症例

c-kit陽性の脱分化肉腫成分を伴った下大静脈原発平滑筋腫の1例

浜松医科大学第2外科, 同第2内科*, 同第2病理**, 同病理部***

神 藤 修 鈴木 昌 八 坂 口 孝 宣
川 村 欣 也* 福 本 和 彦 太 田 茂 安
稲 葉 圭 介 新 井 義 文** 三 浦 克 敏***
今 野 弘 之

A Case of Leiomyoma with c-kit-Positive Dedifferentiated Sarcomatous Component Arising from the Inferior Vena Cava

Osamu JINDOU, Shohachi SUZUKI, Takanori SAKAGUCHI,
Kinya KAWAMURA*, Kazuhiko FUKUMOTO, Shigeyasu OTA,
Keisuke INABA, Yoshihumi ARAI**, Katsutoshi MIURA***
and Hiroyuki KONNO

*Second Department of Surgery, Second Department of Internal Medicine**
*Second Department of Pathology** and Division of Clinical Pathology****
Hamamatsu University School of Medicine

症例は53歳, 女性。舌癌(T1N0M0)に対する放射線治療7年後の腹部CT検査で肝下部下大静脈を左側に圧排する腫瘍を認めた。舌癌の再発はなく, 下大静脈原発平滑筋肉腫の術前診断で開腹術を行った。下大静脈右壁から発生していた腫瘍を下大静脈壁の一部を含めて切除した。静脈壁欠損部は浅大腿静脈パッチを用いて再建した。術後合併症なく第15病日に退院した。病理組織検査では腫瘍の一部に肉腫成分を有する平滑筋腫と診断された。Desminなどの筋原性マーカーは筋腫成分に陽性であったが, 肉腫部分では陰性であった。消化管間質腫瘍のマーカーとして知られるc-kitが肉腫成分のみに陽性を示した。術後1年2ヵ月の現在, 再発なく社会復帰している。組織発生の面からも興味深い症例であり, 下大静脈原発平滑筋肉腫本邦報告43例の検討を加え症例報告する。

索引用語: 下大静脈平滑筋腫 (leiomyoma of the inferior vena cava), 下大静脈平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma of the inferior vena cava), c-kit

はじめに

下大静脈原発の平滑筋肉腫は比較的稀な疾患である。1983年以降の10年間に218例が国際登録されており¹⁾, 本邦でも1985年以降43例が報告されているにすぎない^{2)~16)}。

われわれは腫瘍の一部に脱分化した肉腫成分を有する下大静脈原発平滑筋腫を経験したので報告する。

症 例

症 例: 53歳, 女性。

既往歴: 46歳時, 舌癌(T1N0M0)に対しセシウム針にて69Gyの照射治療を受けている。

現病歴: 2003年8月, 舌癌放射線治療後経過観察の腹部CT検査で肝尾側の下大静脈右縁に沿って, 7cm大の後腹膜腫瘤を指摘された。2003年10月7日, 精査のため当院内科入院, 10月31日治療

目的で当科に転科となった。

現 症：貧血、黄疸なく、肝・脾・腎も触知せず。下腿浮腫もなかった。

血液検査所見：貧血や肝・腎機能障害を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 0.8ng/ml, CA19-9 11U/mlと正常であった。

腹部CT検査：肝下面から右腎腹側にかけて下大静脈を左側に圧排する7cm大の腫瘍を認めた(Fig. 1)。

腹部MR検査：T1強調画像で腫瘍内部は低信号であった(Fig. 2A)。T2強調画像では中間信号を示し、内部には周囲と比べてやや高信号の領域を認め、出血変性部分と考えられた(Fig. 2B)。腫

Fig.1 Abdominal computed tomography scan shows the 7cm-sized tumor (arrows) with IVC compression.

