症 例

肝未分化肉腫の 1 例

大垣市民病院外科, 同 小児科*

塩 見 正 哉 蜂須賀 喜多男 山 口 晃 弘 磯 谷 正 敏
久 世 真 悟 真 弓 俊 彦 近 藤 真 治 新 美 教 弘
青 野 景 也 新 井 利 幸 森 直 治 前 田 敦 行
近 藤 富 雄* 藤 井 秀比古*

肝未分化肉腫は極めて稀で, 化学療法, 放射線療法等にも反応しにくく, 予後不良な疾患である。今回肝未分化肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症例は11歳, 女児で主訴は右季肋部痛である。腹部超音波検査, CT 検査にて肝右葉に巨大な嚢胞状腫瘍を認め, 血管造影検査では hypovascular であった。摘出標本では腫瘍は厚い被膜に被われており内部には凝血塊を含んだ壊死組織が充満し, 肉眼的に明らかな腫瘍成分は認められなかったが, 組織学的検索の結果被膜の一部に未熟な間葉系成分からなる腫瘍細胞を認め, 肝未分化肉腫と診断した。術後, VCR, ACD, CPA による多剤併用化学療法を施行し, 術後 1 年 5 カ月の現在再発の徴候なく健在である。

索引用語: 肝腫瘍, 肝未分化肉腫

はじめに

肝の悪性間葉系腫瘍は稀であり, 血管肉腫, 平滑筋肉腫, 横紋筋肉腫, 線維肉腫など少数の報告があるにすぎない。そのなかでも肝未分化肉腫は Stocker と Ishak¹⁾により1978年に初めてひとつの疾患単位としてその臨床的, 病理学的特徴づけがなされたもので非常に稀な疾患であるが, 近年本邦でも報告例が増加してきている。今回肝未分化肉腫の 1 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

患者: 11歳, 女児。

主訴: 右季肋部痛。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1988年 8 月頃から時々右季肋部痛を認めていたが放置していた。12月 1 日から再び右季肋部痛が出現し次第に増強したため近医を受診し, 右上腹部に有痛性腫瘤を指摘されたため当院小児科に紹介され入院した。

入院時現症: 身長148cm, 体重51kg で結膜に貧血, 黄疸なく, 胸部にはとくに異常を認めなかった。右上

表 1 入院時血液検査成績

RBC	424×10 ⁴ /mm ³		
Hb	11.8 g/dl		
Ht	35.6 %		
WBC	8300 /mm ³		
Eosino	2 %		
Band	6 %		
Seg	47 %		
Lymph	32 %		
Mono	13 %		
Plt	36.2×10 ⁴ /mm ³		
TTT	2.9 U	Na	142 mEq/L
ZTT	5.3 U	K	4.4 mEq/L
GOT	22 K-U	Cl	103 mEq/L
GPT	7 KU	BUN	10.6 mg/dl
γ-GTP	23 mU/ml	CRE	0.7 mg/dl
T.Bil	0.3 mg/dl	TP	6.5 g/dl
ALP	19.4 K-A-U	ALB	3.5 g/dl
LAP	205 G-R-U	CPK	26 IU/L
Ch-E	1.37 pH	UA	4.5 mg/dl
LDH	624 Wro-U	CHO	176 mg/dl
TT	72 %	CEA	1.0 ng/ml>
PT	100 %	AFP	5.0 ng/ml
HPT	94 %	CA19-9	17 U/ml
APTT	23.3 sec	Elastase I	428 ng/ml

1990年 7 月27日受付 1991年 4 月 5 日採用

腹部には剣状突起下7cm におよぶ弾性硬で自発痛および圧痛をともなう腫瘤を触知した。

入院時検査所見（表1）：末梢血赤血球数 $424 \times 10^4 /$

mm^3 , Hb 値 11.8 g/dl と軽度貧血を認めた以外は血液生化学検査にはとくに異常を認めず，肝機能は正常範囲であり，CEA, AFP, CA19-9等の腫瘍マーカーも正

図1 腹部超音波検査：肝 S_5 から S_6 に $136 \times 114 \times 108 \text{ mm}$ の辺縁平滑で内部に辺縁部から内腔に向かって papillary に発育する hyperechoic mass を有する mixed pattern の腫瘍を認めた。

