軟部組織肉腫

CYVADIC療法により完全寛解した 軟部組織肉腫の1例

高木 肇^{*1} 山本 明史^{*1} 市來 善郎^{*1} 野田 徳郎^{*1}
柳原 誠^{*1} 下川 邦泰^{*2} 後藤 全宏^{*3}

Summary

症例：25歳，女性．昭和61年3月中旬，小指頭大，弾性硬の皮下腫瘤を肛囲に気づいた．増大してくるため，5月初旬に近医受診し，右鼠径リンパ節腫脹を指摘され，リンパ節生検にてmalignant melanoma（リンパ節転移）を疑われ，当科を紹介された．腫瘍は急速に増大し，骨盤内を占めるようになり，傍大動脈リンパ節，左頸部リンパ節腫脹を認めた．

リンパ節生検組織の病理学的検討からmalignant melanomaは否定され，原発部Biopsy施行．デスミン陽性，電子顕微鏡所見などより，幼若な筋肉系肉腫と診断した．

CYVADIC療法を6クール施行し，腫瘍およびリンパ節腫脹は全く消失した．再発や転移をみとめず，化学療法を追加し経過観察中．

緒 言

軟部悪性腫瘍は網内系組織，各種の実質臓器，硬組織を除き，末梢神経の一部外胚葉成分を加えた軟部組織から生ずる非上皮性の腫瘍である．以前は臨床診断はきわめて困難であったが，臨床所見と近年新しく発達した各種の画像診断，免疫組織検査および細胞診などを組み合わせて，かなりの確な診断を下しえるようになってきた．また，治療的には手術療法に放射線療法・化学

療法などを組み合わせた集学的治療が工夫され，効果を上げてきている．

我々は，臀部に初発しリンパ節転移をきたしたが，CYVADIC療法により著明な改善をみた1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：25歳，女性

初 診：昭和61年5月21日

主 訴：臀部の皮下腫瘤

家族歴：特記すべき事なし

既往歴：特記すべき事なし

現病歴：昭和61年3月中旬，肛囲に小指頭大・弾性硬の皮下腫瘤があることに気づく．自覚症状がないため放置していたが，徐々に増大してくるため近医を受診した．この頃，右鼠径リンパ節腫脹をきたし，リンパ節生検にて，malignant melanoma（転移性）を疑われ，当科

^{*1} Hajime TAKAGI, Akifumi YAMAMOTO, Yoshiro ICHIKI, Tokuro NODA, Makoto YANAGIHARA :

岐阜大学皮膚科学教室

^{*2} Kuniyasu SHIMOKAWA :

同第二病理学教室

^{*3} Masahiro GOTO :

同第一外科学教室

を紹介された。

現 症：右側臀裂の中央から肛門にかけて板状硬・鶏卵大の皮下腫瘤を認め、臀裂の左方への圧排をみた。腫瘤は下床と可動性はなく、表面はほぼ平滑で、色調はやや褐色をおびているがほぼ正常皮膚色を呈していた（図1）。また、右鼠径部に鼠径靱帯に沿って約10cmの一塊とした硬結を触れ、リンパ節生検後の癒着および腫脹したリンパ節と思われた。他のリンパ節は触知しなかった。

入院時検査成績：末梢血：RBC $452 \times 10^4 / \mu\text{l}$, WBC $5200 / \mu\text{l}$, Ht 36.6%, Hb12.5g/dl, Plat $14.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Neutro 67.9%, Eos 1.3%, Bas 0.4%, Mono 8.50%, Lymph 20.2%, Others 1.7%.

尿一般：蛋白(-), ウロビリノーゲン N, 糖(-), 沈渣正常。

赤沈：5 mm / 1 h, 15 mm / 2 h.

血液生化学：T.P 6.2g/dl, Alb 4.3g/dl, T.Bil 0.5mg/dl, D.Bil 0.3mg/dl, A1-P 101 IU/l, GOT 15 IU/l, GPT 11 IU/l, LDH 1039 IU/l, CH-E 0.65△pH, GGT14 IU/l, T.chol 116mg/dl, TG 66mg/dl, BUN14.2 mg/dl, Creat 0.9mg/dl, Na 142mEq/l, K 3.9mEq/l, Cl 104mEq/l, CPK 60IU/l, ミオグロビン18ng/ml.

