

●症 例

イマチニブメシル酸塩にて治療効果が得られた隆起性皮膚線維肉腫肺転移の1例

古堅 誠^a 仲松 正司^a 熱海恵理子^{a,b}
宮城 一也^a 原永 修作^a 藤田 次郎^a

要旨：症例は60歳の男性。49歳時に左前腕隆起性皮膚線維肉腫に対する根治術の既往あり。今回、多発肺腫瘍影精査で左上区部分切除術を施行し、隆起性皮膚線維肉腫肺転移と診断された。近年、隆起性皮膚線維肉腫に対し血小板由来増殖因子受容体阻害作用によるイマチニブメシル酸塩の治療効果が報告されている。本症例では、肺転移を有する隆起性皮膚線維肉腫再発例に対し、イマチニブメシル酸塩で治療を行い病変の縮小が認められた。本症肺転移におけるイマチニブメシル酸塩を使用した本邦治療例はまれであり、報告する。
キーワード：隆起性皮膚線維肉腫, 肺転移, イマチニブメシル酸塩

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), Pulmonary metastasis, Imatinib mesylate

緒 言

隆起性皮膚線維肉腫 (dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP) は、真皮から皮下組織に及ぶ比較的まれな軟部腫瘍である。中間悪性群に分類され、通常遠隔転移はまれであり、現在のところ有効性の期待できる殺細胞性抗がん剤治療は確立していない。しかし、近年、分子標的薬であるイマチニブメシル酸塩 (imatinib mesylate) が血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) 受容体に阻害的に作用し DFSP の増殖抑制をもたらすことが報告され¹⁾²⁾、米国では再発および転移の DFSP 成人例に対し同薬剤の使用が認められている。今回我々は、イマチニブメシル酸塩にて治療効果が得られた DFSP 肺転移の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳、男性。

主訴：体動時呼吸困難。

既往歴：49歳時に左前腕軟部腫瘍に対し、広範切除術および皮弁形成術施行（病理結果は DFSP の診断であった）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20~60歳、15本/日。

現病歴：2011年2月下旬頃より、体動時呼吸困難を自覚するようになった。近医にて胸部X線検査を施行し、右下肺野に巨大な腫瘍影を指摘され、2011年3月、精査加療目的で琉球大学医学部附属病院第1内科を紹介受診した。

初診時現症：身長 166 cm, 体重 67 kg, 体温 37.2°C, 脈拍 86/min・整, 血圧 142/70 mmHg, 呼吸数 20/min, SpO₂ 98% (室内気)。胸部聴診および腹部触診上は異常所見を認めず。表在リンパ節は触知せず。左前腕部に DFSP 再発所見を認めず。

初診時検査所見：血沈 25 mm/h, CEA 5 ng/ml (基準値 0~4) の軽度上昇を認めた以外、異常を認めなかった。そのほか、腫瘍マーカーとして CYFRA, および ProGRP を測定したが正常範囲であった。

画像所見：胸部 CT にて右下葉の径 8 cm 大の腫瘍影 (Fig. 1) のほか、左 S¹⁺² にも径 3 cm 大の腫瘍影を指摘された。いずれも辺縁やや不整で境界明瞭な腫瘍影であり、造影効果は不均一であった。

病理所見：左上区の腫瘍病変に対し、2011年4月、ビデオ胸腔鏡下左上葉部分切除術を施行した。軽度の異型を示す紡錘型細胞が花むしろ状配列 (storiform pattern) (Fig. 2A, 左) を呈しながら増殖、免疫染色にて CD34 陽性であり、既往の左前腕病変と同様の所見を呈していた。また、一部に紡錘型細胞が束状に配列した (fascicular pattern) (Fig. 2A, 右), CD34 の染色が乏しい部分が認められた (Fig. 2B)。これらの所見より、肺腫瘍は線維肉腫様病変を伴う DFSP であり、既往の

連絡先：古堅 誠

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207

^a琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座 (第1内科)

^b琉球大学医学部附属病院病理部

(E-mail: makoto.furugen@live.jp)

(Received 4 Jun 2013/ Accepted 24 Sep 2013)



Fig. 1 Chest computed tomography scan before treatment, showing a tumor in the right lower lobe.

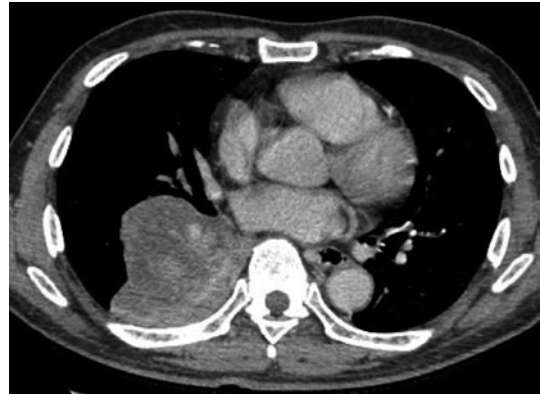


Fig. 3 Chest computed tomography scan after six weeks following the treatment of imatinib mesylate. Tumor of the right-lower lobe was reduced by treatment.

