

●症 例

肺多発性結節影で発見され、FDG-PET が診断に有用であった 右大腿原発 Ewing 肉腫の 1 例

杉野 圭史¹⁾²⁾ 岸 一馬¹⁾⁴⁾ 高谷 久史¹⁾
宮本 篤¹⁾ 藤井 丈士³⁾ 吉村 邦彦¹⁾

要旨：症例は 32 歳男性。健診にて胸部異常陰影を指摘され、胸部 CT で両肺に多発性結節が認められた。診断目的のため胸腔鏡下肺生検を施行し、病理組織学的に小円形細胞腫瘍を確認した。全身検索のために fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) を施行したところ、右大腿部に強い集積がみられ、下肢 MRI では、同部位に T1 強調画像で isointensity, T2 強調画像で high intensity の径 5cm 大の腫瘍が認められた。骨軟部腫瘍を疑い、大腿部の腫瘍生検を行った結果、肺病変と類似の組織所見に加え、免疫組織化学的染色で CD99 が陽性であった。Fluorescence in situ hybridization (FISH) 解析の結果、EWS 遺伝子再構成が認められ、Ewing 肉腫と診断した。若年者の肺多発性結節陰影を認めた場合は、骨軟部腫瘍による転移性肺腫瘍の可能性を念頭に入れるべきと考えられた。

キーワード：肺多発性結節陰影、骨軟部腫瘍、Ewing 肉腫、FDG-PET

Multiple nodular shadow, Bone soft tissue tumor, Ewing's sarcoma,
Fluorodeoxyglucose positron emission tomography

緒 言

骨軟部腫瘍である Ewing 肉腫は、一般に小児の骨に発生する未分化な高悪性度の腫瘍で、骨盤、大腿骨に多く発生する¹⁾。また転移部位としては、肺および骨が頻度が高い²⁾。臨床症状は疼痛、腫瘍触知などであるが、症状の乏しい症例も多く、発見までに時間を要することもある³⁾。今回、肺多発性結節影で発見され、全身の fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) により原発巣を同定し得た、右大腿原発 Ewing 肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：32 歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20 本/日×12 年間 (20 歳～32 歳)。

職業歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004 年 11 月の健診にて胸部単純 X 線写真上、両肺に結節影を指摘された。胸部 CT 検査では、両肺に多発する結節を認めたため、同年 12 月に当院に入院した。

入院時身体所見：身長 170cm。体重 75kg。体温 37°C。血圧 120/80mmHg。脈拍 72/分・整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音清、ラ音聴取せず。心音純、心雑音なし。腹部平坦かつ軟、肝脾触知せず。浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査では、血算・生化学に異常を認めなかった。

喀痰培養では、一般細菌、抗酸菌および真菌は、すべて陰性であった。また HIV 抗体、血清クリプトコッカス抗原も陰性であった。

入院時画像所見：胸部単純 X 線写真では、右上肺野および左下肺野に径 1cm の結節影を認めた (Fig. 1)。胸部 CT では、右 S¹、左 S³、左舌区ならびに両側下葉に計 10 個の結節が認められた (Fig. 2)。

入院後経過：診断のため、左 S⁸ の病変に対して胸腔鏡下肺生検を施行した。肉眼的には、いずれの検体も径 10mm 以下の境界明瞭な白色の結節病変であった。

組織学的には、肺胞充実性に N/C 比の高い、核異型

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター
内科

²⁾ 現 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

³⁾ 同 病理部

⁴⁾ 同 臨床腫瘍科

(受付日平成 19 年 11 月 8 日)

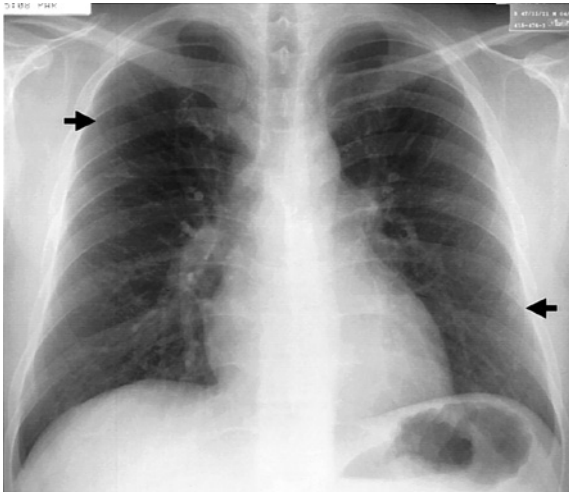


Fig. 1 Chest x-ray showed multiple nodular shadows 10 mm in diameter in the right upper and in the left lower lung fields (arrows).



