

症例報告

放射線単独療法が奏功した Merkel 細胞癌の 1 例

安藤 勤¹⁾, 山下 恭²⁾, 川上行 奎³⁾, 徳永 卓哉³⁾, 広瀬 憲志⁴⁾,
松本 陽子⁵⁾, 浅野 博美⁶⁾, 川原 葉子⁶⁾, 岡崎 和世⁶⁾, 寺嶋 吉保¹⁾,
坂下 直実⁷⁾, 住友 正幸⁸⁾

¹⁾徳島県立三好病院緩和ケア内科

²⁾徳島県立中央病院放射線科

³⁾徳島大学病院地域外科診療部

⁴⁾同 皮膚科

⁵⁾徳島県立三好病院薬剤科

⁶⁾同 看護局

⁷⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部再生修復医学領域病態病理学分野

⁸⁾徳島県立三好病院外科

(平成29年3月13日受付) (平成29年3月28日受理)

症例は91歳男性, 201X年8月5日, 右上眼瞼部の約1 cmの腫瘍を摘出しMerkel細胞癌と診断された。根治手術を勧めたが同意が得られなかった。右外眼角と右耳前部のリンパ節転移と断端再発部の癌性疼痛が生じたので10月3日から右上眼瞼部に2.5Gy/frでリニアック照射を開始し10月11日からは右外眼角リンパ節も含めて照射を行い35Gy/14frで終了した。11月22日から右耳前部リンパ節転移に照射を開始し32.5Gy/13frで終了した。照射中の癌性疼痛はオピオイドで緩和した。断端再発, リンパ節転移は平坦化しCTでcomplete responseであった。Merkel細胞癌の放射線単独療法は根治的手術が困難な症例や手術を希望しない症例では積極的に試みる治療と考えられた。放射線治療中のオピオイドの使用はquality of lifeを改善し治療効果を高める可能性があると考えられた。

はじめに

Merkel細胞癌は高齢者の頭頸部に好発する比較的ま

れな皮膚悪性腫瘍である。臨床的には局所再発やリンパ節転移を高率に生じ悪性度が高い。本症の治療は外科的切除が第一選択で術後に放射線療法を追加することが一般的である。しかし根治的手術が困難な症例や手術を希望されない症例では放射線療法が考慮される。右上眼瞼部の腫瘍を摘出しMerkel細胞癌と診断された症例を経験した。断端再発とリンパ節転移に放射線単独療法を行い, 放射線治療中は断端再発部の癌性疼痛緩和のためにオピオイドを使用して奏功した。Merkel細胞癌の放射線単独療法と照射中の疼痛緩和の有用性について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 91歳男性

主訴: 右眼瞼部腫瘍

既往歴: 72歳じん肺で現在内服治療中, 77歳前立腺癌で現在ホルモン治療中, 82歳食道癌で内視鏡的粘膜切除を行い現在再発を認めていない。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：201X年7月28日に他院で右上眼瞼部の腫瘍を指摘され精査目的で当院へ紹介された。約1cmの硬い腫瘍で皮膚の色調は正常であった。粉瘤を疑い8月5日に局所麻酔で腫瘍摘出術を行った。腫瘍の断面は白色、充実性で粉瘤は否定的であった。

来院時現症：身長151cm 体重52kg 右上眼瞼部の腫瘍以外に顔面の腫瘍やリンパ節腫脹は認めなかった。

血液検査：血液・生化学検査で異常所見は認めなかった

病理組織学検査：真皮中層から皮下脂肪組織，眼輪筋に浸潤する多数の腫瘍細胞が認められた。腫瘍細胞の核クロマチンは精細で小型の核小体を有し，多数の分裂像，壊死，アポトーシスも目立っていた。非常に増殖能

の強い神経内分泌腫瘍と診断した。腫瘍細胞は切除断端に露出しており，腫瘍が残存していると考えられた（図1）。

免疫染色検査：腫瘍細胞はCK20が核周囲にドット状に陽性所見を示した。NSE，ニューロフィラメント，シナプトフィジン，CD56が陽性でKi-67の陽性率は70%であった。免疫染色所見から Merkel 細胞癌と診断した（図2）。