図2 腹部 CT 検査(左 plain, 右 contrast enhanced)：肝右葉に厚い被膜と一部辺縁から内腔に向かって発育する high density mass を有する，内部がほとんど嚢胞状の $124 \times 106 \times 105 \text{ mm}$ の腫瘍を認めた。辺縁部に認められた high density mass の部分は contrast enhancement により enhance effect を認めた (CT No. $32.0 \rightarrow 60.5 \text{ HU}$)。

常範囲内であった。

腹部超音波検査 (図 1) : 肝 S_5 から S_6 にかけて $136 \times 114 \times 108 \text{ mm}$ の辺縁平滑で厚い被膜を持ち、内部に辺縁被膜から肉腔に向かって突出する hyperechoic mass を有する嚢胞性の腫瘍を認めた。この内部の hyperechoic mass は retrospective にみれば腫瘍成分そのものではなく腫瘍内出血をきたした部分と考えられた。

腹部 CT 検査 (図 2) : 肝右葉に厚い被膜を有する内部はほとんど low density で一部辺縁から肉腔に向かって発育する high density mass をともなう $124 \times 106 \times 105 \text{ mm}$ の腫瘍を認めた。内部の low density な部分は contrast enhancement によりまったく enhance されなかったが、辺縁部に認められた high density mass の部分には enhance effect を認めた (CT No. 32.0→60.5HU)。

選択的肝動脈造影検査 (図 3) : 腫瘍は一部に tumor stain を認めたが、全体的に hypovascular であった。右肝動脈後枝および前下行枝は著明に圧排、伸展されていたが、明らかな encasement 等は認めなかった。

以上の検査所見から小児には極めて稀とされているが肝嚢胞腺癌を強く疑い、1989年1月6日手術を施行した。

図 3 選択的肝動脈造影：右肝動脈後枝および前下行枝は著明に圧排、伸展されていたが、明らかな encasement 等を認めず、腫瘍への feeding artery も不明であり全体的に hypovascular であった。Late phase では被膜の濃染像とともに一部に淡い腫瘍濃染像を認めた。

手術所見：開腹すると腹水、腹膜播種、リンパ節転移等は認めず、肝右葉前下面から肝外性に突出する形で発育する腫瘍を認めた。腫瘍は比較的硬い被膜に被われて存在したためこれに沿って腫瘍を核出した。

摘出標本 (図 4) : 腫瘍は厚さ 6mm の平滑で弾性硬の被膜に被われており、内部には凝血塊を含んだ壊死組織が充満しており、肉眼的には明らかな腫瘍成分は認められなかった。

組織学的所見 (図 5) : 腫瘍の内部は大部分が necrosis に陥っていたが、被膜の一部に大型で未熟な核や eosinophilic な胞体を有する細胞や星状細胞、紡錘型細胞が不規則に増殖し多彩な像を呈していた。肝細胞成分は認めず、成熟傾向を示す間葉系成分も認められなかった。辺縁の被膜には偽胆管の増生が強かった。特殊染色では α -fetoprotein, myoglobin は negative であり、keratin, α_1 -antitrypsin は一部に陽性であった。以上の所見から肝未分化肉腫と診断した。

図 4 摘出標本：腫瘍は厚さ 6mm の平滑で弾性硬の被膜に被われており、内部には凝血塊を含んだ壊死組織が充満しており、肉眼的には明らかな腫瘍成分は認められなかった。

図5 組織学的所見：内部は大部分がnecrosisに陥っていたが、一部に大型で未熟な核やeosinophilicな胞体を有する細胞や紡錐型細胞が不規則に増殖し、かなり多彩な像を示していた。辺縁の被膜には偽胆管の増生が認められた。

術後経過：術後はVincristine (VCR), Actinomycin D (ACD), Cyclophosphamide (CPA) による多剤併用療法を施行し、術後1年5カ月の現在再発の徴候なく健在である。

