

集学的治療で長期にコントロールできた 前立腺平滑筋肉腫の1例

林 拓自¹, 中井 康友¹, 角田 洋一¹, 高山 仁志¹

中山 雅志¹, 野々村祝夫¹, 奥見 雅由², 中尾 篤³

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科(泌尿器科)学

²大阪府立急性期総合医療センター泌尿器科, ³市立宝塚病院泌尿器科

A CASE OF LEIOMYOSARCOMA OF PROSTATE: MULTIMODALITY THERAPY SUPPRESSED DISEASE PROGRESSION FOR LONG TERM

Takuji HAYASHI¹, Yasutomo NAKAI¹, Youichi KAKUTA¹, Hitoshi TAKAYAMA¹,
Masashi NAKAYAMA¹, Norio NONOMURA¹, Masayoshi OKUMI² and Atsushi NAKAO³

¹The Department of Urology, Osaka University

²The Department of Urology, Osaka General Medical Center

³The Department of Urology, Takarazuka Municipal Hospital

A 67-year-old man presented with macroscopic hematuria. Transrectal prostatic needle biopsy was performed because of elevated prostate specific antigen (PSA) (3.85 ng/ml) and palpation of hard nodules at the prostate. Pathological diagnosis was leiomyosarcoma. Computed tomography revealed several pulmonary metastases. Radical cysto-prostatectomy and construction of ileal conduit were performed. Adjuvant radiotherapy (50 Gy) was also performed. During follow-up, the size of the pulmonary metastases increased, and we decided to start systemic chemotherapy 7 months after surgery. The chemotherapy consisted of gemcitabine (900 mg/m² on day 1 and day 8), and docetaxel (100 mg/m² on day 8). After eight courses, there was 20% reduction in the size of some pulmonary metastases. He remained alive 21 months after diagnosis.

(Hinyokika Kiyo 56 : 527-530, 2010)

Key words : Prostate, Leiomyosarcoma, Chemotherapy

緒 言

前立腺の肉腫様病変には様々なものが報告されているが, 成人の前立腺に発生する肉腫様病変の中では平滑筋肉腫の頻度が最も高い¹⁾. 前立腺平滑筋肉腫は病理学的に診断に困難を伴うことが多く, また確立された治療法もないため, 予後不良である. 今回われわれは, 複数の肺転移巣を認めた前立腺平滑筋肉腫に対して集学的治療を施行した症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 67歳, 男性

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2008年4月に肉眼的血尿にて近医を受診した. 尿細胞診は陰性で, 排泄性腎盂造影でも上部尿路に異常を認めなかった. PSAは3.85 ng/mlと軽度上昇しており, 直腸診にて前立腺右葉全体に硬結を認めたため, 同年6月に前立腺生検を施行したところ平滑筋肉腫が強く疑われると診断された. 精査加療目的に

て同年7月に当科紹介となった.

検査所見: 血液検査でWBC 10,960/μl, CRP 0.42 mg/dlと軽度の炎症所見を認める以外は明らかな異常所見なし.

画像所見: MRIでは, 前立腺から膀胱背側にかけて長径約7 cmの内部不均一な腫瘍を認め, 正常前立腺との境界は一部不明瞭であった(Fig. 1). CTでは肺野に長径7 mm未満の腫瘍陰影を複数認めた.

経過: 生検標本を当院病理部でも精査したところ, 平滑筋肉腫, stromal sarcoma, STUMP (stromal tumor of uncertain malignant potential) が鑑別として挙げられるが, 確定診断は困難であった. 肺転移を有することから, 臨床的に悪性の前立腺の肉腫系腫瘍と診断した. 血尿をコントロールするため, ならびに早晚尿路閉塞の可能性があったため, まず局所治療として腫瘍摘除術を施行した.

