症 例

異時性肝転移に2度の肝切除を施行した上行結腸平滑筋肉腫の1例

弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座¹⁾, 同 病理生命科学講座²⁾

吉 田 枝 里¹⁾ 諸 橋 一¹⁾ 坂 本 義 之¹⁾ 工 藤 大 輔¹⁾
木 村 憲 央¹⁾ 諸 橋 聡 子²⁾ 袴 田 健 一¹⁾

症例は78歳, 男性. 貧血の精査のために行った下部消化管内視鏡検査で, 上行結腸に管腔の約3/4周を占める2型腫瘍を認めた. 腫瘍の組織生検を行い, 免疫染色を行ったところ, S-100陰性, desmin陽性, α -SMA陽性, CD34陰性, c-kit陰性, Ki-67 labelling index 30%であり, 高悪性度平滑筋肉腫の診断となった. 明らかな遠隔転移は認めず, 結腸右半切除術+D3郭清を施行した. 術後18カ月で肝S4に再発を認め, 肝左葉切除を施行した. 初回手術後23カ月に, 残肝S5に異時性肝転移を認め, 肝部分切除術を施行した. その後, 初回手術後33カ月となる現在まで, 無再発生存中である. 結腸に発生する平滑筋肉腫は頻度が少なく, 肝転移に対する切除報告例も少ない. 異時性肝転移に対し2度の切除術を施行した稀な症例を経験したので報告する.

索引用語: 平滑筋肉腫, 結腸, 肝転移

はじめに

GIST診療ガイドラインでは, 消化管の間葉系腫瘍のうちKITの発現するものがgastrointestinal stromal tumor (GIST)とされており¹⁾, 免疫染色による診断が一般的になった2001年以降, 消化管平滑筋に由来する腫瘍の大部分がGISTと分類されるようになり, 真の平滑筋肉腫は稀な疾患となった. 平滑筋肉腫は経過中に多発肝転移をきたすことが多いが, 肝切除の報告例は少ない. 今回われわれは異時性肝転移を切除しえた症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例: 78歳, 男性.

主訴: 特になし.

既往歴: 十二指腸潰瘍, 胆嚢結石症, 脳梗塞.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2014年10月に貧血に対する精査目的に下部消化管内視鏡検査を施行したところ, 上行結腸に2型腫瘍が指摘され, 手術加療目的に当科に紹介となった.

入院時現症: 身長160cm, 体重50kg, 血圧122/91mm

Hg, 体温37.3℃, 脈拍96回/分. 眼瞼結膜に貧血を認められた. 腹部は平坦, 軟で腫瘍は触知しなかった.

入院時検査所見: WBC 13,460/L, CRP 21.03mg/dLと炎症反応高値と, RBC 380×10^4 /L, Hb 9.5g/dLと貧血が認められた. 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP) はいずれも正常範囲内であった.

初回腹部造影CT検査所見: 上行結腸肝彎曲部付近に隆起性病変を認めた. 周囲への浸潤, 転移は認められなかった.

下部消化管内視鏡所見: 上行結腸に管腔の約3/4周を占める2型腫瘍が認められた. 同病変より組織生検を施行した.

生検標本病理組織学的所見: 腫瘍細胞は紡錘状の錯綜配列を呈し免疫染色ではdesmin陽性, α -SMA陽性, S-100陰性, CD34陰性, c-kit陰性, Ki-67 labelling index 30%であった. 高悪性度の上行結腸平滑筋肉腫と診断され, 手術を施行した.

手術所見: 2014年12月に結腸右半切除術+D3郭清が施行された.

切除標本: 10×5 cmの2型腫瘍が認められた (Fig. 1a).

切除標本病理組織学的所見: 平滑筋由来の腫瘍細胞が増生し, 核分裂像を伴う所見が認められた (Fig. 1b). 免疫染色ではdesmin陽性であった. Ki-67 la-

2018年4月26日受付 2018年7月23日採用

〈所属施設住所〉

〒036-8562 弘前市在府町5

Fig. 1a : 切除標本. b : H.E. 染色, 400倍.

