症例報告

塩酸イリノテカンにより一時的に生活の質の改善がみられた
再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の一小児例七野 浩之¹⁾ 陳 基明¹⁾ 梁 尚弘¹⁾ 吉田 行弘²⁾
齋藤 勉³⁾ 麦島 秀雄¹⁾¹⁾ 日本大学医学部小児科学系小児科学分野²⁾ 日本大学医学部整形外科系整形外科学分野³⁾ 日本大学医学部放射線医学系放射線腫瘍学分野Transient Improvement of the Quality-of-Life after Irinotecan Hydrochloride Therapy
in a Child with Relapsed Ewing Sarcoma Family of TumorHiroyuki SHICHINO¹⁾, Motoaki CHIN¹⁾, Naohiro RYO¹⁾, Yukihiro YOSHIDA²⁾,
Tsutomu SAITOU³⁾ and Hideo MUGISHIMA¹⁾Divisions of ¹⁾ Pediatrics and Child Health, ²⁾ Orthopedic Surgery, and ³⁾ Radiology,
Nihon University School of Medicine

The prognosis of relapsed Ewing sarcoma family of tumor (ESFT) continues to be miserable. In such cases, the purpose of treatment should be palliative care. We report a case of a boy with relapsed EFST who was treated with irinotecan hydrochloride. This treatment was able to provide him with a transient improvement of quality of life. Irinotecan was administered at a dose of 40 mg/m²/day for three consecutive days. Thereafter, it was stopped for four days and was subsequently administered for an additional three days. This course was repeated in 21–28 days cycles. We were able to observe an improvement of images using technetium-99m-bone scans. We did not observe any signs of new tumor lesions for up to five months. The pain was relieved and no serious adverse effects were observed. While the efficacy of irinotecan remains to be confirmed, in many cases, irinotecan can be effective for relapsed ESFT.

Key words: irinotecan hydrochloride, Ewing sarcoma family of tumor, relapse, quality of life

塩酸イリノテカン, ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 再発, 生活の質

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (6): 263–266)

要旨 再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) 症例に対し塩酸イリノテカン単独投与を行い、一時的に生活の質の改善を認めた。投与方法は1回40 mg/m²を3日投与・4日休薬・再度3日投与する方法で、これを21～28日周期で繰り返した。骨病変の画像所見で改善が見られ、5か月間は新病変の出現を認めず、重篤な有害事象は認めなかった。今後多数例での検討が必要ではあるが、本療法は再発ESFTに対する有効な治療法になりえると思われた。

I. 背景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family of tumor: ESFT) は極めて悪性度が高く、一旦再発した場合には、現在標準的治療とされるビンクリスチン (VCR)・ドキソルビシン (DXR)・ピラルビシン (THP)・シクロホスファミド (CPA)・イホスファミド (IFM)・エトポシド (ETO)・アクチノマイシン D (ACTD) などを使用する治療法では再寛解に至る確率の低い予後不良

な疾患である¹⁾。今回私たちは、再発後 VCR・DXR・CPA・IFM・ETO を使用して化学療法を行ったが無効であった ESFT 症例に対し、塩酸イリノテカン (イリノテカン) を使用し一時的な治療効果を認め、また重篤な有害事象も認めず、6 か月の間良好な生活の質を維持することができたので報告する。

II. 症 例

症例: 12 歳男児。

家族歴, 既往歴: 特になし。

現病歴: 右膝痛を主訴に近医を受診し、右脛骨単純 X 線写真で骨幹部近位端の骨硬化および融解像と骨膜反応を認めた。MRI では骨と周囲軟部組織の腫瘍像を認めた。生検による組織病理所見で小円形腫瘍を認め、本部位を検体とした体細胞遺伝子検査にて *EWS/FLI1* 融合遺伝子を検出したため ESFT と診断した。肺転移を含め遠隔転移は認めなかった。治療目的で日本大学医学部附属板橋病院へ入院し、日本小児 PBSCT 研究会ユーイン

Fig. 1 The treatment course after a relapse in this case.

IE: combination chemotherapy with ifosfamide and etoposide.

ICE: combination chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide.

VDC: combination chemotherapy with vincristine, doxorubicine and cyclophosphamide.

Fig. 2 ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy imaging in a patient with Ewing sarcoma family of tumor.

