

小児膀胱横紋筋肉腫の1例

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

神波 照夫・石田 章・新井 豊

竹内 秀雄・高山 秀則・友吉 唯夫

RHABDOMYOSARCOMA OF THE BLADDER
IN CHILDREN: REPORT OF A CASETeruo KONAMI, Akira ISHIDA, Yutaka ARAI,
Hideo TAKEUCHI, Hidenori TAKAYAMA and Tadao TOMOYOSHI*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science**(Chairman: Prof. T. Tomoyoshi, M.D.)*

A case of rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in an 11-month-old boy is presented. The chief complaint was complete urinary retention and histological examination showed embryonal rhabdomyosarcoma of the bladder. Initially, he was treated with vincristine, actinomycin-D and radiation therapy. This therapy was not effective, and he was next treated with vincristine, bleomycin, and cis-DDP. This therapy was significantly effective, and the tumor became non-palpable on physical examination. After six courses he was discharged and maintenance chemotherapy was continued until the tumor relapsed 1 year later. Finally he died of dyspnea due to diffuse pulmonary metastases approximately 2 years after the first diagnosis. We herein discuss several points which affect the prognosis and the usefulness of chemotherapy, especially combination therapy with vincristine, bleomycin, and cis-DDP for recurrent cases.

Key word: Rhabdomyosarcoma

緒 言 症 例

小児の膀胱横紋筋肉腫は従来予後不良の疾患とされてきたが、近年では根治的手術療法、多剤併用化学療法、放射線療法の併用により、治療成績のいちじるしい向上がみられ、とくに low stage の本疾患は、もはや根治可能になったとまでいえる^{1,2,20)}。われわれは最近、vincristine (VCR), actinomycin-D (ACD) および放射線療法に抵抗性を示した group III の横紋筋肉腫に対し、VCR, bleomycin (BLM), cis-platinum (CDDP) を用い、著明な抗腫瘍効果を認めたが、今後の本疾患治療上、重要な治療経験と考えられるため、最近の治療法の動向について若干の文献的考察を加え、報告する。

患者：11ヵ月男子

初診：1980年9月9日

主訴：尿閉

既往歴：特記すべきことなし

理病歴：1980年9月初旬より、下痢および排尿障害をきたし、某医にて膀胱炎として治療を受けていたが、9月8日尿閉となり、当院を紹介された。導尿にて400 ml の残尿を認め、精査のため、9月10日入院となる。

現症：体格大。栄養良好。脈拍126/分、整。緊張良好。体温 37.8℃。血圧 130/70 mmHg。眼結膜に貧血と黄疸を認めず。胸部は打・聴診上異常なし。腹部

は平坦、柔軟。両側腎下極は触知するが、肝・脾は触知せず、陰茎、陰のう内容は異常なし。鼠径部リンパ節は触知せず。直腸指診で、直腸前方に比較的硬い、非可動性の、くるみ大の腫瘤を触知した。

入院時一般検査成績：赤血球 446 万。ヘマトクリット 33.5%。白血球 14,900。血清総蛋白 6.1 g/dl。GOT 19 IU。GPT 8 IU。LDH 572 IU。ALP 16 K-AU。BUN 9 mg/dl。クレアチニン 0.5 mg/dl。Na 135 mEq/l。K 4.2 mEq/l。AFP 4.6 mg/dl。ESR 1 時間値 8 mm。尿沈渣：赤血球 3-10/hpf。白血球 10-15/hpf。

入院時X線検査所見・胸腹部単純撮影は異常所見なし。尿道膀胱造影で膀胱底部に数個の円形の陰影欠損を認める (Fig 1)。



Fig. 1. Cystourethrography showed multiple round shadow defects on the bladder neck

病理組織学的検査・以上の所見より膀胱横紋筋肉腫の疑いにて、全麻下で膀胱鏡を試みたが、後部尿道での抵抗のため施行できず、会陰部より穿刺針による腫瘍生検のみをおこなった。組織所見は、H-E 染色では円形ないし楕円形の非上皮性細胞の集簇が認められ、特殊染色であきらかな横紋構造は認められなかったが、未分化な胎児型横紋筋肉腫がもっとも疑われた (Fig 2)。

