

神経線維腫症 1 型に合併した後腹膜悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例

岡山大学大学院医歯薬総合研究科泌尿器病態学¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬総合研究科整形外科学教室²⁾

岡山大学病院病理診断科³⁾

宗田大二郎^{*1)}・岩田 健 宏¹⁾・定平卓也¹⁾・富永悠介¹⁾・片山 聡¹⁾
 西村 慎 吾¹⁾・高本 篤¹⁾・佐古智子¹⁾・枝村康平¹⁾・小林泰之¹⁾
 荒木元朗¹⁾・渡部昌実¹⁾・渡邊豊彦¹⁾・那須保友¹⁾・中田英二²⁾
 柳井 広之³⁾

(受付日:2020 年 7 月 14 日, 受理日:2020 年 11 月 19 日)

抄録:

症例は 30 代, 女性。過去に左腋窩皮膚生検で神経線維腫と診断され, 特徴的な皮膚所見や家族歴などから神経線維腫症 1 型 (NF-1; von Recklinghausen 病) を疑われていたが放置していた。20XX 年 2 月に右大腿部痛, 背部痛を主訴に近医を受診し MRI, 造影 CT で約 13 cm 大の後腹膜腫瘍を指摘され, L2 神経根からの発生と脊柱管内への浸潤も疑われ, 神経線維腫の疑いとして手術目的に当科紹介された。合同での手術が必要と考えられたため, 整形外科に紹介し MRI ガイド下生検で悪性末梢神経鞘腫瘍の可能性を示唆された。同年 6 月に腫瘍の動脈塞栓術施行後に右後腹膜腫瘍摘出術を施行し, 病理結果から悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された。術後 10 か月現在再発認めず, 外来通院中である。後腹膜原発腫瘍において悪性末梢神経鞘腫瘍は極めて稀な症例であり, 有効な治療法は確立されていない。今回, 後腹膜原発の悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿. 82:596-600, 2021)

キーワード: 後腹膜悪性末梢神経鞘腫瘍, von Recklinghausen 病, PET-CT

緒 言

悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor: 以下, MPNST) は四肢を含めた全悪性軟部腫瘍の 5 ~ 10% を占めるものの^{1) 2)}, 後腹膜発生は稀で, 0.9 ~ 1.3% とされる^{3) ~ 5)}。また, 発生については孤発性のもの, 神経線維腫症 1 型に合併するものがある。今回我々は, 神経線維腫症 1 型に合併した後腹膜 MPNST を経験したので報告する。

症 例

患者 30 代, 女性

主訴 右腰背部痛, 右大腿部痛

家族歴 祖母が神経線維腫症 1 型

現病歴 24 歳時に左腋窩皮膚生検で神経線維腫と診断され, 特徴的な皮膚所見 (カフエ・オ・レ斑) や家族歴

などから神経線維腫症 1 型 (NF-1; von Recklinghausen 病) を疑われていたが, 遺伝子診断などは行っていなかった。20XX 年 2 月に右腰背部痛, 右大腿部痛を主訴に近医整形外科を受診し, 前医を紹介され, MRI 検査で右後腹膜腫瘍を指摘された。同年 3 月に造影 CT 検査で同部位に 13 cm 大の腫瘍を認め, 腫瘍は L2 神経根から発生し, 一部脊柱管内への浸潤を疑われたため, MPNST 疑いとして精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症 身長 148 cm, 体重 48 kg, BMI 21.9, 血圧 142/77 mmHg, 脈拍 71 /min 整, 眼瞼結膜蒼白なし, 眼球結膜黄染なし, 腹部は軽度膨隆, 軟, 圧痛なし, 全身に多発するカフエオレ斑, 神経線維腫あり。

入院時血液検査所見 血液, 生化学検査で異常を認めなかった。

腹部造影 MRI 検査 右後腹膜に T1, T2 強調画像で共に軽度高信号が主体で, 一部に低信号域を含む腫瘍あり。右大腰筋, 右腰方形筋や L2, L3 神経根への浸潤が疑われる。また, 腎を上方へ圧排していたが, 明らかな浸潤は認めなかった (Fig. 1)。

* 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
 TEL 086-235-7287, FAX 086-231-3986

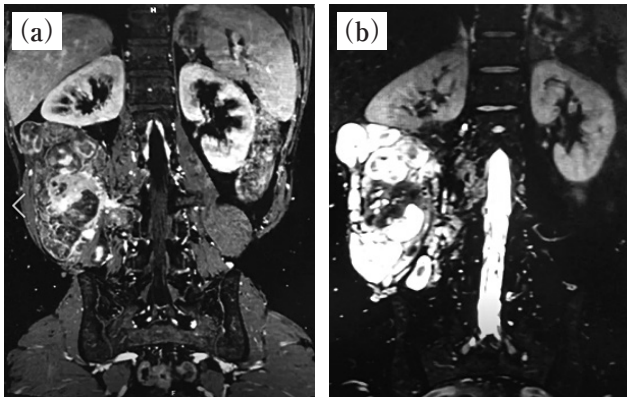


Fig. 1 Abdominal contrast-enhanced MRI examination: T1- and T2-weighted images of the right retroperitoneal both show a predominantly high-intensity area and a partially low-intensity area.

