症例報告

直腸癌術後の腹腔内再発を疑った左卵巢原発中胚葉性混合腫瘍の1例

旭川日本赤十字病院外科¹⁾, 北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科²⁾

本間 直健¹⁾²⁾ 平 康二¹⁾ 菱山 豊平¹⁾
中村 豊¹⁾ 真名瀬博人¹⁾²⁾ 宮本 正樹²⁾

中胚葉性混合腫瘍 (mixed mesodermal tumor; 以下, MMT) は極めて悪性度の高い腫瘍である。なかでも卵巢原発 MMT は比較的まれであり, 予後不良とされているが, cytoreductive surgery と新たな化学療法の導入によって, 今後, 予後の改善が期待される疾患である。今回, 我々は直腸癌術後に消化管出血を機に発見され, 術前に局所再発または限局性腹膜再発が疑われた左卵巢原発 MMT の症例を経験した。大腸癌術後に発見された限局する単発の腹腔内腫瘍に対して外科的切除を行うことは, 腹膜再発の場合でも長期生存が期待できるとともに, 他の原発性腫瘍の場合でも治療方針を決定するうえで有用であることから, 考慮すべき治療法の一つであると考えられた。また, retrospective な検討ではあるが, 検索しえたかぎりでは, 自験例は卵巢原発 MMT が急速に増大することを裏付ける経過を観察できた初の報告である。

はじめに

中胚葉性混合腫瘍 (mixed mesodermal tumor; 以下, MMT) は癌肉腫あるいはミューラー管混合腫瘍と同義であり, 組織学的には上皮性悪性腫瘍である癌腫と非上皮性悪性腫瘍である肉腫が混在, 増殖する極めて悪性度の高い腫瘍である。

我々は直腸癌術後の局所再発または限局性腹膜再発を疑った症例において, 約 33 か月の無再発生存が得られるとともに, 急速に増大する腫瘍を retrospective に観察しえた左卵巢原発 MMT の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 73 歳, 女性

主訴: 発熱, 食欲低下, 黒色便

既往歴: 高血圧, 高脂血症, クモ膜下出血。

現病歴: 直腸癌に対して低位前方切除術, D3 郭清を施行し, 病理組織学的診断では RS, 2 型, 90×60mm, tub1, pSS, pN1, sH0, sP0, cM0, fStageIIIa であった。術後に doxifluridine を 2 年間で内服した後, 約 3 か月ごとに経過観察してい

た。術後約 2 年 9 か月で発熱, 食欲低下, 黒色便を主訴に受診した際に, 高度の貧血を認めたため精査目的に入院となった。

入院時現症: 身長 146cm, 体重 49kg, 血圧 118/70mmHg, 体温 38.2 度。眼瞼結膜に貧血を認めた。

入院時血液検査所見: WBC 9,940/μl, CRP 16.5mg/ml, Hb 6.8g/dl と炎症反応および貧血を認めた。CEA, CA19-9 は初回手術前後, 今回入院時のいずれも正常範囲であった。

上部および下部消化管内視鏡検査: 明らかな出血源を認めなかった。

腹部造影 CT: 20 か月前の CT では異常所見を認めていない (Fig. 1a)。Retrospective に検索したところ, 9 か月前の CT で膀胱頭側に 3.0×2.0×2.0cm の充実性腫瘍が確認されるが, 経過観察中には読影されていなかった (Fig. 1b)。さらに, 今回の CT では内部低濃度で辺縁に造影効果を伴う, 9.0×5.5×5.0cm の腫瘍が認められた (Fig. 1c)。また, 著明な腹水が認められた。

膀胱鏡検査: 膀胱頂部に発赤および浮腫を伴う隆起した粘膜が認められ, 膀胱浸潤を疑う所見と考えられた。

以上の所見から, 直腸癌局所再発または限局性

<2007 年 9 月 26 日受理> 別刷請求先: 本間 直健
〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科

Fig. 1 a : Enhanced CT shows no abnormal findings, 20 month before. b : A iso density mass (arrow head), about $3.0 \times 2.0 \times 2.0$ cm, was detected in the enhanced CT, 9 month before. c : In the present time, enhanced CT demonstrated a inside low, surrounding high density tumor (arrow head), about $9.0 \times 5.5 \times 5.0$ cm.

