多発肝転移を来した臀部メルケル細胞癌の1例

山田 陽三¹ 藤原 進¹ 山本 哲久¹ 福永 淳¹
高井 利浩¹ 長野 徹¹ 錦織千佳子¹ 寺師 浩人²

¹ 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座皮膚科学分野,

² 神戸大学大学院医学系研究科総合治療科学講座形成外科学分野

要旨 68歳, 男性。2003年5月中旬より右臀部に腫瘤を自覚し, 右鼠径部にリンパ節が腫脹してきたので2003年6月23日当科を受診した。初診時, 3.4×3.7cm大で弾性硬の紅褐色皮下腫瘤を呈し, 生検にてメルケル細胞癌と診断した。2003年7月30日広範囲切除, 右鼠径・外腸骨リンパ節郭清術を施行し, 右鼠径部リンパ節転移を認めたため, 術後放射線療法を追加した。その後再発転移なく経過したが, 2005年4月血清NSE値が上昇し, CT上で多発肝転移像を認めた。エトポシド・シスプラチン療法は効果なく, シクロフォスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン療法が著効し, 一旦CRとなった。しかし, 10月に肝転移が再発し, 胸腔内転移も認め, アムルビシンを投与するも効果なく, 2005年12月永眠された。多発肝転移を来した症例で, 化学療法の選択に難渋した。

A case of Merkel cell carcinoma on the buttock with multiple liver metastases

Yozo YAMADA¹, Susumu FUJIWARA¹, Tetsuhisa YAMAMOTO¹ Atsushi FUKUNAGA¹,
Toshihiro TAKAI¹, Tohru NAGANO¹, Chikako NISHIGORI¹, Hiroto TERASHI²

Division of Dermatology, Department of Clinical Molecular Medicine¹, Kobe University Graduate School of Medicine ; Division of Plastic Surgery, Department of General Therapeutics², Kobe University Graduate School of Medicine

A 68-year-old male patient was seen at our hospital in June 2003 with a subcutaneous tumor on the right buttock of one month's duration accompanied by the enlargement of the right inguinal lymph node. The tumor was histopathologically diagnosed as Merkel cell carcinoma (MCC). After resection with wide margin and lymph node dissection, we added X-ray irradiation in order to prevent local recurrence. He attained complete remission for twenty months. A follow-up CT in April 2005 revealed multiple liver metastases and the serological NSE level was 240 ng/ml. First he was treated with EP regimen which was shown to be ineffective. We switched to CAV regimen resulting in complete remission. After a two-month duration of CR, a recurrence of MCC metastatic lesions was detected in the liver and pleura. Amrubicin wasn't effective. The selection of chemo-regimens of MCC is controversial. Further clinical study should reveal the optimal chemo-regimens in the treatment of MCC. [*Skin Cancer (Japan)* 2006; 21: 314-317]

Key words : Merkel cell carcinoma, multiple liver metastases, chemotherapy, CAV regimen, complete remission

はじめに

メルケル細胞癌の予後に関する病期分類に基づいた統計が少ないため評価が困難であるが、一般的にメルケル細胞癌は局所再発、所属リンパ節転移、遠隔転移が高率に生じ予後不良な皮膚悪性腫瘍であるとされている。再発、転移を生じた進行例に対する種々の化学療法が報告されているが、いまだ確立されたレジメンはない。今回我々は多発肝転移を来した進展例に対し、シクロフォスファミド・ドキシソルピシン・ビンクリスチン併用療法を試み著効したので報告する。

症 例

患 者：68 歳、男性

初 診：2003 年 6 月 23 日

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：67 歳 高血圧

現病歴：2003 年 5 月中旬頃より右臀部に皮下結節を自覚した。同部の結節が増大し右鼠径部にも皮下結節がみられたため、6 月 23 日当科受診した。

現 症：右臀部に 3.7×3.4cm 大の弾性硬の紅褐色腫瘍がみられた。また右鼠径部に 2 cm 大のリンパ節腫脹が触知された（図 1 a）。

病理組織学的所見：真皮下層から、皮下組織にかけて、境界明瞭な塊状になった好塩基性の腫瘍巣を認め、強拡大像では、N/C が高く大型で多形性を示す腫瘍細胞が稠密に増殖していた。細胞分裂もみられた（図 1 b）。免疫染色では腫瘍細胞は NSE（図 1 c）、CK20（図 1 d）に陽性であった。

治療前の全身検索： ^{67}Ga シンチグラフィーで

図 1. 初診時現症と皮膚病理組織像
a. 初診時現症, b. HE 染色像, c. NSE 染色像, d. CK20 染色像

a	b
c	d

図2. 腹部造影CTと肝生検病理組織像
a. 多発肝転移画像, b. HE 染色像, c. CK20 染色像

右鼠径部に集積像を認めた。CTで右鼠径部に2 cm大のリンパ節が一つみられたが、他臓器に原発巣および転移巣と考えられる病巣は見出されなかった。血清NSEは9.4ng/ml(正常<10)であった。以上より臀部原発のメルケル細胞癌と診断した。

