

症例報告

Etoposid-Adriamycin-Cisplatin 併用療法が

著効を示した再発胃平滑筋肉腫の1例

京都第一赤十字病院外科
*京都府立医科大学第2外科

天池 寿*	栗岡 英明	秋岡 清一	藤野 光廣
谷向 茂厚	飴野 弘之	安田 達行	西本 知二
池田 栄人	武藤 文隆	橋本 京三	大内 孝雄
田中 貫一	原田 善弘	伊志嶺玄公	

65歳，男性。左上腹部痛・腫瘤触知を主訴に来院。入院精査の結果胃平滑筋肉腫と診断され，1988年6月29日にリンパ節郭清を伴った胃全摘・膵尾部脾合併切除を施行した。同年10月左側腹壁に境界不明瞭な腫瘤を認め，再発治療目的で Adriamycin, Cisplatin, Etoposide 併用療法 (EAP 療法) を2クール施行した。その治療効果は著明で，触診上および腹部 computed tomography (CT) 検査上 complete response (CR) の状態となり，現在再発の兆候なく健在である。

EAP 療法は，切除不能の進行胃癌患者に対して高い奏効率を認めると報告された強力な combination chemotherapy である。一般に胃平滑筋肉腫に化学療法が奏効したという報告は少ないので，われわれの経験した有効例を今後への展望を期待し報告した。副作用としては高度の骨髄抑制，悪心・嘔吐，脱毛が認められたが，いずれも回復可能であった。

Key words: gastric leiomyosarcoma, Etoposid-Adriamycin-Cisplatin therapy

はじめに

胃原発の平滑筋肉腫は全胃悪性疾患の約1%¹⁾を占めるにすぎない疾患である。その治療に化学療法が奏効したという報告は少ないが，われわれは胃全摘術での治癒切除後腹壁再発をみた症例に，Etoposide(以下VP-16)，Adriamycin(以下ADM)，Cisplatin(以下CDDP)の併用療法(以下EAP療法)を試みたところ，再発腫瘍の消失を認めたので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：65歳，男性。

主訴：左季肋部痛，同部腫瘤触知。

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年4月下旬ごろ，左季肋部に鈍痛を自覚するようになり，同部に母指頭大の腫瘤を触知し

たが放置していた。その後上腹部膨満感が徐々に強まり，食欲が次第に減じたため5月下旬に近医受診。腹部腫瘍および貧血の精査目的で当院内科紹介された。

入院後，胃内視鏡・腹部超音波・computed tomography(以下CT)・腹部血管造影などの諸検査にて胃平滑筋肉腫と診断され，手術的に外科転科となった。

現症：体格中等度，栄養状態良好。体表リンパ節触知せず，腹部では左上腹部に横径約16cmの表面平滑・弾性硬の可動性のない腫瘤を触知した。

入院時一般検査：末梢血 Ht 36.7%の軽度の貧血を認める他は肝胆道系酵素・生化学検査・carcinoembryonic antigen (CEA)，carbohydrate antigen 19-9(CA19-9)， α -fetoprotein(AFP)などの腫瘍マーカーに異常値を認めなかった。

腹部CT：左上腹部に内部密度の不均一な巨大な腫瘍を認めるも，明らかな肝転移や他臓器浸潤は認められなかった (Fig. 1)。

上部消化管透視：胃体上部大弯側後壁寄りに，壁外から著しい圧迫を示す巨大な粘膜下腫瘍の存在が示唆

<1991年3月13日受理> 別刷請求先：天池 寿
〒602 京都市上京区河原町広小路ル梶井町465 京都府立医科大学第2外科

Fig. 1 Abdominal computed tomography visualised large tumor at the left upper abdomen. Central necrosis was observed in the tumor.



Fig. 2 Upper gastrointestinal study showed the findings of oppression in the upper corpus of the stomach.



