

CASE REPORT

神経線維腫症 1 型に合併した上縦隔迷走神経由来の悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例

重光希公生¹・伊藤 元²・白木 晶²・
安部 崇²・安藤守秀²・進藤 丈²

Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Superior Mediastinal Vagus Nerve in a Neurofibromatosis Type 1 Patient

Kikuo Shigemitsu¹; Gen Ito²; Akira Shiraki²;
Takashi Abe²; Morihide Ando²; Joh Shindo²

¹Department of Chest Surgery, ²Department of Pneumology, Ogaki Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) have a 10% lifetime risk of developing malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), and the outcome of MPNST, especially it arises in the trunk, is very poor. **Case.** We report a case of MPNST in a 34-year-old man with NF1. The patient was referred to our hospital with hoarseness, which a chest X-ray film and computed tomography (CT) revealed to be a large tumor in the right upper mediastinum. He underwent surgery via a partial upper sternotomy with right anterior thoracotomy. The tumor, which derived from the right vagus nerve, was 14 × 8 cm in size, and appeared pseudocapsulated. Severe adhesion to the trachea and the superior vena cava excluded the possibility of a wide margin resection, although the surgical margin was pathologically negative. In this patient, however, tumor recurred locoregionally without distant metastasis, 6 months after the operation. Both radiotherapy and chemotherapy with carboplatin/etoposide were ineffective, and he died 4 months after recurrence. **Conclusion.** It is important to consider if an inadequate marginal resection of MPNST requires additional adjunctive therapy.

(JLCC. 2010;50:157-161)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Malignant peripheral nerve sheath tumor, Vagus nerve, Neurofibromatosis type 1

Reprints: Kikuo Shigemitsu, Department of Chest Surgery, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki-shi, Gifu 503-8502, Japan (e-mail: sgmtkko@za2.so-net.ne.jp).

Received October 30, 2009; accepted January 5, 2010.

要旨 — **背景.** 神経線維腫症 1 型患者における悪性末梢神経鞘腫瘍合併の生涯危険率は 10% であり、躯幹に発生した場合の予後は非常に不良である。 **症例.** 34 歳、男性。 嗄声を主訴に他院を受診し、縦隔腫瘍疑いにて当院へ紹介された。胸部 X 線と CT にて右上縦隔に大きな腫瘍が認められた。上方部分胸骨切開と右前方開胸下に腫瘍摘出術が施行された。腫瘍は右迷走神経由来で、径 14 × 8 cm、偽被膜を形成していた。気管や上大静脈に強固に癒着していたため、いわゆる wide margin resection を行えなかったが、病理組織学的に切除断端は陰性で

あった。しかしながら術後 6 ヶ月、局所および胸膜に再発が確認された。遠隔転移は認められなかった。放射線療法と化学療法（カルボプラチン＋エトポシド）が施行されたが効果なく、再発後 4 ヶ月で死亡した。 **結論.** 悪性末梢神経鞘腫瘍に対する切除術において十分な margin が得られない場合には、補助的治療が必要であると考えられる。

索引用語 — 縦隔腫瘍, 悪性末梢神経鞘腫瘍, 迷走神経, 神経線維腫症 1 型

はじめに

悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST) は、神経線維腫症1型 (neurofibromatosis type 1: NF1) 患者の10%程に併発し、¹ 5年生存率34~44%と予後不良な腫瘍である。^{2,5} 放射線療法や化学療法の効果は限定的で、周囲の正常組織まで広く切除することにより根治が期待されるが、^{1,6} 躯幹深部に発生した場合、その術式は制限を受ける。我々は、NF1患者において右迷走神経由来に上縦隔に発生したMPNSTの症例を経験した。文献的考察を併せ報告する。

症例

症例：34歳，男性。

主訴：嘔声。

既往症：気管支喘息。

喫煙：30本/日×15年（喫煙指数=450）。

家族歴：父と兄がNF1。

現病歴：2006年5月の健診にて胸部異常影を指摘されたが、神経線維腫と自己判断し放置していた。2007年10月、嘔声を自覚して近医を受診、縦隔腫瘍疑いにて当院へ紹介された。

