

シスプラチン併用放射線療法が奏効した 後腹膜悪性線維性組織球腫の1例

阿部 豊文, 山中 和明, 中田 渡, 森 直樹
関井謙一郎, 吉岡 俊昭, 板谷 宏彬
住友病院泌尿器科

A CASE OF RETROPERITONEAL MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA WITH MARKED RESPONSE TO CONCURRENT CISPLATIN AND RADIATION THERAPY: A CASE REPORT

Toyofumi ABE, Kazuaki YAMANAKA, Wataru NAKATA, Naoki MORI,
Kennichiro SEKII, Toshiaki YOSHIOKA and Hiroaki ITATANI
The Department of Urology, Sumitomo Hospital

A 42-year-old male was referred to our hospital with a complaint of right lumbar pain in September 1999. Abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a large retroperitoneal tumor adjacent to the aorta and the renal vessels. We judged that it was inoperable. Then we performed percutaneous needle biopsy of the tumor. Histopathological examination showed a malignant fibrous histiocytoma (MFH). Two cycles of systemic chemotherapy with pirarubicin, vincristine and cyclophosphamide were ineffective, then we tried concurrent cisplatin and radiation therapy. Chemoradiation therapy showed a marked decrease in the size of the tumor, and the patient also recovered from right lumbar pain without serious side effects. After chemoradiation therapy, we performed tumorectomy. However, we could not curatively resect the residual tumor. He suffered from repeated recurrence and metastases of MFH afterwards. We performed repeatedly concurrent cisplatin and radiation therapy for the recurrent and metastatic tumor sites, and chemoradiation therapy led to regression of the tumors every time. However he died from liver dysfunction due to multiple liver metastases in May 2005. Concurrent cisplatin and radiation therapy might be an effective treatment for unresectable MFH.

(Hinyokika Kyo 53 : 241-246, 2007)

Key words: Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma, Radiation, Cisplatin

緒 言

悪性線維性組織球腫 (Malignant fibrous histiocytoma, 以下MFH) は四肢に好発する軟部組織腫瘍であるが、後腹膜原発は比較的稀であり、臨床症状や画像所見に特有の所見がなく術前診断は困難である。治療は外科的広範切除が第一選択とされるが、化学療法や放射線療法などの補助療法は確立されておらず、再発を繰り返し、遠隔転移を来たして予後不良な経過をたどる症例も多い。今回われわれはシスプラチンを併用した放射線療法が奏効した後腹膜MFHの1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 42歳, 男性
主訴: 右腰背部痛
既往歴: 特記事項なし
家族歴: 父; 脳出血にて死亡, 母; 肝癌にて死亡,

同胞 (兄姉); 健康

現病歴: 1999年6月頃より右腰背部痛あり, 近医整形外科受診するも原因不明であった。1999年9月, 疼痛増強し他院でMRI施行したところ, 巨大な後腹膜腫瘍を指摘された。1999年9月22日当科紹介, 同日精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 身長 167 cm, 体重 70 kg, 血圧 140/80 mmHg, 37度台の発熱を認め, 右側腹部に腫瘤を触知した。

入院時検査所見: LDH 2,010 (119~229) IU/L, CRP 8.16 (-0.3) mg/dl と高値を認めたほか, AST 46 (13~33) IU/L, ALT 75 (6~30) IU/L, γ -GTP 259 (10~47) IU/L, ALP 894 (115~359) IU/L と肝胆道系酵素の上昇を認めた。末梢血, 腎機能などは正常で, CEA, CA19-9, AFP も正常値であった。検尿所見も正常であった。

