症例報告

極めてまれな大腸原発悪性筋線維芽細胞性腫瘍の1例

聖路加国際病院消化器センター外科, 同 病理診断科*

濱中 洋平 鈴木 高祐* 西尾 剛毅 小野寺 久

症例は59歳の男性で、既往に直腸癌、バーチェット病、ホジキンリンパ腫、上行結腸癌がある。胃癌に対して胃切除術を施行した際に、横行結腸に3cm大の腫瘍性病変を認めたため合併切除を行った。病理組織学的検査結果は筋線維芽細胞性腫瘍であった。術後7か月目より右季肋部痛が出現し、腹部CTにて肝臓に多発低吸収域が認められた。肝生検の結果、筋線維芽細胞性腫瘍の肝転移と考えられた。肝転移巣の進行抑制を目的に、Mitomycin C と Degradable starch microspheres を用いた肝動注療法を週1回7コース施行したが、術後14か月目に肝不全にて死亡した。

はじめに

消化管間葉系腫瘍のほとんどは、gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) もしくは筋原性腫瘍、神経原性腫瘍のいずれかに分類されるが¹⁾、まれにそのいずれにも分類されず診断に困難を伴う腫瘍がある。また、GIST 以外の間葉系腫瘍の再発・転移症例に対する治療は確立していないため、その治療には難渋する。今回、我々は20年間に五つの悪性腫瘍に罹患し、最後に大腸原発悪性筋線維芽細胞性腫瘍の多発肝転移に対して、肝腫瘍内貯留液の肝外へのドレナージおよび肝動注化学療法を試みたが肝不全にて死亡した1例を経験した。消化管原発の間葉系腫瘍で悪性の筋線維芽細胞性腫瘍に分類した本邦報告例はないため、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：59歳、男性

主訴：右季肋部痛

既往歴：38歳、直腸癌(腺腫内管状腺癌、Stage I)に対して経肛門の切除術。42歳、バーチェット病。43歳、ホジキンリンパ腫 (Stage IV) に対して化学療法にて寛解。54歳、上行結腸癌(高分化管状腺癌、Stage I) に対して結腸右半切除術。

58歳、胃癌(中分化型管状腺癌、Stage IA) に対して幽門側胃切除術。

家族歴：父、結核。兄、急性心筋梗塞。姉、慢性関節リウマチ。

現病歴：58歳時に胃癌に対して幽門側胃切除術を施行した際に、54歳時の結腸右半切除後の吻合部から3cm 肛門側の横行結腸壁に3cm大の腫瘍性病変を認め、吻合部を含めた部分切除を行った (Fig. 1)。腫瘍は筋層からの管外発育型で、粘膜側への進展は認めず、術前の下部消化管内視鏡検査では発見されなかった。術前の腹部CTを術後に見直すと、横行結腸壁に当該病変と考えられる腫瘍性病変がみられた (Fig. 2a)。腫瘍は病理組織学的には、高度な核異型と細胞分裂像を呈する紡錘形腫瘍細胞の束状もしくは渦状の増殖がみられ (Fig. 3)、免疫組織化学染色検査ではKIT(-)、CD34(-)、Desmin(-)、S-100(-)であった (Fig. 4)。また、Vimentin(+), Muscle specific actin(+), α -SMA(+)であったものの Caldesmon(-) で (Fig. 5)、筋線維芽細胞への分化を示す紡錘形腫瘍細胞と考えられた。術後経過良好にて退院したが、外来フォローアップ中の術後7か月目に右季肋部痛が出現し、術後初めての腹部CTで肝臓に最大径7cmの多発低吸収域を認めた (Fig. 6a)。術前のCTでは肝臓に病変は認められず (Fig. 2b)、既往の悪性腫瘍の肝転移や、新

<2009年6月18日受理>別刷請求先：濱中 洋平
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学

Fig. 1 a: The resected specimen showed the tumor located on the side of serosa (arrows) and the anastomosis on the previous right hemicolectomy (dotted line). b: The tumor had grown toward the opposite side of mucosa (arrows).

たな肝細胞癌の出現が考えられたが、病理組織学的に悪性度の高い横行結腸腫瘍の肝転移が最も考えられた。その場合、治療は化学療法が主体であるが効果は不確かであることを本人に伝えたところ、その診断と治療についてセカンドオピニオンを求め複数施設を受診された。その間にも、最大径7cmであった主病巣は1か月後に13cm、2か月後には19cmと急速な増大を認めた (**Fig. 6b, c**)。それに伴って右季肋部痛が増強し、最終的に当科での治療を希望されたため入院となった。

入院時身体所見：身長170cm、体重54kg、血圧108/60mmHg、脈拍92回/分、呼吸数16回/分、体温37.2℃、右季肋部に8×10cmの硬結を触知。右季肋部痛と、放散痛と考えられる右肩痛を認めた。

血液生化学検査：低蛋白血症およびALP、LDH、AST、 γ -GTPの上昇を認めた (**Table 1**)。

腹部CT：肝臓に多発性の低吸収域を認め、主病巣は嚢胞状で最大径19cmであった。

入院後経過：肝臓は転移巣が中心部から壊死

Fig. 2 Preoperative abdominal CT. a: The tumor could be found at the wall of the transverse colon by the review of the CT (arrows). b: Any lesions were not found in the liver before the operation.

