

## Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors in the Cerebellar Vermis: A Case Report

Hiroyuki HAYASHI<sup>1)</sup>, Mikiko AOKI<sup>2)</sup>, Masakazu OKAWA<sup>3)</sup>,  
Hitoshi TSUGU<sup>4)</sup>, Yuko NOMURA<sup>5)</sup>, Koichi TAKANO<sup>6)</sup>,  
Tooru INOUE<sup>3)</sup>, and Kazuki NABESHIMA<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Pathology, Fukuoka University Hospital*

<sup>2)</sup> *Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

<sup>3)</sup> *Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

<sup>4)</sup> *Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital*

<sup>5)</sup> *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

<sup>6)</sup> *Department of Radiology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

**Abstract:** An atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) is a rare pediatric brain tumor that clinicopathologically resembles medulloblastoma, but it is a more frequently occurring pediatric brain tumor. Making a differential diagnosis to distinguish between these tumors is sometimes difficult. We herein present a case of AT/RT occurring in the cerebellar vermis, which is the most common location for medulloblastomas. A nine-month-old boy presented with symptoms of repeated vomiting. Head computed tomography and brain magnetic resonance imaging scans showed a mass which was located in the cerebellar vermis which was associated with obstructive hydrocephalus and multiple disseminations. The initial clinical diagnosis was medulloblastoma, and a subtotal resection was thus performed. Histopathologically, the tumor was an admixture of basophilic or darkly stained portions and pale or lightly eosinophilic portions. The former consisted of small round cells with hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm, which thus resembled medulloblastoma. The latter comprised tumor cells with vesicular nuclei, distinct nucleoli and pale cytoplasm, which thus resembled a large cell medulloblastoma. Rhabdoid cells with eosinophilic cytoplasm were also focally found. Necrosis, calcification and numerous mitoses were also noted. Based on these histological findings, the differential diagnosis included medulloblastoma with large cell portions vs AT/RT. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratin AE1/AE3, glial fibrillary acid protein (GFAP) and epithelial membrane antigen (EMA), while they were negative for INI1, thus supporting a diagnosis of AT/RT. In the present case, the application of INI1 immunostaining was very helpful for distinguishing AT/RT from medulloblastoma.

**Key words :** AT/RT, Cerebellar vermis, Differential diagnosis, INI1

## 小脳虫部にみられた Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor の 1 例

林 博之<sup>1)</sup>, 青木光希子<sup>2)</sup>, 大川 将和<sup>3)</sup>,  
継 仁<sup>4)</sup>, 野村 優子<sup>5)</sup>, 高野 浩一<sup>6)</sup>,  
井上 亨<sup>3)</sup>, 鍋島 一樹<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院病理部    <sup>2)</sup> 福岡大学医学部病理学教室    <sup>3)</sup> 福岡大学医学部脳神経外科  
<sup>4)</sup> 福岡赤十字病院脳神経外科    <sup>5)</sup> 福岡大学医学部小児科    <sup>6)</sup> 福岡大学医学部放射線科

要旨：Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) は小児期の稀な脳腫瘍で、同じく小児脳腫瘍の代表である髄芽腫とは臨床病理学的に類似性がみられ、しばしば診断が困難である。われわれは、髄芽腫の好発部である小脳虫部に発生した AT/RT の 1 例を経験したので報告する。症例は 0 歳 9 ヶ月の男児で、繰り返す嘔吐がみられ受診した。頭部 CT および MRI では、小脳虫部の腫瘤、閉塞性水頭症および複数の播種を指摘された。髄芽腫の臨床診断にて、腫瘍全摘が行われた。腫瘍組織には、好塩基性で暗調な領域と淡く好酸性で明調な領域を認めた。前者は、クロマチンに富む小型核を有し、細胞質の乏しい髄芽腫類似の細胞からなり、後者は、核小体の明瞭な水泡状核と淡明な細胞質を有する細胞からなり、大細胞髄芽腫に類似していた。一部に好酸性の胞体を有するラプドイド細胞も見られ、凝固壊死巣や石灰化を伴い、多数の核分裂を認めた。大細胞部分を含む髄芽腫および AT/RT が鑑別として考えられたが、免疫染色で cytokeratin AE1/AE3, glial fibrillary acid protein (GFAP) および epithelial membrane antigen (EMA) が陽性で、INI1 陰性を示し、AT/RT を支持する所見であった。本症例で、INI1 免疫染色が髄芽腫との鑑別に有用であった。

