



ユーイング肉腫

はじめに

ユーイング肉腫は、主として小児や若年者の骨(まれに軟部組織)に発生する細胞肉腫です。骨、軟骨、筋や神経などの非上皮組織に発生する悪性腫瘍を「肉腫」と呼びますので、肉腫とはがんと同じものと考えてよいと思います。ユーイング肉腫は、小児に発生する骨腫瘍では骨肉腫について2番目に多いものです。

最近の染色体分析や分子生物学の進歩によって、骨や骨以外のユーイング肉腫、Primitive neuroectodermal tumor(PNET、未分化外胚葉腫瘍)、アスキン腫瘍(胸壁に原発する PNET)には、共通の染色体異常があることが明らかになり、これらは一連の疾患としてユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)と呼ばれるようになっていきます。

1. 症状、発症部位

発症年齢は、10~20歳に全体の約半数が集中しており、

70%の患者は20歳未満で、30歳以上の患者はまれです。

症状は、病巣部位の間欠的な痛みや腫れが特徴です。間欠的な痛みの場合や、骨盤などに発症し、かなり大きくなると触れにくい場合は、診断が遅れることがあります。時に発熱を伴うこともあります。胸部に発症するとがん性胸水を伴う胸膜浸潤を合併する例もあります。発症部位によって、時には足を動かしにくくなり、排尿障害などで発症することもあります。骨および周囲軟部組織、リンパ節へ浸潤していきます。

発症部位は、全身の骨から発生しますが、四肢（大腿骨、上腕骨、腓骨、脛骨など）の発症が53%に対し、体幹（骨盤、肋骨、脊椎骨など）発症が47%です。

転移するのは全体の25%にあたり、主な転移部位は、肺（38%）、骨（31%）および骨髄（11%）です。

2. 検査、診断

末梢血液検査では、特徴的な異常はありませんが、血清LDHの軽度な上昇、血沈の値が高くなることなどを認めます。

単純エックス線所見では、骨膜反応としての弓状の反応性骨形成（オニオンピール）が特徴的です。コンピュータ断層撮影（CT）スキャン、磁気共鳴画像（MRI）スキャンなどの詳しい検査も必要です。骨シンチグラフィーという放射性同位元素を用いた検査では、病巣部位への取り込みを認めます。最近ではがん細胞の機能（活動性）を反映する検査のPET（Positron Emission Tomography）という新しい検査も行わ

れています。

確定診断のためには、病巣部位の組織片の切除（生検）が必要です。生検検体の病理学的診断は、免疫学的染色を行って診断をしますが、ときどき、これだけでは診断が困難なことがあります。このような場合は、分子生物学的検索を行い、*EWS-FLI1*、*EWS-ERG* のような融合蛋白遺伝子を証明できれば診断が確定されます。

3．病期、予後因子

ユーイング肉腫に関して、一般的に用いられている腫瘍の進展度（病期）分類は使われておらず、主に「限局性」と「転移性」に分類されます。

「限局性」とは、症状や画像診断により腫瘍が原発部位または、所属リンパ節を超えて広がっていない場合をいいます。

「転移性」とは、臨床のおよび画像診断により遠隔部に転移がある場合をいいます。そのうち多いのは肺、骨、骨髄で、リンパ節転移、中枢神経系（脳や脊髄）転移はあまり見られません。

予後に影響する因子は、腫瘍の進展度が転移例、発症部位が体幹に近い、腫瘍容積が200ml以上、年齢が17歳以上、初期化学療法への反応が不良、診断時から2年以内の再発例などが予後不良因子としてあげられています。

4．集学的治療

治療の最終的目標は疾患の治癒ですが、一方では、臓器の

機能を温存し後遺症を最小限に抑えることも、退院後の社会生活を考えると非常に重要です。

このことを実現するには、治療に関わる小児内科医、放射線科医、整形外科医などの緊密な連携が欠かせません。このように、小児内科医、放射線科医、整形外科医などが連携をとりながら行われる治療を「集学的治療」と呼んでいます。

(1) 全身化学療法

限局例

ユーイング肉腫は、診断時に遠隔転移が明らかでない限局例でも、微小転移があると考えられるべき全身性の疾患であるといわれています。

治療方針は、まず、抗がん剤による全身化学療法で微小転移のコントロールを行い、原発部位の腫瘍縮小を図り、その後、外科切除および放射線照射により、局所コントロールを図ることといわれています。この抗がん剤による全身化学療法、外科療法と放射線療法は、重要な治療の三本柱です。