し、滲出液が貯留していると考えられた。その内圧を下げることで肝被膜への刺激をいくらか軽減できると考え、右側腹部から経皮的肝針生検を行うと同時に主嚢胞性病変へドレナージチューブを留置した。留置後1日で1,740mlの淡血性の漿液性貯留液が排出され、疼痛は著明に軽減した。1週間後の腹部CTでは、嚢胞性病変の縮小とともに肝表面の緊張の軽減が示唆された (**Fig. 6d**)。その後も約300ml/日の排液を認め、減少傾向はみられなかった。

肝針生検の病理組織像は、以前の横行結腸腫瘍のものと酷似しており、横行結腸腫瘍の肝転移と考えられた。肝転移巣の進行抑制効果を期待して肝動注化学療法を開始した。MitomycinC 4mgおよびDegradable starch microspheres (スフレックス®; 以下, DSM) 300mgの混和物を右鼠径部に留置した肝動注リザーバーから固有肝動脈へ週1回の投与を行った。

Fig. 3 The tumor was composed of spindle shaped cells with high grade nuclear atypia and mitotic counts (a : H.E. $\times 200$, b : H.E. $\times 400$).

低蛋白血症が原因と考えられる胸水と腹水，下腿浮腫が出現したため，適宜アルブミン製剤を投与することで，症状の改善がみられた。

肝ドレーナージチューブおよび肝動注リザーバーを留置したまま退院し，2コース目からは外来で肝動注化学療法を行った。その後の腹部CTによるフォローアップにて，肝臓全体の増大は軽度であったが，肝臓の嚢胞性病変が充実性成分へ置き換わっていく所見がみられた。計7コース施行した時点で全身状態の悪化のため再入院となり，肝不全から播種性血管内凝固症候群を合併し，術後14か月で死亡した。

剖検所見は，肝臓は $25 \times 23 \times 15\text{cm}$ ， $5,870\text{g}$ と著明な増大がみられ，嚢胞性病変であったところは充実性病変に置き替わっていた (Fig. 7)。腸間膜と腹壁，右腎に転移を認めた。

考 察

消化管間葉系腫瘍は食道から直腸まで消化管全般にみられる腫瘍で，多くは紡錘形あるいは類上

Fig. 4 The tumor was negative for KIT, CD34, Desmin and S-100 by immunohistochemical examinations (a : KIT $\times 200$, b : CD34 $\times 200$, c : Desmin $\times 200$, d : S-100 $\times 200$).

Fig. 5 Immunohistochemical staining of the tumor showed positive for Vimentin, Muscle Specific Actin and α -SMA, and negative for caldesmon (a : Vimentin $\times 200$, b : Muscle Specific Actin $\times 200$, c : α -SMA $\times 200$, d : Caldesmon $\times 200$).

皮形の腫瘍細胞からなる。その分類についてはさまざまな変遷を経てきたが²⁾，近年の免疫組織化学的手法の進歩と GIST における KIT 発現が見出されたことにより，現在はほとんどの消化管間葉系腫瘍の分類が可能となった。

消化管間葉系腫瘍の多くは三つに大別され，発生頻度が最も高いのは GIST で，免疫染色検査の KIT もしくは CD34 が陽性となる。かつて，平滑筋腫や平滑筋肉腫，平滑筋芽腫と診断されていたものの一部が現在の GIST であったと考えられている。平滑筋腫や平滑筋肉腫などの筋原性腫瘍は，

Fig. 6 a : Abdominal CT showed the cystic lesions in the bilateral lobes of the liver. The main lesion was 7cm in diameter. b, c : The main lesion had increased to 13cm and 19cm in diameter after 1 month and 2 months respectively. d : The volume of the main cystic lesion was reduced by the percutaneous drainage into the liver.

