

症 例

皮膚原発の Ewing/PNET 腫瘍の 1 例 Primary cutaneous Ewing's sarcoma / peripheral primitive neuroectodermal tumor: A case report

小笠原水穂¹⁾, 嶋田 明¹⁾, 設楽 利二¹⁾林 泰秀¹⁾, 浜島 昭人²⁾, 平戸 純子³⁾Mizuho OGASAWARA¹⁾, Akira SHIMADA¹⁾, Toshiji SHITARA¹⁾Yasuhide HAYASHI¹⁾, Akito HAMAJIMA²⁾, Junko HIRATO³⁾

要 旨

右足底の皮膚に発症した Ewing/PNET 腫瘍の 9 歳女児を報告した。腫瘍に気付かれてから診断に至るまで 1 年以上経過するも、診断時転移はみられなかった。腫瘍切除後化学療法を行い、治療終了から 5 ヶ月経過し、無病生存中である。皮膚 / 皮下の Ewing/PNET 腫瘍の報告は稀であり、予後は比較的良好と考えられている。治療関連合併症も報告されており、今後症例の蓄積により適切な治療法の決定が必要と考える。

Key words : Ewing 肉腫, PNET, 皮膚原発, EWS-ERG 融合遺伝子

Ewing sarcoma, peripheral primitive, neuroectodermal tumor (PNET), cutaneous origin, EWS-ERG

I はじめに

骨あるいは軟部組織より発生する Ewing 肉腫 / peripheral primitive neuroectodermal tumor (Ewing/PNET 腫瘍) は多数報告されているが、皮膚 / 皮下原発の Ewing/PNET 腫瘍についての報告は稀であり、予後は比較的良好と考えられている。我々は右足底の皮膚原発の Ewing/PNET 腫瘍の 9 歳女児例を経験したので、文献的考察を

加えて報告する。

II 症 例

症例は 9 歳女児で主訴は右足底部腫瘍である。既往歴、家族歴に特記事項はない。1 年 3 ヶ月前から右足底に 5 × 5 mm 大の腫瘍が出現し、近医にて血管拡張性肉芽腫と診断された。電気凝固療法が数回行われた後、自己判断により受診をやめていた。その後も徐々に増大し、切除の目的で当院形成外科に紹介となった。

入院時、全身状態は良好であった。右足底に 14 × 14 mm 大の腫瘍を認め (図 1)、形成外科では臨床的には近医と同じ血管拡張性肉芽腫と診断された。血液検査にて異常は見られなかった。入院後、右足底腫瘍切除術が施行された。摘出腫瘍の病理組織像は、厚い角化層を伴う表皮で覆われ

1) 群馬県立小児医療センター血液腫瘍科

2) 同形成外科

3) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学

1) Department of Hematology/Oncology, 2) Department of plastic surgery, Gunma Children's Medical Center