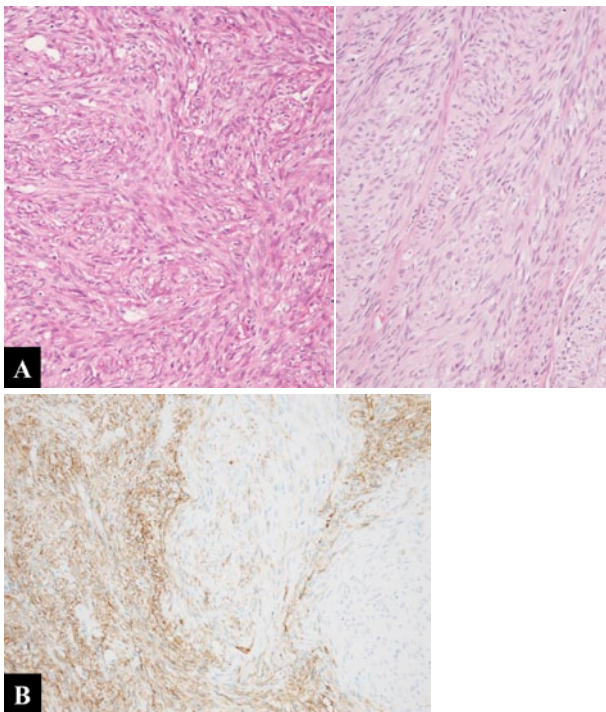


Fig. 2 The microscopic findings of resected lung specimen. (A) Hematoxylin-eosin stained specimen shows an infiltrative proliferation of spindle-shaped cells arranged in storiform patterns (left), and fascicular patterns in fibrosarcomatous areas (right). (B) The cells in these areas showed a lack of CD34.

左前腕病変の転移であると診断された。

経過：DFSPの再発または転移に対して殺細胞性抗がん剤による化学療法は確立されていない。しかし、これまでの報告例や臨床試験の結果から、PDGF受容体に対して阻害的に働くイマチニブメシル酸塩が有効であるとされており¹⁾²⁾、米国では切除不能の再発または転移性DFSP成人例に対し同薬剤の投与が認められている。本

症例では、琉球大学の倫理審査の承認と本人の同意を得た後に、2011年8月より、イマチニブメシル酸塩投与(400 mg/日)にて治療を開始した。

治療開始6週間後のCT評価 (Fig. 3)にて、肺病変の縮小が認められ、治療効果が確認された (肺病変の縮小率24%)。その後2012年5月までの約9ヶ月間 stable diseaseの効果が持続した。治療開始1ヶ月後より、顔面・下腿を中心としたGrade 1の浮腫、好酸球増多を伴うGrade 2の皮疹が認められたが、利尿剤およびステロイド併用により治療継続可能であった。

そのほかに確立された化学療法が存在しないこと、患者の強い希望などの理由により、2012年5月に progressive diseaseと評価された後もイマチニブメシル酸塩投与は継続としていたが、腸管膜リンパ節転移病変の増大および大量の腹水貯留により全身状態が悪化し、治療開始1年8ヶ月後に死亡した。

考 察

DFSPの組織所見では、軽度の異型を示す紡錘型細胞が、花むしろ状配列を呈して増殖し、免疫組織化学的に腫瘍細胞がCD34陽性であることが特徴とされる³⁾。DFSPの一部には、しばしば束状配列や魚骨様配列 (herringbone pattern) を呈し、CD34免疫染色への反応性が減弱した異型度のやや強い紡錘型細胞が増殖する線維肉腫様病変を伴う症例が存在する。線維肉腫様病変を伴うDFSPでは、局所再発や遠隔転移の発症率が多いことが報告されており⁴⁾⁵⁾、本症例でもこれまでの報告と合致した所見であった。

DFSPの転移は、肺への血行性転移が最も多いとされている⁶⁾。大谷らは、肺転移をきたしたDFSP本邦報告例を検討し、患者は中高年の男性に多いこと、原発巣の

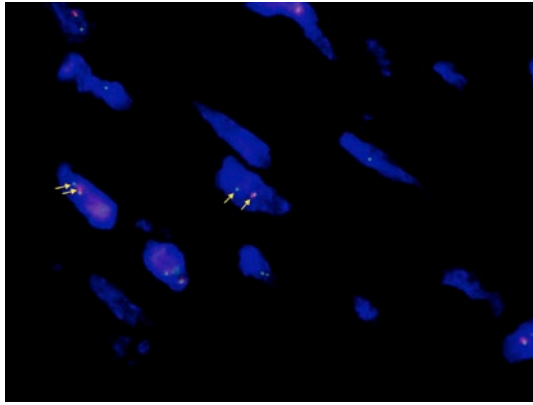


Fig. 4 Fluorescence *in situ* hybridization analysis, using the PDGFB probe on resected lung specimen. It shows a split-signal (arrows) consisting of a green signal to indicate the PDGFB gene centromeric region and a red signal to indicate the telomeric region.