キーワード：AT/RT, 小脳虫部, 鑑別診断, 髄芽腫, INI1

### はじめに

Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) は、1996 年に Rorke ら<sup>1)</sup> により提唱されたラプドイド細胞の出現を特徴とする悪性中枢神経性腫瘍で、極めて予後不良である。小児脳腫瘍の 1-2% を占め、3 歳以下の男児に好発する。発生部位は、テント上がテント下に比し、1.3 倍高くなっており、大脳半球、側脳室周辺、トルコ鞍上部、小脳半球、小脳橋角部、脳幹に好発する<sup>2)</sup>。本腫瘍は髄芽腫と鑑別を要するが、予後や治療の点で異なるので、確実に診断することが重要である<sup>2) 3)</sup>。本症例は、臨床的にはより髄芽腫の好発部である小脳虫部に生じた腫瘍で、病理組織学的にはラプドイド細胞が少数で目立たず、古典的髄芽腫様の所見と共に大細胞部分がみられたため、当初大細胞髄芽腫が疑われた。しかし免疫染色では INI1 陰性であり、最終的に小脳虫部発生 of AT/RT との診断に至った。鑑別診断のポイントを含めて報告する。

### 症 例

0 歳 9 ヶ月の男児で、生後 6 ヶ月まで成長発達に異常なかった。生後 7 ヶ月時より哺乳が緩慢となり、嘔吐も

生じてきたので、近医を受診したが風邪との診断であった。8 ヶ月頃より嘔吐が頻回となり、他院小児科を受診し、上気道炎の咳き込みに伴う嘔吐と言われたが、以後も改善はみられなかった。8 ヶ月の終わり頃より哺乳力低下と嘔吐が持続し、体重減少もみられ同院に入院となった。頭部 CT 検査で、小脳虫部の腫瘤と閉塞性水頭症が指摘された (図 1A)。MRI で左前頭葉前部辺縁および脊髄播種病変も確認された。入院 10 日目頃 (生後 9 ヶ月) より傾眠、徐脈傾向となり、頭部 CT 上水頭症の悪化がみられたため、緊急脳室ドレナージ術を施行された。内視鏡的腫瘍生検と右脳室-腹腔シャント術を施行され、化学療法を含む精査加療目的で福岡大学病院小児科へ転院となった。

入院時現症は、体温 37.7 度、心拍数 108/分、呼吸 30/分、血圧 128/70mmHg、体重 7.7kg (-1.3S.D.) で、気管内挿管の状態で来院された。自発開眼はあり、大泉門は陥凹し、瞳孔 3.0 mm 同大で、両上肢の動きは良好であったが、両下肢対麻痺と深部腱反射の低下がみられた。

画像所見では、入院時頭部単純 CT で、小脳虫部から第 4 脳室を占拠する灰白質と等吸収域の腫瘤を認めた。一部に小嚢胞様低吸収域と、石灰化様の高吸収域がみられた。小脳橋角部、中脳周囲および左シルビウス裂部に軽度高吸収域がみられ、播種が疑われた (図 1B)。MRI