3) Department of Human Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine

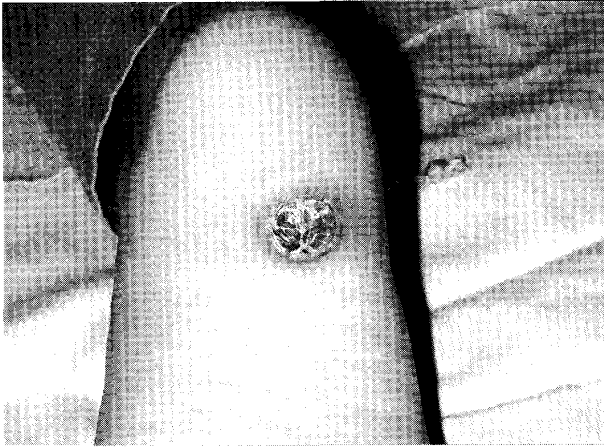


図1 右足底に14×14mm大の腫瘍を認めた。

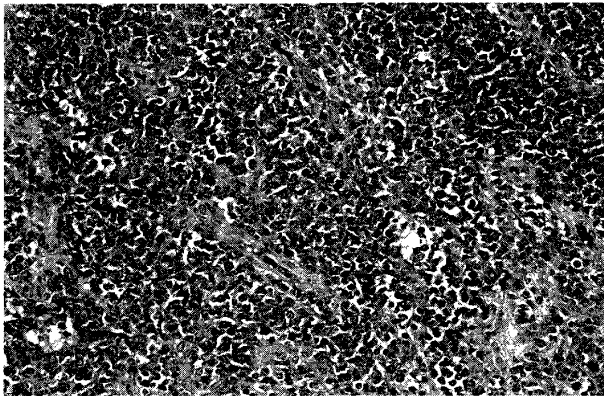


図2 病理組織像

真皮内に中等度のクロマチン濃度を有する類円形の核と狭い胞体を有する分化の低い腫瘍細胞がびまん性に増殖しており、細胞によっては核小体が明瞭である。

た隆起性病変で、一部に潰瘍形成を認めた。真皮内に中等度のクロマチン濃度を有する類円形の核と狭い胞体を有する分化の低い腫瘍細胞がびまん性に増殖しており、細胞によっては核小体が明瞭であった。また切除断端に腫瘍を認め、残存が疑われた。病理像を図2、図3に示す。免疫組織化学染色にてMIC2、ビメンチン、デスミンが陽性を示し、MyoD1、myogenin、myoglobinは陰性であった。染色体分析は行っていないが、パラフィン切片よりRNAを抽出し、reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)法にてEWS-FLI1とEWS-ERGのキメラ融合遺伝子の検索を行った¹⁾。転写産物が検出され(図4)、Direct Sequence法によりこれはEWS

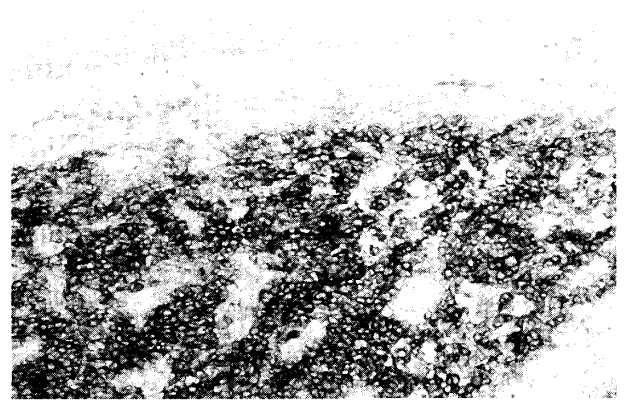


図3 免疫染色

MIC2は陽性を示す。

exon7とERG exon9の融合であることを確認した(図5)。またPAX3-FKHR、PAX7-FKHRキメラ遺伝子は検出されなかった。以上より、横紋筋肉腫、biphenotypic sarcoma, malignant ectomesenchymomaとは考え難く、Ewing/PNET腫瘍と診断した。

III 経 過

Ewing/PNET腫瘍と診断後、全身検索のため胸部CT、胸腹部MRI、骨シンチ、Gaシンチの画像検査を行ったが、転移巣はみられず、骨髄穿刺でも腫瘍細胞はみられなかった。追加手術として、右足底の病巣から2cm離し、筋膜も含め残存腫瘍に対し拡大切除を行ったが、術後病理組織検査では残存腫瘍は認められなかった。その後「ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験プロトコールコンセプト」²⁾を参考にし、vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposideによる化学療法を行った。治療終了後5ヶ月の時点で、再発や転移は認めていない。

IV 考 察

骨あるいは軟部組織より発生するEwing/PNET腫瘍はこれまで多数報告されているが、皮膚/皮下原発のEwing/PNET腫瘍についての報告は稀で、検索しえた範囲では本邦では6例^{3)~8)}、海外では37例^{9)~22)}の計43例が報告されている。その臨床像を表1に示す。発症年齢は

