

## Recklinghausen 病に併発した悪性神経鞘腫の 1 剖検例

菊池 章, 松本 容  
 的場 直矢\*, 平 幸雄\*

### はじめに

Recklinghausen 病(以下 R 病という)の家系をもつ 30 歳, 男性の R 病に併発した悪性神経鞘腫を手術, 放射線, 抗癌剤で治療したが, 肺転移の急速な増大により死亡した症例を経験した。発生部位は最初の手術所見から右頸部の迷走神経に生じた神経線維腫と考えられた。以下治療経過と剖検所見を述べるとともに, 若干の文献的考察を試みたので報告する。

### 症 例

**患者:** 30 歳, 男性。学齢期より現在まで精薄者施設で生活し未婚。

**主訴:** 右頸部腫瘍, 咳嗽。

**家族歴:** 父が高血圧で死亡。母と妹が R 病罹患(同胞 2 名)。

**既往歴:** 3 歳で R 病と診断されている。

**現病歴:** 昭和 58 年 8 月中旬, 右頸部皮下に腫瘍が出現し次第に増大したため, 本院外科を 11 月 24 日に受診した。腫瘍は手拳大で皮膚とは癒着せず, 喉頭, 気管を左方に圧排していた(図 1)。12 月 26 日全摘術を行ったが, 迷走神経由来の神経線維腫で完全摘出されたものと考えられた。しかし病理組織的には一部に明白な悪性転化を認めた。

昭和 59 年 1 月 4 日, 外科を退院したが, 右頸部中央よりやや尾側に再び腫瘍を触知し急速に増大する傾向が認められた。このため局所への放射線治療のため 2 月 2 日放射線科に紹介され(図 2), 翌日入院した。



図 1. 昭和 58 年 12 月 5 日, 最初の摘出術前の所見。右上胸部皮膚に Café au lait 斑がみられる。

仙台市立病院放射線科

\* 同 外科

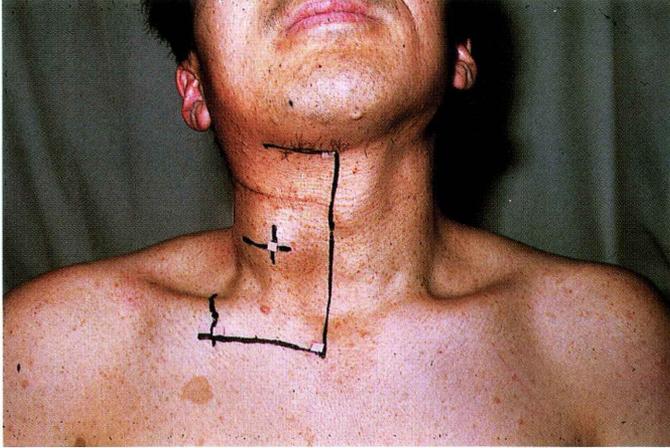


図2. 昭和59年2月2日。術創の尾側を中心として腫瘍が再発し、急速に増大した。黒の枠線はライナック X 線の照射野を示す。



図3. 右前胸下部と右前腕に軟かく丘状に膨隆した皮膚の神経線維腫をみとめる。

**入院時現症：**身長 145 cm, 体重 45 kg と発育はやや不良だが、均整はとれている。知能指数は施設での検査によると 46 を示し、知能発達の低下がある。軀幹に少数の大 R 斑(Café au lait spots) と米粒大以下の小結節からそれより大きいソラ豆大までの乳頭状、丘状に隆起した無数の皮膚神経線維腫 (neurofibromatosis) を認める (図3)。

右頸部のほぼ水平に走る手術創の尾側を中心に弾性硬の表面平滑な鶏卵大腫瘤をふれ、さらにその外上部に小指頭大以下の 2, 3 の娘結節も触知

できる。

胸部 X 線撮影の結果、図4-A の如く右横隔膜挙上所見の他に右肺門から下野内側につらなつた鶏卵大までの 3, 4 個の円形腫瘤形を認め、血行性肺転移と診断された。

