

●症 例

モーズペーストで止血し集学的癌治療を継続しえた肺癌皮膚転移の2例

木村 尚子^a 菊池 絵里^b 橋口 宏司^c
 青木 絢子^d 金井 亮憲^d 藤澤 順^e

要旨：体表部悪性腫瘍の局所の出血，浸出液，感染による臭気のコントロールのためにモーズペースト（Mohs' paste：MP）が使われることがある．今回我々は，止血に難渋した肺癌の転移性皮膚腫瘍の出血をMPで制御し，放射線治療や分子標的治療を施行した2例を経験した．本症例同様，多量出血をきたしている肺癌皮膚転移に対して，癌治療を継続する目的でMPを使用した報告はみられない．MPによる止血が肺癌の集学的癌治療を継続するための支持療法の選択肢の一つになる可能性が示唆されたため，文献的考察を含めて報告する．

キーワード：肺癌，皮膚転移，モーズペースト，支持療法

Lung cancer, Metastatic skin tumor, Mohs' paste (MP), Supportive care

緒 言

体表部悪性腫瘍は内臓悪性腫瘍の転移性皮膚腫瘍として経験することがある．転移性皮膚腫瘍は内臓悪性腫瘍の5～10%に発生するとされ¹⁾，頻度は乳癌に次いで肺癌に多いとされている^{1)~3)}．昨今の集学的癌治療の進歩により，悪性腫瘍での生存率は向上し，それに伴い内臓悪性腫瘍の転移性皮膚腫瘍を経験する機会も増えてくると考えられる．

モーズペースト（Mohs' paste：MP）は1930年代にFrederic E. Mohsによって考案された塩化亜鉛を主成分とした外用薬である⁴⁾．MPを塗布することで固定した組織を切除し，それを繰り返すことで腫瘍の完全切除を行う化学的外科療法をモーズ法と呼んでいる．わが国では重山⁵⁾がMPの処方改良したことで国内での院内調製が可能となり，簡便に使用できるようになった．腫瘍完全切除が目的の従来のモーズ法に対して，モーズ変法として，体表部悪性腫瘍による局所の出血，浸出液，感染による臭気の予防のために使用されているが，ほとんど

が緩和ケア領域での患者のquality of life（QOL）を改善する効果についての報告である^{6)~10)}．

今回我々は，止血に難渋した肺癌の転移性皮膚腫瘍へMPを使用したことで，出血を制御し，その後，放射線治療や分子標的治療を施行することができた2例を経験した．

モーズ変法による止血は，肺癌の集学的癌治療を継続するための支持療法の一つの選択肢となると考えられたため，文献的考察を加えて報告する．

方 法

【当院でのMPの調製¹¹⁾¹²⁾】

塩化亜鉛50gを精製水25mLに溶解させ，塩化亜鉛水溶液とした．室温で放冷したのち，塩化亜鉛水溶液を攪拌しながらソルビトール（sorbitol）4gを加えて溶解した．この溶液に亜鉛華デンプン25gを加えて混和・均一化し，ペーストとした．調製は塗布の前日に行い，使用時まで冷蔵庫で保管した．

【当院でのモーズ変法の適応¹³⁾】

適応は①腫瘍自壊創に由来する疼痛や出血などがあり他に有効な治療法がないこと，②腫瘍が皮膚表面より突出していること，③患者本人または家族より文書による同意が得られていることである．また解剖学的に腫瘍下に大血管がある場合は除外している．

【当院でのモーズ変法手順¹³⁾】

処置の手順を示す．まず処置30分前に予防的に鎮痛薬を投与する．次に自壊創を微温湯で洗浄した後，周囲の健全な皮膚に皮膚被膜剤，その上にワセリン（vaseline）

連絡先：木村 尚子

〒234-8503 神奈川県横浜市港南区港南台3-2-10

^a 恩賜財団済生会横浜市南部病院緩和医療科

^b 横浜南共済病院看護部

^c 同 薬剤科

^d 同 呼吸器内科

^e 同 緩和支援療法科

(E-mail: co.naoco@gmail.com)

(Received 11 Oct 2018/Accepted 5 Feb 2019)