考 察

肝悪性間葉系腫瘍は稀な疾患であり、これらには平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、繊維肉腫などがある。しかしなかに一定の分化傾向を持たない、未分化な間葉系細胞により構成される腫瘍が存在し、これらは1978年 Stocker と Ishak¹⁾により初めて Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver という一つの疾患単位としての概念が提唱された。彼らは31例の肝未分化肉腫症例を集計し、その臨床病理学的特徴を述べているが、31例中27例が15歳以下で小児期に好発し、性差はなく、主訴は腹痛および／または腹部腫瘍であったものが28例で、他の3例は発熱であった。腫瘍は右葉に好発し（右葉23例、左葉3例、右葉から左葉に進展したものの5例）、球状の外観を呈し

正常肝とはよく境界され、半数以上が内部に debris や凝血塊、ゼラチン様物質を含んだ multiple cystic area を持ち、しばしばその範囲は腫瘍の80%以上を占めていたとしている。その組織学的特徴としては線維性の偽膜で被包され、核は円形、楕円形もしくはしばしば非常に不規則な形をしており、クロマチン顆粒に富み、核小体は不明瞭である。細胞は星状または紡錐状で境界不明瞭であり、eosinophilic な胞体を持ち、PAS 陽性好酸性封入体を有し、同一腫瘍内でも細胞が螺旋状または索状に配列して密な部分と粗な部分があるとされる。腫瘍辺縁部や偽膜内にはしばしば肝細胞の索状構造や胆管に似た cystic structure が認められるが、Stanley ら²⁾はこのような腫瘍周辺に認められる胆管類似構造物は腫瘍が発育する際に周囲の正常肝組織を取り込みながら増大して行ったことによるものであるとし、これを“entrapment” theory とよんでいる。また Steiner ら³⁾は腫瘍細胞の免疫学的染色では α -fetoprotein は negative であり vimentin, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin のみが positive であるという特徴を有するとしている。

肝未分化肉腫の鑑別診断として hepatoblastoma の embryonal type、胆管に発生した embryonal rhabdomyosarcoma、悪性間葉腫との鑑別が重要であるとされている³⁾。hepatoblastoma の embryonal type は肝未分化肉腫が5歳以上に多いのに対して、3歳以下に好発し、末梢血中の AFP 陽性例が多く、組織学的に不全型の胆管や上皮細胞群がみられることや、核分裂像がみられないことが多いことから鑑別可能であり、また肝未分化肉腫では腫瘍性巨細胞が出現することも特徴的であるとされている⁴⁾。embryonal rhabdomyosarcoma では黄疸、発熱といったウイルス肝炎あるいは閉塞性黄疸の症状をとめない、組織学的に胆管内腔へブドウの房状に浸潤し粗に配列した rhabdomyoblast が認められ、PAS 陽性顆粒は存在しないとされ¹⁾、また悪性間葉腫は2種以上の分化した間葉成分を含むことがその定義であることから鑑別される⁴⁾。

肝未分化肉腫の本邦報告例は少なく、われわれが調べ得た限りでは自験例も含めて27例の報告があるにすぎない(表2)。年齢は8カ月から65歳で、5歳未満のもの5例、5歳から10歳10例、10歳以上15歳以下10例で成人例は2例のみであり、小児期後半に好発していた。男16例、女11例で性差はなかった。腹痛または腹部腫瘍で発症するものが多く、発見時既に巨大な腫瘍