Fig. 2 : a : 腹部造影CT検査. 肝S4に長径31mmの不整な造影効果を伴う低吸収域を認めた. b : 腹部造影MRI検査. 肝S4にT1WI低信号, T2WI高信号, DWI高信号, ADC低下を示す腫瘤を認めた. ダイナミック造影で辺縁からの造影を認め, 肝細胞造影相で取り込み欠損を示した.

Fig. 3 2 回目手術時の標本肉眼所見と病理組織診断 : a : 切除標本. 肝S4に5.0×3.5cmの白色の腫瘍性病変を認めた. b : H.E. 染色, 400倍.

bell indexは50%と高値であり, 高悪性度平滑筋肉腫と診断された. 郭清されたリンパ節に転移は認められなかった.

初回外科手術後経過: 合併症なく術後7病日に退院

となり, 外来で経過観察する方針となった. 2016年7月(初回術後18ヵ月), 腹部造影CT検査で肝S4に腫瘍性病変を指摘された. 結腸平滑筋肉腫の異時性肝転移の診断となり, 肝切除術を行う方針とした.

Fig. 4 3回目手術時の検査所見：腹部造影CT検査。残肝S5に低吸収域を認めた。

腹部造影CT検査：肝S4に長径31mmの不整な造影効果を伴う低吸収域が認められた (Fig. 2a)。

腹部造影MRI検査：肝S4にT1WI低信号、T2WI高信号、DWI高信号、ADC低下を示す腫瘍が認められた。ダイナミック造影で辺縁からの造影が認められ、肝細胞造影相で取り込み欠損が認められた (Fig. 2b)。

PET-CT検査：肝S4に長径31mmのSUVmax 8.2の陽性集積が認められた。

手術所見：2016年10月に肝左葉切除を施行した（手術時間182分、肝重量300g）。

切除標本肉眼所見：肝S4に5.0×3.5cmの白色の腫瘍性病変が認められた (Fig. 3a)。

病理組織学的所見：平滑筋由来の腫瘍細胞が増生し、免疫染色ではdesmin陰性、 α -SMA陽性、Ki-67 labelling index は50%であった。初回の手術で切除した結腸の標本と同様の細胞所見であり、肝転移の診断となった (Fig. 3b)。

初回肝切除術後経過：合併症なく第8病日退院となった。2017年2月（初回手術後23ヵ月）の腹部造影CT検査で残肝S5に低吸収域が認められた (Fig. 4)。異時性再々発を疑われ2017年3月、肝部分切除術を施行した（手術時間111分、肝重量25g）。腫瘍径は2.0×1.6cmで、病理組織学的所見ではdesmin陽性、 α -SMA陽性、Ki-67 labelling index 50%であり、異時性再々発と診断された。その後初回手術後33ヵ月まで、無再発で経過している。

考 察

結腸・直腸原発の平滑筋肉腫は、消化管の間葉系腫

瘍に分類される。消化管の間葉系腫瘍は、胃や小腸原発のものが多く、結腸原発のものは少ないとされている。また、間葉系腫瘍の腫瘍型としては、GIST、平滑筋腫、神経鞘腫が多く、平滑筋肉腫の頻度は少ないとされている²⁾。過去には、比較的多くの結腸・直腸原発の平滑筋肉腫の報告例がみられるが、1996年にRosaiらがGISTの概念を確立し、これまで平滑筋肉腫とされていたものの多くがGISTであると考えられるようになった³⁾⁴⁾。

