原 著

高齢者の篩骨洞に原発した c-kit 陽性を示した 胎児型横紋筋肉腫の 1 例

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室, *青森県立中央病院耳鼻いんこう科

石 井 賢 治, 太 田 修 司*, 去 石 巧,
阿 部 尚 央, 白 崎 理 喜, 新 川 秀 一

A Senescent Patient with Ethmoidal Embryonal Rhabdomyosarcoma Showed Positive Staining for c-kit.

Kenji Ishii, Shuji Ota*, Takumi Sariishi,
Takahisa Abe, Riki Shirasaki, Hideichi Shinkawa

Department of Otolaryngology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki

*Department of Otolaryngology, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori

We report a case of embryonal rhabdomyosarcoma originating in the right ethmoidal sinus. A 68-year old man reporting right cheek swelling and epiphora for 2 months was found in computed tomography to have a tumor in the right ethmoidal sinus and bilateral neck lymph nodes metastasis. Bone scintigraphy showed metastasis to the ribs. We treated him with irradiation and chemotherapy. The chemotherapy protocol was CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine). He underwent chemotherapy 5 times but the tumor was not controlled. Imatinib mesilate (Glivec®) is a new drug targeting mutations of the c-kit gene that can have therapeutic effects in gastrointestinal stromal tumors and leukemia. We tried imatinib mesilate because the tumor showed positive staining for c-kit. The drug was not effective, but gene-targeting drugs such as imatinib mesilate may be useful for patients with malignant tumors because there are many such c-kit positive tumors.

Key words : 横紋筋肉腫, 篩骨洞, 高齢者, 鼻内視鏡, メシル酸イマチニブ

はじめに

横紋筋肉腫は横紋筋由来の悪性腫瘍であるが、生理的に横紋筋が存在しない部位にも発生し、頭頸部領域は好発部位である¹⁾。多くは小児期に発症し、成人、特に高齢者の報告は稀である²⁾。組織型は胎児型、胞巣型、多形型に分類され、胎児型が3/4を占める³⁾。また、胎児型は放射線、化学療法の感受性が比較的高いが、再発、

転移を起こしやすい。近年は化学療法により治療成績が向上しているが、治療開始前にすでに転移が認められる症例の予後は現在でも極めて不良であり、対策が求められている。今回我々は、高齢者の篩骨洞に原発した胎児型横紋筋肉腫の1例を経験し、腫瘍内に c-kit 陽性細胞を多数確認し、横紋筋肉腫の増殖機序として c-kit 遺伝子突然変異が関与している可能性を示唆した。これを若干の文献的考察を加えて報告する。

図1 入院時のCTを示す。A. 右篩骨洞に骨破壊を伴う軟部組織様陰影が認められる。
B. 両側頸部に転移と考えられるリンパ節腫脹が多数認められる。

症 例

患者：68歳，男性

主訴：右頬部腫脹，流涙

既往歴：脳硬塞，胃潰瘍

現病歴：平成13年10月初旬より右頬部腫脹，流涙出現。同年12月7日，某耳鼻咽喉科医院を受診し，同日，CT施行となり，右篩骨洞嚢胞の診断にて青森県立中央病院紹介，初診となった。

初診時所見：右頬部は鼻腔側でやや腫脹していた。鼻内所見は著明な鼻中隔彎曲が認められ，右中鼻道は観察不能であった。前医のCTでは右篩骨洞内は軟部様陰影で充満していたが，冠状断のみであり，スライスが厚かったため，骨破壊は明らかではなかった。また，複視や視力低下は認められなかった。

経過：12月10日入院。12月11日，再度CTを撮影した。CT上，右篩骨洞は腫瘍で充満し眼窩板を破壊していた（図1）。悪性腫瘍を強く疑わせる所見であり，両側頸部に転移と思われる軟部組織様陰影が認められた。

12月12日，確定診断を目的に鼻内視鏡手術を施行した。鼻中隔彎曲が著明であったため矯正術を施行したが，鼻腔内に腫瘍は認められなかった。鉗子にて篩骨胞を開放すると易出血性の腫瘍が充満していた（図2）。眼窩板は広範に破壊されていたが，眼窩骨膜は保たれていた。腫瘍を周囲粘膜とともに剥離することでほぼ全摘した。腫瘍の範囲は前～後部篩骨洞から上顎洞自然口に達していたが，蝶形骨洞は貯留液のみであり，篩骨洞天蓋は破壊されていなかった。病理組織像はH-E染色標本ではクロマチンに富む核を持った小型の細胞が充実性に認められた。免疫染色にて上皮系のマーカーであるepithelial membrane antigen (EMA) が陰性で，間葉系