画像診断: 腹部CTにて右後腹膜腔に軽度の造影効果を有する巨大な腫瘍を認めた。腫瘍は右側の腎動静

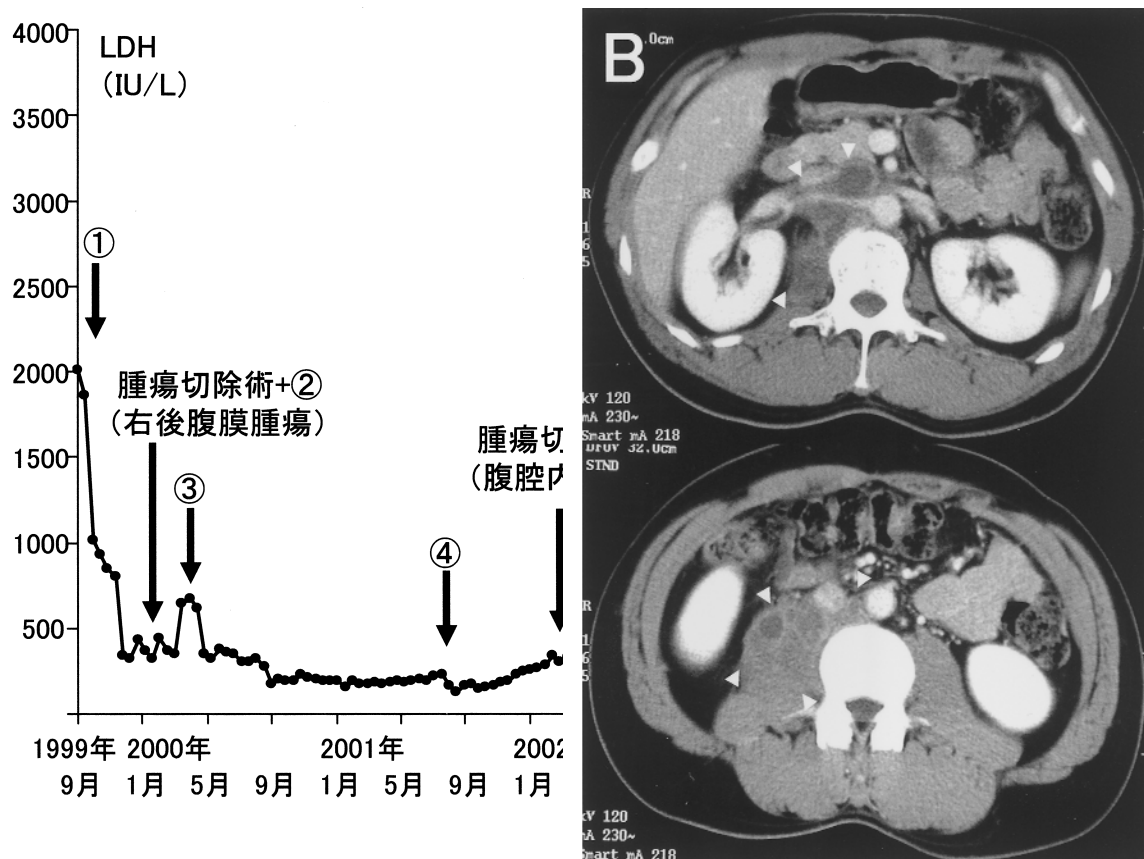


Fig. 1. Abdominal CT scan shows a large retroperitoneal tumor adjacent to the aorta and the renal vessels (Arrows indicate the tumor). A : on admission, B : after concurrent cisplatin and radiation therapy.

脈を巻き込み、下大静脈を圧排、前方は脾後面に達し、左側は大動脈背部に深く回り込んでいた。後方では腸腰筋との境界が不明瞭で、腸腰筋由来の軟部腫瘍や悪性リンパ腫が疑われた (Fig. 1A)。腹部MRIでは腫瘍は T1 強調画像で全体的に low intensity で、T2 強調画像では一部 high intensity な部位を認めた。胸部 CT、骨シンチでは明らかな転移を認めなかった。

入院後経過：以上の所見から後腹膜腫瘍と診断、腫瘍の完全切除は不可能と判断し、1999年9月27日超音

波ガイド下に経皮的針生検術を施行した。生検標本の免疫染色では $\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 1$ -antichymotrypsin が陽性であった。そのほか Vimentin が陽性で、UCHL-1, CD43, L26, EMA, S-100, SMA はいずれも陰性であった。病理組織学的検査の結果、悪性線維性組織球腫 (MFH) が強く疑われた。1999年10月6日より全身化学療法 (THP-ADR, VCR, CPM) を2クール施行した。1クール目は THP-ADR (ピラルビシン) 20 mg/day $\times$ 5 days, VCR (ビンクリスチン) 2