結腸・直腸原発の平滑筋肉腫には特異的な症状はなく、腹痛や腹部膨満など腫瘍増大に伴う症状を契機に発見され、進行した状態で診断されることが多い⁶⁾。また、肝臓への再発・転移をきたしやすく、その頻度は、20-30%で同時性、70-80%で異時性と報告されている⁷⁾。医学中央雑誌で「結腸」または「直腸」、「平滑筋肉腫」、「肝転移」をkey wordに、免疫染色による間葉系腫瘍の診断が一般的になった2001年以降、本邦での報告例を検索すると、自験例を含めて9例のみであった (Table 1)^{8)~15)}。平均年齢は65.5歳、男女比は6:3、部位は直腸5例、結腸4例であり、上行結腸原発のものは自験例のみであった。Aggarwalらの報告ではGISTとの鑑別可能な平滑筋肉腫は12年間で56例あり、大腸発生は11例（うち上行結腸発生は3例）だった。平均年齢は60歳（41-76歳）で男:女=7:4であり、腫瘍径の平均は6.3cm（3.2-10.0cm）であり、核分裂指数は10-30/10HPFsであった⁵⁾。

本疾患の診断では、GISTとの鑑別が臨床上重要であり、病理組織における免疫染色が行われる。GISTの70-90%でKITが陽性を示し、他の間葉系腫瘍では、腫瘍細胞のKITは陰性を示す。Table 1に示した平滑筋肉腫の報告例ではKITの免疫染色を行っているものは4例のみであるが、いずれも陰性である。平滑筋肉腫も紡錘型腫瘍細胞からなり、細胞密度は高く、通常のH.E.染色ではGISTと類似した病理組織所見を呈するが、上述したように、免疫染色でKITが陰性、かつ、筋由来のマーカーである α -SMAやdesminが陽性となることによって診断される²⁾。

本疾患の治療は、原発巣・転移巣ともに外科的切除が基本となる。Table 1でも、原発巣に対する初回治療として、全ての報告例で手術が施行されていた。初回手術後、肝の異時性再発は8例で認められ、5例で肝切除術、2例で肝動脈化学塞栓療法が行われていた。肝臓への異時性再々発は5例で認められ、3例で肝切除術が行われていた。肝切除術を行った報告例では、

Table 1: 肝転移を伴う結腸、直腸平滑筋肉腫の報告例

報告者	報告年	年齢	性別	部位	初診時の病変部位	治療
1 小川ら	2001	59	女	直腸	直腸	原発巣切除
2 関根ら	2002	74	男	直腸	直腸	原発巣切除術
3 松本ら	2002	72	女	直腸	直腸, 肝	原発巣切除 + TACE
4 篠藤ら	2004	58	男	直腸	直腸	原発巣切除
5 加藤ら	2008	59	男	盲腸	結腸	原発巣切除
6 中島ら	2010	76	女	横行結腸	結腸	原発巣切除
7 大石ら	2011	53	男	上行結腸	結腸, 肝	原発巣切除 + 肝切除
8 大菊ら	2015	61	男	直腸	直腸	原発巣切除
9 自験例	2018	78	男	上行結腸	結腸	原発巣切除

異時性再発部位	再発までの期間	再発治療	異時性再々発部位	再々発までの期間	再々発に対する治療	転帰
1 肝, 小腸, 腹膜, 腸管膜	0 年 3 カ月	-	-	-	-	死亡 (術後 3 カ月)
2 肝外側区域	2 年	肝切除	肝, リンパ節	3 年 1 カ月	全身化学療法	生存 (術後 4 年 4 カ月)
3 肝 S8, 4, 7	3 年	TACE	肝 S1, 8	不明	肝切除, TACE, 化学療法, RFA	生存 (不明)
4 肝	1 年 1 カ月	TACE	なし	-	なし	死亡 (術後 22 カ月)
5 肝 S5	1 年 3 カ月	肝切除	肝 S5	1 年 6 カ月	肝切除	生存 (術後 30 カ月)
6 肝右葉	4 年	肝切除	肺	6 年	肺切除	生存 (術後 8 年)
7 なし	-	-	-	-	なし	生存 (術後 19 カ月)
8 肝右葉	13 年	肝切除	肝左葉	13 年 6 カ月	なし	生存 (術後 14 年 2 カ月)
9 肝 S4	1 年 6 カ月	肝切除	肝 S5	1 年 11 カ月	肝切除	生存 (術後 33 カ月)

TACE:transcatheter arterial chemoembolization,RFA:radiofrequency ablation.