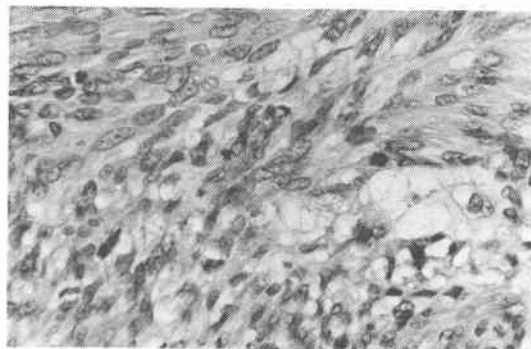
された (Fig. 2).

胃内視鏡検査：潰瘍形成を伴う胃粘膜下腫瘍の様相を呈する病変を、胃体上部後壁に認めた。同部の生検にて正常の胃粘膜のほか、核分裂像を示す異形な紡錘形の細胞が索走する組織が検出された。

腹部血管造影：腫瘍は左胃大網動脈・短胃動脈・左胃動脈を主栄養血管とする hypervascular tumor として描出された。

以上の所見より胃原発の平滑筋肉腫と診断され、明

Fig. 3 Microscopic findings of the tumor ($\times 400$). Some mitotic figures were observed in the high power field.



らかな肝転移や他臓器浸潤の所見がないため切除目的で外科転科となり、1988年6月29日全身麻酔下に関腹術を施行した。

手術所見：術前診断のごとく肝臓への直接浸潤や肝転移は認められず、また腹膜播種性転移の所見も認めなかったが脾尾部への浸潤が肉眼的に疑わしかったので、胃全摘・脾尾部脾合併切除を行い病巣を完全摘出しえた。明らかなリンパ節転移の所見は認められなかったが、郭清は予防的に胃癌取扱規約上の R2 郭清を行った。再建は Roux-en-Y + ρ にて行った。切除標本での腫瘍の大きさは、18cm \times 20cm \times 12cm で、脾臓への浸潤は認めなかった。

病理組織所見：細胞分裂像をとところどころに認め、大小不規則な異形紡錘型細胞が密に索走していた。核分裂像は、400倍で50視野検鏡し10視野あたりの平均値が5.1と、比較的悪性度の高い胃平滑筋肉腫と考えられた (Fig. 3)。

術後経過：特に合併症無く良好な回復を示し、術後31日目から補助療法として、連日 Tegafur・Uracil (UFT) 200mg と Krestin (PSK) 3g の内服投与を開始し、術後38日目退院となった。外来経過観察中10月中旬より左横切開創部に径約6cm 大の腫瘤を触知するようになり、急速に増大するとともに一部が自潰し潰瘍を形成した。同部から採取した組織の病理検査では、壊死組織および肉芽組織しか認められず組織学的な腫瘍再発の診断は得られなかったが、腹部 CT (Fig. 4) にて境界不明瞭な腫瘍の存在を認めたので平滑筋肉腫の再発と診断し、治療目的で10月28日入院となった。

経過および投与方法：各種画像診断により他臓器には遠隔転移の所見は認めないものの再発腫瘍の境界が

Fig. 4 Abdominal computed tomography view on Oct. 24, 1988. Irregular shaped and invasive recurrent tumor (white arrows) was observed at the left upper abdominal wall.

