Ewing 肉腫/PNET 群 3 例の治療経験

国立小倉病院整形外科

鍋山 亮太郎・横山 庫一郎
古賀 正一郎・花村 聡
松本 大成Experience of Treatment for Ewing Tumor:
A Report of Three CasesRyotaro Nabeyama, Koichiro Yokoyama, Shoichiro Koga,
Satoshi Hanamura, and Taisei MatsumotoDepartment of Orthopedic Surgery,
National Kokura Hospital, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

Between December 1999 and June 2001, two young adults with Ewing's sarcoma of bone and one adult with primitive neuroectodermal tumor of subcutaneous tissue were treated at our hospital. The patients were treated with multimodal approach including intensified chemotherapy, radiotherapy, and aggressive surgical treatment. Residual viable cells observed in the postoperative microscopic sections suggest that macroscopically complete tumor resection is essential for this tumor even if other non-invasive therapies are quite effective.

Key words : Ewing tumor (ユーイング腫瘍), chemotherapy (化学療法), surgical treatment (外科的治療)

はじめに

Ewing 肉腫/PNET 群は子供や若年者に多い骨又は軟部原発性悪性腫瘍であり、化学療法や放射線療法に対する感受性が高く、最近では多剤併用化学療法の進歩により著しい予後の改善が認められている。今回我々は短期成績ながら骨及び軟部原発の3例の治療経験から術前療法と手術の意義について考察したので報告する。

症 例

[症例1] 16歳男性

[主訴] 右肩甲部の腫瘍

[現病歴] H11年11月中旬に右肩甲部の腫瘍に気づき(友人に指摘された。)某医を経てH11年12月当科へ紹介された。

[現症] 発熱なし。右肩甲骨上に10×10cmの弾性硬腫瘍。圧痛あり。

[検査所見]

血液学的に白血球増多やCRP上昇などの炎症所見なし。

(肩甲部単純X線) 特記すべき所見なし。

(肩甲部MRI, CT) 右肩甲骨背側に10×10cmの腫瘍を認め、内部は筋肉より僅かにlowで不均一に造影された。骨の変化に乏しく中央部で肩甲骨外板皮質骨に不整を認めた(図a)。

(血管造影) hypervascularな腫瘍で肩甲下動脈により栄養された。needle biopsyの結果Ewing肉腫と診断された。

胸部CT, 骨シンチグラムでその他の部位に転位を認めなかった。

〔臨床経過〕

導入化学療法 VAIA 2 コースを併行して、放射線療法 (total 51 Gy/17 days) を実施した。MRI, CT にて右肩甲部腫瘍の著明な縮小を認めたため肩関節機能を温存すべく辺縁切除を行った。切除標本を見ると膠原化した瘢痕組織が 90% 以上を占めていたが、島状に散在した viable な腫瘍細胞の集簇が認められた。術後 VAIA 10 コースを行い (ドキソルビシン total dose 300mg/m²), UCG を施行したところ EF 37% LV hypokinesis と心機能の著しい低下を認め、ドキソルビシンによる拡張型心筋症と診断された。その時点で治療を終了したが、1 年 6 ヶ月を経過して無病生存中である。

〔症例 2〕21 歳男性

〔主訴〕頸部～右上肢痛

〔現病歴〕H11 年 12 月より頸部～右肩痛出現、近医で五十肩といわれた。H12 年 6 月より右上肢から母、示指にぬける疼痛、しびれが出現し、徐々に増強した。某医にて単純 X 線, CT, MRI 検査の結果第 6 頸椎腫瘍と診断され、H12 年 8 月当科へ紹介された。

〔現症〕37°代の微熱、右第 6 頸神経根症状を認めた。

〔検査所見〕

血液学的に CRP 1.30mg/dl と軽度上昇を認めた。(単純 X 線) C6 椎体に骨硬化像、右 C6/7 椎間孔の不整を認めた (図 b)。

(頸椎 MRI) C6 椎体は T1 で low~iso が混在、T2 は low~high が混在しガドリニウムにて不均一に造影された。脊柱管内、気管後腔に骨外病変を認め同様の信号強度を示した。横断像で右寄りに骨外病変の広がりを認めた。椎間板や隣接椎体への浸潤はなかった (図 d)。