治療および経過：9月5日に右上眼瞼部のメルケル細胞癌に対して根治的切除の説明をしたが，高齢で合併疾患があるため侵襲度の高い手術は希望されず経過観察となった。

9月28日右上眼瞼の腫瘍摘出部は暗紅色皮下結節に変化

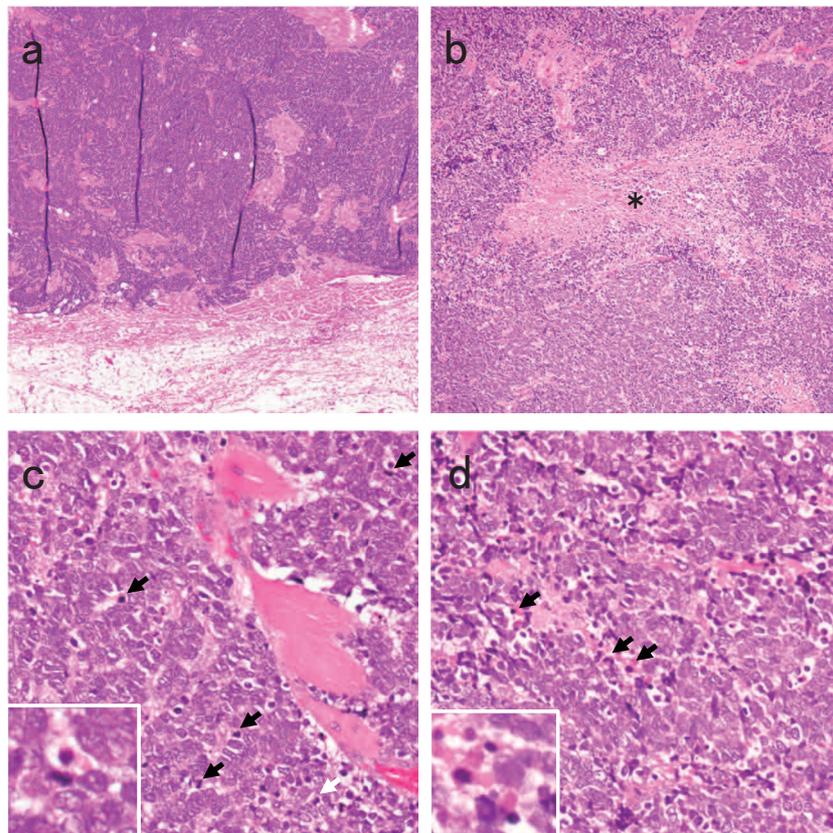


図1. 病理組織学検査

- a. H.E.×4 腫瘍細胞の核クロマチンは繊細で，小型の核小体を認めた
- b. H.E.×10 壊死像（*）
- c. H.E.×40 核分裂像（矢印，インセット内は拡大像）
- d. H.E.×40 アポトーシス像（矢印，インセット内は拡大像）