**入院時検査成績：**血沈 1 時間値 15 mm, 貧血なく、白血球数 5,900, 血小板数  $26.2 \times 10^4$ 。肝、腎機能正常、電解質、脂質、血糖なども正常範囲にあり、血清蛋白 6.9 g, A/G 比 1.38。尿にも異常所見をみない。

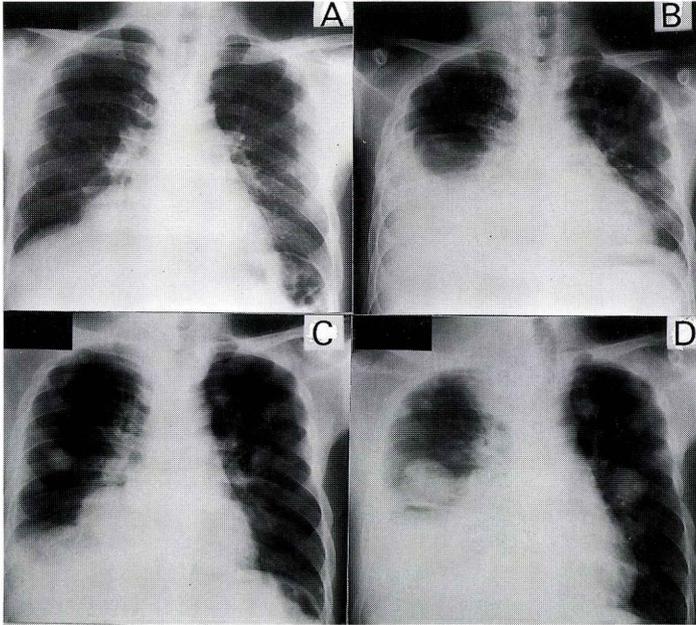


図4. A, 昭和59年2月4日。右肺門から下野内側にかけて数個の結節状肺転移をみる。B, 4月5日, 60 Gy 照射後17日で右胸水の増加と右中野, 左下野の照射野外肺転移の増大を認める。C, 5月2日。ブメタニドで右胸水は減少するも肺転移は急速に増大。D, 6月21日。死亡5日前で, 右頸部腫瘍増大による気管の左方偏移と肺内の多発性転移の増大がある。

**治療ならびに経過:** 昭和59年2月6日より1日量エンドキサン (CPA) 150 mg, フトラフル (FT-207) 600 mg を経口投与するとともに, 右頸部および右肺門から右下野にかけて存在する肺転移の2カ所にライナック X 線による照射を開始した。前者は11×11 cm の前方からの1門で, 後者は6×13 cm の対向2門で各病巣での線量を1日2 Gy とした。悪心, 嘔吐, 食欲不振のため CPA は2月24日で中止したが, FT-207 は投与を継続した。

2月24日の30 Gy 時点でも, 右頸部腫瘍はかえって増大傾向を示したが中央部分は軟かく壊死化を思わせた。44 Gy 時点でもさらに徐々に増大したため, 3月7日にまずシスプラチン (CDDP) 50 mg を点滴静注し, 以後2~3週おきに毎回70 mg 宛計5回総量400 mg を6月22日までに投与した (図5)。

X 線照射は結局両照射野とも3月19日までに60 Gy/30回/43日を与えられて終了とした。しかし右頸部腫瘍は着実に増大を続け, 次第に周囲組

織に浸潤し最終的には正中線をこえて反対側頸部に広がっていった。一方肺転移も60 Gy の照射による腫瘍縮小は認められず, 照射終了後17日目の4月5日の胸部 X 線では著明な右胸水の増加が明らかになった (図4-B)。しかしこの胸水に対しては利尿剤ブメタニドの内服により, 投与3日目の X 線像で既に著しい胸水減少が示され, 以後死亡までの70日間全く胸水穿刺を施行せず

