症例報告

後腹膜脂肪肉腫術後再発に対してスパーサー手術および陽子線照射による 2段階治療が奏効した1例

岩崎 寿光¹⁾ 福本 巧¹⁾ 出水 祐介²⁾ 寺嶋 千貴²⁾
 藤井 収²⁾ 小松 昇平¹⁾ 松本 逸平¹⁾ 味木 徹夫¹⁾
 不破 信和²⁾ 具 英成¹⁾

¹⁾神戸大学大学院肝胆膵外科

²⁾兵庫県立粒子線医療センター放射線科

症例は53歳の男性で、脱分化型後腹膜脂肪肉腫およびその局所再発に対して、3回の開腹手術が施行された。3回目の手術では腫瘍が大動脈に浸潤・固着し、外科切除不能であったため、遺残腫瘍に対する粒子線治療を希望して来院した。腫瘍は小腸と近接しており、そのままでは粒子線による根治的照射は不可能であったため、スパーサー留置手術の後、粒子線照射を併用する2段階治療を計画した。まず、開腹下にスパーサーを留置し腫瘍と近接消化管の間に最低1cmの距離を確保した。術後1か月より陽子線70.4 GyE/32 Frの照射を開始した。腫瘍は緩徐に縮小し、治療後22か月の現時点では腫瘍は縮小を維持し、再発も認めていない。根治的切除が困難な後腹膜脂肪肉腫に対して本療法は有望な治療手段になりえると考えられた。

キーワード：後腹膜脂肪肉腫，スパーサー，陽子線照射

はじめに

後腹膜脂肪肉腫は後腹膜腫瘍の10～20%を占め¹⁾²⁾、比較的まれな疾患である³⁾。自覚症状を有しないことが多く、診断時には巨大化していることが多い。治療は外科手術が唯一の根治的治療であるが、根治切除率は12～32%と低く、術後の再発率も高い⁴⁾。

陽子線や炭素イオン線（重粒子線）を用いた粒子線治療は従来の放射線治療に比べ、高い線量集中性と生物学的効果を有するために根治的照射が可能であり、頭頸部・肺・前立腺の悪性腫瘍に対して良好な治療成績が報告されている。一方、腹部の悪性腫瘍では照射による消化管障害の危険性が高く、治療対象が限定される。この弱点を克服するべく我々は第1段階として開腹下にスパーサーを留置することで腫瘍と消化管を離し、第2段階として粒子線照射を行う2段階治療を考案した。

今回、我々は切除不能脱分化型脂肪肉腫再発症例に対して、スパーサー留置・粒子線照射という2段階治療が奏効した症例を経験した。本治療法は腹部難治性固形腫瘍に対する新たな根治的治療戦略となりえると考えられた。

症 例

患者：53歳，男性

Fig. 1 a: Abdominal CT at the initial consultation showed the tumor located ventral to the lumbar vertebra (arrowheads) encasing the left common iliac artery (arrow). b: Abdominal CT after the operation showed the Goretex sheets (arrows) retaining a sufficient distance between the tumor and the small intestine (arrowheads).

主訴：腹部膨満感

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧症，急性肝炎，胆嚢結石症（保存的加療）。

現病歴：2007年6月，前医にて後腹膜巨大脂肪肉腫に対して切除術が施行された（手術所見：腫瘍は主に左腎腹側に位置し，下行結腸間膜と左尿管に固着していた。病理組織学的検査所見：Dedifferentiated liposarcoma. 20×15×10 cm. 一部に低悪性度脂肪肉腫や悪性組織球腫様細胞の混在を認めた）。

術後2か月に施行したPETにて下行結腸・左腎に近接した後腹膜に再発病巣を認め，再手術が施行された（手術所見：腫瘍浸潤のため，残存腫瘍とともに下行結腸・左腎を合併切除した。病理組織学的検査所見：低悪性度脂肪肉腫。左腎・下行結腸への浸潤を認めた）。術後，外来にて経過観察されていたが，2010年6月の腹部造影CTにて腹部大動脈周囲に約8 cmに渡る再発腫瘍を認めたため，再々手術が施行された（手術所見：腫瘍径は約10 cmで周辺臓器，血管との境界は不明瞭であった。腹部大動脈から左総腸骨動脈に頭尾方向7 cmに渡って強く固着していた。腫瘍の大部分は摘出可能であったが，腫瘍と大動脈固着部は剥離不能であり，腫瘍は遺残した。術後の放射線照射を想定して，腫瘍部に“silver clip”をマーカーとして留置された）。2010年8月，腹部造影CTで腫瘍の再増大を認めたため同年9月，兵庫県立粒子線医療センターを受診した。

