

Desmoplastic small round cell tumor の一例

臨床担当：亀山 尚弘 (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)
病理担当：榎引 英恵 (病理診断科)

Key Words : desmoplastic small round cell tumor – autopsy

要 旨

症例は10歳代男性。交通事故で当院救急科入院加療後に下血あり精査の結果小腸腫瘍が判明したため小腸腫瘍切除術施行し平滑筋肉腫の診断となった。腹腔内播種転移を認め、転移巣切除術を7回施行したが病変残存あり、その後イレウスで入院し死亡となった。死亡後遺伝子検査施行した結果、desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) の診断となった。

I. はじめに

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) は、若年に発症が多いまれな間葉系腫瘍であり、10歳から41歳に発症したとする報告がある¹⁾。症状としては腹痛、腹部不快感、腹部膨満、便秘、腹部腫瘤、背部痛などの症状がある²⁾。今回平滑筋肉腫として治療を行ったが難治性であり死亡後遺伝子検査でDSRCTと診断に至った症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

10歳代 男性

【主 訴】下血

【現病歴】

X-3年7月14日下血主訴に当科初診し、CT検査にて小腸腫瘍が疑われた。経肛門の小腸内視鏡を施行したが、腫瘍部までスコープは到達せず、ガストログラフィン造影で右側腹部に造影欠損を認めた。カプセル内視鏡を施行し粘膜面異常所見を認めなかったが、壁圧排所見を認めたため小腸 submucosal tumor (SMT) と考えられた。小腸 SMT の診断的治療目的に X-3年8月9日 当院外科で小腸腫瘍切除を施行し、病理診断の結果、筋層から漿膜下組織にかけて増殖する紡錘形細胞を認め vimentin 陽性、desmin 陽性であったことから平滑筋肉腫の診断となった。

【既往歴】

小児喘息、交通外傷

【初回入院時現症】

身長：176cm、体重：108.6kg、腹部平坦・軟、圧痛なし、SpO₂ 97%、体温37.1℃、脈拍数77/分、血圧120/82 mmHg

【生活歴】

アレルギーなし

【画像所見】

〈CT〉(X-3年7月19日)

脂肪肝、小腸に37×34mmの腫瘍あり、腹部リンパ節の病的腫大なし、骨盤内に少量腹水(図1)

〈腹部エコー〉(X-3年7月19日)

脂肪肝、肝脾腫

〈ガストログラフィン造影〉(X-3年7月21日)

右側腹部に造影欠損(図2)

【血液検査所見】(表1)

表1 血液検査所見

〈血算〉(X-3年7月)	AST	35 U/L	〈腫瘍マーカー〉(X-3年7月)		
WBC	65 ×10 ³ /μL	ALT	57 U/L	sIL-2R	320 U/mL
RBC	417 ×10 ⁴ /μL	LD	159 U/L		
Hb	11.8 g/dL	γ-GT	19 U/L	〈腫瘍マーカー〉(X-3年10月)	
Ht	35.4 %	Ch-E	340 U/L	CEA	0.8 ng/mL
Plt	32.3 ×10 ⁴ /μL	Na	138 mEq/L	CA19-9	4 U/mL
		K	3.8 mEq/L	CA125	10.4 U/mL
〈生化学〉(X-3年7月)	Cl	101 mEq/L			
T-Bil	0.7 mg/dL	BUN	11.1 mg/dL		
TP	6.1 g/dL	Cre	0.74 mg/dL		
Alb	3.8 g/dL	eGFR	121.7 ml/min/1.73m ²		
ALP	206 U/L				

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2023年1月19日 受理日：2023年3月6日

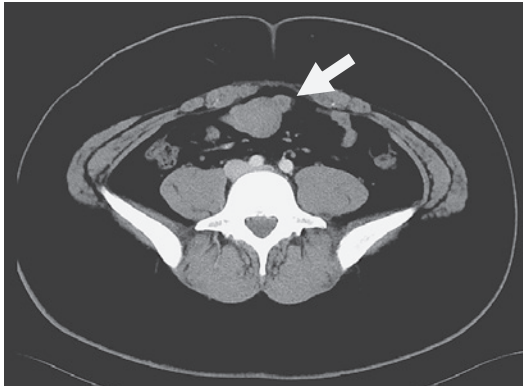


図1 CT画像
小腸に37×34mmの腫瘍を認める(矢印)

