

左腎周囲に発生した未分化多形肉腫の1例

熊本労災病院泌尿器科¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学分野²⁾

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野³⁾

村上道洋^{*1)2)}・原千瑛²⁾・山中広太郎²⁾・山口隆大²⁾・田上憲一郎²⁾

倉橋竜磨²⁾・福島結美²⁾・元島崇信²⁾・村上洋嗣²⁾・矢津田旬二²⁾

杉山豊²⁾・西一彦²⁾・神波大己²⁾・江藤正俊³⁾

(受付日:2019年12月28日, 受理日:2020年6月18日)

抄録:

症例は56歳, 男性。201X年6月に人間ドックのCTで左腎上極に辺縁不整な腫瘍性病変を認め, 精査加療目的で当科紹介となった。CTガイド下針生検にてUndifferentiated/Unclassified Sarcomaと診断され, 腹腔鏡下後腹膜腫瘍摘出術(左腎・副腎合併切除)を施行した。病理診断は未分化多形肉腫(Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: UPS)であった。切除断端陽性であったためDoxorubicin+Ifosfamideによる術後補助化学療法を施行した。患者希望により他施設で免疫療法が行われたが, 201X+1年4月のPET-CTで局所再発が認められたため, 開腹再発腫瘍切除術を行った。病理診断にてUPS再発が確認され, 切除断端は陽性であった。追加の放射線療法・化学療法は希望されず, 免疫療法が継続された。遠隔転移が出現したためパゾパニブを開始し, 一旦は縮小傾向が認められたものの, その後進行し永眠された。

(西日泌尿. 82:391-396, 2020)

キーワード: 未分化多形肉腫, 後腹膜腫瘍, 腹腔鏡下手術, CTガイド下針生検, パゾパニブ

緒言

未分化多形肉腫は以前, 悪性線維性組織球腫症と呼ばれていた。特定の分化を示さない高悪性度肉腫であり, 四肢発生の多い疾患である。今回我々は, 腎周囲に発生した未分化多形肉腫の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 56歳, 男性

主訴 なし

既往歴 気管支喘息, 脂質異常症

家族歴 特記事項なし

現病歴 201X年6月に人間ドックのCTで左腎上極に辺縁不整な腫瘍性病変を認めた。前年のCTでは同部位に腫瘍影は認めず, 発育速度の速い腫瘍性病変を疑われ, 精査加療を目的に同年同月に当科を紹介受診された。

来院時現症 体温36.3℃, 血圧124/71 mmHg, 脈拍90/分。胸部・腹部に特記すべき異常所見なし。また腰

背部痛などの身体所見も認めなかった。

血液生化学検査 特記すべき所見なし。IgG4・可溶性IL-2受容体も検査したが, 有意な上昇なし。

造影CT 左腎上極周囲を取り囲むように, 7×6cm程度の辺縁不整の後期相で内部均一に造影される腫瘍性病変を認め, 腎は形態を保ち, 圧排されていた。腎被膜あるいは周囲組織由来を疑う印象であった。明らかなリンパ節腫大や遠隔転移を疑う所見は認めなかった (Fig. 1)。

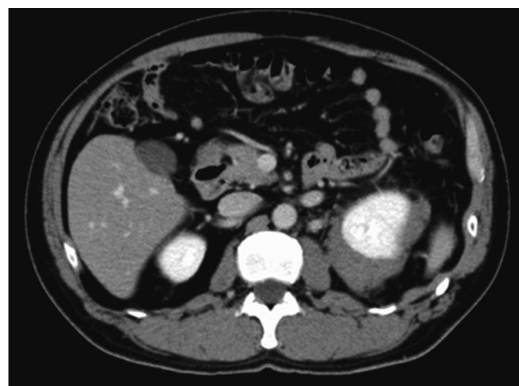


Fig. 1 Abdominal enhanced CT scan shows left perirenal mass.

