

側頭葉に発生したAtypical teratoid / Rhabdoid tumor (AT/RT) の1例

森 大輔、伊東民雄、尾崎義丸、佐藤憲市、
野呂秀策、*平戸純子、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、*群馬大学 病態病理学

Atypical Teratoid / Rhabdoid tumor of the Temporal Lobe: Case Report and Review of the Literature.

Daisuke MORI, M.D., Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Syusaku NORO, M.D., Ken-ichi SATO, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., *Junko HIRATO, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo,
*Department of Human Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

Summary:

Atypical teratoid / Rhabdoid tumor (AT/RT) is a rare, highly malignant CNS tumor manifesting in children with poor prognosis. Little is known regarding the character of this tumor. It has been demonstrated that patients arising in the posterior fossa and in the spinal cord have a tendency to be more in infants, and its prognosis is miserable, in contrast, patients arising in the supratentorial lesions have a tendency to be more in the elder, and its prognosis is more better in a study of AT/RT in Japan.

A 6-year-old boy was admitted to hospital presenting with headache, nausea and left ptosis for 2 weeks. He was drowsy and the examination revealed left 3rd cranial nerve palsy, right arm hemiparesis. Cranial MRI showed a 8 cm left temporal mass. The tumor was totally removed via a pterional approach. Microscopically the tumor consists of mesenchymal differentiation exhibiting a spindle cell component and rhabdoid cells. In the immunohistochemistry of this tumor, INI 1 protein was negative. We diagnosed this tumor as AT/RT. He received radiation therapy (54Gy/30F; whole brain: 24Gy+focal: 30Gy) and chemotherapy (ICE therapy). The tumor has not recurred for 7 months after surgery.

Keywords: atypical teratoid / rhabdoid tumor (AT/RT), hSNF5/INI1, ICE therapy

はじめに

Atypical teratoid / Rhabdoid tumor (AT/RT) はWHO 2000に新たに組み込まれた稀な胎児性腫瘍である。予後は非常に不良とされているが、その臨床的特徴についてはいまだ十分には理解されていない。今回我々は側頭葉に発生したAT/RTの1例を経験したので報告する。

症 例

6歳男児。2週間前より頭痛、嘔吐、複視、左眼瞼下垂を自覚した。近医を受診したところ脳MRIにて左側頭葉に腫瘍性病変を指摘され当院へ紹介となった。神経学的所見としては左動眼神経麻痺および右上肢麻痺を認めた。単純CTでは、左側頭葉にisodensityの腫瘍性病変を認め、脳ヘルニア直前の状態であった (Fig. 1)。MRIで

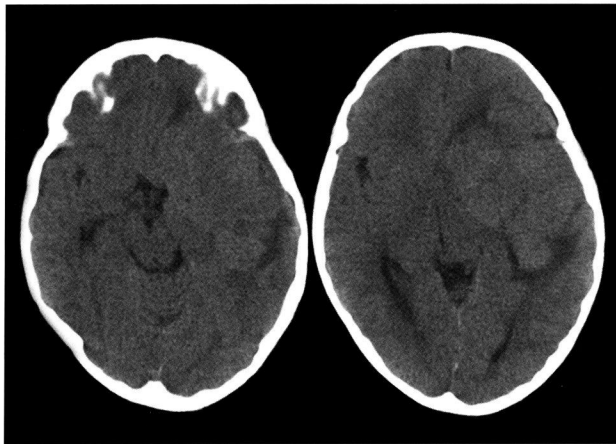


Fig. 1 初診時CT

は、腫瘍はT1, Protonでiso, T2, FLAIRで内部不均一な high intensityを示した。周辺の脳浮腫はわずかであった。ADC-MAPは低値であり、細胞密度の高いことが予想された (Fig. 2)。造影MRIでは著明に造影され、周囲との境界は比較的明瞭であった。脊髄MRIでは病変を認めなかった (Fig. 3)。血管造影では、左中大脳動脈は内側上方にシフトし、M1 portionからM2 portionにかけて狭窄を認めた (Fig. 4)。術前診断では、supratentorial PNETを第一に考え摘出術を施行した。Lt. fronto-temporo-parietal large craniotomyにて腫瘍摘出術を施行した。術中所見では、腫瘍表面は、被膜様の構造を認め周囲との境界は明瞭であった。左中大脳動脈M1 portionからM2