術中所見: 骨盤内は腫瘍に占拠されており, 手術操作は困難であった. 膀胱温存を試みるも腫瘍と膀胱との剥離は不可能であり, 膀胱前立腺全摘, 回腸導管造設術を施行した. 腫瘍は肉眼的に一部に壊死を認め,

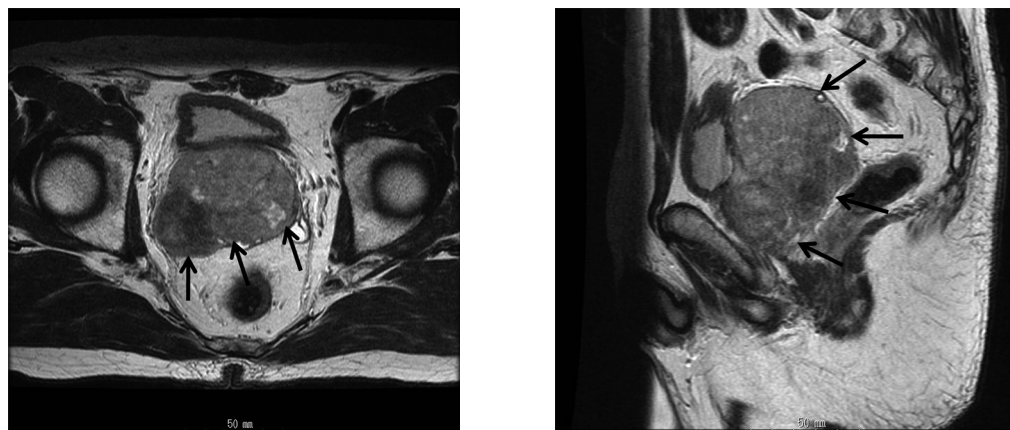


Fig. 1. T2-weighted MRI revealed a mass at dorsal portion of the prostate and bladder.

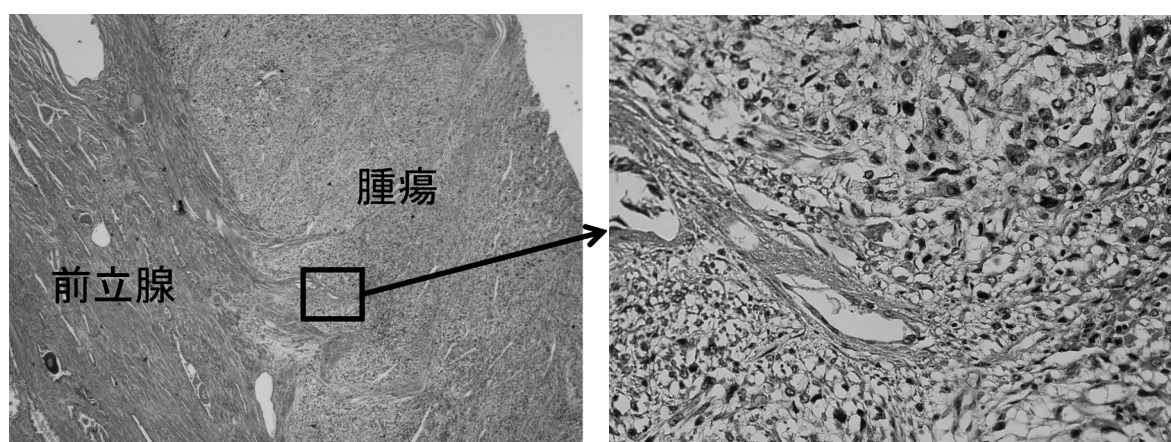


Fig. 2. Pathological findings of the resected specimens (HE staining). There was proliferation of spindle cells with mitoses and necrosis. Pathological diagnosis was leiomyosarcoma of prostate.