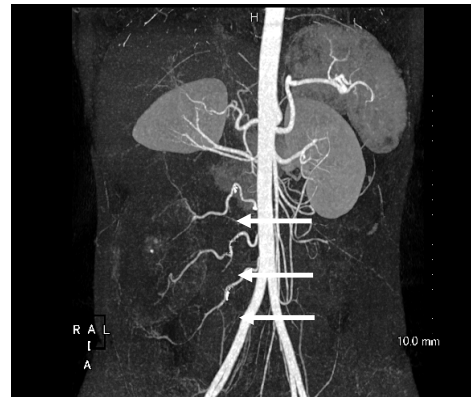


Fig. 2 Abdominal enhanced CT scan: The tumor had a maximum diameter of 13 cm, and the L2-4 right lumbar artery was considered to be the feeding vessel (Arrows).

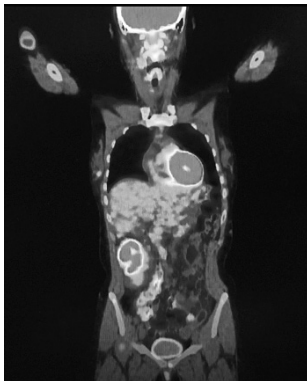


Fig. 3 PET-CT examination: FDG-PET shows a high FDG uptake of the retroperitoneal mass (SUVmax 16.6) and a tumor in the right upper arm (SUVmax 10.7)

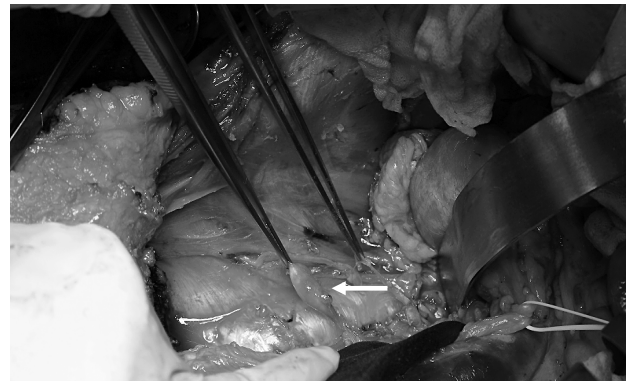


Fig. 4 Intraoperative observation: Image after tumor removal. The tumor was located in the right retroperitoneum. (White arrow shows the L2 nerve root.)

腹部造影 CT 検査 腫瘍は最大径 13 cm 大で、L2-4 の右腰動脈が栄養血管と考えられた (Fig. 2)。

PET-CT 検査 後腹膜腫瘍に FDG 高集積 (SUVmax 16.6) を認めた。また右上腕の軟部腫瘍にも FDG 集積 (SUVmax 10.7) を認めたが、右上腕腫瘍生検結果は神経線維腫の診断であった (Fig. 3)。

MRI ガイド下針生検 (後腹膜腫瘍) 異型の乏しい紡錘形細胞を認め、一部に壊死像があり、免疫染色で H3K27me3 陰性であること、NF-1 患者であることを踏まえ、MPNST の可能性が示唆された。

以上の所見から右後腹膜 MPNST と診断し、前日に上述の栄養血管に対して経カテーテル動脈塞栓術を施行した上で、20XX 年 6 月に開腹後腹膜腫瘍摘出術を施行する方針とした。

手術所見 全身麻酔後に、右尿管ステントを留置した後、腹部正中切開に斜め切開を加えた。腫瘍は右後腹膜腔に位置し、腎や尿管と腫瘍との癒着は認めなかった。

腫瘍の下極背側は腸骨と強固に癒着していたが、骨の合併切除は行わず骨に沿ったラインで切除した。また腫瘍の内側は後腹膜や腸腰筋由来の神経鞘腫と一塊となっており、腸腰筋の一部は合併切除し、良性と判断した神経鞘腫は一部残存する形とした (Fig. 4)。

切除標本 摘出標本腫瘍の表面は平滑であり、内側、尾側に後腹膜や腸腰筋由来の神経鞘腫が一塊として切除された (Fig. 5)。

病理組織所見 HE 染色 (×400 倍) では紡錘形の細胞が密に増殖し、一部で異型の強い細胞を認めた。免疫染色の S100 (Dako monoclonal 抗体), H3K27me3 (メーカー: cell signaling, クローン: C36B11, 希釈倍率: ×200 倍) は共に陰性であった。また切除断端は陰性であった (Fig. 6)。