切除から肺転移までの期間が多岐にわたることなどを述べている⁶⁾。本症例では原発巣の切除から肺転移再発まで11年が経過しており、我々が検索しえた範囲では、本邦論文報告例では最も長期の経過で再発した症例であった。

DFSPでは、染色体17番と22番の転座が認められ、血小板由来増殖因子B [platelet-derived growth factor B gene (PDGFB) : 22q13] とコラーゲン1A1プロモーター [α 1 type I collagen preprotein gene (COL1A1) : 17q22] との融合遺伝子 (COL1A1-PDGFB) を生じることが報告されている⁷⁾。過剰発現したPDGFBがDFSPの増殖に関与しており、イマチニブメシル酸塩はPDGFB受容体であるPDGF受容体に対して阻害的に働き、DFSPの増殖抑制をもたらすと考えられている⁷⁾。

本症例ではDFSP切除不能・再発病変に対してイマチニブメシル酸塩により治療を行い効果が認められた。DFSP皮膚病変に対してイマチニブメシル酸塩で治療を行った本邦報告は数例散見される⁸⁾。DFSP肺転移病変に対するイマチニブメシル酸塩での本邦治療報告はこれまで1例存在するが⁹⁾、胸部画像所見を含めた詳細な経過を記述した本邦での報告は本報告が初と考えられる。

今回我々は、さらなる検査として、左肺切除標本にてPDGF-BB抗体 (Anti-PDGF BB antibody ab9704TM, アブカム社, UK) を使用した免疫染色を行った。結果は陽性であり、本症例のPDGFBの存在が示唆された。また、同検体でPDGFBの2色分離シグナルプローブを用いたfluorescence *in situ* hybridization (FISH) 解析¹⁰⁾を行い、split-signalが32%の腫瘍細胞で検出された (Fig. 4)。PDGFB遺伝子のセントロメア領域 (緑色シグナル) とテロメア領域 (赤色シグナル) でsplitが認められた

ことは、PDGFB遺伝子にかかわる領域での染色体転座、および、融合遺伝子の存在を示唆していると考えられ、DFSPの診断を支持する結果であった。

今回我々は、イマチニブメシル酸塩にて治療効果が得られたDFSP肺転移の1例を報告した。本邦での貴重な治療報告例であり、今後も症例を集積し知見を重ねていくことが重要と考えられた。

謝辞：本症例に対し、琉球大学医学部附属病院病理部の松崎晶子先生、加藤誠也先生、金沢医科大学病院病理部の野島孝之先生、九州大学大学院医学研究院形態機能病理の小田義直先生、琉球大学皮膚科学教室の仲村郁心先生、上里博先生、札幌医科大学医学部病理診断学の杉田真太朗先生、長谷川匡先生にご協力をいただきました。誌上にて深謝いたします。

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) Kérob D, et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multi-center phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3288-95.
- 2) McArthur GA, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23: 866-73.
- 3) Aiba S, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumor expressing CD34. *Br J Dermatol* 1992; 127: 79-84.
- 4) Mentzel T, et al. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 576-87.
- 5) Bowne WB, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000; 88: 2711-20.
- 6) 大谷哲史, 他. 線維肉腫様病変を伴った隆起性皮膚線維肉腫肺転移の1例～本邦報告例の臨床的検討～. *日呼吸会誌* 2008; 46: 253-7.
- 7) 清水 顕. 【皮膚疾患の分子医学】臨床 隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP) の分子メカニズム. *現代医療* 2002; 34: 1929-35.
- 8) 菅 崇暢, 他. メシル酸イマチニブが奏効したFibrosarcomatous Variant of Dermatofibrosarcoma Protuberansの1例. *皮膚臨床* 2009; 51: 1061-4.

- 9) 水谷建太郎, 他. 低分子の分子標的薬の話題 キナーゼ阻害薬を中心に メシル酸イマチニブによる DFSP の治療. *Visual Dermatol* 2010; 9: 806-7.
- 10) Miura Y, et al. Detection of specific genetic abnormalities by fluorescence in situ hybridization in soft tissue tumors. *Pathol Int* 2012; 62: 16-27.

Abstract

Treatment of pulmonary metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate: A case report

Makoto Furugen^a, Masashi Nakamatsu^a, Eriko Atsumi^{a,b}, Kazuya Miyagi^a, Shusaku Haranaga^a and Jiro Fujita^a

^aDepartment of Infection, Respiratory and Digestive Medicine (First Department of Internal Medicine),
Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

^bDepartment of Pathology, University of the Ryukyus Hospital

A 60-year-old man with a previous history of complete resection of dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) from his left forearm at 49 years of age underwent partial resection of the left upper pulmonary lobe for multiple pulmonary tumors. He was diagnosed with pulmonary metastasis of DFSP. Imatinib mesylate is reportedly effective for DFSP by inhibition of the platelet-derived growth factor receptor. In this case, we treated the pulmonary metastasis of DFSP with imatinib mesylate, and the pulmonary lesion subsequently decreased in size. We herein describe a rare case of pulmonary metastasis of DFSP treated with imatinib mesylate in a Japanese patient.