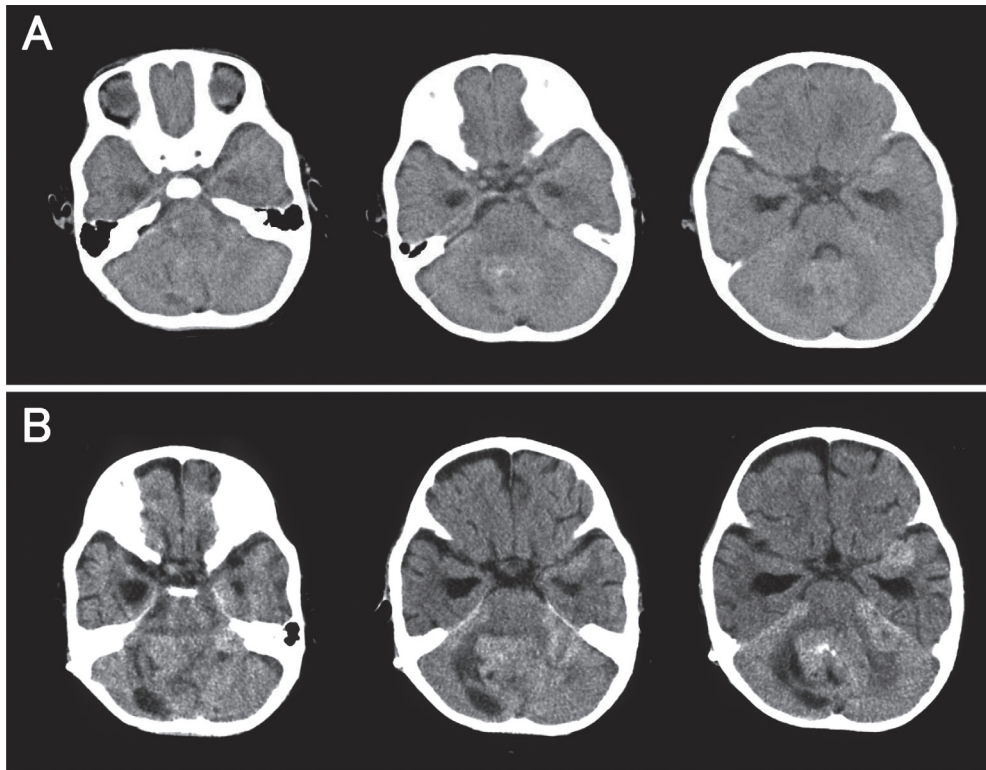


図1. 他院および当院入院時頭部単純CT. 他院CT (A) 小脳虫部および左前頭葉前部辺縁部に腫瘤を認めた. 当院入院時CT (B) 小脳虫部から第4脳室を占拠する灰白質と等吸収域の腫瘤を認めた. 一部に小嚢胞様低吸収域と, 石灰化様の高吸収域がみられた. 小脳橋角部, 中脳周囲および左シルビウス裂部に軽度高吸収域がみられ, 播種が疑われた.

