

●症 例

多発肺転移，骨転移をきたした前縦隔原発平滑筋肉腫に対し 化学療法を行った1例

小野健太郎^a 竹田 知史^a 藤並 舞^a 福田 光輝^a
 加藤 友美^a 齊藤 隆一^a 孫野 直起^a 上田 哲也^a
 坂東 憲司^a 岩永幸一郎^b 植田真三久^b 長谷川吉則^a

要旨：症例は63歳，女性。咳嗽を主訴に受診した。胸部CTにて前縦隔に82 mm×47 mmの腫瘤影および両側肺多発結節を認めた。胸腔鏡にて舌区の結節を生検し，平滑筋肉腫の診断を得た。FDG-PETにて前縦隔腫瘤以外に原発と考えられる病変を認めず，前縦隔原発平滑筋肉腫の多発肺転移と考えた。stage IVの軟部肉腫の標準的治療法は確立されておらず，進行縦隔原発平滑筋肉腫に対する化学療法の有効性に関する報告は少ない。本症例は軟部肉腫に対するこれまでの報告を参照してドキソルビシン塩酸塩（doxorubicin）を8コース投与し，11ヶ月の無増悪生存期間が得られ，18ヶ月後も生存している。

キーワード：軟部肉腫，平滑筋肉腫，前縦隔，多発肺転移，化学療法

Soft tissue sarcoma, Leiomyosarcoma, Anterior mediastinum,
 Multiple pulmonary metastases, Chemotherapy

緒 言

平滑筋肉腫は比較のまれな軟部肉腫であるが，なかでも縦隔原発平滑筋肉腫はきわめてまれであり，その報告は散見される程度である^{1)~10)}。縦隔原発平滑筋肉腫の治療に関しては可能な限り外科的切除を行っているとの報告が多数を占める^{2)~9)}が，stage IVの症例に対しての標準的治療法は確立されていない¹¹⁾。本症例はstage IVの切除不能縦隔原発平滑筋肉腫でドキソルビシン塩酸塩（doxorubicin）による化学療法を行い，11ヶ月の無増悪生存期間が得られた。縦隔原発平滑筋肉腫の予後と治療に関する過去の症例報告を集積検討し，同時に考察した。

症 例

患者：63歳，女性。

主訴：咳嗽。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2型糖尿病，高血圧。



図1 胸部単純X線写真。縦隔陰影の拡大と両側肺野の多発結節を認めた。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵曝露歴なし。

現病歴：2011年5月初旬より咳嗽があり，近医を受診した。胸部単純X線写真で縦隔陰影の拡大と両側肺野の多発結節を指摘され，2011年5月中旬に大阪府済生会中津病院を紹介受診した。

初診時現症：身長156.0 cm，体重73.0 kg，体温36.6℃，脈拍72回/min・整，血圧118/73 mmHg，SpO₂ 98%（室内気），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，心雑音なし，呼吸音異常なし。

血液検査所見：血算，生化学に有意所見なし。腫瘍マ-

連絡先：小野 健太郎

〒530-0012 大阪市北区芝田2-10-39

^a大阪府済生会中津病院呼吸器内科

^b同 呼吸器外科

(E-mail: 24020@nakatsu.saiseikai.or.jp)

(Received 17 Jan 2013/Accepted 4 Jul 2013)