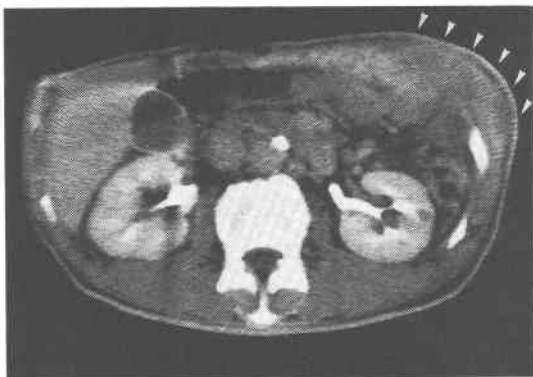
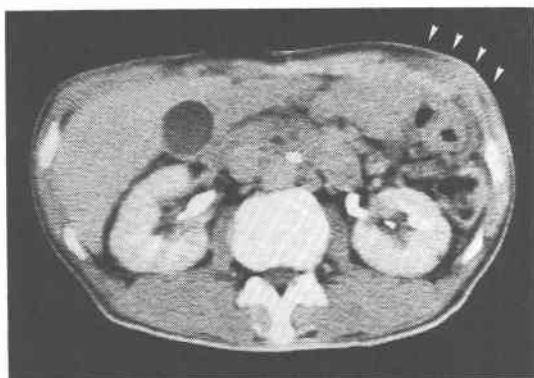


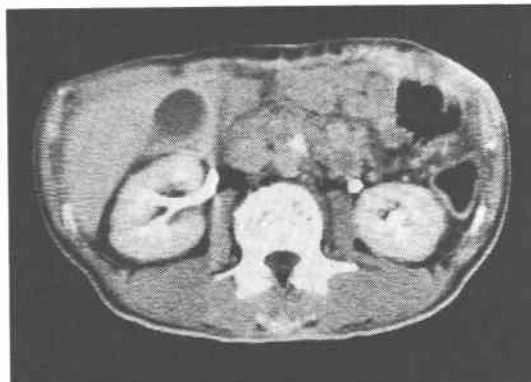
Fig. 5 Abdominal computed tomography view on Jan. 10, 1989 (post chemotherapy). Recurrent tumor (white arrows) was diminished in its size. (PR)



不明瞭であったこと、体表面の腫瘍であり薬剤の腫瘍縮小効果の判定が肉眼的に可能であることより化学療法を選択し、昭和63年10月30日よりEAP療法を施行した。そのregimenは第1・7日目にADM 20mgを静注、第2・8日目にCDDP 50mgを点滴静注、第4・5・6日目にVP-16を100mg点滴静注することを1クールとした。1クール終了直後より抗腫瘍効果を認めはじめ、触診上腫瘍は若干軟化し腫瘍径も約4cmに縮小した。副作用の軽減を待ち、11月28日より第2クール目を施行し12月末にて退院した。

効果・副作用：平成元年1月10日腹部CT (Fig. 5)にてpartial response (以下PR)の効果を判定した後も徐々に腫瘍は縮小し、難治性の皮膚潰瘍も治癒する

Fig. 6 Abdominal computed tomograph view on Jun. 9, 1989 (post chemotherapy). Recurrent tumor was not detected. (CR)



とともに3月には触診上腫瘍触知困難となった。平成元年6月には腹部CTにて腫瘍は消失(Fig. 6)し、肝転移など新しい再発病変も認めずcomplete response (以下CR)の状態となった。副作用としてEAP療法施行中に悪心・嘔吐・食欲不振、全身倦怠感が認められたが投与終了後ほぼ2週間以内に軽快した。悪心・嘔吐・食欲不振はWHO基準のGrade 2に相当し、中心静脈への高カロリー輸液(intravenous hyperalimentation: 以下IVH)を併用したところ経口摂取困難による体力低下防止に有効であった。骨髄抑制は投与終了後10日から2週間の間にGrade 1~2に相当する程度の最低値となったが、白血球数・血小板数はともに保存的に自然軽快した。脱毛は2クール投与後約3週でGrade 3となったが、その他に肝機能・腎機能、循環器・神経系には特記すべきものは認められなかった。

