

Ifosfamide (IFM) 大量療法が有効であった 進行性後腹膜脱分化型脂肪肉腫の 1 例

神奈川県立がんセンター泌尿器科 (部長 : 三浦 猛)
藤浪 潔, 近藤 慶一, 近藤猪一郎, 三浦 猛
神奈川県立がんセンター整形外科 (部長 : 櫛田和義)
櫛 田 和 義

A CASE OF ADVANCED RETROPERITONEAL DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA TREATED EFFECTIVELY WITH HIGH-DOSE IFOSFAMIDE

Kiyoshi FUJINAMI, Keiichi KONDOH, Ichiro KONDOH and Takeshi MIURA
From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center
Kazuyoshi KUSHIDA
From the Department of Orthopedic Surgery, Kanagawa Cancer Center

We report a case of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma treated effectively with high-dose ifosfamide. A 59-year-old man received tumorectomy and right nephrectomy for the retroperitoneal liposarcoma. Twenty-two months after the operation, the liver metastasis was resected incompletely. Three months later, right pleural, retroperitoneal and peritoneal metastases appeared. With 6 cycles of high-dose ifosfamide therapy these tumors were reduced partially. Ten cycles of this chemotherapy were administered. These tumors showed regrowth at 14 months after administration of high dose ifosfamide. The combination chemotherapy of ifosfamide and doxorubicine or etoposide was not effective after regrowth of the tumors.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 463-466, 1999)

Key words: Liposarcoma, Ifosfamide

緒 言

軟部肉腫に対する化学療法の評価は一定した見解を得られていない。しかし、最近軟部肉腫に対する ifosfamide (以後 IFM) の有効性を示す論文が散見される¹⁻⁴⁾

今回われわれは IFM 大量療法が有効であった進行性後腹膜脱分化型脂肪肉腫を経験したので報告する。

症 例

患者 : 初診時59歳, 男性

主訴 : 微熱

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 54歳時, 他院にて右腎の手術を施行 (診断名, 詳細は不明)。

現病歴, 経過 : 1993年9月頃より微熱出現。近医のCTにて右後腹膜腫瘍を認めたため, 当科紹介受診。CT上腫瘍は外側より圧排する形で存在した (Fig. 1)。1993年11月22日後腹膜腫瘍摘出, 右腎合併切除術施行。腫瘍内切除のため非根治的と考えられた。病理

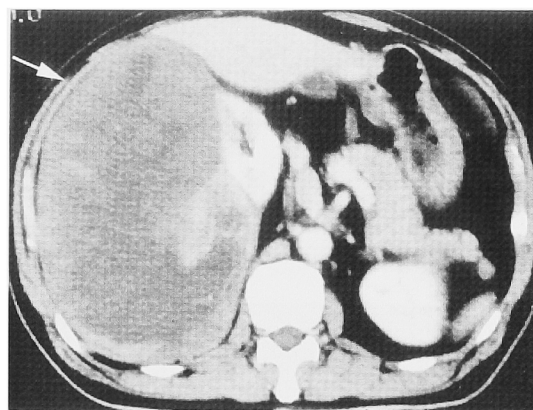


Fig. 1. CT scan revealed a right retroperitoneal mass, 20×15 cm in size, which pushed the right kidney medially.

組織は高分化型脂肪肉腫で1部に脱分化型を認めた (Fig. 2)。12月7日より補助療法として MEC 療法 (MTX : 100 mg/body; day 1, CDDP : 20 mg/m²; day 2~6, VP16 : 100 mg/m²; day 2~4) を施行した。CT上明らかな残存腫瘍は認めなかった。1994年2月13日より外来にて VP16 : 50 mg/day 隔週内服投