臨床経過：検査期間中、左水腎症の悪化ならびに、尿道造影にて腫瘍の増大を認めたため (Fig 3)、緊急に左腎瘻造設術を施行し、術後より、VCR, ACD による化学療法と同時に膀胱部に放射線療法を開始した (Fig 4)。これにより一時は腫瘍の縮小を認めたが、約2ヵ月後から腫瘍は再び増大し、水腎症の悪化ならびにイレウス様症状が出現をみたため、12月22日、尿管皮フ瘻および人工肛門造設術を施行した。術直後より、VCR, BLM, CDDP による化学療法を施行したところ、2コース終了頃より腫瘍は著明に縮小し、4月下旬には直腸指診にて、ほとんど触知不能となった。Fig 5 に VB-CDDP 療法施行前後の尿道膀胱造影および CT の比較を示す。6コース終了後、cyclophosphamide (CPM) 内服および、月1回の CPM, adriamycin (ADM) 静注による維持療法を外来にておこなった。その後1年間はまったく再発の徴候はなかったが、1982年5月初旬より会陰部痛が出現し、直腸指診にて再び腫瘍の増大を認めた。5月12日再入院後、VB-CDDP 療法を開始したがまったく効果なく、Fig 4 のように多様な化学療法を試みたが、7月中旬より出現した肺転移巣が急速に増大し、骨盤腔内の腫瘍および肝転移巣の増大も著明となり、9月26日、

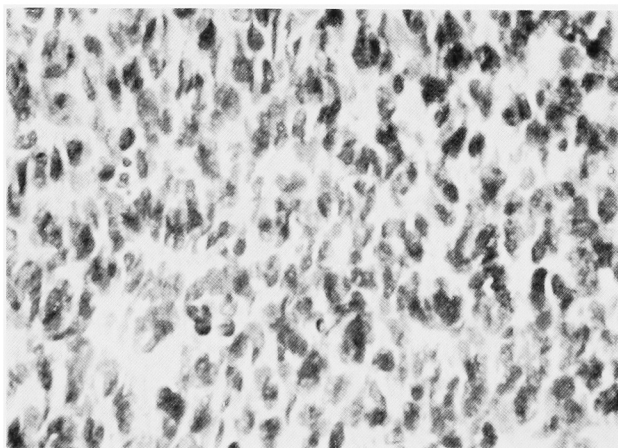


Fig. 2. HE ×400 shows small round cells with eosinophilic stains but without any striation

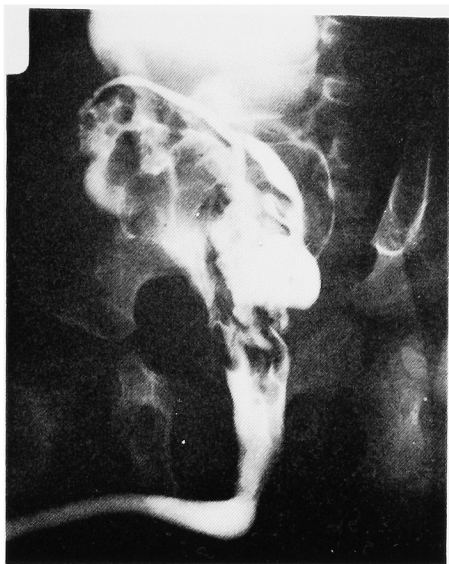


Fig. 3. After 2 weeks, cystourethrography showed multiple grape-like shadow defects from posterior urethra to the bladder neck and elevation of the bladder neck

呼吸不全により死亡した。剖検所見では、肺、肝および膀胱内にブドウ房状の腫瘍が多発性にみられ、小骨盤腔内は腫瘍によって一塊となり、後腹膜リンパ節は分岐部の上方まで連続性に腫瘍の浸潤を認めた。膀胱原発巣の病理組織標本にて、PTAH 染色で横紋構造を認め、胎児型横紋筋肉腫の診断が確定した (Fig 6)。

考 察

小児の横紋筋肉腫において以前から、年齢、組織型、原発巣、進展度、治療法などが予後を決するうえで重要な因子と考えられてきたが²⁾、とくに最近米国において多くの症例を集計し、そのおのおの項目について詳細に検討され、集学的治療がおこなわれ、きわめて良好な成績が報告されてきた³⁻⁵⁾。年齢は2歳以下は low stage が多いとされ⁵⁾、また組織型では従来の Horn らの分類⁶⁾に加え、以前より分類困難であったものを3型加え、Fig 8 のように計7型に分類しているが^{5,7)}、予後に関与する因子としては今のところあきらかではない⁸⁾。原発巣では泌尿生殖器は頭頸部につく好発部位であるが、近年の治療法によりもっとも予後良好な部位となってきた⁹⁾。しかしながら、臨床的に重要なのは、stage 診断であり、また適切な治療法の選択であろう。stage 分類については、従来、各施設においてさまざまな分類がおこなわれてき