* 〒866-8533 八代市竹原町1670

TEL 0965-33-4151, FAX 0965-32-4405

PET-CT 左腎周囲腫瘍部に SUVmax : 24.9 と高集積像を認めた。

臨床経過 1 腎周囲発生の後腹膜肉腫、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、Castleman 病などの良性腫瘍が鑑別に挙げられ、CT ガイド下針生検を行った結果、Undifferentiated/Unclassified Sarcoma との診断を得たため、同年 7 月に腹腔鏡下後腹膜腫瘍摘出術（左腎・副腎合併切除）を施行した。術中所見では、腫瘍を包む Gerota 筋膜とその周囲組織に一部癒着が認められたため慎重に剥離を進め、術中合併症はなく手術を終えた。

摘出標本 腎上極から中部付近において、腎被膜に沿ってほぼ全周を取り囲むように存在する 11×6×2.5 cm 大の白色充実性腫瘍を認めた (Fig. 2a)。

病理組織診断 好酸性の細胞質、不整形の核、明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が、腎周囲の脂肪織を主座に浸潤性に増殖していた。短紡錘形の腫瘍細胞も一部みられ、大型で多形を示す細胞も少数認めた。免疫染色は Vimentin と INI1 が陽性、S100 が弱陽性であった。以上より、未分化多形肉腫 (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma : UPS) と診断された (Fig. 2b)。腎実質への

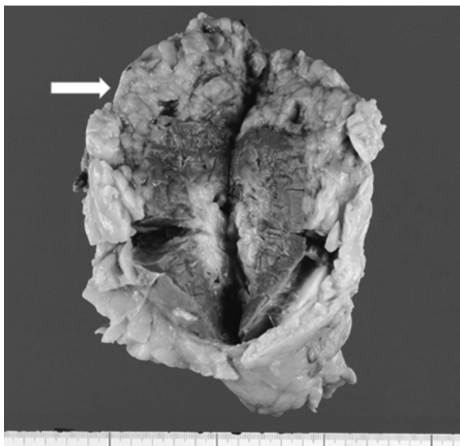


Fig. 2a Macroscopic appearance of the tumor

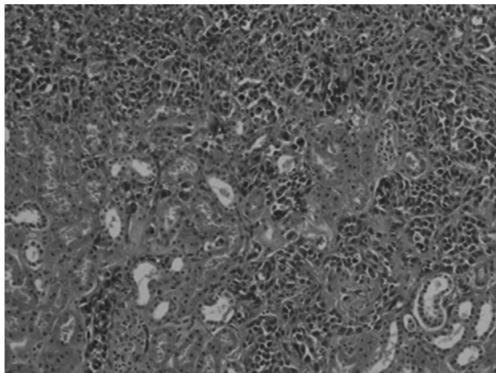


Fig. 2b Histological findings (H-E staining)

浸潤を認め、切除断端もわずかに陽性であった。

臨床経過 2 断端陽性であったため、我が国の軟部腫瘍ガイドライン 2012 を参考に¹⁾、適切な切除縁でない軟部肉腫の手術に対しての放射線療法併用は局所再発率を低下させるため、術後照射を勧めたが同意は得られなかった。

術後補助化学療法には同意されたため同年 10 月より MAI 療法 (Doxorubicin+Ifosfamide+Mesna) を計 2 コース行った。

その後は本人の強い希望にて他施設で免疫療法 (自家癌ワクチン療法) が行われた。

201X+1 年 4 月、PET-CT で傍大動脈部に 18 mm 大の結節性病変を認め、SUVmax も 12.9 と高集積のため、再発病変と考えられた (Fig. 3)。

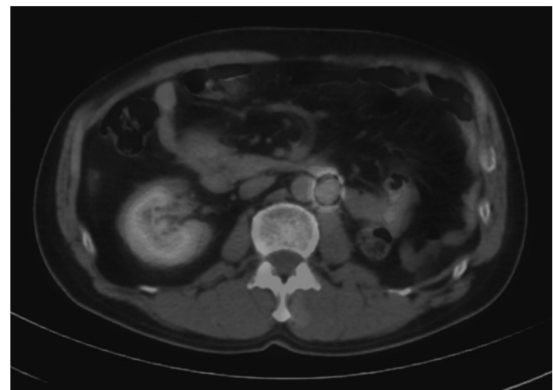


Fig. 3 Abdominal enhanced PET-CT scan shows recurrent tumor.

