症例報告

4 回の摘出術で長期生存している後腹膜悪性腫瘍の 1 例

基 俊介¹⁾ 門野 潤¹⁾ 田畑 峯雄²⁾ 石崎 直樹²⁾
 清水 健³⁾ 井本 浩¹⁾

¹⁾ 鹿児島大学大学院心臓血管・消化器外科学

²⁾ 鹿児島市医師会病院外科

³⁾ 鹿児島市医師会病院病理部

症例は 44 歳の女性で右上腹部痛を主訴に入院となった。CT で肝下面、胆嚢左側に腫瘍内出血を伴う 13 cm 大の腫瘍を指摘された。十二指腸の消化管間質腫瘍を疑い、腫瘍摘出術、胆嚢摘出術、肝部分切除術、胃・十二指腸部分切除術を施行した。病理組織学的検査では後腹膜原発の悪性線維性組織球腫と脂肪肉腫を伴う骨外性骨肉腫の診断であった。骨肉腫に対する補助化学療法を施行したが、術後 1 年目に胃前庭部に再発し、幽門側胃切除術、肝部分切除術を施行した。さらに、1 年 7 か月後に臍頭部上縁に再発し、腫瘍摘出術を施行した。さらに、1 年 3 か月後に肝 S4 に再発し、肝左葉切除術を施行した。初回手術後 7 年で再発は認めていない。2 回目までは骨外性骨肉腫を主体とする悪性腫瘍の再発であったが、3、4 回目は低分化肉腫であった。現在、初回手術から 7 年経過するが再発なく経過している。

キーワード：後腹膜腫瘍、軟部腫瘍、治療

はじめに

後腹膜腫瘍は全腫瘍患者の 0.2% とまれな疾患であるが、悪性の頻度は高く約 80% と報告されている¹⁾。摘出術が標準治療ではあるが、再発も多く、治療に難渋することが多い。

今回、我々は 4 回の摘出術で長期生存を得られた、骨外性骨肉腫が主体を占める後腹膜悪性腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：44 歳、女性

主訴：右上腹部痛、発熱

既往歴：特記事項なし。

現病歴：右上腹部痛、発熱のために近医受診し、腹部 CT で肝下面・胆嚢左側に 13 cm 大の腫瘍を指摘され、精査加療目的で当院に紹介となった。

入院時現症：右季肋部に圧痛を伴う約 10 cm 大の腫瘍を触知した。反跳痛、筋性防御はなかった。

血液検査所見：WBC 12,000/μl, CRP 5.9 mg/dl と炎症反応を認めたが、そのほかに特記すべき所見なし。

入院時腹部 CT 所見：単純 CT で、肝下面・胆嚢左側に 13 cm 大の腫瘍があり、腫瘍内部の一部には出血を疑う高濃度域を認めた。造影 CT では胆嚢動脈・胃十二指腸動脈が栄養血管とする、辺縁に造影効果

Fig. 1 CT of the tumor shows a ring-like contour enhancement (arrowheads), and a high density lesion suggestive of intratumoral hemorrhage (arrow).

Fig. 2 The resected tumor showing an irregular surface (a). The inside of the tumor bled and necrotized (b, c). The tumor was composed of mainly atypical spindle cells accompanied by cartilaginous differentiation, osteoid formation (d, H.E. stain $\times 20$), inflammatory malignant fibrous histiocytoma (e, H.E. stain $\times 20$), and lipoblast-like form (f, H.E. stain $\times 40$).

を認める十二指腸原発の消化管間質腫瘍と判断した (Fig. 1).

入院後経過：入院後に絶食・輸液管理を行ったが、腹痛が増強した。腫瘍内出血の増悪と判断し、緊急手術を行った。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。肝右葉から内側区域下面に小児頭大の腫瘍を認めた。腫瘍は胆嚢と一塊となっており、胃幽門部前面から十二指腸下行脚前面は腫瘍に浸潤されていた。胆嚢摘出術、肝臓・胃・十二指腸の部分切除術を伴う腫瘍摘出術を施行した。

摘出標本所見：腫瘍は境界明瞭な径 $13 \times 12 \times 5.5$ cm の黄白色調な充実性腫瘍で、内部には出血壊死を認めた (Fig. 2a~c)。

Fig. 3 CT shows an irregular mass located between the lateral segment of the liver and antrum (arrowhead).