たが、International Rhabdomyosarcoma Study (以下 IRS) を中心に、Fig 7 のような分類に統一されようとしている。Fig 9 に IRS-I の各 stage に対する治療法を示すが、group I, II の手術可能な病変に対しては、まず、原発巣の摘除をおこない、そのあと放射線療法を 5,500-6,000 rads, 3 歳以下の場合には 4,000 rads 照射し、同時に、VCR, ACD, CPM の3者併用化学療法がおこなわれ、また、group III 以上の病変に対しては初期化学療法をおこない、その後適当な時期に手術および放射線療法がおこなわれる。この方法によって IRS-I では、group I で83%, group II で72%, group III で65%, group IV で28% と良好な disease free 2-year survival が得られている⁹⁾。

このように、治療法の改善により、小児横紋筋肉腫の予後は画期的に改善されたが、治療によって起こるさまざまな障害を考えた場合、必要最小限の治療にとどめるべきであり、また事実、randomized study により、多くの新しい情報が得られている^{3,4,10-14)}。

第1には、放射線療法の必要性であるが、以前より Sutow¹⁰⁾ が指摘しているごとく、group I では prophylactic な放射線療法は予後に影響しないが、group II 以上では放射線療法は必要で、原発巣、さらには肺転移巣にも施行されている。線量については、Edland¹⁵⁾ によれば、5,500-6,000 rads で約90%以上の local tumor control が得られるとされているが、化学療法との併用で減量されている報告もあり、今後の検討が必要である。

第2に、治療期間であるが、多くの症例で2年以内の再発が多いことから、化学療法の期間を2年間としているものが多い¹⁷⁾。しかし Green ら⁹⁾ は、I, II a は1年間、II b 以上は18カ月間を最低必要の治療期間とし、IRS-I の結果からも、group II で、化学療法の期間が、1年間と2年間とでその予後に有意差はなかったとしている。ただここで注意すべきことは、再発例の予後は、診断時の stage に関係なく一様に不良であり⁸⁾、とくに low stage の化学療法に際し、じゅうぶんな注意が必要であろう。

第3番目として、制癌剤の種類とその併用法である。以前より、単剤に比べ併用療法の有効性については多くの報告があり^{9,18-22)}、そのおもなものは Fig 10 に示すごとくである。IRS-I の結果からは、low stage において、VA 療法と VAC 療法の予後を比較し、とくに差はなかったとしている。しかしながら急速に進歩した現在の化学療法も、その有効率において、かならずしもじゅうぶんではない。Ghavimi