初診時検査所見：血清クレアチニン値が，1.32 mg/dlと軽度上昇していたが，その他に異常所見は認めなかった。

腹部造影CT所見：腰椎腹側に境界不明瞭な最大横径55 mmの腫瘍を認めた。腫瘍は左総腸骨動脈を取り囲んでおり，腫瘍左側では左腸腰筋への浸潤が疑われた。腸間膜を隔てた腫瘍の腹側には小腸を認め，腫瘍に近接していた（Fig. 1a）。

腫瘍に対して粒子線による根治的照射を計画した場合，腫瘍腹側の小腸には耐容線量以上の線量が照射されるため根治照射は不可能であった。そのため開腹にてスパーサー留置術を行い，腫瘍と小腸の距離を確保の上（Fig. 1b），二期的に粒子線照射を行う2段階治療の方針とした。

2010年10月，開腹スパーサー留置術を施行した。既知の再発巣以外には，転移・播種病巣は認めなかった。腫瘍はS状結腸間膜を背側から押し上げるように存在していた。背側からの照射が可能となるように腫瘍とS状結腸の間を剥離し，10×20 cmのGore-tex mesh（日本ゴア株式会社製）計3枚を腫瘍と腸管との距離を最低1 cmとするように留置，固定した（Fig. 2）。

手術後1か月の2010年11月より兵庫県粒子線医療センターにおいて治療を開始した。同施設では陽子線と炭素イオン線のいずれもが照射可能である。炭素イオン線は照射角度が制限される（垂直方向を0°と

Fig. 2 Operative findings showed the Goretex sheets (arrows) displacing the small intestine (arrowheads).

Fig. 3 Dose distribution in the treatment planning of proton beam radiotherapy (prone position). The spacer created a margin between the tumor and the small intestine.

すると 0°, 45°, 90°, 270°, 315°のみ) のに対し, 陽子線は回転式ガントリーによって 360°あらゆる方向 (5°刻み) から照射が可能であり, 本症例においては消化管や脊髄といった危険臓器への被曝をより少なくすることが可能であったため, 我々は陽子線を選択し, 70.4 GyE/32 Fr を照射した. スぺーサー留置により, 照射ビームと平行方向においては, 小腸が照射経路から排除された. また, 照射ビームの深部方向においては, スぺーサーの厚みによって粒子線特有の Bragg-peak が十分な線量減衰をもたらし, 消化管線量を耐容線量以下にすることができた. これらのアドバンテージにより, 腫瘍に対して十分な根治線量を照射することが可能であった (Fig. 3). 照射中, 急性期有害事象は grade 1 の皮膚炎 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.3.0 に基づく) を認めたのみであり, 晩期有害事象は認めていない.

治療経過は一般的な放射線治療後の経過と同様であり, 照射後 4 か月の腹部造影 CT では stable disease (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guideline に基づく. 以下同様) との効果判定であったが, 照射後 7 か月からは若干の腫瘍縮小を認めた (Fig. 4a~c). 緩徐ながら縮小は続き, 照射後 22 か月の腹部造影 CT では, 腫瘍径は 47×32×80 mm (照射前: 67×46×100 mm) であり, 効果判定では stable disease である. 他部位への遠隔転移は指摘されていない.

Fig. 4 Follow-up abdominal CT showed tumor response after proton beam radiotherapy. **a:** Four months after the therapy, no change in tumor size was detected. **b:** Seven months later, some shrinkage was observed. **c:** About two years later, distinct shrinkage of the tumor was seen.

