アドリアマイシンの大量間歇動注療法にて 緩解している Ewing 肉腫の治療経験

福岡大学医学部整形外科

葉 山 泉・田 中 幹 夫

高 岸 直 人・松 崎 昭 夫

木 田 浩 隆

病 理

岩 崎 宏

A Case of Ewing's Sarcoma with Disease-free Remission Following Intra-arterial Adriamycin

by

S. Yoh, M. Tanaka, N. Takagishi, A. Matsuzaki,
H. Kida and I. Iwasaki*

Department of Orthopedic Surgery Department of Pathology*,
School of Medicine, Fukuoka University

A case of Ewing's sarcoma which has been controlled by chemotherapy alone was reported.

The patient was a 12 year-old female suffering from destruction of the right femur. Physical examination showed severe tenderness and slightly diffuse swelling of the distal thigh. Roentgentgram revealed a lucent lesion and periosteal reaction in the distal epi-metaphysis of the femur. A large extra-skeletal mass and high density shadow in the bone marrow in the distal femur were showed on CT.

Intra-arterial infusion of high-dose adriamycin was employed. When she has last seen, twenty months after the treatment, there was no evidence of any recurrence or metastasis.

Ewing 肉腫の5年生存率は5%前後と著しく予後の悪い悪性骨腫瘍の一つとされている。しかし、近年は化学療法の併用により治療成績が向上し、5年生存率35%や5年累積生存率75%などの報告もある。我々は、大量のADMを主体とした抗癌剤の間歇的動注療法にて緩解している興味ある症例を経験したので報告する。

(症例) 12才、女性。

主訴：右膝関節痛

現病歴：昭和55年4月右膝関節痛出現。疼痛は次第に増強し歩行不能となり、知人の紹介にて6月14日当科初診。6月27日入院。

現症：入院時は右膝関節内側に軽度の腫脹、熱感及

び圧痛があり、軽度の屈曲拘縮が認められ、荷重歩行が不能であった。血液・生化学検査では血沈の亢進(1時間値32mm)、CRP(±)以外は異常を認めなかった。レ線検査では胸部に異常なく、大腿骨遠位骨幹端には境界不鮮明な骨吸収像があり、前内側の骨幹部には骨膜反応が認められた。CT scanでは遠位骨幹端から骨幹部にかけた骨髓内は正常に比べhigh densityを示し、骨幹端部全周には層状構造を有する不整形の骨外腫瘍が認められた。

治療経過：以上の所見より悪性骨腫瘍を疑い、6月30日大腿動脈分枝より挿入、留意したカテーテルよりの抗癌剤の動注下に生検を施行、組織学的には均一性、境界不鮮明な小円形細胞の増殖が主体をなす

図1 入院時 (56年6月)

Ewing 肉腫であった。化学療法は、6週間に ADM 40 mg (0.8 mg/kg) 連続3回を2クール、総量 240 mg と、その前後4回にわけ VCR 3 mg, CQ 6 mg を併用した間歇的動注療法を施行した。尚、ADM は UK 18000 単位 one shot 注入後にシリンジポンプを用いて30分間かけて注入し、VCR, CQ は単独または一緒に MDS 600 mg と併用し one shot で注入した。3週後の ADM 2クール開始までには膝関節痛は全く消失、8週後には CT scan で骨外腫瘍は殆んど認められなくなった。単独レ線でも骨破壊は修復され、痕跡的に骨膜反応が残存していたが、1カ月後にはこれも消失した。このように順調な経過をとっていたが、家族は自然食品を主体とした食餌療法と丸山ワクチンに望みをかけて、根治手術、放射線治療はもちろん動注後の生検や化学療法の継続を拒否し自宅療法を開始した。幸い、その後も順調な経過をとっており、57年2月現在(発症後23カ月、治療開始後20カ月)局所再発、遠隔転移は認められない。膝関節の可動域は正常で運動痛もなく、杖なしで荷重歩行が可能であり、元気に通学している。単独レ線では骨膜反応は消失し、骨破壊は修復されている。

図2 単独レ線は動注療法後 (56年7月)

骨幹部部髓内には囊腫様陰影を認めるが、この部の CT 像では粗い骨梁を有する low density の正常脂肪髓の所見であり、骨外腫瘍陰影は消失している。ただ、単独レ線で異常を認めない骨幹部にかけた髓内は high density のままであるが、経時的に CT 値は低下しており修復過程の一所見と思われる。

考 察

Ewing 肉腫の5年生存率は3~16%と著しく予後の悪い悪性骨腫瘍の一つとされていた。しかし近年の骨・軟部悪性腫瘍における化学療法の発達はめざましく、Ewing 肉腫においても著しく予後の何上がみられる。Rosen らは観察期間が短いものの12例全例が disease free で、5年累積生存率は実に75%とっている。一般に局所コントロールとして放射線療法を行い、全身的な化学療法が併用されている。化学療法として VCR, EX 及び Act-D を使った VAC 療法が行われていたが ADM の併用によりその成績は明らかに向上している。Razek らは193例の Intergroup Ewing's Sarcoma Study で local control は86%から96%に disease-free survival は38%から78%に向上したと報告している。Lewis らは局所コントロールとして放射線治療は上肢に良い適応があるものの下肢には問題があり、若年者では primary amputation により良く control されたといっている。