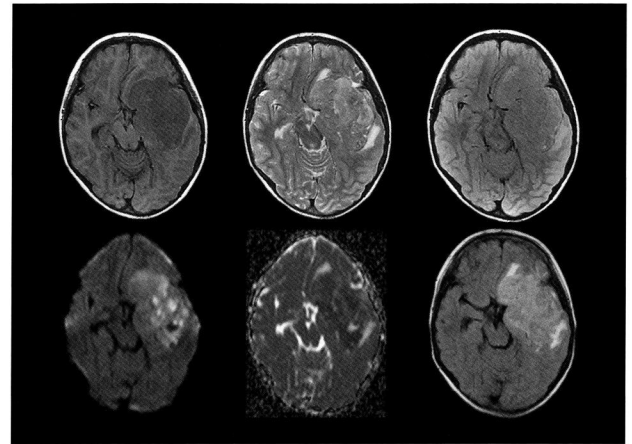


Fig. 2 初診時MRI
上段左: T1WI、中: T2WI、右: PD、下段左: DWI、中: ADC-MAP、右: FLAIR

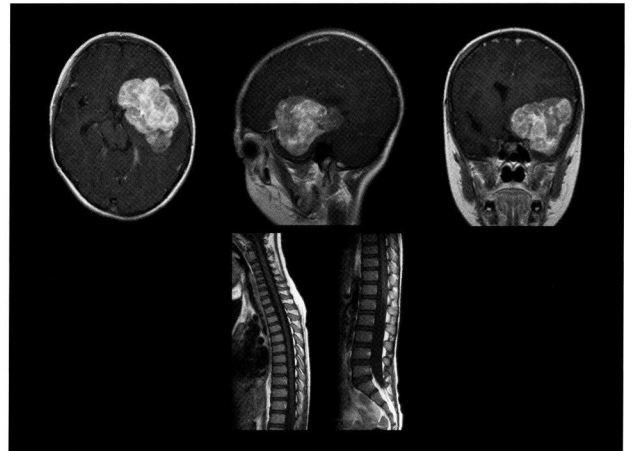


Fig. 3 Gd-Enhanced MRI
上段左: axial、中: sagittal、右: coronal、下段: 脊髄MRI
腫瘍は内部不均一な増強効果を示す。
脊髄MRIでは病変を認めない。

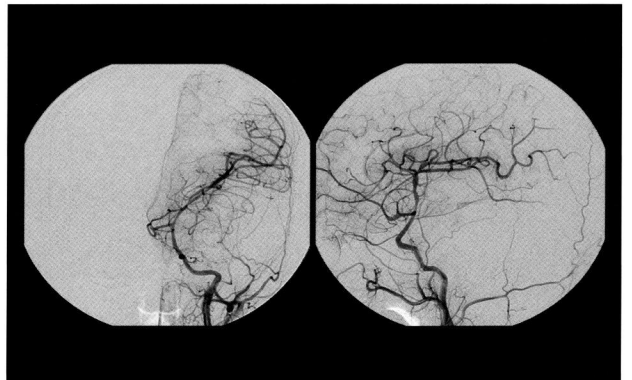


Fig. 4 脳血管造影 (Lt. CAG)
左中大脳動脈は上方に圧排され、一部狭窄を認める。

portionは腫瘍にencaseされていたが、肉眼的にはほぼ全摘出できた (Fig. 5)。術後MRIでも腫瘍の全摘出を確認した (Fig. 6)。

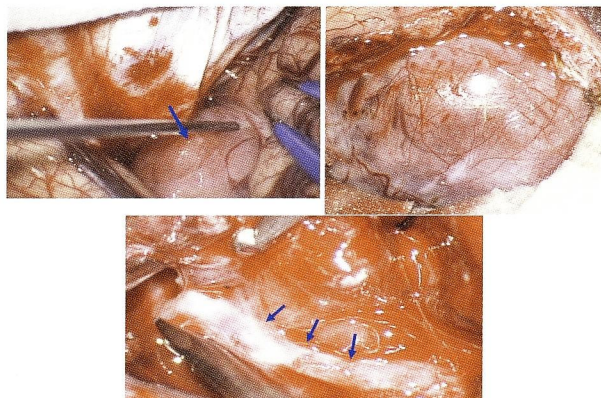


Fig. 5 術中所見
上段左、右: 腫瘍 (矢印) 表面は被膜様の構造を認め周囲との境界は明瞭である。
下段: 左MCA (矢印) は腫瘍にencaseされている。

