症 例

腹膜播種再発をみた後腹膜粘液型脂肪肉腫

—症例報告ならびに粘液成分の分析—

名古屋保健衛生大学福慶外科

三 浦 馥 川 瀬 恭 平 近 藤 成 彦

岩 瀬 克 己 宮 川 秀 一 伊 左 治 秀 孝

高 村 公 範 福 慶 逸 郎

名古屋大学医学部付属病院検査部病理

竹 内 純 祖父江 三津子

RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA (MYXOID TYPE) WITH PERITONEAL DISSEMINATION

—REPORT OF A CASE AND A ANALYSIS OF GLYCOSAMINOGLYCAN—

Kaoru MIURA, Kyohei KAWASE, Shigehiko KONDO, Katsumi IWASE, Shuichi MIYAKAWA,

Hidetaka ISAJI, Kiminori TAKAMURA and Itsuro FUKUKEI

Department of Surgery, School of Medicine, Fujita-Gakuen University

Jun TAKEUCHI and Mitsuko SOBUE

Division of Pathology, Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital

76歳男性の後腹膜に発生した粘液型脂肪肉腫（重量2,640g）の開腹摘出術後の局所再発に対し第2回手術（摘出総重量4,300g）を施行したところきわめて菲薄な被膜の諸処が破れて粘液様の腫瘍内容が腹腔に漏出した。このあと急激に著明な腹膜播種再発（大小無数の myxomatous な結節の腹腔内増殖）をきたし、第3回、第4回開腹摘出術（それぞれ5,850g, 3,800g）を余儀なくされ、第1回手術後2年3カ月で死亡した。

本例の腫瘍組織の病理組織学的、組織化学的検索、さらに粘液成分とくにムコ多糖（glycosaminoglycan, 以下 GAG）の含有量、組成、合成活性について生化学的分析、オートラジオグラフィなどによる検索を行った。本腫瘍組織の GAG 含有量は正常脂肪組織の10～30倍であり、その90%以上がヒアルロン酸であった。 ^3H -グルコサミン、 $^{35}\text{SO}_4$ の GAG 各組成へのとり込み活性の測定からもヒアルロン酸の合成活性が著しく高いことが示された。また、オートラジオグラフの所見からこのヒアルロン酸は主として腫瘍細胞自身により産生されていると考えられた。

脂肪肉腫は限局性、膨張性に発育することが多いが被膜が薄く、とくに粘液型では手術操作により被膜が破れやすく粘液様組織が漏出、脱落して術野全体に散布される危険が大きい。ヒアルロン酸などの GAG は腫瘍細胞の細胞表面を庇護し cell viability を保持する作用を有することが証明されている。このことから、粘液型脂肪肉腫では腹腔に脱落した腫瘍細胞が腫瘍基質成分である GAG により庇護されて死滅することなく増殖を続け

てそれぞれが大きな腫瘍結節に発育し、一般の癌腫におけるよりもより容易に急速に著明な腹膜播種形成に至る機序を推定することができる。

術後再発を予防するには、被膜を含めて腫瘍を十分に摘除すること、被膜を破り腫瘍内容を漏出させないことが必要である。

結 言

後腹膜脂肪肉腫の多くは、限局性、膨張性に発育し薄い被膜（偽被膜）を有することから“腫瘍のみの剥離摘出”の術式がとられることが一般的であり、そのために再発率が高い。われわれは、最近、後腹膜に発生した巨大な脂肪肉腫（粘液型）の開腹摘出術後の局所再発に対し第2回手術を施行し、そのあと著明な腹膜播種再発をきたし、さらに第3回、第4回手術を行った1例を経験した。この腫瘍の病理組織学的、組織化学的検索に加えて、腫瘍組織の粘液成分とくにムコ多糖（glycosaminoglycan）の含有量、組成、合成活性などについてオートラジオグラフィーによる検索、生化学的分析をも行った。これらの成績をもとに、本腫瘍の再発機序などについて考察を加える。

症 例

患 者：76歳（第1回手術時）

主 訴：腹部腫瘍

既往歴：約10年前から高血圧のため近医に通院加療していた。

家族歴：特記することはない。

現病歴および臨床経過：1977年9月左側腹部腫瘍を主訴として近くの病院を受診し、同年10月27日同院で開腹による後腹膜腫瘍摘出術を受けた。腫瘍は、ほぼ球形、境界明瞭で、左腎、下行結腸を右方へ、脾を上方に圧排しており、大きさ30×20cm、重さ2,640gであった。病理組織学的には、脂肪肉腫で、一部に分化型（well differentiated type）の像を混ざる粘液型（myxoid type）であった。術後、血清肝炎を併発したが軽快し、1978年3月以後は、名古屋保健衛生大学内科外来に通院して高血圧の治療と肝機能の経過観察を受けていた。