Fig. 4 CT shows a mass located between the common hepatic artery and the superior border of the pancreas head (arrowhead).

病理組織学的検査所見：腫瘍の最大断面では類骨形成、石灰化を伴い骨に分化した像や腫瘍性軟骨形成、破骨細胞様多核細胞を認め、骨肉腫が主体であった (Fig. 2d)。骨肉腫成分が主体であったが、炎症性の悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma, 以下, MFH と略記) (Fig. 2e) や、ごく一部には脂肪肉腫成分も認められた (Fig. 2f)。胃・十二指腸・胆嚢への直接浸潤は認めたが、腫瘍の最大断面で胃・十二指腸・胆嚢の成分は認めず、腫瘍の原発は後腹膜と診断した。

術後経過：退院後、他院で骨肉腫に対してイホスファミド (2,000 mg/m², day 1~5), ドキソルビシン (20 mg/m², day 1~3), カフェイン (1,200 mg/m², day 1~3) による化学療法 (1 コース 3 週間) を施行されたが、術後 1 年の腹部 CT で胃前庭部前面に 3 cm 大の不整形腫瘍を認めた (Fig. 3)。局所再発と診断し、再手術を施行した。腫瘍は胃前庭部から肝外側区域を浸潤し、幽門側胃切除術ならびに肝部分切除術を施行した。摘出した腫瘍は径 34×20 mm で、組織像は初回手術と同様に骨肉腫を主体とした組織像であったが、一部には MFH 様の成分を認めた。腫瘍は胃の漿膜下組織、固有筋層や肝実質へ浸潤していた。また、脂肪肉腫の成分は認められなかったため、MFH を伴う骨外性骨肉腫の再発と診断した。再手術から 1 年 7 か月 (初回手術から 2 年 7 か月) の腹部 CT で臍頭部上縁に 3 cm 大の腫瘍が出現し (Fig. 4)、後腹膜腫瘍の再々発の診断で腫瘍摘出術を施行した。摘出した病変は径 35×30×25 mm の充実性腫瘍で、形質細胞浸潤を伴う核異型の強い炎症細胞が主体の組織像であった。免疫組織化学染色検査では、EMA と vimentin は陽性であったが、CD3, CD30, CD68, CD79a, actin, S-100, CD34, desmin, cytokeratin 7, cytokeratin 20 は陰性であった。また、Ki-67 は腫瘍の 80% 以上で陽性であった。骨肉腫、脂肪肉腫に特徴的な所見に乏しく、低分化肉腫と診断した。再々手術から 1 年 4 か月 (初回手術から 3 年 11 か月) の腹部 CT で肝 S4 下縁に造影効果を伴う 2 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 5)。再々々発の診断で、肝左葉切除術を施行した。径 20 mm の境界明瞭な腫瘍で、組織学的には 3 回目と同様に低分化肉腫であった。また、紡錘形から多形成細胞が、結節状から索状配列を示す増殖像があり、炎症細胞の浸潤を伴う MFH の組織像も認めた。

患者は初回手術から 7 年、最終手術から 3 年 1 か月の現在、再発なく経過している。

考 察

後腹膜悪性腫瘍は、時に多彩な組織像を呈することがある。本症例は、初回手術時の病理所見は骨外性骨肉腫が主体で、炎症性 MFH 様所見や脂肪肉腫の成分も含まれる、いわゆる悪性間葉腫 (malignant mesenchymoma) であった。しかし、悪性間葉腫の診断名は臨床病理学的に実体がないことから、主体となる病理組織像を診断名とする方針を 2002 年に WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) が

Fig. 5 CT shows an enhanced mass located in the medial lobe of the liver (arrowheads).

示し²⁾, 現在では悪性間葉腫の診断名は使用されていない. 本邦でも医中誌 Web ver. 5 で 1983 年～2012 年 11 月までに「後腹膜」, 「悪性間葉腫」を検索すると, 「悪性間葉腫」の診断名は 2007 年までは使用されていたが, それ以降の使用はなかった. 本症例も初回手術時には骨肉腫成分が主体であることから, MFH と脂肪肉腫を伴う骨外性骨肉腫と診断した.