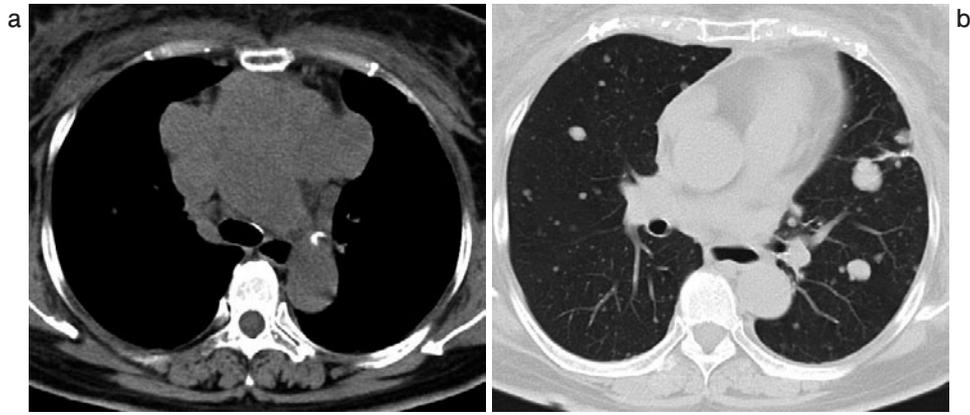


図2 胸部CT。(a)縦隔条件.前縦隔に82 mm×47 mmの腫瘤影を認めた。(b)肺野条件.両側肺野に肺転移と考えられる多発結節を認めた。

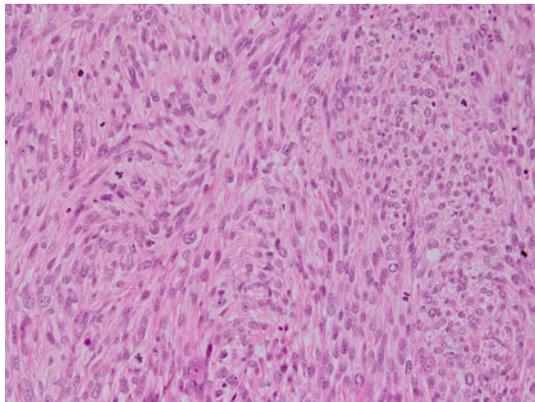


図3 病理所見.紡錘形細胞からなる線維束が不規則に配列するのを認めた.核の大小不同や,大型のクロマチン濃染した核といった異型がみられ,核分裂像もみられた(ヘマトキシリン-エオジン染色,200倍).

カーはCEA 3.1 ng/ml, ProGRP 43.5 pg/ml, CYFRA21-1 1.3 ng/mlと上昇を示さなかった。

胸部単純X線写真(図1):縦隔陰影の拡大と両側肺野の多発結節を認めた。

胸部CT(図2):前縦隔に82 mm×47 mmの腫瘤影を認めた.両側肺野には多発結節を認め,肺転移と考えられた.右鎖骨近位部に溶骨性変化を認め,骨転移と考えられた。

FDG-PET:前縦隔腫瘤にはSUVmax 5.4の集積を,右鎖骨近位部にはSUVmax 2.2の集積を認めた。

心電図:特記すべき異常所見なし。

心エコー:エコーにて前縦隔の腫瘤を指摘できたが,心臓との連続性は認めなかった.その他に特記すべき異常所見を認めなかった。

呼吸機能検査:肺活量2.49 L, %肺活量103.3%, 1秒量2.09 L, %1秒量108.9%, 1秒率(1秒量/努力肺活量)

84.2%であった。

胸腔鏡下肺生検術:左第7肋間中腋窩線上より胸腔鏡を挿入し,胸腔内を観察した.左肺表面には大小多数の腫瘤を認めた.壁側胸膜には明らかな腫瘤を認めなかった.前縦隔に,縦隔胸膜内にとどまる腫瘤を認めた.舌区の胸膜直下の腫瘤を生検して終了した。

病理所見:紡錘形細胞からなる線維束が不規則に配列するのを認めた.核の大小不同や,大型のクロマチン濃染した核といった異型がみられ,核分裂像もみられた(図3).免疫組織化学では α -smooth muscle actin, calponin 1, heavy caldesmon, smooth muscle 22, desminが陽性, S-100, CD34, cytokeratin, progesterone receptor, estrogen receptorが陰性で,平滑筋の形質を発現し,平滑筋肉腫と診断した。

臨床経過:FDG-PET, CTから前縦隔の腫瘤が原発巣と考え,免疫組織化学的所見とあわせて前縦隔原発平滑筋肉腫の多発肺転移,右鎖骨転移と診断した.Union for International Cancer Control(UICC)による軟部組織の悪性腫瘍の進行期分類¹²⁾では,T2bN0M1でstage IVであった.数週の検査期間中に前縦隔腫瘍は急速に増大し,上大静脈症候群をきたし,顔面浮腫を認めた.Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)によるperformance statusは2で,多発転移をきたしていることから外科的切除不能と判断し,2011年8月初旬からdoxorubicin 60 mg/m²による化学療法を開始した.上大静脈症候群に対しては,対症的に抗凝固薬および利尿薬を投与し,経過観察したところ顔面浮腫の改善傾向を認めた.切除不能な軟部肉腫に対する緩和的放射線治療の有効性については,少数の小児悪性腫瘍患者に関するもののみで確立されていないこともあり¹³⁾,上大静脈症候群に対して放射線治療を行わなかった.6コース終了時点で原発巣,転移巣ともに変化なく,いったん休業し