Fig. 2 Chest computed tomography scan showing multiple nodules in the left lower lobe (arrows).

の強い小円形細胞の増殖を認めた (Fig. 3a). 免疫組織化学染色では, CD56とNSEが陽性を示した (Fig. 3b, 3c). 当初は組織学的に large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) や小細胞癌を含む神経内分泌系腫瘍との鑑別が問題となった. その後, 全身検索目的で FDG-PET 検査を施行したところ, 両肺の結節性病変への FDG 集積はみられなかったが, 右大腿部外側に standardized uptake value (SUV) 7.1 の著明な高集積を認めた (Fig. 4). 下肢 MRI では, 右大腿骨外側に接するように径 5×2cm の腫瘍を認めた. また腫瘍は T1 強調

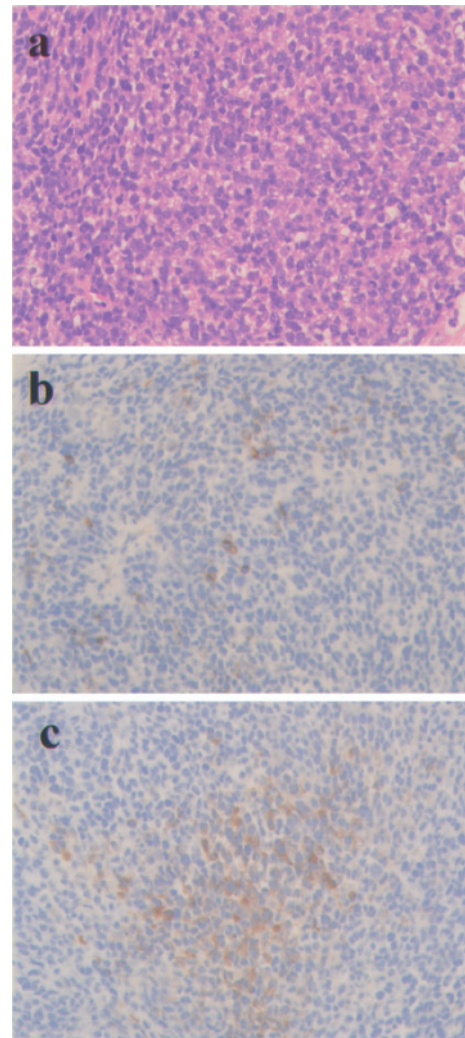


Fig. 3 Microscopic characteristics of the resected pulmonary nodules. a) Uniform round cells with round nuclei containing fine chromatin (hematoxylin-eosin stain ×200). b) Immunohistochemical staining of cytoplasm and cell membrane of tumor cells by an antibody to CD56 (×200). c) Same as b), but by an antibody to neuron-specific enolase (NSE) (×200).

画像で周囲の筋肉よりやや high intensity, T2 強調画像で強い high intensity, さらに造影 T2 強調画像で強い造影効果を認めた (Fig. 5). そのため, 患者の患部を診察したところ, 無痛性の硬い腫瘍を触知した. 以上より, 骨軟部腫瘍を疑い, 大腿部の腫瘍生検ならびに加療目的で国立がんセンター中央病院に転院となった.

転院後, 大腿部の腫瘍生検が行われ, 肺病変と同様の病理組織学像に加え, 免疫組織化学染色とともに, CD99 が陽性であった (Fig. 6a, b, c). さらに fluorescence in situ hybridization (FISH) 検索の結果, 大腿部腫瘍と肺内腫瘍において EWS 遺伝子再構成が認められ, Ew-

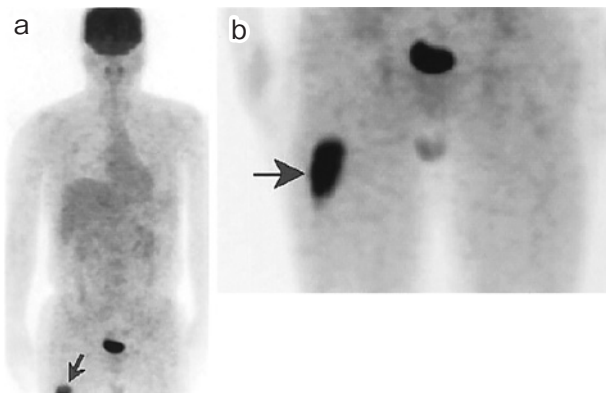


Fig. 4 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography images. a) Increased uptake was observed in the right femur (arrow). b) Additional imaging demonstrated the lesion with intense fluorodeoxyglucose accumulation in the lateral side of the right femur with a standardized uptake value of 7.1 (arrow).

