

●症 例

まれな転移様式を示した平滑筋肉腫に対して化学療法が奏効した1例

松井 知治^{a,b} 藤井 知紀^{a,b} 長谷川奈美^b
 安山 浩信^b 佐原 直日^{a,b} 入江 誠治^b

要旨：症例は66歳男性。X-25年頃から右大腿皮下腫瘍を自覚し、緩徐に増大傾向。X-4年、切除にて平滑筋肉腫(pT1bN0M0G1, stage IA)と診断。その後再発なし。X年2月、治療抵抗性の左肺炎精査の結果、平滑筋肉腫再発、多発転移(気管支内、肺、骨、肝、回腸、結腸、皮下)と診断。Doxorubicin (DXR) と ifosfamide (IFM) 併用療法が著効し、肺炎・無気肺の劇的な改善を得た。

キーワード：平滑筋肉腫、気管支内転移、併用化学療法

Leiomyosarcoma, Endobronchial metastasis, Combination chemotherapy

緒 言

悪性軟部腫瘍は軟部組織から発生もしくは軟部組織への分化を示す悪性腫瘍で、100以上の組織型に分類される¹⁾。平滑筋肉腫はこの悪性軟部腫瘍の1組織形態である。遠隔転移のほとんどが血行性で、初発転移臓器は肺が70~80%を占める^{2)~7)}。気管支内転移、腸管転移は非常にまれで^{2)~7)}、四肢発生の平滑筋肉腫の腸管転移の報告は、検索しうるかぎり存在しない。平滑筋肉腫は、非円形細胞肉腫に分類され、化学療法、放射線治療の効果は限定的なことが多く、転移・再発の場合の予後は不良である。さらに気管支内転移症例は治療に難渋し、厳しい臨床経過をたどると報告される⁸⁾。今回我々は、気管支内転移により左完全無気肺となった症例に対し、化学療法のみで良好な病勢コントロールを得ることができたので報告する。

症 例

患者：66歳、男性。

主訴：発熱、呼吸困難、湿性咳嗽。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

喫煙歴：20~30歳、10本/日。

職業歴：事務職。

現病歴：X-25年頃から右大腿皮下に腫瘍を自覚し、X-10年より同腫瘍は増大傾向にあった。X-4年4月に当院初診となり、右大腿遠位内側に35mm×30mm大の皮下腫瘍を認め、局所麻酔下に病巣辺縁より2mm離して切除した。病理診断は平滑筋肉腫であった。同年5月に追加で20mm離して深筋膜上で切除し、腹部より全層植皮術施行した。術後に施行したPET-CT検査では遠隔転移を示唆する所見なく、最終的に右大腿原発平滑筋肉腫、pT1bN0M0G1, stage IAの診断となる。その後再発徴候はなかった。

X年2月初旬より発熱、湿性咳嗽を認め、近医で内服による抗菌療法が行われたが改善せず、X年3月、当院を受診した。

現症：血圧147/84mmHg、体温36.6℃、心拍数85回/min・整、SpO₂96% (室内気)、呼吸数13回/min、performance status (PS) 1、胸部聴診では左全肺野で呼吸音減弱、心雑音なし、表在リンパ節は触知せず。右大腿遠位内側と右腰部にそれぞれ10cm、3cm大の手術瘢痕あり。

検査所見：C反応性蛋白(CRP)5.3mg/dlと高値であった。そのほか血液検査所見に異常を認めなかった。

画像所見：胸部X線写真では左無気肺の所見を認めた(図1)。全身造影CTでは左主気管支内腔に突出する腫瘍影、および左下葉に無気肺、肺炎像を認め、肝臓、回腸、上行結腸にも多発する腫瘍を認めた。また、右腰部皮下に腫瘍を認めた。(図2)。骨シンチグラフィではTh1、Th5椎体と右大腿骨骨幹部に異常集積を認めた。

臨床経過：右腰部皮下腫瘍からの生検で平滑筋肉腫の

連絡先：松井 知治

〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1

^a独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院腫瘍内科

^b同 血液内科

(E-mail: matsui_tomoharu@yahoo.co.jp)