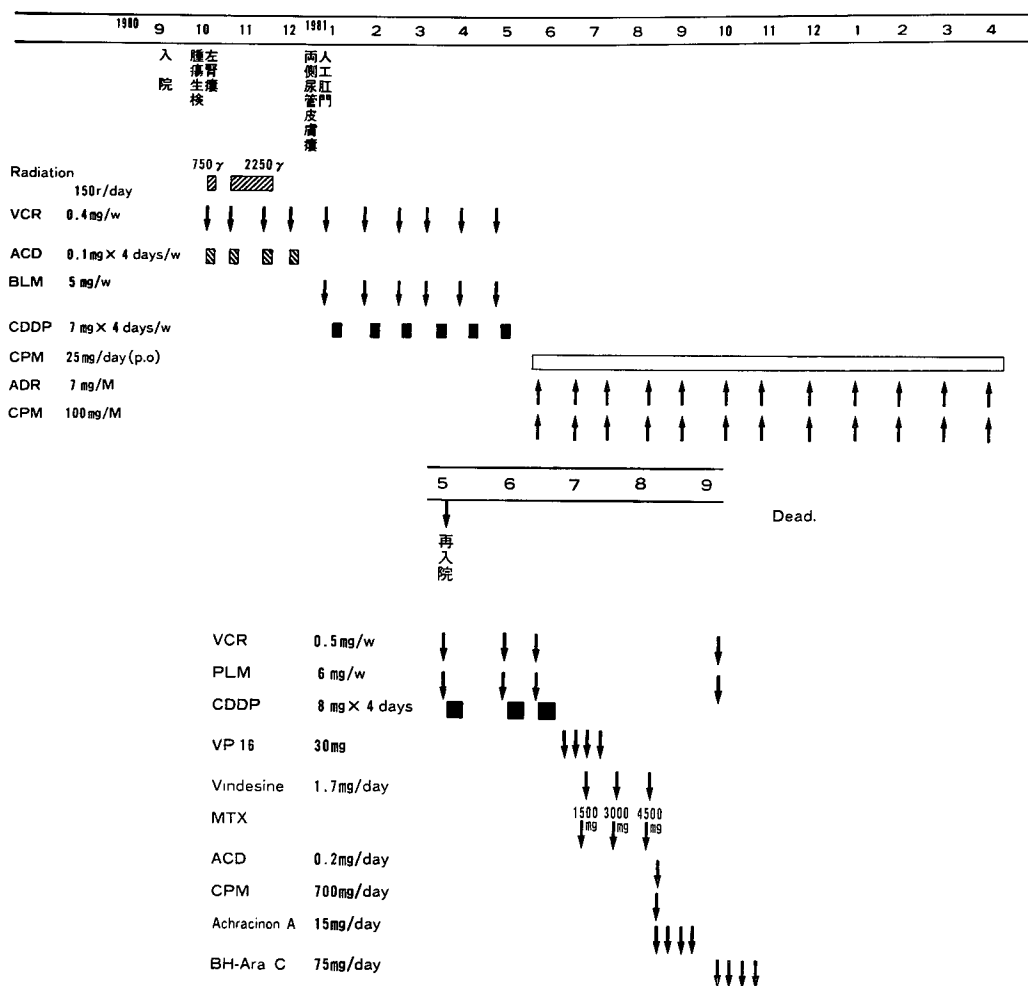


Fig. 4. 治療経過

ら^{19,21,22}), Exelby ら^{20,23}) は, VAC に adriamycin (ADM) を加えた T2 protocol により, 全 stage で76%と良好な disease free survival rate を報告しているが, これは low stage 症例には有効であったが, high stage の症例ではその治療効果が不満足であったため, T6 protocol のような多剤併用療法をおこない, high stage 症例で85.7%と生存率の改善をみている。このように治療効果をあげるための ADM など, 他の薬剤の併用についてはさまざまな意見がある。Pratt ら¹⁴⁾ および IRS-I の報告では, ADM によって反応は速やかになるが response rate には関係なく, かえって副作用を増強するのみとしている。しかし, 尿路性器, とくに膀胱横紋筋肉腫においてはその組織型の多くが胎児型であることから, 精巣腫瘍と同様に, T6 protocol のような多剤併用療法の有効性が示唆される²³⁾。また, 多和ら²⁴⁾は, VAC

療法抵抗性の膀胱横紋筋肉腫に対し, vinblastine (VBL), bleomycin (BLM), CDDP 併用療法による完全寛解を報告し, また, 楠美ら³³⁾も前立腺横紋筋肉腫に対する有効例を報告しているが, われわれの症例でも VCR, BLM, CDDP 療法により著明な抗腫瘍効果を認めており, 精巣腫瘍と同様に, 胎児型横紋筋肉腫に対しては, VB, CDDP 療法による劇的な治療効果の改善も考えられる。ただ, CDDP については, Children's cancer study group report²⁶⁾ および, Southwest oncology group^{27,28)} の結果からも単剤としては, ほとんどの症例が無効で, 有効症例も, その投与量は大量で反応期間も短く副作用も相当認められていることから, 併用療法への期待がかけられるかと考えられる。

