放射線化学療法が奏効した巨大な眼瞼外脂腺癌の1例

井出 葉子¹ 酒井 咲子¹ 小沼 博義¹ 飯島みわ子¹
 林 宏一¹ 宇原 久¹ 松本 和彦¹ 河内 繁雄¹
 斎田 俊明¹ 鹿間 直人² 亀谷 清和³ 徳田 安孝⁴
 福澤 正男⁵

¹ 信州大学医学部皮膚科, ² 信州大学医学部放射線科, ³ ヒト環境科学研究支援センター機器分析部門,

⁴ 国立松本病院皮膚科, ⁵ 伊那中央病院皮膚科

要旨 68歳女性。4年前より左頬部に皮疹が生じ、徐々に増大してきた。初診時、12.9×9.0×5.4cm大の、表面がびらん潰瘍化した、易出血性の巨大結節を認めた。頭部CTにて、咬筋への浸潤および耳下腺、顎下腺、上内深頸部にリンパ節転移を認めた。病理組織学的に、明るい泡沫状の胞体からなる細胞と、好塩基性の胞体をもつ細胞の2種類で構成されており、免疫学的にCAM5.2, BRST-1, EMA, Ber-EP4に陽性を示し脂腺癌と診断した。化学療法と放射線療法(CDDP 70mg/m²/日, day1+5-FU 700mg/m²/日, day1~4, 1コース;放射線照射2Gy×35fr=total 70Gy)により、腫瘍が72.8%縮小した。残存腫瘍の根治術を施行し、術後3年9ヵ月経過するが再発・転移を認めていない。

Successful treatment of extraocular sebaceous carcinoma with chemoradiotherapy

Yoko IDE¹, Sakiko SAKAI¹, Hiroyoshi ONUMA¹, Miwako IJIMA¹, Koichi HAYASHI¹,
 Hisashi UHARA¹, Kazuhiko MATSUMOTO¹, Shigeo KAWACHI¹, Toshiaki SAIDA¹,
 Naoto SHIKAMA², Kiyokazu KAMETANI³, Yasutaka TOKUDA⁴, Masao HUKUZAWA⁵

Departments of Dermatology¹ and Radiology², Shinshu University School of Medicine; Department of Instrumental Analysis, Research Center for Human Environmental Sciences³, Shinshu University; Division of Dermatology, Matsumoto National Hospital⁴; Division of Dermatology, Ina Central Hospital⁵

A 68-year-old woman presented to us with a 4-year history of nodule on her left cheek. The tumor was 12.9×9.0cm in size and invaded muscles. Parotid gland and neck lymphnode metastases were also observed. The patient received chemotherapy composed of cisplatin 70mg/m², day 1, and 5-fluorouracil 700mg/m², day 1-4, with concurrent radiotherapy. After one course of chemotherapy with a total dose of 70Gy of radiotherapy, the size of the primary tumor was reduced to 27% of the original size and both the parotid and neck lymphnode metastases were clinically diminished. The residual lesion was surgically removed. After 45 months' follow-up, there was no evidence of recurrence or systemic metastases. [*Skin Cancer (Japan)* 2007; 22: 16-21]

Key words: Extraocular sebaceous carcinoma, Chemoradiotherapy

はじめに

脂腺癌は眼瞼のマイボーム腺由来のものが多く、一般に放射線治療に抵抗性で、外科的治療が第一選択とされている。今回、多発性のリンパ節転移を伴う頬部原発の眼瞼外脂腺癌において、化学療法と放射線療法の併用により根治術が可能になった症例を報告する。

症 例

患 者：68歳、女性

主 訴：左頬部の腫瘍

既往歴：特記事項なし。

家族歴：妹と長女に乳癌。

現病歴：1998年頃、左頬部に3mm大の痒みを伴う皮疹が生じ、徐々に増大してきた。2002年1月には拇指頭大の結節であったが、4月頃より急激に増大しはじめ、8月に入って出血するようになったため、国立松本病院皮膚科を経て、8月23日当科へ紹介された。

当科初診時現症：左頬部に12.9×9.0×5.4cm大の、表面がびらん潰瘍化し、易出血性で黄色の壊死物質を付着した巨大な有茎性の紅色結節が認められた(図1a)。下床との可動性はなく、強い癌臭を伴っていた。自発痛、圧痛は訴えなかった。口腔粘膜への浸潤はみられなかった。耳前部から顎下、頸部にかけて、腫大したリンパ節を多数触知した。有棘細胞癌を疑い、腫瘍の辺縁より生検した。

検査所見：血液検査では高度な貧血と白血球数の増加およびCRPの上昇を認めた。創部に黄色ブドウ球菌の他、複数の菌種の混合感染を認めた(表1)。尿潜血が陽性であったが、膀胱鏡および尿細胞診にて悪性所見はなかった。頭頸部CTでは、腫瘍は咬筋へ浸潤し、また耳下腺、顎下腺および上内深頸部に最大径2.5cmまでのリンパ節腫大が認められ、リンパ節転移と診断した(図2)。胸腹部CT、腹部超音波および上部内視鏡検査では異常なかった。