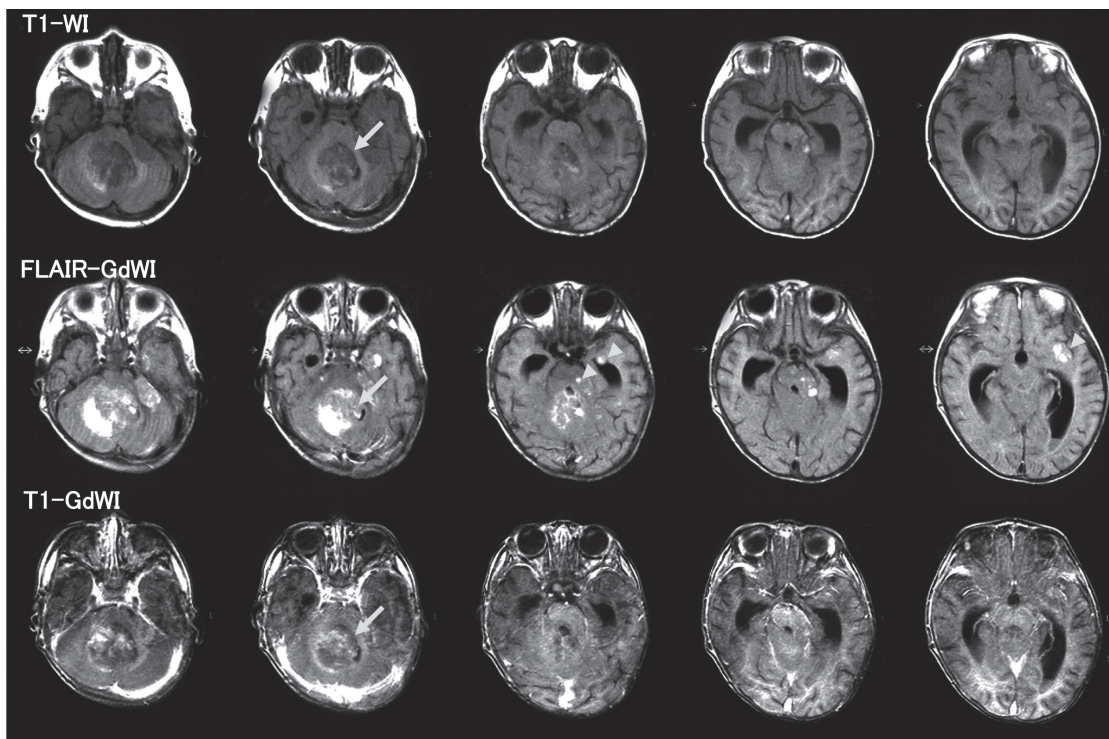


図2. 当院入院時頭部MRI. 一部明瞭な高信号域を伴う低信号腫瘍性病変を認めた(矢印). Gd-DTPA 造影後には不均一な増強効果がみられた. 播種を疑う部位は, T1強調画像で高信号, FLAIRで高信号域を示した(矢頭).

では T1 強調画像で、一部明瞭な高信号域を伴う低信号腫瘍性病変を認めた (図 2 矢印)。Gd-DTPA 造影後には不均一な増強効果がみられた。播種を疑う部位は、T1 強調画像で高信号、FLAIR で高信号域を示した (図 2 矢頭)。

術前診断は画像より髄芽腫を疑い、後頭下開頭腫瘍摘出術を施行した。手術所見で、腫瘍は小脳虫部を大部分置換し、小脳半球に浸潤していた。赤色から灰白色調を呈し、易出血性で柔らかかった (図 3)。周囲脳表、延髄表面および中脳水道入口部に播種を認めた (図 3 矢印)。

病理学的に、腫瘍組織は好塩基性で暗調な領域 (図 4A, 矢印) と、淡く好酸性で明調な領域 (図 4A, 矢頭) とからなっていた。前者は、クロマチンに富む小型核を有し、細胞質の乏しい細胞からなり、古典的髄芽腫に類似していた (図 4B)。後者は、核小体の明瞭な水泡状核と淡明な細胞質を有する pale cell からなり (図 4C)、核分裂像やアポトーシス像がみられた (矢印)。一部に好酸性の胞体を有するラブドイド細胞も伴っていた (図 4D)。広範な凝固壊死巣 (図 4E) や石灰化を伴い、多数の核分裂を認めた。脈絡膜叢への浸潤もみられた (図 4F)。免疫染色では、vimentin (図 5A), epithelial membrane antigen (EMA) (図 5B), cytokeratin AE1/AE3 (図 5C),  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) (図 5D), neuron specific enolase (NSE) (図 5E), synaptophysin (図 5F) が陽性、glial fibrillary acid protein (GFAP) (図 5G) がごく一部に陽性を示し、INI1 (図 5H), neuronal nuclei (Neu-N), および desmin は陰性であった。MIB-1 標識率は 89.6% であった (図 5I)。