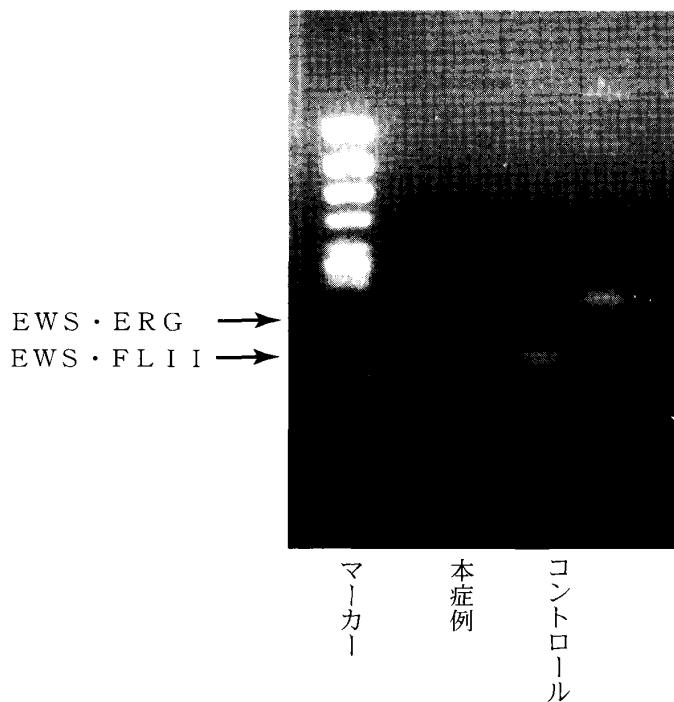


図4 EWS-FLI1 と EWS-ERG のキメラ融合遺伝子の検出

2歳から56歳まであり、ピークは10代から20代である。腫瘍は頭頸部、四肢、体幹に発症し、大きさは1~12cmと様々である。腫れやこぶを主訴に受診し、粉瘤やグロムス腫瘍、類皮嚢胞と診断されていることもある。発症から診断までの期間は0.5ヶ月~12ヶ月と様々である。治療は切除や照射、化学療法が行われており、内容は症例ごとに異なっている。43例のうち無病生存が29例で(不明が和文の5例)、41例で初発時に転移がみられていない(不明が和文の2例)。初発時転移がないことや⁹⁾、切除のみでの治癒した症例、再発しても切除と化学療法により治癒した症例¹¹⁾

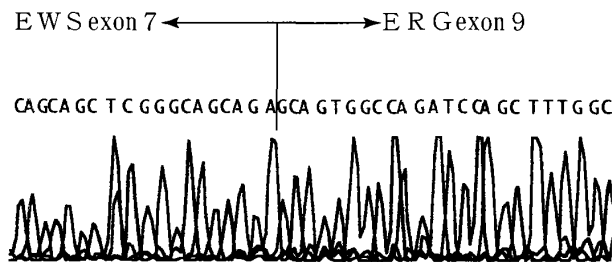


図5 EWS exon7 と ERG exon9 の融合

の臨床経過から、他部位原発のEwing/PNET腫瘍と比べると予後は良好と考えられているようである。またbiologyの違いが予想されている⁹⁾が解明には至っていない。St. Judeの報告⁹⁾では、治療後全員生存とされているが、骨髄異形成症候群、卵巣機能不全、照射後の皮膚線維腫等治療関連の合併症が報告されている。本症例も最適な治療を検討し、プロトコールから抗癌剤の投与回数を減らしている。今後治療法の確立のためにさらなる症例の蓄積が必要と思われた。

V 結 語

皮膚原発のEwing/PNET腫瘍を経験した。治療法については確立されたものはないが、治療関連合併症の報告もあり、過大な治療とならないよう配慮が必要だと考えられる。症例数が少なく、予後因子の同定と最適な治療法の確立のためにさらなる症例の蓄積が必要と思われた。