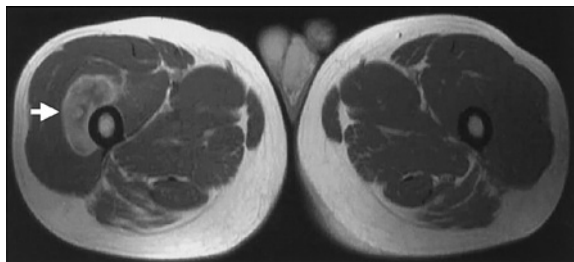


Fig. 5 Magnetic resonance imaging of T2-weighted images. Note a contrasted extraosseous tumor at the lateral portion of right femur (arrow).

ing 肉腫の確定診断となった (Fig. 7).

2005年2月より、初回の抗癌剤治療として vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride (ADM), cyclophosphamide, ifosfamide (IFM), etoposide による併用療法 (VDCIE療法) を2コース施行したが、効果は得られなかった。同年4月より2nd lineとして、cisplatin と irinotecan hydrochloride の併用療法に変更し、一時病勢が抑えられたものの、計5コース行ったところで再発した。同年8月には局所の疼痛コントロール目的で大腿部に放射線照射を施行したところ、疼痛緩和および腫瘍の縮小を認めた。その後3rd lineとして、ADMとIFMの併用療法を行ったが、胸部単純X線写真では、転移性肺腫瘍の明らかな悪化、進行を認めた (Fig. 8)。その後、本人の希望により同年12月に退院したが、退院翌日、呼吸不全で死亡した。

考 察

Ewing 肉腫は1921年にJames Ewing⁴⁾により、diffuse endothelioma of bone として初めて報告されて以来、組織起源は特定されていない。近年、電子顕微鏡による分化像の把握や免疫組織化学による組織特異抗体の同定などが進み、本腫瘍は神経系由来と推定されるようになった⁵⁾。さらに特異的な染色体・遺伝子異常が解明され、現在までに5つの染色体転座とそれにより生じた融合遺伝子 (キメラ遺伝子) が同定されており⁶⁾、最近ではEwing's sarcoma family of tumor と呼ばれ、さらに peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) や Askin 腫瘍などでも同様の異常が確認されており、組織発生的にこれらの腫瘍は同一疾患群と考えられるようになった⁷⁾。このように、本腫瘍の確定診断には、病理組織学的所見のほか、免疫組織化学染色による腫瘍細胞膜の MIC2 遺伝子産物 (CD99) の過剰発現が、重要な所見とされている。また腫瘍特異的な染色体および遺伝子異常の解析は、診断上大変有用となる。その一つに FISH 法があり、腫瘍特異的な染色体異常をより簡便に検出することができる。

本腫瘍の転移部位としては、肺および骨に多くみられる。Bacciら²⁾の報告では、初発のEwing肉腫144例中74例にすでに転移がみられ、転移部位としては肺が最も多いとされた。さらに遠隔転移では、多発性に生じることが多く、比較的急性の経過をたどり、予後不良であった。本症例も、発見動機は胸部CT上の多発性結節であった。

このように骨軟部腫瘍では転移を来しやすく、診断までの期間は予後を大きく左右すると考えられる。診断の遅れには、患者側の要因として、医療機関受診への遅れ、一方で医師側の要因としては、診察所見上腫瘍を触れないことが大きな要因とされている³⁾。本症例でも、患者がわずかな自覚症状 (大腿部のしこり) に気付いてから最初の医療機関受診までに3か月以上経過しており、さらに入院時の診察では、腫瘍は触知されておらず、これらのことが診断を困難にした原因と考えられた。

画像診断ではMRIが最も一般的であるが、悪性腫瘍のスクリーニングとしては使用しにくく、また良・悪性の判別は困難である⁸⁾。そこで近年、FDG-PETが広く普及している。最近、Kernら⁹⁾は、骨軟部腫瘍において、悪性度と集積度の関連を指摘しており、悪性度の高いものでは6.0以上であった。本症例でも、SUVは7.1と著明に上昇しており、悪性度の高い骨軟部腫瘍と推測された。またGyörkeら¹⁰⁾は、Ewing肉腫/PNETの患者23例を対象として、FDG-PETによる診断をretrospectiveに解析し、さらに骨シンチと比較検討した。FDG-PET