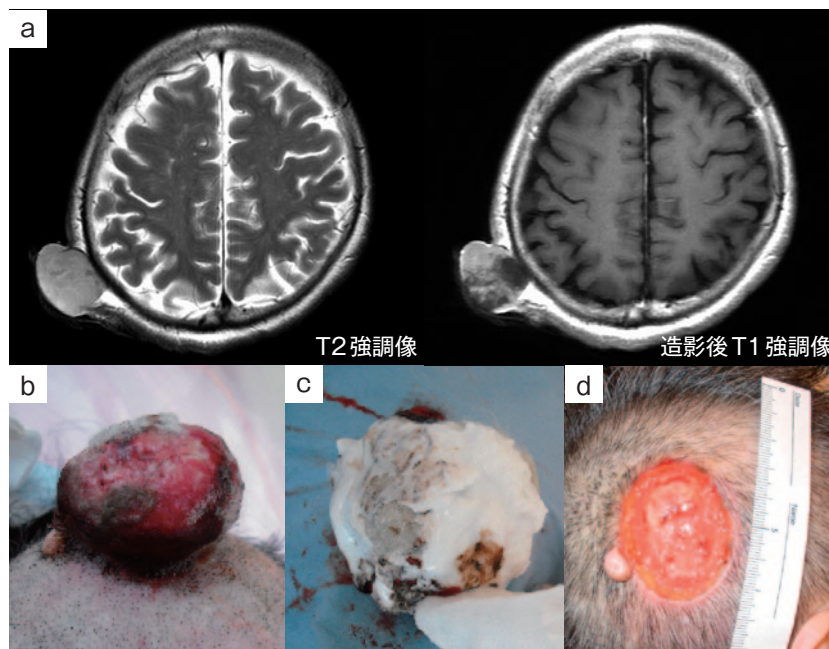


図1 症例1. (a) 頭部MRI. 右頭頂部に造影増強効果を伴う円形腫瘍を認める. (b) 初回MP塗布前. (c) 初回MP塗布時. (d) 初回MP塗布1ヶ月後. 腫瘍は82%の縮小を認めた.

を塗布し、さらに覆布で覆い、皮膚の保護をする。自壊創にはリドカインゼリー (lidocaine 2% jelly) を塗布する。その後MPを自壊創に塗布してガーゼで被覆する。疼痛が強くなければ24時間後に洗浄する。疼痛が生じた場合はその時点で洗浄する。硬化した組織は漸次切除していく。

【倫理的配慮】

MPの使用に際しては横浜南共済病院倫理委員会の承認を得ており、患者には書面および口頭で説明し、同意を得た。

成 績

【症例1】

69歳、女性。以前より自覚していた右側頭部皮膚腫瘍が増大してきたため20XX年9月に前医皮膚科受診、抗菌外用薬による治療を開始した。その後、腰背部痛が出現、全身検索で肺癌が疑われたため、同月末に当院呼吸器内科を紹介受診した。疼痛が強くと体動困難であったため緊急入院のうえ、頭部皮膚生検とCT検査を行い、肺腺癌cT3N1M1c (LYM/OSS/SKI/BRA) stage IVBと診断した。Performance status (PS) が3程度まで低下していたことから、病理組織検査結果が判明するまでの間、鎮痛薬と左肩甲骨・第6～8胸椎に対して放射線治療による疼痛コントロールを先行した。同時に皮膚腫瘍の悪臭に対して、メトロニダゾール軟膏 (metronidazole ointment) を塗布していた。10月に頭部腫瘍からの活動性出

血を認めた。血液検査では2週間でHb 12.8g/dLからHb 10.0g/dLへ低下し、貧血の進行を認めた。WBC 13,700/ μ Lと上昇を認めた。Plt 31.7×10^4 / μ L, PT INR 1.01, APTT 40.6秒とほぼ正常範囲であった。CRPは8.07mg/dLと上昇していた。肝機能や腎機能に特記すべき所見は認めなかった。MRI検査では右頭頂部に径38mm大の造影増強効果を伴う円形腫瘍を認めた (図1a)。

腫瘍表面の静脈性出血であったが、毎回の包帯交換時も止血に難渋するため、結紮止血を試みた。しかし、一時的な止血は得られたものの、その後も出血を繰り返し、止血に時間を要するようになった。Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子検査の結果が判明していなかったため、先行してモーズ変法を開始した (図1b, c)。鎮痛剤は腰背部痛に対してモルヒネ (morphine) 徐放製剤30mg/日、ロキソプロフェン (loxoprofen) 180mg/日、アセトアミノフェン (acetaminophen) 3,000mg/日を内服しており、MP塗布45分前に予防的にモルヒネ速放製剤5mgを内服した。MP塗布後、Numerical Rating Scale (NRS) 1点程度の軽度疼痛が出現したが、その後鎮痛薬を追加するほどの疼痛まで悪化することはなく、MPは24時間後に洗浄した。固定された腫瘍を漸次切除しながら4日間で計4回モーズ変法を施行、腫瘍は1ヶ月後、82%縮小した (図1d)。出血もみられなくなり、自宅退院した。退院後、*EGFR* 遺伝子変異陽性 (exon 19 E746-A750欠失) と判明したため、放射線治療終了後、急性期合併症がないことを確認したのち分子標的治療を開始の

