

副腎平滑筋肉腫の1例

谷口 歩¹, 氏家 剛¹, 藤田 和利¹
植村 元秀¹, 木内 寛¹, 今村 亮一¹
宮川 康¹, 野々村 祝夫¹, 森井 英一²

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

²大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座

A CASE OF ADRENAL LEIOMYOSARCOMA

Ayumu TANIGUCHI¹, Takeshi UJIKE¹, Kazutoshi FUJITA¹,
Motohide UEMURA¹, Hiroshi KIUCHI¹, Ryoichi IMAMURA¹,
Yasushi MIYAGAWA¹, Norio NONOMURA¹ and Eiichi MORII²

¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

²The Department of Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine

A 61-year-old man presented with a chief complaint of abdominal pain. Enhanced computed tomography and magnetic resonance imaging showed a left adrenal mass with a diameter of 7 cm with heterogeneous enhancement. He was referred to our hospital for further treatment. No endocrinological abnormality was detected. The tumor showed abnormal uptake on fludeoxyglucose positron emission tomography scan. Preoperative diagnosis was left adrenocortical carcinoma (cT2N0M0). Tumor excision was performed and pathological findings on the resected specimen revealed leiomyosarcoma of the left adrenal gland. The patient has been followed up for 16 months with no additional treatment. No evidence of local recurrence or metastasis was seen.

(Hinyokika Kiyo 63 : 465-469, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_11_465)

Key words : Adrenal leiomyosarcoma, Neuron-specific enolase (NSE)

緒 言

平滑筋肉腫は軟部組織肉腫の5~10%を占めるとされるが¹⁾, 副腎に発生するものは比較的稀である。今回, われわれは副腎に発生した平滑筋肉腫の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 : 61歳, 男性

主 訴 : 腹痛

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 自然気胸

現病歴 : 持続する腹痛の精査目的に前医を受診。造影CTとMRI検査にて, 径7cm大の左副腎腫瘍を指摘され, 左副腎癌を疑い当科紹介となった。

入院時現症 : 身長171.0cm, 体重73.8kg, 血圧106/66mmHg, 脈拍56/分, 腹部は平坦・軟であり, 腫瘍触知などの特記すべき所見は認めなかった。

入院時検査所見 : 血算・生化学検査においてCRP 0.21mg/dlと軽度炎症反応上昇を示した。腫瘍マーカーは血清NSEのみ25.4ng/ml(正常値13.8ng/ml以下)と高値を認めた。尿検査では異常を認めなかった。内分泌学的検査では血清レニン活性0.8ng/ml/

h, 血性アルドステロン56.0pg/mlと異常を認めず, 原発性アルドステロン症は否定的であった。尿中メタネフリン0.05mg/day, 尿中ノルメタネフリン0.14mg/dayと正常値であり, 褐色細胞腫は否定的であった。デキサメタゾン抑制試験では1mgのデキサメタゾン投与にてコルチゾール0.5μg/dlへと抑制を認め, Cushing症候群は否定的であった。DHEA-Sは106.0μg/dlと正常であった。

腹部CT : 左副腎に内部不均一に造影される辺縁不整な腫瘍を認め, 壊死や変性と考えられる領域を認めた。腫瘍は脾静脈や左腎静脈を圧排したが, 明らかな浸潤は認めなかった (Fig. 1)。

腹部MRI : 左副腎に7cm大の辺縁不整な充実性腫瘍を認めた。腫瘍はT1強調像で低信号, T2強調像では内部に一部高信号の領域を認めた (Fig. 2)。

PET-CT : 左副腎腫瘍に一致して, やや不均一な強いFDG集積像を認めた (SUV max = 14.2)。その他, 明らかな転移を疑う異常集積を認めなかった (Fig. 3)。

CTでの内部不均一な造影と壊死像, PETでのFDG集積より, 左副腎皮質癌(cT2N0M0)と診断し, 第7病日に開腹左副腎摘除術を施行した。

術中所見 : 胸骨剣状突起から臍下までの腹部正中切



Fig. 1. A: Abdominal enhanced computed tomography showed a left adrenal mass with a diameter of 7 cm. B: Heterogeneous imaging effect in the mass.

