

CASE REPORT

縦隔腫瘍として発見された脊索腫の1例

高橋秀悟¹・三井匡史¹・伊豆川翔太²・岩井英頌¹・
藤嶋悟志¹・矢嶋信久³・今井一博⁴・南谷佳弘⁴

A Case of Chordoma Detected as a Mediastinal Tumor

Shugo Takahashi¹; Masafumi Mitsui¹; Shota Izukawa²; Hidenobu Iwai¹;
Satoshi Fujishima¹; Nobuhisa Yajima³; Kazuhiro Imai⁴; Yoshihiro Minamiya⁴

¹Department of Thoracic Surgery, Hachinohe City Hospital, Japan; ²Department of Surgery, Towada City Central Hospital, Japan; ³Department of Clinical Laboratory, Hachinohe City Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Chordoma, a rare malignant tumor that originates from primitive notochord remnants, commonly affects the sacrum, skull base, and mobile spine. However, chordomas may rarely present as paravertebral mediastinal tumors. **Case.** A 54-year-old man at his annual checkup underwent chest radiography, which revealed an extra-pleural nodule in the right upper lung field. Chest computed tomography (CT) revealed a right paravertebral tumor at the upper mediastinum. We clinically diagnosed the mass as a benign neurogenic tumor, and it was removed surgically. A histopathological examination showed large vacuolated cells arranged in sheets and myxoma-like tissues characteristic of chordoma. We pathologically diagnosed the tumor as chordoma based on the brachyury-positive status. No subsequent therapies were administered, and no recurrence was observed at the six-month follow-up. **Conclusion.** We herein report a case of mediastinal chordoma treated with surgical resection.

(JLCC. 2022;62:317-322)

KEY WORDS — Chordoma, Malignant bone tumor, Mediastinal tumor

Corresponding author: Shugo Takahashi.

Received March 7, 2022; accepted April 18, 2022.

要旨 — **背景.** 脊索腫は、遺残した胎生期の脊索から発生すると考えられている稀な悪性骨軟部腫瘍である。仙骨部や頭蓋底部、可動脊椎に好発するが、縦隔腫瘍として傍椎体に発生することがある。**症例.** 54歳、男性。健康診断の胸部単純X線写真で、右上肺野に異常陰影を指摘され、近医を受診。CT検査で上縦隔に45 mm大の縦隔腫瘍を認めた。手術的に当科へ紹介され、良性の神経原性腫瘍として胸腔鏡下での腫瘍摘出術を施行。HE

染色で粘液腫様組織を背景とし、空胞状の細胞質を持つ細胞の索状配列を認め、脊索腫の可能性を疑った。免疫組織化学染色でbrachyury陽性となり、傍椎体に発生した脊索腫と診断した。術後の追加治療はせず、現在も再発は認めていない。半年毎の定期検診を継続中である。**結論.** 今回我々は、上縦隔に発生した脊索腫の1切除例を経験した。

索引用語 — 脊索腫、悪性骨軟部腫瘍、縦隔腫瘍

¹八戸市立市民病院呼吸器外科；²和田市立中央病院外科；³八戸市立市民病院臨床検査科；⁴秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系胸部外科学講座。

論文責任者：高橋秀悟。

受付日：2022年3月7日、採択日：2022年4月18日。

はじめに

脊索腫は、遺残した胎生期脊索から発生すると考えられている、稀な悪性骨軟部腫瘍である。¹ 仙骨部や頭蓋底部、椎体内に好発するが、本症例のように傍椎体に発生し、縦隔腫瘍として発見される例がある。^{2,3} 仙骨部や頭蓋底部に発生する場合、完全切除が難しい場合も多く、局所再発の報告もしばしば見られる。今回我々は、健康診断を契機に縦隔腫瘍として発見された脊索腫の1切除例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：54歳，男性。

主訴：検診で胸部異常陰影を指摘。

現病歴：X-1年の健康診断で胸部異常陰影を指摘されたが、医療機関を受診していなかった。X年5月の健康診断で再度、胸部異常陰影を指摘されたため、近医を受診した。CT検査で右上縦隔に45 mm大の縦隔腫瘍を認め、精査・加療目的に当科へ紹介された。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，尿管結石症，左第3趾骨折。