手術後、ICE 療法 (ifosfamide, carboplatin, etoposide) を開始したが、出血性膀胱炎や脳室炎を併発したため化

学療法継続は困難となった。化学療法中も腫瘍の増大を認めたが、中止後に腫瘍の増大傾向は増し、術後 3 ヶ月で死亡となった。

## 考 察

AT/RT は、ラブドイド細胞の出現を特徴とする悪性度の高い中枢神経性腫瘍で、2/3 の症例に未分化な小脳神経上皮細胞からなる中枢神経系原始神経外胚葉性腫瘍 (central nervous system primitive neuroectodermal tumor: CNS PNET) や髄芽腫様の要素を認める、WHO グレード IV の腫瘍である<sup>1) 2)</sup>。上皮系、間葉系、神経細胞系、グリア系などの多彩な混在がみられ、hSNF5/INI1 遺伝子の不活性化を伴う<sup>3)</sup>。小児脳腫瘍の 1-2% を占め、3 歳以下の男児に好発する。発生部位は、テント上がテント下に比し、1.3 倍高くなっており、大脳半球、側脳室周辺、トルコ鞍上部、小脳半球、小脳橋角部、脳幹に好発する<sup>2)</sup>。本邦の 41 例の集計では、後頭蓋蓋 (特に小脳橋角部～虫部) (63%)、大脳半球～側脳室近傍 (22%)、脊髄 (12%)、松果体 (3%) であった<sup>4)</sup>。AT/RT の腫瘍の局在と画像所見は髄芽腫や PNET に類似している。つまり、頭部 MRI 所見では T1 強調画像で低～等信号域を示し、Gd-DTPA による造影後 MRI では不均一な増強効果を示す<sup>2) 5) 6)</sup>。これらは本腫瘍が嚢胞、壊死、出血を伴うことによる<sup>6)</sup>。テント下 AT/RT では髄芽腫と比較して、小脳実質深部に位置するよりも、小脳橋角部のようにはしばしばより extra-axial (脳実質外) 発生といわれる<sup>7)</sup>。その点で、虫部に発生した本症例は、画像上髄芽腫が疑われた。

病理組織学的特徴は、核小体の明瞭な偏在する核と好酸性の均質または線維性の細胞質を有するラブドイド細

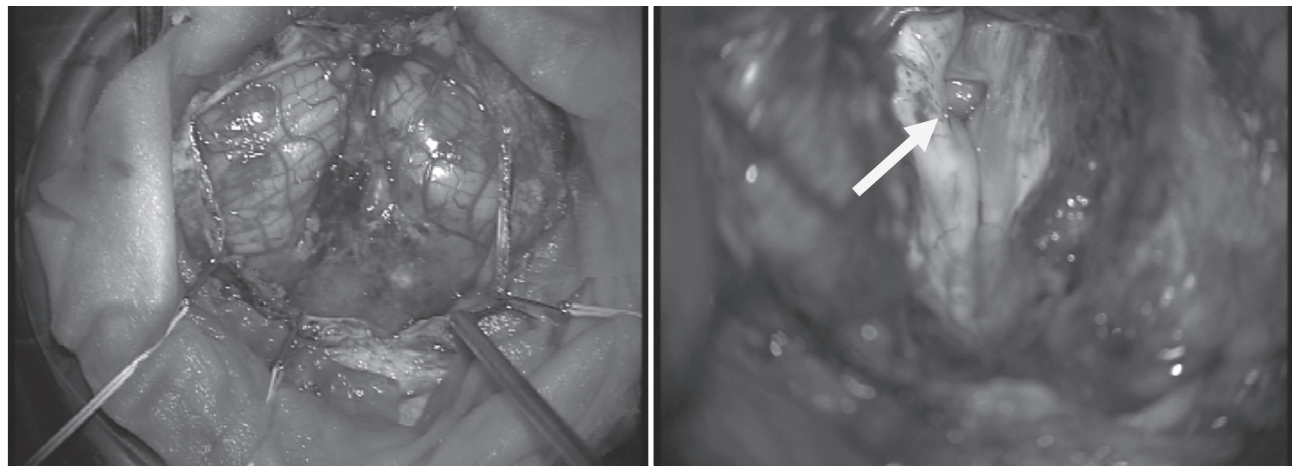


図 3. 手術所見。腫瘍は小脳虫部を大部分置換し、小脳半球に浸潤進展していた。赤色から灰白色調を呈し、易出血性で柔らかかった。周囲脳表、延髄表面および中脳水道入口部に播種を認めた (矢印)。