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,900 / μ l	ALP	727 IU/L
Hb	12.5 g/dl	LDH	269 IU/L
Plt	205×10^3 / μ l	AST	40 IU/L
TP	5.9 g/dl	ALT	20 IU/L
Alb	2.9 g/dl	γ -GTP	375 IU/L
BUN	17.7 mg/dl	CEA	2.3 ng/ml
Cre	0.57 mg/dl	CA19-9	6.1 U/ml
T-Bil	0.9 mg/dl	AFP	4.0 ng/ml

免疫染色検査の Desmin を発現することを特徴とし、神経鞘腫や神経線維腫などの神経原性腫瘍は、免疫染色検査の S-100 発現により診断が可能である。このように、かつて鑑別が困難であった消化管間葉系腫瘍は、KIT, CD34, Desmin, S-100 を用いることにより、そのほとんどが上記の三つのいずれかに診断される。その他の消化管間葉系腫瘍として、炎症性線維性ポリープや炎症性線維芽細胞性腫瘍、孤立性線維性腫瘍、デスモイド型線維腺腫症なども鑑別に注意を要する腫瘍である¹⁾。

本症例は、KIT, CD34, Desmin, S-100 のすべてが陰性で、Vimentin と Muscle specific actin は陽性であった。また、平滑筋分化マーカーである α -SMA は陽性であったが Caldesmon は陰性で、筋線維芽細胞への分化を示す紡錘形腫瘍細胞

Fig. 7 a : The extirpated liver by autopsy revealed 25 × 23 × 15cm in size and 5,870g in weight. The liver was almost occupied by the solid tumor. b : Histopathological characteristics of the tumor of the extirpated liver resembled that of the previous colon tumor.

と考えられた。筋線維芽細胞は、超微形態学的に線維芽細胞と平滑筋細胞の中間的形態を示す細胞で³⁾、消化管に発生する腫瘍として、炎症性筋線維芽細胞腫瘍が鑑別に挙げられる。本症例は炎症細胞浸潤に乏しく、核分裂像は 30/10HPF と極めて高度であり、後に多発転移を引き起こしたことからも炎症性筋線維芽細胞腫瘍としては典型的ではないと考えられた。軟部腫瘍の WHO 分類⁴⁾に準じると、“線維芽細胞/筋線維芽細胞性腫瘍”の“悪性”のカテゴリーに入る腫瘍と考えられた。WHO 分類では、このカテゴリーに含まれる腫瘍として四つの腫瘍を挙げているが、本症例の組織像に適合するものはなかった。消化管に発生するこのような腫瘍は非常にまれであり、遭遇したとしても施設により病理組織学的診断名はさまざまであると考えられる。医学中央雑誌で、「筋線維(芽)(細胞)(性)腫瘍」「筋線維(芽)(細胞)(性)肉腫」の各 8

通りの語と「myofibroblastic tumor」「myofibroblastic sarcoma」をキーワードとして検索した結果から「炎症性」「Inflammatory」を含むものを除くと、1983年1月から2007年6月までに51の報告が検索された。そのうち、消化管原発の報告は、胃の angiolipomyofibroblastic tumor と plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor の2例で本症例の病理組織像とは異なるものであった。

消化管間葉系腫瘍の治療法として、GISTのみがイマチニブを用いた分子標的治療の有効性が示されているが、その他の腫瘍に対する外科的切除以外の確立したものは存在しない。米国の National Comprehensive Cancer Network のガイドライン“Soft tissue sarcoma V.2.2007”⁵⁾を参考に、本症例のような切除不可能な肝転移に対する治療を考えると、全身化学療法もしくは肝動脈塞栓術、肝動注化学療法が実現可能な選択肢である。全身化学療法としては、Doxorubicin と Ifosfamide が代表的な薬剤で、これらの単剤もしくは併用投与、Doxorubicin と Dacarbazine の併用投与、もしくは以上の3剤併用投与などが挙げられ、奏効率は消化管平滑筋肉腫において7~27%と報告されている⁶⁾⁷⁾。

本症例は、肝転移巣の急速な増大からもその悪性度の高さがうかがえた。肝腫大による右上腹部痛と、放散痛と考えられる右肩痛が強く、栄養状態は不良であった。肝切除による根治的治療は不可能であり、化学療法により全身状態のさらなる悪化を引き起こすことが危ぐされた。しかし、本人の治療に対する希望は強く、可能な限り良好な quality of life を保つことに主眼をおいた。

DSM はアミラーゼ溶液中の半減期が20~35分の微小デンプン粒子で、肝腫瘍に対して抗癌剤とともに肝動脈内に投与することにより、抗癌剤を標的臓器の血管内に一過性にとどめ抗腫瘍効果を増強し、同時に血管塞栓効果ももたらすと考えられている。抗癌剤として、MitomycinC の抗腫瘍効果がDSM 併用により増強するとされている。本邦でも消化管悪性腫瘍の肝転移に対する治療効果の報告がみられるが^{8)~10)}、近年は進行肝細胞癌に対する有効性が報告されている^{11)~13)}。

本症例における肝動注化学療法の効果はほぼ無効であったが、肝腫瘍内貯留液の肝外へのドレナージは苦痛軽減に効果があった。肝臓の嚢胞性病変が充実性成分へ置き換わったのは、ドレナージによる減圧効果により腫瘍の増殖が嚢胞部へ向かったためと考えられた。