喫煙歴：喫煙歴：15本/日×34年（初診1週間前より禁煙）。

入院時現症：身長165.8 cm，体重82.6 kg，血圧146/56 mmHg，脈拍90回/分，体温36.4℃，SpO₂ 98%（室内気）。

身体所見：特記所見なし。

血液生化学検査：CEA 4.92 mg/ml，CA19-9 10.9 U/ml，SLX 22.3 U/ml，CYFRA 1.4 ng/ml，SCC 0.4 U/ml，proGRP 38.5 pg/ml，NSE 11.8 ng/ml，AFP 4.42 ng/ml，HCG-β < 0.10 ng/ml，sIL-2R 447 U/ml，AChR < 0.3 nmol/l，といずれも基準値内であった。

呼吸機能検査：VC 4,090 ml，%VC 101.9%，FEV_{1.0} 3,390 ml，FEV_{1.0}(G) 88.16%，DLco' 28.97 ml/min/mmHg。

胸部単純X線写真：右上肺野にextrapleural sign陽性の境界明瞭な腫瘤影を認めた（Figure 1）。

CT：右上縦隔に45 mm大の被膜を伴う境界明瞭な腫瘍を認め、造影効果は認めなかった（Figure 2A, 2B, 2C）。椎体と接していたが、骨皮質は保たれており、神経原性腫瘍を疑った（Figure 2D, 2E）。また、心臓右側に接する腫瘍を認め、造影効果は伴わず、心膜嚢胞を疑った（Figure 2F）。

手術所見：手術時間2時間19分，出血量97 ml。第6肋間に12 mm port，第4肋間に4 cmの小開胸を行った。心臓右側に認めた腫瘍は、肉眼的に明らかな嚢胞性病変であり、心膜嚢胞を疑った（Figure 3A）。超音波凝固切

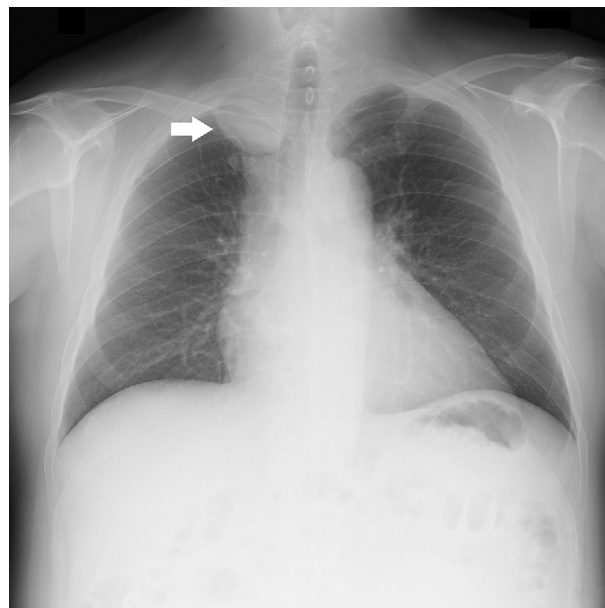


Figure 1. Chest X-ray showing a tumor shadow at the upper lung field (arrow).

開装置を用いて、心膜から剥離して腫瘍を摘出した。続いて上縦隔の腫瘍へ移行した。腫瘍は、一部に灰白色の色調変化を伴う弾性軟の腫瘍であった（Figure 3B）。超音波凝固切開装置で胸壁から剥離して摘出した。術中迅速病理診断に提出し、HE染色では変性組織の間に紡錘形細胞が散在性に観察され、神経鞘腫の疑いとなり、悪性所見を積極的に疑う所見は認めなかった。肉眼的に遺残がないことを確認して手術は終了した。

病理肉眼所見：摘出した嚢胞壁に結節性病変など、悪性を疑う所見は認めなかった。上縦隔の腫瘍は、45 mm × 33 mm × 18 mm大の暗褐色の腫瘍であった（Figure 4A）。内容物は褐色・粥状であった（Figure 4B）。

病理組織所見：摘出した嚢胞内面を覆う細胞はcalretinin, CK5/14, WT-1, D2-40が陽性、ERGが陰性で中皮細胞であった。嚢胞壁には結合組織やリンパ濾胞が見られ、心膜嚢胞と診断した。上縦隔の腫瘍は、線維性の隔壁構造とともに分葉状の粘液腫様組織を認めた（Figure 5A）。腫瘍細胞は索状構造を形成しており、類円形核で明るい細胞質を有し、一部で空胞状の細胞質も認めた（Figure 5B）。免疫組織化学染色では、S-100（極少数）（Figure 5C），AE1/AE3（Figure 5D），EMA, vimentin（Figure 5E），INI-1, CK18が陽性，p53が弱陽性，SOX10（Figure 5F），GFAP, CD34, p40, CK5/14, αSMA, SM-MHC, desmin, CK7, CK20, melanA, HMB-45, TFE3は陰性であった。組織学的形態および免疫染色結果より脊索腫を疑った。国立がん研究センター中央病院へコンサルテーションを行い、同院でbrachyury（Figure 6）を