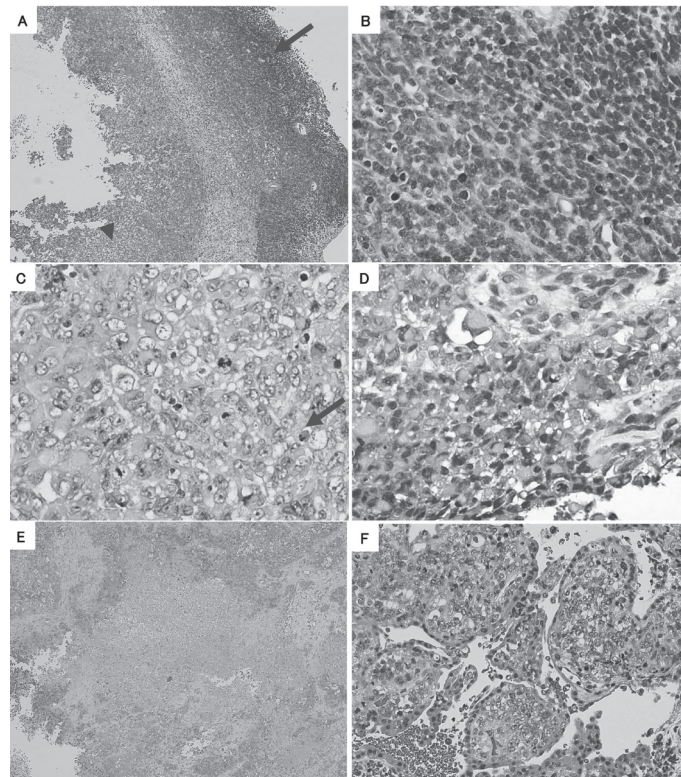


図4. 病理組織所見. 腫瘍組織は好塩基性で暗調な領域 (A, 矢印) と, 淡く好酸性で明調な領域 (A, 矢頭) とからなつた. 暗調な領域は, クロマチンに富む小型核を有し, 細胞質の乏しい細胞からなり, 古典的髄芽腫に類似していた (B). 明調な領域は, 核小体の明瞭な水泡状核と淡明な細胞質を有する pale cell からなり (C), 核分裂像やアポトーシス像がみられた (矢印). 一部に好酸性の胞体を有するラブドイド細胞も伴っていた (D). 広範な凝固壊死巣 (E) や脈絡膜叢への浸潤もみられた (F).

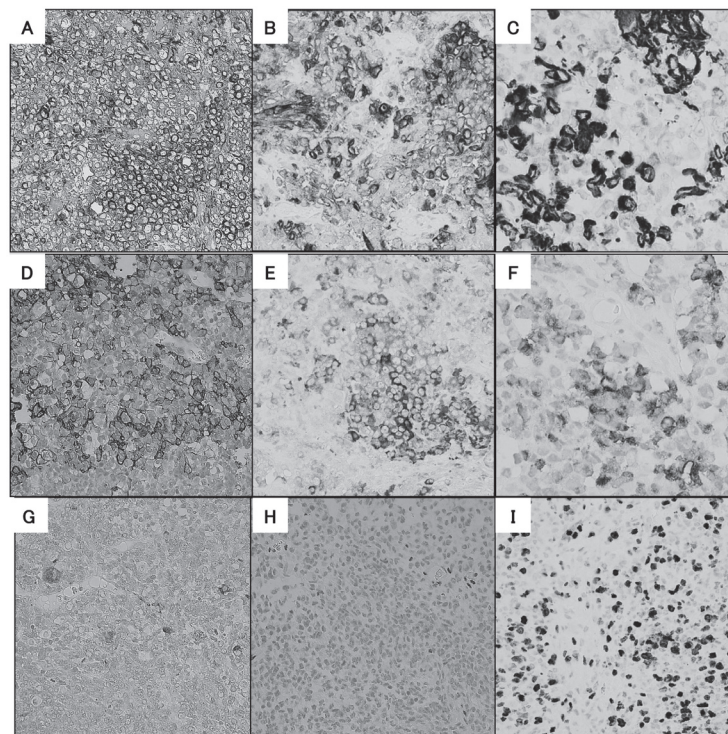


図5. 免疫染色所見. vimentin (A), epithelial membrane antigen (EMA) (B), cytokeratin AE1/AE3 (C),  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) (D), neuron specific enolase (NSE) (E), synaptophysin (F) が陽性, glial fibrillary acid protein (GFAP) (G) はごく一部に陽性を示し, INI1 (H) は陰性であった. MIB-1 標識率は 89.6% であった (I).