(Received 13 Aug 2015/Accepted 2 Dec 2015)

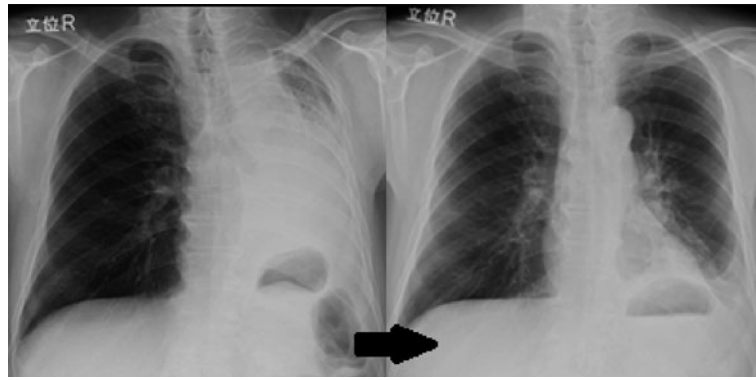


図1 初診時と化学療法開始6日目の胸部単純X線写真. 左の無気肺は劇的に改善している.

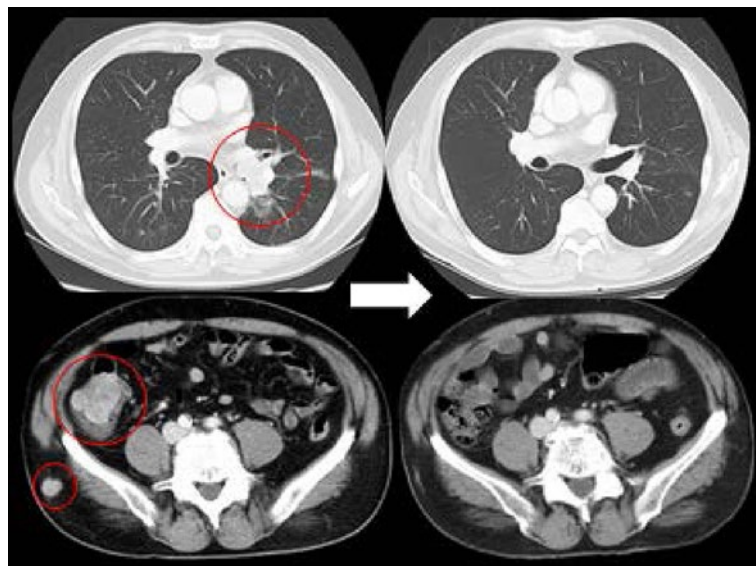


図2 治療開始前とAIM療法4コース後の全身造影CTの比較. 左気管支内腔に突出する腫瘤影を認め、そのほか肝臓、回腸、上行結腸、皮下に多発する腫瘤を認める. 治療後にすべての病変の縮小を認める.

病理診断であり (図3A), 転移再発と診断. 気管支鏡検査では, 左主気管支上下幹分岐部において気管支内に下葉枝のすべてと, 上葉枝の一部を閉塞する腫瘤 (図4) を認めた. 生検では, 診断に至らなかったが, 気管支肺胞洗浄液の細胞診では紡錘形の細胞や裸核状の異型細胞を認め (図3B), 平滑筋肉腫の気管支内転移と考えた. X年4月中旬よりAIM療法 [ドキシソルビシン (doxorubicin : DXR) 25 mg/m² d 1~3, イホスファミド (ifosfamide : IFM) 2 g/m² d 1~3, メスナ (mesna) 1,500 mg/m² d 1~3] 1コース目を開始した. 治療開始後6日目の胸部単純X線写真では, 左無気肺の改善を認めた (図1). X年8月までに, AIM療法を合計4コース施行し, best overall responseは部分奏効で, 腫瘍は65%縮小した (revised RECIST guideline version 1.1) (図2).