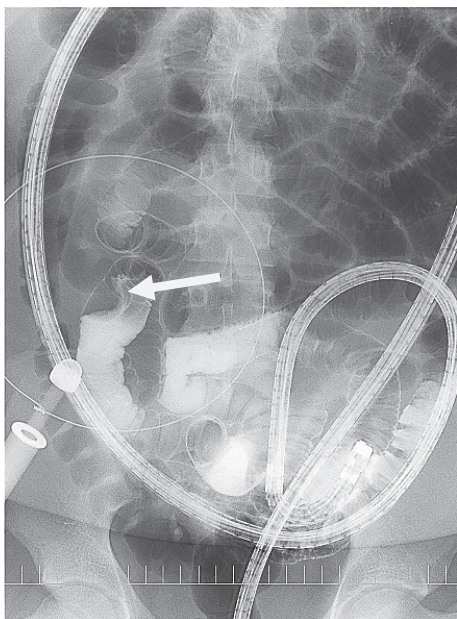


図2 経肛門の小腸内視鏡検査ガストログラフィン造影透視画像
右側腹部の小腸内腔に造影欠損を認める(矢印)

Ⅲ. 入院後経過

X-2年2月術後経過観察を継続していたが、腹膜播種転移を認めたため、X-2年2月28日腹膜播種転移を切除した。X-2年4月今後の方針を決定するため北大腫瘍内科受診したが、術後補助化学療法のエビデンスに乏しいということで、可能な限り切除するという方針となった。その後腹腔の転移巣に対し5回切除を繰り返したが、X-1年5月14日CTで腹膜腫瘍、肝S4転移出現を認め、肝転移再発の転移巣は切除不能と判断したためX-1年5月17日全身化学療法ドキソルビシン開始した。遺伝子パネル検査を行ったが、druggable 遺伝子検出なく、既存の治療以外に治療法は見つからなかった。X-1年11月12日ドキソルビシン8回目投与後、腫瘍の増大を認めたが、希望により治療を一時中断していた。X年

2月13日CTにて腫瘍のさらなる増悪を認め、化学療法再導入となり、X年2月17日から二次治療トラベクテジン(ヨンデリス)を開始し、2サイクル実施するもPD判定であった。X年4月22日から三次治療エリブリン(ハラヴェン)を開始した。1サイクルにて腹部膨満の増強と腹水増量を認めたため、X年5月13日腹水穿刺施行。細胞診でclass V、平滑筋肉腫による腹水に矛盾しない所見であった。X年5月15日四次治療パゾパニブ(ヴォトリエント)の内服を開始したが5月下旬から全身状態の増悪により内服困難となり化学療法継続は不可能と判断され、BSCの方針となった。X年5月27日から医療用麻薬使用開始し、5月28日左腎瘻を造設した。以後入退院を繰り返し、X年8月10日嘔気嘔吐のため当院救急搬送された。腫瘍による閉塞性イレウス疑いとして入院し、胃管挿入により治療していたが、X年8月19日全身の冷発汗著明、努力様呼吸あり、X年8月23日下顎呼吸出現し、X年8月25日脈拍不安定となり永眠された。呼吸不全の状態、入院中の低血糖遷延の原因、感染所見の有無、腫瘍の浸潤範囲検索のため、剖検を行った。

Ⅳ. 剖検所見

【肉眼・組織所見】

身長176cm、体重111kg。瞳孔散大、左右同大。

眼瞼結膜蒼白、眼球結膜は黄疸なし。死後硬直なし、死斑は背部に中等度。体表リンパ節触知せず。

腹部膨満著明、臍静脈怒張あり。下腹部～大腿近位部にかけて皮膚線状あり。臍部では腹腔鏡術後、開腹術後と思われる手術瘢痕を計11か所認めた。

全身的に浮腫がみられ、両側下肢でpitting edema著明。両膝、左大腿内側に瘢痕あり。右鎖骨下にリザーバー留置あり。左腎瘻あり。癒着が強く、横隔膜の高さは不明。腹水400ml以上、淡黄色透明。

左胸水200ml、右胸水500ml、両側共に血性。

開腹時、白色結節や淡黄色透明のゼリー様腫瘤など播種病変を多数認め、腹腔内では強固な癒着がみられた。胃-小腸-大腸については、腸間膜を巻き込む形で白色充実性腫瘍が浸潤していた。腫瘍浸潤は肝臓、脾臓、膵周囲、膀胱-直腸窩など広範囲に認められ、特に肝臓は5405gと重く、腫大著明だった(図3)。心臓360gであり、弁における疣贅の形成や心筋の出血・線維化の所見はみられなかった。左肺225g、右肺260gであり、肺鬱血水腫の所見は両側ともに指摘できなかった。左腎臓340g、12.5×9.5×4.5cm、腎皮質1cm。断面は浮腫状であり、腎被膜より腎盂まで腎瘻チューブが挿入されていた。右腎臓100g、12×9×2cm、腎皮質0.3cm。水