骨外性骨肉腫は 1941 年 Wilson³⁾により最初に報告されたまれな悪性間葉系腫瘍であり, Allan ら⁴⁾は軟部組織肉腫のうち 1.2%と報告している. 好発年齢は 50 歳から 60 歳の中高齢で, 男女比は 1.9 : 1 で男性に多く⁵⁾, 好部位は大腿臀部を主体とする下肢が 47%, 上肢が 21%で, 後腹膜は 17%と報告されている⁶⁾. 誘発因子として 13～30%で外傷の既往, 4～13%で放射線照射歴が挙げられている⁶⁾. 骨外性骨肉腫の病理組織学的特徴として, 腫瘍中心部で骨化巣が成熟して周辺ほど未熟な骨化形態を呈する, いわゆる逆帯状効果 (reverse zoning effect) がみられる⁷⁾. 一方, MFH の病理組織学的特徴として, 紡錘細胞と組織球様細胞を含む多形成を示し, 花むしろ状配列 (striform pattern) を呈することが多い⁸⁾.

一般に骨軟部腫瘍では組織学的悪性度によらず局所再発した腫瘍の予後は不良であることが知られている⁹⁾. 悪性間葉腫の予後について, Stout¹⁰⁾は腫瘍の構成成分の中でも悪性度の高い成分に依存すると報告している. 骨外性骨肉腫の予後は不良で 5 年生存率は 10～37%と報告されている⁵⁾¹¹⁾. さらに, 腫瘍径が 5 cm 以上になるとより予後不良であるとされる¹²⁾. 杉野ら¹³⁾は本邦の後腹膜原発骨外性骨肉腫の平均生存期間は 22.8 か月で, 全例が局所再発あるいは遠隔転移で死亡していると報告している. Lee ら⁵⁾によると再発は全て 3 年以内に発症し, 遠隔転移は 65%に認め, そのなかでも肺が 81%と最多であった. 本症例では肺への遠隔転移は認められなかったが, 局所再発を繰り返した. 後腹膜の骨外性骨肉腫の再発についての報告は散見されるが, 再発病理像についての報告は少ない. 後腹膜原発の脂肪肉腫においては, 再発の過程で脱分化を来し, 予後不良であるとされる¹⁴⁾. 本症例では, 初回手術時は骨外性骨肉腫が主体であったが, MFH, 脂肪肉腫成分も認められていたことから, この腫瘍が脱分化型脂肪肉腫の可能性も考えられた. 高率に再発すると推測され, 厳重な経過観察を行い, 切除不能となる前に再切除を行うことが可能であった.

後腹膜悪性腫瘍に対する治療法は外科的切除で根治的に局所制御が行えることが最良である. 本症例は初回手術後に化学療法を施行されたが, 骨外性骨肉腫に対する化学療法は通常, 骨肉腫に有効であるとされるシスプラチン, イホスファミド, ドキソルビシンが選択され, 奏効率 45%と報告されている¹⁵⁾. 本症例でも, イホスファミド, ドキソルビシン, カフェインによる化学療法を行ったが, 術後 1 年で再発した. 2 回目の手術の摘出標本で骨肉腫成分, さらにその後の摘出標本で MFH 様成分などの初回摘出標本内に存在していた組織像を認め, 化学療法のみではコントロールできなかったと考えられた. 骨外性骨肉腫

に対する化学療法の効果については、さらなる検討が必要である。一方、本症例では2回目と3回目の再発部位は初回手術時の原発巣から近く、局所再発であった。局所再発の予防としては、十分な surgical margin を確保した切除が重要であり、浸潤部位の十分な合併切除が望ましいと考えられる。しかし、後腹膜は近接する臓器が多く、surgical margin の確保が困難な場合が多い。本症例でも十分な surgical margin の確保のために浸潤部位の合併切除を施行したにもかかわらず、局所再発を来した。4回目の手術で完全切除となり無再発生存を得られているが、3回目までの手術では十分な surgical margin が得られていなかったと考えられた。