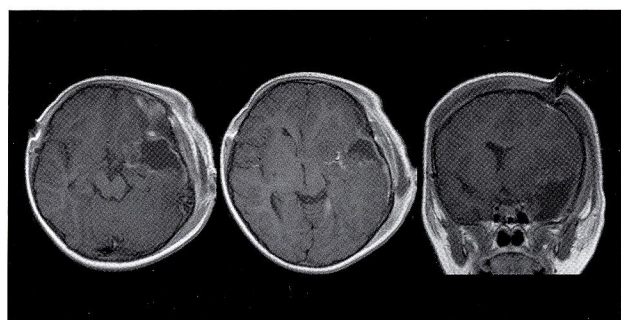


Fig. 6 術後Gd-enhanced MRI

病理所見では、弱拡大にて、短紡錘形から多稜形の細胞を背景に (Fig. 7)、強拡大ではFig. 8-2のような好酸性の封入体を細胞質に持ち、核が圧排されるrhabdoid cellを散見した (Fig. 8)。Fig. 8-3のように壊死も伴い、核分裂像も多数認めmalignant rhabdoid tumorを考えた。免疫染色ではvimentin, EMA, α SMA, cytokeratinで陽性であったが、GFAP, NFPでは陰性であった (Fig. 9)。MIB-1 indexは47.2%であった。以上よりAT/RTが疑われた。そこでINI1染色を行い、同一スライスで比較すると血管内皮細胞など一部の正常細胞の核には陽性であったが、腫瘍細胞は陰性でAT/RTに矛盾しない結果であった (Fig. 10)。電顕では、中間径フィラメント様の構造物を認め、これもAT/RTに矛盾しない所見であった (Fig. 11)。

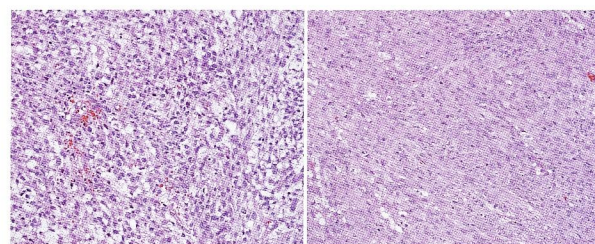


Fig. 7 H&E染色 (×200)
腫瘍細胞は短紡錘形から多稜形を呈している。

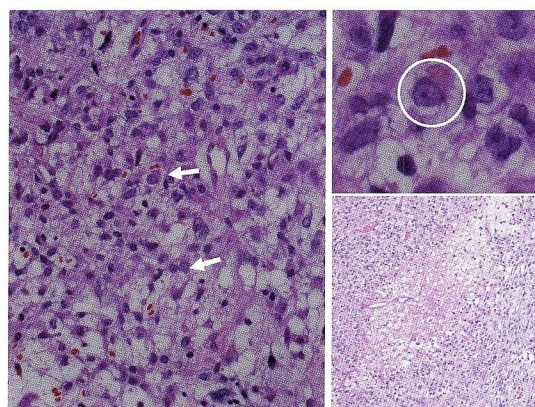


Fig. 8 H&E染色
Fig. 8-1 (左) : rhabdoid cell (矢印) を散見する。
Fig. 8-2 (右上) : 好酸性の封入体を細胞質に持ち核が圧排されるrhabdoid cell (○部)。
Fig. 8-3 (右下) : 壊死も伴い、核分裂像も多数認める。