(頸椎 CT) C6 椎体に不正な骨硬化像を認めたが、骨皮質の破壊は明らかではなかった (図 c)。

(骨シンチグラム) C6 椎体及び左第 6 肋骨に異常高集積を認めた (図 g)。

(肺 CT) 明らかな転移巣を認めなかった。

〔臨床経過〕

原発巣は頸椎で、肋骨の病変は転移をと考えた。治療方針決定のため直ちに頸椎腫瘍の切開生検を行い、Ewing 肉腫の診断を得た。導入化学療法 VAIA 2 コースを行ったところ神経根症状は消失した。画像的には MRI で、腫瘍の著名な縮小を認めたため (図 f) 第 6

頸椎搔爬を行い、同時に骨シンチで取り込みのあった左第 6 肋骨の切除も行った。頸椎は自家腸骨移植を併用し C5~7 前方及び後方固定術を施行した。頸椎、肋骨の切除標本ではともに 90% 以上が壊死に陥っていたが、部分的に viable な腫瘍細胞の集簇が認められた。術後 VAIA 4 コース、VACA 6 コース及び放射線照射 (C6 椎体 40Gy 左第 6 肋骨 50Gy) を行い治療を終了した。コース目の治療終了日後に血圧低下と失神発作を来した。敗血症性ショックを疑い血液培養を行ったところ緑膿菌を検出し、抗生剤投与により治癒した。なお治療開始 1 年を経過したところで (治療終了 1 ヶ月後) 多発骨転移を来した。(頭蓋骨、左上腕骨、左第 5 肋骨、第 4, 6 胸椎)

〔症例 3〕39 歳女性

〔主訴〕右鼠径部腫瘍

〔現病歴〕H12 年 12 月より右鼠径部の径 2 cm 程の腫瘍に気づく。H12 年 12 月、外来受診しリンパ腺腫疑いにて切除術を受けた。病理組織診断の結果 Ewing 腫瘍と診断された。H13 年 1 月精査加療を目的として当科へ転科入院した。

〔現症〕37°代の微熱

〔検査所見〕

血液学的に白血球増多や CRP 上昇などの炎症所見なし。

(単純 X 線) 特記すべき所見なし。

(右鼠径部 MRI) 右鼠径部に径 2 cm の cystic mass を認め壁がガドリニウムで造影された。胸部 CT, 骨シンチでその他の部位に転位を認めない。

〔臨床経過〕

外科で切除された組織標本をみると鼠径リンパ節に接した脂肪組織に小円形細胞が胞巣状に増殖しており、皮下に発生した点が珍しいものの PNET と診断された。外科術後 20 日目に追加広範切除を施行。追加広範切除切片をみると脂肪組織内にごくわずかに腫瘍細胞の残存を認めた。術後 VAIA 4 コース、VACA 4 コースを終え現在加療中である。

考 察

Ewing 肉腫/PNET 群は子供や若年者に多い骨原発悪性腫瘍としてよく知られている。1969 年、Tefft らにより軟部原発の Ewing 肉腫の概念が確立された。軟部原発の Ewing 肉腫は骨原発のそれと比べて稀で

あり、診断時年齢にばらつきがあるが、一般的に骨原発のそれと同様に治療されている¹⁾⁷⁾⁹⁾

我々の施設では、これらの腫瘍を化学療法、放射線療法、手術療法を組み合わせ、個々の症例に合わせて治療を行っている。化学療法は Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS) の VACA 及び VAIA プロトコルを部分的に変更し両者の交代療法を使用している。導入化学療法として諸家らの報告にもあるごとく VAIA 1 ブロック施行後に手術を行い、2 コースで構成されるブロックをトータルで 6 回を目安に終了する⁵⁾⁶⁾⁸⁾。手術は転移巣を含めて可能な限り切除する事を目標とし、適宜放射線照射を組み合わせている²⁾³⁾。