第4番目として, 手術療法の必要性和その範囲である。とくに膀胱横紋筋肉腫において, pelvic ex-

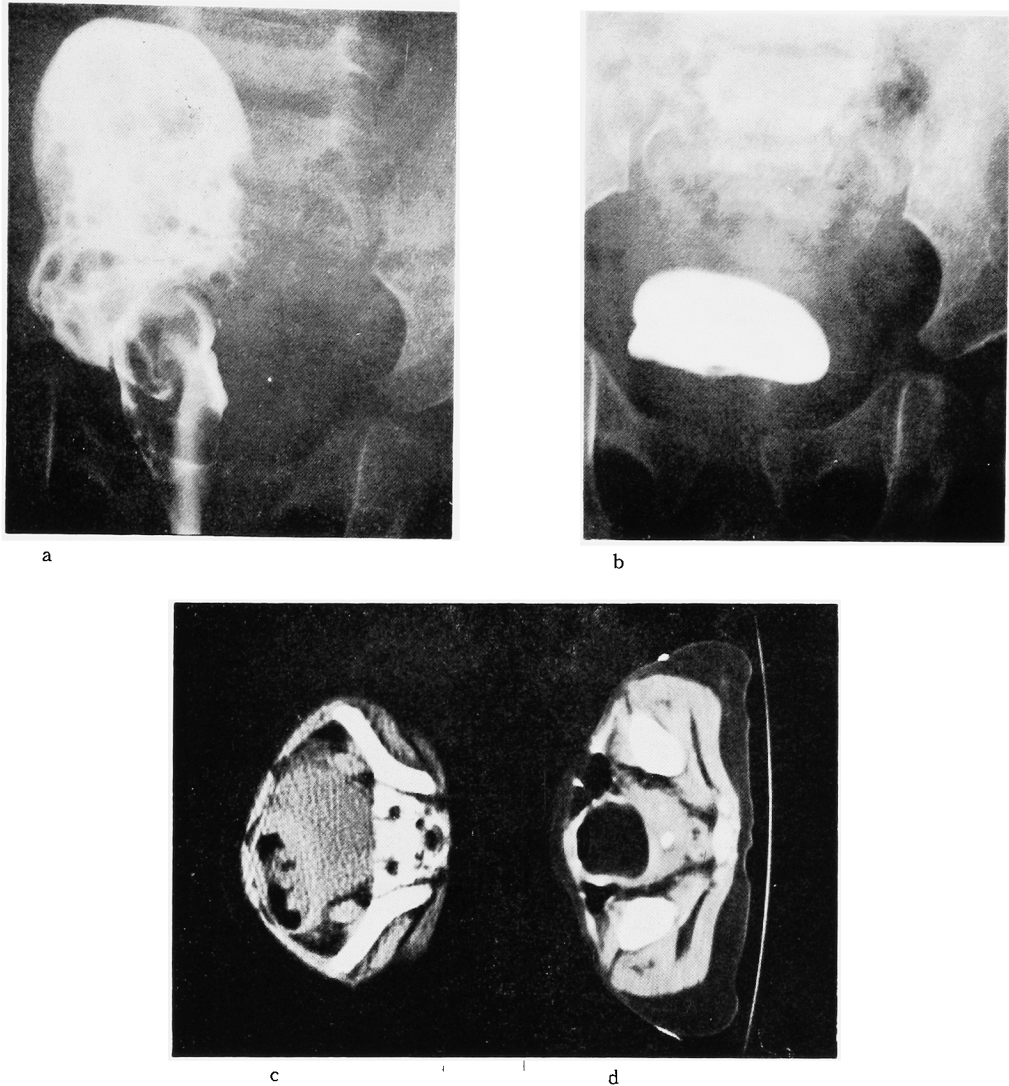
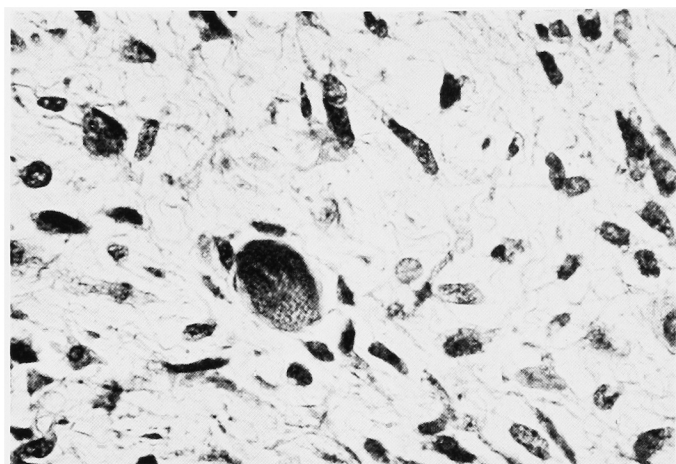