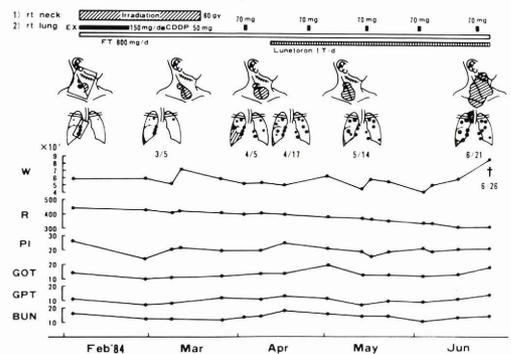


図5. 右頸部悪性神経鞘腫全摘後の再発からの治療内容と所見の変化 (59.2.2~59.6.26)。

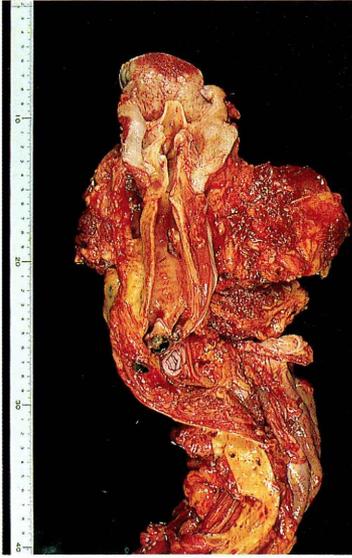


図 6. 右頸部の原発巣は筋肉、咽頭などに浸潤したが、一部は気管を穿通して内腔に腫瘤を形成した。

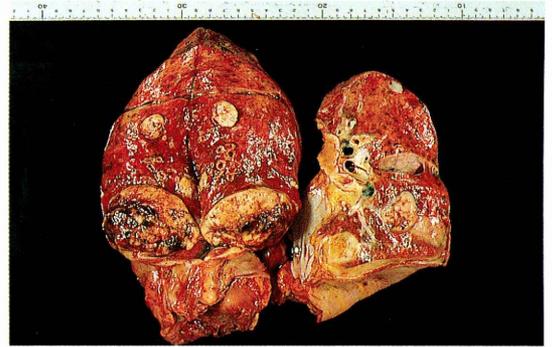


図 7. 最大腫瘤を呈した右肺転移巣の剖面。

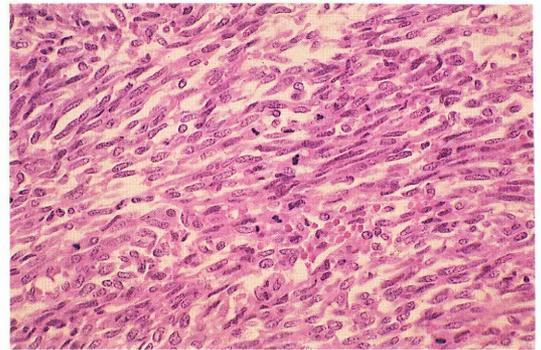


図 8. 右頸部原発巣の病理組織像（強拡大）。10 個近い mitosis が認められる。

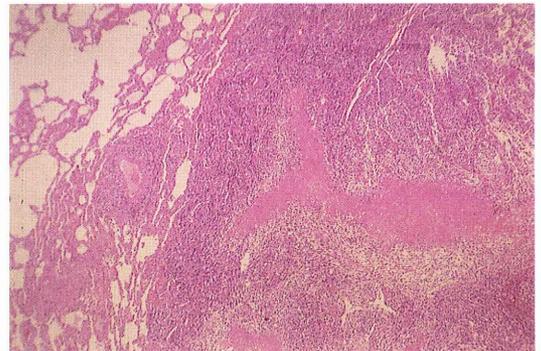


図 9. 肺転移巣の病理組織像（弱拡大）。中心に壊死を認める。

でいる。肺転移は CDDP 投与にもかかわらず、照射されなかった肺転移を中心に次第に増大し数も増し、頸部腫瘤の増大による気管の圧排、狭窄が進行し（図 4-C, D）、結局 6 月 26 日呼吸不全で死亡した。全経過期間は発病から 10 カ月、初回治療の全摘術から 6 カ月、再発に対する治療開始から 4.5 カ月である。