腹膜再発を疑った。経過中に高熱とともに腹部全体の筋性防御を認め、穿孔性腹膜炎と診断し緊急手術を施行した。

手術所見：膿瘍を伴う手拳大の骨盤内腫瘍を認めた。腫瘍は回腸を巻き込み、さらに膀胱壁と強

Fig. 2 Histological findings

a : a part of the adenocarcinoma (HE $\times 400$)

b : a part of the chondrosarcoma (HE $\times 400$)

固に癒着していたため、Bauhin 弁の口側約 20cm から約 100cm までの回腸と膀胱の一部を合併切除して腫瘍を摘出した。腫瘍と子宮および右卵巢の連続性はなかった。また、左卵巢は確認できず、局在部位から判断すると腫瘍に埋没していると考えられた。

切除標本：腫瘍は回腸および腹腔内に穿破しており、消化管出血の原因であると推察された。合併切除した膀胱は腫瘍と強固に癒着していたが、粘膜面に異常を認めなかった。

病理組織学的診断：腫瘍の主座は膀胱壁外および小腸壁外で、膀胱筋層浸潤を伴っていた。腫瘍は壊死および出血傾向が強く、軟骨肉腫成分を含む肉腫像が主体で、一部に腺癌成分が混在していた (Fig. 2)。免疫染色ではサイトケラチン (以下、CK) 7 (+), CK20 (-) であったが、初回手術で切除された直腸癌は CK7 (-), CK20 (+) であった。腫瘍内に肉腫像および癌腫像が混在する骨盤

Table 1 Summary of reported cases of ovarian MMT in Japan from Jan. 1995 to Jan. 2005. (AP:abdominal pain, AD:abdominal distension, GB:genital bleeding, CAM:consciousness of abdominal mass)

Author	Year	Age	Primary Symptom	Stage	Survival Time (Month)	Outcome
Nakata ²⁾	1995	56	AP	unknown	unknown	unknown
Wakamatsu ³⁾	1995	59	AP, GB	Ic	12	alive
Nakata ⁴⁾	1997	58	AD	IIIb	unknown	unknown
Nagai ⁵⁾	1997	44	AD	Ia	75	dead
Nagai ⁵⁾	1997	55	AP	Ia	156	alive
Nagai ⁵⁾	1997	50	AD	IIc	12	dead
Nagai ⁵⁾	1997	44	CAM	IIIa	6	dead
Nagai ⁵⁾	1997	54	AD	IIIb	9	dead
Nagai ⁵⁾	1997	36	AP	IIIc	5	dead
Nagai ⁵⁾	1997	61	AD	IV	9	dead
Nagai ⁵⁾	1997	66	GB	IV	8	dead
Ito ⁶⁾	1998	48	GB	unknown	unknown	unknown
Murakami ⁷⁾	1998	62	AP, fever	IIIc	6	dead
Kaji ⁸⁾	1999	70	AP, cough	unknown	unknown	unknown
Saito ⁹⁾	1999	47	AP, back pain	unknown	12	dead
Yamamoto ¹⁰⁾	1999	58	unknown	IV	4	dead
Yamamoto ¹⁰⁾	1999	54	unknown	IIIc	132	alive
Yamamoto ¹⁰⁾	1999	60	unknown	IIIc	45	dead
Yamamoto ¹⁰⁾	1999	32	unknown	IIIc	6	dead
Fujioka ¹¹⁾	2000	50	GB	IIIc	unknown	unknown
Handa ¹²⁾	2000	58	AD	Ic	unknown	unknown
Takemura ¹³⁾	2000	63	AD, AP	unknown	unknown	unknown
Kuroki ¹⁴⁾	2000	63	AD	IIIc	unknown	unknown
Tate ¹⁵⁾	2001	56	AD, fatigue	IV	10	dead
Higashida ¹⁶⁾	2001	54	AD	IIIc	25	dead
Sugiura ¹⁷⁾	2001	29	AP	Ic	4	alive
Shibata ¹⁸⁾	2001	64	AD	IIIc	41	dead
Shibata ¹⁸⁾	2001	76	GB	IIIb	62	dead
Shibata ¹⁸⁾	2001	67	AD, AP	IIIb	35	alive
Shibata ¹⁸⁾	2001	50	CAM	IIIc	20	alive
Suzuki ¹⁹⁾	2001	53	AP	IIIc	19	alive
Takami ²⁰⁾	2002	60	not paticular	IV	23	alive
Ootsuka ²¹⁾	2002	74	lower-extremity edema	IIIc	52	alive
Takeuchi ²²⁾	2003	77	CAM, lower-extremity edema	unknown	0.5	dead
Sato ²³⁾	2003	49	AD, chest pain	unknown	unknown	unknown
Kase ²⁴⁾	2003	41	AD	unknown	unknown	unknown
Kawasaki ²⁵⁾	2003	35	CAM	Iic	26	alive
Ito ²⁶⁾	2003	47	AP	IV	52	dead
Ono ²⁷⁾	2004	86	AD, appetite loss	unknown	3	alive
Takashima ²⁸⁾	2004	44	unknown	Ic	10	alive
Takashima ²⁸⁾	2004	52	unknown	Ic	18	alive
Takashima ²⁸⁾	2004	57	unknown	IIIc	5	dead
Takashima ²⁸⁾	2004	73	unknown	Ic	10	dead
Nakata ²⁹⁾	2004	62	AP	IIIb	unknown	unknown
Yokoyama ³⁰⁾	2004	50	AP, AD, fever	IIIc	12	dead
Seo ³¹⁾	2004	50	AP	Ic	10	dead
Ryousaka ³²⁾	2005	43	GB, AP	IIIc	unknown	unknown
Our case		73	fever, appetite loss, black stool	Iib	33	alive