このような、悪性度の高い腫瘍に遭遇した場合、再発や転移が生じた際の病巣の進行は急速であるため、その組織学的悪性度を十分に考慮に入れて術後のサーベイランスを計画することが重要である。西田¹⁴⁾は消化管間葉系腫瘍の悪性度診断はGIST のリスク分類に準じるのが現実的とし、本症例では、その分裂像の多さにより高リスク群に相当する。肝転移巣の完全切除によって有意な生存期間の延長を認めたとの報告もみられ¹⁵⁾、再発や転移の早期発見により、根治切除を行える可能性が高くなると思われる。

本症例では、胃切除術前のCTで横行結腸壁の腫瘤を見過したことは反省点であり、組織学的悪性度を考慮に入れて術後3か月に1度程度の画像モニタリングが必要であったと考えられる。

また、本症例は20年の間に直腸癌、結腸癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性筋線維芽細胞性腫瘍の五つの悪性腫瘍に罹患した点でも特筆すべき症例であり、何らかの遺伝子異常を背景にこれらが引き起こされた可能性も否定できないと思われる。

なお、本論文の要旨は第42回日本肝癌研究会(2006年7月、東京)にて発表した。

文 献

- 1) GIST 研究会：GIST の診断と治療。実践マニュアル。エルゼビア・ジャパン、東京、2006、p68—87
- 2) 西田俊朗、廣田誠一：GIST Educational Book。メデイカルレビュー社、大阪、2003、p8—13
- 3) 橋本 洋：筋線維芽細胞の病理：概説。病理と臨 21：352—355、2003
- 4) Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F et al：World Health Organization classification of tumours. Pathology & Genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, 2002
- 5) National Comprehensive Cancer Network：NCCN clinical practice guidelines in oncology. Soft tissue sarcoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf. 2007-07-11

- 6) Zalupski M, Metch B, Balcerzak S et al : Phage III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas : a southwest oncology group study. *J Natl Cancer Inst* **83** : 926—932, 1991
- 7) Elias A, Ryan L, Sulkes A et al : Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* **7** : 1208—1216, 1989
- 8) 山崎一也, 岡本友好, 三浦英一朗ほか : 小腸原発 GIST の肝転移に対する degradable starch microspheres 療法の著効例. *多摩消シンボ誌* **18** : 41—44, 2004
- 9) 田口鐵男, 近藤元治, 谷川久一ほか : 転移性肝臓に対する MitomycinC 動注療法と PJ-203 (Degradable Starch Microspheres) 併用 MitomycinC 動注療法との比較臨床試験. *癌と化療* **20** : 2027—2035, 1993
- 10) 落合高德, 丸山道生, 江瀬正和ほか : 5-FU 肝動注療法無効大腸癌肝転移に対しての Degradable starch microspheres (DSM) + MitomycinC (MMC) の効果. *癌と化療* **29** : 2080—2083, 2002
- 11) 浅原新吾, 猪狩功遺, 亀井 明ほか : 高度進行肝細胞癌に対する DSM 併用肝動注化学療法 (DSM-TACE) の検討. *Radiol Fronti* **8** : 136—140, 2005
- 12) Furuse J, Ishii H, Satake M et al : Pilot study of transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* **26** : 159—164, 2003
- 13) Kirchhoff TD, Rudolph KL, Layer G et al : Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma, arandomised trial. *Eur J Surg Oncol* **32** : 201—207, 2006
- 14) 西田俊朗 : 消化管間葉系腫瘍の臨床診断と悪性度診断. *外科治療* **90** : 847—854, 2004
- 15) Chen H, Pruitt A, Nicol TL et al : Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* **2** : 151—155, 1998

A Rare Case of Primary Colonic Malignant Myofibroblastic Tumor

Yohei Hamanaka, Koyu Suzuki*, Takeki Nishio and Hisashi Onodera

Department of Surgery and Department of Pathology*, St. Luke's International Hospital

A 59-year-old man with a history of rectal cancer, Behçet's disease, Hodgkin lymphoma and ascending-colon cancer, and suffering from gastric cancer was found during distal gastrectomy to have a 3cm lesion in the transverse colon. We partially resected the transverse colon, for which pathological findings indicated a myofibroblastic tumor. Seven months after his latest surgery, he suffered right subcostal pain, and computed tomography showed multiple low-density areas in the liver. Pathological findings from the liver biopsy indicated myofibroblastic tumor, the same as for the transverse-colon tumor. After hepatic artery chemotherapy with mitomycin C and degradable starch microspheres in seven courses, he died of hepatic failure.

Key words : myofibroblastic tumor, gastrointestinal mesenchymal tumor, multiple malignancy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **43** : 101—106, 2010]

Reprint requests : Yohei Hamanaka Department of Surgical Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine

1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 JAPAN

Accepted : June 18, 2009