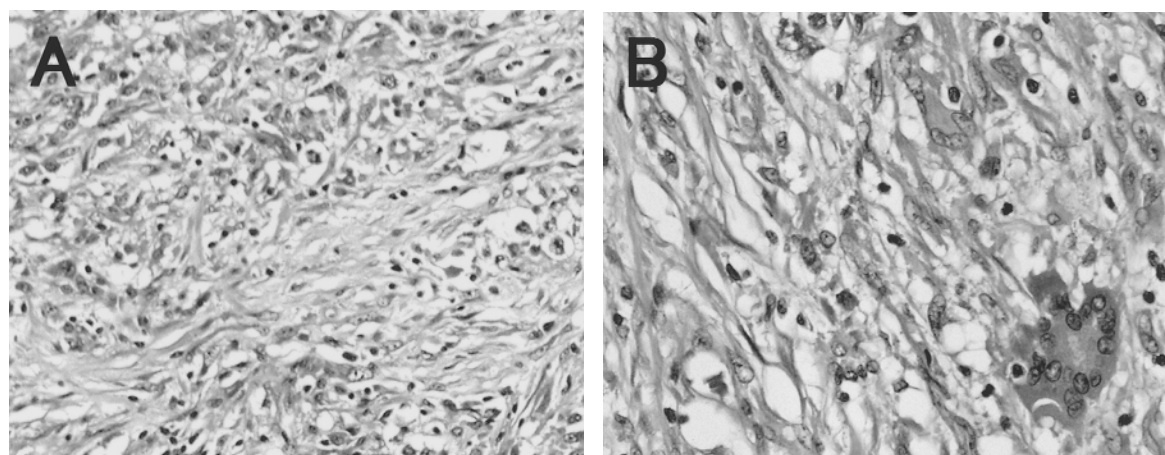


Fig. 2. Microscopic appearance shows spindle cells arranged in a storiform pattern (H & E stain). Histopathological diagnosis was a malignant fibrous histiocytoma, storiform-pleomorphic type. A : $\times 40$, B : $\times 100$.

mg, CPM (シクロフォスファミド) 1, 200 mg, 2 クール目は THP-ADR を 40 mg/day×5 days に増量した。しかし評価の腹部 CT では NC, また右腰背部～右大腿部にかけての疼痛が増強した。そこで1999年11月16日より放射線増感剤としてシスプラチンを併用した放射線療法を開始した。放射線治療として、病巣に対し1日2Gy ずつ週5日の分割照射を計60Gy 照射した。化学療法として、シスプラチン 20 mg/2 h/5 日/週を経静脈的に投与, 計 300 mg 使用した。シスプラチン点滴中は輸液を1日2l程度行い, シスプラチン静注前に制吐剤, 静注後に利尿剤を使用した。30 Gy はシスプラチンと同日に照射, 30 Gy は単独照射

した。結果, 腹部 CT にて著明な腫瘍の縮小を認め (Fig. 1B), 疼痛も消失した。そこで2000年2月7日, 残存する後腹膜腫瘍に対し腫瘍切除術を施行した。経腹的にアプローチし, 残存腫瘍の摘出を試みたが, 著しい癒着のため右腎動脈後面や下大静脈後面腸腰筋部の腫瘍の一部は摘出できなかった。

摘出標本：重量 150 g で割面は黄色, 灰白色を呈し, 多くは壊死に陥っていた。

病理検査組織学的所見：ほとんどが壊死に陥るも一部 viable な腫瘍の残存を認めた。Spindle cell がやや核異型を伴って花むしろ状を呈し, 多核組織球や炎症細胞を伴っていた (Fig. 2)。MFH, Storiform-pleo-