図2 術中所見。篩骨洞内に易出血性で分葉状の腫瘍が充満していた。

のマーカーである Vimentin が陽性であるため，carcinoma は否定された。さらに，leukocyte common antigen (LCA) 陰性であるため悪性リンパ腫は否定された。筋組織のマーカーである Desmin が陽性であり，H-E 染色標本の所見と総合し胎児型横紋筋肉腫と確定診断された（図3）。

全身検索を行ったところ，骨シンチグラムにて右第3～5肋骨に転移が認められた。また，頸部転移は経過中さらに増大した。平成14年1月29日～4月2日，右篩骨洞，全頸部放射線照射（対向2門，通常均等分割）48 Gyを施行した。化学療法 CYVADIC（cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine）を2クール施行し，CRにて退院となった。篩骨洞に腫瘍は認められず，肋骨転移も消失した。

その後経過観察中，2ヶ月余りで両側頸部の広範な転

図3 病理組織所見。×200

- A. H-E 染色：クロマチンに富む核を持った小型の細胞が充実性に認められる。
 B. Epithelial membrane antigen (EMA) は染色されず。
 C. Vimentin は陽性。D. Desmin で染色される細胞が認められる。

移が認められ、7月29日、再入院の上、全頸部放射線照射（対向2門，通常均等分割）50Gyを施行し、CYVADIC 3クールを行った。今回も治療によく反応したが、消化器症状が強く、胃潰瘍の再燃を生じたため緊急内視鏡による止血および輸血を要した。化学療法の継続は困難となり左総頸動脈周囲に腫瘍が一部残存した。その後の経過観察中、頸部転移巣が急速に進行し、皮下を這うように全頸部に進展した。以前の化学療法による出血性胃潰瘍の発生を避けるため、腫瘍の増殖機序として近年明らかにされている、消化管間質性腫瘍（GIST）腫瘍増殖機序である c-kit 遺伝子の突然変異を想定し、腫瘍切片を c-kit で染色した。その結果、腫瘍内に多数の c-kit 陽性細胞が認められた（図4）。平成15年2月12日、入院の上、メシル酸イマチニブ（グリベック®）400 mg/日（分1）の経口投与を開始した。副作用として全身倦怠感と下痢が生じたが、重篤な副作用は認められなかった。本剤を18日間服用したが、腫瘍の急速な増殖は抑制できず、3月3日、死亡した。

図4 C-kit 陽性細胞が認められる。×200

考 察

鼻副鼻腔領域の横紋筋肉腫は若年者に多く、これまで予後不良とされてきた。しかし、化学療法により、予後の改善が認められるようになった。1972年の Pratt らの報告⁴⁾によれば、成人例20例に VAC 療法（vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide）を行い、19例が腫瘍の縮小を認め、35%が生存し得たとしている。小児横紋

筋肉腫に対しては VAC 療法が施行されるが、成人症例に対しては CYVADIC 療法が標準的なプロトコールとなっており、様々な改良が行われており、その奏功率は 15%~57%とされている⁵⁾。平成12年に小児科医、小児外科医、整形外科医、耳鼻咽喉科医、泌尿器科医、眼科医、脳神経外科医、放射線科医などによる、日本横紋筋肉腫研究グループが設立され、平成15年に新しいプロトコールが発表された。現在、小児の横紋筋肉腫に対し平成16年から平成20年まで、強化 VAC 療法 (cyclophosphamide 2.2g/m²) と VA (vincristine, actinomycin D) 療法の有効性と安全性の第Ⅱ相臨床試験が進行中である。しかし、成人例は症例が少なく臨床試験が行いにくく、現在でも治療前に頭蓋内進展が認められた症例⁶⁾や、遠隔転移が認められた症例の予後は極めて不良である。

本症例においては治療開始前に頸部、肋骨に転移が認められた。CYVADIC 療法によく反応し、第1回治療後に CR となったものの、短期間で頸部転移が再発し、再び CYVADIC 療法を行ったものの寛解には至らなかった。本法は消化器症状が強く、また、adriamycin に心毒性があるため、高齢者においてはプロトコール通り施行することが困難な場合があるとされているが⁵⁾、本症例においても重篤な消化器症状が出現し胃潰瘍の再燃を来したため、第2回治療時に頸部転移が残存しているにもかかわらず、治療を続けることが不可能であった。