腫瘍部と非腫瘍部との境界は不明瞭であった。

病理組織所見：柵状に配列し増生する腫瘍を認め、腫瘍細胞は紡錘形であり、好酸性の胞体を有していた (Fig. 2)。核の大小不同や複数の核小体が目立ち、多形性に富んでいた。病理学的に平滑筋肉腫と診断した。免疫染色では α -SMA 陽性、CKAE 1/3 陰性、Desmin 陰性、ER 陰性、PgR 陰性であった。Ki-67 陽性率が約40%であり、悪性度は比較的高いと考えられた。前立腺被膜外や精嚢壁への浸潤を認めたが、膀胱・尿道への浸潤は明らかではなかった。切除断端は陰性であった。

術後経過：切除断端陰性であったが、大きな腫瘍であったため、局所再発予防のために術後41日目より全骨盤に 50 Gy の放射線照射を施行した。術後経過は良好で術後化学療法をすすめるも、本人の希望により一旦退院し外来で経過観察していた。術前からあった肺転移巣が増大傾向を認めたため、術後7カ月目の2009年2月から gemcitabine (day 1, 8に 900 mg/m²) と docetaxel (day 8に 100 mg/m²) を21日ごとに投与する化学療法を施行した。有害事象は grade 2 の白血球減少と貧血、grade 1 の倦怠感のみであり、その他の消化器症状などの有害事象を認めなかった。有害事

象が軽度であったため、途中からは外来通院で計8コース施行した。肺病変の縮小率は20%で (Fig. 3)、RECIST 評価では SD であった。8月に原因不明の両下肢の筋力低下を認め、ADL が低下した。神経内科の診察で多発性ニューロパチーと診断され、docetaxel の有害事象である可能性が高いと考えられた。そのため、本人の希望により化学療法は終了し緩和治療へ移行した。2010年3月現在 (術後21カ月)、担癌状態ではあるが在宅医療で生存中である。

考 察

前立腺に発生する肉腫様病変は複数報告されており、それぞれの病理学的特徴と臨床的特徴を示す (Table 1)²⁾。STUMP, stromal sarcoma と肉腫様癌は前立腺固有の間質から発生する間葉系の腫瘍で、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫などは前立腺特有のものではなく、他臓器にも発生するものと同様の肉腫である。STUMP 以外は悪性度が高く、予後不良である。本症例では腫瘍内に腺組織は混在しておらず、平滑筋肉腫と診断した。