1979年2月、内科外来の診察の際に医師に左上腹部腫瘍を再び指摘され同大学外科へ紹介され入院した。入院時の所見は、身長166cm、体重47kg、血圧148/72。腹部触診上、腹腔の左半部はほぼ全体を占居する境界明瞭な粗大結節状の腫瘍を認めた。貧血なし。赤沈1時間値30mm。血清総蛋白6.3、アルブミン3.5g/dl、総ビリルビン0.6mg/dl、GOT 61、GPT 51mU/ml、Al-P 43mU/ml、

LDH 114mU/ml、Ch-E 1,817mU/ml、総コレステロール212mg/dlであり、GOT、GPTの軽度上昇を認めたが、20日後の手術直前にはGOT 16、GPT 7と正常化した。胸部X線写真、肺機能、心電図、腎機能に特記することはなかった。上部および下部消化管X線検査では腫瘍による胃体部大弯の右方への著明な圧排像、結腸脾曲部から下行結腸の右前方への偏位と結腸壁硬化像が認められた。IVPでは左腎および尿管の正中付近への著明な偏位がみられたが造影剤の排泄は良好であった。腹部血管撮影では腫瘍はhypovascularで血管の圧排所見はあるがencasementの所見はなかった。CT像では腫瘍は左後腹膜にあり、横隔膜直下から骨盤腔まで広がり凹凸不平。吸収値は腎周囲脂肪組織に比べて高くwater densityに近かった（図1）。

図1 CT像（第2回手術の直前）。腫瘍は後腹膜、腹腔の左半を占居し、左腎は正中付近へ偏位している。

1979年3月22日（第1回手術後1年5ヵ月）開腹術を施行した。腫瘍は長径約30cmで左後腹膜、左腹腔全体を占居し正中を少し越えていた。黄白色調で光沢を有し、表面はごく薄い被膜により被われており、軟らかくてぶよぶよとし粘液腫あるいは浮腫状の脳組織を思わせた。粗大結節状をなし、表面に母指頭大前後の娘結節をいくつか認めた。剥離操作あるいは手指による圧迫により薄い被膜が容易に破れて粘液様の腫瘍内容がねばねば

と流出してきた。下行結腸、S 状結腸は腫瘍の前面に癒着しており剥離に際して一部の腸管後壁の筋層が削られた。左腎脂肪囊、腸腰筋へも一部浸潤していたが、胃、脾、膀胱とは癒着なく腫瘍の大きい割には剥離は容易で、左腎脂肪囊、周囲の娘結節を含めて肉眼的には腫瘍組織を全摘することができた。しかし、術中に被膜の諸処が破れて漏出した粘液様の腫瘍組織は、腹腔内洗浄操作にもかかわらず腹腔、後腹膜のいたるところに付着遺残したことは明らかであった。肝転移、リンパ節転移はなかった。以上の所見は、粘液型脂肪肉腫の局所再発の所見であり、左後腹膜を中心に粗大結節状をなして圧排性に、また表面に娘結節を形成しつつ増殖する発育形式であった。腫瘍総重量は4,300g であった。術後腹部は平坦となり元気に退院した。

同年10月初めごろから、腹水貯留のような腹部全体の膨満が出現し、次第に増強。利尿剤投与は無効であった。11月下旬には極度の腹満のため歩行困難の状態となり、11月24日再入院した。図2は、そのときのCT像で、腫瘍は腹腔全体に充満しており小腸の大部分は右方へ強く偏位している。根治術は期待できないが姑息的に高度の腹満を軽減する目的で12月13日（第2回手術後8カ月余）3回目の開腹術を施行した。腹水はなく、腹腔全体の腹壁内面、消化管漿膜面、腸間膜表面、肝表面に指頭大以下のものから超手拳大までの粘液腫様の軟らかい球形の腫瘍結節が無数に散布して、いくつかは癒合していた。漿膜面とは有茎性あるいは広基性に付着していた。高度の腹膜播種の所見であるが、腸管狭窄はなく肝

図2 CT 像（第3回手術の直前）。腫瘍は腹腔ほぼ全体を占居し、小腸の大部分は右方へ圧排されている。

転移（血行性）もなかった。個々の腫瘍結節は前回手術と同様の肉眼所見で、薄い被膜を有し、手指による圧迫で容易に破れて粘液様物質が漏出してきた。これらの腫瘍結節を1つずつポリベクトミー式に、あるいは手指ですくい出すようにしてとり出した。根治性はまったく望めないため腸管などの副損傷を最小にとどめるように心掛けて操作し、腫瘍の一部を遺残した状態（不完全摘除）で手術を終了した。摘出腫瘍の総重量は5,850g であった（図3、4）。