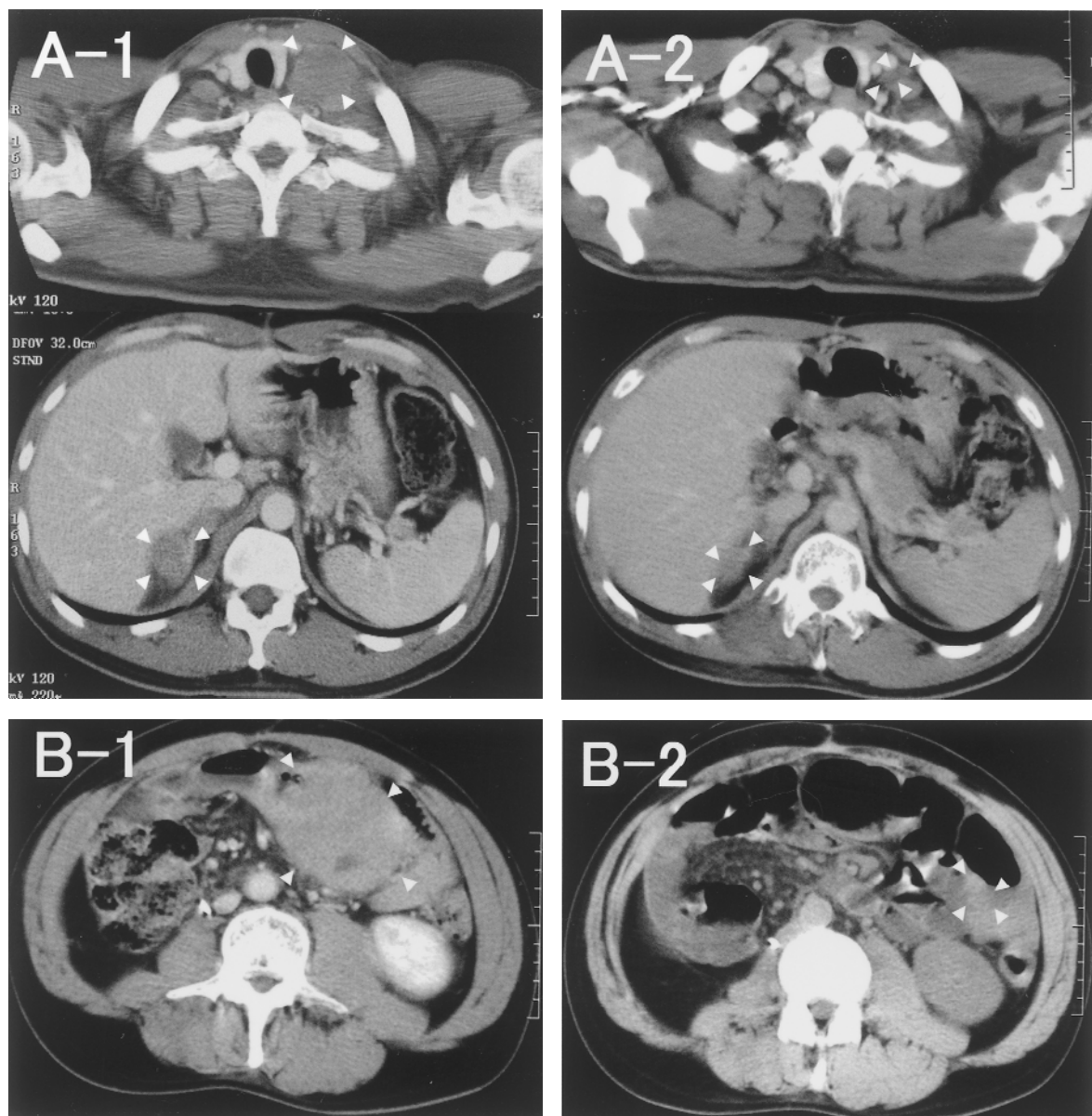


Fig. 3. A; Chest and abdominal CT scan show left cervix lymph node metastasis and right adrenal metastasis (Arrows indicate the metastatic tumor). A-1: before chemoradiation therapy (April, 2000), A-2: after concurrent cisplatin and radiation therapy (Jun, 2000). B; Abdominal CT scan shows an intraperitoneal metastatic tumor (Arrows indicate the metastatic tumor). B-1: before chemoradiation therapy (Aug, 2001), B-2: after concurrent cisplatin and radiation therapy (Oct, 2001).

morphic type と診断された。

術後経過：残存腫瘍に対する追加治療として、2000年3月7日より初回と同様のレジメンでシスプラチン併用放射線療法（シスプラチン計 80 mg の少量分割投与＋外照射計 10 Gy）を施行した。術後経過問題なく2000年3月18日、退院となった。

その後の経過：2000年4月、胸腹部CTで左頸部リンパ節、右副腎への転移を指摘され再入院（Fig. 3A-1）、頸部リンパ節生検の結果、MFH 転移と診断された。初回と同様のレジメンでシスプラチン計 200 mg の少量分割投与と同時に頸部リンパ節に対し計 55 Gy、右副腎に対し計 55 Gy の外照射を施行したところ、腫瘍の縮小を認め（Fig. 3A-2）、同年6月13日退院となった。