放射線および化学療法による治療効果は PD であったが、この間の血液学的、生化学的所見にはほとんど異常を認めなかった。図 5 にみられるように赤血球数、Hb は漸減傾向を示し、照射前の赤血球数 440 万、Hb 13.2 g が死亡直前に 310 万、9.3 g と減少していたものの、白血球数、血小板数、GOT、GPT、BUN 等は最後まで正常範囲に保たれていた。

**剖検所見：**右頸部の腫瘤は硬い結節の集塊をつくり全体として手拳大となり、頸部の筋肉から咽頭に浸潤し鎖骨窩から対側頸部に及んでいる。また腫瘤の先端は気管内に穿通して乳頭状腫瘤を形成している（図 6）。転移は両側の肺と胸膜にのみ認められ、特に肺では最大直径 5 cm までの多数の結節をつくり、内部では嚢胞形成、中心壊死、出

血、血管新生が著明である（図 7）。右肺の気管支肺炎、両側肺水腫の他、右肺照射に由る胸膜の線維性癒着と間質線維化が一部に存在する。その他脾萎縮（80 g）と下垂体萎縮（0.3 g）がみられた。

**組織学的所見：**右頸部腫瘤では紡錘形の核をも

ち、細長い比較的淡明な胞体を伴う腫瘍細胞が高い細胞密度をもって interlacing pattern をなして nodular に増殖している。間質は乏しく、核の大小不同や hyperchromasia など異型性が強い。強拡大では一視野中に10個前後の mitosis が認められ、悪性度のきわめて高いことが裏付けられる(図8)。肺転移巣でも上記頸部腫瘍と同様の組織像を示すが、かなり太い血管内腔にも浸潤し、転移巣の中央では壊死も認められる(図9)。

## 考 察

末梢神経由来の良性腫瘍としては神経鞘腫(Schwannoma, neurilemoma)と神経線維腫(neurofibroma)があり、前者の発生起源として神経外胚葉性の Schwann 細胞が、後者では中胚葉性の支持組織である endoneurium, perineurium が考えられてきた。しかし最近では電顕や組織培養所見から両者とも Schwann 細胞由来とみなされている。

R病は神経外胚葉の発生異常に基づく症候群で、常染色体優勢遺伝によるほか自然突然変異による偶発例もしばしば認められる。いずれにせよR病にみられる良性の皮膚および末梢神経腫瘍の大半は皮膚の限局性神経線維腫で、ついで末梢神経の神経線維腫(Plexiform neurofibroma)、びまん性神経線維腫(Pigmented neurofibroma, Ranken neuroma, Pachydermatocele)があるが、神経鞘腫(neurilemoma)を伴うことはきわめて少ない。従ってR病患者にみられる悪性神経鞘腫は良性の神経鞘腫の悪性化ではなく、実際は神経線維腫から起こると考えられており、この意味では悪性神経鞘腫の名前は適当ではない。新村<sup>1)</sup>は線維肉腫と似た様相を示すこともあって、神経線維肉腫(neurofibrosarcoma)の名前が悪性神経鞘腫より適当としている。

Kyriakos<sup>2)</sup>は末梢神経由来のすべての悪性腫瘍が Schwann 細胞からの分化が決定的でもなく、未分化な多形性腫瘍であったり、骨、軟骨、脂肪などの化生要素を含むこともあることから、特異性が少なく、より包括的な名称である神経肉腫(neurosarcoma)を採用している。今回はしかし

内外でもっとも普遍的に使用されている悪性神経鞘腫の名前で記述した。

悪性神経鞘腫は無論R病を伴わぬ場合にも発生するわけで、Trojanowski<sup>3)</sup>は確実な悪性神経鞘腫11例中neurofibromatosisを示したものは2例(18%)にすぎないとし、Sordillo<sup>4)</sup>も165例中65例(40%)、Ghosh<sup>5)</sup>は115例中30例(26%)と報告している。もっともR病に罹患しているか否かを決定する臨床診断の規準とR病患者の死亡するまでの追跡が問題となる<sup>6)</sup>のでこの比率は確定的ではない。