図3 腫瘍の腹膜播種の肉眼所見。myxomatous な球形結節を多数認める。

図4 摘出腫瘍の断面の肉眼所見（第3回手術標本）。黄白色調で myxomatous な性状を呈する。

術後一旦腹満は軽快し食事摂取量も増加したが、早くも10日ごろから腹水貯留に似た腹満が再発し急速に増強。1カ月半後の1980年1月20日ごろには腹満による呼吸困難も認められるようになった。本人および家族の切望を考慮し、1月28日（第3回手術後2カ月弱）4回目

の開腹術を施行した。前回と同様、腹腔全体に大小無数の myxomatous な結節の発育、充満を認めた。全身状態不良のため全腫瘍の1/2余り(3,800g)の摘出にとどめて手術を終了した。

術後、急性腎不全のため5日後(1980年2月2日)に死亡した。

剖検所見：腫瘍の発育進展状況は、上述の手術所見の通りで腹腔全体の高度の腹膜播種の所見のみで血行転移、リンパ節転移はなかった。

腫瘍組織の検索

病理組織学的所見：菲薄な線維性被膜により被われ、腫瘍細胞は紡錘形、星芒状をなして疎な網目状配列をなし、所により小型円形細胞、多核性の巨細胞の出現を認める。間質は粘液を多量に含有しており、また、毛細血管が目立つ。粘液型脂肪肉腫の組織像である(図5)。第1回手術の組織標本に比べて再発腫瘍組織は myxomatous な性格がやや増強したような印象もあるが大差はない。

図5 腫瘍の組織像(第2回手術標本)。粘液型脂肪肉腫の所見。

組織化学的所見：エタノール固定組織のパラフィン切片に、アルシアン青(pH 2.6)-PAS 重染色を施して鏡検した。myxomatous にみえる豊富な基質はアルシアン青に強染した。また、紡錘形、星芒状の腫瘍細胞や腫瘍内毛細血管細胞(vascular cell)の多くもアルシアン青に染色された。

■腫瘍組織の glycosaminoglycan の含有量、組成、合成活性についての検索：腫瘍組織を手術摘出後直ちに厚さ 1mm のスライスに薄切し、 $^{35}\text{SO}_4$ 10 $\mu\text{Ci/ml}$ (比活性 0.33Ci/mmol)または ^3H -グルコサミン10 $\mu\text{Ci/ml}$ (比活

性21Ci/mmol)を含む Eagle MEM (10%透析血清を含有)で37°C, 1時間 incubate した。スライスを80%エタノールで洗い、一部はパラフィン切片とし、アルシアン青-HE 染色し、オートラジオグラフィーを行い、組織内のラベル物質の局在を鏡検した。残りのスライスは glycosaminoglycan (以下 GAG) の分析に供した。すなわち、エタノールで脱水しアセトンで乾燥したのち粉末とし、0.3M NaOH, 4°Cで一昼夜置いたのち6N HCl で中和、Tris-HCl 緩衝液で pH 8.0に調節、pronase で消化した。遠沈し不消化物を除いた後、上清を RNase, DNase とともに各6時間 incubate して核酸を除去。流水透析後0.03M NaCl 存在下に10% CPC (cetylpyridinium chloride)を加えて常温、24時間放置後、遠沈し沈澱物として GAG-CPC complex を得た。この complex を0.1% CPC 0.3M NaCl で洗った後、3M NaCl に溶解、遠沈。上清に1% CH_3COOK を含むエタノールを3倍量加え0°C, 1時間放置。遠沈し、沈澱物に上記エタノール沈澱の操作を3回くり返し NaCl, CPC を除去。これをアセトン乾燥して精製 GAG を得た¹⁾。① そのウロン酸量を Bitter and Muir の方法 (Carbazol 法)²⁾により測定した。② 10nmol のウロン酸を含む液をセルロースアセテート膜電気泳動³⁾、泳動濾紙を0.2%アルシアン青(0.1%酢酸液)で染色して GAG 組成を検索した。また、各組成別に泳動分離されたスポット部分を切りとり液体シンチレーションカウンターにて計測して各組成の GAG にとり込まれた radioactivity を測定した³⁾。

以上の測定、分析は、第2回手術(1979年3月)と第3回手術(同年12月)の腫瘍組織について行い、対照として第3回手術時の正常の腹壁皮下脂肪組織、別の症例(早期胃癌、43歳男)の正常皮下脂肪組織、正常大網脂肪組織にも行った。