本症例の要旨は、2004年2月の2003年度関東甲信越地区小児がん登録研究会(東京)にて発表した。

表1 皮膚/皮下原発のEwing/PNET腫瘍の臨床像

年 齢	10代~20代に多い(2才~56才)
主 訴	腫れ、こぶ、痛み
部 位	頭頸部、体幹、四肢
大 き さ	3cm(1~12cm)
発症から診断までの期間	数ヶ月(0.5~12ヶ月)
初 発 時	転移のないこと多い
治 療	切除、化学療法、照射
予 後	比較的良好

文 献

- 1) Ida K, et al:EWS-FL- 1 and EWS-ERG chimeric mRNAs in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. *Int J Cancer*, 63:500-504, 1995
- 2) Grier HE, 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
- 3) 池田大助, 他:皮膚原発骨外性 Ewing 肉腫の 1 例. *Skin Cancer*, 18:320-324, 2003
- 4) 中谷陽子, 他:骨外性ユーイング肉腫において EWS-ERG キメラ遺伝子を検出した 1 例. *診断病理*, 20:305-309, 2003
- 5) 中谷英貴, 他:骨外性 Ewing 肉腫. *皮膚診療*, 24:505-508, 2002
- 6) 菊地文史, 他:足底部皮下に発生したExtraossous primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma の希有なる 1 例. *日病理会誌*, 91:331, 2002
- 7) 柴田智子, 他:Cutaneous Ewing's sarcoma の 1 例. *西日誌*, 63:471, 2001
- 8) 安井宏夫, 他:Extraskeletal Ewing's sarcoma の 1 例. *日皮会誌*, 113:478, 2003
- 9) Chow E, et al:Cutaneous and subcutaneous Ewing's sarcoma:an indolent disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46:433-438, 2000
- 10) Angervall L, Enzinger FM:Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer*, 36:240-251, 1975
- 11) Lee CS, et al:Primary cutaneous Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumors in childhood:A molecular, cytogenetic, and immunohistochemical study. *Diagn Mol Pathol*, 4:174-181, 1995
- 12) Hayath MS, et al:Extra-skeletal Ewing's sarcoma of perineal region. *Indian J Cancer*, 17:124-126, 1980
- 13) Chen KTK, et al:Extraskeletal Ewing's sarcoma. *J Surg Onc*, 23:70-72, 1983
- 14) Peters MS, et al : Cutaneous extraskeletal Ewing's sarcoma. *J Cut Pathol*, 12:476-485, 1985
- 15) Patterson JW, et al: Extraskeletal Ewing's sarcoma with cutaneous involvement. *J Cut Pathol*, 13:46-58, 1986
- 16) Suster S, et al:Extraskeletal Ewing's sarcoma of the scalp. *Pediatr Dermatol*, 5:123-126, 1988
- 17) Swanson PE, et al :Peripheral primitive neuroectodermal tumors: A flow cytometric analysis with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Pathol Lab Med*, 116:1202-1208, 1992
- 18) Smolle-Juettner FM, et al:Primitive neuroectodermal tumor arising in the skin. Differentiation from neuroendocrine carcinoma of the skin. *Dermatology*, 185:272-275, 1992
- 19) Sanguenza OP, et al:Multiple primitive neuroectodermal tumors. *J Am Acad Dermatol*, 31:356-361, 1994
- 20) Perman EJ, et al:Primary cutaneous neuroendocrine tumors:Diagnostic use of cytogenetics and MIC 2 analysis. *Cancer Genet Cytogenet*, 82:30-34, 1995
- 21) Sexton CW, et al:Primary cutaneous Ewing's family sarcoma:Report of a case with immunostaining for glycoprotein P30/32 MIC2. *Am J Dermatopathol*, 18:601-605, 1996
- 22) Banerjee SS, et al:Clinicopathological characteristics of peripheral primitive neuroectodermal tumor of skin and subcutaneous tissue. *Histiopathology*, 31:355-366, 1997