前立腺平滑筋肉腫の頻度は全前立腺悪性腫瘍の0.1%程度である。前立腺に発生する肉腫として横紋筋肉

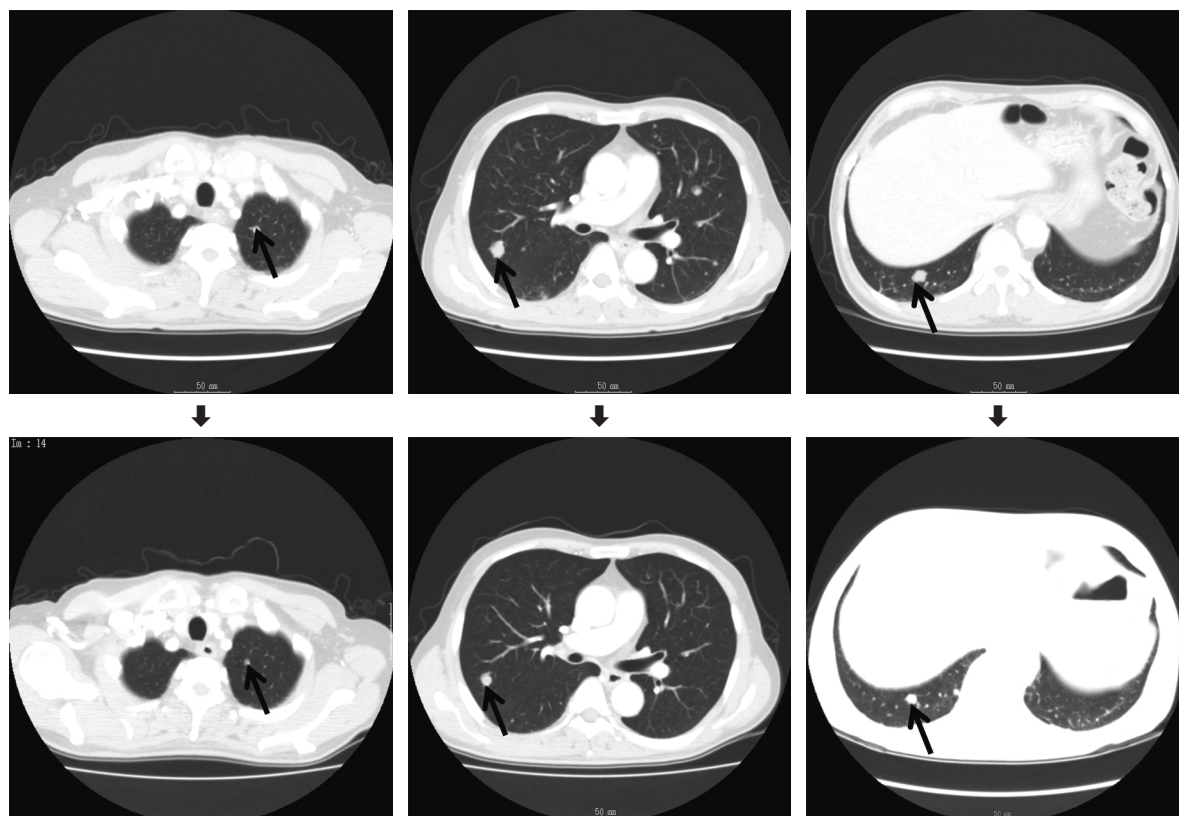


Fig. 3. Lung CT images before and after chemotherapy. There was 20% reduction in the sum of the major axes of the pulmonary lesions.

Table 1. Morphologic and clinical characteristics of sarcomatoid lesions of the prostate

	病理学的特徴	臨床的特徴
前立腺固有の間質から発生する間葉系腫瘍		
STUMP (stromal tumors of uncertain malignant potential)	非定型変性, 間質の細胞過形成, 粘液様間質	• 年齢の中央値が58歳 • 予後良好
Stromal sarcoma	明らかな悪性細胞 (花むしろ状, 上皮様, 線維肉腫状など) の充実性増殖	• 半数以上が50歳未満 • 浸潤・転移をきたしうる
肉腫様癌	高悪性度腺癌と肉腫様成分との混在	• 年齢の中央値が70歳 • 1年以内に20%が死亡 • 転移しやすい
他臓器にも発生しうる間葉系腫瘍		
平滑筋肉腫	核異型・核分裂・壊死を伴う交差した平滑筋束	• 年齢は40~70歳代 • 1年以内に65%が死亡 • 肺転移が多い
横紋筋肉腫	好酸性の細胞質を持った小円形細胞から構成される胎児成分	• ほとんどが小児例 • 成人例では2年以内にほとんどが死亡

腫の頻度は高いが, ほとんど小児にのみ認められるため, 成人の前立腺肉腫の中では平滑筋肉腫が最も頻度が高い¹⁾. 本邦では本症例を含め66例の前立腺平滑筋肉腫が報告されている³⁾. 発症年齢は平均43.0歳と腺癌より若年発症であり, PSAは正常範囲内であることが多い. 主訴は排尿困難・頻尿・排尿時痛・血尿などであり, 前立腺平滑筋肉腫に特徴的な症状はなかった. 予後に関しては, 診断・治療後1年以内に65%が死亡しており予後不良である. 海外の報告でも, 生存期間の中央値が17カ月との報告もあり⁴⁾, 非常に予後不良な疾患である.

治療法で確立されたものはないが, 腫瘍の外科的切

除を含めた集学的治療が推奨されており, 診断時の遠隔転移と外科的切除断端陽性が予後不良因子であるといわれている⁵⁾. 本症例では切除断端は陰性であったが, 診断時に複数の肺転移を認めており, 予後不良因子を持っていたと言える. 放射線療法の有効性についても一定の見解はないが, 放射線療法により長期間局所コントロールできていた症例も報告されており⁶⁾, 本症例でも局所再発予防のために術後放射線療法を追加した.

