

小児前立腺横紋筋肉腫再発の1例

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

竹内 敏視・米田 尚生・小口 健一・石原 哲

岩田 英樹・兼松 稔・栗山 学・坂 義人

岐阜大学医学部第1病理学教室（主任：高橋正宜教授）

田 中 卓 二

NEW COMBINATION CHEMOTHERAPIES FOR REFRACTORY
RHABDOMYOSARCOMA OF THE PROSTATE:
A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATUREToshimi TAKEUCHI, Hisao KOMEDA, Kenichi OGUCHI,
Satoshi ISHIHARA, Hideki IWATA, Minoru KANEMATSU,
Manabu KURIYAMA and Yoshito BAN*From the Department of Urology, School of Medicine, Gifu University
(Director: Prof. T. Nishiura)*

Takuji TANAKA

*From the First Department of Pathology, School of Medicine, Gifu University
(Director: Prof. M. Takahashi)*

A rare case of prostatic rhabdomyosarcoma in a 3-year-old child is presented. He received a multimodal treatment of chemotherapy including vincristine, cyclophosphamide, actinomycin-D plus adriamycin, and linac irradiation followed by total prostatectomy with segmental resection of bladder. Despite no viable sarcoma cells in the surgical specimen, he showed relapse 4 months later. By the combination of cisplatin, vinblastine and peplomycin (PVP therapy), the bulky mass in the pelvis rapidly reduced by 95%. Furthermore, cisplatin, etoposide and peplomycin (PEP therapy), instead of PVP therapy, were administered to the refractory disease. Although the residual tumor was salvaged after 7 courses of PEP therapy, abdominal dissemination and liver metastasis occurred 2 months postoperatively. The combined modality of vincristine, peplomycin, ifosfamide, methotrexate, adriamycin, melphalan plus nimustine, and irradiation of microtron were effective for the abdominal dissemination, but he died of cerebral hemorrhage 31 months after the start of treatment.

We emphasize that more aggressive chemotherapy including cisplatin, etoposide and so on is required to manage the advanced, relapsed, or resistant cases compared to the usual modality of rhabdomyosarcoma.

Key words: Rhabdomyosarcoma, Prostate, CDDP, VP-16, Chemotherapy

序 文

横紋筋肉腫は小児期にみられる代表的な軟部組織由来の肉腫のひとつで、15～20%が尿路性器より発生する¹⁾。本邦では報告が比較的少なく、特に前立腺原発の小児例は13例と稀な疾患である^{2,3)}。われわれは初期治療として vincristine, cyclophosphamide, actinomycin-D, adriamycin の併用化学療法と放射

線療法を行ない、前立腺全摘出術を施行したにもかかわらず、骨盤内再発をおこし、cisplatin, peplomycin, vinblastine の併用療法が有効であった3歳男児を報告した³⁾が、その後の経過について報告する。