胞の出現である。しかし、封入体を有する細胞はむしろ少ないことも多い<sup>2)</sup>。とくに乳幼児においては、一部の AT/RT においてみられるクロマチンに富む小型細胞の領域は古典的髄芽腫と区別がつかず、さらに AT/RT においてみられる大きく淡明な細胞質を有する pale cell は、大細胞または退形成性髄芽腫と類似する。従って後頭蓋窩発生の場合においては、AT/RT の鑑別として古典的または大細胞／退形成性髄芽腫に着目すべきである<sup>7)</sup>。本症例も、臨床的にはより髄芽腫に特徴的な小脳虫部に生じた腫瘍であり、病理学的にはラブドイド細胞が少なく目立たず、古典的髄芽腫様の所見もみられることから当初は大細胞髄芽腫が考えられた。

免疫染色で AT/RT は、ほとんどの症例で vimentin, EMA が陽性となり、 $\alpha$ -SMA, GFAP, cytokeratin も種々に陽性を示す<sup>1) 8) 9)</sup>。大細胞髄芽腫は、synaptophysin, NSE, neurofilament と vimentin に陽性で、GFAP と EMA に陰性を示すことから、AT/RT と鑑別し得るとされる。MIB-1 標識率も AT/RT 症例では平均値  $\pm$  標準偏差が  $63.9 \pm 17.2$  と、PNET や髄芽腫の  $40.1 \pm 15.9$  より有意に高い<sup>9)</sup>。また AT/RT では、22q11.2 に位置する hSNF5/INI1 の欠失または変異が発生に関与しており<sup>10)</sup>、鑑別診断における fluorescence in situ hybridization (FISH)<sup>11)</sup> や、核 INI1 蛋白の免疫染色陰

性所見<sup>12) 13)</sup> の有用性が重要視されている。本症例は、免疫染色で cytokeratin AE1/AE3, GFAP および EMA が陽性を示し、INI1 陰性であったことより AT/RT を支持するものであった。本症例との鑑別にあがった髄芽腫において INI1 陰性の有無についての報告がみられる。289 例の小児悪性中枢神経性腫瘍のうち INI1 陰性 26 例は、17 例の AT/RT, 9 例のラブドイド細胞成分のない腫瘍 (古典的髄芽腫 6 例, PNET 2 例, AT/R vs Ewing 肉腫 1 例) で、また後者は治療反応性が低く、予後不良であった。また髄芽腫 158 例中 6 例に INI1 陰性がみられた<sup>13)</sup>。一方、髄芽腫 90 例の調査で、hSNF5/INI1 の欠失または変異はみられなかったとの報告もある<sup>14)</sup>。髄芽腫, AT/RT および本症例の鑑別診断と臨床病理学事項を表 1 に示す。

手術による完全切除が、全生存率に有意に影響するとされ、さらに長期生存例は初期治療に大量化学療法と放射線治療を応用したときに期待できると報告されている<sup>15)</sup>。少数例で、ICE 化学療法が有効であったとの報告もある<sup>16)</sup>。一方で 3 歳未満において化学療法中より腫瘍再燃がみられ、診断からの無増悪期間は中央値 4 ヶ月と報告されている<sup>16)</sup>。一方髄芽腫は、術後補助化学療法により 5 年生存率が 60–70% となっている<sup>2)</sup>。臨床および病理組織学的鑑別に苦慮することがある AT/RT