R病患者での悪性神経鞘腫は、一般に皮膚神経線維腫が悪性化することはまれで、多くは末梢神経のPlexiform neurofibromaやRanken neuromaから生ずる<sup>1)</sup>。またR病の中ではCafé au lait 斑や皮膚腫瘍といった皮膚変化が少なく、深部神経腫瘍を形成する型に悪性化を起こす確率が高い<sup>1)</sup>といわれ、本症例もそれに該当している。坐骨神経、上腕神経、脊髄神経の走向に一致しての発生が多く、頸部にみることはきわめて少ない<sup>6)</sup>。Brasfield<sup>7)</sup>の報告した第2例は迷走神経より生じた右頸部の悪性神経鞘腫で本症例とよく似ている。外傷、手術的侵襲、放射線照射<sup>3,4)</sup>、妊娠などが誘因として挙げられているが、悪性化の眞の原因は不明である。本邦例での発病時平均年齢は38.2歳とされているが<sup>1)</sup>、本症例は29.6歳で初発し、特に外傷や照射の誘因は認められていない。

R病患者からの悪性神経鞘腫発生率は従来10数%とされていたが、新村<sup>8)</sup>は1974年までの本邦文献から1657例のR病を集計しその中70例(4.2%)に悪性化を認め、またD'Agostino<sup>6)</sup>も678例中21例(3.1%)と同様の頻度を報告している。

悪性化を疑がわせる臨床所見は、皮膚に生じた場合は腫瘍の急速増大、硬結、発赤、突然の疼痛出現である<sup>6)</sup>。しかし深部末梢神経からの神経線維腫の悪性化の方がはるかに起こりやすいので、圧痛、放散痛、知覚異常、筋萎縮、脱力などが初発症状となることが多く、短期間で増大した腫瘍をふれるようになる。

悪性神経鞘腫の転移はリンパ節には少なく大多数は肺への血行性転移で<sup>9)</sup>、本症例も頸部再発時

既に多発性肺転移を認めている。

悪性化の早期診断として現在有用な手段は外科的摘出以外にないといわれ、 $^{67}\text{Ga}$  scan が神経線維腫と悪性神経鞘腫との鑑別に有効であったとの報告<sup>9)</sup>もあるが、本症例の治療前の $^{67}\text{Ga}$  scan は陰性であった。

治療の第一選択として大部分の人は手術を挙げ、単なる腫瘍摘出にとどまらない根治的手術をすすめている。しかし術後の局所再発は50~80%もの高率に認められ<sup>2)</sup>(新村による本邦集計例では63.6%<sup>11)</sup>、術後の補助療法として抗癌剤や照射が試みられてきた<sup>15,16)</sup>。

1975年Gottliebら<sup>10)</sup>はCPM, VCR, ADR, DTIC(ダカルバジン)の4剤からなるCYVADIC療法を考案して各種の進行した成人肉腫を治療し、Yapら<sup>11)</sup>は1981年その5年間の成績を分析報告している。それによると169例中CR 31例(18%), PR 52例(31%)がえられ、生存期間中央値はそれぞれCR 26カ月, PR 18カ月, NC 11カ月, PD 3カ月を示した。169例中の組織型別の成績は似通ったものであって、彼らは最も有効な療法とみなしている。Blumら<sup>12)</sup>も同様な肉腫症例に対してVCRを外したCPM, ADR, DTICの3剤併用療法を行い、23例中CR 4例, PR 9例合計13例(57%)の好結果をえた。その際responderとnon-responderを分けるとされる諸因子には両群間に有意差がみられなかった点は興味深い。