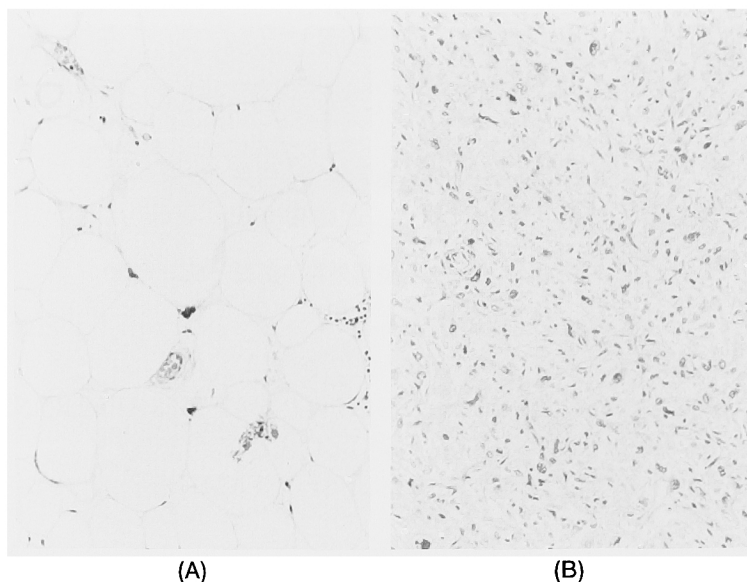


Fig. 2. Microscopic appearance of well differentiated liposarcoma (A) and adjacent dedifferentiated tumor (B) (H.E. stain, $\times 400$).

与とした。1995年7月中旬より微熱，右上腹部痛出現。CTにて右後腹膜より肝右葉にかけて直径15 cmの腫瘍が認められた。8月1日よりCDDP (100 mg; day 1), ADM (48 mg; day 1~2) 併用療法施行するも，CT上変化なく，右血胸も出現したため，9月6日肝右葉切除術施行。この時も後腹膜へ癒着した腫瘍の一部は切除できず，非根治的であったが，CT上明らかな腫瘍の残存は認められなかった。12月20日CTにて右傍気管部に径4 cmの腫瘍出現。1996年1月12

日には右胸膜全体と右後腹膜，腹膜から肝左葉にも腫瘍は広がっていた。その後も腫瘍は急速に増大したため1月16日よりIFM大量療法 (5 g; day 1, 3 g; day 2~5, 24時間持続点滴静注)を開始した。出血性膀胱炎予防のためIFMと同量のメスナも同時に持続点滴静注した。原則として1クール3週間とした。効果発現は開始1カ月後 (2クール終了後)に胸部X-pによる胸膜転移の縮小として認められた。PR到達は開始2カ月後 (3クール施行後)，3月13日CTに