Table 2 The Kaplan-Meier analysis for overall survival according to ovarian MMT (Excluding the cases, whose prognosis and stage are unknown)

内腫瘍として、ミューラー管由来の腫瘍が最も疑われること、左卵巢が腫瘍に埋没していると考えられることから、卵巢原発 MMT、卵巢腫瘍取扱い規約第 1 部で FIGO 進行期分類 IIb と診断した。

術後経過：経過は良好で、術後 26 日目に術後化学療法を目的として婦人科に転科した。Weekly TJ 療法（Paclitaxel 80 mg/m² + Carboplatin AUC=5）を開始したが、骨髄抑制のため Paclitaxel 80mg/m² + Carboplatin AUC=2 に減量して計 6 クール施行した。現在まで約 33 か月経過し無再発生存中である。

考 察

MMT は組織学的に癌腫と肉腫が混在、増殖する極めて悪性度の高い腫瘍である。

MMT の好発部位は子宮体部で、発生頻度順に子宮頸部、卵巢、卵管と続き、卵巢腫瘍に占める卵巢原発 MMT の割合は 1.12%¹⁾と比較的まれである。医学中央雑誌にて「卵巢」「ミューラー管混合腫瘍」「癌肉腫」「中胚葉性混合腫瘍」のキーワードで検索しえたかぎりでは、本邦において 1995 年 1 月から 2005 年 1 月までの 10 年間に 47 例の卵巢原発 MMT が報告されている (Table 1)^{2)~32)}。自験例を含めた 48 例中、初発症状が不明な 9 例を除いた 39 例で検討したところ、平均年齢は 55.9 歳、初発症状は腹痛 (43.6%) が最も多く、腹部膨満感 (38.5%)、性器出血 (15.4%) と続くが、特異的な

症状や自覚症状に乏しかった。また、自験例のように消化管出血を機に発見された症例はみられなかった。

卵巢原発 MMT の治療は、進行期に関わらず cytoreductive surgery および補助化学療法が一般的である。1999 年に cisplatin に paclitaxel を併用した治療法の有効であると報告³³⁾され、2001 年頃からは cisplatin を腎障害が少ない carboplatin に変更した TJ 療法の有効性を示す報告が散見される²¹⁾²⁹⁾。若松ら³⁾は 1973 年から 1995 年の約 23 年間に報告された卵巢原発 MMT の 43 例の 1 年生存率を検討し、FIGO 進行期分類 I・II 期で 65.8%、III・IV 期で 43.5% と報告した。それに対して、自験例を含む 1995 年以降の症例のうち、進行期分類と予後が不明な 14 例を除いた 34 例で検討したところ、I・II 期で 81.8%、III・IV 期で 54.5% であり、化学療法の進歩が予後の改善に寄与していると考えられた (Table 1, 2)。

卵巢原発 MMT の診断については、MRI が有効であったという報告¹³⁾もみられるが、一般的に術前診断は困難である。本例のような直腸癌術後の症例であれば、局所再発または限局性腹膜再発が疑われると考えられる。大腸癌の腹膜再発は大部分が多発し、生存期間の中央値は 1 年と報告されている³⁴⁾。しかし、症例数は少ないが、長期生存例はすべて外科的に腫瘍巣完全摘除しえたものであるとの報告³⁴⁾や、限局性腹膜再発は切除が望ましいとの意見も多い³⁵⁾³⁶⁾。したがって、自験例のような限局した腹膜再発を疑った症例に対して外科的切除を行うことは、腹膜再発の場合でも長期生存が期待できるとともに、他の原発性悪性腫瘍の場合でも術後の治療方針の決定に有用であると考えられた。