いずれも長期生存が得られていた。一方で、肝切除術を行わない報告例や、他の治療法である肝動注塞栓療法を行った報告例では、再発や予後不良の転機をたどっており、肝臓の再発巣を切除可能な状態で早期発見することが本疾患の予後改善には重要と考えられた。

海外の報告では軟部組織肉腫の肝転移切除例の症例で 5 年生存率は 31% - 46%¹⁶⁾¹⁷⁾、予後不良因子は病理組織学的悪性度、平滑筋肉腫の転移であること、肝転移の切除断端陽性であると報告されている¹⁸⁾。異時性再発・再々発に対する有効な治療法は確立されていないが、平滑筋肉腫の肝転移に対する肝切除は、化学療法や化学塞栓療法に比べ長期予後は優れており¹⁹⁾、肝切除においては、R0 手術が生存期間延長の重要な因子であったと報告されている。自験例のような複数回の肝切除も R0 切除手術可能ならば予後改善効果が認められた¹⁸⁾¹⁹⁾。

本疾患の予後不良因子に関しては西尾らによると、遠隔転移の有無、核分裂指数 5 以上、大腸病変、MIB-1 標識率 (Ki-67 labelling index) 10% 以上とされている²⁰⁾²¹⁾。特に、細胞増殖能を評価する指標である Ki-67 labelling index が 10% 以上の症例の予後は不良であり、1 年以内に再発や転移を起こすことが多いとされている。また、大腸発生の平滑筋肉腫は腫瘍径、核分裂指数に関係なく侵襲性が強い腫瘍であるとも報

告されている⁵⁾。本症例は Ki-67 labelling index が 50% と著明な高値を呈しており、初回手術後 18 カ月、23 カ月という短期間で異時性肝転移を認めている。その一方で、本疾患では長期間経過後に再発が認められる場合も多く、Table 1 の大菊らの報告¹⁵⁾では初回手術 13 年後に肝再発が認められている。非間葉系腫瘍である通常の大腸癌では、95% の再発は手術後 5 年以内に認められ、それに準じたフォローが一般的とされているが、本疾患では、術後 10 年以上にわたる長期間のフォローが必要であると考えられた。

結 語

上行結腸に発生した高悪性度平滑筋肉腫の異時性肝転移症例を経験したので報告した。本疾患は報告例が少なく、未だ不明な部分が多いが、肝臓の再発巣を積極的に切除することが本疾患の予後の改善には重要と考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) 廣田誠一:Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の考え方. 消内視鏡 2000; 12: 1231-1237
- 2) 廣田誠一:リンパ増殖性疾患を除く間葉系腫瘍に対する免疫組織化学染色. 胃と腸 2017; 52: 1019-1029