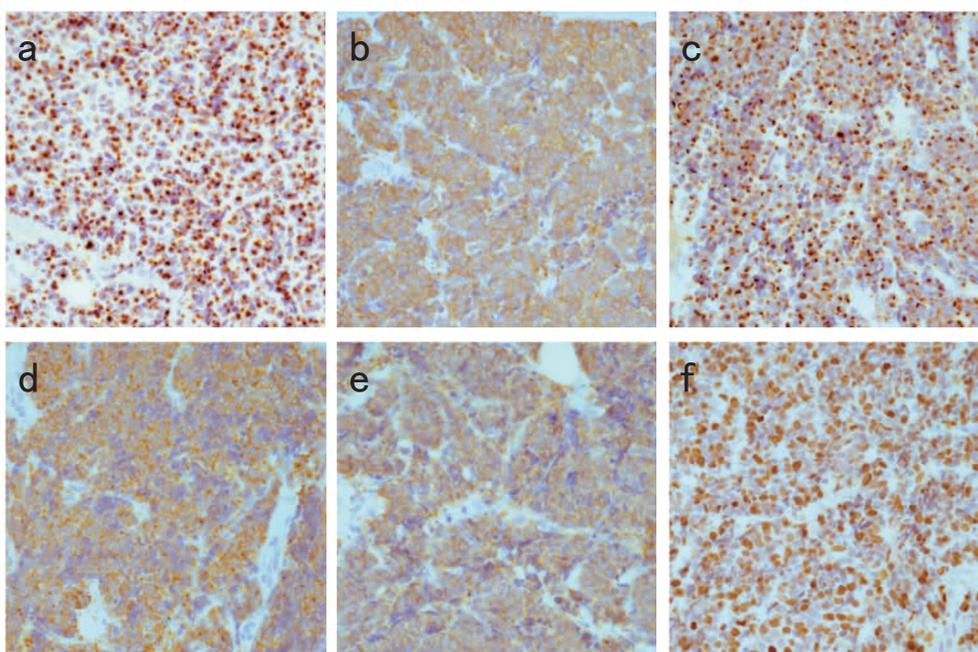


図2. 免疫染色検査

a. ×40 CK20 b. ×40 NSE c. ×40 ニューロフィラメント
d. ×40 シナプトフィジン e. ×40 CD56 f. ×40 Ki-67

した。右外眼角のリンパ節転移と右耳前部のリンパ節転移を認めた。Numerical Rating Scale (以下 NRS と略す) 2 の腫瘍摘出部の癌性疼痛がありアセトアミノフェン 400mg/day の内服を開始した。

急速な腫瘍の増大により視野が狭くなり、Merkel 細胞癌の断端再発による癌性疼痛が生じたため、緩和的放射線治療と疼痛緩和を行う方針で入院加療となった。

9月30日に入院した。入院時の CT 検査で断端再発は 30×12mm の結節となっていた。右外眼角に 48×12mm のリンパ節転移と右外眼角内側に 2×3mm の小リンパ節転移を認めた。右耳前部にも 25×22mm のリンパ節転移を認めた。腫瘍摘出部の癌性疼痛はアセトアミノフェンで緩和されており NRS 1 であった。CT 検査で頸部、胸腹部に遠隔転移がないことを確認し治療計画を立てた。

10月3日から右上眼瞼の腫瘍摘出部に 2.5Gy/fr でリニアック照射を開始した。10月7日に 10Gy/4fr で右上眼瞼の腫瘍摘出部はほぼ平坦化した。10月11日以降は右眼窩外側縁も含めて照射した。10月27日に右上眼瞼部と

右外眼角リンパ節転移は平坦化したので 35Gy/14fr で照射を終了した (図3)。9月30日の照射前の CT 検査と 12月25日の経過観察 CT 検査から断端再発腫瘍と右外眼角リンパ節転移は CR (complete response) となっていることが確認された (図4)。

疼痛緩和は緩和ケアチームが介入し 10月5日からオキシコドン速放錠 2.5mg 頓用を開始し照射中を通じて NRS 0 で経過し疼痛緩和は良好であった。10月27日からオキシコドン徐放錠 10mg/日に変更し疼痛緩和を継続した。

11月22日から右耳前部リンパ節転移に 2.5Gy/fr でリニアック照射を開始した。12月9日にリンパ節転移が平坦化したので 32.5Gy/13fr で照射を終了した (図5)。9月30日の CT 検査と 11月11日の CT 検査の間に右耳前リンパ節転移は 25×22mm から 27×25mm へ増大していた。照射終了後に行った 12月25日の経過観察 CT 検査では右耳前リンパ節転移は CR (complete response) となっていることが確認された (図6)。



図3. 右眼瞼部局所再発・右外眼角部リンパ節転移
 a. b. 201X年9月30日 放射線治療前：右上眼瞼の腫瘍摘出部は暗紅色皮下結節に変化した。右外眼角にリンパ節転移を認めた
 c. d. 同10月7日 10Gy/4fr 照射後：右上眼瞼の腫瘍摘出部はほぼ平坦化した
 e. f. 同10月27日 35Gy/14fr 照射終了時：右上眼瞼部と右外眼角リンパ節転移は平坦化した

照射中グレード2の口内炎を生じたので12月1日からオキシコドン注射液7.2mg/日の持続皮下注に変更し疼痛緩和を継続し照射中を通じてNRS 0で経過した。オキシコドン注射液を12月19日で終了したが右上眼瞼の腫瘍摘出部の癌性疼痛部はNRS 0で疼痛緩和良好であった。12月25日のCT検査で頸部、胸腹部に遠隔転移を認めなかった。