瘍は肝下面と右腎腹側に接しているが、辺縁平滑であり、肝や腎への直接浸潤の可能性は低いと考えられた。しかし、下大静脈右側と広範に接し、下大静脈が三日月状に変形し、境界が不明瞭であるため(Fig. 2A, B)、下大静脈への腫瘍浸潤、もしくは腫瘍が下大静脈原発である可能性が示唆された。

腹部血管造影：下大静脈造影では右腎静脈は尾側に圧排され、右腎静脈合流部直上とその頭側の2カ所に各々約1椎体にわたる狭窄所見を認めた(Fig. 3)。腫瘍による圧排のみならず、腫瘍が下大静脈内腔に突出している可能性も考えられた。動脈造影上は明らかな栄養血管は同定できなかった。

以上より、十二指腸の消化管間質腫瘍(gastro-intestinal stromal tumor: GIST)、神経原性腫瘍などの可能性もあったが、肝下部下大静脈壁原発の平滑筋肉腫を第一に考え、2003年11月5日手術を施行した。

手術所見：腫瘍は下大静脈右壁に固着し、剥離は困難であったため、下大静脈壁の一部を含めて切除した。下大静脈欠損部は右浅大腿静脈パッチを用いて再建した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は8×6×5cm, 155gで線維性被膜によって被包化されていた(Fig. 4A)。断面は黄白色の不規則な充実性結節を呈し

Fig. 2

(A) T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan shows the low intensity tumor (arrows). Infrahepatic inferior vena cava (IVC) is compressed by the tumor.

(B) T2-weighted coronal MRI scan shows the isointensity tumor (arrows) adjacent to the right side of IVC.

Fig. 3 Venacavogram reveals the downward shift of the right renal vein by the tumor (arrow head) and IVC stenosis at the two sites (arrows), i.e. cranial side of the confluence of the right renal vein and infrahepatic vena cava.

ており、内部には径1.5cm大までの壊死巣が散見された (Fig. 4B)。

病理組織所見：腫瘍は紡錘形細胞が束状に配列し、錯綜して増殖する平滑筋腫の像が主体であった (Fig. 5A, B)。中央の一部には細胞密度が高く、核が大型・多核化した細胞の増殖を認める肉腫成分が認められた (Fig. 5C)。

免疫組織化学所見：Table 1 に示すように、平滑筋腫成分はDesmin, smooth muscle myosin heavy chain (SMMS-1) などの筋原性マーカーが陽性であった (Fig. 6A)。一方、肉腫成分は筋原性マーカーが全て陰性で、GISTのマーカーとされるc-kitが肉腫様成分のみに陽性を示した (Fig. 6B)。細胞増殖マーカーであるMIB-1 (Ki67) の陽性率は筋腫成分では5%以下であったのに対し、肉腫成分では30%と高値であった (Table 1)。以上より本腫瘍は組織学的に腫瘍の一部にc-kit陽性の脱分化肉腫成分を有する下大静脈原発平滑筋腫と診断された。

術後経過：術後経過は良好で第15病日に退院した。術後1年2ヵ月の現在、再発なく社会復帰している。

Fig. 4

(A) Resected specimen shows the encapsulated and lobulated tumor (8×6×5cm) with concomitantly resected IVC wall (arrows).

(B) Tumor has a number of necrotic foci inside. A necrotic focus in the center corresponds to the dedifferentiated sarcomatous component. Other tumor components present whitish fibrous bundles forming whirls.

Fig. 5 Histopathological findings

(A) The tumor is mainly consisted of leiomyoma-like cells (left upper side). A dedifferentiated sarcomatous component is partly found in the center of tumor tissue (right lower side).

(B) A leiomyomatous component consists of bundles of spindle cells.

(C) A dedifferentiated component consists of markedly atypical cells with bizarre nuclei and high cellularity. (H&E staining, Original magnification: $\times 100$ in A, $\times 400$ in B and C)

Table 1 Immunohistochemistry

Antibody against	Leiomyoma component	Sarcomatous component
AE1/AE3	(-)	(-)
EMA	(-)	(-)
Vimentin	(+)	(+)
Desmin	(+)	(-)
smooth muscle myosin heavy chain (SMMS-1)	(+)	(-)
HHF35 (muscle actin)	(+)	(-)
c-kit	(-)	(+)
CD34	(-)	(-)
S-100 protein	(-)	(-)
MIB-1 labeling index	$\sim 5\%$	$\sim 30\%$

Fig. 6 Immunohistological findings
(A) Desmin staining is positive for leiomyomatous component at the left upper corner but negative for dedifferentiated component at the right lower corner.
(B) On the contrary c-kit staining is positive for dedifferentiated component at the right lower corner but negative for leiomyomatous component at the left upper corner.

Table 2 Review of literature on 43 patients with IVC leiomyosarcoma in Japan.