腎症あり，全体的に菲薄化していた。

甲状腺両葉 45.9g，肥大あり．明らかな結節性病変はみられなかった。

腫瘍には線維性間質を伴った小円形細胞の増生が認められ，small round cell tumor の所見と思われた（図4，5）．免疫染色を施行し，vimentin (+)，desmin (+)， α -SMA (-)，caldesmon (-)，c-kit (-)，WT1 (+)，Myogenin (-)，CD99 (-)，SALL4 (-)，NCAM (+)，synaptophysin (-)，chromagraninA (-)，NSE (+)，CAM5.2 (+)，EMA (-)，S-100 (-) であった．臨床所見と併せてDSRCT やユーイング肉腫，横紋筋肉腫が鑑別に挙げられ，コンサルテーションの結果，EWS-WT1融合遺伝子が認められたことによりDSRCT の診断となった。

腔水症による循環不全が考えられ，腫瘍死として矛盾のない所見であった。

【剖検診断】

主診断

1. DSRCT

浸潤：肝臓，脾臓，胃，小腸，大腸，腸間膜，膀胱，左精巣，横隔膜

転移：頸部リンパ節

2. 甲状腺乳頭癌（浸潤・転移なし）

関連病変

1. 腔水症（腹水 400ml，左胸水 200ml，右胸水 500ml，心嚢液 50ml）

副病変

1. 右腎萎縮（腫瘍再発・尿管閉塞による）

V. 考 察

症例は小腸平滑筋肉腫として治療された1例である。

小腸平滑筋肉腫の治療は遠隔転移がない場合，Stage I の場合には広範囲切除術を施行し，切除縁陰性であれば経過観察とされている³⁾．症例は初発時に小腸の原発を切除した際には切除縁陰性であり経過観察となっていた．転移巣に関しては切除可能であれば切除し，切除不能な場合には化学療法や放射線療法，緩和的治療となる³⁾．この症例では再発を6回繰り返したが，切除可能な転移巣は可能な限り切除していた．最後の再発時には全て切除することは不可能であり手術の適応はなかったが本人，家族の希望があり転移巣を可能な限り切除してい

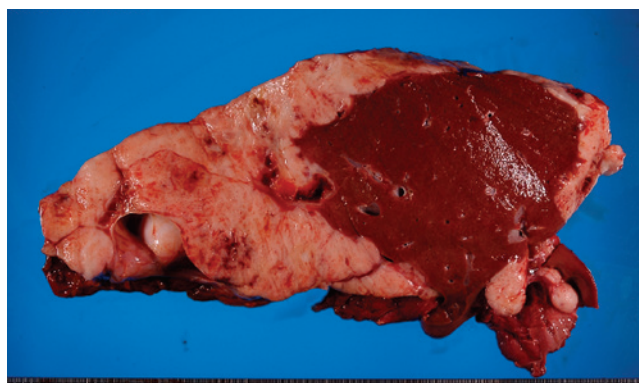


図3 肝臓の肉眼像
DSRCT の肝臓への腫瘍浸潤を認める

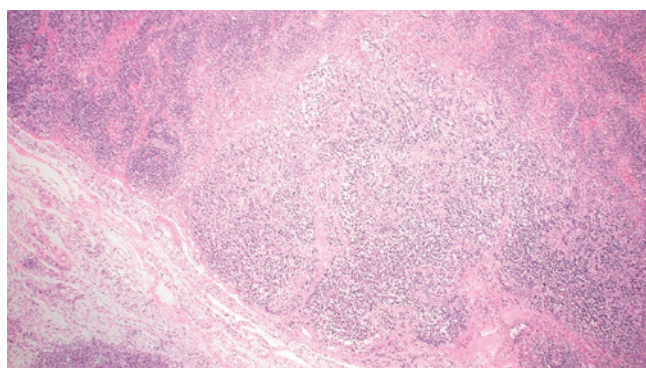


図4 頸部リンパ節の組織像
DSRCTの頸部リンパ節への腫瘍の転移を認める
(HE染色，対物4倍)

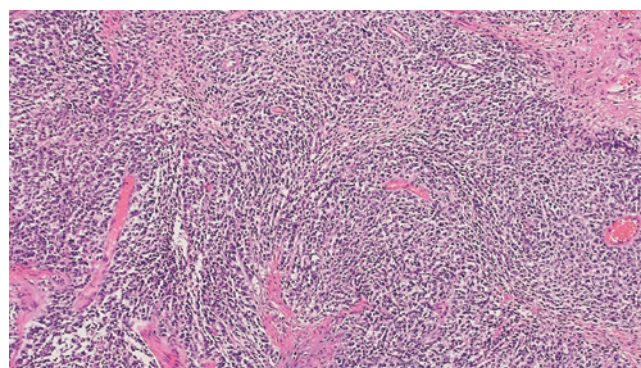


図5 小腸腫瘍の組織像
線維性間質を伴った小円形細胞の増生が認められる
(HE染色，対物10倍)