A: The imaging of 21st week after a relapse showed an accumulation at rt. submandibular bone. B: The imaging of 27th week after a relapse showed accumulations at rt. ribs, rt clavicle, lt. tempolar bone and parietal bones. C: The imaging of 32nd week after a relapse showed no accumulation.

→ : bone metastatic legion which was not treated with irradiation.

.....→ : bone metastatic legion which was treated with irradiation.

骨肉腫プロトコール²⁾に従い VCR・THP・CPA・IFM・ETO・ACTD による化学療法と患肢温存外科療法および放射線療法を行い、治療開始第 43 週めにメルファラン (LPAM)・ETO・カルボプラチン (CBDCA) による大量化学療法 (MEC) を行い自家末梢血幹細胞移植を施行して治療を終了した。治療終了 4 か月後に右大腿遠位部の腫脹を認め、X 線 CT および ^{99m}Tc -MDP 骨シンチグラフィ (骨シンチ) で右大腿骨骨幹端の単独再発と診断した。

再発後経過 (Fig. 1) : 再発の診断後直ちに右下肢切断術を施行し、その後 IFM・ETO 療法 (IE) および IFM・CBDCA・ETO (ICE) 療法を行った。再発後 18 週めに右下顎骨に新病変を認めた (Fig. 2-A)。同部位に 50 Gy の放射線照射を行い、化学療法を VCR・DXR・CPA 療法 (VDC) に変更したところ右下顎骨の腫瘍は縮小した。

しかし再発後 27 週めには左側頭骨、右鎖骨、左右頭頂骨、右肋骨、左上腕骨に疼痛を伴う多発骨病変を新たに認めた (Fig. 2-B)。これまでに使用した薬剤である VCR・THP・DXR・CPA・IFM・ETO・ACTD・CBDCA・LPAM

は無効と判断した。この当時にはほかに ESFT に対し有効と評価される薬剤はなかったが、イリノテカン是有効性が期待できるとする報告があった^{3,4)}。そこで、本人と両親に対し、これまでの化学療法剤が無効でありほかに有効な治療法がないこと、イリノテカン ESFT に対しては適応未承認薬であるが有効性が期待できるとする報告があること、実際の治療効果は使用してみないと分からないことを十分に説明した上で、本人と両親からイリノテカン使用の同意を得た。患児の Karnofsky performance status は 80 と良好であり、臓器障害がないことを確認して再発後 30 週めにイリノテカンによる化学療法を行った。

イリノテカンの使用法は、Hosono らによる国立がん研究センター中央病院小児科方式 (私信) に従った。すなわち 1 日 1 回 40 mg/m² を day 1~3 の 3 日間と day 8~10 の 3 日間の連日投与を行い、day 4~7 の 4 日間は休薬する。これを 21~28 日周期で繰り返す治療計画である。左側頭骨と右鎖骨には併せて放射線照射を行った。イリノテカン単独治療後、疼痛は速やかに消失し、再

発後 32 週めに行った骨シンチ検査では、放射線照射を行っていない左右頭頂骨と左上腕骨を含めすべての骨病変像が消失した (Fig. 2-C). イリノテカンによる有害事象に重篤なものではなく 5HT-3 鎮吐剤の使用で悪心は軽度にとどまり、嘔吐は認めず、下痢もイリノテカン投与中の数日間だけであり乳酸菌製剤の使用で軽快した。骨髓抑制も軽度で赤血球輸血を必要とせず、血小板輸血も血小板数を $3 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以上に保つために 1 クールに 1 回の輸血を行うのみであった。肝機能障害および腎機能障害を認めなかった。

イリノテカン単独治療を再発後 30 週から 53 週までの 6 か月間に合計 7 回繰り返したが、この間新病変の出現を認めず、ESFT による疼痛やイリノテカンによる重篤な有害事象もなかった。遠隔の自宅まで新幹線を利用しての一時帰宅を繰り返すことが可能となり、父や祖父あるいは友人と過ごすことができ生活の質の改善に有効であった。その後右腸骨に骨病変を認め、イリノテカンに不応となった。一旦消失した頭頂骨を含む骨病変は骨シンチ検査上では消失したままであった。最終的には進行病変となり終末期緩和医療に移行したが、イリノテカン開始から 6 か月間の治療効果は、測定可能病変については stable disease であり、測定不能病変である骨病変については complete response であった。