治療および経過：7月30日全身麻酔下で腫瘍より2.5cm離し筋膜上で切除し、V-Y皮弁にて再建した。さらに右浅深鼠径リンパ節および外腸骨リンパ節郭清術を施行した。切除標本では断端は陰性であった。郭清したリンパ節4個中2 cm大のリンパ節一つにおいて転移を認めた。Stage IIと診断し、術後追加療法として原発巣および右鼠径部に放射線治療(50Gy)を行った。術後1年8ヵ月再発なく経過は良好であったが、2005年4月に入り、腹部膨満感があり、肝機能障害、血清NSEが240ng/mlと上昇を認めた。腹部CTにて辺縁が造影され中央がhypodensityな大小さまざまなmassを肝内に多数認め、右心横隔膜や食道裂孔周囲、肝門部から門脈本幹周囲にもリンパ節の腫大を認めた(図2a)。エコー下肝生検にてメルケル細胞癌の多発肝転移と診断し(図2b,c)。肺小細胞癌の化学療法に準じて同年4月よりEP療法(シスプラチン(CDDP) 60mg/m²/エトポシド(ETP) 100mg/m²)を行うも、腹部CT上腫瘍は増大し、NSE値も380ng/dlまで上昇したため、CAV療法(シクロフォスファミド(CPM) 750mg/m²/ドキソルビシン(DXR) 50mg/m²/

図3. 経過表

ビンクリスチン(VCR) 1.4mg/m²)に変更した。2クール後にはNSEは380ng/mlから10ng/mlへと低下し、4クール後の8月の時点でCT上みられた多発巣は消失し、血清NSE値も正常化した。しかし、同年10月に腹部症状が再燃し、肝機能障害、NSEの再上昇がみられ、CT上多発肝転移の再発を確認した。CAV2クール施行したが効果なく、胸腹水が出現し、胸水細胞診にてメルケル細胞がみられ胸膜浸潤と考えた。CDDP/イリノテカン(CPT-11)併用療法を考慮したが、胸腹水があるためCPT-11は使用できず、アムルビシン25mg/m²を投与したが効果はなかった。発症2年7ヵ月後の2005年12月に永眠された。永眠前の血清NSEは670ng/mlであった。剖検は施行できなかった(図3)。

考 察

メルケル細胞癌は本邦でも近年報告例が増加しているものの、本症の治療に関する研究が少なく、いまだガイドラインが作成されていない。

メルケル細胞癌の化学療法であるが、メルケル細胞癌は組織学的、電顕的に肺小細胞癌(SCLC)に類似していることから、SCLCに準じたレジメンで行われている報告が多い。進展型SCLCではほとんど治癒には至らないが、EP療法、CAV療法が1990年代の標準的治療法となっている¹⁾²⁾。海外での進行性メルケル細胞癌における化学療法の治療成績の報告で

は、CAVあるいはCEV療法で、奏効率70.2%（症例数47例）³⁾、65.2%（症例数26例）⁴⁾、EP療法で奏効率60%（症例数27例）³⁾、46%（症例数15例）⁴⁾、症例数は少ないが5-FUを含むレジメンでは奏効率92%（症例12例）³⁾、CDDP/DXR療法で奏効率100%（症例7例）⁴⁾との報告がある。しかしVoogら⁴⁾は、転移あるいは局所再発したメルケル細胞癌は化学療法に感受性はあるが、化学療法で完全寛解するのは稀であり、たとえ化学療法が施行されたとしても、遠隔転移例は平均生存期間は9ヵ月、5年生存率17%、局所再発例は24ヵ月、35%と報告している。自験例は多発肝転移に対し化学療法を施行しても生存期間は約8ヵ月でありVoogらの報告とおおよそ一致している。

自験例では、多発肝転移に対してまずEP療法を施行したが効果なく、CAV療法に変更し4クール投与後には、CT上CRとなりCAV療法が著効した。その後再発しCAV耐性となったが、進展型SCLCに対する第2相臨床試験でCDDP/CPT-11療法は奏効率79%⁵⁾、アムルピシンは78.8%⁶⁾との報告があり、CAV耐性時に次のレジメンとして、CDDP/CPT-11療法を考慮した。

しかし胸水のため選択できず、アムルピシンを投与するも効果を認めなかった。

メルケル細胞癌は、化学療法への感受性は高いものの、すぐに耐性となり、予後は不良であるため、今後有効な標準的化学療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 藤原慶一, 江口研二: chemotherapy for lung cancer. 日本臨床, 58: 1087-1092, 2000
- 2) 益田典幸: small-cell lung cancer. 日本臨床, 58: 1121-1126, 2000
- 3) Tai PTH, Yu E, Winkquist E, et al: Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases. J Clin Oncol, 18: 2493-2499, 2000
- 4) Voog E, Biron P, Martin JP, et al: Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer, 85: 2589-2595, 1999
- 5) 渡辺裕一, 西條長宏: 肺癌. 癌と化学療法, 27: 30-43, 2000
- 6) 清水俊雄, 高田 實, 梁 尚志, 他: 肺癌の治療 新規抗癌剤 アムルピシン. 日本臨床, 60(Supl 5): 374-377, 2002