Tumor location	No. of patients		Chief complaint	Operation
U	1	9	Pain 4	• Unresectable 5
UM	6		Edema 4	• Segmental caval resection with graft replacement 2
UML	2		Dyspnea 2	• Caval wall resection with patch reconstruction 1
			Mass 1	• Not described 1
M	22	28	Pain 18	• Segmental caval resection without reconstruction 8
			Mass 4	• Segmental caval resection with graft replacement 7
			Asymptomatic 4	• Caval wall resection with patch reconstruction 5
ML	6		Edema 3	• Caval wall resection with direct suture 4
			Anorexia 1	• Unresectable 3
				• Not described 1
L	6	6	Pain 5	• Segmental caval resection with graft replacement 3
			Mass 2	• Segmental caval resection without reconstruction 2
				• Not described 1

U: upper segment of IVC, M: middle segment of IVC, L: lower segment of IVC

考 察

本症例は病理組織学的には下大静脈原発平滑筋腫と診断されたが、腫瘍の一部に悪性像がみられたことから臨床的には平滑筋肉腫として取り扱う必要があると考えられる。下大静脈原発平滑筋肉腫は比較的稀な腫瘍とされている¹⁾。1985年以降に本邦で詳細な報告がなされた下大静脈原発平滑

筋肉腫43例の解析では^{2)~16)}、診断時の平均年齢は57歳(15~76歳)で、38例が女性であった。発生部位をU領域(右房から肝静脈分岐部)、M領域(肝静脈分岐部から腎静脈分岐部)、L領域(腎静脈分岐部以下)の3領域に分類した場合、M領域からの発生が22例と最も多い。発生部位により症状は異なるが、腹痛、腹部腫瘍、下大静脈圧迫のため下腿浮腫などを契機に発見される¹⁾(Table 2)。

しかし、画像診断の進歩に伴い、本症例のように無症状で経過し、偶然診断される例が増加している^{12)~14)}。

下大静脈原発平滑筋肉腫の治療は発生母地である下大静脈壁を含めた切除術を行うのが原則である。L領域発生例では重要臓器に浸潤することがないため、切除は比較的容易である²³⁾。腫瘍がM領域にかかる場合(M, ML領域)には肝臓、腎臓、十二指腸などの重要臓器と隣接するため、28例中22例で他臓器合併切除を要した。U領域に及ぶ症例では切除不能例が多く、体外循環が積極的に導入された1994年以降でも3例の切除報告があるにすぎない¹⁵⁾¹⁶⁾。本疾患の予後に関しては、姑息手術で終了した場合には平均生存期間は19ヵ月と不良であるが、根治切除施行例では全体で49.4%、M領域発生例では56.7%、L領域発生例では37.8%の5年生存率が得られている¹⁾。

腫瘍切除後の下大静脈再建の必要性を考える上で、下大静脈造影による腫瘍の浸潤範囲や側副血行路の発達を十分検討しておく必要がある。下大静脈再建を行った22例中12例に人工血管置換術が施行されている。側副血行路が発達していた残りの10例では下大静脈切除断端を縫合閉鎖するのみで術後良好に経過した。下大静脈壁部分切除の際は、予想される狭窄の程度に応じ、パッチ再建もしくは直接縫合閉鎖を選択する(Table 2)。本症例では、下大静脈壁切除部を縫合閉鎖した場合、強度の狭窄が予想されたため、右浅大腿静脈を用いてパッチ再建した。術後下腿浮腫などの合併症は認めず、術後1年2ヵ月の現在、腫瘍再発なく下大静脈再建部は開存している。

従来、消化管筋層から発生する腫瘍のほとんどは平滑筋腫瘍と考えられていたが、免疫組織化学や電子顕微鏡の発達によりこれらの腫瘍の多くが平滑筋への分化を示さないことが明らかになった。この結果、MazurらによってGISTの概念が提唱されるようになった¹⁷⁾。現在ではGISTは消化管由来の未分化間葉系細胞が腫瘍化したもの、もしくは未分化な幹細胞より発生し、Cajalの介在細胞(Interstitial cells of Cajal: ICC)へ分化した細胞が形成する腫瘍と考えられている¹⁸⁾。ICCが大網や腹膜などにも存在することが報告されてお