症 例

患者 2歳4ヵ月、男児
初診：1983年10月20日

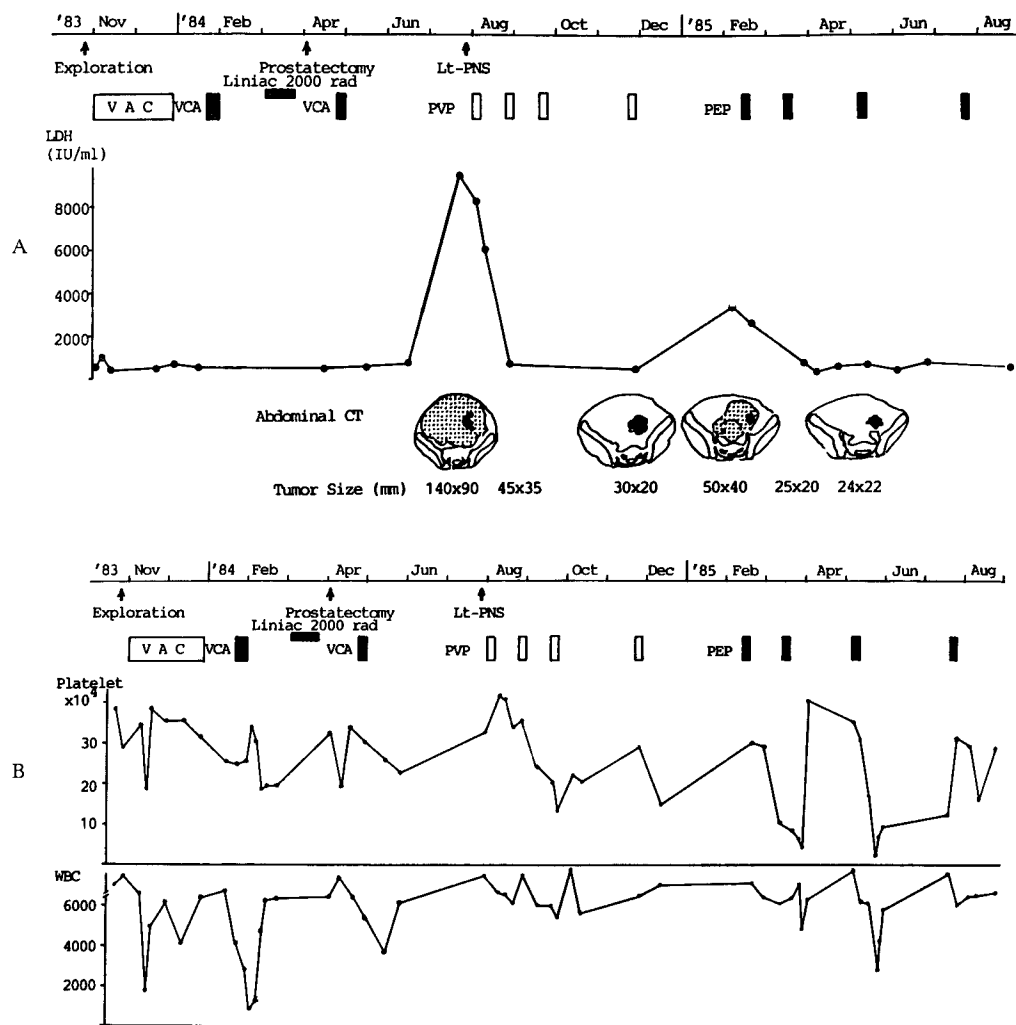


Fig. 1. Clinical course A; Treatment and response
B; Treatment and peripheral blood counts

主訴：排尿困難

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1983年8月頃より排尿困難が出現したため某院を受診し、精査により膀胱腫瘍と診断され、当科を紹介された。

入院時現症・検査所見：理学所見および血液生化学検査では異常を認めなかった。IVP、膀胱部超音波検査により膀胱底部の挙上および腫瘍像がみられ、CTでは前立腺右葉の腫大を認めた。

10月27日全麻下に直腸診および膀胱高位切開による腫瘍生検術を行ない、膀胱前壁にまで浸潤した前立腺横紋筋肉腫 (embryonal type > alveolar type) と診断した。

11月5日より vincristine 0.54 mg, actinomycin-

D 1.0 mg, cyclophosphamide 360 mg 総量の VAC 療法を1コース施行し、1984年1月20日より vincristine 0.9 mg, cyclophosphamide 1050 mg, adriamycin 15 mg 総量の VCA 療法を1コース行ない、Linac 2,000 rad 局所照射を施行した。尿道造影および直腸診により腫瘍の著明な縮小が認められた。4月19日恥骨後式前立腺全摘出術および膀胱前壁部分切除術を施行したところ、前立腺部剖面は黄色泥状の壊死物質のみで、病理学的にも腫瘍細胞はみられなかった。術後 VCA 療法を1コース行ない、6月21日退院した (Fig. 1-A, B)。

しかし、7月下旬骨盤腔を占拠する再発がみられ、左尿管は閉塞されたため、7月31日左経皮的腎瘻造設術を行ない、8月3日より cisplatin 20 mg 3日間、



Fig. 2. Computed tomogram before PEP therapy.