Fig. 5. a,b: Cystourethrography before and after V.B. Cis therapy. Shadow defects of posterior urethra decreased significantly and elevation of bladder neck, pressure sign toward the right side had disappeared.
c,d: C.T before and after V.B. Cis therapy. Retrovesical tumor decreased significantly

enteration, 放射線療法, 化学療法の併用により, 今や90%以上の2年生存率が得られるようになった²⁹⁾. また, clinical group I, II でも, 19%と比較的高率に所属リンパ節転移を有することから³⁾, いぜんとして, 手術とくに広範な郭清を含む根治的手術が, その治療法の中心をなすとする考え方が多い. しかし近年の化学療法の進歩により, 患者の quality of life を考え, 手術も最少限にとどめる試みもなされつつある^{13,30)}. group III 以上の inoperable な症例に対しては初期化学療法がおこなわれていたが, group I,

II の low stage 症例に対しても初期化学療法をおこなうもので, 後に放射線療法および, second look operation をおこなう (Fig 11). この初期化学療法により, 約75%は速やかに反応するが, 残りの反応の弱いものにおいても, 手術および放射線療法の遅れは予後に影響しないことが確認されており^{11,31)}, また IRS-II の途中経過でも, この初期化学療法により, 従来より優れた成績が報告されている³²⁾. このように, 近い将来, あらゆる stage に対して初期化学療法がおこなわれることが考えられ, 化学療法が治療の重要

Fig. 6. PTAH $\times 400$ shows striation in tumor cell

Group	Classification
I	Localized disease, completely resected; regional nodes not involved
A)	Confined to muscle or organ of origin
B)	Contiguous involvement, infiltration outside muscle or organ of origin, as through fascial planes
Note:	This includes both gross inspection and microscopic confirmation of complete resection.
II	A) Grossly resected tumor with microscopic residual disease.
	No evidence of gross residual tumor
	No clinical or microscopic evidence of regional node involvement
B)	Regional disease, completely resected; regional nodes involved and/or extension of tumor into an adjacent organ; all tumor completely resected and no microscopic residual disease
C)	Regional disease with involved nodes, grossly resected, but with evidence of microscopic residual disease
III	Incomplete resection or biopsy and gross residual disease
IV	Metastatic disease present at onset

Fig. 7. Clinical Grouping Classification

	Percent
Embryonal	57
Alveolar	18
Botryoid	7
Pleomorphic	2
Special undifferentiated, Type I	5
Special undifferentiated, Type II	5
Undifferentiated, Type ?	6

Fig 8. Tumor Histology-Intergroup Rhabdomyosarcoma study

な部分を占める趨勢にあたり、本症に対する VB-CDDP 療法の有効性について、今後の検討を期待したい。

結 語

従来の化学療法および放射線療法に抵抗性を示した

膀胱横紋筋肉種に対し、vincristine-bleomycin-cisplatinum 併用療法の有効であった1例を報告し若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Patton RB and Horn RC Jr: Rhabdomyosarcoma: Clinical and pathological features and comparison with human fetal and embryonal skeletal muscle. *Surgery* 52: 572~584, 1961
- 2) Sutow WW, Sullivan MP, Ried HL, Taylor HG and Griffith KM: Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 25: 1384~1390, 1970
- 3) Mauer HM: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: Update, November 1978. *National Cancer Institute Monograph* 56: 61~68, 1978
- 4) Glicksman AS, Mauer HM and Vietti TJ: Overview of conference on sarcomas of soft tissue and bone in childhood. *Medical and Pediatric Oncology* 7: 55~67, 1979
- 5) Mauer HM, Moon T, Donaldson M, Fernandez C, Gehan EA, Hammond D, Hays DM, Lawrence W Jr, Newton W, Ragab A, Raney B, Soule EH, Sutow WW and Tefft M: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. A preliminary Report. *Cancer* 40: 2015~2026, 1977
- 6) Horn BC and Enterline HT: Rhabdomyosarcoma-A clinicopathological study and