た。その後は切除ではなく化学療法に移行となった。平滑筋肉腫は化学療法の第一選択薬としてドキソルビシンが推奨されており、第二選択薬としてはイホスファミド、エリブリン、パゾパニブ、トラベクテジンが推奨されている³⁾。本症例もガイドラインに従った薬剤を使用しドキソルビシンを1次治療として使用し、その後2次治療以降に関してはトラベクテジン、エリブリン、パゾパニブを使用した。

剖検後、腫瘍の遺伝子検査ではEWS-WT1融合遺伝子が認められたためDSRCTであったことが分かった。DSRCTは稀な間葉系悪性腫瘍であり推定年間発生率は1,000,000人あたり0.1症例となっている⁴⁾。そして診断時の年齢は10歳から41歳で平均25歳である¹⁾。本症例は10代後半でありDSRCTは若年に好発しやすいことがわかる。

DSRCTには標準的な治療は確立されておらず、若年層への患者予後改善の試みとしては腫瘍減量手術、腹腔内温熱化学療法(HIPEC)、自家骨髄移植を伴う、または伴わない化学療法、および放射線がある¹⁾。最も一般的に使用されているレジメンとしてはユーイング肉腫または軟部組織肉腫の治療で確立されたものでありVIDE, P6, VDC/IE, VAI, VACまたはCEVAIEがある⁵⁾。今回一次治療で使用したドキソルビシンはP6(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシド)レジメンに含まれており、小腸平滑筋肉腫として化学療法を行っていたがDSRCTの治療薬としても使用されており、症例において生存期間の延長に寄与した可能性があると考ええる。

症例は初発時の小腸腫瘍切除標本を免疫染色した結果、HE染色で筋層から漿膜下組織にかけて増殖する短い紡錘形の腫瘍細胞を認め、平滑筋肉腫でも陽性となることが多いDesminが陽性であり、またSMAが一部陽性であったため小腸平滑筋肉腫の診断となった。初診時の腫瘍切除標本では、紡錘形の形態をしていたため紡錘形細胞の鑑別診断として平滑筋肉腫が挙げられた。剖検時

の腫瘍組織にみられたように小円形細胞の特徴が示されていればDSRCTが鑑別に挙げられたため、初診時に切除された標本の腫瘍形態からは鑑別が困難であったと考える。

VI. まとめ

DSRCTという稀な疾患を経験した。稀な疾患であり診断に関しても他の肉腫との鑑別も難しく、また標準的治療法が確立されておらず、今後簡便な診断法や標準的治療法が確立されることが期待される。

【文献】

- 1) Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor : I : A histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histological patterns. *Am J Surg Pathol.* 1998 ; 22 : 1303-1313.
- 2) Morani AC, Bathala TK, Surabhi VR, et al. Desmoplastic small round cell tumor : Imaging pattern of disease at presentation. *AJR Am J Roentgenol* 2019 ; 212 : W45-W54.
- 3) 日本整形外科学会(監修). 軟部腫瘍診療ガイドライン2020改訂第3版. 東京:南江堂;2020. pp. 3, 4, 70-73.
- 4) Worch J, Cyrus J, Goldsby R, et al. Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 ; 20 : 449-453. doi : 10.1158/1055-9965.EPI-10-1170.
- 5) Hendricks A, Boerner K, Germer CT, et al. Desmoplastic small round cell tumors : a review with focus on clinical management and therapeutic options. *Cancer Treat Rev.* 2021 ; 93 : 102140. doi : 10.1016/j.ctrv.2020.102140.

A case of desmoplastic small round cell tumor, a rare mesenchymal tumor

Naohiro KAMEYAMA*, Kazuteru HATANAKA*, Hanae KUSHIBIKI**

Key Words : desmoplastic small round cell tumor – autopsy

Abstract

The patient was an adolescent boy. A close examination at our hospital's emergency department after a traffic accident revealed a small intestinal tumor. After hospital admission, an intra-abdominal metastasis was identified for which the patient underwent seven unsuccessful resections. Postmortem genetic testing revealed a diagnosis of desmoplastic small round cell tumor.

* Department of Gastroenterology, Hakodate Municipal Hospital

** Department of Pathology, Hakodate Municipal Hospital