考 察

Merkel細胞癌は、皮膚の神経内分泌系細胞であるMerkel細胞から由来する皮膚悪性腫瘍である。高齢者の顔面に好発する比較的まれな腫瘍で。約9割の患者が2年以内に再発し3人に1人が死亡するきわめて予後不

良な腫瘍である¹⁾。Merkel細胞癌は放射線感受性が高いことが知られており、本症の1200例以上の集計から、手術・術後放射線療法併用群は手術単独群と比較して生存率が有意に高く、局所再発率が有意に低かったと報告されている^{2,3)}。これらの報告から現在では手術（2cm以上のマージンでの拡大切除⁴⁾と術後の放射線治療^{5,6)}がほぼ標準治療となっている。

しかしながら、高齢者の顔面が好発部位であることから、十分な切除が困難な症例や、合併疾患で麻酔・手術に耐えられない症例など根治手術の適応とならない症例も少なくない。自験例でもじん肺、前立腺癌などの合併症から侵襲度の高い手術は希望されず経過観察となっていた。

近年、Merkel細胞癌の治療として放射線単独療法の

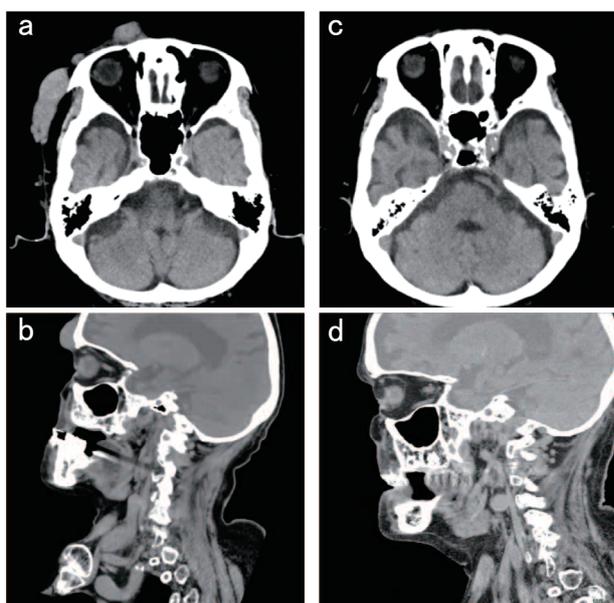


図4. 右眼瞼部局所再発・右外眼角部リンパ節転移のCT検査
 a. b. 201X年9月30日 照射前CT: 断端再発は30×12mmの皮下結節となっていた。右外眼角に48×12mmのリンパ節転移と右外眼角内側に2×3mmの小リンパ節転移を認めた
 c. d. 同12月25日 照射終了後CT: 断端再発の皮下結節。右外眼角のリンパ節転移と右外眼角内側の小リンパ節転移はCR (complete response) となった

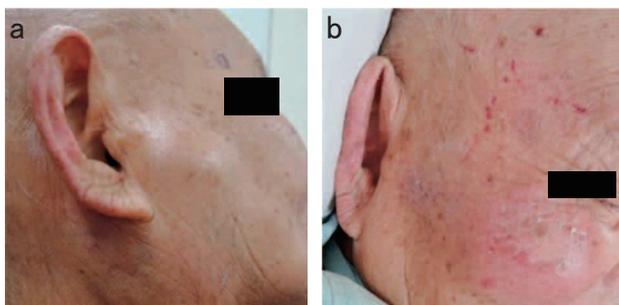


図5. a. 201X年11月18日放射線照射前 b. 同12月9日放射線照射後: 右耳前部リンパ節転移は平坦化した

有効性を述べた報告が散見される。PapeらはStage IB- II BのMerkel細胞癌に対し放射線単独療法を行った25例と手術・術後放射線療法を行った25例を比較し無病生存率と全生存率には有意差が無かったと報告している⁷⁾。齊藤らは本邦の放射線単独療法の21例を集計し21