同年 6 月、開腹再発腫瘍切除術を施行した。

術中、腫瘍摘出部の大動脈左側に硬結を触れ、エコーで確認し腫瘍と判断した。腫瘍は周囲組織との癒着を認め、特に大動脈、腸腰筋との癒着は強固であり鈍的、鋭的に剥離を行った。

病理診断は UPS 再発、切除断端陽性であった。

今回も術後放射線療法の同意を得られず、他施設での免疫療法を再度選択された。

臨床経過 3 同年 12 月の PET-CT で左鎖骨上窩、傍大動脈、両総腸骨動脈領域、右外腸骨動脈領域、腸間膜、腹膜直下に多発する腫瘍性病変を認め、UPS の転移と判断した (Fig. 4)。

治療選択肢として MAI 療法の再開、パゾパニブ、エリブリン、トラベクテジンなどの分子標的薬・抗癌剤による治療を提示し、パゾパニブを導入する方針となった。

201X+2 年 1 月よりパゾパニブ 800 mg 投与を開始したが、grade 3 の嘔吐や咳嗽の副作用が出現したため 600 mg へ減量した。同年 2 月に撮影した CT では腫瘍

縮小を認めたが (Fig. 5a, 5b), 前述の副作用のためパゾパニブは休薬, 更なる減量を余儀なくされた。その後4月下旬に癌性腹水が出現, 5月に永眠された。



Fig. 4 Abdominal enhanced PET-CT scan shows multiple metastases.



Fig. 5a



Fig. 5b

Fig. 5 Abdominal CT before (Fig. 5a) and after (Fig. 5b) pazopanib treatment

考 察

従来, 悪性線維性組織球腫 (Malignant Fibrous Histiocytoma : MFH) は, 組織球および線維芽細胞へ分化する多形紡錘形細胞に由来する悪性腫瘍と考えられてきた。しかしその後, MFH の発生起源は, 組織球へ分化する細胞ではなく, 未分化の間葉系細胞と考えられるようになった。2002 年の WHO 分類改訂において, 骨軟部腫瘍の分類基準は組織起源に基づくものではなく, 細胞の分化によるとされた。それに従い, MFH と呼ばれていた疾患群は, 明らかな分化傾向を捉えられない肉腫として, 未分化多形肉腫 (UPS) と定義されるようになった¹⁾。そのため, 病理所見は特定の分化を示さない多形性腫瘍の増殖が基本像であり, 特異的な免疫染色マーカーも存在しない^{2) 3)}。

UPS と定義された後も疫学などについて十分な報告がなされておらず, 1978 年の Weiss ら⁴⁾ の報告では, MFH について好発年齢は 40 歳以上で男性にやや多く, 発生頻度は 10 万人に 1 ~ 2 例, 発生部位は四肢が 68% と多く, 次いで腹腔・後腹膜は 16% であり, 2 年生存率は 60%, 5 年生存率は 47% と予後は極めて不良と報告している。

自験例では, 良悪性の鑑別, また悪性であればどのような組織型の腫瘍であるかの鑑別を目的として, CT ガイド下針生検を行った。肉腫が疑われる症例に対する針生検は, 穿刺部再発や播種の危険性が考えられるが, Van Houdt ら⁵⁾ は 498 人の原発巣の切除手術を受けた後腹膜肉腫において, うち 255 人に対して術前生検が行われ, 5 例 (2%) で穿刺部再発が認められたと報告している。しかしながら, 術前生検の有無で再発のリスクに有意差はなく, 後腹膜腫瘍生検は後腹膜経由で co-axial 法を用いることにより安全に施行できると結論づけている。当院でも後腹膜経由の co-axial 法にて術前 CT ガイド下針生検を行った。

肉腫における治療法は外科的切除が第 1 である。自験例においても外科的切除手術の方針とし, 鏡視下手術で Gerota 筋膜に包まれた状態で腫瘍を切除することにより切除縁を確保できると判断したが, 結果的には断端陽性であった。切除縁が腫瘍で汚染されていた場合, そこから再発や転移が起こりえるため追加切除手術が原則である⁶⁾。四肢などに生じる肉腫では切除縁を取ることが比較的容易であるが, 泌尿器科領域で扱うことが多い後腹膜肉腫では, 近接する臓器や血管が存在するため, 適切な切除縁を取るとは通常困難である。追加切除が不可能な場合や, 機能を大きく損なうリスクが高い場合に