2001年8月、腹部CTで左側腹腔内転移を認め再入院（Fig. 3B-1）、初回と同様のレジメンでシスプラチン併用放射線療法（シスプラチン計 200 mg の少量分割投与＋外照射計 55 Gy）を施行、腫瘍の縮小を認め（Fig. 3B-2）、同年10月4日退院となった。

2002年3月、イレウスのため緊急入院、イレウス管を留置し保存的に加療するも軽快せず、また腹部CT、超音波検査でMFHの腹腔内再発と診断された。放射線化学療法は前回照射範囲と重なるため施行できず、外科的手術を選択した。同年4月5日、腫瘍切除術を施行。腫瘍の癒着のため幽門側胃切除、Billroth II 法吻合術および横行結腸を合併切除した。また空腸に放射線治療の副作用と思われる狭窄部位があり、空腸部分切除術を施行した。腫瘍部位の病理診断はMFH 転移であった。同年4月25日、術後経過良好にて退院となった。

その後も局所再発、転移を繰り返し、その都度シスプラチン併用放射線療法を施行した。照射範囲が重なるため姑息的照射となる事も多かったが、いずれも一旦はPRを得ることができた。しかし初診時より5年8カ月経過した2005年5月26日、多発肝転移による肝不全からMOFとなり死亡した。LDHの推移が腫瘍の趨勢と一致しており、治療経過と共に示す（Table 1, 2）。シスプラチン併用放射線療法がマーカー上も有効であったことが示される。

考 察

悪性線維性組織球腫（Malignant fibrous histiocytoma）の独立腫瘍としての認識は、1964年にO'Brien¹⁾により malignant fibrous xanthoma（悪性線維性黄色腫）として報告されたことに始まる。その後 Weiss²⁾が1978年に200例の臨床病理学的検討を行い、組織球様細胞と線維芽細胞様細胞を種々の割合で有する、未分化で多形型の肉腫とMFHを病理学的に定義した。以来、MFHは多形性と花むしろ構造を特徴とする線維組織球性腫瘍として、最も頻度が高い軟部肉腫として臨床に広く受け入れられてきた。しかしその細胞起源は不明で、免疫染色の進歩に伴い、現在では分化形質を失った悪性度の高い未分化多形肉腫として除外診断的な位置付けに変わりつつある。「Enzinger and Weiss」の軟部腫瘍分類（2001）³⁾では、MFHの subtype として Storiform-pleomorphic type（花むしろ多形型）、Myxoid type（粘液型）、Giant cell type（巨細胞型）、Inflammatory type（炎症型）に分類され、本症例は Storiform-pleomorphic type であった。なお比較的予後良好とされる Myxoid type（粘液型）は、