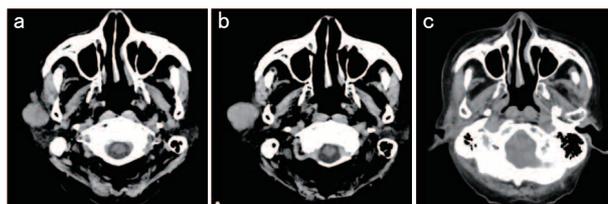


図6. 右耳前部リンパ節転移のCT検査
 a. 201X年9月3日CT; 25×22mm
 b. 同11月17日照射前CT: リンパ節転移は27×25mmへ増大していた
 c. 同12月25日CT: リンパ節転移はCR (complete response) となった

例中20例が完全緩解し局所再発は20例中1例であったと報告している⁸⁾。これらの報告から放射線単独療法は手術・術後放射線療法と比較しても遜色ない生存率、局所制御率が得られ、Merkel細胞癌は放射線単独療法で緩解治療できる可能性があると考えられた。

Harringtonらはメルケル細胞癌の根治的放射線治療を行った57例について検討し、50Gy以上照射した群は無再発生存率、疾患特異生存率が有意に良好であったと報告している⁹⁾。2013年のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelinesによると、Merkel細胞癌の原発巣への放射線療法は切除断陰性例に対し50～56Gy、組織学的切除断陽性例に対し56～60Gy、肉眼的断端陽性もしくは切除不能例に対し60～66Gyの照射が推奨されている¹⁰⁾。所属リンパ節への照射に関して放射線療法はリンパ節転移に対しても有効であったという報告が多い^{11,12)}。Merkel細胞癌は所属リンパ節に転移しやすく、リンパ節転移は予後不良因子であり¹³⁾、予防照射を推奨する意見もある¹²⁾。森らは多発リンパ節転移にシクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルビシンによるネオアジュバント療法を行い、リンパ節を縮小させて郭清を行った症例を報告している¹⁴⁾。集学的治療としての化学療法も考慮する必要があると考えられた。自験例は右上眼瞼の腫瘍摘出部は15Gyのリニアック照射でほぼ平坦化した。右上眼瞼の腫瘍摘出部と右外眼角リンパ節転移は総線量35Gyで右耳前部リンパ節転移

は総線量32.5GyでCR (complete response)となっていた。病理組織学検査から腫瘍細胞は多数の分裂像が見られ、免疫染色でKi-67陽性率が70%と高値を示していた。これらの結果から非常に増殖能の強い腫瘍であり、増殖能が強かったため放射線単独療養が奏効したと考えられた。過去の報告⁸⁾でも40~60Gyで奏効した症例が多く、ガイドラインで推奨している線量より少ない線量で奏効する可能性があると考えられた。

放射線療法中は、原発巣やリンパ節転移の癌性疼痛や、照射による皮膚炎、粘膜炎の疼痛が照射期間の延長をもたらす治療効果を低下させることがある。末田らは早期喉頭癌の放射線治療の症例を検討し、照射中止例はオピオイド導入前では20例中14例(要休止率70%)であったが、オピオイド導入後は20例中2例(要休止率10%)で、要中止率が有意に低下したと報告している¹⁵⁾。オピオイド投与による疼痛緩和は患者の quality of life (QOL)を改善し、治療効果を高める可能性があると考えられた。自験例でも緩和ケアチームの介入で、アセトアミノフェンから、オキシコドン速放散、オキシコドン徐放錠、オキシコドン注射液に変更し照射中止を行うことなく放射線療法を継続ですることができた。

結 語

Merkel細胞癌の放射線単独療法は手術・術後放射線療法と比較しても遜色ない局所制御率が得られ、根治的手術が困難な症例や手術を希望されない症例では積極的に試みる治療と考えられた。放射線治療中の疼痛緩和のためのオピオイド使用は、患者の quality of life (QOL)を改善し治療効果を高める可能性があると考えられた。