これに対しLindbergら<sup>13)</sup>は100例の各種軟部組織肉腫の大部分を手術+術後照射(多くは70 Gy/7週)で治療し、最短2年の局所再発率は100例中25例にすぎず、5年以上経過例の無再発生存率は53例中31例(58.5%)の好成績を報告している。一方Stormら<sup>14)</sup>はneurofibrosarcomaの高い悪性度から、術前のADR動注と照射後に根治的切除が行われるべきで、さらに局所制御がえられても遠隔転移が起こりうることから術後の補助療法<sup>4)</sup>の必要性を強調している。多くの報告者によると、R病に併発した場合の悪性神経鞘腫の5年生存率15-30%に対し、自然発生例では50-75%とすぐれている<sup>2,4-6)</sup>。

## む す び

R病をもつ30歳男性の右頸部に生じた悪性神経鞘腫を根治的摘出したが、術直後より急速な再増大を示し<sup>16)</sup>、術後6週より頸部再発巣と肺転移巣に照射するとともにCDDPとFT-207で治療した1例を報告した。放射線も化学療法も全く無効で、術後6カ月、再発治療後4.5カ月に呼吸不全で死亡し剖検したが、転移は肺と胸膜にとどまっていた。

悪性神経鞘腫はきわめて稀な肉腫であるが、悪性度は高く、具体的な最良の化学療法プログラムを含めて今後さらに検討される必要がある。

本論文の要旨は昭和60年6月6日 第4回北日本放射線腫瘍学懇話会において発表した。

## 文 献

- 1) 新村真人: レックリングハウゼン病に合併してみられた悪性腫瘍。皮膚臨床, **14**, 365-379, 1972.
- 2) Kyriakos, M.L.: Tumors and tumorlike conditions of soft tissues. In; Anderson's pathology, (ed. by Kissane, J.M.), vol. 2, p. 1685-1687, Mosby, St. Louis (1985).
- 3) Trojanowski, J.Q. et al.: Malignant tumors of nerve sheath origin. *Cancer* **46**, 1202-1212, 1980.
- 4) Sordillo, P.P. et al.: Malignant schwannoma—Clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* **47**, 2503-2509, 1981.
- 5) Ghosh, B.C. et al.: Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. *Cancer* **31**, 184-190, 1973.
- 6) D'Agostino, A.N. et al.: Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* **16**, 1015-1027, 1963.
- 7) Brasfield, R.D. et al.: Von Recklinghausen's disease: A clinicopathological study. *Ann. Surg.* **175**, 86-104, 1972.
- 8) 新村真人: Recklinghausen病. 自験150例および本邦報告例について(6)—内分泌, 知能, 脳波, 悪性変化。皮膚臨床 **16**, 15-21, 1974.

- 9) Hammond, J.A. et al. : Detection of malignant change in neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) by gallium-67 scanning. *Canad. Med. Assoc.* **119**, 352-353, 1978.
- 10) Gottlieb, J.A. et al. : Adriamycin (NSC-123127) used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas. *Cancer Chemother. Rep. (Part 3)* **6**, 271-282, 1975.
- 11) Yap, B.S. et al. : A 5-year experience with cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and DTIC (CYVADIC) chemotherapy in 169 adults with advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 534, 1981.
- 12) Blum, R.H. et al. : Successful treatment of metastatic sarcomas with cyclophosphamide, adriamycin, and DTIC (CAD). *Cancer* **46**, 1722-1726, 1980.
- 13) Lindberg, R.D. et al. : Surgery and postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas in adults. *AJR* **123**, 123-129, 1975.
- 14) Storm, F.K. et al. : Neurofibrosarcoma. *Cancer* **45**, 126-129, 1980.
- 15) 赤川晴美ら : 腰部皮膚へ穿通した後腹膜悪性神経鞘腫の1剖検例. *癌の臨床* **26**, 407-411, 1980.
- 16) 上原敏敬ら : Recklinghausen 病に併発した悪性神経鞘腫の4剖検例. *癌の臨床* **31**, 308-317, 1985.

(昭和63年1月13日 受理)