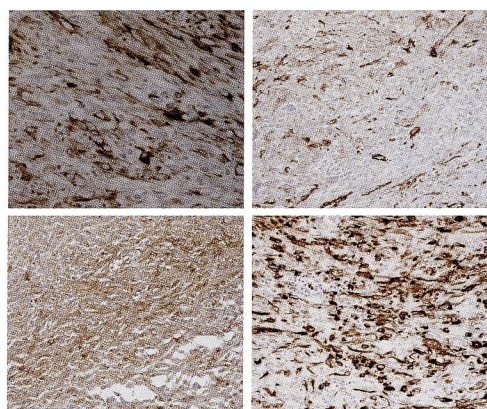


Fig. 9 免疫染色
上段左: vimentin、右: α SMA、下段左: EMA、右: CAM 5.2

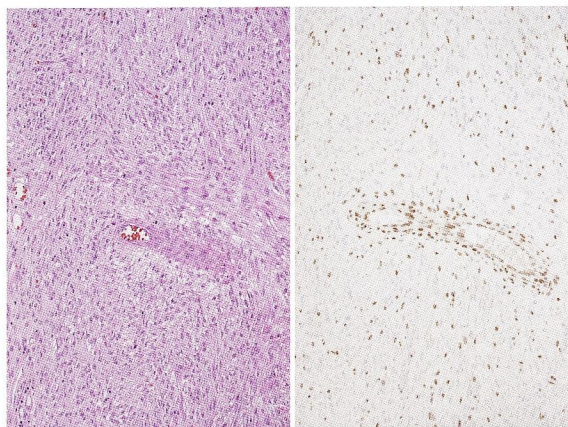


Fig. 10 免疫染色
左: H&E染色 (control)、右: INI-1染色
同一スライスで比較すると、血管内皮細胞など一部の正常細胞の核にはINI-1染色陽性だが、腫瘍細胞はINI-1染色陰性である。

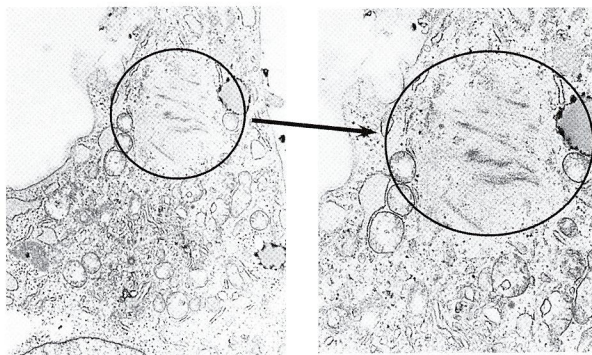


Fig. 11 電顕像
一部にfine filamentous materialの集合からなるlakeが見られる。

後療法として、ICE療法1クールの後、放射線療法は全脳24Gy、局所30Gyの計54Gyで行い、現在追加のICE療法を行っている。病変がテント上に存在すること、脊髄病変を認めなかったことから、全脊髄照射は行わなかった。術後7ヶ月の時点で再発なく経過している。

考 察

AT/RTは、小児に好発する悪性の胎児性中枢神経系腫瘍で、WHO grade IVに分類される。小児中枢神経系腫瘍の1~2%を占め、3才未満に好発する。乳児においては少なくとも10%に達すると言われる。発症平均年齢は2才で6才以上は稀である。1.6-2 : 1と男児に多い。発症部位としては後頭蓋窩 (52%)、大脳半球 (39%)、松

果体部 (5%) の順に多く、脊髄などにも発生する^{3,4)}。他には中間帆⁵⁾、三叉神経に沿って発生した例⁶⁾などの報告もある。1/3の症例で診断時にすでに髄腔内播種を伴うとされる^{3,4)}。

組織学的特徴は、腫瘍構成成分が多胚葉にまたがる点である。Rhabdoid cellの集簇、medulloblastoma / PNET類似の小型細胞の出現を中心とし、腺管構造等の上皮成分や間葉系細胞類似の紡錘形細胞等の多彩な組織所見を示し、多数の分裂像や壊死を認め極めて悪性の所見を呈する。Rhabdoid cellを認めないことが多く (約70%)、この場合はPNETとの鑑別が困難である^{1,2)}。診断において決め手となるのは特殊染色にてINI-1蛋白が陰性となることである。WHO分類第4版では「全例でhSNF5/INI1遺伝子の不活性化がみられる」と定義されている³⁾。AT/RTでは、22番染色体のmonosomy, deletionが90%にみられる。責任遺伝子は22q11.2に存在するhSNF5/INI1遺伝子が同定されている。これはsuppressor geneであり、すべての正常細胞での発現が認められる。ただし、AT/RTおよび腎のmalignant rhabdoid tumorでは同部位の遺伝子が欠損、もしくはmutationしているため、この遺伝子産物である蛋白が作られず陰性となる。評価の際には、INI-1は基本的にすべての細胞で陽性を示すので、必ず血管内皮細胞やリンパ球などでinternal controlの陽性像を確かめることが重要である⁷⁻⁹⁾。

