

## ●症 例

## 無症状で発見され EWS 遺伝子転座が証明された Askin 腫瘍の 1 例

三輪 秀樹<sup>a,b</sup> 穴澤 梨江<sup>b</sup> 鈴木 優毅<sup>b</sup> 三木 良浩<sup>b</sup>  
 富田 和宏<sup>b</sup> 中村 秀範<sup>b</sup> 井上 善也<sup>c</sup>

要旨：症例は 21 歳，女性。無症状であったが，検診にて胸部異常陰影を指摘され紹介受診。原発性肺癌を疑い気管支鏡検査を実施したが，診断に至らず CT ガイド下針生検を施行した。病理組織では小円形細胞腫瘍を認め，免疫染色で CD99 (MIC2 遺伝子関連抗原) 陽性，EWS 遺伝子転座を証明し，Askin 腫瘍と診断した。術前に化学療法，放射線照射施行し，その後腫瘍広範切除術を施行した。現在腫瘍の再発なく，経過は良好である。

キーワード：Askin 腫瘍，Ewing 肉腫/PNET，胸壁腫瘍，小円形細胞腫瘍

Askin tumor, Ewing sarcoma/PNET, Thoracic wall tumor, Small round tumor cell

## 緒 言

Askin 腫瘍は，Ewing 肉腫/primitive neuroectodermal tumor (PNET) 群に属する，若年者の胸壁に発生する悪性腫瘍である。同疾患の報告はきわめてまれであり，かつ無症状で診断される症例は少ない。今回我々は，術前化学放射線療法後に完全切除できた Askin 腫瘍の 1 例を経験した。若年発症の胸壁腫瘍を診療するにあたり，本疾患の鑑別も重要と思われ，文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：21 歳，女性。

主訴：なし。

現病歴：2012 年 4 月の検診にて右肺尖部の胸部陰影を指摘され，同年 5 月聖隷浜松病院呼吸器内科紹介初診となった。自覚症状はなし。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：祖母，乳癌。

喫煙歴：なし。

初診時現症：身長 153 cm，体重 47 kg，体温 36.8℃，

脈拍 80/min，血圧 90/62 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98%，呼吸音・心音ともに異常を認めず，表在リンパ節触知せず，体表に明らかな異常所見なし。

初診時血液検査所見：血算・生化学に明らかな異常を認めず，腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

画像所見：初診時胸部単純 X 線写真では，右上肺野に腫瘤状陰影を認めた (Fig. 1B)。2011 年 4 月の胸部単純 X 線 (Fig. 1A) と比較すると，増大は明らかであった。初診時胸部単純 CT では，右肺尖部背側に 25 mm × 15 mm の腫瘤陰影を認めた (Fig. 2A)。その他異常所見は認めなかった。FDG-PET では，右肺尖部の腫瘤陰影に SUV-max = 8.1 の集積を認めたが，その他臓器に異常集積は認めなかった。

臨床経過：原発性肺癌を疑い気管支鏡下での生検を 2 回試みたが，アプローチ困難であり診断に至らなかった。胸部 MRI 撮影を施行したところ，腫瘤は右後方肋骨から発生し，肺内に突出しているようにみえた (Fig. 2B)。このため骨軟部腫瘍などの肺外腫瘍の可能性もあると考え，CT ガイド下針生検を実施した。病理組織学的には，類円形細胞の密なびまん性増生がみられた。腫瘍細胞は比較的小型であるが，核胞体比/胞体比は大きく，多形性を示していた。腫瘍細胞分裂像数は，4 個/10 視野であった (400 倍視野)。細胞質内には PAS 染色陽性のグリコーゲンを認めた (Fig. 3A)。免疫組織化学では CD99 陽性であり，細胞膜に強い発現を認めた (Fig. 3B)。Cytokeratin, desmin は陰性であった。これらの結果より，胸壁から発生した Ewing 肉腫/PNET，いわゆる Askin 腫瘍と考えた。この後，金沢医科大学に依頼した EWS プローブによる fluorescence *in situ* hybridization (FISH)

連絡先：三輪 秀樹

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

<sup>a</sup> 千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 聖隷浜松病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 同 骨軟部腫瘍外科

(E-mail: miwa380621@yahoo.co.jp)

(Received 14 Jan 2014/Accepted 16 May 2014)



Fig. 1 (A) Chest X-ray from April 2011. (B) Chest X-ray from the initial visit on May 2012. The mass lesion at the right upper lung field grew during the 13 months.