また、卵巢原発 MMT は FIGO 進行期分類の III・IV 期が多く、本検討においても 64.7% を占めていた。これは、卵巢原発 MMT の進行が急速であるためと推察されている¹²⁾²¹⁾。本例を retrospective に検討したところ、約 9 か月間に卵巢原発 MMT が約 20 倍に増大しており、卵巢原発 MMT が急速に増大することを裏付ける初の報告であると考えられた。

文 献

- 1) Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP et al : Carcinosarcoma of the ovary : incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Ann Oncol* **6** : 755—758, 1995
- 2) 中田裕信, 秋山芳晃, 寺島芳輝ほか : 卵巣原発の中胚葉性混合腫瘍の1例. *産婦の実際* **44** : 459—465, 1995
- 3) 若松玲子, 陶守敬二郎, 小林大仁ほか : 子宮・卵巣同時に認められた中胚葉性混合腫瘍の1症例. *日産婦東京会誌* **44** : 208—212, 1995
- 4) 名方保夫, 杉原綾子, 窪田 彬 : 卵巣中胚葉性混合腫瘍の1例. *日婦病理・コルボスコピー会誌* **15** : 202—206, 1997
- 5) 永井隆司, 片淵秀隆, 末永義人ほか : 卵巣原発のミューラー管混合腫瘍ならびに肉腫の臨床病理学的検討. *日婦病理・コルボスコピー会誌* **15** : 57—64, 1997
- 6) 伊藤以知郎, 中村潔史, 井嶋眞理ほか : 卵巣原発の carcinosarcoma. *臨病理* **15** : 105, 1998
- 7) 村上隆浩, 平田英司, 中岡義晴ほか : 卵巣中胚葉性混合腫瘍(癌肉腫)の1例. *日臨細胞会広島会報* **19** : 34—39, 1998
- 8) Kaji Y, Sugimura K, Yamamoto N et al : A Case of Malignant Mixed Mesodermal Tumor (MMMT) of the ovary : MR features before and after chemotherapy. *Radiat Med* **17** : 81—83, 1999
- 9) Saito A, Kuwatsuru R, Ogishima D et al : MR images of ovarian carcinosarcoma. *Radiat Med* **17** : 447—450, 1999
- 10) 山本譲二, 工藤一弥, 喜多恒和ほか : 卵巣原発の中胚葉性混合腫瘍における臨床成績. *産婦治療* **78** : 349—352, 1999
- 11) 藤岡 徹, 木花敏雅, 岩本麻里ほか : 卵巣中胚葉性混合腫瘍の1症例. *産婦の実際* **49** : 955—959, 2000
- 12) 阪田研一郎, 重政和志, 永井宣隆ほか : 卵巣原発癌肉腫の1例. *日臨細胞会広島会報* **21** : 20—25, 2000
- 13) 竹村由理子, 安藤久美子, 石蔵礼一ほか : 両側卵巣発生の悪性中胚葉性混合腫瘍の1例. *臨画像* **16** : 990—996, 2000
- 14) 黒木 遵, 長谷川清志, 加藤利奈ほか : 卵巣 mesodermal mixed tumor の1例. *日婦腫瘍会誌* **18** : 215—218, 2000
- 15) 楯 玄秀, 李 民, 鈴木孝夫ほか : 子宮内膜細胞診により癌の成分が検出された卵巣原発 carcinosarcoma の1例. *診断病理* **18** : 400—402, 2001
- 16) Higashida T, Koizumi T, Yamaguchi S et al : Ovarian malignant mixed mesodermal tumor producing the free form of the β -subunit of human chorionic gonadotropin. *Int J Clin Oncol* **6** : 97—100, 2001
- 17) 杉浦健太郎, 松本隆万, 石塚康夫ほか : 卵巣原発癌肉腫の1例. *日婦腫瘍会誌* **19** : 101—104, 2001
- 18) 柴田大二郎, 河井通泰, 森田武文ほか : 付属器原発の癌肉腫6症例の臨床的検討. *産婦治療* **83** : 250—253, 2001
- 19) 鈴木啓太郎, 梅原永能, 塩塚重正ほか : Paclitaxel, nedaplatin 併用化学療法が奏効した卵巣原発癌肉腫の1例. *日産婦関東連会報* **38** : 13—17, 2001
- 20) 高見雅司, 出井知子, 中山晴夫ほか : Neoadjuvant 療法をして CPT-11 および CDDP 併用療法が有効であった卵巣 Carcinosarcoma の1例. *癌と化学療法* **29** : 305—308, 2002
- 21) 大塚晃生, 吉山賢一, 古賀和美ほか : TJ 療法が奏効した卵巣中胚葉混合腫瘍 (Malignant mixed mesodermal tumor) の1例. *産と婦* **10** : 1389—1392, 2002
- 22) Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T et al : Malignant mixed mullerian tumor of the ovary growing into an inguinal hernia sac : report of a case. *Surg Today* **33** : 797—800, 2003
- 23) 佐藤友章, 安部一之助, 大日向智代子ほか : 悪性上皮性・間葉性混合腫瘍の3症例. *秋田農村医学会誌* **48** : 22—25, 2003
- 24) 加勢宏明, 倉林 工, 田中憲一ほか : 腹水細胞診で推定した卵巣原発異所性癌肉腫の1例. *J Jpn Soc Clin Cytol* **42** : 392—393, 2003
- 25) 川崎憲欣, 西村 弘, 本原剛志 : 卵巣原発癌肉腫の1例. *日産婦中国四国会誌* **52** : 39—44, 2003
- 26) 伊藤順子, 浅井秀和, 岡田節男ほか : 当院の原発性卵巣癌IV期の長期生存例. *陶生医報* **19** : 49—53, 2003
- 27) 小野政徳, 甘 彰華, 市川義一ほか : Pseudo-Meigs 症候群を呈した卵巣原発 carcinosarcoma の1例. *日産婦神奈川会誌* **40** : 97—100, 2004
- 28) 高島明子, 川島秀明, 深谷 暁ほか : 卵巣原発中胚葉性混合腫瘍の4例. *産と婦* **2** : 257—260, 2004
- 29) 中田裕信, 渡辺直生, 田中忠夫ほか : 化学療法が有効であった卵巣原発癌肉腫の1例. *産と婦* **10** : 1391—1395, 2004
- 30) 横山安哉美, 安田 豊, 高島明子ほか : 癌肉腫への悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例. *日産婦関東連会報* **41** : 359—363, 2004
- 31) 瀬尾典久, 服部 学, 豊永真澄ほか : 腹水細胞診で肉腫成分の再発が示唆された卵巣癌肉腫の1例. *J Jpn Soc Clin Cytol* **43** : 56—60, 2004
- 32) 両坂美和, 斉藤 豪, 永井美帆ほか : Endometriosis を背景とした卵巣 Carcinosarcoma の1症例. *日婦腫瘍会誌* **23** : 98—102, 2005
- 33) Eltabbakh GH, Yadav R : Good response of malignant mixed müllerian tumor of the ovary to paclitaxel and cisplatin chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* **20** : 355—356, 1999