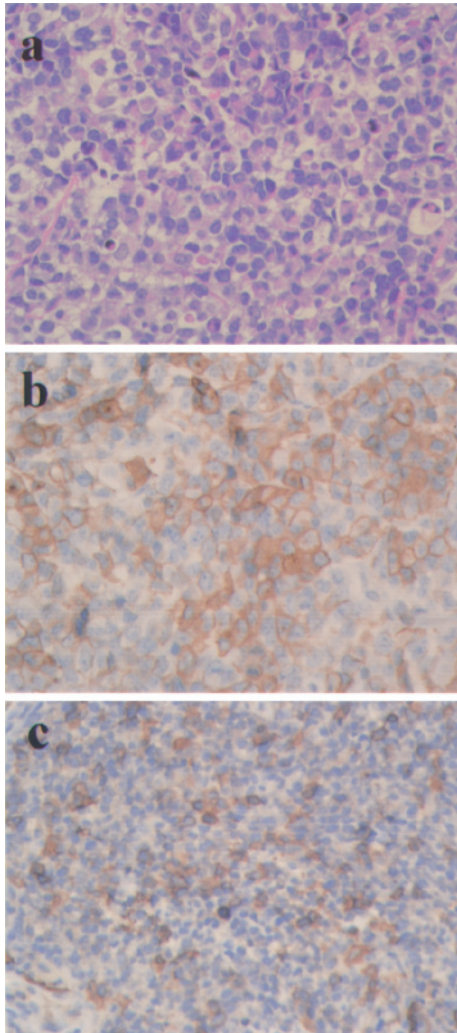


Fig. 6 Microscopic findings of the biopsied extraosseous tumor. a) Hematoxylin-eosin stain $\times 400$. Note the almost identical histological characteristics of the tumor. b) Immunohistochemical examination by an antibody to CD99. Note that mainly cell membranes of tumor cells from the right femur are stained ($\times 400$). c) Same as b), showing the cell membranes of the resected pulmonary nodule ($\times 400$).

は33回実施され、その感度と特異度は各々96%、78%であった。一方、評価された163病変に対する感度と特異度は各々73%、78%であった。この感度の低下は、主に径1cm未満の小さな病変に起因した。骨シンチは、14例に実施され、うち4例はFDG-PETによって70個の骨転移が描出されたが、骨シンチでは8個のみであった。以上より、FDG-PETはEwing肉腫/PNETの診断に有用であり、骨転移の検出には骨シンチより優れていると結論された。またHawkinsら¹²⁾は治療後のSUV値が2.5未満では、それ以上の症例より無増悪生存期間が

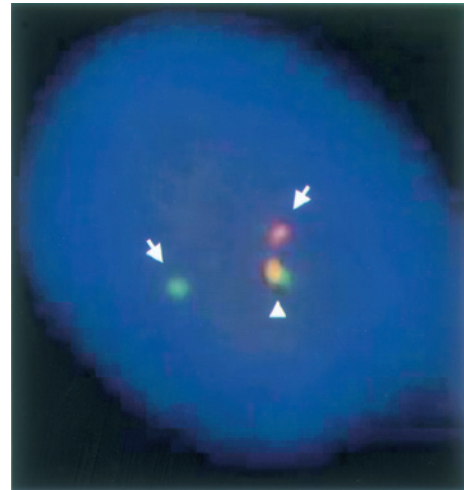


Fig. 7 4. Fluorescence in situ hybridization showing EWS (22q12) gene rearrangement detected by LSI® EWSR1 (22q12) Dual Color Break-Apart Rearrangement probe. Note the split red and green signals indicating the presence of EWS gene rearrangement in one chromosome within a single nucleus (arrows). Another signal is fused, indicating an intact 22q12 allele (arrow head).



Fig. 8 Chest radiograph taken immediately before his death demonstrating multiple massive nodular opacities in all lung fields and bilateral pleural effusion.