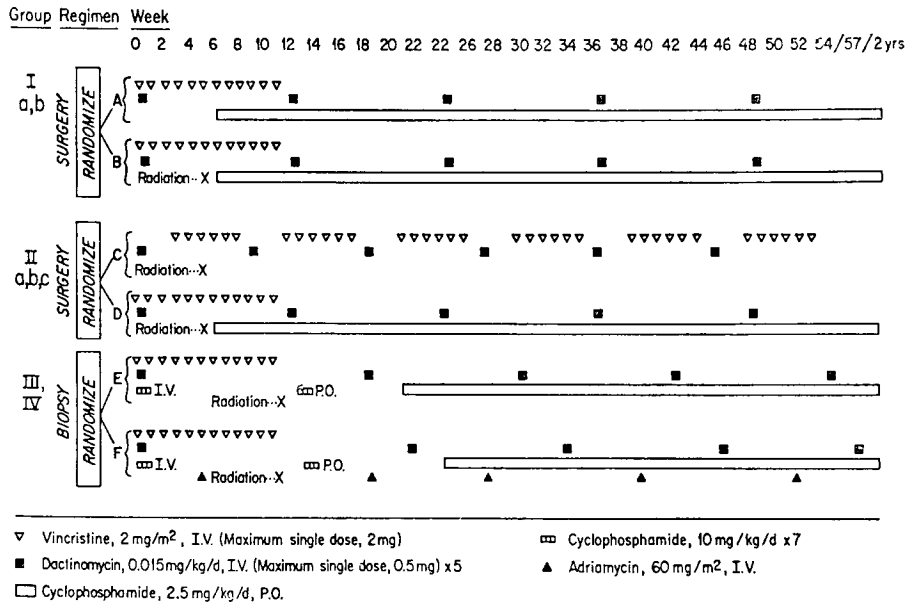


Fig. 9. Treatment schedules for the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

VA	Heyn et al
VAC, puls VAC	Ortega, IRS et al
VAC+ADM (T ₂ protocol)	Ghavimi et al
VAC+ADM+MTX+BLM+BCNU (T ₆ protocol)	Ghavimi et al
VBcisDDP	多和 et al

