症例報告

回腸原発淡明細胞肉腫の1例

吉田 真也¹⁾ 石原 美佐²⁾ 宇山 直樹³⁾ 小寺澤康文¹⁾
住井 敦彦¹⁾ 安川 大貴¹⁾ 松浦 正徒¹⁾ 伊丹 淳¹⁾
橋本 公夫²⁾ 京極 高久¹⁾

¹⁾ 西神戸医療センター外科・消化器外科

²⁾ 西神戸医療センター病理科

³⁾ 兵庫医科大学病院肝・胆・脾外科

症例は41歳の女性で、発熱と血便、貧血を主訴に来院し、回腸腫瘍に対して回腸部分切除およびS状結腸切除を施行された。組織学的には、比較的小型で核胞体比が高く、淡明な胞体を持つ円形の異型細胞の敷石状増生を認めた。免疫組織学的に腫瘍細胞はS-100部分的に陽性、さらにSOX10がびまん性に陽性で、FISH法でEWSR1遺伝子のsplit signalを検出し、回腸原発の淡明細胞肉腫（clear cell sarcoma）と診断された。術後、doxorubicin（ADR）+ifosfamide（IFM）による化学療法を合計5コース行い、術後2年4か月を経過して明らかな再発は認めていない。極めてまれな消化管原発の淡明細胞肉腫を経験したので報告する。

キーワード：淡明細胞肉腫，消化管，回腸

はじめに

淡明細胞肉腫（clear cell sarcoma）は、Enzinger¹⁾が1965年にメラニン産生を伴うまれな軟部腫瘍として初めて報告した。Malignant melanoma of soft part として知られているが、皮膚原発のmalignant melanomaと形態的には類似がみられるものの、臨床的、生物学的に異なる腫瘍である。淡明細胞肉腫は若年者の軟部組織深部や四肢末梢に好発し、t(12;22)(q13;q12)の相互転座による融合遺伝子EWSR1-ATF1を形成している。消化管原発の淡明細胞肉腫は非常にまれで、1993年にEkforsら²⁾によって初めて報告された。現在まで48例の報告が見られる。今回、極めてまれな消化管原発の淡明細胞肉腫を経験したので報告する。

症 例

症例：41歳，女性

主訴：発熱，全身倦怠感，血便

家族歴：母が大腸癌

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1か月間に渡る38℃台の発熱があり、腹痛、血便も出現したために前医を受診した。骨盤内腫瘍を指摘され、当院消化器内科を紹介された。画像検査で小腸と交通のある壁外性腫瘍を認めたため、手術目的で当科紹介となった。

血液検査所見：WBC 6,600/μl, Hb 7.4 g/dl, Plt 87.0×10⁴/μl, CRP 12.7 mg/dl, Alb 2.5 g/dl, T-Bil 0.2 mg/dl,

Fig. 1 Abdominal CT findings: (a) A tumor in the pelvic cavity is visualized. (b) It seems to penetrate into the lumen of the small intestine.

Fig. 2 Abdominal MRI findings (T1 dynamic study): The tumor is apart from uterus or colon. Feeding vessels of the tumor (arrows) are from mesentery.

AST 21 IU/l, ALT 38 IU/l, LDH 116 IU/l, BUN 9 mg/dl, Cr 0.54 mg/dl, Fe 8 µg/l, UIBC 144 µg/dl, CEA 1.2 ng/ml, CA19-9 5.7 U/ml, CA12-5 16.0 U/ml であった。

画像所見：腹部造影CTでは骨盤腔内に造影早期より辺縁部で強く濃染する長径6 cmの腫瘍性病変を認めた。子宮・卵巣との連続性は認めず、矢状断では骨盤内腫瘍の頭側で小腸内腔との交通を認めた (Fig. 1)。腹部MRIにおいても子宮や卵巣との明らかな連続性は認めず、腸間膜動静脈から連続する血管がみられたことから、腸管あるいは腸間膜由来の病変が疑われた (Fig. 2)。また、MRIでは仙骨の前面や右の閉鎖節領域に複数の大小不同の結節状構造がみられ、リンパ節転移が疑われた。

腹部超音波検査所見：子宮の頭側に約55×54×41 mm大の境界明瞭な腫瘍像を認めた。内部エコーは高エコー、低エコー混在し、血流シグナルは捉えられなかった。周囲に微量のeffusionを認め、子宮との連続性はないように見え、左右の卵巣も確認された。周囲に炎症を示唆する所見は明らかでなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：終末回腸まで観察し、いずれの部位も表面粘膜に著変はなく、潰瘍性病変や隆起性病変は認められなかった。壁外からの圧排像も明らかでなかった。

以上の所見より、骨盤腔内の腫瘍は、各種画像診断で子宮および卵巣との連続性を認めず、またCT、

Fig. 3 Gross appearance: (a) The tumor of the ileal wall show mucosal ulceration (arrow). The tumor adheres to the serosa of sigmoid colon (arrowheads). (b) Small nodular lesions are seen on the sigmoid colon serosa.