今回経験した骨原発例は腫瘍サイズ、発生部位よりハイリスク群と考えられたが、導入化学療法に対する組織反応性がよく、術前画像では腫瘍の著名な縮小を認めた。腫瘍切除を行った場合と行わなかった場合とでは行った場合のほうが予後がよいという報告も多く⁴⁾⁷⁾、症例 1 に対しては肩関節機能温存を目的とした辺縁切除、症例 2 に対しては腫瘍減量手術の意味合いも含めて、頸椎は腫瘍内切除、肋骨転移巣は辺縁切除を行い、ともに放射線療法を併用した。症例 3 はサイズが径 2 cm と小さく初回手術後可及的早期に追加広範囲切除を行い得たため、放射線療法は併用しなかった。

症例 1 及び 2 では導入化学療法により画像上腫瘍の著名な縮小を認めたが、病理組織学的には 90% 以上が壊死に陥っているものの、viable な腫瘍細胞が残存していた。以上の事実から化学療法の殺腫瘍効果は非常に高いがやはり限界があるといえる。症例 3 では、術前化学療法を行わずに辺縁切除が行われたが、追加広範囲切除切片には viable な腫瘍細胞が残存していた。病巣が小さかったため十分な追加切除手術で残存腫瘍は切除し得たと判断しているが、より安全な手術または機能温存を意図した縮小手術のため、また画像上描出し得ない微小転移の制御のために術前療法は必須と考えられる。

本腫瘍の治療においては生存腫瘍細胞根絶を目標に、転移巣を含め、可能な限りの外科的切除が不可欠ではないかと考える。

ま と め

①Ewing 肉腫/PNET 群 3 例の治療を経験した。

②化学療法や放射線療法によって画像上は CR に近い反応を認めたが、組織学的にはわずかながら生存細胞が認められた。

③M1 症例は治療終了後に更なる多発骨転移が顕著化したことから、いかに化学療法の効果が優れていても根治性を得ることはきわめて困難であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) John, G.K. et al.: Extraskeletal Ewing's Sarcoma. A Case Report and Review of the Literature. *Spine*, 25 : 1996-1999, 2000.
- 2) Jürgen, D. et al.: Radiation Therapy as Local Treatment in Ewing's Sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer*, 67 : 2818-2825, 1991.
- 3) Jürgen, D. et al.: Radiation Therapy in Ewing's Sarcoma: An Update of the CESS 86 Trial. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 32 : 919-923, 1995.
- 4) Kristy, L.W. and Franklin, H.S.: Ewing's Sarcoma: Presentation and Management. *J. Orthop. Sci.*, 6 : 366-371, 2001.
- 5) Micheal, P. et al.: Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *Journal of Clinical Oncology*, 19 : 1818-1829, 2001.
- 6) Pasquale, R. et al.: Italian Cooperative Study for the Treatment of Children and Young Adults with Localized Ewing Sarcoma of Bone. A Preliminary Report of 6 Years of Experience. *Cancer*, 86 : 421-428, 1999.
- 7) Rick, A. et al.: Extraskeletal Ewing's Sarcoma. *Cancer*, 85 : 725-731, 1999.
- 8) Ferrari, S. et al.: Ifosfamide and Actinomycin D, Added in the Induction Phase to Vincristine, Cyclophosphamide and Doxorubicin, Improved Histologic Response and Prognosis in Patients with Non Metastatic Ewing's Sarcoma of Extremity. *Journal of Chemotherapy*, 10 : 484-491, 1998.
- 9) Banerjee, S. et al.: Clinicopathological characteristics of peripheral primitive neuroectodermal tumor of skin and subcutaneous tissue. *Histopathology*, 31 : 355-366, 1997.