考 察

胃平滑筋肉腫の治療に際し化学療法が有効であったとする報告は、忠願寺ら²⁾のTegafur投与の報告の他Johnsonら³⁾・Celikら⁴⁾によるADM, vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPA), actinomycin D (ACD)の併用療法の報告の他ADM・VCR・CPA・dacarbazineの4者併用療法にて33.3%の良好な奏効率をえたというChoiら⁵⁾の報告を認めたが、一般的には切除範囲やリンパ節郭清の有無について議論の余地を残しながらも外科的切除が最も効果的とされ、化学療法・放射線療法の効果については否定的見解が強い¹⁾⁶⁾⁷⁾。しかしながら多発性の肝転移巣やわれわれの症例のごとく境界不明瞭の再発巣のように切除困難ま

たは不能例での治療の場合は、比較的簡便に行える治療法として化学療法に頼らざるを得ないのが現状であると思われる。文献上CDDP・VP-16の単独または他剤との併用療法が有効であったという報告例は認められなかったが、われわれは、VCRと同様の作用機序を有するVP-16を比較的大量に用いるプロトコルで、進行胃癌をはじめとし種々の固形癌に対し有効性の報告^{9)~10)}のみられるEAP療法を選択し再発治療に用いたところ良好な結果をえた。EAP療法は、1987年Preusserら¹¹⁾¹²⁾が切除不能の進行胃癌症例52例に対して施行し、そのうち効果判定の可能であった44例中CRが4例(16%)・PRが25例(57%)合わせて73%の奏効率を認め、従来より行われてきた化学療法に比べ優れた寛解率を認めたとして報告した化学療法である。われわれの施設では、胃癌・大腸癌をはじめとする各種消化器癌や乳癌の再発症例の治療に本治療法を積極的に用いてきたが、彼らが報告する程の奏効率は期待できなかった。しかしこの原因は、われわれの治療対象疾患が多岐にわたっていることと全身状態の良くない末期患者に対しても最終治療手段として用いていることが考えられ、単純な奏効率の比較検討は出来ないとされた。

副作用に関しては諸家の報告にみられるように、ほとんどの症例で悪心・嘔吐などの消化器症状、骨髄抑制、脱毛がいずれも高度に認められた。また少数であるが、CDDP投与時の大量水負荷により心不全・電解質異常をきたした症例も経験している。これら副作用の多くはreversibleであったが、患者の病状によってはかえって状態悪化をきたす場合があり、反復投与が困難または治療の中止を余儀無くされることがあるなどの問題点が認められた。またEAP療法施行中は患者の全身管理が必要となるため外来通院治療が困難であり、長期にわたる入院が必要となることはquality of lifeの面からも問題点であると思われる。本患者では、幸いにも副作用は重篤に至らず良好な治療成績を得た。これには治療開始前のperformance statusが1と良好であったうえ、IVHの併用などで体力の低下を未然に防ぐなどの患者管理を加えたことが有効であったと思われる。EAP療法は従来の化学療法に比べ強力な抗腫瘍効果が期待できるだけに、その適応患者の選択・治療中の患者管理・投薬量など今後更に検討されるべき治療法であると思われた。

本症例の他にわれわれは、胃体上部に壁外性に発育した9×6×8.5cmの胃平滑筋肉腫に対し胃部分切除

を行った後、補助療法としてEAP療法を同様のプロトコルで2クール行った症例を経験しているが、この患者も術後22か月再発無く経過している。EAP療法が消化管平滑筋腫に有効であったという報告は本報告が初と思われるのでここに報告するとともに、今後さらに症例を重ねて消化管平滑筋肉腫に対するEAP療法の有効性を検討してゆきたい。