Fig. 4 Histological findings: (a) The tumor of ileal wall infiltrates into the mucosal layer (HE stain, ×2). (b) The tumor cells are polygonal and their cytoplasm is clear or eosinophilic (HE stain, ×40).

MRIで小腸内腔との交通や腸間膜動静脈の流入が疑われたことから、小腸あるいは腸間膜腫瘍の可能性が考えられた。結腸など周囲臓器への浸潤や、遠隔転移を示唆するような病変も指摘できなかった。鑑別診断として胃消化管間葉系腫瘍（gastrointestinal stromal tumor；以下、GISTと略記）を始めとする小腸腫瘍、腸間膜腫瘍、転移性腫瘍、腸管穿孔後の膿瘍・炎症性肉芽形成などが考えられた。発熱や出血、貧血が見られたことから、確定診断には至らないものの切除手術を行う方針となった。

手術所見：下腹部正中切開で開腹したところ、虫垂間膜周囲やS状結腸壁に多数の米粒状病変を認め、虫垂間膜の病変を術中迅速病理組織学的診断に提出したところ、『異型細胞の集簇を認め腫瘍性病変の播種として矛盾しない』という結果であった。播種病変が存在したことから根治術は困難と判断し、リンパ節の郭清は行わず、腫瘍周囲の切除のみ行うこととした。腫瘍は回腸に存在し、S状結腸に漿膜面で癒着し剥離困難であった。浸潤も疑われるため、回腸部分切除およびS状結腸切除を施行した。手術時間は3時間27分、出血量は57mlであった。

病理組織学的検査所見：肉眼的には、腫瘍は回腸壁から漿膜下層に主座を置き、粘膜面に潰瘍を形成する52×20×45mmの腫瘍性病変（Fig. 3a）で、S状結腸漿膜面に5mm大の褐色の播種を疑う結節性病変が散見された（Fig. 3b）。S状結腸とは線維性の癒着を認めたが、腫瘍の直接浸潤は認めなかった。組織学的には、多数の毛細血管を介在して、比較的小型で核胞体比の高い円形の異型細胞が敷石状に増生する像を認め（Fig. 4a）、随所に破骨細胞様の多核巨細胞がみられた。核は類円形でわずかにくびれを有し、小型であるが明瞭な核小体を認めた（Fig. 4b）。胞体にメラニン顆粒は認められなかった。S状結腸の漿膜面の結節にも同様の腫瘍組織を認めた。免疫組織化学的にはcytokeratin（AE1/AE3）部分的に陽性（Fig. 5a）、

Fig. 5 Immunohistochemical profile: The tumor cells are positive for cytokeratin (AE1/AE3) (a, $\times 40$), negative for HMB45 (b, $\times 40$), and focally positive for S-100 (c, $\times 40$) and diffusely positive for SOX10 (d, $\times 40$).

Fig. 6 FISH study. EWSR1 showing split-apart signals in the neoplastic cells. EWSR1 gene rearrangement are observed.

EMA, vimentin 陽性, CAM5.2, desmin, SMA, CD34, c-kit, HMB45, MelanA, bcl-2, CD99 陰性, S-100 部分的に陽性であった (Fig. 5b, c). また, SOX10 がびまん性に陽性であったことから淡明細胞肉腫を疑われ (Fig. 5d), FISH 法で EWSR1 遺伝子の split signal を 98% の細胞に検出した (Fig. 6). 以上から, 回腸原発の淡明細胞肉腫と診断した.

術後経過：術後経過は良好で、術後16日目に退院した。その後、他院腫瘍内科にて化学療法（doxorubicin (ADR) + ifosfamide (IFM) 療法を5コース）を施行された。術後2年4か月で新規病変は認められなかった。

考 察

淡明細胞肉腫は、Enzinger¹⁾が1965年にメラニン産生を伴うまれな軟部腫瘍として初めて報告した。好発年齢は20～40歳の若年成人で、好発部位は腱や腱膜の遠位端、特に足・足関節に多い。消化管原発の淡明細胞肉腫は非常にまれであり、検索しうる範囲において、英文論文では43例（1950年から2014年10月までのPubMedでclear cell sarcoma gastrointestinal tractをキーワードとして検索）、日本語論文では5例の報告（1977年から2014年10月までの医学中央雑誌で、「明細胞肉腫」と「消化管」をキーワードとして検索）がみられるのみである。