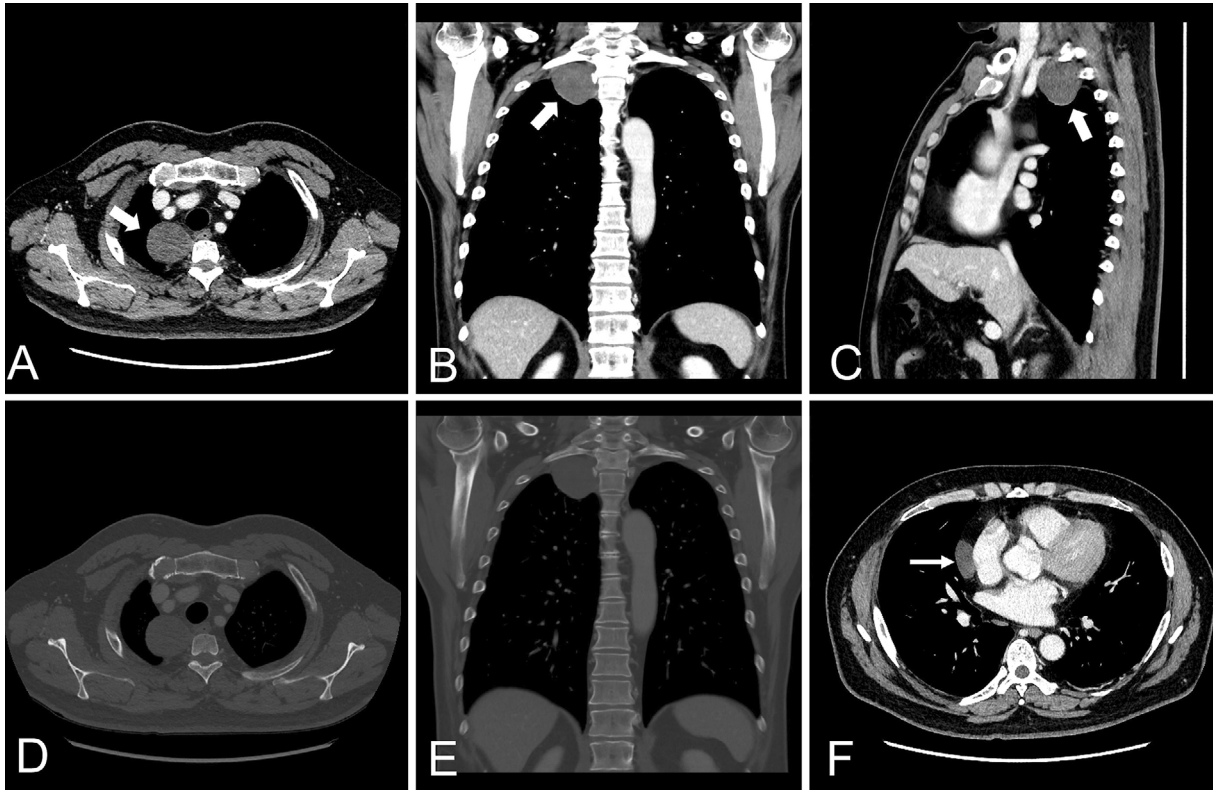


Figure 2. CT showing a 45-mm low-density tumor without contrast effect (arrow). (A) Horizontal, (B) coronal, (C) sagittal. The tumor did not destroy any bone structures. (D) Horizontal, (E) coronal. (F) A right pericardial cyst abutting the pericardium (arrow).