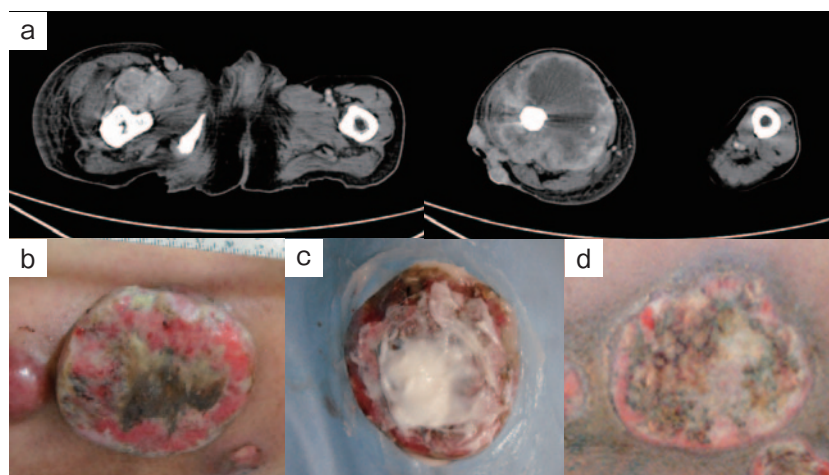


図2 症例2. (a) 下肢造影CT. 右大腿骨周囲と皮膚に腫瘍を認める. (b) 初回MP塗布前. (c) 初回MP塗布時. (d) 初回MP塗布2ヶ月後. MP塗布部位の出血はみられなくなった.

予定としていたが、脳転移進行に伴う視覚異常と骨転移進行に伴う疼痛が悪化し、開始前に緊急再入院した。疼痛コントロールを開始のうへ、12月初旬に全脳照射(30Gy/10回)、第一次治療ゲフィチニブ(gefitinib)を開始した。皮膚腫瘍はほぼ消失し、出血や浸出液も全く認めなくなり、皮膚腫瘍が原因で放射線治療や分子標的治療が中断することはなかった。

【症例2】

65歳、男性。20YY-3年1月のCT検査で右上葉に結節を認め、精査の結果、右上葉肺腺癌cT1bN0M0 stage IAと診断し、胸腔鏡下右上葉切除術を施行した。20YY-2年4月右大腿骨転移が出現、転倒し骨折したため5月に観血的整復術を施行した。その後、カルボプラチン(carboplatin)、ペメトレキセド(pemetrexed)、ベバシズマブ(bevacizumab)による3剤併用化学療法を合計4コース、ペメトレキセド、ベバシズマブによる維持療法を合計9コース行っていたが、有害事象のため、20YY-1年4月で化学療法は中止した。徐々に、骨転移、副腎転移が増大、20YY年になり右大腿部に転移と考えられる皮膚病変が出現し、8月には径4cmほどに大きくなり、たびたび出血を認めた。ヨウ素含有軟膏(cadexomer iodine ointment)を塗布していたが、反復する出血および食欲低下のため、10月緊急入院となった。腫瘍は径8cmほどに増大しており、歩行することが刺激となり、噴き出すような出血を繰り返していた。皮膚生検の結果はadenocarcinomaで既知の病変がすべて増大傾向にあったことから肺癌の転移と考えた。血液検査では2ヶ月間でHb 14.9g/dLからHb 9.1g/dLへ低下し、貧血の進行を認めた。WBC 29,700/ μ L, Plt 39.5×10^4 / μ Lと上昇し