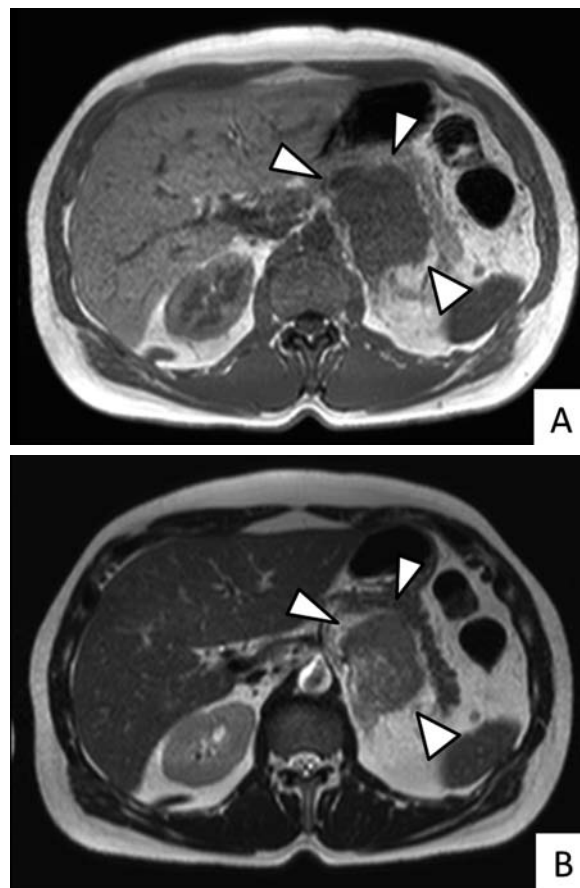


Fig. 2. Magnetic resonance imaging. A: T1-weighted image. B: T2-weighted image.

開により開腹した。腫瘍外側は腎皮膜表面の層で切離した。腫瘍内側および腹側は周囲組織との癒着を認めたが、明らかな浸潤を認めず、膀胱からも剥離しえた。腫瘍内側では腫瘍に流入する動脈を2本認めた。手術時間は4時間12分、出血量は300 mlであった。腫瘍は径7 cm大、重量は128 gであった。剖面は白色充実性で分葉状、皮膜を有していた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：HE染色では、線維性被膜を有する境界明瞭な病変を認めた。切除断端は陰性であった。腫瘍は左副腎と連続していたものの、腫瘍内部には副腎成分は認めず、紡錘形細胞が束状に配列し錯綜・増生していた。増生細胞の核は濃染性で軽度の大小不同が認められた。副腎皮質癌や悪性褐色細胞腫において認められる、正常副腎組織と類似した成分は存在しなかった。免疫染色では、 α SMA, caldesmon, desmin, CD34で染色された (Fig. 5)。Ki67はhot spotで約30%陽性であった。平滑筋系マーカーが陽性であることから、副腎平滑筋肉腫 (pT2bN0M0: UICC第7版²⁾)と診断した。

術後経過：術前の血液検査で高値を示したNSEは術後に正常化を認めた (手術1週間後：21.6 ng/ml,

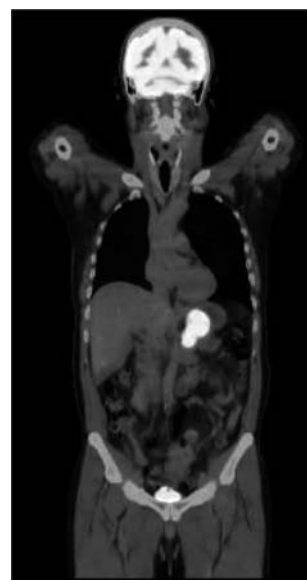


Fig. 3. Positron emission tomography showed a left adrenal mass with abnormal FDG uptake.

手術9カ月後：9.9 ng/ml)。

術後は追加治療を行わず経過観察しているが、16カ月経過した現在、転移再発を認めていない。

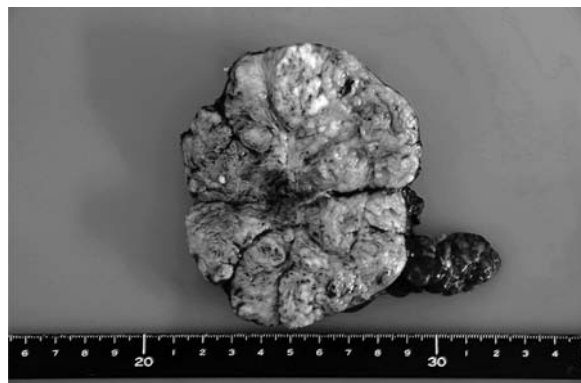


Fig. 4. Macroscopic appearance of the tumor resection.