Table 1. Progress of serum LDH

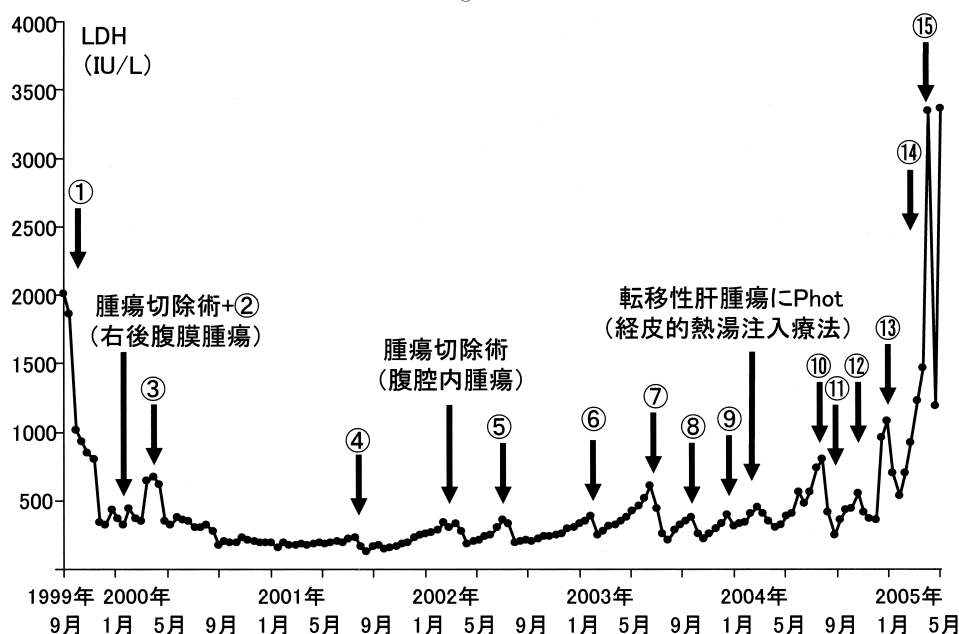


Table 2. Concurrent cisplatin and radiation therapy for the malignant fibrous histiocytoma

No.	放射線照射開始日	部 位	線量	CDDP 投与量	治療効果判定
1	1999年11月16日	右腎門部	61 Gy	300 mg	PR
2	2000年 3 月 7 日	右腎門部 (術後照射)	10 Gy	80 mg	PR
3	2000年 4 月25日	左頸部	55 Gy	200 mg	PR
	〃	右副腎	55 Gy		PR
4	2001年 8 月21日	左腹腔	55 Gy	200 mg	PR
5	2002年 7 月23日	胸腰椎	20 Gy	70 mg	PR
6	2003年 2 月18日	右副腎	14 Gy	120 mg	PR
7	2003年 7 月 8 日	肝	20 Gy	160 mg	PR
8	2003年10月21日	右副腎	20 Gy	180 mg	PR
9	2004年 1 月 5 日	上腹部	24 Gy	170 mg	PR
10	2004年 8 月18日	縦隔	20 Gy	130 mg	PR
11	2004年 9 月29日	右肺野	20 Gy	100 mg	PR
12	2204年11月 5 日	心嚢腔	20 Gy	170 mg	PR
	2004年11月24日	右腎	20 Gy	170 mg	PR
	2004年12月 8 日	肝	20 Gy	170 mg	PR
13	2005年 1 月 5 日	縦隔	20 Gy	50 mg	PR
	2005年 1 月18日	肝	20 Gy	50 mg	PR
14	2005年 3 月 2 日	右上腹部	20 Gy	100 mg	PR
	2005年 3 月30日	左第10肋骨	15 Gy	50 mg	—
15	2005年 4 月20日	躯幹 (肩-会陰部)	10.5 Gy	30 mg	—

WHO 分類 (2002)⁴⁾ では粘液線維肉腫 myxofibrosarcoma として線維芽細胞性腫瘍群に分類されている。

MFH の発生部位は, 四肢が68%で, 後腹膜腔, 腹腔は16%と報告されている²⁾。また手術後の局所再発率は47%と高く, また42%が遠隔転移をきたすとされている²⁾。5年生存率は MFH 全体で47%であるのに対し, 腹腔, 後腹膜発生例では26%ときわめて予後不良と報告されている⁵⁾。とくに転移後の予後は不良で, 平均生存期間は7~28カ月と報告されている⁶⁾。MFH に対する化学療法, 放射線療法は確立されておらず, 外科的広範切除が第一選択とされる。化学療法は骨肉腫に準じて行われ, CPM, VCR, DXR (ドキソルピシン), DTIC (ダカルバジン) を併用した多剤併用化学療法 (CYVADIC 療法) が報告されているが, その奏効率は33%程度である⁷⁾。最近では DXR, IFM (イフォスマイド) などの単独あるいは併用療法が数多く報告されているが, 奏効率は40~60%程度で生命予後改善までは明らかにされていない⁸⁾。また一般に軟部腫瘍は放射線抵抗性であるとされており, MFH に対する放射線単独治療の有効性についての報告は少ない。そのなかで Kearney ら⁹⁾は45例中6例に PR, 伊藤ら¹⁰⁾は8例中5例に PR を得たと報告している。

シスプラチンを放射線増感剤として用いる放射線化学療法は非小細胞肺癌でも行われており¹¹⁾, 石濱ら¹²⁾は肺転移をきたした MFH に対しシスプラチン併用放射線療法を施行し, 完全寛解を得た症例を報告