ていた。CRPは9.75mg/dLと上昇していた。肝機能や腎機能に特記すべき所見は認めなかった。CT検査では右大腿骨周囲と皮膚に転移を認めた(図2a)。

入院後、わずかな体動でも噴き出すような出血が続くようになり、疼痛が悪化した。疼痛により安静が維持できないことから放射線治療は適応外と判断され、モーズ変法を開始した(図2b, c)。右下肢痛に対して、モルヒネ徐放製剤60mg/日、ロキソプロフェン180mg/日、プレガバリン(pregabalin)50mg/日内服しており、MP塗布30分前に予防的にモルヒネ速放製剤10mgを内服した。MP塗布部分の疼痛が増強することはなく、軟膏は24時間後に洗浄した。その後出血量は著明に減少したが、ガーゼ処置等、わずかな刺激で容易に出血するため、9~10日ごとにモーズ変法を継続した。漸次、固定された腫瘍を切除し、合計5回施行したところで、出血は認めなくなった。しかし、MPを塗布していない部位の皮膚腫瘍は増大し続け、滲むような出血は繰り返し、広範囲にシーツが血液で汚染されることもあった。症状コントロールにより安静が維持できるようになったため、11月右大腿部へ止血目的の放射線照射(合計28Gy/7回)を開始した。出血が原因で放射線照射が中断することはなく、照射終了時点で浸出液は認めたものの、出血は認めなくなった(図2d)。

考 察

今回、止血に難渋した肺癌の転移性皮膚腫瘍に対してモーズ変法を施行し、出血を制御したことで、全身状態が悪化する前に、放射線治療や分子標的治療へ移行することができた2例を経験した。

MPは全身に及ぶ疾患や高齢などが原因で外科的治療

が困難である腫瘍に対しても簡便に使用できる軟膏である。主成分の塩化亜鉛が潰瘍面の水分によってイオン化し、亜鉛イオンの蛋白凝固作用によって腫瘍細胞や腫瘍血管、および2次感染した細菌の細胞膜が硬化すると考えられている⁵⁾。その結果、体表部悪性腫瘍による局所の出血、浸出液、感染による臭気の予防が可能となる。

当院でも2010年4月～2017年12月までの間に本症例を含めた50～101歳(中央値65歳)の14例に対して、延べ56回MPを使用しており、出血、浸出液や臭気のコントロールにおいて一定の効果をj確認している。原発巣の内訳は乳癌5例、大腸癌3例、頭頸部癌3例、肺癌2例、卵巣癌1例であった。また我々が2013年に行った検討¹³⁾では、MPの外用時間が24時間の場合と10分～1時間程度の場合のいずれも出血に関しては頻度も量も減少し、止血にかかる時間も短縮することができている。今回は2例とも24時間の外用が可能であったが、状態が不安定な場合や疼痛等の合併症がみられた場合は短時間で外用終了しても、PS低下を予防するのに十分な止血効果は期待できると考える。集学的癌治療が予定されている症例、特に予後が限られている症例や安静が困難で手術や放射線治療の施行が困難な症例にとって、短期間で簡便に止血効果が期待できることは、モーズ変法のメリットである。また、出血や浸出液、悪臭をコントロールすることで、在宅療養・通院が可能となり、療養可能な施設・病院も増え、治療の選択肢が広がり、患者のQOL向上にも貢献できると考える。

頻度の高い合併症としてはMP塗布後の疼痛と健常皮膚の化学熱傷がある。対策として、初回はなるべく入院で行うこと、処置前に予防的に鎮痛剤を投与することが望ましい。患部にリドカインゼリーを塗布することも有効とされている⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。併せてMPとの接触から健常皮膚を保護することを行えば、過去の報告からも重大な合併症は少ない治療と考えられる。

課題としては保険診療上適用外なので院内調製が必要な製剤であるということと、わが国では主に根治不能な腫瘍を対象に緩和ケア領域で行われてきた治療であるため、長期予後の検討や放射線治療や薬物療法との併用についての検討が十分とはいえないことが挙げられる。亜鉛含有の軟膏であるため、同部位に対する放射線治療と同時に併用すると、線量が一定とならない等、治療の妨げになる可能性が考えられる。医学中央雑誌(1983～2018年)にて「モーズ軟膏/Mohs軟膏 and 放射線治療」をキーワードに検索したところ、12件の報告があったが、照射時期や範囲、線量が報告によって異なり、安全性や効果について十分に検証するのは困難であった。本症例では2例ともモーズ変法施行時期と放射線治療の時期は異なっており、放射線線量に対する軟膏の影響は生存中

