurofibrosarcoma. *J Pediatr Surg* 38: 343-346, discussion, 2003
- 12) Carli M et al: Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol* 23: 8422-8430, 2005
- 13) Hamada K et al: Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased FDG uptake in early and delayed PET imaging. *Skeletal Radiol* 34: 52-57, 2005
- 14) Tang Y et al: A role for Pak protein kinases in Schwann cell transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 5139-5144, 1998
- 15) Mattingly RR et al: The mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase inhibitor PD184352 (CI-1040) selectively induces apoptosis in malignant schwannoma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 456-465, 2006
- 16) Mahller YY et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors with high and low Ras-GTP are permissive for oncolytic herpes simplex virus mutants. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Aug ; 25; 2005
- 17) Widemann BC et al: Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol* 24: 507-516, 2006