現在、利用可能な薬剤の内、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して有効性が高いものは、ドキソルビシン(アドリアシン)、シクロフォスファミド(エンドキサン)、ビンクリスチン(オンコビン)、イフォスファミド(イホマイド)、エトポシド(ラステット、ペプシド)、アクチノマイシンD(コスメゲン)の6剤です。これらの薬剤の4~6剤を組み合わせた治療を行っています。

米国の研究グループでは、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、ビンクリスチン(VDC)とイフォスファミド、エト

ボシド（IE）を組み合わせ、交互に治療を行うことにより5年無病生存率が69%という成績を得ています。

一方、ヨーロッパの研究グループではピンクリスチン、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、アクチノマイシンD（VACA）やピンクリスチン、ドキソルビシン、イフォスファミド、アクチノマイシンD（VAIA）やピンクリスチン、アクチノマイシンD、イフォスファミド、ドキソルビシン（VAID）などの組み合わせで、5年無病生存率は50～60%という成績を得ています。

わが国では、これまで、数施設ごとによる治療研究はされてきましたが、明らかなエビデンスのある治療成績は報告されていません。小児科を中心とした末梢血幹細胞移植研究会での成績は、5年無病生存率は40%前後です。

2004年から日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）が発足し、参加施設を限定した臨床試験が行われています。

転移例

現時点では、転移性腫瘍に対する満足すべき結果を得るような標準的治療はありません。

肺単独の転移例は、骨や骨髄の転移よりもやや予後は良好といわれています。

治療では、限局性に用いたのと同様な治療や幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われていますが、5年無病生存率は20～30%前後です。現在、造血幹細胞移植を併用した転移例に対する大量化学療法の有効性に関しては証明されていません。

(2) 外科治療

頭頸部原発腫瘍や骨盤原発の巨大腫瘍などを除いては、化学療法で腫瘍巣を小さくした上で可能な限り腫瘍巣の外科的切除を行うのが原則です。外科治療は、局所コントロール率、生存率、機能温存に寄与することが報告されています。ただ、全身のコントロールの観点から考えますと、術後の全身化学療法が延期されるような外科手術は避けなければならないと思います。詳細は、整形外科の項目^{*}を参照して下さい。

(*骨肉腫のリーフレット:外科的治療の項目)

(3) 放射線治療

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) は、高度に放射線感受性がある腫瘍であることが知られており、放射線治療は化学療法の発達以前から、ESFT に対する標準治療の一環として用いられてきました。

放射線治療の線量は、50 ~ 60Gyが根治量であるという大筋のコンセンサスがあるものの、臨床試験ごとに幅があるのが現状です。照射する部位 (正常組織への影響)、手術での切除度合い、または、化学療法による奏効の度合いによって、照射線量を変更して用いています。肺転移例の肺への照射線量は、14歳以下ですと15Gy、14歳以上は18Gy照射している報告が多くみられます

照射時期について、外科切除手術の前後のどちらに放射線治療を施行した方がよいかに関しては、一致した見解はありません。

5．再発例

再発を来した症例、特に診断後2年以内の再発例の予後は不良で、確立された治療法はありません。これまで行われてきた治療を行い、再発部位に対して、放射線治療や外科治療が行われています。新規薬剤の有効性も報告されていますが、現時点では、残念ながらまだわが国ではその多くは保険適応が承認されていません。

6．二次がん

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する治療は、多剤併用化学療法に放射線治療を併用することにより予後の改善が図られてきました。一方、これらによる治療関連性の二次がんの報告も散見されるようになってきました。局所照射では、照射線量が60Gyを超えると発症率は有意に高くなることや、エトポシドなどのトポイソメラーゼ阻害剤の総投与量が一定量を超えると白血病の発症率が上昇することが報告されています。今後、二次がんの発症に対しても治療中、治療終了後に関して注意深い観察が必要と思います。

まとめ

ESFTの治療成績は、欧米での限局例では60～70%に改善してきていますが、いまだ転移例や再発例に関しては、治療成績は十分ではありません。今後、新規薬剤や新規治療法が開発されることが期待されます。

（陳 基明 日本大学附属板橋病院小児科）

財団法人がんと子供を守る会 発行：2007年7月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます(<http://www.ccaj-found.or.jp>)

カット：永井泰子

- 2