現症：身長165cm，体重55kg。全身にcafé-au-lait spotと皮下小結節あり。右鎖骨上窩に腫瘤触知，圧痛なし。

血液検査所見：Plt = 55.9×10^4 /mlとCRP = 4.69 mg/dlが軽度上昇していたが、他の検査値に異常なし。

胸部X線：健診時の写真 (Figure 1A)にて、すでに上

縦隔に腫瘍が認められる。18ヶ月後の入院時 (Figure 1B)には、顕著に増大し気管を左方へ圧排していた。

胸部CT (Figure 2)：上縦隔に内部陰影が不均一で境界ほぼ明瞭な、気管、上大静脈を圧排する大きな腫瘍が認められた。

手術：右胸鎖乳突筋内側縁から胸骨正中を通り右前胸部までの逆L字切開を入れ、第2肋間までの部分胸骨切開と同肋間にて右前方開胸を置いた。腫瘍は弾性硬で、径14×8×5.5cm，右迷走神経が甲状腺側方から次第に肥大化して腫瘍へ移行し、上縦隔を占拠して奇静脈上大静脈合流部にかけて存在していた (Figure 3)。被膜を形成しているように見え、周辺臓器に強固に癒着していたが、浸潤所見は乏しかった。その癒着を鋭的鈍的に剥離し腫瘍を摘出した。肉眼的には腫瘍遺残は認められなかった。

切除標本 (Figure 4)：壊死 (剖面上50%＜)を伴う充実性腫瘍で、薄い被膜 (組織学的には偽被膜)に包まれていた。

病理組織診断 (Figure 5)：核異型を伴った紡錘形細胞が高い密度で増殖しており、一部に柵状配列も見られ、地図状の壊死巣を伴っていた。12/10 HPFの細胞分裂像が認められた。免疫染色では、S-100大部分陰性、GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陰性、Ki67陽性20%であった。以上よりhigh grade (G3)のMPNSTと診断された。⁷ 線維性被膜を超えた浸潤像は認められなかった。

病期：G3 T2bN0M0-III期 (AJCC/UICC staging system)。

術後経過：術後経過は良好で、第10病日に退院となっ

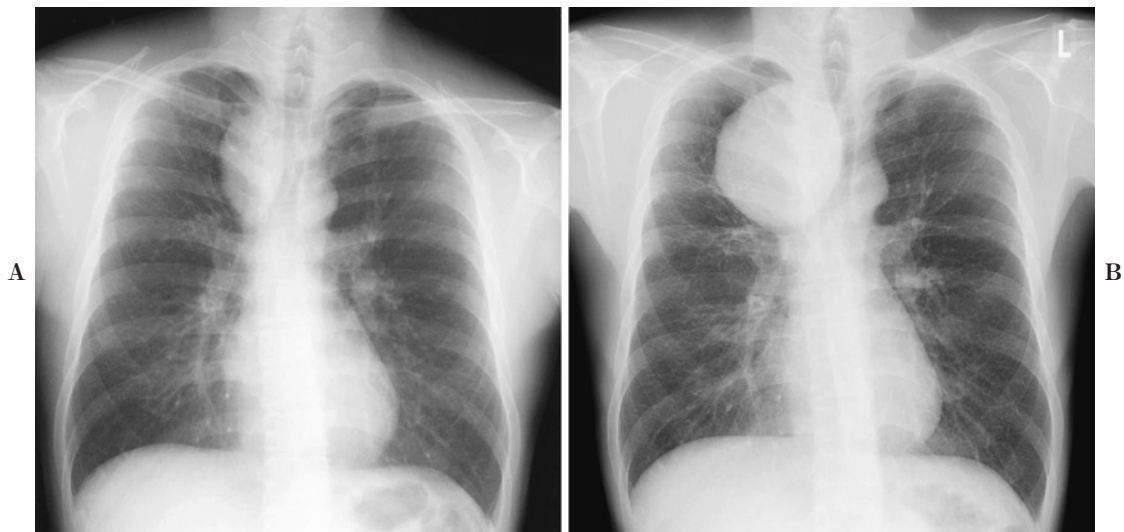


Figure 1. A chest X-ray film taken 18 months before the current admission (A) shows a mass in the right upper mediastinum. Another chest X-ray film taken during the current admission (B) shows definite increase of the size of the lesion.

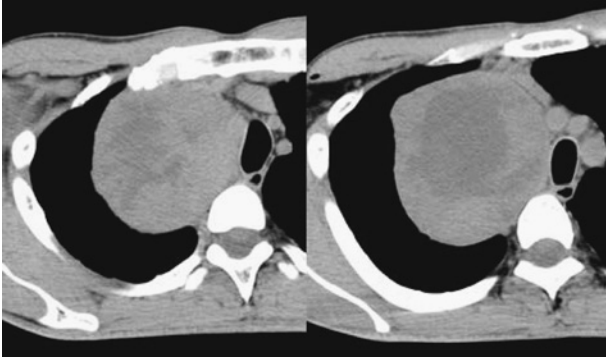


Figure 2. A chest CT on admission shows a large mass occupying the upper mediastinum.



Figure 3. An intraoperative photograph shows a tumor arising from the right vagus nerve.