有意に延長することを示した。これらの結果は、FDG-PETの骨軟部腫瘍の診断に関する有用性を示すものである。

一方で、FDG-PETが従来の胸部CTより劣っている点が指摘されている。Franziusら¹³⁾は、71例の悪性骨腫瘍患者を対象に、画像診断における転移性肺腫瘍の正診率を検討したところ、FDG-PETと胸部CTでは、そ

れぞれ 87%, 94% で, 胸部 CT の方が優れている結果となった。この理由として, FDG-PET が結核などの肉芽腫性病変に偽陽性を示すことや¹⁴⁾, 小さな病変に対して感度が低下することが考えられている¹⁵⁾。本症例でも, 肺の多発結節性病変は, いずれも 1cm 未満と小さく, これらの病変に対して FDG の集積はみられなかった。しかし全身の FDG-PET が診断の契機となっており, 原発巣の発見や悪性度の評価に, きわめて有用であったと考えられる。

治療に関しては, 本腫瘍は化学療法および放射線療法に対する感受性が高く, 手術療法に加えた 3 者併用療法が行われることが多い¹⁶⁾。本症例では, 発見時にすでに肺転移をきたしていたため, 直ちに多剤併用化学療法が行われたが, 急速に進行した。本腫瘍の予後不良因子として 1) 遠隔転移, 2) 年齢 > 15 歳, 3) 腫瘍体積 > 200 ml, 4) 体幹発生, 5) 化学療法無効等が挙げられる¹⁷⁾¹⁸⁾。本症例では腫瘍体積 > 200ml および体幹発生を除く, 1), 2), 5) の項目が該当し, 診断から 11 カ月で死亡しており, 予後不良症例であったと考えられた。

以上, 肺多発結節影で発見され, FDG-PET が診断に有用であった右大腿原発 Ewing 肉腫の 1 例を報告した。若年者において, 肺多発結節影を認めた場合は, 骨軟部腫瘍による転移性肺腫瘍の可能性を念頭に置くべきと考えられた。

本稿の要旨は, 第 144 回日本肺癌学会関東部会で発表した。稿を終えるにあたり, 国立がんセンター中央病院臨床検査部細胞検査科の松野吉宏博士, 同病院整形外科の別府保男博士に深謝する。

文 献

- 1) 五嶋孝博, 穂積高弘, 近藤泰児. 比較的まれな腫瘍の診断と治療 II, Ewing 肉腫. 癌と化学療法 2004; 31: 346—350.
- 2) Bacci G, Toni A, Avella M, et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989; 63: 1477—1486.
- 3) Widhe BB, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-A: 667—674.
- 4) Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921; 21: 17—24.
- 5) Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ, et al. The neuroec-

todermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 885—898.

- 6) Fletcher JA. Cytogenetic analysis of soft tissue tumors. In: Enzinger FM, Weiss SW, ed. *Soft Tissue Tumors*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001; 125—146.
- 7) De Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204—213.
- 8) 高橋 晃, 堀 武生, 平出敦夫, 他. FDG-PET による原発性骨・軟部悪性腫瘍の悪性度評価. *整形外科* 2005; 56: 397—401.
- 9) Kern KA, Brunetti A, Norton JA, et al. Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 1988; 29: 181—186.
- 10) Györke T, Zajic T, Lange A, et al. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 17—24.
- 11) Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8828—8834.
- 12) Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001; 12: 479—486.
- 13) Goo LM, Im JG, Do KH, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET. *Radiology* 2000; 216: 117—121.
- 14) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285: 914—924.
- 15) Jurgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61: 23—32.
- 16) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108—3114.
- 17) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818—1829.

Abstract**A case of Ewing's sarcoma of the right femur associated with pulmonary metastases detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography**

Keishi Sugino¹⁾²⁾, Kazuma Kishi¹⁾⁴⁾, Hisashi Takaya¹⁾, Atsushi Miyamoto¹⁾,
Takeshi Fujii³⁾ and Kunihiro Yoshimura¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Clinical Oncology, Toranomon Hospital

A 32-year-old man was referred to our hospital because of a nodular shadow on his chest x-ray film. Chest computed tomography scan revealed multiple nodules in both lungs. Video-assisted thoracoscopic surgery was performed to diagnose the tumor. Microscopic examination of the resected specimen showed tumor connecting of small round cells. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography demonstrated strongly increased uptake in the right femur. Subsequently, magnetic resonance imaging showed a well defined mass, approximately 5cm in diameter, in the right lateral femur with isointensity on T1-weighted images and high intensity on T2-weighted images. A needle biopsy of the tumor of the right femur was performed. Pathological examination revealed the same findings of the pulmonary lesions. Immunohistochemical staining was positive for CD99 in the tumor cells. Ewing's sarcoma gene rearrangement was found using fluorescence in situ hybridization on frozen-section specimens. Based on these findings, a diagnosis of Ewing's sarcoma was made. The patient died 13 months after the initial detection of the disease despite intensive chemotherapy. In cases of multiple pulmonary nodular lesions in a young patient, metastatic tumors arising from bone soft tissue should be included in the differential diagnosis.