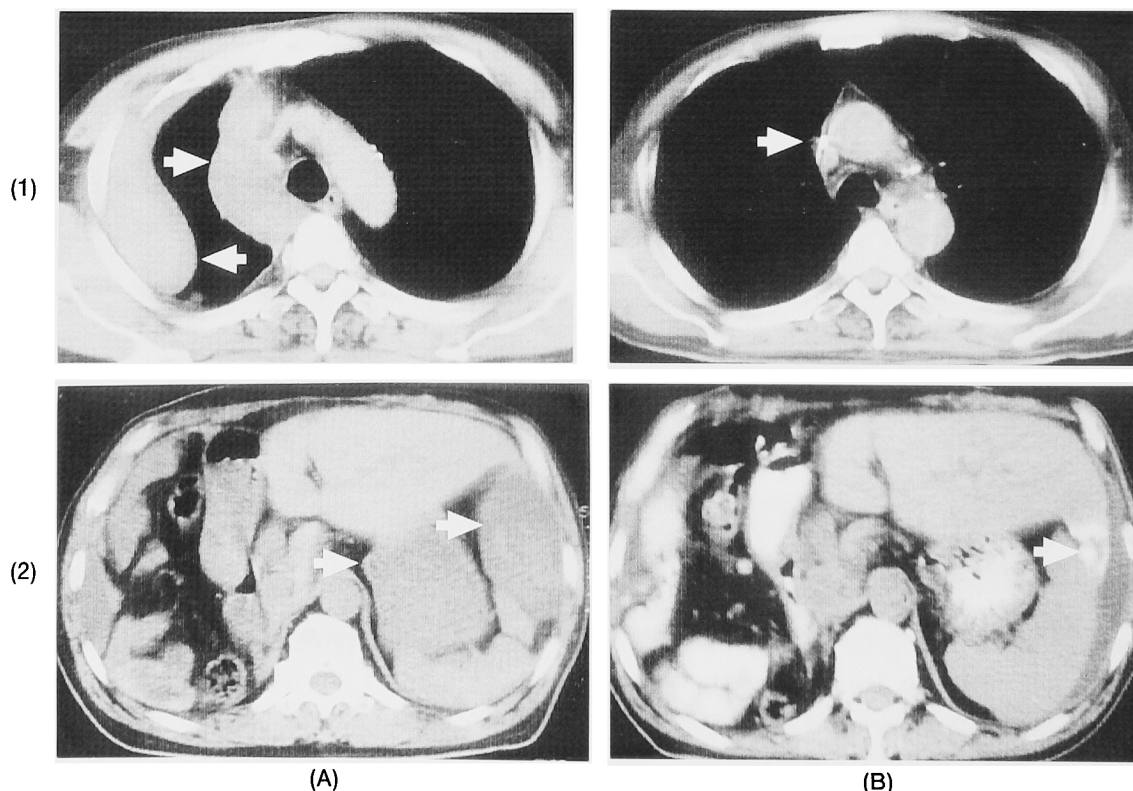


Fig. 3. CT scans revealed masses at the right pleural (1) and peritoneal region to the left lobe of liver (2) before high-dose IFM therapy (A) and after 6 cycles (B).

て右胸膜転移は右傍気管部を残しほぼ消失, 肝左葉部腹腔転移も縮小した。しかし, 3クール目開始後に腫瘍の一時的な増大を認めたため, 4クール目からはIFMを増量し(6 g; day 1, 3.5 g; day 2~5), 化学療法の間隔を3週間以下にした(最短18日)。8クール終了後白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 前後, 血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下と骨髄抑制が遷延したため, 4カ月間休止した後にIFMの量を減少し(3 g; day 1, 2 g; day 2~5) 2クール追加。合計10クール施行した(IFM投与量合計 173 g)。

腫瘍は6クール終了後5月13日のCTにて右胸膜に径5 mm, 肝左葉に径3 cmの石灰化された腫瘤となり(Fig. 3), それ以後若干縮小傾向を認めるのみとなった。この時点での縮小率は二方向測定可能病変で95%であった。

副作用としては, 白血球減少(nadir $1,100/\text{mm}^3$, grade 3)を4~8クール目に認め, G-CSFを使用した。投与中止, 減量となる重篤なものではなかった。Grade 1程度の食欲不振, 悪心, 色素沈着も認めたが, 出血性膀胱炎, 腎障害は認めなかった。

10クール目終了後3カ月(IFM大量療法開始後14カ月)の時点で胸壁に再発が認められた。再びIFM大量療法, adriamycin (ADM)単独療法, IFM, ADM併用療法施行するもPDであった。IFM, VP-16併用療法にて一時的に縮小効果が認められたが7クール施行後より再増大し, 胸壁再発後14カ月, IFM大量療法開始後28カ月で死亡した。

考 察

脱分化型脂肪肉腫は1979年 Evans ら⁵⁾が, 高分化型脂肪肉腫中に紡錘形または多形細胞より成る肉腫の存在するものと提唱した概念である。今回の症例も高分化型脂肪肉腫と接する形で紡錘形, 多形細胞より成る malignant fibrous histiocytoma (MFH)に類似した像を認め, 脱分化型脂肪肉腫と診断した。特に, 切除された肝転移巣はすべて脱分化型の組織で占められており, 今回の治療効果もこの脱分化型組織に対する効果と考えられる。