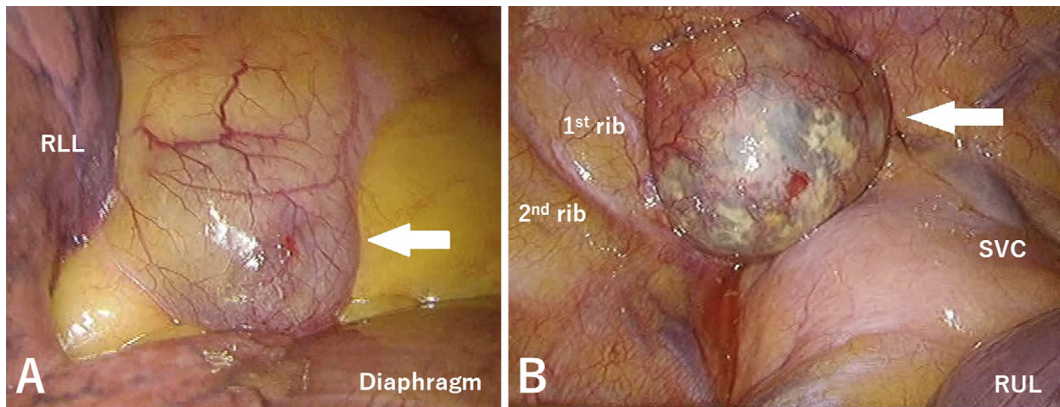


Figure 3. Surgical findings. (A) The pericardial cyst located on the lower pericardium (arrow). (B) The grayish-white cystic tumor with elastic softness at the top of thoracic cavity (arrow). RUL: right upper lobe, RLL: right lower lobe, SVC: superior vena cava.

追加で免疫組織化学染色し、陽性となったため脊索腫と診断した。

術後経過：術翌日に胸腔ドレーンを抜去し、術後2日目に退院した。術後に右眼瞼下垂および術側の顔面および上肢の発汗障害を認め、Horner 症候群と判断した。ま

た、上肢の疼痛も認めたため、上腕神経叢の損傷も想定されたが、術後の経過で疼痛は改善した。腫瘍の遺残確認を目的として、術後3ヶ月に胸部造影CTおよび造影MRIを施行した。同検査では、腫瘍の遺残を積極的に疑う所見は認めなかった。過去の報告・文献からの情報も

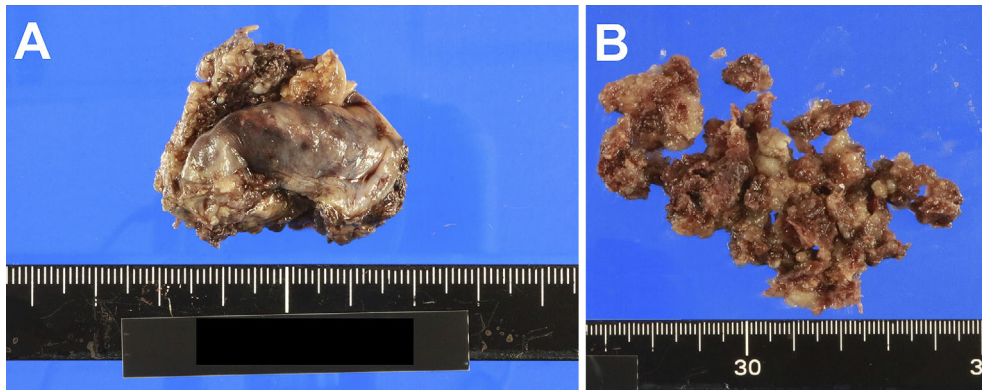


Figure 4. (A) The tumor size was 45 mm×33 mm×18 mm. (B) The tumor had gruel-like contents, indicating necrosis.