蛋白分画(%)：Alb69.8, α_1 glb2.9, α_2 glb8.7, β glb6.7, γ glb 11.8, A/G 2.3.

免疫グロブリン：IgG 1336.0mg/dl, IgA 160.7mg/dl, IgM 136.4mg/dl.

血清学的検査：CRP(-), ASO250Todd U, ASK 1:1280, STS(-), TPHA(-), HBsAg(-), HBsAb(-).

LDH-isozyme(%)：LDH₁24.1, LDH₂42.5, LDH₃23.6, LDH₄6.8, LDH₅2.6.

腫瘍マーカー：AFP<10.0ng/ml, CEA 0.83ng/ml, BMG 1.26μg/ml, IAP380μg/ml.

リンパ球サブセット(%)：OKT3 81.5, OKT4 4.87, OKT8 29.7, OKT4/8 1.64. OKI

図1. 臨床像

A₁. 14.2.

血清免疫電気泳動：transferrinの減少.

胸部X線：異常なし.

腫瘍シンチ：右鼠径部, 肛門周辺に異常集積あり.

心電図：正常範囲内.

骨シンチ：恥骨に左右対称に集積あり.

点滴静注腎盂造影：右下部尿管, 膀胱が右方より正中へ圧排.

膀胱鏡検査：三角部が圧迫を受け, 膀胱容量約200mlと減少. 粘膜面に腫瘍, 浸潤を疑わせる所見なし.

CT：right gluteal regionにmass shadow, 膣に接し, 浸潤を否定できず, 右鼠径リンパ節腫脹あり.

血管造影：右骨盤部にhypervascularityが見られる. A. vesicalis sup., A. vesicalis inf., A. rectalis media, A. pudenda internaが腫瘍へのfeederと思われる（図2）。

治療および経過(図3)：近医でのリンパ節生検組織所見より病理にて悪性黒色腫が疑われ紹介されたが、パラフィン切片をとりよせ、S-100蛋白およびメラニン染色を行ったところ、いずれも陰性で悪性黒色腫は否定的で、臀部より生検を施行した。

病理組織所見および免疫組織学的検査により何らかの筋肉系肉腫が疑われた¹⁾。手術目的で当院第一外科に転科したが、右総腸骨動脈周囲から腎動脈分岐部の大動脈周囲, 左頸部リンパ

図2. 血管造影

図3. 治療および経過

節腫脹より手術適用外となり、ふたたび本科に転科となった。

そこで、悪性軟部腫瘍に高い有効率が報告されているCYVADIC療法に準じた化学療法を施行した。Vincristine (VCR) よりも末梢神経障害が少ない同じ vinca-alkaloid 系の vindesine (VDS) を用い、VDS 2～3 mg (第1日)・adriamycin (ADM) 50～60mg (第1日)・dacarbazine (DTIC) 100mg (第1日)・200mg (第2～4日)・cyclophosphamide (CPA) 500mg (第1日) の投与スケジュールで行った²⁾。1クール終了後、腫瘍・リンパ節腫脹は急速な縮小を示し、2クール後には頸部・鼠径リンパ節は触知しなくなり、腫瘍原発巣は肛門にわずかに認めるのみとなった。LDHは腫瘍量と比例して減少を示した。

化学療法6クール施行後、直腸指診においてほとんど腫瘤に触れず、CT上においても傍大動脈リンパ節を含めてははっきりした陰影が見られないため、切除目的で外科転科し1987年4月末手術を行ったが、卵巣囊腫が見られたのみで、腫瘍を認めず、5月退院した。その後、1987年秋、1988年春に化学療法を追加し経過観察を行っているが、初診後、2年3ヵ月の現在 (1988. 8) まで再発・転移を認めていない (図4)。

生検時所見(臀部)：表皮直下に象牙色の塊状腫瘤が存在し、充実性・表面不整・半光沢を持ち、板状硬～弾性硬であった。腫瘤は極めてもなく、小片として剥離された。

組織学的所見：近医にて生検された鼠径リンパ節では、核の大小不同が著しい類円形の腫瘍細胞がびまん性に浸潤し、リンパ節の構築が破壊されている (図5)。臀部の組織は、壊死に陥っている部分が多く、変性した大小不同・不整形の細胞が見られる³⁾。