表 2 肝未分化肉腫本邦報告例

	報告者	性	年 齢	主 訴	部位	大 き さ	手 術	化学療法	転 帰
1	土 屋	男	10歳	腹部腫瘍	右葉	18×15×6.5cm (1070g)	右葉切除		死 (2ヵ月)
2	坂 本	男	1歳11ヵ月	食欲不振 下痢	両葉		非切除	ADR,VCR,CPA	生 (6ヵ月)
3	岸 紀	男	11歳	食欲低下 体重減少	右葉	23×15×10cm (2000g)	拡大右葉切除	VCR	生 (3年)
4	金 城	女	8歳	腹痛,嘔吐 全身倦怠感	両葉		門脈結紮	ADR,ACD	死 (1年8ヵ月)
5	葛 西	女	5歳		右葉 内側区		右肝動脈結紮		死 (2ヵ月)
6	〃	女	1歳		右葉 内側区		拡大右葉切除		死 (3ヵ月)
7	〃	男	5歳		右葉 内側区		右3区域切除		死 (4ヵ月)
8	大 秋	男	11歳	感冒様症状	右葉		拡大右葉切除		不明
9	棟 方		10歳	食欲不振 全身倦怠感 右季肋部痛	右葉	17×16×13cm (1920g)	拡大右葉切除	CPA,ACD VCR,ADR,5-FU	死 (1年)
10	初鹿野	女	10歳	微熱,嘔吐 腹部膨満 背部痛	右葉	17×12×11cm	腫瘍切除		死 (1年3ヵ月)
11	清 水	男	5歳	微熱,嘔吐 右季肋部痛	右葉	10×9×7.5cm (370g)	右葉切除		不明
12	遠 藤	女	65歳	胸腹部不快感 労作時息切れ	右葉	15×12×8cm (730g)	腫瘍切除	CPA	生 (1年9ヵ月)
13	山 下	女	7歳5ヵ月	発熱,嘔吐 心窩部痛	左葉 (2個)	9×9cm 5cm	左葉切除	VCR,CPA,MMC	死 (6ヵ月)
14	長 嶋	女	12歳	発熱 右胸腹部痛	右葉	22×23×12cm (2800g)	右葉切除		生 (1年1ヵ月)
15	佐 藤	男	4歳	発熱,嘔吐 右季肋部痛	前区域	12×9×6cm (415g)	腫瘍切除	CDDP,EDX VCR,ADR	生 (1年)
16	副 島	男	10歳	発熱 右側腹部痛	右葉	16cm	拡大右葉切除		不明
17	飯 尾	男	8歳	発熱 腹部膨満	後区域		後区域切除	VCR,CPA	死 (2年4ヵ月)
18	浅 木	男	11歳	発熱 全身倦怠感	右葉		右葉切除		不明
19	奥 村	男	4歳	腹部膨満	右葉 内側区	(1954g)			不明
20	田名場	男	13歳	発熱,腹痛	右葉	20×14×13cm (1400g)		VCR,CPA,ACD CDDP,ADR	生 (1年)
21	小 笠	男	5歳	腹痛	右葉	8×7.5×7cm	右葉切除		不明
22	横 山	男	8ヵ月	肺転移を発見 された	左葉		非切除		死 (1ヵ月)
23	児 玉	女	30歳	発熱 右季肋部痛	右葉	18×15×15cm	持続動注用カ テーテル留置	MMC,5-FU ADR,CPA	死 (61日)
24	小笠原	男	12歳	上腹部腫瘍 腹痛	右葉 内側区	18×16×9cm (2850g)	拡大右葉切除	VCR,ADR	死 (1年)
25	秦	女	5歳8ヵ月	右上腹部腫瘍	右葉 内側区		肝動脈結紮		死 (34日)
26	〃	男	5歳8ヵ月	腹痛	右葉	21×20×18cm (1300g)	右3区域切除	VCR,CPA	死 (3ヵ月)
27	自験例	女	11歳	右季肋部痛	右葉	16×13×12.5cm (1100g)	腫瘍切除	VCR,ADR,CPA	生 (1年5ヵ月)

を形成しているものが多かった。術前確定診断が行われたものはなく、いずれも摘出標本または生検標本の組織学的検索の結果確定診断がなされていた。

腹部超音波検査では検査施行 8 例中 5 例が内部に嚢胞性病変を混在しており、うち 2 例はその大部分が充実性腫瘍であり、3 例は multiple cystic pattern を呈していた。他の 3 例は明らかな嚢胞を形成しない mixed pattern を示していた。腹部 CT 検査では 10 例中全例が low density area を呈したが、内部は充実性であったものから多発性の cyst を認めたものまで様々であった。血管造影検査においては大部分の症例で血管の圧排伸展像が認められたが、tumor stain は全く認められないかまたは腫瘍の一部に認められるのみで、全体に hypovascular な腫瘍として描出されていた。

手術時腫瘍の進展が極めて高度で非切除に終わったものが 6 例ありこれらは術後 6 カ月生存中の 1 例を除いて全例死亡していた。また切除可能であった 20 例では (1 例は手術の記載なし)、手術により肉眼的に完全な腫瘍切除が行われたのにもかかわらず、報告時記載のあった 15 例中 10 例が死亡しており、予後は極めて不良であった。