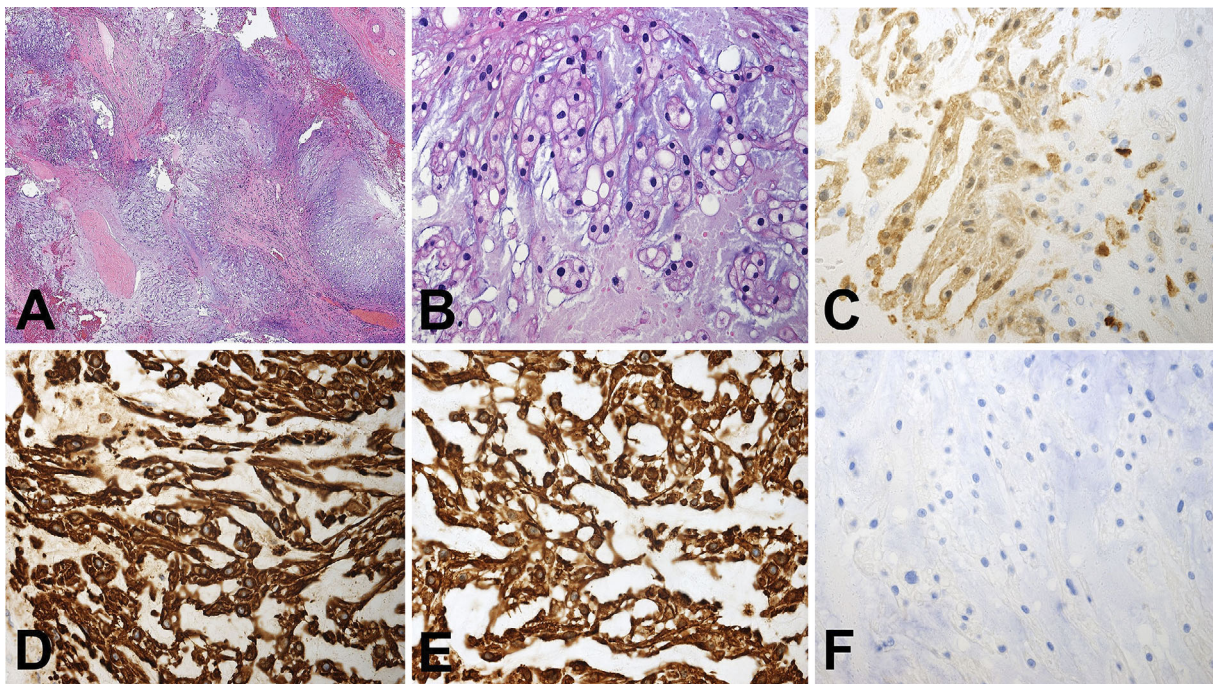


Figure 5. Histology. (A) The tumor showed lobular structures with fibrous strands composed of spindle-shaped fibroblast-like cells (HE, ×40). (B) Physaliphorous cells are large cells containing vacuoles in eosinophilic cytoplasm, which are characteristic of chordoma (HE, ×400). Immunohistochemistry. (C) S-100, ×400. (D) AE1/AE3, ×400. (E) Vimentin, ×400. (F) SOX10, ×400.

加味し、追加切除や放射線照射などの追加治療は行わない方針とした。現在も再発なく経過し、定期検診を継続中である。

考 察

脊索腫は、胎生期の脊索組織の遺残に由来すると考えられている悪性骨軟部腫瘍である。¹年間罹患率は100万人に1人と非常に稀であり、診断時の年齢の中央値は60歳代である。また、発生部位に関連する症状の出現か

ら診断に至るまで、2年以上かかる場合が半数以上である。⁴

発生部位は、仙骨部50%、頭蓋底30%、可動脊椎（頸椎や腰椎）20%とされるが、⁵本症例のような傍胸椎に発生し、縦隔腫瘍として発見される割合は、全体の約3%という報告がある。⁶典型的には緩徐に増大し、局所的な浸潤を認める悪性腫瘍であるが、全体の5%に「脱分化型」脊索腫を認め、より悪性度が高く、病勢が強いのが特徴である。⁵治療後の局所再発がしばしば見られ、また

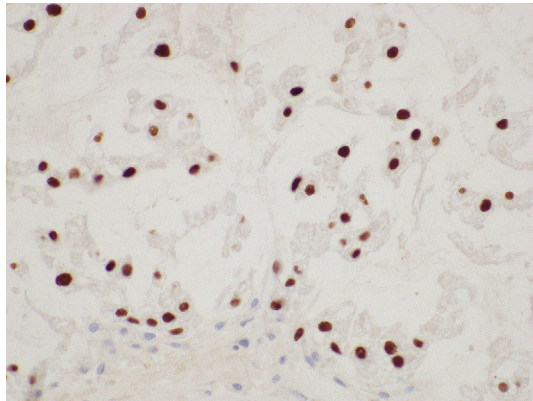


Figure 6. Positive brachyury expression in this case, which is highly specific for chordoma ($\times 400$).