は放射線照射が検討される。前向き無作為化試験で、顕微鏡的断端陽性例に対して術後に放射線治療を併用した群は、併用しなかった群と比較して有意に局所再発率が低下したとされる⁷⁾。それを基に術後放射線照射を勧めたが、希望されず施行できなかった。

手術術式の選択として鏡視下手術が近年増加していると考えられるが、我々が調べた限りでは泌尿器科領域でUPS/MFHに対する鏡視下手術報告は3例のみであった^{8)~10)}。肉腫全般の鏡視下手術では外科・婦人科領域からの報告もみられ、脂肪肉腫の報告が多いが^{11) 12)}、脾臓内に生じた腫瘍を針生検にてUPSと診断し、鏡視下切除術を行った報告もみられた¹³⁾。また10 cmを超える肉腫であっても、術後再発を認めない報告もみられることから¹⁴⁾、後腹膜肉腫に対する鏡視下手術も許容される術式であると考えられる。しかし、開腹術とのランダム化比較試験もなく、現状では両者を比較することはできない。今後の症例の蓄積により術式選択の指針が明らかになることが望まれる。

肉腫に対する化学療法については、円形細胞肉腫（横紋筋肉腫や骨外性Ewing肉腫など）は感受性が高いとされるが、悪性軟部腫瘍の大部分を占める脂肪肉腫、平滑筋肉腫、UPSのような非円形細胞肉腫は感受性が低いとされる。しかし、非円形細胞肉腫についても近年ではメタ解析により、doxorubicinやifosfamideによる補助化学療法の有効性が報告されている^{15) 16)}。自験例では術後放射線治療は拒否されたものの、術後補助化学療法には同意が得られたため、doxorubicinとifosfamide併用の補助化学療法を行った。

切除不能、転移再発肉腫に対する治療は初回であれば、前述のdoxorubicinやifosfamideによる単独もしくは併用療法が標準治療とされるが¹⁶⁾、2次治療以降は定まったレジメンは存在しない。現在本邦で保険適応とされる比較的新しい薬剤としては、パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンの3剤が挙げられる。パゾパニブはVEGF受容体などを標的とするマルチターゲットのチロシンキナーゼ阻害薬である。ランダム化比較第Ⅲ相試験（PALETTE試験）における抗癌剤の前治療歴のある肉腫患者に対するプラセボ投与群との比較では、無増悪生存期間の延長が認められた¹⁷⁾。トラベクテジンはホヤから抽出された化合物で、DNAに結合しヌクレオチド除去修復機構を阻害するなどにより腫瘍の増殖を抑えたとされる。本邦第Ⅱ相試験では、抗癌剤による治療後に病勢進行が認められた進行または再発悪性軟部腫瘍患者を対象に、best supportive care群と比較し、無増悪生存期間に有意差ありと報告された¹⁸⁾。エリブリンはク

ロイソカイメンから見つかった抗癌作用物質を模した合成化合物で、微小管の抑制作用による腫瘍増殖抑制効果を示す。海外における臨床第Ⅲ相試験において、2レジメン以上の前治療歴のある進行または再発の脂肪肉腫および平滑筋肉腫患者において、ダカルバジン（国内未承認）を比較対照とし、全生存期間において優越性が認められた¹⁹⁾。自験例では再発手術後も免疫療法を第1に行いたいという希望があり、放射線療法、抗癌剤による化学療法は希望されなかった。新しい3剤の中で、パゾパニブは経口投与であり、さらに泌尿器科では既に腎細胞癌で、保険適応かつ投与経験が豊富な薬剤でもあることから、本人の同意が得られたため使用した。悪性軟部肉腫は多岐にわたる組織型を有する疾患であり、UPS/MFHにパゾパニブが効果を認めたという報告は皆無である。今後の症例の蓄積によるUPS/MFHに有効な治療法の確立が期待される。

最近になって自験例のような再発、進行した切除不能な肉腫においては、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）を有する固形癌（肉腫を含む）で標準的治療が困難な場合に、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの使用が保険収載された。このため、MSI検査を行うことも一考の余地があると思われる²⁰⁾。