Lasithiotakis ら²⁾による消化管原発の淡明細胞肉腫22例のレビューでは、原発は回腸が10例、空腸が7例、十二指腸が1例、胃が1例、結腸が3例となっている。大きさの中央値は5cmで、平均年齢は39歳である。男女比は0.8とやや女性が多く、腱・腱膜原発の淡明細胞肉腫と同様の特徴である。

臨床症状は、消化管閉塞、貧血や消化管出血などが一般的で、体重減少、高熱などの報告もある⁴⁾。消化管閉塞などにより緊急で外科的切除術を施行されて初回診断・治療となることもあり、手術時には腫瘍は潰瘍を伴い、腸管壁全層に浸潤していることが多い。

組織学的に典型的な淡明細胞肉腫は、円形の細胞が線維結合組織に分画され束状に増生する。腫瘍細胞は淡明～好酸性の胞体を有し、核は水腫状で核小体は明瞭である。さらに、消化管原発の淡明細胞肉腫は破骨細胞様の多核巨細胞を伴うことが多い⁴⁾。軟部組織原発の淡明細胞肉腫では、S-100、HMB45、MelanA、MITFなどのメラノサイトのマーカーが発現していることが特徴的であるが、消化管原発の淡明細胞肉腫ではS-100以外が発現しない場合が多い。メラノサイトの性格の発現がみられず、神経内分泌の性格を伴うものがあることから、淡明細胞肉腫とは別の腫瘍であるとして、clear cell sarcoma-like tumor of gastrointestinal tract や、gastrointestinal neuroectodermal tumor などの名称を提唱する論文もみられる⁴⁾⁵⁾。

病理学的な確定診断は非常に困難な場合が多いが、消化管原発の淡明細胞肉腫では、新しいメラノサイトマーカーであるSOX10が陽性であることが報告され、鑑別診断を含めた組織診断に有用と考えられている。SOX10は神経堤細胞マーカーであり、シュワン細胞やメラノサイトに特異性の高い抗体である⁶⁾。Stockman ら⁴⁾の報告では、SOX10を施行した13例において全例が陽性であった。また、淡明細胞肉腫は滑膜肉腫と形態的、免疫組織化学的に類似点が多いが、SOX10が滑膜肉腫では陰性であり鑑別に有用であるという報告もある⁷⁾。他の鑑別疾患である癌、GIST、平滑筋肉腫なども陰性であることから、S-100と同様に重要なマーカーとなる可能性が示唆される⁶⁾。淡明細胞肉腫は、t(12;22)(q13;q12)相互転座によるEWS1-ATF1融合遺伝子の形成が特徴であり、一部はt(2;22)(q33;q12)の相互転座によるEWSR1-CREB1融合遺伝子を持つものもある⁸⁾。確定診断にはこれらの遺伝子変異の確認が必要である。未固定標本がない場合でもホルマリン固定パラフィン包埋組織（formalin fixed paraffin embedded；以下、FFPEと略記）でFISH法やRT-PCR法での検索を行うことが可能である。

本症例は41歳の女性で、回腸に、肉眼的には潰瘍を伴う腫瘍を認めた。これは消化管原発の淡明細胞肉腫の臨床像とも一致している。組織学的には比較的小型で核胞体比の高い円形の異型細胞が敷石状に増生し、随所に破骨細胞様の多核巨細胞を認めた。メラニン顆粒は認められなかった。免疫組織学的にはcytokeratin (AE1/AE3) 陽性、S-100部分的に陽性、HMB45、MelanA陰性であった。SOX10びまん性陽性で、FISH法（FFPEにて施行）でEWSR1遺伝子のsplit signalを98%に検出したことからEWSR1の転座を確認し、回腸原発の淡明細胞肉腫と診断した。メラニン産生を認めず、破骨様巨細胞を伴っていたことから、clear cell sarcoma-like tumor of gastrointestinal tract や、gastrointestinal neuroectodermal tumor の概念にあ

てはまる症例と考えている。

骨軟部組織原発の淡明細胞肉腫の予後は悪く、骨軟部腫瘍の WHO 分類（第 4 版）には 5 年、10 年、20 年生存率がそれぞれ 67%、33%、10%と記載されており、10 年を超えてからの再発転移もしばしば認められる。また、消化管原発の淡明細胞肉腫はリンパ節転移、腹膜播種や肝転移などを早期に來し、骨軟部組織原発の淡明細胞肉腫よりアグレッシブであるとされている。

消化管原発の淡明細胞肉腫については報告例も非常に少なく、治療に関するコンセンサスは得られていない。また、消化管原発の淡明細胞肉腫は初診時にすでに 55%の症例ではリンパ節転移を來しており、遠隔転移は肝臓に多く、経過中 32%に出現したと報告されている³⁾。