表1 縦隔原発平滑筋肉腫 40 例の治療

	Treatment	No. of patients	%
Resectable	OP	25	62.5
	OP, RTx, CTx	2	5
	OP, RTx	1	2.5
	OP, CTx	4	10
	Total	32	80
Unresectable	RTx, CTx	2	5
	RTx	3	7.5
	CTx (our case)	1	2.5
	BSC	2	5
	Total	8	20

OP: operation, RTx: radiotherapy, CTx: chemotherapy, BSC: best supportive care.

た。しかし6ヶ月後のCTにて病巣の増大が確認され、doxorubicin 投与を再開した。2コース追加投与後のCTではさらに肺転移巣が増大していた。今後セカンドラインの化学療法を行う予定としている。

考 察

縦隔原発平滑筋肉腫の治療に関しては、外科的切除を主体とする報告が大多数である^{2)~9)}。本症例はstage IVの縦隔原発平滑筋肉腫で化学療法のみを施行し、11ヶ月の無増悪生存期間が得られ、18ヶ月後も生存している。

成人悪性腫瘍のなかで軟部肉腫の占める割合は0.7%であり⁶⁾、軟部肉腫のなかで平滑筋肉腫の割合は10%である⁴⁾。縦隔原発の平滑筋肉腫はきわめてまれな疾患で、我々が検索しえた限りでは、我が国での報告は自験例を含めて19例^{1)~4)}、海外での報告は21例^{5)~10)}のみであった。

軟部肉腫の治療として、stage I, II, IIIでは可能な限り外科的切除を行うことが基本となる¹¹⁾。Burtら¹⁴⁾は47例の縦隔原発の軟部肉腫の検討を行い、腫瘍の完全切除が可能であった症例は、不完全な切除または切除不能であった症例と比べて有意に5年生存率が高かったと報告しており、縦隔原発の軟部肉腫に対しても可能な限り外科的に完全切除を行うべきと考えられる。一方、stage IVの軟部肉腫の標準的治療法は確立されていない¹¹⁾。Kaneら¹⁵⁾は集学的な治療にもかかわらず、stage IVの軟部肉腫の生存期間中央値は15ヶ月であったと報告している。

軟部肉腫進行例の化学療法に関して、Bramwellら¹⁶⁾はdoxorubicin単剤とdoxorubicinを含む併用化学療法のメタアナリシスの結果、doxorubicin単剤に対する併用化学療法の優越性は認められなかったと報告している。一方、縦隔原発平滑筋肉腫に関しては、ブスルファン(busulphan)を投与した症例¹⁰⁾などが散見される程度で、化学療法の有効性に関するエビデンスはほとんど得られ

表2 切除不能であった縦隔原発平滑筋肉腫 8 例の治療と予後

	Age/sex	Treatment	Outcome
Makino (1982)	35/M	RTx, CTx	6 months, death
Gupta (1983)	55/M	BSC	6 months, alive
Sunderrajan (1984)	88/M	RTx	1 month, death
Mishima (1989)	34/M	RTx, CTx	43 months, alive
Miyayama (1998)	79/F	BSC	1 month, death
Ohashi (2003)	57/F	RTx	1 month, death
Shundo (2011)	74/F	RTx	5 months, death
Ono (2013)	63/F	CTx	18 months, alive

RTx: radiotherapy, CTx: chemotherapy, BSC: best supportive care.