している。シスプラチンと放射線照射の併用による相乗効果は培養細胞を用いた実験や動物実験でも報告されており^{13, 14)}, 以前よりわれわれの施設においても局所浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存を目標としたシスプラチン併用放射線療法を試みてきた^{15, 16)}。すなわち radical TUR-Bt にて局所浸潤性膀胱癌と診断された症例に対し, 1日2Gy ずつ週5日の分割照射を骨盤腔へ行い, 計40~60Gy を照射, また第1週と第4週にシスプラチンを1日20mg ずつ経静脈的に5日間連続投与し計200mg 行う。治療効果判定の結果, 残存腫瘍がなければ膀胱温存するというプロトコールである。今回その治療経験を踏まえて, 全身化学療法に抵抗性を示した切除不能な MFH に対し, 同様のレジメンで適宜照射量やシスプラチン投与量を増減しながらシスプラチン併用放射線療法を試みた。再発を繰り返すごとに耐用線量の問題から照射線量は限られ, また腎機能や全身状態からシスプラチン投与量の減量を余儀なくされることもあったが, 一定の局所制御効果を得ることができた。シスプラチン併用放射線療法は切除不能な MFH に対する1つの有効な治療法と考えられた。

結 語

今回われわれは放射線増感剤としてシスプラチンを併用した放射線療法が奏効した MFH の1例を経験したので報告した。後腹膜悪性線維性組織球腫は術後の再発率, 転移率が高く, その予後は不良である。早期

発見，外科的広範切除が最も重要であるが，外科的切除不能例や術後再発例も多く，化学療法，放射線療法を含めた有効な集学的治療法の確立が望まれる。

この論文の要旨は第171回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) O'Brien JE and Stout AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* **17**: 1445-1455, 1964
- 2) Weiss SW and Enzinger FM: Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* **41**: 2250-2266, 1978
- 3) Weiss SW and Goldblum JR: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4th edition. Mosby, St Louis, 2001
- 4) Fletcher CDM, Unni KK and Mertens F: World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, 2002
- 5) 遠城寺宗知, 橋本 洋: 悪性線維性組織球腫. 病理と臨 **2**: 82-88, 1984
- 6) 木下藤英: 骨悪性線維性組織球腫の転移. 日臨 **61**: 625-627, 2003
- 7) Leite G, Goodwin JW, Sinkovics JG, et al.: Chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma: a southwest oncology group report. *Cancer* **40**: 2010-2014, 1977
- 8) 中馬広一: 進行再発骨軟部肉腫に対する化学療法の現状. 癌と化療 **31**: 1331-1339, 2004
- 9) Kearney MM, Soule EH and Ivins JC: Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 167 cases. *Cancer* **45**: 167-178, 1980
- 10) 伊藤 潤, 池田 一, 玉木義雄, ほか: 悪性線維性組織球腫の照射効果に関する臨床的研究. 日癌治療会誌 **19**: 549-555, 1984
- 11) Johnson BE, Salem C, Nesbitt J, et al.: Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin. *Lung Cancer* **9**: 21-26, 1993
- 12) 石濱洋美, 池田康紀, 嶋田晃一郎: Cisplatin と放射線同時併用療法により完全寛解を示した再発性悪性線維性組織球腫の1例. 日胸外会誌 **43**: 1757-1761, 1995
- 13) Doupe EB, Richmond RC and Logan M: Therapeutic potentiation in a mouse mammary tumor and an intracerebral rat brain tumor by combined treatment with cis-dichlorodiamineplatinum (II) and radiation. *J Clin Hematol Oncol* **7**: 585-603, 1977
- 14) Soloway MS, Morris CR and Sudderth B: Radiation therapy and cis-diamine-dichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**: 1355-1360, 1979
- 15) Utsunomiya H, Itoh H, Yoshioka T, et al.: Preliminary results of concurrent cisplatin and radiation therapy in locally advanced bladder cancer. *Br J Urol* **70**: 399-403, 1992
- 16) 松島正浩, 澤村良勝, 田島政晴, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する Chemoradiotherapy の有用性と問題点. 尿路悪性腫瘍研究会誌 **27**: 69-71, 2000

(Received on September 22, 2006)
(Accepted on December 5, 2006)

Editorial Comment

悪性線維性組織球腫 (MFH) に対してシスプラチン併用放射線療法の効果が期待される結果であるが，放射線療法には常に耐用線量の問題が残る。Break-through が待たれる。

(宮崎県立がんセンター 桑原 正明)