病理組織所見：腫瘍結節の生検標本では、全体に著明な核異型を示す腫瘍細胞が認められた。腫瘍細胞は明るい泡沫状の胞体からなる細

図1. a. 初診時現症
左頬部に表面がびらん潰瘍化し易出血性で黄色の壊死物質を付着した12.9×9.0×5.4cm大の紅色結節を認めた
b. 治療開始から132日目の臨床像
腫瘍は著明に縮小し、3.5×2.3cm大の黄色調の硬い扁平隆起性の結節となった

表 1. 初診時検査結果

血算		生化		尿	
WBC	10.17×10 ³ /μl	TP	6.9g/dl	蛋白	(-)
Nut	87.7%	ALB	2.8g/dl	糖	(-)
Lym	8.0%	BUN	9mg/dl	ケトン体	(-)
Mon	3.5%	Cr	0.61mg/dl	ビリルビン	(-)
Eos	0.6%	T.BIL	0.47mg/dl	潜血	2+
Bas	0.2%	LDH	119U/l	WBC	(-)
RBC	2.57×10 ⁶ /μl	AST	13U/l	培養	
Hb	6.1g/dl	ALT	13U/l	Staphylococcus aureus	2+
HCT	20.4%	ALP	253U/l	Acinetobacter baumannii	2+
PLT	49.5×10 ⁴ /μl	γ GTP	19U/l	Micrococcus species	2+
血清		CK	23U/l	Neisseria species	2+
CRP	2.86mg/dl	Na	138Meq/l	Streptococcus pneumoniae	2+
SCC	0.8ng/ml	K	4.0Meq/l	Eikenella corrodens	+
HbA1c	5.4%	Cl	104Meq/l		
STS	(-)	Ca	8.7mg/dl		
TPHA	(-)	P	3.3mg/dl		
HCV-Ab	0.1				
HBS-Ag	(-)

図 2. 初診時の頭部 CT
腫瘍が咬筋へ浸潤しており、耳下腺、顎下腺
に多数のリンパ節転移を認めた

胞と好塩基性の胞体をもつ細胞の 2 種類で構成されていた。角化はみられなかった (図 3)。核が細胞の中心にあり泡沫状の明るい胞体をもつ脂腺細胞様細胞が見出されたので (図 4)、脂腺癌を疑い免疫染色を施行した。

免疫組織所見：腫瘍細胞は CAM5.2, BRST-1 (=BCA-225: antibreast carcinoma associated antigen-225 antibody) (図 5), EMA, Ber-EP4, 34βE12, 抗 androgen receptor 抗体に陽性を示した。CEA, vimentin, 抗 S-100 蛋白は陰性であった。脂肪染色では一部の腫瘍細

図 3. 病理組織像 (HE ×200)
明るい泡沫状の胞体からなる細胞と好塩基性の胞体をもつ細胞の 2 種類が腫瘍性に増殖していた

胞が陽性所見を示した (図 6)。

電顕病理所見：腫瘍細胞内に大小の脂肪滴と変性したミトコンドリアを多数認めた (図 7)。以上より、眼瞼外脂腺癌と確定診断した。

治療および経過：まず、高度の貧血に対し輸血を行った。9 月 11 日より、「進行食道がんに対する cisplatin/5-fluorouracil 療法・放射線同時併用療法の第Ⅱ相試験¹⁾(JCOG9516)」に従って治療を開始した (図 8)。放射線照射野には、腫瘍および耳下腺から顎下腺、頸部リンパ節を含めた。治療開始から 17 日目に、白血球 2090, 好中球 1019 と減少を認め、G-CSF を 1

図 4. 病理組織像 (HE ×400)
脂腺細胞様細胞を認めた (矢印)

図 5. 免疫組織化学染色 (×100)
腫瘍細胞はBRST-1に陽性を示した

図 6. 脂肪染色 (×400)
一部の腫瘍細胞に陽性を示した

回投与したが回復せず、2 コース目の化学療法を中止した。代わりに8週目に放射線を10Gy追加照射し合計70Gyとした。治療開始36日目には白血球2070、好中球919と減少を認めたがG-CSFは使用せず自然回復を待った。治療開始から132日目、放射線療法終了後から70日目の2003年1月20日、腫瘍は3.5×2.3cmに縮小し、黄色調の硬い扁平隆起性の結節となった(図1b)。また、この時点でリンパ節は触知しなかった。そこで1月31日、残存腫瘍の根治的切除術および頸部リンパ節廓清術を施行した。残存腫瘍結節からマージン2cmで皮切し、深部は顔面神経を含む耳下腺、咬筋、頬骨弓、および胸鎖乳突筋の一部を一塊に切除し、遊離外側大腿筋皮弁にて再建した。切除標本の病理組織では、腫瘍細胞の残存はわずか