本症例では、嚴重な経過観察による再発腫瘍の早期発見、そして積極的な摘出手術を繰り返し、初回手術から7年、最終手術から3年1か月の現在、再発なく生存している。後腹膜悪性腫瘍は早期発見が困難であり、また再発を繰り返すことから予後不良である。しかし、繰り返す外科切除で長期生存が得られ、今後もさらなる症例の集積が必要であると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) Braasch JW, Mon AB. Primary retroperitoneal tumors. Surg Clin North Am. 1967 Jun;47(3):663-78.
- 2) Evans HL. Malignant mesenchymoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 215.
- 3) Wilson H. Extraskelatal ossifying tumors. Ann Surg. 1941 Jan;113(1):95-112.
- 4) Allan CJ, Soule EH. Osteogenic sarcoma of the somatic soft tissues. Clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Cancer. 1971 May;27(5):1121-33.
- 5) Lee JS, Fetsch JF, Wasdhal DA, Lee BP, Pritchard DJ, Nascimento AG. A review of 40 patients with extraskelatal osteosarcoma. Cancer. 1995 Dec 1;76(11):2253-9.
- 6) Chung EB, Enzinger FM. Extraskelatal osteosarcoma. Cancer. 1987 Sep;60(5):1132-42.
- 7) Secil M, Mungan U, Yorukoglu K, Dicle O. Retroperitoneal extraskelatal osteosarcoma. Radiology. 2005 Dec;237(3):880-3.
- 8) 遠城寺 宗知, 橋本 洋. 悪性線維性組織球腫. 病理と臨床. 1984;2(1):82-8.
- 9) 松本 誠一, 川口 智義, 真鍋 淳, 谷沢 泰介, 小山 晋一, 阿江 啓介, ほか. 骨軟部肉腫の手術療法. 癌と化学療法. 2004;31(9):1314-8.
- 10) Stout AP. Mesenchymoma, the mixed tumor of mesenchymal derivatives. Ann Surg. 1948;127:278-90.
- 11) Rao U, Cheng A, Didolkar MS. Extraosseous osteogenic sarcoma: clinicopathological study of eight cases and review of literature. Cancer. 1978 Apr;41(4):1488-96.
- 12) Bane BL, Evans HL, Ro JY, Carrasco CH, Grignon DJ, Benjamin RS, et al. Extraskelatal osteosarcoma. A clinicopathologic review of 26 cases. Cancer. 1990 Jun;65:2762-70.
- 13) 杉野 圭三, 吉岡 伸吉郎, 柴田 諭, 丸林 誠二, 八幡 浩, 浅原 利正, ほか. 後腹膜原発骨外性骨肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 1999;60(3):831-5.
- 14) 高山 哲郎, 天田 憲利, 大江 洋文, 菊地 廣行, 芳賀 泉, 黒須 明. 短期間に再発を繰り返して脱分化型に移行したのが寛解しえた後腹膜脂肪肉腫の1例. 臨床外科. 2011;66(7):977-81.
- 15) Torigoe T, Yazawa Y, Takagi T, Terakado A, Kurosawa H. Extraskelatal osteosarcoma in Japan; multiinstitutional study of 20 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. J Orthop Sci. 2007 Sep;12(5):424-9.

CASE REPORT

A Long-Term Survivor of Retroperitoneal Malignant Tumor who Underwent Repeated Surgical Resection

Shunsuke Motoi¹⁾, Jun Kadono¹⁾, Mineo Tabata²⁾, Naoki Ishizaki²⁾,
Takeshi Shimizu³⁾ and Yutaka Imoto¹⁾

¹⁾Cardiovascular and Gastroenterological Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science

²⁾Department of Surgery, Kagoshima Medical Association Hospital

³⁾Department of Pathology, Kagoshima Medical Association Hospital

A 44-year-old woman presented with right upper quadrant pain and fever. A preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor of the duodenum was made by CT. Removal of the tumor, cholecystectomy, and partial resection of the stomach and duodenum was performed. Retroperitoneal extraskeletal osteosarcoma accompanied by malignant fibrous histiocytoma and liposarcoma, was diagnosed upon histopathological examination. After postoperative adjuvant chemotherapy for osteosarcoma, the tumor recurred 3 times to the stomach, superior border of the pancreas and the liver, respectively, but they were resected surgically each time. The patient is free from the tumor 7 years after the first operation.

Key Words: retroperitoneal tumor, soft tissue tumor, treatment strategy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(11):868-873]

Reprint requests: Shunsuke Motoi Cardiovascular and Gastroenterological Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted: June 19, 2013