Harris ら⁵⁾は肝未分化肉腫 60 例を集計し、42 例 (70%) が原疾患死し、8 例 (13%) が再発生存中で、10 例 (17%) のみが再発なく生存中であったとし、放射線療法または化学療法には限定された効果しかないため生存率の向上は望めず、完全な切除のみが唯一の治療法であると述べている。しかし彼らは初回手術時に切除不能であった 7 歳、男児の肝未分化肉腫に対し Cisplatin (CDDP) と Adriamycin (ADR) による多剤併用療法を行った結果、腫瘍の縮小効果を認め、再手術によりこれを切除し、以後 45 カ月にわたり再発なく生存中である症例を報告している。また Smithson ら⁶⁾は ADR と放射線療法の併用により 5 年の無再発生存が得られた 6 歳、女児を報告し、Ware ら⁷⁾はやはり CDDP, Vincristine (VCR), Cyclophosphamide (CPA), ADR の多剤併用療法と放射線療法の併用により 5 年以上の生存が得られた 2 症例を報告している。これらの症例は手術による完全な腫瘍切除に多剤併用化学療法と放射線療法を加えることによる長期生存の可能性を示唆しており、手術、化学療法、放射線療法を含めた集学的治療に対し、今後の検討が必要で

あると考えられた。

結 語

肝未分化肉腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告した。肝未分化肉腫は極めて稀な予後不良な疾患であり、化学療法や放射線療法には反応しないことが多く、その報告例でも多くのものが死亡していた。しかし最近では完全な腫瘍切除に加えて多剤併用化学療法と放射線療法を行うことにより長期生存が得られる症例の報告も増加してきており、今後治療法の確立を目指した検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Stocker JT, Ishak KG: Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. *Cancer* 42: 336—348, 1978
- 2) Steiner M, Bostrum B, Leonard AS, et al: Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. A clinicopathologic study of a survivor treated with combined technique therapy. *Cancer* 64: 1318—1322, 1989
- 3) 遠藤秀彦, 奈良坂重樹, 関口淳一他: 肝未分化(胎児性)肉腫の 1 例, 日臨外医会誌 44: 1314—1318, 1983
- 4) 金城 満, 田中健蔵, 遠城寺宗知他: 肝未分化肉腫. 昭和 54 年度小児悪性腫瘍研究会記録, p56—60, 1980
- 5) Harris MB, Shen S, Weiner MA, et al: Treatment of primary undifferentiated sarcoma of the liver with surgery and chemotherapy. *Cancer* 54: 2859—2862, 1984
- 6) Smithson WA, Telander RL, Carney JA, et al: Mesenchymoma of the liver in childhood: Five year-survival after combined-modality treatment. *J Ped Surg* 17: 70—72, 1982
- 7) Ware R, Friedman HS, Filston HC, et al: Childhood hepatic mesenchymoma: Successful treatment with surgery and multipleagent chemotherapy. *Medical Ped Oncol* 16: 62—65, 1988
- 8) Stanley RJ, Dehner LP, Hesker AE: Primary malignant mesenchymal tumors (mesenchymoma) of the liver in childhood. *Cancer* 32: 973—984, 1973

A CASE REPORT OF UNDIFFERENTIATED (EMBRYONAL) SARCOMA OF THE LIVER

**Masaya SHIOMI, Kitao HACHISUKA, Akihiro YAMAGUCHI, Masatoshi ISOGAI, Shingo KUZE,
Toshihiko MAYUMI, Shinji KONDO, Norihiro NIIMI, Keiya AONO,
Toshiyuki ARAI, Naoharu MORI, Atsuyuki MAEDA,
Tomio KONDO and Hidehiko FUJII**
Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital

Undifferentiated sarcomas of the liver are very rare and have poor response to chemotherapy and radiation, with resultant poor prognosis. A case of undifferentiated sarcoma of the liver is reported. A 11-year-old woman complained of right hypochondrial pain. A giant cystic tumor of the right lobe of the liver was detected by abdominal ultrasonography and CT, and this tumor was hypovascular by angiography. The resected specimen was surrounded by dense materials, with inside including necrotic materials, and no evidence of the tumor. But histological examination revealed immature tumor cells, so we diagnosed it as undifferentiated sarcoma of the liver. Postoperatively combination chemotherapy of VCR, ACD and CPA was performed, and the patient is disease free for 1 year and 5 months after surgery.