チロシンキナーゼインヒビター、メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍 (GIST) に対し用いられている薬剤である⁷⁾。1993年、c-kit 遺伝子を発現しているヒトマスト細胞性腫瘍の培養細胞株 HMC-1 に、腫瘍化の原因と考えられる c-kit 遺伝子のキナーゼ領域Ⅱの機能獲得性突然変異が発見され⁸⁾、腫瘍の発生原因であると考えられるようになった。正常な KIT チロシンキナーゼは増殖因子である幹細胞因子 (SCF) が結合して初めて二量体を形成し、キナーゼが活性化され核に増殖シグナルが伝達される。一方、c-kit 遺伝子に突然変異が起これば異常遺伝子から転写、翻訳された異常な KIT チロシンキナーゼは、SCF による刺激がなくても二量体を形成するためキナーゼ活性は常に亢進する。このため、腫瘍細胞は次々と増殖を繰り返すこととなる⁷⁾。メシル酸イマチニブは KIT 蛋白の ATP 結合部位に結合し、腫瘍細胞の増殖を阻害する。147例の進行した GIST に対して本薬剤 400~600mg 投与を行った報告⁹⁾では、79例 (53.7%) が PR、41例 (27.9%) が SD であり、CR 例はなかったもののこれまで有効な治療がなかった進行 GIST に対し、半数以上の症例で有効性が

認められた⁹⁾。これまでに横紋筋肉腫については本薬剤の使用は報告されていない。横紋筋肉腫は GIST 同様、間質系の腫瘍であることから c-kit 遺伝子の突然変異による増殖機序を疑い、c-kit の発現を確認したところ陽性であった。しかし、本薬剤投与による腫瘍縮小効果は認められなかった。有効でなかった理由としては、増殖速度が急速で薬剤による縮小効果が不十分であったことが考えられる。また、遺伝子突然変異の部位の問題も考えられる。すなわち、c-kit 遺伝子の突然変異領域としては、エクソン 9, 11, 13, 17が挙げられるが、本薬剤は細胞膜貫通領域の KIT 蛋白に作用し、これはエクソン 9, 11の突然変異が関与する。突然変異はエクソン 11, 9の順に多く、これらで79.1%を占めると報告されているが¹⁰⁾、本症例はこれらの部位での突然変異が関与していなかったと考えられた。本症例の投与時にはこれらの遺伝子変異の確認手技が十分に確立されておらず、また費用も高額であったため行うことができなかったが、現在では比較的容易に確認ができるようになっている。また、様々な悪性、良性腫瘍において KIT 蛋白の発現が確認されており¹¹⁾、今後の応用が期待される。

ま と め

- 1) 高齢者の篩骨洞に発生した胎児型横紋筋肉腫の1例を経験した。
- 2) 放射線照射、化学療法によく反応したが出血性胃潰瘍を来し、化学療法継続が困難となった。
- 3) c-kit 陽性であったため、c-kit 遺伝子突然変異による腫瘍増殖機序を考えメシル酸イマチニブを投与したが、腫瘍の増殖は制御できなかった。

稿を終えるにあたり、化学療法、メシル酸イマチニブ使用について終始アドバイスをいただいた、青森県立中央病院消化内科器・化学療法科の斎藤 聡先生、病理組織の写真をご提供いただき、コメントをいただいた同院臨床検査部の貝森光大先生に深謝致します。なお、本論文の要旨は第42回日本鼻科学会 (2003年10月10~12日東京) にて口演した。

文 献

- 1) Callender TA, Wsber RS, JanJan N, et al: Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 252-257, 1995.
- 2) Bruce MW: Atlas of Head and Neck Pathology (ed) Gerald MB. WB Saunders, Philadelphia: 180-

- 182, 1993.
- 3) 森本正紀：耳下腺部に原発した小児横紋筋肉腫の1例. 耳鼻臨床 72：881-887, 1979.
- 4) Pratt CB, Hustu HO, Fleming ID, et al：Coordinated treatment of childhood rhabdomyosarcoma with surgery, radiotherapy, and combination chemotherapy. Cancer Research 32：606-610, 1972.
- 5) 松本誠一, 川口智義, 古屋光太郎：癌治療学（下）, 日本臨床, 日本臨床社, 大阪：508-513, 1989.
- 6) 松浦秀和, 伊藤慈秀, 水島睦枝, 他：頭蓋および脊髄腔内に広範な直達性侵襲を来した成人篩骨洞原発の胎児性横紋筋肉腫. 川崎医会誌 12：339-348, 1986.
- 7) 大橋明子, 廣田誠一：GISTの遺伝子変異とその意義, 癌の臨床 48：469-474, 2002.
- 8) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al：Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.
- 9) Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, et al：Identification of mutation in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. J Clin Invest 92：1736-1744, 1993.
- 10) Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC：Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 22：3813-3825, 2004.
- 11) Sihto H, Sarlomo-Rikala M, Tynninen O, et al：KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. J Clin Oncol 23：49-57, 2004.

（2005年12月19日受稿，2006年2月9日受理）

別刷請求先：石井 賢治

〒036-8562 弘前市在府町5

弘前大学医学部耳鼻咽喉科

Tel：0172-39-5099 Fax：0172-39-5100