最近進行型骨軟部肉腫に対するIFM大量療法の有効性が報告されている¹⁻⁴⁾ Dana-Farber Cancer Instituteで施行されたphase I study¹⁾では4日以上かけて持続投与した場合の最大耐用量は $16\text{ g}/\text{m}^2$ と報告され, dose-limiting factor は腎障害と代謝性アシドーシスであった。前治療を受けた症例の有効率は35%であった。LeCesne ら²⁾もIFM $12\text{ g}/\text{m}^2$ を3日以上かけて持続投与して, 特にIFM conventional dose投与の症例を70%に含んでいてもその有効率は33%と報告している。また, 平滑筋肉腫には有効症例がなく, 平滑筋肉腫を除く骨軟部肉腫に対する効果と

すれば50%になると報告している。また逆に滑膜肉腫に対しては100%の有効率との報告もあり, 骨軟部肉腫の中でもIFM大量療法の有効性には相違が認められる。

IFM大量療法の副作用であるが, まず, 出血性膀胱炎に対しては今回のようにメスナを併用することにより予防することが可能である。その他には骨髄抑制, 腎機能障害, 精神神経障害があげられるが24時間持続投与にすることにより, その発現率も減少させることが可能である。今回の症例もgrade 3の白血球減少を認めたのみでその他の副作用は認められず, 比較的安全に中断することなく施行が可能であった。

今回の症例は, 肝転移出現時に従来より骨軟部肉腫に対して有効とされているADMを中心としたADM, CDDP併用療法⁶⁾を施行した。しかし, 1クール投与後NCであり, 腫瘍の大きさも直径15 cmとかなり大きいためこれ以上増大すると切除不可能になると判断し手術を施行した。その組織像にはかなりの壊死巣も認められ, ADM, CDDP併用療法の有効性も僅かながらあったのではないかと考えられたが, 手術後の再発時に使用するには有効性が低いと考えIFM大量療法を選択した。IFM大量療法は進行性骨軟部肉腫に対して有効であるが, その持続期間は1年未満と短いと報告されている⁷⁾が, これによる延命期間は言及されていない。今回の症例は胸膜, 腹腔への再発時は急速に増大し, 1カ月以上の生存は困難な状態であったことより, IFM大量療法を中心とした化学療法により2年4カ月延命できたと考えられる。IFM大量療法後再発時の治療には今後検討が必要であるが, VP-16がIFM, ADMとの併用で高い奏効率が報告されている⁸⁾。今回も初回術後VP-16内服投与にて再発をきたした腫瘍であったがVP-16とIFMを併用することにより僅かながらも反応があったことは, 今後この併用療法を検討する意味で重要である。

IFM大量療法は他に有効な方法がないこと, 安全性が高いことから, 今回の症例は入院投与ではあったが, もし外来で施行できればQOLを保つ治療法として試みる価値があるのではないかと考える。

結 語

IFM大量療法が有効であった。進行性後腹膜脱分化型脂肪肉腫の1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Elias AD, Eder JP, Shea T, et al.: High dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. J Clin Oncol 8: 170-178, 1990
- 2) Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al.: High-

- dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* **13**: 1600-1608, 1995
- 3) Thomas T: High-dose ifosfamide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* **23**: 34-39, 1996
- 4) 石井 猛, 館崎慎一郎, 佐藤哲造, ほか: 骨軟部肉腫治療における Ifosfamide 大量療法の効果の検討. *癌と化療* **24**: 2123-2130, 1997
- 5) Evans HL: Liposarcoma. a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol* **3**: 507-523, 1979
- 6) 上田孝文, 内田淳正, 吉川秀樹, ほか: 軟部肉腫における補助化学療法. *整形外科* **43**: 1387-1393, 1992
- 7) George DD: High-dose ifosfamide in the treatment of sarcomas of soft tissues and bone. *Semin Oncol* **23**: 22-26, 1996
- 8) Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al.: Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* **5**: 1191-1198, 1987

(Received on October 16, 1998)

(Accepted on May 24, 1999)