考 察

悪性軟部腫瘍に限らず, 癌の気管支内転移はまれであり, 転移性肺腫瘍剖検例を検討した報告では, その頻度はわずか3.8%である⁹⁾. また, 癌の気管支内転移症例を検討した報告では, 乳癌, 大腸癌, 頭頸部癌が頻度の高い原発巣として示されている¹⁰⁾. Kimらは平滑筋肉腫が気管支内に転移した3例を報告している⁸⁾. いずれも腫瘍により中枢気道が閉塞しており, 全症例で画像上一側肺の無気肺を呈し, 咳嗽, 呼吸困難, 咯血などの臨床症状を有していた. これらの症例に対して高周波スネア, CryoProbe[®]を用いた腫瘍切除により, 画像所見および臨床症状, PSが著明に改善し, 適応のなかった症例に対しても化学療法導入が可能となっている. 化学療法の奏効

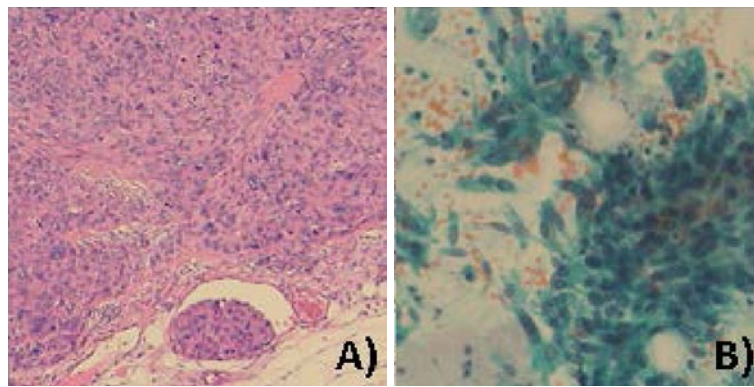


図3 (A) 左腰部皮下腫瘍生検 (hematoxylin and eosin staining). 紡錘形で好酸性の胞体を有し核小体が明瞭な核を有する細胞が主体である. 血管内にも腫瘍細胞を確認できる. (B) 気管支肺胞洗浄液 (Papanicolaou staining). Class IV, 紡錘形の細胞や裸核状の異型細胞を少数認める.

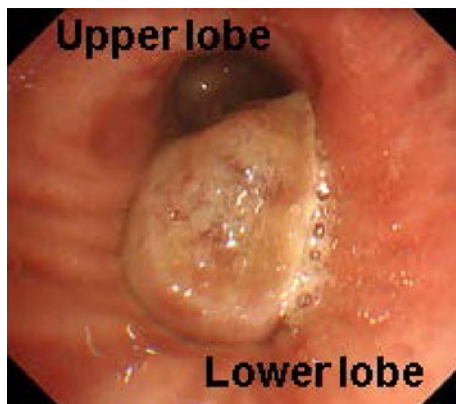


図4 気管支内視鏡画像. 左気管支内に下葉枝を完全に閉塞するような白色調の腫瘍あり. 腫瘍は一部上葉枝も閉塞している.

率が高いとはいえない平滑筋肉腫に対する治療戦略として, 気管支内視鏡を用いた治療は支持できるものである.

一方で, 転移性の悪性軟部腫瘍の標準治療は薬物療法である. 主に, DXR, ダカルバジン (dacarbazine: DTIC) や IFM が単剤で使用されているが, その奏効率は 10~36% と低値である¹¹⁾. 併用療法に関しては, 進行または転移性悪性軟部腫瘍に対する DXR 単剤と DXR と IFM の併用療法の第 III 相無作為化比較試験があり, 薬剤を併用しても生存期間の延長効果は示されず毒性のみ増強するという結果であった. しかし, 薬剤併用により奏効率は 13.5% から 26.4% に向上し, 無増悪生存期間も 4.6ヶ月から 7.4ヶ月への延長が示されている¹²⁾. また, 高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する IFM, DXR による術前術後補助化学療法の第 II 相臨床試験でも AIM 療法の良好な成績が報告されている (JCOG0304)¹³⁾. Na-

tional Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいては, 単剤療法も併用療法いずれも Category 2A で推奨されている¹⁴⁾. 本症例においては, 腫瘍は末梢気道まで伸展し, 気管支内視鏡的な治療は適応外と評価した. 緩和的胸部放射線照射も検討したが, 放射線感受性が高いとは考えにくく, また放射線治療中に腸管転移増大による腸管閉塞や下血も懸念され, 全身化学療法が望ましいと考えた. 腫瘍による気道閉塞があり, 閉塞性肺炎, 大咯血など致命的難治な合併症が予想され, 腫瘍縮小が長期生存につながりうると考えられた. そこで, 単剤より高い奏効が期待できる併用療法を選択したところ全病変の速やかな縮小を認めた. 本症例のように, 病変の縮小が長期の生存につながりうるような症例においては, 気管支内視鏡を用いた治療戦略に加え, 併用化学療法が選択肢の一つになりうる.