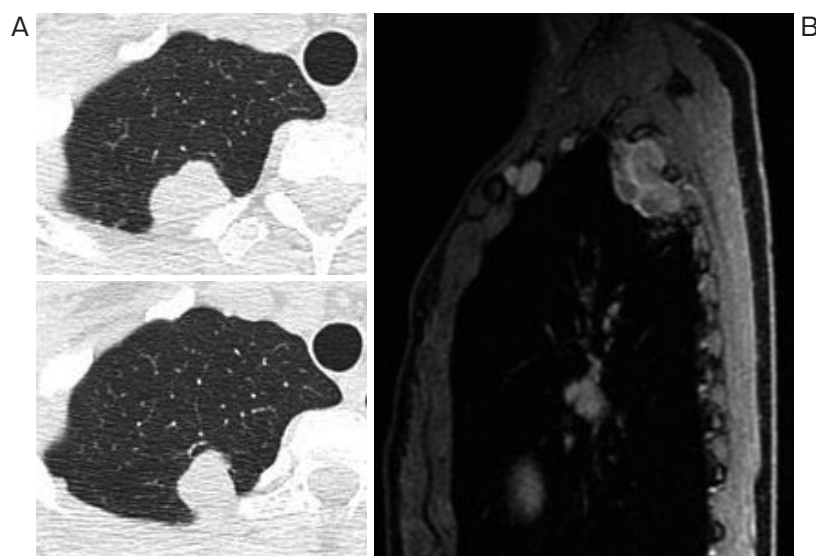


Fig. 2 (A) Chest CT scan on the initial visit shows a mass lesion at the dorsal apical portion of the right lung. (B) Chest-MRI by T1-weighted image shows a mass involving the 2nd, 3rd, and 4th ribs, which bulge forward into the lung in a multinodular pattern.

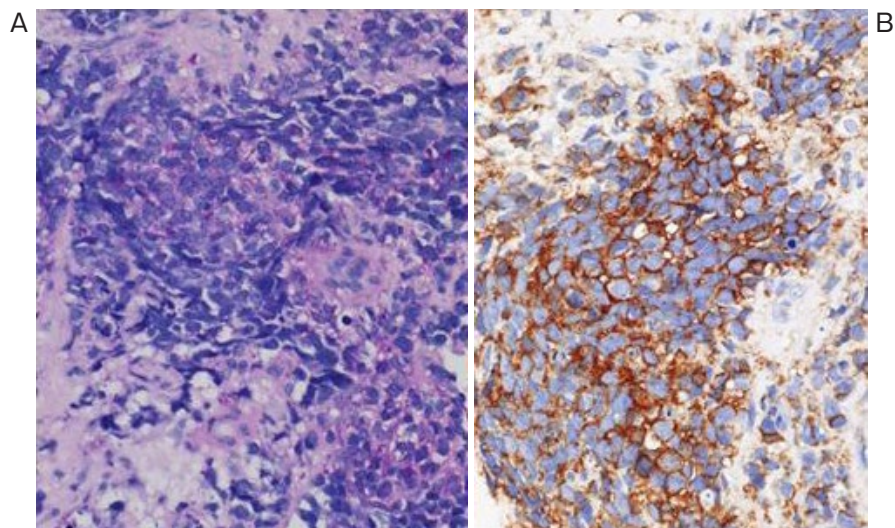
解析にて、22番染色体のEWS遺伝子の転座が証明され、Askin腫瘍の確定診断となった。

当院骨軟部腫瘍外科へ転科し、Rosen T-16のプロトコルに従い、多剤併用化学療法 [イホスファミド (ifosfamide), エトポシド (etoposide), ドキソルビシン (doxorubicin), ビンクリスチン (vincristine), シクロホスファミド (cyclophosphamide)] を3サイクル施行した。腫瘍径は著明に縮小し、FDG-PETではSUV-max: 1.7とFDG集積の著明な低下を認めた。胸壁へ放射線照射 (40 Gy/20 Fr) を追加し、腫瘍広範切除術を施行した。腫瘍と肺との癒着は認めず、第2~4肋骨を含め

て腫瘍を広範切除した。摘出検体では、第3~4肋骨間に腫瘍を認め、断端は陰性であり、腫瘍先端は胸膜内にとどまっており、肋骨への浸潤も認めなかった。肋骨や神経との連続性はなく、発生部位は第3肋骨の遠位の軟部組織と考えられた。現在無治療経過観察中であるが、2013年10月現在再発はなく経過している。