考 察

副腎原発の平滑筋肉腫は副腎中心静脈や分枝の血管壁に存在する平滑筋に由来すると考えられている³⁾稀な疾患である。1981年に Choi ら⁴⁾が初めて報告しており、欧米ではわれわれが調べた限り、これまでに28例が報告されており、本邦における14例目である自験例とあわせた42例に関して検討を行った⁵⁻⁹⁾ (Table 1)。

性別および患側に明らかな傾向は認めなかった。内分泌機能異常を呈しないこと、後腹膜腔に存在することから症状が現れにくく、診断時の腫瘍径は比較的大きい傾向にある (中央値 10 cm)。42例のうち28例は増大した腫瘍による症状として腹部や腰背部の疼痛を主訴としていた。副腎偶発腫瘍として精査された症例も3例認めており、CTなどの画像検査は診断の契機になりえると考えられるが、副腎平滑筋肉腫に特徴的な所見がないため、画像所見のみで確定診断された症例はない。そのため治療前に針生検を行った7例を除く35例では、内分泌不活性副腎腫瘍や副腎皮質癌、転移性副腎腫瘍を疑って手術を施行され、摘除標本の病理組織診によって確定診断されている。

病理組織診断においては多くの症例で免疫組織染色が施行されている。平滑筋細胞の細胞骨格蛋白である α SMA、平滑筋細胞や横紋筋細胞に特異的に分布する中間径フィラメントの desmin、間葉系細胞に特有の中間径フィラメントである vimentin での染色が陽性であった報告を多く認めた。自験例では α SMA, actin, desmin のほかに、平滑筋に存在し actin と結合するカルモジュリン結合タンパク質である caldesmon, GIST や血管腫で陽性となる CD34 での陽性を確認し