結 語

左腎周囲に発生した後腹膜未分化多形肉腫の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

（本論文の要旨は、日本泌尿器科学会第88回宮崎地方会で報告した。）

文 献

- 1) 日本整形外科学会：軟部腫瘍診療ガイドライン 2012. 南江堂，東京，2012.
- 2) Fletcher, C. D. et al.: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon, 2002.
- 3) 橋本 洋：軟部腫瘍について. 病理と臨床. **22**: 113-126, 2004.
- 4) Weiss, S. W. and Enzinger, F. M.: Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer*. **41**: 2250-2266, 1978.
- 5) Van Houdt, W. J. et al.: Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* **43**: 1740-1745, 2017.
- 6) Chandrasekar, C. R. et al.: The effect of an

- unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J. Bone Joint Surg. Br.* **90**: 203-208, 2008.
- 7) Yang, J. C. et al.: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* **16**: 197-203, 1998.
 - 8) 周東孝浩・他：腹腔鏡下に切除した悪性線維性組織球腫の1例（抄録）. *Jpn. J. Endourol. ESWL* **23**: 241, 2010.
 - 9) 光成健輔・他：腹腔鏡下に摘出可能であった後腹膜悪性線維性組織球腫の1例. *西日泌尿.* **76**: 25-29, 2014.
 - 10) Labarta, R. S. et al.: A new case of malignant fibrous histiocytoma arising from the renal capsule. *Actas Urol. ESP.* **34**: 122-124, 2010.
 - 11) Nomura, R. et al.: Laparoscopic resection of a retroperitoneal liposarcoma: a case report and review of the literature. *Int. Surg.* **98**: 219-222, 2013.
 - 12) Mandato, V. D. et al.: Laparoscopic approach to an incidentally found pelvic retroperitoneal liposarcoma. *Medicine.* **98**: 15, 2019.
 - 13) Hashmi, A. et al.: Laparoscopic resection of an undifferentiated pleomorphic splenic sarcoma. *JSLs.* **14**: 426-430, 2010.
 - 14) Dalpiaz, O. et al.: Case report: laparoscopic removal of 10-cm retroperitoneal liposarcoma. *J. Endourol.* **21**: 83-84, 2007.
 - 15) Anonymous. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet.* **350**: 1647-1654, 1997.
 - 16) Pervaiz, N. et al.: A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* **113**: 573-581, 2008.
 - 17) van der Graaf, W. T. et al.: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* **379**: 1879-1886, 2012.
 - 18) Kawai, A. et al.: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **16**: 406-416, 2015.
 - 19) ハラヴェン® 静注 1mg 医薬品インタビューフォーム. <https://medicaleisai.jp/content/000000490.pdf>.
 - 20) Aurelien, M. et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**: 1-10, 2020.

UNDIFFERENTIATED PLEOMORPHIC SARCOMA AROUND THE KIDNEY : A CASE REPORT

MICHIHIRO MURAKAMI

Department of Urology, Kumamoto Rosai Hospital, Kumamoto, Japan

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

CHIAKI HARA, KOTARO YAMANAKA, TAKAHIRO YAMAGUCHI,
KENICHIRO TANOUE, RYOMA KURAHASHI, YUMI FUKUSHIMA,
TAKANOBU MOTOSHIMA, YOJI MURAKAMI, JYUNJI YATSUDA
YUTAKA SUGIYAMA, KAZUHIKO NISHI AND TOMOMI KANBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

MASATOSHI ETO

Department of Urology, Graduated School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, Japan

Abstract:

A 58-year-old man was incidentally found to have a left retroperitoneal tumor by computed tomography (CT) during a comprehensive health check-up and he was referred to our hospital. Enhanced CT revealed a perirenal mass located in the upper pole of the left kidney. It was diagnosed as undifferentiated/unclassified sarcoma by CT-guided needle biopsy. Laparoscopic radical nephrectomy was performed and the pathological diagnosis was undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS). Since the resected margin was positive, we performed adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide. Thereafter, the patient decided for himself to receive immunotherapy at another hospital.

Unfortunately, the tumor later relapsed. Although the recurrent tumor was removed by open surgery, the resected margin was again positive. Postoperatively, the patients refused adjuvant chemotherapy and continued to receive immunotherapy.

The patient then developed multiple metastases and received pazopanib which produced a temporary tumor shrinkage effect, but finally he died of disease progression. (Nishinoh J. Urol. **82** : 391-396, 2020)

key words : undifferentiated pleomorphic sarcoma, retroperitoneal tumor, laparoscopic surgery, CT-guided needle biopsy, Pazopanib