た。

退院後経過：術後3ヶ月では異常は見られなかったが、術後6ヶ月に上縦隔および近傍壁側胸膜に急速に増大した腫瘍の再発が認められた。遠隔転移は認められなかった。放射線療法(2 Gy/day)を開始したが、28 Gy時の評価で腫瘍はさらに進行していたため、照射を中止し化学療法へ切り替えた。CE療法(カルボプラチン(150 mg/m²) + エトポシド(150 mg/m²)/day 1~4)を開始したが、day 4から発熱、day 11にG4の好中球減少とG3の貧血が認められた。G-CSF投与にて速やかに好中球数は回復したものの、発熱は続いた。抗生剤で解熱せず、ナプロキセンが奏功したことから腫瘍熱と診断された。腫瘍はその間にも進行したため、化学療法を断念、以後支持療法のみとなった。腫瘍圧排による気管狭窄に対してステント留置も行われたが、術後10ヶ月、再発後4ヶ月で永眠された。腫瘍による上気道閉塞(窒息)が直接死因と考えられた。

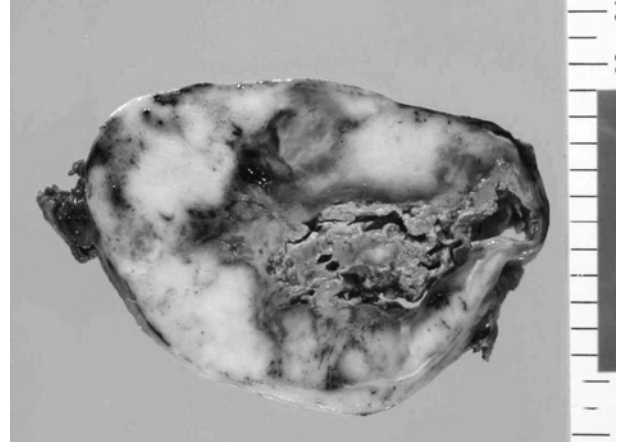


Figure 4. The cut surface of the resected specimen shows a solid and partly necrotic tumor surrounded by a pseudocapsule.

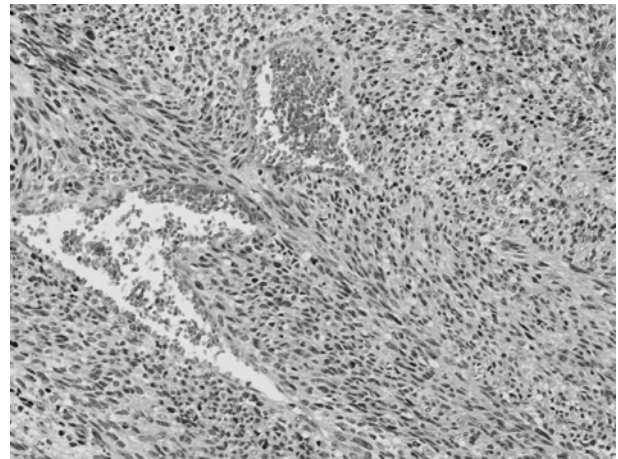


Figure 5. Microscopic findings show the tumor composed of hyperchromatic and mitotically active spindle cells arranged in fascicles (HE stain, high magnification).

考 察

NF1は常染色体優性遺伝の神経皮膚疾患で、その遺伝子は17q11.2染色体に存在する。NF1遺伝子の転写タンパクであるneurofibrominは、腫瘍抑制因子として分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(mitogen-activated protein kinase: MAPK)の信号伝達経路を不活化することにより細胞増殖を抑制する。^{8,9}したがって、neurofibromin欠損症であるNF1患者には必然腫瘍発現のリスクが高い。MPNSTはNF1に併発する代表的な悪性腫瘍である。NF1患者のMPNST発生率は、横断的研究による2~5%が従来の見解であったが、²英国北西部の人口ベース縦断的研究にて生涯危険率8~13%とかなり高

いことが示された。¹ 20~30歳代が好発年齢で、多くは深部の蔓状神経線維腫が悪性転化することにより発現すると見られている。^{1,6} 治療としては、他の軟部悪性腫瘍と同様、腫瘍周囲の正常組織を含めて切除する、いわゆる wide margin resection が第一義的で、放射線療法、化学療法の役割は限定的である。^{1,6}

本症例の MPNST は右迷走神経由来に発生した。迷走神経由来はまれではあるが、¹⁰ 脳神経とはいえ末梢神経であることから、NF1 の特性上腫瘍化のリスクは免れないということであろう。事実、MPNST は全身あらゆる所に発生しうる。^{1,2,5} ただし、皮下表層の蔓状神経線維腫が問題となることはほとんどなく、深部の太い神経や神経叢に由来する蔓状神経線維腫は悪性化するリスクが高い。^{6,11} この深部のより中枢側に発生する傾向が治療に影響し、四肢発生に比し躯幹発生の予後は不良と言われる。⁵ また、腫瘍径 (5 cm<) は明らかな予後不良因子の一つである。^{2,5} 本症例では上縦隔という腕頭動静脈、上大静脈、気管などの重要器官の囲の中を 14×8 cm 大の腫瘍が占拠したため、切除 margin は制限され、ほとんど腫瘍偽被膜に沿っての剥離摘出であった。肉眼的には完全切除であり、検鏡上も断端陰性であったにも関わらず、局所再発した。躯幹深部に発生した大きな MPNST に対する根治切除の困難さが痛感された。