Ⅲ. 考 案

現在 ESFT に対する標準的治療法は、VDC 療法 IE 療法などの多剤を併用した化学療法に外科療法と放射線療法を加えた集学的治療法である^{1,5,6)}。診断時に転移を認めない群の欧米における治療成績は 5 年無病生存率で 50~80% であるが^{1,5,6)}、本症例の治療を行っていた 2005 年当時の日本では小児 PBSCT 研究会の成績で 35% と予後不良である²⁾。また転移を有するグループでの治療成績は欧米でも 20~30% 台と不良であるが、日本では 16% とさらに不良である^{1,2)}。このように ESFT は現在でも極めて予後不良な腫瘍であり、ひとたび再発した場合には現行の治療法では再寛解に至る確率は非常に低いと考えられる。再発時の有効な治療法の開発を急ぐ必要があり、まず優先しなければならないのは、現在他疾患で使用可能な新規化学療法剤の ESFT に対する治療効果の確認である¹⁾。

イリノテカンは 1983 年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤で、I 型 DNA トポイソメラーゼを阻害することによって DNA 合成を阻害する。小児領域の固形腫瘍に対しては日本³⁾、アメリカ^{4,7)}、フランス⁸⁾ で第 I 相試験が行われ一定の効果が報告されている。その後日本では施設ごとのパイロット研究が行われていたが、2005 年になって医師主導型治験として多施設共同第 I 相臨床試験が開始され終了した¹⁾。また再発または難治性の小児軟部肉腫を

対象としたイリノテカン単独療法の第 II 相臨床試験では 23% の奏効率が報告されている⁹⁾。そして 2012 年 10 月 31 日に、海外の臨床試験成績と国内における臨床使用実態ならびに国際的な教科書および診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ公知申請が行われ、2013 年 3 月に小児悪性固形腫瘍の効能・効果追加が承認された。

イリノテカンの投与法は、日本では 1 日 1 回 100 mg/m^2 を 1 週間間隔で 3~4 回点滴静注し少なくとも 2 週間休薬する A 法、1 日 1 回 150 mg/m^2 を 2 週間間隔で 2~3 回点滴静注し少なくとも 3 週間休薬する B 法、1 日 1 回 40 mg/m^2 を 3 日間連日点滴静注しこれを 1 週ごとに 2~3 回繰り返す少なくとも 2 週間休薬する C 法が承認されていたが、2013 年 3 月からは D 法として 1 日 1 回 20 mg/m^2 を 5 日間連日点滴静注し 2 日休薬し再度 5 日間投与を 3 週ごとに繰り返す方法が承認された。小児領域ではほかに 1 日 1 回 180 mg/m^2 を 3 日間連日点滴静注し 25 日間休薬する方法³⁾ や 1 日 1 回 600 mg/m^2 を点滴静注し 3 週ごとに繰り返す方法⁸⁾ も報告されている。

今回私たちは、再発 EFST 症例に対し、イリノテカンを Hosono らの報告 (私信) のように C 法に準じて使用した。短期間ではあったが骨病変の改善が見られ新規病変が見られなかったことから、一時的な治療効果があったと考えられる。特に疼痛の緩和には有効であり、一時的ではあるが quality of life の改善に大きく寄与した。さらに重篤な有害事象は認めず安全に投与可能であった。イリノテカンは、ほかに有効な薬剤がみられない再発 ESFT 症例に対しては使用を試みる価値のある薬剤と考えられる。今後 ESFT をはじめとした小児固形悪性腫瘍に対する多剤併用療法臨床試験¹⁰⁾ に期待したい。

文 献

- 1) 陳 基明. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法の進歩. 小児がん 2009; **46**: 296-306.
- 2) 麦島秀雄, 陳 基明, 横山良平, 他. グループスタディ運営の実際と実績報告: Ewing sarcoma family 腫瘍. 小児がん 2004; **41**: 30-34.
- 3) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; **24**: 94-100.
- 4) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; **24**: 101-105.
- 5) Grier H, Krailo M, Tarbell N, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; **348**: 694-701.
- 6) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4385-4393.
- 7) Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct transplantation of a protracted irinotecan schedule from a

- xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1815–1824.
- 8) Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al. A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3844–3852.
- 9) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006; **106**: 703–707.
- 10) Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; **60**: 1621–1625.