オートラジオグラフでは、粘液腫様を呈する部位の腫瘍細胞内に ^{35}S がび漫性に強くラベルされ、 ^3H ラベルもやや弱いび漫性に認められた(図6)。正常の脂肪組織では脂肪細胞のラベルは少なく、主として血管の部位(vascular cell)がラベルされた。

組織内のウロン酸量と、各組成における合成活性(radioactivity)の測定の成績は、表1に示す通りである。脂肪肉腫腫瘍組織の GAG 含量はウロン酸量として正常脂肪組織の10~30倍である。 ^3H -グルコサミンのヒアルロン酸へのとり込み活性は、腫瘍組織では正常組織の50~300倍ときわめて高値であるが、 $^{35}\text{SO}_4$ のデルマ

表 1 各組織における GAG 含量と ^3H 、 ^{35}S -GAG の Radioactivity

	GAG 含量 (ウロン酸量*)	Radioactivity **			
		^3H - ヒアルロン酸	^3H - sulphated GAG	^{35}S - デルマトン 硫酸	^{35}S - コンドロイチン 硫酸
腫瘍組織 (粘液型脂肪肉腫, 第 2 回手術)	277—355	4872	663	330	62
腫瘍組織 (粘液型脂肪肉腫, 第 3 回手術)	146—148	2231	248	529	302
正常の腹壁皮下脂肪組織 (上記症例)	7.3—7.4	40	50	113	94
正常の腹壁皮下脂肪組織 (43歳, 男)	8.8—11.1	14	16	133	49
正常の大網脂肪組織 (43歳, 男)	11.2—11.8	20	43	289	64

* n mol/脱脂乾燥重量 (mg), ** ct/min/脱脂乾燥重量 (mg)

図 6 腫瘍組織切片のオートラジオグラフ。 ^{35}S ラベルがび漫性に強く認められる。

タン硫酸へのそれは 2～5 倍にすぎず, $^{35}\text{SO}_4$ -コンドロイチン硫酸合成活性は有意の差が認められない。すなわち、粘液型脂肪肉腫では腫瘍組織においてヒアルロン酸の合成が著しく高いことが示された。また、オートラジオグラフの所見から、このヒアルロン酸は主として腫瘍細胞自身により産生されていると考えられた。

考 案

脂肪肉腫は悪性軟部組織腫瘍の中で横紋筋肉腫などとともに発生頻度が高い。組織学的に分化型、粘液型、円形細胞型、多形型などに分類される⁴⁾⁵⁾。後腹膜に原発するものは粘液型が多いとされており、本報告例も粘液型であった。無症状に限局性、圧排性に発育する例が多く、本例でも大きな腫瘤となつてはじめて気づかれた。摘出腫瘍の重量は、第 1 回 2,640g、第 2 回 4,300g、第 3 回 5,850g、第 4 回 3,800g と比較的大きかったが、後腹膜脂肪肉腫は巨大なものがまれではなく、32kg、30kg という報告例もある⁶⁾。肉眼的に被膜または偽被膜を有していることが多く、周囲への浸潤は認められずに容易に剝離摘出される症例がほとんどである。しかし、病理組織

学的に検討すると、腫瘍の被膜はごく菲薄な線維性結合組織で被膜層さらに被膜外への腫瘍細胞の浸潤像が証明されることがほとんどであり、腫瘍表面に接した剝離摘出操作では被膜の一部すなわち腫瘍細胞がとり残されることが少なくなく、局所再発率が高い。再発予防のためには、四肢原発の脂肪肉腫における四肢切断術、広範囲摘除術に準ずるような、健常部を含めた摘除術式すなわち結腸、腎、脾、腹膜などの合併切除を行う必要が考えられる。しかし、実際には多くの場合、腫瘍は巨大であり、腫瘍と接している健常部分は広範にわたっており、たとえかなりの範囲の合併切除を行ったとしても根治術になり得たかどうか疑わしいことが多く、後腹膜脂肪肉腫においては、手術療法のみでは治療効果に限界がある。Kinne ら⁷⁾は、34 例の後腹膜脂肪肉腫の治療成績を検討し、不完全摘出術例は全例が再発して平均 3.4 回の手術を施行。また、再発症状発現までの期間 (disease-free interval) は術後照射群では平均 32 カ月、非照射群 (手術のみ) では平均 16 カ月であったと述べ、術後放射線療法の有効性を強調している。本例では、第 2 回手術中に薄い被膜が諸処で破れた結果、粘液様の腫瘍組織が腹腔全体に散布され放射線照射の適応を失ってしまった。第 1 回手術後の時点では術後照射療法の適応があったものと反省される。