本症例では播種病変が散在しており、腫瘍の完全切除は困難であった。発熱や血便、貧血などの臨床症状があることから、原発巣切除を施行した。消化管原発淡明細胞肉腫に対する化学療法についてはエビデンスレベルの高いデータはなく、切除術後に無治療経過観察も選択肢の一つであったが、残存腫瘍縮小を見込める可能性のある治療として骨軟部組織原発の淡明細胞肉腫の化学療法に準じて治療を選択した。骨軟部組織原発の淡明細胞肉腫の化学療法では、doxorubicin や ifosfamide, cisplatin が多く使用されている⁹⁾。また、anthracycline+ifosfamide による化学療法で少ないながらも partial response が得られたとする報告もあり¹⁰⁾、本症例では、doxorubicin (ADR) +ifosfamide (IFM) による化学療法を選択した。合計 5 コースを行い、術後 2 年 4 か月を経過して残存病変の増大や転移は認められていない。術前の MRI で認められていた仙骨前面や閉鎖領域の大小不同の結節構造についても不変であった。軟部淡明細胞肉腫では術後 10 年以降での再発転移もしばしば認められるため、長期的な経過観察が必要と思われる。

消化管原発の淡明細胞肉腫は非常にまれであり、治療法のコンセンサスは得られていないため、今後さらなる症例の蓄積や解析が必要と考えられる。

診断に関してご助言いただいた、札幌医科大学病理診断学 長谷川匡先生に深謝申し上げます。

利益相反：なし

文献

- 1) Enzinger FM. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer*. 1965 Sep;18:1163–74.
- 2) Ekfors TO, Kujari H, Isomaki M. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts) in the duodenum: the first visceral case. *Histopathology*. 1993 Mar;22(3):255–9.
- 3) Lasithiotakis K, Protonotarios A, Lazarou V, Tzardi M, Chalkiadakis G. Clear cell sarcoma of the jejunum: a case report. *World J Surg Oncol*. 2013 Jan;11: 17.
- 4) Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D, Dominguez-Malagon H, Hornick JL, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jun;36(6):857–68.
- 5) Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol*. 2003 Apr;11(2):75–81.
- 6) Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP. Sox10: a pan-schwannian and melanocytic marker. *Am J Surg Pathol*. 2008 Sep;32(9): 1291–8.
- 7) Suárez-Vilela D, Izquierdo FM, Tojo-Ramallo S, Riera-Velasco J, Escobar-Stein J. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor showing overlapped immunophenotype with synovial sarcoma: CD99 and SOX10 antibodies are useful in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2012 Dec;36(12):1905–8.
- 8) Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, Matsuyama A, Imamura T, Nishida K, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Mar;32(3):452–60.
- 9) Kawai A, Hosono A, Nakayama R, Matsumine A, Matsumoto S, Ueda T, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer*. 2007 ;109(1):109–16.
- 10) Jones RL, Constantinidou A, Thway K, Ashley S, Scurr M, Al-Muderis O, et al. Chemotherapy in clear cell sarcoma. *Med Oncol*. 2011 Sep;28(3):859–63.

CASE REPORT

Clear Cell Sarcoma of the Ileum: A Case Report

Shinya Yoshida¹⁾, Misa Ishihara²⁾, Naoki Uyama³⁾, Yasufumi Koterazawa¹⁾,
Atsuhiko Sumii¹⁾, Daiki Yasukawa¹⁾, Masato Matsuura¹⁾, Atsushi Itami¹⁾,
Kimio Hashimoto²⁾ and Takahisa Kyogoku¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Nishi-Kobe Medical Center

²⁾Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

³⁾Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Hyogo College of Medicine

We report a case of clear cell sarcoma of the ileum in an adult. A 41-year-old woman presented with fever, hematochezia and anemia. A tumor in the pelvic cavity was visualized by abdominal CT and MRI. A segmental small bowel resection and sigmoidectomy were performed. Histological examination of the specimen revealed a tumor with epithelioid neoplasm which was infiltrating the bowel wall in sheets. The tumor cells had high nuclear-cytoplasmic ratio, and clear cytoplasm. The immunohistochemical profile of the tumor was focally positive for S-100, and diffusely positive for SOX10. EWRS1 gene rearrangement was observed during cytogenetic analysis. We diagnosed the tumor as a clear cell sarcoma of the ileum. The patient had postoperative adjuvant chemotherapy using doxorubicin and ifosfamide for five courses. No recurrences had observed for 28 months.

Key Words: clear cell sarcoma, gastrointestinal, ileum

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(1):29-35]

Reprint requests: Shinya Yoshida Department of Surgery, Nishi-Kobe Medical Center
5-7-1 Kojidai, Nishi-ku, Kobe, 651-2273 JAPAN

Accepted: September 9, 2015