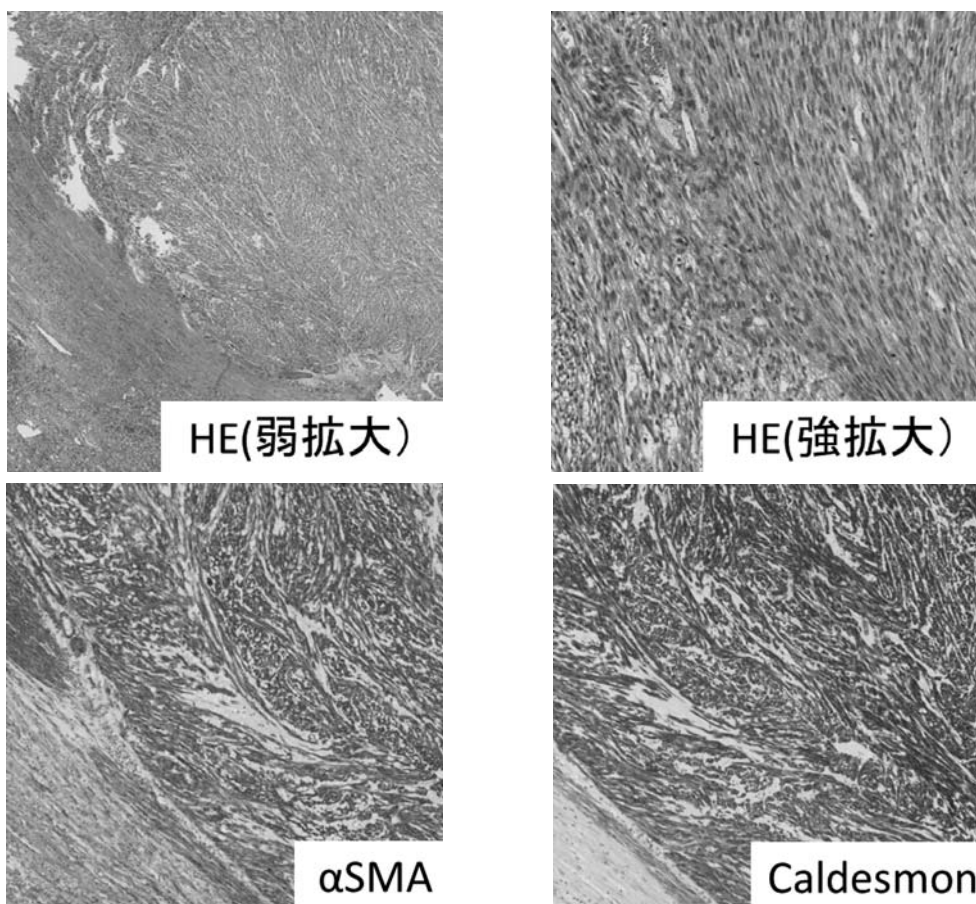


Fig. 5. Immunohistochemical study of the resected tumor. Hematoxylin-eosin staining (HE) and immunostaining for α -smooth muscle actin (α -SMA), caldesmon: there were no ingredients similar to adrenal tissues as suggestive of adrenocortical carcinoma or malignant pheochromocytoma.

Table 1. Characteristics of the patients

報告数	42例（本邦14例，海外28例）	
症状	疼痛（腹部、腰部など）	28例
	腫瘍触知・腹部膨満感	5例
	体重減少	5例
	下肢浮腫	3例
	なし（偶発腫瘍）	3例
年齢	14-78歳（中央値60.5）	
性差	男18例，女24例	
患側	右19例，左21例，両側2例	
腫瘍径	0.8-27 cm（中央値10）	

た。

副腎平滑筋肉腫に特異的な腫瘍マーカーはないが、後藤ら¹⁰⁾は術前高値（77.96 ng/ml）であったNSEが術後正常化し、摘除標本の免疫染色でもNSE陽性であった症例を報告している。自験例ではNSEの免疫染色は陰性であったものの、術前高値であったNSEが術後に正常化を認めた。すなわち、病理組織学的には発現は認めなかったが、血液腫瘍マーカーとしてNSEが有用であることが示唆された。副腎に限らず、平滑筋肉腫一般についても免疫染色および血液検査においてNSE陽性の症例報告が散見される¹¹⁻¹⁴⁾。NSE上昇の機序については、Vinoresら¹⁵⁾が正常状態ではNSEを含まない細胞が悪性化するに従いNSE産生を示すと報告している。上野ら¹²⁾もNSE高値の平滑筋肉腫を報告し、腫瘍の悪性度との関連を考察している。つまり、血中NSE高値の原因として、1) 神経系起源の肉腫、2) 肉腫の進行に伴う神経損傷、3) 悪性度の高い未分化な肉腫の3つの機序を提唱している。ただし、エビデンスレベルの高い報告はなく、今後検討が必要である。

治療については、副腎平滑筋肉腫に特化した治療方針は確立されていないが、いわゆる後腹膜軟部肉腫一般と同様に外科的切除を第一選択とするべきと考えられており¹⁶⁾、実際に42例中36例で初期治療として手術が行われていた。治療経過の記載のあった31例について検討を行った。限局性腫瘍は14例であり、全例で根治切除が可能であり、観察期間中に死亡した症例はなかった（観察期間6～29カ月，中央値12カ月）。一方で遠隔転移を認めた4例のうちの3例、遠隔転移がなくとも局所浸潤を伴ったがために根治切除ができなかった4例を合わせた7例は全例死亡（観察期間0～16カ月，中央値1カ月）しており、初回手術における根治切除の成否が予後に関連することが示唆された。局所浸潤症例において、根治切除施行後に再発を来した5例のうち、無治療もしくは放射線療法のみを行った2例は4カ月以内に死亡したが、化学療法を含む集学的治療を行った3例では1年以上の生存を得ている。化学療法のレジメンについては、cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine からの

るCYVADIC療法が他臓器由来の平滑筋肉腫で有効であったとする報告もあるが^{17,18)}、Hamadaら¹⁹⁾はCYVADIC療法が無効であった副腎平滑筋肉腫症例を報告しており、確立したとは言い難い。2009年に米国において、悪性軟部腫瘍に対するpazopanib投与が承認され、日本においても2012年より投与可能となった。中村らは21例の平滑筋肉腫を含む156例の軟部組織肉腫に対してpazopanibを使用し、平滑筋肉腫症例における無再発生存の中央値は18.6週、生存期間中央値は20.1カ月であったと報告している²⁰⁾。また、Nagamataらが化学療法による治療歴のある子宮平滑筋腫肺転移の症例に対してpazopanibを使用し、44週間のstable diseaseを認めたと報告しているなど、子宮平滑筋肉腫を中心とした症例報告を散見する²¹⁾。今後は、分子標的治療薬の適応を含め、本疾患に対する治療体系の構築のためにも、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