ていない。

我々は縦隔原発の平滑筋肉腫に対する治療と予後に関して、医学中央雑誌とPubMedで2012年以前の症例を検索し、検討した。各症例のstageは明確に記載されておらず不明であった。自験例を含めたこれまでの40例の報告のうち、腫瘍の切除を行ったのは32例(80%)、手術不能症例は8例(20%)、手術不能症例に対し、化学療法と放射線療法を行ったのは2例(5%)、放射線療法のみを行ったのは3例(7.5%)、化学療法のみを行ったのは自験例1例(2.5%)のみであった(表1)。切除不能症例の予後としては1ヶ月で死亡した症例から、43ヶ月後に生存している症例までさまざまであり、生存期間中央値は5.5ヶ月であった(表2)。

本症例は切除不能の縦隔原発平滑筋肉腫で、doxorubicin単剤を投与し、副作用は許容範囲で11ヶ月の無増悪生存期間が得られ、18ヶ月後も生存している。切除不能の縦隔原発平滑筋肉腫の予後および化学療法の有効性に関しては不明な点が多く、推測にすぎないが既報の生存期間中央値を考慮すると、本症例では化学療法が延命に寄与した可能性が考えられる。今後、stage IVの縦隔原発平滑筋肉腫に対する、予後および治療についてのさらなる検討が待たれる。

謝辞：免疫組織化学的所見と治療方針についてご教示いただきました。大阪府立成人病センターの高橋克仁先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 春藤恭昌, 他. 中縦隔原発の平滑筋肉腫の1例. 胸部外科 2011; 64: 603-5.

- 2) 安彦智博, 他. 後縦隔に発生した多形性平滑筋肉腫の一例. 日呼外会誌 2005; 19: 819-22.
- 3) Iwata T, et al. Primary leiomyosarcoma of the anterior mediastinum encasing the aortic arch, left common carotid and left subclavian arteries. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18: 140-3.
- 4) Hirano H, et al. Leiomyosarcoma arising from soft tissue tumor of the mediastinum. *Med Electron Microsc* 2003; 36: 52-8.
- 5) D'Aiuto M, et al. Extended right pneumonectomy with partial left atrial resection for primary leiomyosarcoma of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 694-5.
- 6) Eroğlu A, et al. Primary leiomyosarcoma of the anterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 943-5.
- 7) Lazure T, et al. Cytological findings of a primary mediastino-pulmonary leiomyosarcoma. Report of a case diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration. *Cytopathology* 2001; 12: 410-3.
- 8) Moran CA, et al. Malignant smooth muscle tumors presenting as mediastinal soft tissue masses. A clinicopathologic study of 10 cases. *Cancer* 1994; 74: 2251-60.
- 9) Van Schil PE, et al. Primary mediastinal leiomyosarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 377-8.
- 10) LINCOLN JC. Leiomyosarcoma of the anterior mediastinum. *Thorax* 1965; 20: 362-6.
- 11) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会. 軟部腫瘍診療ガイドライン. 2012; 3-5.
- 12) UICC 日本委員会, TNM 委員会 (訳). TNM 悪性腫瘍の分類第7版日本語版. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch 編. 東京: 金原出版. 2009; 147-51.
- 13) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会. 軟部腫瘍診療ガイドライン. 2012; 96-97.
- 14) Burt M, et al. Primary sarcomas of the mediastinum: results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 671-80.
- 15) Kane JM, et al. The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* 2002; 6: 69-73.
- 16) Bramwell VH, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003293.

Abstract

A case of anterior mediastinal leiomyosarcoma with multiple lung metastases and bone metastasis treated by chemotherapy

Kentaro Ono^a, Tomoshi Takeda^a, Mai Fujinami^a, Koki Fukuda^a, Yumi Kato^a, Ryuichi Saito^a, Naoki Magono^a, Tetsuya Ueda^a, Kenshi Bando^a, Koichiro Iwanaga^b, Shinsaku Ueda^b and Yoshinori Hasegawa^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

^bDepartment of Thoracic Surgery, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

The patient was a 63-year-old woman who sought medical care for her chief complaint of a cough. Chest CT scans revealed an 82 mm × 47 mm tumor in the anterior mediastinum accompanied by bilateral multiple lung nodules. A diagnosis of leiomyosarcoma was reached for a nodule in the lingular segment, which was biopsied using thoracoscopy. We made a diagnosis of anterior mediastinal leiomyosarcoma with multiple metastases to the lung, since other primary lesions could be ruled out on the basis of FDG-PET. Treatment of stage IV soft-tissue sarcoma has not been standardized, and few reports are available concerning the efficacy of chemotherapy for advanced mediastinal leiomyosarcoma. This case was therefore treated with 8 courses of doxorubicin, based on past reports concerning the management of soft-tissue sarcoma. As a result, the patient is still alive after 18 months of doxorubicin therapy with an 11-month period of nonprogression.