### 考 察

Askin腫瘍は1979年Askinらにより、胸壁または胸膜に発生し、悪性リンパ腫、Ewing肉腫などの特徴を欠く悪性小円形細胞腫瘍として報告された<sup>1)</sup>。この論文で



**Fig. 3** Histological features of the biopsy specimens. (A) A high-powered view shows diffuse proliferation of small round tumor cells, and the cytoplasm of tumor cells have glycogen, which is confirmed with PAS stain ( $\times 400$ ). (B) Immunohistochemically, CD99 is strongly expressed in the cell membrane of tumor cells ( $\times 400$ ).

は20症例中3例の電子顕微鏡像の解析から、腫瘍が神経上皮への分化傾向を認めることが示されている。一方、Ewing肉腫は1921年Ewingにより骨原発の<sup>2)</sup>、PNETは1918年Stoutにより尺骨神経原発の小円形細胞腫瘍として報告され<sup>3)</sup>、神経性分化が乏しい腫瘍群はEwing肉腫、それが明らかな腫瘍はPNETと呼ばれていた。しかし多くの境界病変があり、これらの腫瘍の大部分がCD99を細胞膜に発現していること、共通した染色体転座を有していることもあり、整形外科・病理悪性骨腫瘍、悪性軟部腫瘍取扱規程では、両概念をまとめてEwing肉腫/PNET群と表記し<sup>4)5)</sup>、またWHO分類(2002)でも、両者をEwing sarcoma/PNETと区別せず記載している<sup>6)</sup>。Askin腫瘍も同様の特徴をもつため、現在本腫瘍は、Ewing肉腫/PNET群の中で、胸壁から発生し、肋骨、胸膜、肺へ浸潤を示すもの、とされている<sup>5)</sup>。本腫瘍は非常にまれな疾患であり、Ewing肉腫/PNET群全体でも、その発生頻度は悪性軟部腫瘍全体の3%以下である<sup>5)</sup>。我々の検索しえた範囲内では、国内でのこれまでの報告は約20例と非常に少ない。

Askinらは、本腫瘍は局所再発傾向が強く、他の悪性小円形細胞腫瘍のように、播種を生じないと報告していた<sup>1)</sup>。しかし太田らのAskin腫瘍17例の集計では、胸膜播種を5例に認めており、遠隔転移も9例(5例が肺転移)にあったと報告されている<sup>7)</sup>。またLaskarらは104人の本腫瘍患者の中で、遠隔転移は25例(19例が肺転移)であったと報告している<sup>8)</sup>。すなわち、肺を中心とした遠隔転移をきたしうる悪性度の高い腫瘍であることが

判明している。

症状は胸痛を呈することが多いが、痛みを伴わない腫れ、呼吸困難を呈することも多い。大浦らは、1994～2013年の間に我が国で報告された8例のAskin腫瘍患者のうち、7例が胸痛、1例が腋窩腫脹が発見契機となり、無症状であった症例はなかったと報告している<sup>9)</sup>。Laskarらは本腫瘍患者104人全員が無痛性腫瘍、有痛性腫瘍、呼吸困難などの自覚症状を呈したと報告しており<sup>8)</sup>、本症例のような無症状での発見の報告はまれである。その背景として、本腫瘍は比較的速やかに増大し、早期に骨や胸膜へ浸潤しやすい性質を有していることが考えられる。太田らは、当初胸水のみを呈していたものの、4ヶ月後に胸腔内の約2/3を占める腫瘍を形成したAskin腫瘍症例を報告している。また、Laskarらは腫瘍径が8cmを超える症例は約60%であったと報告しており<sup>8)</sup>、Askinらの報告でも、腫瘍径が6cmを超える症例が半数を占めていた<sup>1)</sup>。本症例は比較的緩徐に進行し、腫瘍径が小さい状態で発見されたため、骨や胸膜への浸潤もなく無症状であった可能性があり、また原発性肺癌か肺外腫瘍なのか、画像的な鑑別診断を困難にしたとも考えられる。

本症の診断においては、病理組織学的所見と、染色体転座が重要である。病理所見では、小型類円形細胞の密な増生がみられ、腫瘍細胞は繊細な核クロマチンを有し、グリコーゲンに富んだ細胞質が特徴的である。免疫染色ではNSE、S-100蛋白などがさまざまな割合で陽性を示すが、なかでもCD99が95%以上の症例で細胞膜に強陽性となる点の特徴的である<sup>10)11)</sup>。しかしCD99は骨肉腫