MPNST の術後補助治療として、放射線療法は局所再発を制御することが期待され、² Anghileri ら⁵ はそれが生存率に寄与する独立因子であることを示した。一方、MPNST に対する補助化学療法の有効性を示す報告は見られない。腫瘍径が 5 cm を超える場合や切除 margin が不十分である場合には、放射線療法の追加を検討すべきであろう。本症例において反省される点である。

進行した成人軟部肉腫に対する標準的的化学療法はドキソルビシン単剤療法であるが、response rate は 12%、median survival time は 12 ヶ月程である。¹² これを凌駕する多剤併用療法は認められていない。^{12,13} 我々は、再発後治療の薬を選択するにあたり、ドキソルビシン療法の治療効果の低さと腫瘍の勢いから予想される患者の時間的猶予のなさ、そして、呼吸器科医としての薬の使用経験に鑑み、奏効例の報告^{14,15} を参考として CE 療法を採用した。しかし、残念ながら無効であった。局所制御に失敗した MPNST の予後は極めて厳しいと言える。⁵ MAPK 経路阻害薬である imatinib や sorafenib の MPNST に対する活性を示した *in vitro* の研究に光明を見いだせるが、^{8,9} 現時点で臨床的証拠は乏しい。

NF1 患者における MPNST の早期発見は難しい。^{1,6} 全身に多発する結節が患者本人の過小評価を誘い、悪性化の兆候が見逃されて診断が遅れる傾向にある。¹ そして、NF1 に併発する MPNST は診断時にすでに腫瘍がか

なり大きく、そのことが非 NF1 の発症例に比べて予後不良である一因と考えられる。^{1,2,5,6} 本症例にも同様の状況が見られた。本症例のように皮下の神経線維腫を有する NF1 患者は深部の蔓状神経線維腫を有する率が高く、さらに、深部の蔓状神経線維腫を有する患者は MPNST 発現のリスクが高い。^{6,11} そのことをふまえ NF1 患者は慎重に経過観察されるべきである。

結 語

NF1 患者の胸腔内迷走神経に発現した MPNST の治療経験を報告した。躯幹深部に発生した 5 cm を超える MPNST に対する根治切除は困難であり、術後補助放射線療法が推奨される。また、深部の蔓状神経線維腫を有する NF1 患者には慎重な経過観察が必要である。

REFERENCES

1. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39:311-314.
2. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57:2006-2021.
3. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer.* 1990;66:1253-1265.
4. Kourea HP, Bilsky MH, Leung DH, Lewis JJ, Woodruff JM. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors. *Cancer.* 1998;82:2191-2203.
5. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L, Ferrari A, Mussi C, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer.* 2006;107:1065-1074.
6. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Res.* 2002;62:1573-1577.
7. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:350-362.
8. Aoki M, Nabeshima K, Koga K, Hamasaki M, Suzumiya J, Tamura K, et al. Imatinib mesylate inhibits cell invasion of malignant peripheral nerve sheath tumor induced by platelet-derived growth factor-BB. *Lab Invest.* 2007;87:767-779.
9. Ambrosini G, Cheema HS, Seelman S, Teed A, Sambol EB, Singer S, et al. Sorafenib inhibits growth and mitogen-activated protein kinase signaling in malignant peripheral nerve sheath cells. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:890-

- 896.
10. Maebeya S, Miyoshi S, Fujiwara K, Sekii H, Suzuma T, Yosimasu T, et al. Malignant schwannoma of the intrathoracic vagus nerve: report of a case. *Surg Today*. 1993; 23:1078-1080.
 11. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology*. 2005;65:205-211.
 12. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:3144-3150.
 13. Verweij J, Mouridsen HT, Nielsens OS, Woll PJ, Somers R, van Oosterom AT, et al. The present state of the art in chemotherapy for soft tissue sarcomas in adults: the EORTC point of view. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;20:193-201.
 14. Steins MB, Serve H, Zühlsdorf M, Senninger N, Semik M, Berdel WE. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep*. 2002;9:627-630.
 15. Kinebuchi Y, Noguchi W, Igawa Y, Nishizawa O. Recurrent retroperitoneal malignant nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type 1 responding to carboplatin and etoposide combined chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2005;10:353-356.