今回の我々の症例は患者家族が放射線治療と根治手術を承諾しなかったために Act-D, EX を使用せず、我々が骨肉腫に行っている VCR, CQ に大量の ADM を併用した間歇動注療法を 2 クール施行した。その後の化学療法は行っていないが、幸い経過は良好で、遠隔転移もなく良好な局所コントロールを維持しており、機能的にも全く正常である。抗癌剤の動注療法は皮膚の色素沈着や潰瘍などの副作用を認めるものの、全身投与に比し局所効果は著しいものである。ADM の血中濃度測定ではほぼ同等の全身静脈血中濃度を示し、miowmetastasis 抑制効果も有している。また、患側の静脈血中濃度は全身血中濃度の 2 倍を示しており、局所病巣の動脈血中濃度はこれよりもさらに高濃度であると思われる。動注療法により、局所の micro-extension 抑制効果のみならず主病巣自身への局所効果を示し、それは放射線療法に匹敵するものと思われる。本症例は化学療法（動注）後の骨生検と化学療法の継続を拒否しているため、少なからず不安は残るものの、早期に治療を開始すれば、化学療法（動注）のみによりコントロール可能な Ewing 肉腫も存在し得る事を推測させる貴重な症例であり、注意深く観察していきたい。

ま と め

アドリアマイシンの間歇動注療法のみにて緩解している大腿骨遠位の Ewing 肉腫の 1 例を報告した。発症後 23 カ月、治療開始後 20 カ月の現在、局所再発、遠隔転移はなく、患肢の機能は正常である。

参 考 文 献

- 1) Glaubiger, D. L. et al.: Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer*, 45: 2213-2219, 1980.
- 2) Lewis, R. J. et al.: Ewing's sarcoma-Functional effects of radiation therapy. *J. Bone & Joint surg.* 59-A: 325-331, 1977.
- 3) 前山 巖: Ewing 肉腫の臨床的検討, 臨整外, 2: 499-504, 1967.
- 4) Pomeroy, T. C. et al.: Combined modality therapy of Ewing's sarcoma. *Cancer*, 35: 36-47, 1975.
- 5) Pritchard, D. J. et al.: Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving five years or

longer. *J. Bone & Joint Surg.* 57-A: 10-16, 1975.

- 6) Razeq, A. et al.: Intergroup Ewing's sarcoma study. Local control related to radiation dose, volume, and site of primary lesion in Ewing's sarcoma. *Cancer*, 46: 516-521, 1980.
- 7) Rosen, G. et al.: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer*, 33: 384-393, 1974.
- 8) Rosen, G. et al.: Curability of Ewing's sarcoma and considerations for future therapeutic trials. *Cancer*, 41: 888-899, 1978.
- 9) Strong, L. C. et al.: Risk of radiation-related subsequent malignant tumors in survivors of Ewing's sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 1401-1406, 1979.
- 10) 竹山信成ほか: Ewing 肉腫の治療, 癌と化学療法, 57: 493-502, 1979.
- 11) Tepper, J. et al.: Local control of Ewing's sarcoma of bone with radiotherapy and combination chemotherapy. *Cancer*, 46: 1969-1973, 1980.
- 12) 葉山泉ほか: 骨肉腫の治療, 術前のアドリアマイシン大量間歇動注と患肢を温存した広汎切除術について, 整形外科と災害外科, 29: 318-319, 1980.

質 問 産業医大整形外科 松木 孝行

①ADM 投与量は、どの位大量に投与するのがよいのでしょうか。

②ADM 投与後の治療について御教示お願いいたします。

回 答 福岡大学整形外科 葉 山泉

(増田先生に対する回答)

本例は臨床的、単純レ線、CT 検査にて現在良好な修復機能を示していると思われる。しかし、文獻的には 2 年後の再発例があるので注意深く観察しなければならないが、動注療法は放射線療法に匹敵する局所効果を有すると考えている。

(松木先生に対する回答)

1. 我々は全身の血中濃度をあげるため全身投与と同量を間歇動注している。文獻的にはこれより低量が動注されているので大量投与といっている。

2. 文獻的には VAC 療法に ADM が併用されて

いる。出来れば我々の投与法にて 3 クール以上の間歇動注療法を施行出来たらと思っている。骨生検にて腫瘍細胞の残存の有無を確認すれば参考になるのではないのでしょうか。

の 1 年累積生存率は約 30 %で、以前の報告例に比較するとかなりの治癒率の向上がみられています。現在ユーイング肉腫の治療には化学療法と放射線療法の併用を行っており、化学療法のみでの治癒は期待し難いと考えます。

発 言 国立がんセンター 福間 久俊
昭和 47 年より 54 年の全国登録のユーイング肉腫例

~~~~~