考 察

後腹膜腫瘍は比較まれな疾患であり、全腫瘍の約0.2%を占めるに過ぎないとされている。半数以上が悪性であり⁵⁾、そのうち脂肪肉腫は10～20%と最も多く³⁾、次いで悪性リンパ腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫が挙げられる⁵⁾。脂肪肉腫のなかで後腹膜由来のものは四肢の深在性軟部組織に次いで多く、腎周囲脂肪組織から発生するものが約半数で、骨盤腔、腸間膜、腸腰筋周囲から発生するものもある³⁾。周辺臓器を圧迫するまで自覚症状に乏しく、特異的な検査所見や腫瘍マーカーもなく、早期発見は比較的困難であるため、発見時には大型腫瘍として発見されることが多い^{1)2)6)～8)}。

脂肪肉腫は病理組織学的にWHO分類にて、高分化型、粘液型、多形型、円形細胞型、脱分化型の5型に分類され⁹⁾、高分化型、脱分化型は後腹膜に多く、それ以外は四肢に多いとされる¹⁰⁾¹¹⁾。自験例の脱分化型は1979年のEvans¹²⁾の分類によると、境界明瞭な高分化型と非脂肪性肉腫が混在した腫瘍と定義され、高分化型脂肪肉腫の10～15%に生じ¹⁰⁾、そのうち約90%は原発性である。再発性のものは8～11年の経過を経て、高分化型から脱分化するとされており¹³⁾¹⁴⁾、脱分化の可能性は脂肪肉腫が再発するたびに高くなる。Henricksら¹⁴⁾は局所再発率41%、転移率17%、5年生存率28%と報告しており、一度脱分化すると予後不良である。

脂肪肉腫の治療は周辺組織を含めた外科的切除が第一選択であるが、診断時には既に腫瘍は巨大化しており周辺臓器に浸潤している症例が多いこと⁷⁾⁸⁾、周囲正常脂肪組織との境界が不明瞭な場合が多いこと¹⁵⁾、脂肪肉腫の被膜はいわゆる偽被膜であるので被膜外に浸潤しやすいことなどから、完全切除であったと考えられる症例でも局所再発を来すことが多いのが特徴である。手術後の慎重な経過観察および再発時には積極的な外科治療が有効とされており¹⁾、局所再発に対して複数回の外科手術によって長期生存を得られた報告も複数みられる¹⁶⁾。補助化学療法として、シクロフォスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、アドリアマイシンなどによる治療の報告例があり、多剤併用で比較的高い効果を上げたという報告も散見

されるが¹⁷⁾¹⁸⁾, 確立された治療レジメンは存在しない。

粒子線治療とは陽子線や炭素イオン線など、荷電した粒子からなる放射線を用いた新しい治療法である。これらの粒子線は生体内で停止する際に Bragg-peak と呼ばれる高線量のピークを形成し^{19)~21)}, それより後方には放射線が及ばず、高い線量集中性が特徴とされている。脂肪肉腫を含めた軟部組織由来の肉腫に対しても、粒子線治療の有効性が近年複数報告されている²²⁾²³⁾。しかし、本症例のように、消化管と接している腫瘍では、照射による消化管穿孔や出血の危険性が高く、腫瘍全体に対しての根治的照射は困難である。

我々は、この粒子線治療の弱点を解決する方策としてスぺーサー留置手術および粒子線照射という2段階治療を考案した。これまでに後腹膜腫瘍の他に、肝癌、肝門胆管癌、膀胱癌などの腹部悪性腫瘍に対して、この2段階治療を施行してきた^{24)~26)}。このコンセプトは手術的に腫瘍と消化管の間にスぺーサーを留置し、1 cm 以上のマージンを確保することで、消化管の照射経路からの排除および腫瘍より深部での線量減衰を得て消化管線量を耐容線量以下とし、腫瘍全体の根治的照射を可能とするものである。本例のように、手術では切除困難な骨、筋肉、大血管への顕性および非顕性の浸潤・転移巣に対しても根治照射が可能で、本治療法は外科的切除の成績を凌駕する可能性を有すると考えている。