術後経過 術後経過は良好であり、術後 10 日目に退院した。以降術後 10 か月現在、疼痛も改善傾向であり、下肢麻痺は認めず、転移再発なく外来通院中である。

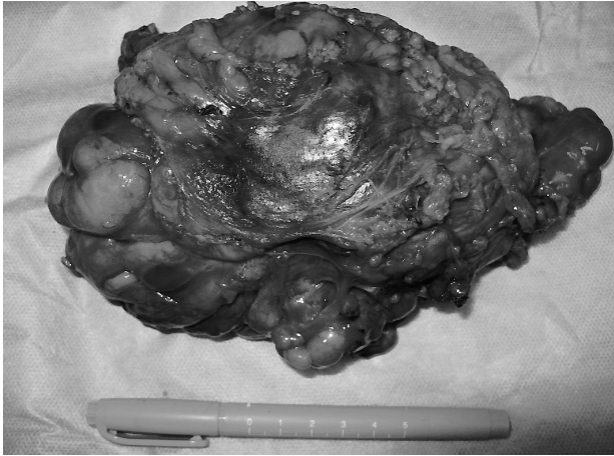


Fig. 5 Macroscopic findings: The surface of the tumor is smooth, and the schwannoma originating from the retroperitoneum or iliopsoas muscle was excised together with the tumor.

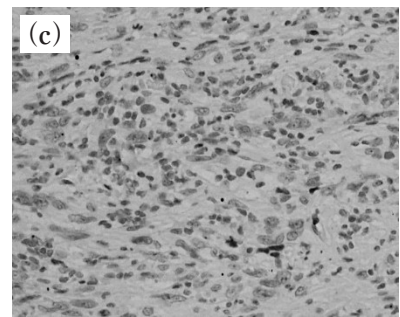
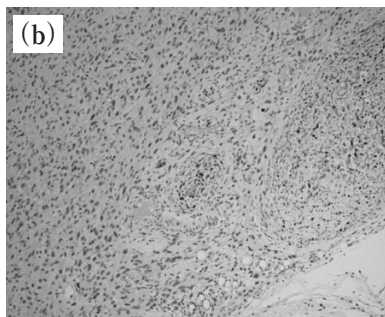
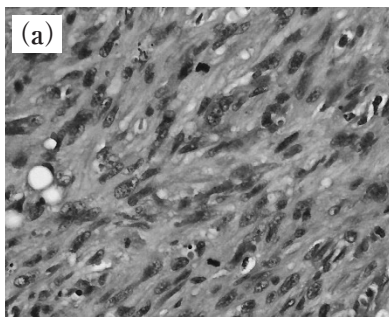


Fig. 6 Pathology (a, b): (a) HE staining ($\times 400$) shows spindle cells proliferating densely and some atypical cells can be seen. (b) Immunostaining (S100 staining) was positive in known nervous tissue, but negative in tumor cells. (c) Immunostaining (H3K27me3 staining) was negative.

考 察

後腹膜発生の MPNST は稀で、0.9～1.3%とされ、Fujimoto らによる本邦の症例集積においても触れられていない^{3)～6)}。NF-1 患者の 2～5%に発症し^{7) 8)}、好発年齢は 20～50 歳の比較的若年者に多く^{8) 9)}、四肢近位部（腕神経叢や坐骨神経など）に好発する。治療は外科的切除が中心であり、切除組織に高悪性度の病変が 5 cm 以上含まれる場合や切除断端陽性例では、術後放射線療法が推奨されている¹⁰⁾。一方、切除不能例や遠隔転移を有する症例では、他の軟部肉腫に準じた化学療法で治療されるが、有効性に乏しいと考えられている¹⁰⁾。

予後は 5 年生存率が 15～40%と言われており⁹⁾、傍脊柱領域（縦隔、後腹膜腔）に発生した MPNST は四肢発生例に比べて予後不良と言われている^{1) 2)}。これは症状出現が遅く、腫瘍の発見が遅れること、完全切除が難しいことが原因の 1 つと考えられる。

NF-1 患者に発生する神経線維腫は、CT、MRI などの形態学的画像検査だけでは、しばしば良悪性の判断に苦慮することがある。そのため、近年では PET-

CT が良悪性の区別に有用であるとする報告が散見される^{11) 12)}。過去の報告では、良性腫瘍の場合は SUVmax 2～3 であるのに対し、MPNST の SUVmax は 8～12 と報告されており^{11) 12)}、本症例では右後腹膜腫瘍の SUVmax が 16.6 と高値であり、生検結果でも MPNST が疑われた。一方、右上腕にも SUVmax 10.7 の集積を認めたが、生検では神経線維腫の診断であった。