免疫組織化学検査：診断のために各種検査を行った。S-100(-)、胎盤性Al-P(-)、NSE(-)、ヒメンチン(-)、デスミン(+)(図5)、ミオグロビン(-)、NCC-SK46(-)、NCC-SK56(-)⁴⁾、HLA-DR(-)、Leu 1, 2 a,

図4. 腎部CT像の変化：(86.5.29.) 初診時，(86.7.9.) 化学療法前，(86.8.7.) CYVADIC療法1クール後，(86.9.17.) 2クール後，(87.3.5.) 6クール後

図5. a. 鼠径リンパ節 (HE)
b. 腎部原発巣 (抗デスミン抗体)

3a+3b, 4 (-)。

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞の変性が著しく小器官の詳細は不明だが、核の大小不同、核膜の切れ込みが著明で、筋肉系腫瘍に特徴的とされる10nmフィラメント束のdense body, Z-bandは確認されなかった⁵⁾。一部、核の近くに高電子密度の小体が認められ、拡大すると、この小体は細線維の集合により形成されており (図6)，Ghadiallyの報告⁶⁾に見られる横紋筋肉腫における変性した細胞にみられる小体に類似している。

図6. 腎部原発巣の電子顕微鏡像：a. 弱拡大像，b. 核の近くに見られた高電子密度の小体，c. bの拡大図。

考 察

悪性軟部腫瘍は、整形外科領域で扱われることが多く、皮膚科領域での報告はあまり多くない。各種病型が存在しているが、古屋ら⁷⁾によれば、その組織型別頻度は脂肪肉腫(23%)，悪性

線維性組織球腫(MFH) (18%), 横紋筋肉腫(14%), 神経肉腫(11%)の順に高く, 分類不能は5%であった。受診時年齢はMFH56歳, 脂肪肉腫50.5歳と高く, 平滑筋肉腫, 滑膜肉腫などがこれに次ぎ, 横紋筋肉腫は23.9歳と若年層に見られた。また, 5年累積生存率を見ると脂肪肉腫, MFH, 胞巣状軟部肉腫, 線維肉腫の予後はいずれも60%以上で良好である。横紋筋肉腫は24.2%で予後が最も不良であり, 平滑筋肉腫の予後も37.4%と不良である。最近, 5年生存率上昇が認められるのは, 手術法の改良と化学療法との併用によると推察されるが, 悪性度の高い肉腫の予後向上には肺転移防止が最も重要である⁸⁾。

組織診断: 細胞の胞体内には細胞内小器官限界膜といった構造のほかには線維成分が存在する。この解析が急速に進み, 細胞骨格(cytoskeleton)という名称が用いられるようになった。現在細胞骨格は, 大別して3種に分けられている。それらは, 太さ6nmのマイクロフィラメント, 太さ25nmの微小管とその中間の太さである10nmの中間径線維である。中間径線維は5種類が知られており, 生化学的に, 上皮系細胞ではケラチン線維タンパク, 間葉系細胞ではビメンチン, 筋細胞ではデスミン, 神経細胞ではニューロフィラメントタンパク, グリア細胞ではグリア線維タンパクに分類されている。この中間径線維の細胞による生化学的表現が非常に恒久的であるため腫瘍診断・細胞分化の判断のマーカーとして脚光を浴びている⁹⁾。すなわち, 上皮系悪性腫瘍では, 多数ある抗ケラチン抗体の少なくとも一つは反応する。肉腫は決して抗ケラチン抗体と反応しないで, 抗デスミン抗体か, 抗ビメンチン抗体と反応する。ビメンチンは中間径線維の中では最もprimitiveなものと表現され, 低分化な癌においても出現することがある。デスミンは横紋筋・平滑筋に特有とされるもので, 鑑別診断上, かなり有効なマーカーとなりうるものである。

本症例においては, 生検リンパ節の組織像か

ら最初malignant melanomaが疑われ紹介されたが, 病理との検討でrhabdomyosarcoma, dysgerminoma, malignant schwannomaなど何らかのsarcomaが疑われた。そこで, S-100蛋白, ミオグロビン, 胎盤性Al-P, PAS, 鍍銀, PATH, NSEなどを行ったが, すべて陰性を示した。これらより, 極めて幼若な肉腫またはリンフォーマを考え, 臀部より生検を行った。再度の免疫組織学的検索から, リンフォーマ系・組織球系の腫瘍は否定され, 抗デスミン抗体にのみ陽性を示し, 何らかの筋肉系肉腫と診断した。