結 語

今回われわれは副腎に発生した平滑筋肉腫の1例を経験し、報告した。

本論文の要旨は第233回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Gustafson P, Willen H, Baldetrop B, et al.: Soft tissue leiomyosarcoma: a population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content. *Cancer* **70**: 114-119, 1992
- 2) Sobin L, Gospodarowicz M, Christian W, et al.: TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009
- 3) Lack E, Graham C, Azuni M, et al.: Primary leiomyosarcoma of adrenal gland: case report with immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* **15**: 899-905, 1991
- 4) Choi S and Liu K: Leiomyosarcoma of the adrenal gland and its angiographic features: a case report. *J Surg Oncol* **16**: 145-148, 1981
- 5) 南方良仁, 倉本朋未, 森 喬史, ほか: 副腎原発平滑筋肉腫の1例. *日泌尿会誌* **100**: 640-645, 2009
- 6) Zhou Y, Tang Y, Tang J, et al.: Primary adrenal leiomyosarcoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* **8**: 4258-4263, 2015
- 7) Onishi T, Yanagihara Y, Kikugawa T, et al.: Primary adrenal leiomyosarcoma with lymph node metastasis: a case report. *World J Surg Oncol* **14**: 176, 2016
- 8) Azzouni F, Azabdaftari G, Safwat M, et al.: Primary adrenal leiomyosarcoma: case report and review of literature. *N A J Med Sci* **5**: 58-63, 2012
- 9) Manzano A, Nose V, Fernandez-Castro G, et al.:

- Recurrent primary adrenal leiomyosarcoma: a complete literature review and presentation of a rare adrenal tumor. *AACE Clin Case Rep* **1**: 8-11, 2015
- 10) Goto J, Otsuka F, Kadera R, et al.: A rare tumor in the adrenal region: Neuron-specific enolase (NSE)-producing leiomyosarcoma in an elderly hypertensive patient. *Endocrinol Jpn* **55**: 175-181, 2008
 - 11) 福長洋介, 東野正幸, 大杉治司, ほか: Neuron-specific enolase 陽性を呈した胃平滑筋肉腫の例. *日消外会誌* **26**: 2439-2443, 1993
 - 12) 上野博久, 阿佐美雅子, 米田良二, ほか: NSE (neuron-specific enolase) 高値を示した平滑筋肉腫の1例. *癌の臨* **36**: 2616-2622, 1990
 - 13) Fukunaga M: Neuron-specific enolase-producing leiomyosarcoma of the mesentery. *APMIS* **112**: 105-108, 2004
 - 14) Kato K, Arai K, Tanaka Y, et al.: Epithelioid leiomyosarcoma in a non-immunocompromised infant: additional differential diagnosis of pediatric "round cell tumors". *Mod Pathol* **13**: 1156-1160, 2000
 - 15) Vinorel S, Bonin J, Rubinstein L, et al.: Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. *Arch Pathol Lab Med* **108**: 536-540, 1984
 - 16) Mendenhall W, Zlotecki R, Hochwald S, et al.: Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* **104**: 669-675, 2005
 - 17) Yap B, Baker L, Sinkovics J, et al.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Rev* **64**: 93-98, 1980
 - 18) Pinedo H, Bramwell V, Mouridsen H, et al.: Cyvadic in advanced soft tissue sarcoma: a randomized study comparing two schedules. *Cancer* **53**: 1825-1832, 1984
 - 19) Hamada S, Ito K, Tobe M, et al.: Bilateral adrenal leiomyosarcoma treated with multiple local therapies. *Int J Clin Oncol* **14**: 356-360, 2009
 - 20) Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al.: The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer* **122**: 1408-1416, 2016
 - 21) Nagamata S, Ebina Y, Yamano Y, et al.: A case of uterine leiomyosarcoma with long-term disease control by pazopanib. *Kobe J Med Sci* **62**: E45-E48, 2016

(Received on February 28, 2017)
(Accepted on July 5, 2017)