- 34) 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀: 大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績. 臨外 56: 781—788, 2001
- 35) 井内武和, 平井 孝, 金光幸秀ほか: 直腸膀胱窩再発に対し治癒切除をしえたS状結腸癌の1例.

- 日消外会誌 36: 1630—1635, 2003
- 36) 内藤春彦, 折茂達也, 皆川のぞみほか: 大腸癌の腹膜転移再発に対する診断的開腹術および腫瘍摘除の意義. 日消外会誌 37: 345—349, 2004

A Case of Mixed Mesodermal Tumor arising from the Left Ovary, suspected of the Intraperitoneal Recurrence after Rectal Cancer Surgery

Naotake Homma¹⁾²⁾, Kouji Taira¹⁾, Hohei Hishiyama¹⁾,
Yutaka Nakamura¹⁾, Hiroto Manase¹⁾²⁾ and Masaki Miyamoto²⁾
Department of Surgery, Asahikawa Red Cross Hospital¹⁾

Department of Surgical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine²⁾

Mixed mesodermal tumor (MMT) is potentially highly malignant and rarely involves the ovaries. When it does, however, the prognosis is dismal. Cytoreductive surgery and the use of new chemotherapy is expected to improve this prognosis. We report a case of preoperative left ovarian MMT, suspected to be due to local recurrence or localized peritoneal recurrence. Localized solitary intraperitoneal tumor after colorectal cancer surgery may yield a favorable outcome in surgical resection if recurrence is peritoneal. For other primary tumors, it is useful in determining the treatment course. This is, to our knowledge, the first report of ovarian MMT growing over time, retrospectively.

Key words : peritoneal recurrence, mixed mesodermal tumor, rectal cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 351—356, 2008]

Reprint requests : Naotake Homma Department of Surgical Oncology, Division of Cancer Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine
Kita-15 Nishi-7 Kita-ku, Sapporo, 060-8638 JAPAN

Accepted : September 26, 2007