などでも高率に陽性となることが報告されており<sup>10)</sup>、形態像、後述する染色体転座をあわせ総合的に診断する必要がある。

Ewing肉腫/PNET群の約9割に、22番染色体上のEWS遺伝子が関与する染色体転座がみられる<sup>5)</sup>。約8割はt(11;22)(q24;q12)の相互転座であり、EWS-FLI1融合遺伝子を形成する。その他の転座として、t(21;22)(q22;q12)、t(7;22)(p22;q12)などが報告されている<sup>5)11)</sup>。本症例では、EWS遺伝子の転座を証明したが、転座の部位は明らかにできなかった。

治療法はいまだ定まっていない。Laskarらは、化学療法、手術、放射線の3治療を併用した症例は、化学療法+放射線、もしくは化学療法+手術施行症例と比較すると、有意に局所制御率、無病生存率が良好であったとしている<sup>8)</sup>。本症例でも、多剤併用化学療法施行後、術前放射線照射を行い、臨床経過は良好であった。

本腫瘍の予後は不良である。Askinらの報告では、診断後生存期間は4~44ヶ月であった<sup>1)</sup>。Shambergerらの15症例の報告では、限局期症例の無病生存率は1.4~14.5年<sup>12)</sup>、Laskarらの104例の報告では、限局期症例の5年生存率は44.8%であった。またLaskarらは「診断時年齢が18歳以上」は予後不良因子の一つであるとも述べており<sup>8)</sup>、現在再発はなく経過しているが、今後も慎重なフォローが必要である。

本論文の要旨は、第103回日本呼吸器学会東海地方会(2013年6月、名古屋)にて発表した。

謝辞：本症例の診断にご協力をいただきました。聖隷浜松病院病理部 大月寛郎先生、金沢医科大学臨床病理学 野島孝之先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Askin FB, et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* 1979; 43: 2438-51.
- 2) Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921; 21: 17-24.
- 3) Stout A. Tumor of the ulnar nerve. *Proc NY Pathol Soc* 1918; 18: 2-12.
- 4) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会. 整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約, 第3版. 東京: 金原出版. 2002; 119-22.
- 5) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会. 整形外科・病理悪性軟部腫瘍取扱い規約, 第3版. 東京: 金原出版. 2002; 157-8.
- 6) Fletcher CD, et al. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press. 2002; 225-367.
- 7) 太田安彦, 他. 胸腔内原発未熟神経外胚葉性腫瘍(いわゆるAskin腫瘍)の1例. *日呼外会誌* 1995; 9: 40-7.
- 8) Laskar S, et al. Prognostic factors and outcome in Askin-Rosai tumor: a review of 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 202-7.
- 9) 大浦裕之, 他. 術後長期生存を得た胸壁原発未分化神経外胚葉性腫瘍(Askin腫瘍). *胸部外科* 2013; 66: 1001-5.
- 10) 野島孝之, 他. 小円形細胞肉腫の鑑別診断: ユーイング肉腫を中心として. *病理と臨* 1999; 17: 1066-70.
- 11) 大喜多肇, 他. Ewing肉腫ファミリー腫瘍の臨床病理. *病理と臨* 2009; 27: 151-5.
- 12) Shamberger RC, et al. Malignant small round cell tumor (Ewing's-PNET) of the chest wall in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 179-85.

**Abstract****An asymptomatic case of Askin tumor with EWS gene translocation**

Hideki Miwa<sup>a,b</sup>, Rie Anazawa<sup>b</sup>, Masaki Suzuki<sup>b</sup>, Yoshihiro Miki<sup>b</sup>,  
Kazuhiro Tomita<sup>b</sup>, Hidenori Nakamura<sup>b</sup> and Yoshiya Inoue<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Chiba University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>c</sup>Department of Musculoskeletal Tumor Surgery, Seirei Hamamatsu General Hospital

A 21-year-old woman with no symptoms was referred to our hospital because of an abnormal shadow on her chest X-ray. Lung cancer was suspected, but examinations by bronchoscopy did not reach a definitive diagnosis. A CT-guided needle biopsy led to the diagnosis of Askin tumor because small round tumor cells, CD99 expression, and EWS gene translocation were discovered. She was administered systemic chemotherapy and irradiation before wide excision. She now remains free from local recurrence and metastasis.