理想的なスぺーサーの条件としては、①照射後に吸収される。②生体適合性を持つ。③十分な粒子線遮断力を持つ。④留置周囲の組織を障害しない適度な弾性を持つ。⑤腫瘍の形状に合わせた加工性を持つ。などが挙げられる。このような特性を持つ医療材料は存在しないので、現時点では生体適合性を有する Gore-tex mesh をスぺーサーとして用いることが多い。本材を留置する上で注意すべき点はスぺーサー内への腸管の迷入とスぺーサーの迷走である。Gore-tex mesh は組織との癒着が起こらないように設計されているので、迷入と迷走を起こさないように非吸収糸で周囲を密に固定する必要がある。我々はナイロンのモノフィラメントによる 5 mm 間隔の固定を基本としている。スぺーサーとしての必要な厚みは各粒子線施設の照射計画に負う所が大きい。我々は 1 cm を選択しているが、一般に上腹部の腫瘍では照射時の呼吸性移動が下腹部の腫瘍に比較して大きくなるのでセーフティマージンを確保するためにスぺーサーの厚みが必要となる。

Gore-tex mesh は本来スぺーサーとして開発、認可された医療材料ではないので種々の問題を有している。第一に本材は異物であり体内に埋め込んだ場合、感染のリスクを有する。そのため原則として消化管が解放される手術では適応外としている。第二に本材は含気量が多く、含水できないので粒子線を遮断するためには十分な厚みが必要となる。第三に非吸収性素材である本材の生体への長期的な影響が不明である点が挙げられる。理論的には照射後に再手術により摘出することは可能であるが、粒子線が照射された組織が十分に癒合するのか不明でもあり、問題がないかぎり再手術は施行していない。現在これらの問題点を解決しうるポリ乳酸による吸収性スぺーサーの開発を産学共同で行っている。2013 年に前臨床試験が終了し、2014 年に臨床試験の開始を予定している。スぺーサー手術と粒子線照射による2段階治療の報告は少なく、我々の検索しえた範囲（医学中央雑誌（1983 年以降）；「スぺーサー」、「粒子線治療」をキーワードとして（会議録・解説/特集は除く）。PubMed（1950 年以降）；「surgical spacer」、「particle therapy」、「proton therapy」、「carbon ion therapy」をキーワードとして）では自験例の他に 5 例のみであった^{24)~28)}。