表 1 鑑別診断と臨床病理学的事项

	髄芽腫	AT/RT	本症例
好発年齢	15 歳以下 (7 歳ピーク)	3 歳以下 (乳児 10%)	7 ヶ月
好発部位	小脳虫部 80%	大脳半球 小脳橋角部	小脳虫部
HE 像	Homer Wright rosette	ラブドイド細胞 上皮系・間葉系分化	ラブドイド細胞少数 上皮系分化
免疫染色	壊死 $\pm$ アポトーシス +++	壊死 ++ アポトーシス ++	壊死 + アポトーシス ++
Synaptophysin	+	+	+
GFAP	-	+	+(一部)
Vimentin	+	+	+
EMA	-	+	+
SMA	-	+	+
AE1/AE3	-	+	+
INI1	+	-	-

GFAP: glial fibrillary acid protein, EMA: epithelial membrane antigen, SMA: smooth muscle actin

と髄芽腫において、本症例のように免疫染色は適切な診断のために有効であり、治療法の選択に必須と考えられる。

### 謝 辞

本症例は、2011年5月20日の第29回日本脳腫瘍病理学会で発表し、貴重な議論を頂いた。病理組織学的所見を御教示頂きました群馬大学医学部付属病院病理部平戸純子准教授に深謝致します。

### 文 献

- 1) Rorke LB, Packer R, Biegel J: Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 85: 56-65, 1996.
- 2) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition. International Agency for Research on Cancer Press Lyon, 2007.
- 3) Biegel JA, Fogelgren B, Zhou JY, James CD, Janss AJ, Allen JC, Zagzag D, Raffel C, Rorke LB: Mutations of the INI1 rhabdoid tumor suppressor gene in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Clin Cancer Res* 6: 2759-2763, 2000.
- 4) 岡 秀宏, 宇津木聡, 藤井清孝: Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor の集学的治療の現状と展望: 日本全国調査から. *北里医学* 39: 51-53, 2009.
- 5) 岡 秀宏, 藤井清孝: Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT). *日本臨床* 68 増刊号 10: 188-192, 2009.
- 6) Meyers SP, Khademian ZP, Biegel JA, Chuang SH, Korones DN, Zimmerman RA: Primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: MRI features and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 962-971, 2006.
- 7) Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System (AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4), American Registry of Pathology, 2007.
- 8) Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, Duffner PK, Kun LE, Perlman EJ: a Pediatric Oncology Group study: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol* 22: 1083-1092, 1998.
- 9) Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Ting LT, Chiang H: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 99: 482-488, 2000.
- 10) Biegel JA, Tan L, Zhang F, Wainwright L, Russo P, Rorke LB: Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 8: 3461-3467, 2002.
- 11) Bruch LA, Hill DA, Cai DX, Levy BK, Dehner LP, Perry A: A role for fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 22q dosage in distinguishing atypical teratoid/rhabdoid tumors from medulloblastoma/central primitive neuroectodermal tumors. *Hum Pathol* 2001 32:156-162, 2001.
- 12) Judkins AR, Mauger J, Ht A, Rorke LB, Biegel JA: Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28: 644-650, 2004.
- 13) Haberler C, Lagner U, Slavc I, Czech T, Ambros IM, Ambros PF, Budka H, Hainfellner JA: Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: Lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype. *Am J Surg Pathol* 30: 1462-14628, 2006.
- 14) Kraus JA, Oster C, Sörensen N, Berthold F, Schlegel U, Tonn JC, Wiestler OD, Pietsch T: Human medulloblastomas lack point mutations and homozygous deletions of the hSNF5/INI1 tumour suppressor gene. *Neuropathol Appl Neurobiol* 28: 136-141, 2002.
- 15) Squire SE, Chan MD, Marcus KJ: Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol* 81: 97-111, 2007.
- 16) Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, Broniscer A, Merchant TE, Krasin M, Dalton J, Hale G, Kun LE, Wallace D, Gilbertson RJ, Gajjar A: Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT) : improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 1491-1499, 2005.

(平成 23. 12. 13 受付, 平成 24. 3. 8 受理)