電子顕微鏡による検索においては、rhabdoid cellは大型の細胞として観察され、細胞質内には中間径フィラメントの集簇が認められることが特徴である²⁾。

北里大学・岡らの日本全国調査 (2007年) によると、日本ではこれまでに38例報告されている。平均年齢は3.0才 (生後1ヶ月から37歳) であった。好発部位は後頭蓋窩 (24例)、大脳 (9例)、脊髄 (4例)、松果体 (1例) の順に多かった。後頭蓋窩・脊髄発症例では乳幼児に多く予後不良 (手術・放射線・化学療法を行っても75%は発見から約6ヶ月以内に死亡) であるが、テント上発症例ではやや年齢が高く比較的予後良好の症例もみられたと報告している¹⁰⁾。

AT/RTの治療に関しては、全中枢神経系への転移が存在するため、脊髄を含む全中枢神経系に対する治療が必要とされている¹⁴⁾。AT/RTに対する確立された治療法は未だ無く、手術に加え様々なプロトコールの化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が広く行われている¹¹⁾。中枢神経系が未熟で放射線障害の危険が大き

い3歳未満に対しては、化学療法を先行し放射線治療を遅らせることが多い¹³⁾。

Tekautzらによると、3歳以上に対してICE (ifosfamide, cisplatin, etoposide) 化学療法と放射線療法 (全脳全脊髄照射) を併用し、良好な予後を得た (9例中8例が平均2.2年間生存) と報告している。一方、3歳未満では診断時にすでに播種を伴うことが多く、腫瘍の進行、再発が高率のため早期の化学療法をもってしても予後が非常に悪いと報告している¹¹⁾。

放射線治療に関しては局所50Gy+全脳全脊髄20-30Gy照射というプロトコールが多いようであるが、標準的なものは未だ発見されていない。特に3歳未満の症例では、重篤な遅発性放射線障害が高率に発生するため注意を要する¹²⁾。

今回我々の症例では、病変がテント上に存在すること、脊髄病変を認めなかったことから、全脊髄照射は行わなかった。いまだ症例数も少ないため、今後prospective studyによる治療法の確立が重要と思われた。

文 献

- 1) Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA: Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition and an entity. *J Neurosurg*, 1996; 85: 56-65.
- 2) Oka H, Sheithauer BW: Clinicopathological Characteristics of Atypical teratoid/Rhabdoid tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1999; 39: 510-518.
- 3) Judkins AR, Eberhart CG, Wesseling P: Atypical teratoid/Rhabdoid tumor. In: WHO classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed, Lyon; IARC: 2007, p147-149.
- 4) Rorke LB, Biegel JA: Atypical teratoid/Rhabdoid tumor. In: WHO classification of Tumours of the Central Nervous System, 3rd ed, Lyon; IARC: 2000; pp145-148.
- 5) Donovan DJ, Smith AB, Petermann GW: Atypical teratoid/Rhabdoid tumor of the velum interpositum Presenting as a Spontaneous Intraventricular Hemorrhage in an Infant: *Pediatr Neurosurg*, 2006; 42: 187-192.
- 6) Beschorner R, Mittelbronn M, Koerbel A: Atypical teratoid/Rhabdoid tumor Spreading along the Trigeminal Nerve. *Pediatr Neurosurg*, 2006; 42: 258-263.
- 7) Judkins AR, Mauger J, Ht A, et al: Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 2004; 28: 644-650.
- 8) Fujisawa H, Takabatake Y, Fukusato T: Molecular analysis of the rhabdoid predisposition syndrome in a child: a novel germline hSNF5/INI1 mutation and absence of c-myc amplification. *J Neurooncol*, 2003; 63: 257-262.
- 9) AC Hoot, P Russo, AR Judkins, EJ Perlman, JA Biegel: Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol*, 2004; 28: 1485-1491.
- 10) WongTai-Tong: Clinical Characteristics of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors. *Brain tumor Pathology*, 2007; 24 suppl: 47-52.
- 11) Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S: Atypical teratoid/Rhabdoid tumors: Improved Survival in Children 3 Years of Age and Older With Radiation Therapy and High-Dose Alkylator-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1491-1499.
- 12) Squire SE, Chan MD, Marcus KJ: Atypical teratoid/Rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol*, 2007; 81: 97-111.
- 13) 澤村豊: PNETはmedulloblastomaとどのように異なるのか? 放射線治療を行わなくてはならない場合は? 照射量と照射範囲はどのように決定するのか?, 片山容一、川又達朗編. *脳神経外科~専門医に聞く最新の臨床*; 東京; 中外医学社: 2006, p182-183.
- 14) Carter MR: Malignant Rhabdoid Tumors of the CNS. Tonn ed. *Neuro-Oncology of CNS Tumors*: Springer, Berlin, 2006, p540-545.