悪性腫瘍に対して優れた線量分布と高い生物学的効果を有した粒子線治療ではあるが、消化管が接する腹部腫瘍に対しては適応が困難な場合が多い。本例では、スぺーサー留置によってマージンを確保することで、その特性を生かした根治線量の照射が達成できた。スぺーサー留置手術と粒子線照射による2段階治療は、後腹膜脂肪肉腫の様な難治性腹部悪性腫瘍に対して、その治療の限界を超える有望な治療手段になると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 塩盛 建二, 林田 和之, 落合 隆志. 結腸浸潤を認めた後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;78:730-4.
- 2) Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):246-52.
- 3) 藤村 直樹, 嶋田 昌彦, 里 悌子, 松本 秀年, 石川 廣記, 北島 政樹. 長期経過にて脱分化した後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68:735-9.
- 4) 竹長 真紀, 荻野 充利. 大網原発脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 1999;60:201-4.
- 5) 朝長 毅, 奥山 和明, 長尾 孝一, 田畑 陽一郎, 榎本 和男, 高在 完, ほか. 多彩な組織像を有する後腹膜脂肪肉腫の1治験例. 癌の臨床. 1986;32:927-32.
- 6) Mendenhall MW, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2005 Aug;104(4):669-75.
- 7) 稲垣 伸洋, 石川 雅健, 曾我 幸弘, 須賀 弘泰, 中川 隆雄, 鈴木 忠. 巨大後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2004;65:1961-5.
- 8) 星光世, 椎葉 健一, 石井 誠一, 溝井 賢幸, 平賀 雅樹, 木内 誠, ほか. 巨大後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2001;62:1551-5.
- 9) Fletcher CDM, Sundaram M, Rydholm A, Coindre JM, Singer S. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon, France; IARC Press: 2002. 427 p.
- 10) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003 Sep;238(3):358-70; discussion 370-1.
- 11) McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994 Dec;18(12):1213-23.
- 12) Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*. 1979 Dec;3(6):507-23.
- 13) Nijhuis PH, Sars PR, Plaat BE, Molenaar WM, Sluiter WJ, Hoekstra HJ. Clinico-pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-III liposarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2000 Aug;7(7):535-43.
- 14) Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997 Mar;21(3):271-81.
- 15) Enterline HT, Culbertson JD, Rochlin DB, Brady LW. Liposarcoma. A clinical and pathological study of 53 cases. *Cancer*. 1960 Sep-Oct;13:932-50.
- 16) Mentzel T, Fletcher CD. Lipomatoustumours of soft tissues: an update. *Virchows Arch*. 1995;427(4):353-63.
- 17) 櫻井 経徳, 武田 圭佐, 伊藤 浩二. 化学療法が奏効した後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 1997;58:910-5.
- 18) 長久 裕史, 後藤 章暢, 佐和田 浩二. 後腹膜脂肪肉腫の2例. 西日本泌尿器科学会雑誌. 1993;55:1109-13.
- 19) Schulz-Ertner D, Tsuji H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):953-64.
- 20) Halperin EC. Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Aug;7(8):676-85.
- 21) Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;25(8):965-70.
- 22) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Yanagi T, Mizoe JE, Miyamoto T, et al. Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4466-71.
- 23) Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov;75(4):1105-10.
- 24) Komatsu S, Hori Y, Fukumoto T, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Surgical spacer placement and proton radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr;16(14):1800-3.
- 25) Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg Oncol*. 2010 Jan;101(1):97-9.
- 26) 小松 昇平, 福本 巧, 堀 裕一, 村上 昌雄, 菱川 良夫, 具 英成. 下大静脈腫瘍栓を伴った切除不能大腸癌肝転移に対してスぺーサー留置術および陽子線照射による2段階治療が奏効した1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42:1831-6.
- 27) 高橋 応典, 福本 巧, 楠 信也, 土田 忍, 木戸 正浩, 武部 敦志, ほか. スぺーサー手術と粒子線治療による2段階治療が有効であった仙骨脊索腫の1例. 癌と化学療法. 2010;37:2804-6.
- 28) 山崎 将人, 安田 秀喜, 幸田 圭史, 手塚 徹, 小杉 千弘, 樋口 亮太. 肝細胞癌に対する重粒子線治療のために腹腔鏡下スぺーサー挿入術を行った1例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2010;15:73-8.

CASE REPORT

A Two-Stage Treatment Combining Surgical Spacer Placement and Proton Beam Radiotherapy for a Case of Unresectable Recurrent Retroperitoneal Liposarcoma

Toshimitsu Iwasaki¹⁾, Takumi Fukumoto¹⁾, Yusuke Demizu²⁾, Kazuki Terashima²⁾,
Osamu Fujii²⁾, Shohei Komatsu¹⁾, Ippei Matsumoto¹⁾, Tetsuo Ajiki¹⁾,
Nobukazu Fuwa²⁾ and Yonson Ku¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Radiology, Hyogo Ion Beam Medical Center

We report a case of unresectable recurrent retroperitoneal liposarcoma successfully treated with spacer placement surgery and subsequent proton beam radiotherapy. A 53-year-old man had undergone 3 laparotomies for primary or recurrent retroperitoneal liposarcoma. In the third laparotomy, abandonment of curative resection was necessitated due to the tumor fixation to the abdominal aorta. Two months later, growth of the residual tumor became obvious, and he was referred for particle radiotherapy. Because the tumor adjacent to the small intestine precluded direct particle radiotherapy, we recommended two-stage treatment with a spacer placement and subsequent proton beam radiotherapy. Our rationale was to displace the digestive tract from the irradiation field by spacer placement, thereby enabling proton beam radiotherapy. In the first stage, he underwent laparotomy to place Goretex sheets to maintain a distance between the tumor and small intestine. A month later, in the second stage, he underwent proton beam radiotherapy of 70.4 GyE in 32 fractions. After two-stage treatment was completed, the residual tumor decreased in size and no metastasis was detected.

Key Words: retroperitoneal liposarcoma, spacer, proton beam radiotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(7):403-409]

Reprint requests: Toshimitsu Iwasaki Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017 JAPAN

Accepted: January 22, 2014