図 7. 電顕所見
細胞質にLipid vacuole (LV) の発達が目立ち intracyto-plasmic lipid droplet (IL) も散見される。細胞内小器官の発達は良好で、変性したミトコンドリア (Mt)、粗面小胞体 (rER) を多数認める。腫瘍細胞間にはデスモゾームがみられず、基底膜の形成も明らかでない

に認められたのみであった。なお、廓清したリンパ節には腫瘍細胞の残存はなかった。

自験例では好中球減少に対してG-CSFを1回投与したが、回復が遷延した。しかし、好中球数が500未満とならなかったため、自然回復を待った。このほか放射線による障害として、grade1の皮膚障害(局所の脱毛と紅斑)を一過性に認めた。後期にgrade3の視覚障害(左白内障による視力低下)を認めた。患者QOLに関しては、再建術後に左閉眼障害による角膜

図 8. CDDP/5-FU・放射線同時併用療法

乾燥および軽度の左開口障害を認めたが、日常生活に目立った支障はない。術後補助療法は施行せず3年9ヵ月を経過するが、再発転移を認めていない。

考 案

自験例は、原発巣が巨大で筋への浸潤およびリンパ節転移も伴っていたため、一期的手術は困難と考えた。急速な増大を示す一方、患者に十分な予備能があると判定されたことより、頭頸部癌に用いられている cisplatin と 5-fluorouracil および放射線の併用療法を実施した。この治療によく反応し、腫瘍は72.8%縮小した。

眼瞼脂腺癌における放射線治療は、従来姑息的治療あるいは術後補助療法として行われてきたが、近年 Yen ら²⁾は十分量の放射線照射は腫瘍の完全消失を期待できるとし、手術不能もしくは患者が希望しない場合に選択を考慮すべき治療であると述べている。彼らは、原発巣に55Gy以上の照射を行った群では55Gy未満の群と比べて、完全奏効後の局所再発率が低い($p=0.05$)と報告している。さらに自験例と同様に高齢者の頬部に原発した脂腺癌に対し、放射線治療を施行しCRが得られたとする Conill ら³⁾の報告がある。

自験例における奏効に化学療法の併用がどの程度寄与したかは不確定だが、70Gyという十分量の照射と化学療法の併用が高い抗腫瘍効果をもたらしたものと考えている。ただし、自験例では grade3 の好中球減少を認め、2コース目以後の化学療法を中止した。放射線と化学療法の併用は強い骨髄抑制を来しやすいので、症例の適応を十分に検討してから行う必要がある。今後、眼瞼外脂腺癌への放射線治療の効果の蓄積が望まれる。脂腺癌の5年生存率は22%⁴⁾と低いため、自験例でも再発、転移に注意して経過を観察して行く必要がある。

本症例では、H-E 染色でみられた脂腺細胞様細胞の数に比べて脂肪染色に陽性を示す細胞の数が少なかったため、有棘細胞癌との鑑別が問題になった。この理由として、標本の凍結不良による artifact が強かったこと、未分化な腫瘍であったことが推測された。最終的には、電顕的検索を施行し、腫瘍細胞内に脂肪滴と変性したミトコンドリアを多数認めたため脂腺癌と診断確定した。また、本例では BRST-1 に陽性を示した。BRST-1 は、パラフィン切片から染色が可能な抗体である。乳癌の細胞株から分泌される糖蛋白で、乳癌のほか腎、肺、肝、卵管、子宮、エクリン汗腺などの正常組織においても細胞質に染色される。皮膚癌では、脂腺癌

のほかエクリン汗孔癌、アポクリン腺癌、乳房外 Paget 病にも陽性を示すが、有棘細胞癌での陽性率は低い⁵⁾⁶⁾。自験例でも腫瘍細胞が BRST-1 陽性であったことが有棘細胞癌を除外診断する一つの根拠になると考えた。

文 献

- 1) K Ishida, et al : Phase II study of Cisplatin and 5-Fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) /Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). Jpn J Clin Oncol, 34 : 615-619, 2004
- 2) Yen MT, et al : Radiation therapy for local control of eyelid sebaceous cell carcinoma : report of two cases and review of the literature. Ophthal Plast Reconstr Surg, 16 : 211-5, Review, 2000
- 3) Conill C, et al : Radiation therapy as a curative treatment in extraocular sebaceous carcinoma. Brit J Dermatol, 149 : 441-442, 2003
- 4) Rao NA, et al : Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa : A clinicopathologic study of 104 cases, five year follow up data. Hum Pathol, 13 : 113-122, 1982
- 5) Ansai S, et al : Immunohistochemical differentiation of extra-ocular sebaceous carcinoma from other skin cancers. J Dermatol, 31 : 998-1008, 2004
- 6) John H, et al : Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol, 117 : 776-783, 1999