り、消化管壁外GISTの概念も認められつつある¹⁹⁾。

本症例の肉腫様成分にGISTのマーカーとされるc-kit陽性部分が生じた理由は不明ではあるが、下大静脈筋層にc-kit陽性のICCが迷入した可能性、平滑筋腫が脱分化する過程でICC様の形質を発現し、c-kit陽性となった可能性が考えられる。現在までに本症例以外には下大静脈平滑筋腫瘍におけるc-kit発現を調べた報告はない。c-kit陽性で特徴づけられるGISTは、再発例に対する分子標的治療としてメシル酸イマチニブの有効性が注目されている²⁰⁾。一方、下大静脈平滑筋肉腫の進行・再発例に対する有効な化学療法や放射線治療の報告はなく、本症例での免疫染色の結果はメシル酸イマチニブが再発時の治療法として期待できる可能性を示唆するものである。今後、本疾患においてもその組織発生の面から、また分子標的治療の可能性を探る意味からもc-kit免疫染色の検討が必要であると考えられる。

結 語

下大静脈原発の平滑筋腫にc-kit陽性の肉腫成分を伴う症例を経験した。本疾患の発生や再発時の治療の方向性を示唆する興味ある症例と考えられる。

参考文献

- 1) Andrea M, Antonino C, Paolo S, et al: International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Research* 16: 3201-3206, 1996
- 2) 谷村信宏, 上谷幸代, 神田裕史他: 下大静脈原発平滑筋肉腫に対する外科治療 自験例と本邦報告50例の検討. *日血管外会誌* 9: 561-568, 2000
- 3) Ochi K, Seki N, Okamoto M, et al: Leiomyosarcoma of inferior vena cava. *Urol* 30: 501-503, 1987
- 4) 土屋 誉, 佐藤 俊, 生澤史江他: 下大静脈原発平滑筋肉腫の1切除例. *日消外会誌* 33: 1826-1830, 2000
- 5) 富永春海, 中村洪一, 大森敏弘他: 下大静脈平滑

- 筋肉腫の1例. 日臨外会誌61: 74-77, 2000
- 6) 大西裕幸, 樗木 等, 古川浩二郎他: 下大静脈平滑筋肉腫再発に対する1手術治験例. 日血管外会誌8: 523-528, 1999
- 7) 小山照幸, 阿部裕之, 北中陽介他: 下大静脈, 左腎静脈内平滑筋肉腫の1手術例. 静脈学11: 259-264, 2000
- 8) 松田浩明, 八木孝仁, 藤本善三他: 肝部下大静脈原発平滑筋肉腫に対する下大静脈合併切除・人工血管置換術を伴う拡大右葉切除. 手術58: 1493-1497, 2004
- 9) Hirohashi K, Shuto T, Kubo S, et al: Asymptomatic Thrombosis as a Late Complication of a Retrohepatic Vena Caval Graft Performed for Primary Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava: Report of a Case. Surg Today 32: 1012-1015, 2002
- 10) 白井正信, 村林紘二, 赤坂義和他: 下大静脈原発平滑筋肉腫の1例. 日臨外会誌62: 1856-1861, 2001
- 11) 村山順一, 吉戒 勝, 蒲原啓司他: 下大静脈原発平滑筋肉腫の1手術例. 日心臓血管外会誌32: 108-111, 2003
- 12) 宇野雄祐, 平野 誠, 村上 望他: 下大静脈原発平滑筋肉腫の1例. 日臨外会誌60: 3126-3130, 1999
- 13) Yamaguchi R, Yamaguchi A, Isogai M, et al: Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava. Resection and reconstruction of the renal vein using the gonadal vein. Surg Today 28: 359-361, 1998
- 14) Nikaido T, Endo Y, Nimura S, et al: Dumbbell-shaped leiomyosarcoma of the inferior vena cava with foci of rhabdoid changes and osteoclast-type giant cells. Pathol Int 54: 256-260, 2004
- 15) Tsukada K, Nishimura A, Hatakeyama K, et al: Successful treatment of recurrent leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava. Acta Med Biol 44: 227-229, 1996
- 16) Kasano Y, Tanimura H, Kumada K, et al: Resectable leiomyosarcoma of inferior vena cava extended into the right atrium with the use of cardiopulmonary bypass and graft replacement. Surgery 117: 473-475, 1995
- 17) Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 7: 507-519, 1983
- 18) Miettinen M, Blay JY, Sobin LH: Mesenchymal tumors of the stomach. Pathology and Genetics of tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2000, p62-65
- 19) Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, et al: Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. Pathol Int 51: 524-531, 2001
- 20) Dagher R, Cohen M, Williams G, et al: Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 8: 3034-3038, 2002