30~40%に肺や肝臓、骨、リンパ節への遠隔転移を認める。⁴ 全生存期間中央値は約6年であり、5年生存率は70%、10年生存率は40%と推定されている。⁷

有効なバイオマーカーは同定されておらず、鑑別診断には発生部位および画像所見を参考とする。CT検査では、腫瘍は被膜構造を伴い、腫瘍内の出血や壊死組織を反映して、内部不均一で多房性嚢胞状変化を認め、造影効果が乏しい腫瘍である。⁸ MRI検査では、T1強調画像で低~等信号、T2強調画像で高信号、拡散強調画像で高信号を示し、ガドリニウム造影MRIでは、不均一な造影効果を認める。⁹ しかし、縦隔腫瘍として発生する脊索腫は非常に稀であり、画像検査においても、他疾患との鑑別は非常に難しい。腫瘍の生検を考慮する際は、生検による播種リスクを念頭におき、手術による完全切除の可能性を損なわないように留意する必要がある。

病理学的には、線維性隔壁による分葉状の構造や粘液基質を認め、腫瘍細胞は physaliphorous cell (担空胞細胞) と呼ばれる、類円形核を有し、大小不同の空胞を含む、という特徴的な所見があり、これらが索状やシート状に配列する。⁴ 内部壊死も良く見られる所見である。免疫組織化学染色では、上皮系抗原であるEMAやcytokeratin (AE1/AE3)、CEA、神経・軟骨成分のS-100やNSE、間葉系抗原であるvimentinが陽性となるに加え、腫瘍細胞の核にbrachyuryがほぼ全例で陽性となるため、診断に有用である。^{4,10} Brachyuryとは、ヒトにおいてT遺伝子によってコードされ、中胚葉の形成と分化に必要な転写因子であり、脊索の発達に関与している。¹¹

治療は切除可能であれば、手術による完全切除が推奨される。切除が困難な部位である場合や切除により神経学的機能や生活の質が大きく損なわれる場合などの際は、放射線治療が検討される。放射線感受性が乏しい腫瘍であるため、高線量が必要とされており、近年では、

重粒子線治療や陽子線治療が用いられるようになってきている。⁴ 術後の局所再発が多く、腫瘍の遺残が少しでも疑われる場合は、術後に放射線治療の追加を検討する。¹² 化学療法において確立された治療方法は未だ見つかっていないが、PDGFR阻害薬やEGFR阻害薬、mTOR阻害薬などの分子標的薬が、治療薬として期待されている。⁴

結 論

上縦隔に発生した縦隔原発脊索腫の1切除例を経験した。本症例では、腫瘍近傍の椎体の皮質が画像上保たれており、骨原発は否定できないものの、椎体近傍に遺残した脊索からの発生が考えられた。術後の画像検査では、腫瘍の遺残を疑う所見は乏しく、放射線治療の追加は行わなかったが、局所再発や胸膜播種の出現がないか、長期にわたる経過観察が必要と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診断に際し、御高診並びに病理画像を提供いただきました国立がん研究センター中央病院病理診断科吉田朗彦先生に深謝いたします。

REFERENCES

- Unni KK, Inwards CY. Chordoma. In: Mirra JM, ed. *Dahlin's Bone Tumors*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:248-261.
- 野津手大輔, 丸田佳代, 田中麗苗, 山口絵美, 高橋利弘, 伊藤清隆, 他. 後縦隔原発脊索腫の1例. *日呼吸会誌*. 2009;47:168-174.
- 宮脇美千代, 河野洋三, 三浦 隆, 川原克信. 傍胸椎に発生した脊索腫の1例. *日臨外会誌*. 2005;66:1221-1224.
- Stacchiotti S, Sommer J. Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015;16:e71-e83.
- Flanagan AM, Yamaguchi T. Chordoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013:328-329.
- Mirra JM. Chordoma. In: Milla JM, ed. *Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989:648-674.
- Chugh R, Tawbi H, Lucas DR, Biermann JS, Schuetze SM, Baker LH. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. *Oncologist*. 2007;12:1344-1350.
- Murphy JM, Wallis F, Toland J, Toner M, Wilson GF. CT and MRI appearances of a thoracic chordoma. *Eur Radiol*. 1998;8:1677-1679.
- Olson JT, Wenger DE, Rose PS, Petersen IA, Broski SM. Chordoma: ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI imaging features. *Skeletal Radiol*. 2021;50:1657-1666.
- 森川政夫, 中原栄子, 中塚裕之, 石崎幸恵, 日下部正, 水岡靖子, 他. 脊索腫の免疫細胞化学的検討. *日臨細胞会誌*.

- 1989;28:516-521.
11. Barresi V, Ieni A, Branca G, Tuccari G. Brachyury: a diagnostic marker for the differential diagnosis of chordoma and hemangioblastoma versus neoplastic histological mimickers. *Dis Markers*. 2014;2014:514753.
 12. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, Akiyama T, Alapetite C, Baumann M, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. *Ann Oncol*. 2017;28:1230-1242.