病理組織所見は紡錘形の細胞が増殖し、壊死を伴うことが多いとされている。また、免疫染色では神経系マーカーである S100 が陽性であることが多く¹³⁾、特に孤発例において H3K27me3 が高率に陰性となる¹⁴⁾。本症例では S100 は陰性であったが、これは MPNST の 1/3 の症例で陰性であるとも言われており、H3K27me3 が陰性であることから MPNST に矛盾しないものと考えられた。MPNST の予後不良因子としては、外科的切除断端陽性があり²⁾、その他、腫瘍径が 7 cm 以上、高悪性度などの報告がある¹⁵⁾。本症例では術後下肢筋力低下を起さず転移再発も認めていない。過去の報告を参考にすると、今回の症例は切除断端陰性であるが、腫瘍径が大きく転移再発の高リスクであると考え、嚴重なフォ

ローが必要と考えられる。

結 語

神経線維腫症1型に合併した後腹膜悪性末梢神経鞘腫瘍の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Wong, W. W. et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **42**: 351-360, 1998.
- 2) Hruban, R. H. et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. *Cancer*. **66**: 1253-1265, 1990.
- 3) Scanlan, D. B.: Primary retroperitoneal tumors. *J. Urol.* **81**: 740-745, 1959.
- 4) Das Gupta, T. K. et al.: Solitary malignant schwannoma. *Ann. Surg.* **171**: 419-428, 1970.
- 5) 川井 章・他：軟部腫瘍診療ガイドライン 2020. 日本整形外科学会. 14, 2020.
- 6) Fujimoto, N. et al.: Demographics, management and treatment outcomes of benign and malignant retroperitoneal tumors in Japan. *Int. J. Urol.* **25**: 61-67, 2018.
- 7) Sørensen, S. A. et al.: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. *N. Engl. J. Med.* **314**: 1010-1015, 1986.
- 8) 吉田雄一・他：神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018. 日皮会誌. **128**: 17-34, 2018.
- 9) 廣瀬隆則・他：末梢神経鞘腫瘍の病理診断. 病理と臨床. **30**: 307-313, 2012.
- 10) Liao, Z. C. et al.: Targeted therapy for malignant peripheral nerve sheath tumor. *Future Neurology*. **41**: 648-653, 2019.
- 11) Miriam, A. B. et al.: Value of PET in the assessment of patients with neurofibromatosis type 1. *AJR Am. J. Roentgenol.* **189**: 928-935, 2007.
- 12) Matthias, R. B. et al.: Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign. *Cancer*. **116**: 451-458, 2010.
- 13) Daimaru, Y. et al.: Malignant peripheral nerve-sheath tumors (malignant schwannomas). An immunohistochemical study of 29 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **9**: 434-444, 1985.
- 14) Carlos, N. P. et al.: Loss of H3K27me3 expression is a highly sensitive marker for sporadic and radiation-induced MPNST. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**: 479-489, 2016.
- 15) Allan, D. L. et al.: The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurgery*. **66**: 833-840, 2010.

RETROPERITONEAL MALIGNANT PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOR ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE REPORT

DAIJIRO SODA, TAKEHIRO IWATA, TAKUYA SADAHIRA, YUSUKE TOMINAGA, SATOSHI KATAYAMA, SHINGO NISHIMURA, ATSUSHI TAKAMOTO, TOMOKO SAKO, KOHEI EDAMURA, YASUYUKI KOBAYASHI, MOTOO ARAKI, MASAMI WATANABE, TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

EIJI NAKADA

Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

HIROYUKI YANAI

Department of Pathology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Abstract:

A female patient in her thirties was diagnosed with neurofibroma by left axillary skin biopsy, and neurofibromatosis type 1 (NF-1; von Recklinghausen disease) was suspected based on characteristic skin findings (café-au-lait spots) and her family history. In February X, the patient consulted a doctor for right thigh and back pain. An MRI and contrast CT showed a 13 cm retroperitoneal tumor, which was suspected to have originated from the L2 nerve root and to have invaded the spinal canal. The doctor referred the patient to our department for a surgical procedure. We consulted the Department of Orthopaedic Surgery and performed an MRI-guided biopsy, which suggested the possibility of a malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). In June X, we resected the right retroperitoneal tumor following arterial embolization. Pathological results confirmed it to be an MPNST. The patient has not experienced any recurrence during the 10 months since the surgery. MPNSTs are extremely rare tumors and there is no standard treatment for them because of their rarity. We experienced a case of retroperitoneal MPNST and we herein report the features of this case and present some review of the literature. (Nishinoh J. Urol. **82** : 596-600, 2021)

key words : retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumor, von Recklinghausen disease, PET-CT