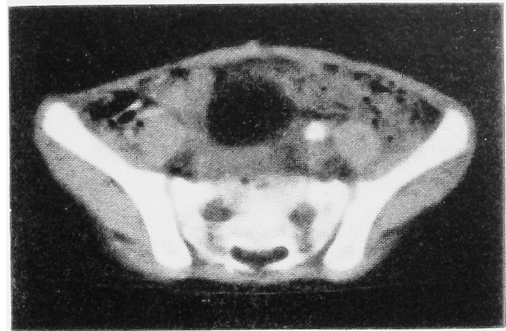


Fig. 3. Computed tomogram after 7 courses of PEP therapy

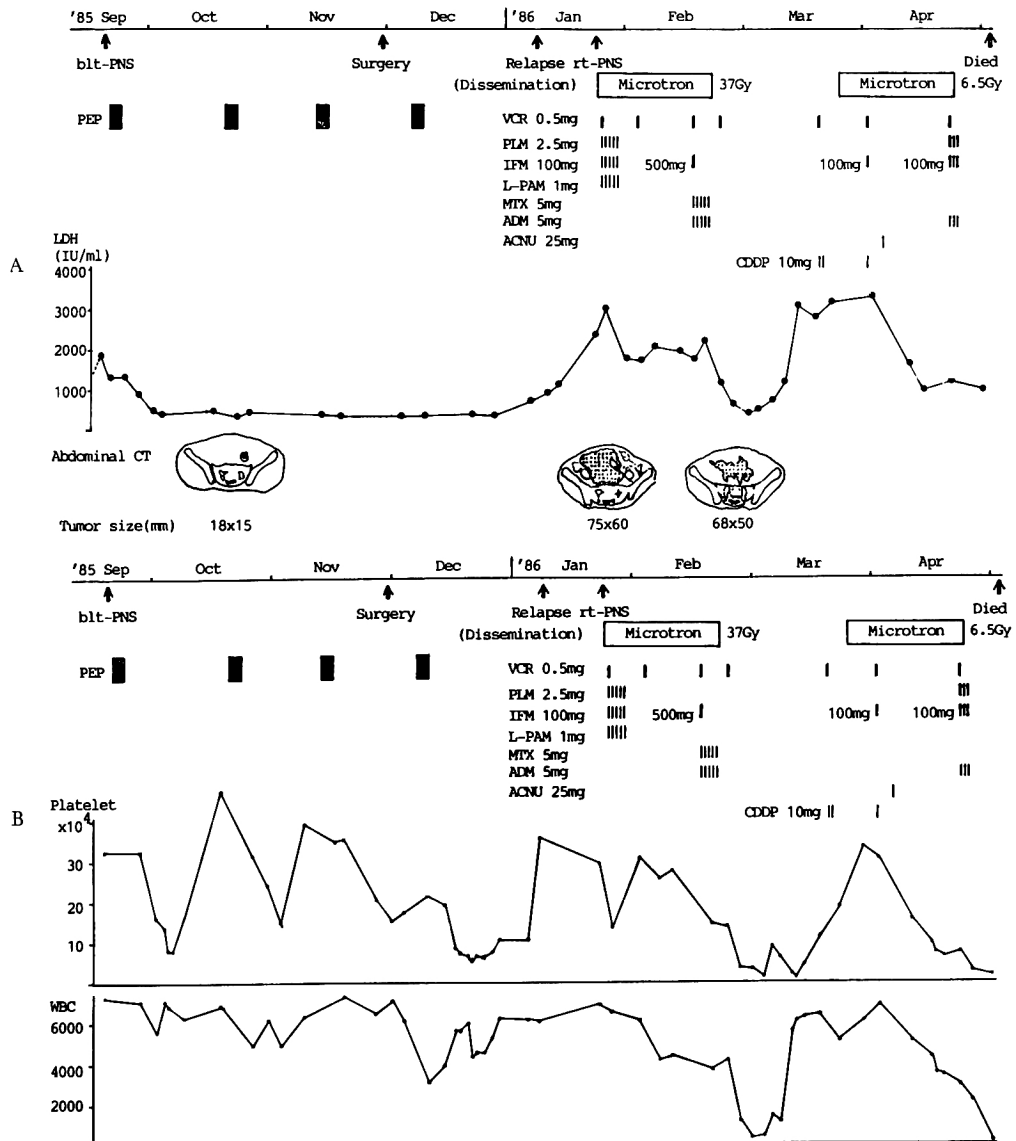


Fig. 4. Clinical course A; Treatment and response.
B; Treatment and peripheral blood counts

vinblastine 3.6 mg 1日, peplomycin 5 mg 1日の PVP 療法を行なった. 投与直後より腫瘍は著明に縮少し, 4 コース後には90%の縮少が確認された. そこで PVP 療法の投与間隔を延長し, 2 ヶ月に1度の維持療法を試みたが, 1985年2月再燃し (Fig. 2), 2月19日より cisplatin 20 mg 3日間, etoposide (VP-16, NK-171) 33 mg 3日間, peplomycin 5 mg 1日の併用 (PEP 療法) に変更し, 同年11月まで計7コースを行なった (Fig. 3, 4-A, B).

再発腫瘍は左下部尿管近傍の内腸骨動脈領域に存在し, その経過より残存腫瘍の完全摘出は困難と考えられたので, 術中 microtron 局所照射を予定に, 11月29日郭清術を施行した. 左下部尿管近傍には S 状腸および回腸の高度癒着がみられ, 回腸漿膜面2カ所に点状壊死巣が認められた. 腫瘍病変部につづく線維性組織は放射状に進展していたため, 大動脈分岐部, 右外腸骨動脈内側より骨盤内リンパ節とともに摘出した. 左尿管は腫瘍部近傍の左総腸骨動脈交叉部付近で切断した. 腫瘍床は直腸前壁の一部にあたり, 直腸障害を懸念し術中照射は断念した. Etoposide 100 mg を局所に散布し閉創した. 摘出標本は肉芽組織様で, 剖面では黄色泥状の壊死物質を有していたが, 組織学的には肉芽組織内に embryonal type dominant の横紋筋肉腫の残存が認められた (Fig. 5). 左尿管周囲には肉芽組織がみられるのみで腫瘍細胞は認められなかった. 術後 PEP 療法を1コース行ない, IVP および超音波検査では骨盤腔に異常を認めなかった.