前立腺平滑筋肉腫に対する化学療法も確立されたものはない. 従来は平滑筋肉腫に対する化学療法としてCYVADIC (cyclophosphamide, vincristin, adriamycin,

dacarbazine) 療法がよく施行されていたが, その有効率は20%と低い⁷⁾. 整形外科領域での平滑筋肉腫に対する化学療法は現在 adriamycin と ifosfamide が中心となっているが, 最近 gemcitabine と docetaxel の奏功率が高く, 有害事象も少ないことが報告されている⁸⁾. このレジメンによる子宮などを対象とした第二相試験では, 奏功率は53%と良好であった⁹⁾. 子宮平滑筋肉腫再発と肺転移に対するセカンドラインの化学療法として gemcitabine と docetaxel が著効した症例も報告されている¹⁰⁾. 本症例では, gemcitabine と docetaxel の化学療法により肺転移は20%縮小し, 病勢をコントロールすることができたが, 長期間化学療法を継続することは困難であった. しかし, 診断後21カ月間の長期生存を認めており, 診断時の肺転移の存在という予後不良因子を持っていたことを考えると, 手術・放射線照射・化学療法の集学的治療が有効であったと考えられた.

本症例での化学療法の継続が困難であった一因として, docetaxel による神経障害が挙げられる. Docetaxel の蓄積量が 500~700 mg/m² 以上となると約 7~13%の患者に神経障害が生じるとされている¹¹⁾. 症状緩和には抗けいれん薬や抗うつ薬が使用されるが, その効果は限られているため, 有効な治療の研究が期待される.

結 語

診断時に肺転移を認めた前立腺平滑筋肉腫に対して手術・放射線・gemcitabine と docetaxel を使用した化学療法を施行し, 診断後21カ月後も生存している. 前立腺平滑筋肉腫に対する集学的治療の有効性が示唆された.

文 献

1) Jonathan IE: Pathology of prostatic neoplasia.

Campbell-Walsh Urology. Edited by Alan JW, Louis RK, Andrew CN, et al. 9th ed, 389(2), Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2007

- 2) Donna EH, Mehsati H, Elizabeth M, et al.: Spindle cell lesions of the adult prostate. *Mod Pathol* **20**: 148-158, 2007
- 3) 梶原 充, 沖 真実, 森山浩之, ほか: 急速に病勢が進行した前立腺平滑筋肉腫の1例. 厚生連尾道総合病院報 **17**: 33-35, 2007
- 4) Vandroos GP, Manolidis T, Karamouzis MV, et al.: Leiomyosarcoma of the prostate: case report and review of 54 previously published cases. *Sarcoma Epub* 458709, 2008
- 5) John DM and Gregory TM: Leiomyosarcoma of the prostate. *J Urol* **178**: 668, 2007
- 6) 坂野祐司, 米瀬淳二, 大久保雄平, ほか: 放射線療法により9年間の寛解をえた前立腺平滑筋肉腫の1例. 泌尿紀要 **41**: 629-632, 1995
- 7) Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, et al.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep* **64**: 93-98, 1980
- 8) 五嶋孝博, 大隈知威, 小倉浩一, ほか: 骨軟部肉腫における組織型からみた化学療法の適応. 癌と化療 **36**: 199-203, 2009
- 9) Martee LH, Robert M, Venkatraman E, et al.: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* **20**: 2824-2831, 2002
- 10) 石黒葉子, 村上 優, 塚田ひとみ, ほか: Gemcitabine と Docetaxel を併用した化学療法が著効した子宮平滑筋肉腫再発の1例. 日産婦関東連会報 **44**: 19-24, 2007
- 11) 河野 勤: 化学療法の末梢神経障害. 緩和医療学 **8**: 291-295, 2006

(Received on March 15, 2010)
(Accepted on May 18, 2010)