- 3) Rosai J : GIST : an update. *Int J Surg Pathol* 2003 ; 11 : 177-186
- 4) Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al : Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 1121-1133
- 5) Aggarwal G, Sharma S, Zheng M, et al : Primary leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract in the post-gastrointestinal stromal tumor era. *Ann Diagn Pathol* 2012 ; 16 : 532-540
- 6) 西尾 徹 : 急速な発育進展を示したS状結腸間膜原発平滑筋肉腫の1例. *日本大腸肛門病会誌* 1999 ; 52 : 242-246
- 7) 石橋雄次, 伊藤 豊, 石黒深幸他 : 多発肝再発巣を完全切除した下大静脈原発平滑筋肉腫の1例. *日臨外会誌* 2012 ; 73 : 3081-3085
- 8) 小川匡市, 池内健二, 武山 浩他 : 放射線治療後17年を経過し発症したG-CSF産生性直腸平滑筋肉腫の1例. *日臨外会誌* 2001 ; 62 : 1696-1700
- 9) 関根秀樹, 石田秀行, 猪熊滋久他 : 異時性肝転移を切除した直腸平滑筋肉腫の1例. *埼玉医会誌* 2002 ; 36 : 642-646
- 10) 松本 敦, 木崎潤也, 福嶋敬愛他 : 直腸原発平滑筋肉腫の多発肝転移に対しTAE及び肝動注化学療法後に肝切除を施行し得た1例. *久留米医会誌* 2002 ; 65 : 69-73
- 11) 篠藤浩一, 大島郁也, 有我隆光他 : 直腸原発平滑筋肉腫の1例. *外科* 2004 ; 66 : 1230-1233
- 12) 加藤浩樹, 國枝克行, 八幡和憲他 : 異時性肝転移を切除した盲腸平滑筋肉腫の1例. *日本大腸肛門病会誌* 2008 ; 61 : 141-146
- 13) 中島 尊, 新居和人, 岡本 卓 : 術前診断が困難であった横行結腸平滑筋肉腫肺転移の1例. *日呼外会誌* 2010 ; 24 : 691-694
- 14) 大石一行, 尾崎和秀, 西岡 豊他 : 遺伝子検査が有用であった大腸平滑筋肉腫の1例. *日消外会誌* 2011 ; 44 : 1311-1318
- 15) 大菊正人, 池松禎人, 中村明子他 : 直腸平滑筋肉腫切除13年後に肝転移再発した1例. *日消外会誌* 2015 ; 48 : 314-320
- 16) Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al : Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer : a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012 ; 214 : 769-777
- 17) Zhang F, Wang J : Clinical Features of Surgical Resection for Liver Metastasis from Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Hepatogastroenterology* 2015 ; 62 : 677-682
- 18) Marudanayagam R, Sandhu B, Perera MT, et al : Liver resection for metastatic soft tissue sarcoma : an analysis of prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2011 ; 37 : 87-92
- 19) Lang H, Nussbaum KT, Kaudel P, et al : Hepatic metastases from leiomyosarcoma : A single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 500-505
- 20) 西尾 徹 : 消化管原発肉腫 (所謂広義のGIST) の予後判定因子に関する研究. *山梨医誌* 2004 ; 19 : 11-20
- 21) 西尾 徹, 中込 博, 武藤俊治他 : 診断と治療における癌DNAの解析 MIB-1染色とDNA解析による消化管平滑筋肉腫の予後判定の意義. *癌と化療* 1998 ; 25 : 475-480

A CASE OF LEIOMYOSARCOMA OF THE ASCENDING COLON WITH METACHRONOUS LIVER METASTASES PERFORMED HEPATECTOMIES TWICE

Eri YOSHIDA¹⁾, Hajime MOROHASHI¹⁾, Yoshiyuki SAKAMOTO¹⁾, Daisuke KUDO¹⁾,
Norihisa KIMURA¹⁾, Satoko MOROHASHI²⁾ and Kenichi HAKAMADA¹⁾

Departments of Gastroenterological Surgery¹⁾ and Pathology and Bioscience²⁾, Graduate School of Medicine, Hirosaki University

The case involved a 78-year-old man. Colonoscopy performed for anemia revealed a type 2 tumor encircling about three-fourths of the circumference of the lumen at the ascending colon. Tissue biopsy of the tumor was performed, and the immunostaining resulted in S100 negative, desmin positive, α -SMA positive, CD34 negative, c-kit negative, and the Ki-67 labelling index of 30%. It was diagnosed as highly malignant leiomyosarcoma. As there were no demonstrable distant metastases, right hemicolectomy + D3 lymph node dissection was performed. Hepatic recurrence (S4) was identified 18 months after the operation, for which left lobectomy of the liver was carried out. Metachronous hepatic metastasis affecting the S5 of the liver remnant was found 23 months after the initial operation, so that partial hepatectomy was performed. Thereafter, he has been doing well without having recurrence as of 33 months after the initial operation.

The frequency of leiomyosarcoma arising in the colon is very low and few cases operated on for its hepatic metastasis have been reported. We present a case of the disease with metachronous hepatic metastases which were treated by twice operations that is rare.

Key words : leiomyosarcoma, colon, liver metastasis