Fig. 10. Combination chemotherapy of childhood rhabdomyosarcoma

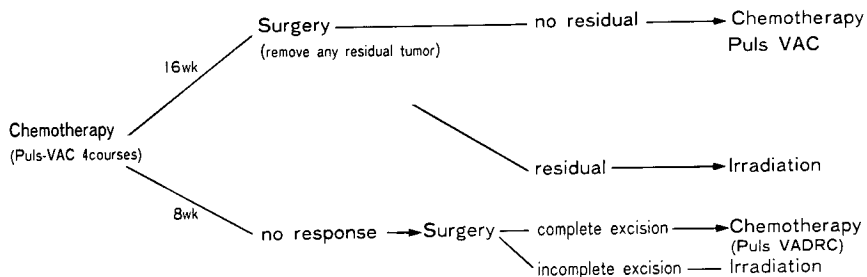


Fig. 11. Primary chemotherapy protocol for pelvic rhabdomyosarcoma

- classification of 39 cases. *Cancer* **11** : 181~199, 1958
- 7) Soule EH and Newton WA Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Identification of a histologic Subgroup. *Proc Am Assoc Cancer Res* **17** (MAR) : 1976
 - 8) Gehan EA, Glover FN, Maurer HM, Sutow WW, Hays DM, Lawrence W Jr, Newton WA Jr and Soule EH Prognostic factor in children with rhabdomyosarcoma. *National Cancer Institute Monograph No. 56*, 83~92, 1979
 - 9) Green DM and Jaffe N : Progress and controversy in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Treatment Reports* **5** : 7~27, 1978
 - 10) Sutow WW: Successful control of childhood solid tumors with intensive multimodal Treatment. *日癌治誌* **13** : 44~47, 1976
 - 11) Hays DM : Pelvic rhabdomyosarcoma in childhood. *Cancer* **45** : 1810~1815, 1980
 - 12) Wilbur JR, Sutow WW, Sullivan MP and Cottlied JA : Chemotherapy of sarcomas. *Cancer* **36** : 765~769, 1975
 - 13) Ortega JA : A therapeutic approach to childhood pelvic rhabdomyosarcoma without pelvic exenteration. *J Pediat* **94** : 205~209, 1979
 - 14) Pratt CB, Hustu OA, Johnson WW and Ransom JL: Treatment of childhood rhabdomyosarcoma at St. Jude Children's Research Hospital, 1962~78. *National Cancer Institute Monograph, No.56*, 94~101, 1979
 - 15) Tefft M and Jaffe N: Sarcoma of the bladder and prostate in children. *Cancer* **32** : 1161~1177, 1973
 - 16) Edland RW: Embryonal rhabdomyosarcoma. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* **93** : 671~685, 1965
 - 17) Rivard G, Ortega J, Hittlid R, Nitschke R and Karon M: Intensive chemotherapy as primary treatment for rhabdomyosarcoma of the pelvis. *Cancer* **36** : 1593~1597, 1975
 - 18) Heyn RM, Holland R, Newton WA, Tefft M, Breslow N and Hartmann JR: The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. *Cancer* **34** : 2128~2142, 1974
 - 19) Ghavimi F, Exelby PR, D, Antio GJ, Chan W, Lieberman PH, Tan C, Mike V and Murphy ML Multidisciplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children. *Cancer* **35** : 677~685, 1975
 - 20) Exelby PR, Ghavimi F and Jereb B. Genitourinary rhabdomyosarcoma in children. *J Pediat Surg* **13** : 746~752 1978
 - 21) Ghavimi F, Exelby PR, D'Angio GJ, Whitmore WF, Lieberman PH, Lewis JL, Mike V and Murphy ML Combination therapy of urogenital embryonal rhabdomyosarcoma in children. *Cancer* **32** : 1178~1184, 1973
 - 22) Ghavimi F, Exelby PR, Jerb B, Lieberman PH, Scott BF and Kosloff C: Multidisciplinary treatment of advanced stages of embryonal rhabdomyosarcoma in children. *National Cancer Institute Monograph, No.56*, 103~109, 1979
 - 23) Exelby PR: Testicular cancer in children. *Cancer* **45** : 1803~1809 1980
 - 24) 多和昭雄・薮田玲子・勇村啓子・土居 悟・池田輝生・岡田 正・桜井幹己: Vinblastine, Cisplatin, Bleomycin の3剤併用療法が著効を示した膀胱原発横紋筋肉腫の1例. *癌と化学療法* **9** : 2222~2227, 1982
 - 25) D'Aoust JC : Cis platin, bleomycin and vinblastine combination therapy of testicular tumors, an analysis. *Pediatr Oncol* **6** : 195~205, 1979
 - 26) Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, Krivit W and Hammond D : Phase II trial of Cisplatin in refractory childhood cancer: Children's cancer study group report. *Cancer Treat Rep* **65** : 815~822, 1981
 - 27) Nitchke R, Starling KA, Vats T and Bryan H : Cis-Diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in childhood malignancies: A Southwest Oncology Group Study. *Medical and Pediatric Oncology* **4** : 127~172, 1978
 - 28) Nitchke R, Fagundo R, Berry DH and Falletta JM : Weekly administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in childhood solid tumors.: A southwest Oncology Group

- Study. Cancer Treatment Reports **63**: 497~499, 1979
- 29) McDougal WS and Persky L: Rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate in children. J Urol **124**: 882~885, 1980. Letters to the editor. J Urol **126**: 707, 1980
- 30) Kumar APM, Warenn EL Jr, Flaming ID, Hustu HO and Pratt CB: Combined therapy to prevent complete pelvic exentration for rhabdomyosarcoma of the vagina or uterus. Cancer **37**: 118~122, 1976
- 31) Tefft M, Fernandez CH and Moon TE: Rhabdomyosarcoma: Response with chemotherapy prior to radiation in patients with gross residual disease. Cancer **39**: 665~670, 1977
- 32) Maurer HM: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II: Objectives and study design. J Pediatr Surg **25**: 371~372, 1980
- 33) 楠美康夫・菅原 茂・工藤達也・トラチャン・ヨゲンドラブラサド・鈴木唯司：前立腺横紋筋肉腫の1例。泌尿紀要 **27**: 1231~1233, 1981
(1983年8月31日受付)

フトラフルには、癌の計画治療が実施できるように各種剤形があり、術後長期投与により生存率の向上が得られます。

健保適用

完成6剤形・注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒、錠
抗悪性腫瘍剤

フトラフル®

Tutrafur (FT-207) 一般名：Tegafur

- **フトラフル**はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
- **フトラフル**には注射剤(注射液、注射用)、胃溶経口剤(カプセル、細粒)、腸溶経口剤(顆粒、錠、カプセル)、坐剤があり、病態に応じた計画治療が実施できます。
- **フトラフル**は殺腫瘍細胞作用様式が時間依存型であり、有効濃度を長時間腫瘍細胞に連続で接触させることにより、腫瘍のtotal cell killが得られます。
臨床使用法としては、少量分割連日投与が至適な方法です。



フトラフルスボ スボS
3つの吸収経路



大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田司町2-9