腸管は平滑筋肉腫の転移部位としてはまれであり^{2)~7)}, 四肢原発の平滑筋肉腫の腸管転移の報告はない. 小腸癌, 大腸癌に対する化学療法として DXR, IFM の適応はなく, 進行大腸癌に対する high dose IFM 単剤の第 II 相試験でも, その奏効率は 0% である¹⁵⁾. また, アンスラサイクリン系薬剤が小腸癌, 大腸癌に良好な治療効果を示したという報告はない. つまり, 小腸癌, 大腸癌にアンスラサイクリン系薬剤やアルキル化剤の効果は期待できない. 本症例では, DXR, IFM の併用で腸管を含めた全病変の様な縮小を認めており (図 2), 最終的にすべての病変は平滑筋肉腫転移病巣で説明可能と考えた.

まれな転移様式を呈する平滑筋肉腫の 1 例を経験した. 気管支内転移により中枢気道を閉塞する症例において多剤併用化学療法が劇的な治療効果を示した. 気道閉塞により PS が低下しつつある症例には気管支鏡を用いた interventional therapy に加え, 併用化学療法が有用

である。また、きわめてまれながら、四肢原発の平滑筋肉腫の腸管転移はありうる。

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) Fletcher CDM, et al (ed). World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2013.
- 2) Christie-Large M, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1841-5.
- 3) Potter DA, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-66.
- 4) Billingsley KG, et al. Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999; 85: 389-95.
- 5) Rydholm A, et al. Prognosis for soft tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population based follow up study of 237 patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1984; 92: 375-86.
- 6) Vezeridis MP, et al. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1983; 118: 915-8.
- 7) Ryzewicz M, et al. Unusual metastases from extremity soft tissue sarcomas. *Orthopedics* 2008; 31: 439.
- 8) Kim SJ, et al. Adjuvant treatment of proper endobronchial management in leiomyosarcoma. *Tuberc Respir Dis* 2013; 75: 250-5.
- 9) Braman SS, et al. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med* 1975; 135: 543-7.
- 10) Marchioi A, et al. Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer* 2014; 84: 222-8.
- 11) O'Sullivan B, et al. *Oxford Text Book of Oncology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2002; 2495-523.
- 12) Judson I, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415-23.
- 13) Tanaka K, et al. Preoperative and postoperative chemotherapy with ifosfamide and adriamycin for adult high-grade soft-tissue sarcomas in the extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 271-3.
- 14) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Soft Tissue Sarcoma Version I. 2015; 47.
- 15) Kemeny N, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 663-4.

Abstract

A rare case of metastatic leiomyosarcoma showing favorable response to combination chemotherapy

Tomoharu Matsui^{a,b}, Tomoki Fujii^{a,b}, Nami Hasegawa^b,
Hironobu Yasuyama^b, Naohi Sahara^{a,b} and Seiji Irie^b

^aDepartment of Oncology, Japan Labour, Health and Welfare Organization

^bDepartment of Hematology, Japan Labour, Health and Welfare Organization

Although a metastatic or recurrent soft tissue sarcoma is less sensitive to cytotoxic chemotherapeutic agents, the standard therapy for this disease is systemic chemotherapy. A 66-year-old man showed multiple metastases after resection of leiomyosarcoma of the left limb (pT1bN0M0G1, stage IA). Among them was endobronchial metastasis, which caused left atelectasis and obstructive pneumonia. We experienced a rare case of metastatic leiomyosarcoma showing favorable response to combination chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide, which allows for effective endobronchial management.