なお、本論文の要旨は第35回日本消化器外科学会総会(1990年2月23日伊勢市)において発表した。

文 献

- 1) Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN et al: Myosarcoma of the stomach. Natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 49: 177-187, 1982
- 2) 忠願寺義通, 小山捷平, 平井信二ほか: 長期間(7年間)のTegafur療法により腫瘍縮小効果を示し、治癒切除し得た胃平滑筋肉腫の1例。癌と化療 15: 357-360, 1988
- 3) Johnson H, Hutter JJ, Paplanus SH et al: Leiomyosarcoma of the stomach: Results of surgery and chemotherapy in an eleven year old girl with liver metastasis. *Med Pediatr Oncol* 8: 137-142, 1980
- 4) Celic C, Lopez C, Douglas HO et al: Advanced leiomyosarcoma of the stomach. *J Surg Oncol* 26: 83-85, 1984
- 5) Choi TK, Ng A, Wong J: Doxorubicin, dacarbazine, vincristine, and cyclophosphamide in the treatment of advanced gastrointestinal leiomyosarcoma. *Cancer Treat Rep* 69: 50-55, 1984
- 6) 高木国夫, 山本英昭: 胃腸管平滑筋肉腫—50例の臨床的特徴について—。消外 5: 1507-1513, 1982
- 7) Lindsay PC, Ordonez N, Raff JH: Gastric leiomyosarcoma. Clinical and pathological review of fifty patients. *J Surg Oncol* 18: 399-421, 1981
- 8) 大和田進, 宮本幸雄, 竹下正昭ほか: 進行および再発消化器癌に対するEAP療法。基礎と臨 23: 1167-1171, 1989
- 9) 栗原照昌, 勅使河原修, 大和田進ほか: Etoposide, Adriamycin, Cis-platinumの併用療法が奏効した進行乳癌の1例。癌と化療 15: 2991-2994, 1988
- 10) 中村洋介, 浜田 宏, 吉信 久ほか: EAP (Etoposide, Adriamycin, Cisplatin) 療法が奏効した胃癌の1症例。癌と化療 15: 2995-2998, 1988
- 11) Preusser P, Wilke H, Achterrath W et al:

Phase II studie mit Etoposide, Adriamycin, Cis-Platin (EAP) beim primäre inoperblen, metastasierten Magenkarzinom. Tumor Diagnostik Therapie 8 : 43—48, 1987

12) Preusser P, Wilke H, Achterrath W et al:

Phase-II—Study with EAP (Etoposide, Adriamycin, Cis-Platinum) in patients with primary inoperable gastric cancer and advanced disease. Recent Results Cancer Res 110 : 198—206, 1988

A Case Report of Recurrent Gastric Leiomyosarcoma Effectively Treated with Etoposide-Adriamycin-Cisplatin Therapy

Hisashi Amaike*, Hideaki Kurioka, Kiyokazu Akioka, Mitsuhiro Fujino, Tatsuyuki Yasuda, Tomoji Nishimoto, Eito Ikeda, Fumitaka Muto, Kyouzou Hashimoto, Takao Ohuchi, Kan-ichi Tanaka, Yoshihiro Harada and Genkou Ishimine

Department of Surgery, Kyoto First Redcross Hospital

*Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 65-year-old man came to our hospital with the complaints of pain in the left upper abdomen and an abdominal tumor. After admission, he was diagnosed as having a gastric leiomyosarcoma and a pancreato-total gastrectomy with lymphnode dissection was performed on June 29, 1988. However, a poor defined mass was pointed out in the left abdominal wall in October, 1988, and he was treated with two cycles of EAP (adriamycin 20 mg X2, iv: cis-platin 50 mg X2, div: Etoposide 100 mg X3, div). The response was remarkable, and the effect was judged as complete response by palpation and computed tomography. Now, he is leading a good life without recurrence. EAP therapy is a strong combination chemotherapy with which a high percentage of patients with inoperable advanced gastric cancer achieve complete or partial response. We applied this chemotherapy to the treatment of gastric leiomyosarcoma and obtained a good response. In general, it is rare that gastric leiomyosarcoma shows a good response to chemotherapy, so we report our case with the expectation of further examination. This therapy was accompanied by side effects such as severbone marrow suppression, nausea, vomiting and depilation, but these side effects were all reversible.

Reprint requests: Hisashi Amaike Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine 465 Kajii-machi, Kawaramachi-Hirokouji Agaru Kamigyo-ku, Kyoto, 602 JAPAN