脂肪肉腫の腫瘍組織に GAG (主としてヒアルロン酸) が含まれていることはすでに諸家の報告⁸⁾⁹⁾があるが、GAG 合成活性の詳細についての分析はこれまでにほとんどなされていない¹⁰⁾。今回のわれわれのオートラジオグラフィ、生化学的分析の結果でも、腫瘍組織には多量の GAG (90%以上がヒアルロン酸) が含まれていることが示された。さらに、腫瘍内でのヒアルロン酸の合成活性が著しく高く、これは腫瘍細胞自身により合成さ

れることが示唆された。ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸など GAG が in vivo, in vitro の腫瘍細胞の細胞表面を庇護し cell viability を保持する作用を有することは竹内ら¹¹⁾¹²⁾により証明されている。GAG を多量に含有する粘液型脂肪肉腫では、腫瘍細胞の増殖は、腫瘍細胞自身によって産生された豊富な間質 GAG により促進されていることが考えられる。手術操作に際し被膜が破れると粘液様の内容 (GAG) が漏出するが、同時に存在する腫瘍細胞は基質成分であるこの GAG により庇護されつつ増殖を続けて個々の多数の腹膜播種結節に発育する。さらに相互に腫瘍細胞の増殖と GAG の産生・放出とが促進し合って一般の癌種の播種結節よりも急速に増大して行くことが推定される。

このように、粘液型脂肪肉腫の腹膜播種の形成には“手術時の被膜損傷による腫瘍粘液様物質の漏出”という“人為的な要素”がきわめて大きな役割を果たしている。腹膜播種再発の予防のために、外科医は上述のメカニズムを念頭に置き菲薄な被膜を破らないように細心の注意を払いつつ手術操作を進めるべきである。

結 語

76歳男性。後腹膜に発生した巨大な粘液型脂肪肉腫の開腹摘出術後の局所再発に対して第2回手術を施行した。そのあと著明な腹膜播種再発をきたして第3回、第4回手術を行ったが、第1回手術後2年3カ月で死亡した。本腫瘍組織の粘液成分とくに glycosaminoglycan について生化学的分析、オートラジオグラフィーなどによる検索を行い、再発の機序に関して考察を加えた。

本稿の要旨は第42回日本臨床外科医学会総会(1980年、静岡市)において発表した。

文 献

- 1) 川瀬恭平：胃癌組織における酸性ムコ多糖の組織学的、組織化学的ならびに生化学的研究。日外会誌, 78: 1037—1049, 1977.
- 2) Bitter, T. and Muir, H.M.: A modified uronic acid carbazole reaction. Anal. Biochem., 4: 330—334, 1962.
- 3) Sobue, M., Takeuchi, J., Ito, K., et al.: Effect

of environmental sulfate concentration on the synthesis of low and high sulfated chondroitin sulfates by chick embryo cartilage. J. Biol. Chem., 253: 6190—6196, 1978.

- 4) 田中雅祐, 桧沢一夫, 藤内 守：脂肪肉腫136例の臨床病理学的研究。癌の臨床, 20: 1036—1047, 1974.
- 5) Anderson, W.A.D. and Kissane, J.M.: Pathology, 7th Ed. Mosby Co., St. Louis, 1890—1892, 1977.
- 6) Stout, A.P. and Lattes, R.: Tumors of the soft tissues. Atlas of tumor pathology, 2nd series, AFIP, Washington, 116—126, 1967.
- 7) Kinne, D.W., Chu, F.C.H., Huvos, A.G., et al.: Treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. Cancer, 31: 53—64, 1973.
- 8) Winslow, D.J. and Enzinger, F.M.: Hyaluronidase-sensitive acid mucopolysaccharides in liposarcomas. Am. J. Pathol., 37: 497—505, 1960.
- 9) Filipe, M.I. and Mackenzie, D.M.: Histochemical characteristics of mucosubstances in three soft tissue tumours. J. Pathol., 118: 17—19, 1976.
- 10) Sobue, M., Miura, K., Kataoka, K., et al.: Glycosaminoglycan-synthetic activity of neoplastic and non-neoplastic adipose tissues. Br. J. Cancer, 42: 477—480, 1980.
- 11) Takeuchi, J.: Growth-promoting effect of acid mucopolysaccharides on Ehrlich ascites tumor. Cancer Res., 26: 797—802, 1966.
- 12) Takeuchi, J., Tcho, R. and Leighton, J.: Protective action of mucopolysaccharides on dog kidney cell line MDCK in meniscus-gradient culture. Cancer Res., 34: 161—168, 1974.