治療: 集学的治療が工夫され, 手術療法を基本として放射線・制癌剤灌流・化学療法などが施行される¹⁰⁾。CYVADIC療法¹¹⁾¹²⁾はJ. Gottliebらによって開発されたCPA・VCR・ADM・DTICからなる4剤併用療法である。有効率は報告により15~74%とばらつきはあるがSWOG (Southwest Oncology Group) によると52%を示し, 現存する多剤併用療法の中で成人軟部肉腫に対して最も有効とされている。しかし, ADMの投与量が50mg/m²以下, 投与間隔3週以上で奏効率が低くなると言われている。

本例は, 傍大動脈リンパ節・頸部リンパ節転移の存在から手術不適当な症例であり, CYVADIC療法に準じた化学療法を行った。臀部の腫瘍についてはマイクロトロンによる電子線照射, hyperthermiaの適応と考えられたが, CYVADIC療法1クールにて著明な改善を見たため, 骨盤内臓器への影響も考慮し, 化学療法を継続した。6クール終了時点において, CT上, 触診上においてほとんど腫瘍を認めず, リンパ節転移巣も瘢痕化していると考えられたため人工肛門造設なしに切除できると考え, 手術を施行した。手術にて腫瘍をまったく認めず寛解したと判断した。その後2クール化学療法を施行し, 現在までに総計VDS23mg, ADM350mg, CPA4000mg, DTIC6000mgを用いた。一般的なCYVADIC療法と比べて, VCRのかわり

に末梢神経障害の少ないと言われているVDSを用いたこと、胸部X線にて心陰影が小さいことと、EKGで低電位を示したことからADMをやや少量にして用いた。副作用として発熱・嘔気・嘔吐・血管痛・脱毛・白血球減少などが見られ、対症療法を施行した。また嘔吐などに対する不安から生じたと思われる、過換気症候群がみられ、1クールは途中で中止した。

予後：筋肉系肉腫の予後は悪いため、再発・転移の有無など経過観察が重要であり、化学療法の追加など検討していく予定である。

免疫組織検査および電子顕微鏡的所見より筋肉系の肉腫と診断し、化学療法にて著明な改善を見た1例を報告した。

文 献

- 1) 遠城寺宗知, 台丸 裕: 横紋筋肉腫の病理, 病理と臨床, **3**: 395-399, 1985.
- 2) 古屋光太郎, 川口智義, 松本誠一: 軟部組織肉腫. Cancer therapy manual, 東京, 日本臨床社, 1984, 326-330,
- 3) 大西義久: 悪性軟部組織腫瘍の組織診断について. 皮膚臨床, **25**: 159-168, 1983.
- 4) 鷺見 烈, 後藤政弘, 中島 孝, 石原和之, 森 俊二: パラフィン切片で染色可能な皮膚悪性黒色腫に対するマウスモノクローナル抗体 (MoAb). Skin Cancer, **3**: 207-211, 1988.
- 5) 花岡英彌: 骨・軟部腫瘍の電顕像. 日整会誌, **58**: 1073-1085, 1984.
- 6) Ghadially, F.N.: Is it a myosarcoma? . In : Diagnostic electron microscopy of tumors. Ghadially, F.N. ed. New York. Butterworths. 1985. pp186-199.
- 7) 古屋光太郎: 軟部悪性腫瘍の臨床診断. 日整会誌, **58**: 607-620, 1984.
- 8) 姥山勇二, 後藤 守, 山脇慎也, 井須和男, 小六哲司, 山城勝重, 宮川 明: 悪性軟部腫瘍の肺転移. 臨整外, **20**: 796-805, 1985.
- 9) 北島康雄: サイトスケルトンと腫瘍診断. 皮膚臨床, **26**: 1139-1150, 1986.
- 10) 川口智義: 軟部悪性腫瘍の治療. 日整会誌, **58**: 373-390, 1984.
- 11) Pinedo, H.M. and Kenis, Y.: Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcoma in adults. Cancer Treat. Rev., **4**: 67-86, 1977.
- 12) 松本誠一, 川口智義, 網野勝久, 真鍋 淳, 古屋光太郎, 和田成仁, 磯部 靖: 軟部肉腫の化学療法 (CYVADIC療法). 臨整外, **20**: 906-913, 1985.