には観察されなかったと考えている。しかし、いずれの症例も半年以上の観察はできておらず、さらなる症例の積み重ねが必要と考えている。また、MPを塗布した部位の血流変化については検証がされている⁹⁾が、化学療法や分子標的治療など癌治療薬の全身投与との併用については検証が不十分である。本症例(症例1)ではモーズ変法終了後、分子標的治療薬を投与したため、臨床上問題となるような相互作用は観察されなかったと判断している。なお、この症例1では分子標的薬開始約1ヶ月後に放射線照射部位に一致する間質影が出現、徐々に悪化傾向を認めたため、分子標的薬による間質性肺炎併発の可能性を考慮し、分子標的薬は中止している。

近年、進行肺癌に適応のある新規薬剤が次々と開発され、今後さらに癌治療が多様化していくことが予想される。安全に治療を併用し、継続するためにも、症例を積み重ね、検討していくことが必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 松原康美, 他編. がん患者の創傷管理. 東京: 照林社. 2007; 20-5.
- 2) 岸本和裕, 他. 頭皮転移巣の発見が先行した肺癌の皮膚転移—転移性皮膚癌, 本邦報告例の解析—. 皮膚臨床 2008; 50: 1763-7.
- 3) 古賀文二, 他. 内臓悪性腫瘍の皮膚転移132例の臨床病理学的検討. 日皮会誌 2010; 120: 2213-7.
- 4) Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941; 42: 279-95.
- 5) 重山昌人. 各種疾患に対する特殊院内製剤設計と臨床応用—手術不能例に対するchemosurgical treatmentへの参画—. 医薬ジャーナル 2005; 41: 2289-94.
- 6) 中西敏博, 他. Mohsペーストの塗り方を改良したMohsガーゼ法が有用であった転移性皮膚腫瘍の1例. Palliative Care Res 2011; 6: 324-9.
- 7) 南 和彦, 他. 緩和治療におけるMohs法の応用. 頭頸部外 2012; 22: 247-53.
- 8) 大井裕子, 他. 緩和ケア領域におけるMohsペーストの有用性—出血のコントロールの観点から—. Palliative Care Res 2009; 4: 346-50.
- 9) 出雲信夫, 他. 自壊乳がん巨大腫瘍におけるMohsペースト止血症例と薬理学的作用機序の解明. 医薬薬 2016; 42: 246-54.
- 10) 竹森康子, 他. モーズ軟膏を使用した有棘細胞がんの2例. 日病薬師会誌 2009; 45: 209-11.

- 11) 菊池絵里, 他. 新規製剤設計を行ったソルビトール添加Mohsペーストの使用経験. 日創傷オストミー失禁管理会誌 2018 ; 22 : 303-8.
- 12) 橋口宏司, 他. ソルビトールの添加で塗布性を改善した新処方Mohsペーストの臨床使用の1例. 日緩和医療誌 2017 ; 10 : 111-4.
- 13) 菊池絵里, 他. 悪性腫瘍の皮膚自壊創に対するMohs' pasteの使用経験. 共済医報 2013 ; 62 : 351-4.
- 14) 平野利典, 他. Mohs法が効果的であった会陰浸潤巣からの出血を伴う直腸癌の1例. 日臨外会誌 2015 ; 76 : 356-60.
- 15) 菊池絵里, 他. Mohsペーストでの治療中に複合性局所疼痛症候群を呈したと疑われた局所進行乳癌の1例. 日創傷オストミー失禁管理会誌 2016 ; 20 : 358-62.

Abstract

Two cases of successful local control of bleeding caused by a metastatic skin tumor from lung cancer using Mohs' paste

Naoko Kimura^a, Eri Kikuchi^b, Koji Hashiguchi^c,
Ayako Aoki^d, Akinori Kanai^d and Jun Fujisawa^e

^aDepartment of Palliative Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital

^bDepartment of Nursing, Yokohama Minami Kyosai Hospital

^cDepartment of Pharmacy, Yokohama Minami Kyosai Hospital

^dDepartment of Respiratory Medicine, Yokohama Minami Kyosai Hospital

^eDepartment of Palliative and Supportive Care, Yokohama Minami Kyosai Hospital

Mohs' paste (MP) is sometimes useful for improving the quality of life of patients experiencing bleeding, exudate, or infection-related bad odor caused by metastatic skin tumors. We report two cases involving bleeding due to a metastatic skin tumor from lung cancer that were controlled using MP. The patients were then treated with radiation therapy and chemotherapy. There is no similar case report related to lung cancer to date. In cases involving massive bleeding due to metastatic skin tumors, treatment with MP is considered to be a treatment option in the continuing multidisciplinary treatment of lung cancer.