文 献

- 1) 成澤寛：Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancers メラノーマ・皮膚癌 ベールを脱いだメルケル細胞癌。癌と化学療法, 37 : 634-637, 2010
- 2) Lewis, K.G., Weinstock, M.A., Weaver, A.L., Otley, C. : Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch. Dermatol., 142 : 693-700, 2006
- 3) Mojica, P., Smith, D., Ellenhorn, J.D. : Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. J. Clin. Oncol., 25 : 1043-7, 2007
- 4) Yiengpruksawan, A., Coit, D.G., Thaler, H. T., Urmacher, C., *et al.* : Merkel cell carcinoma. Prognosis and management, Arch. Surg., 126 : 1514-9, 1991
- 5) Marks, M. E., Kim, R. Y., Salter, M. M. : Radioterapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. Cancer, 65 : 60-4, 1990
- 6) Wilder, R.B., Harari, P.M., Graham, A.R., Shimm, D.S., *et al.* : Merkel cell carcinoma. Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. Cancer, 68 : 1004-8, 1991
- 7) Pape, E., Rezvoy, N., Penel, N., Salleron, J., *et al.* : Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma : a comparative and retrospective study of 25 patients. J. Am. Acad. Dermatol., 65 : 983-90, 2011
- 8) 齊藤明允, 中村泰大, 小原佐恵子, 中村貴之 他 : 放射線療法が奏功した Merkel 細胞癌の 3 例. Skin Cancer, 27 : 373-378, 2013
- 9) Harrington, C., Kwan, W. : Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. Ann. Surg. Oncol., 21 : 3401-5
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline for merkel cell carcinoma : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 11) 井上多恵, 谷田宗男, 石崎康子, 岡田理 他 : 放射線治療が著効を示した Merkel 細胞癌. 臨床皮膚科, 53 : 857-859, 1999
- 12) 大塚篤司, 奥中麻起子, 神戸直智, 是枝哲 他 : メルケル細胞癌の 1 例. Skin Cancer, 20 : 84-88, 2005

- 13) 栢島利江子, 尾藤利憲, 春山護人, 棕本祥子 他 : 上腕に生じ, 懸垂状外観を呈した巨大メルケル細胞癌. *Skin Cancer*, 25 : 38-41, 2010
- 14) 森志朋, 櫻井英一, 前田文彦, 高橋和宏 他 : ネオアジュバント療法が奏効した多発リンパ節転移を伴った臀部 Merkel 細胞癌の 1 例. *臨床皮膚科*, 66 : 711-716, 2012
- 15) 末田尚之, 福崎勉, 大西克樹, 菅村真由美 他 : 早期喉頭癌放射線治療症例に対するオピオイド使用の検討. *耳鼻と臨床*, 58 : 72-76, 2012

A case of Merkel cell carcinoma in which radiation monotherapy was successful

Tsutomu Andou¹⁾, Kyo Yamashita²⁾, Yukikio Kawakami³⁾, Takuya Tokunaga³⁾, Kenji Hirose⁴⁾, Youko Matsumoto⁵⁾, Hiromi Asano⁶⁾, Youko Kawahara⁶⁾, Kazuyo Okazaki⁶⁾, Yoshiyasu Terashima¹⁾, Naomi Sakashita⁷⁾, and Masayuki Sumitomo⁸⁾

¹⁾*Department of Palliative care medicine, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Radiology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Minimum invasive and Telesurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Dermatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Division of Pharmacy, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

⁶⁾*Division of Nursing, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

⁷⁾*Department of Molecular Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁸⁾*Department of Surgery, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 91-year-old man was diagnosed with Merkel cell carcinoma after removal of a mass about 1 cm in diameter from the right upper eyelid on August 5, 201X. Curative surgery was recommended, but the patient declined. Lymph node metastases to the right lateral angle of the eye and in front of the right ear, and cancer pain in the stump recurrence manifested. Accordingly, irradiation of the right upper eyelid was started from October 3 at 2.5 Gy/fraction, and the right lateral corneal lymph nodes were included from October 11, ending at 35 Gy in 14 fractions. From November 22, irradiation of the lymph node metastasis in front of the right ear was started, ending at 32.5 Gy in 13 fractions. During irradiation, cancer pain was alleviated with opioids. Stump recurrence and lymph node metastases were decreased in size, and Computed Tomography indicated complete response. Radiation monotherapy of Merkel cell carcinoma appears to offer a treatment that should be proactively applied when curative surgery proves difficult or not desired by the patient. Use of opioids during radiotherapy may improve quality of life and enhance the therapeutic effect.

Key words : Merkel cell carcinoma, radiation therapy, local control, cancer pain, opioid