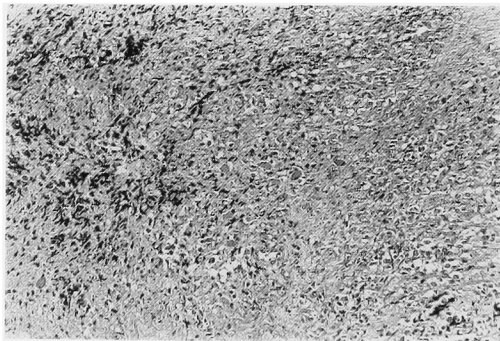


Fig. 5. Microscopic appearance. Embryonal rhabdomyosarcoma is observed in the granulative tissue. H.E. stain, $\times 40$.

しかし, 1986年1月13日, 膀胱の右側後方に腫瘍の再発がみられ (Fig. 6), 腫瘍の腹腔内播種により腹部は急激に膨隆した. また肝右葉への転移も認められた. そこで1月24日より T₆ プロトコル⁹⁾を参考に peplomycin 2.5 mg, ifosfamide 100 mg, melphalan

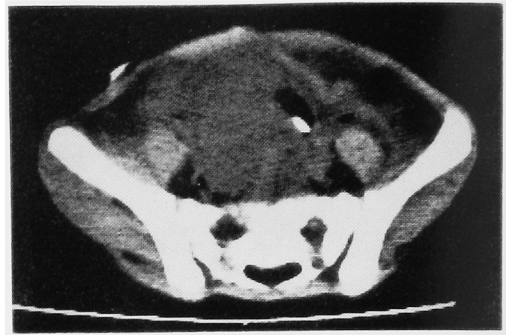


Fig. 6. Computed tomogram before modified T6 protocol.

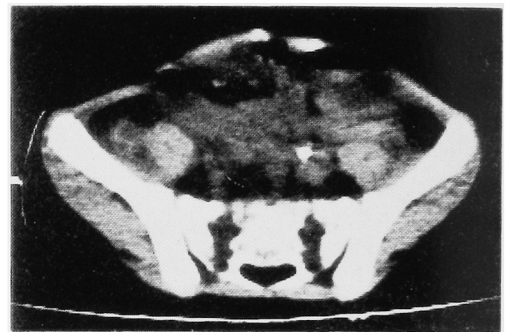


Fig. 7. Computed tomogram during modified T6 protocol.

1 mg および methotrexate 5 mg, adriamycin 5 mg の5日間連続投与, vincristine 3.5 mg の隔週投与および nimustine 25 mg 投与を開始し, 同時に microtron 照射を行なった. 自覚症状, 腹部所見は著明に改善し, 血清 LDH 値も一旦は正常域に復し, CT でも腹部腫瘍, 腹腔内播種および肝転移の縮少が認められた (Fig. 7). しかし, 治療休止期には腹部膨満は増悪し, 患児自身も不気嫌となるため, cisplatin 10 mg の間欠投与を行ない, 腹部膨満を軽減した. 本併用療法は骨髄抑制が強く出現したが, 自覚症状の改善を第一に考え, 4月22日より2コース目を敢行した. 投与開始とともに白血球, 血小板数は再び減少し, 5月1日脳内出血により左半身マヒ, 意識障害がおこり, 5月3日全経過2年7ヵ月で死亡した.

考 察

骨盤内に発生する横紋筋肉腫は周辺に浸潤し易いため, 腫瘍局所の外科的切除は困難で, 完全な摘出は不可能である. とくに前立腺原発の横紋筋肉腫はリンパ行性転移20%⁶⁾, 肺, 肝, 骨などへの全身転移40%⁶⁾と転移をおこし易い腫瘍のひとつである. 現在のような多剤併用化学療法の行なわれなかった当時は, 局所

のみの切除あるいは部分切除術が腫瘍播種や骨盤内再発をまねいていたため、根治的膀胱全摘出術や骨盤内全摘出術が推奨されていたが、前立腺原発例の治療は稀であった⁹⁾。その後、vincristine, actinomycin-D および cyclophosphamide (VAC 療法) による併用化学療法、放射線療法および外科的切除の集学的治療が行なわれるようになり、治療成績は飛躍的に向上した。現在では初期化学療法が一般に行なわれるようになり⁶⁻⁸⁾、group I の2年生存率は88%、group II においても75%といわれている⁹⁾。とくに膀胱原発の横紋筋肉腫は術前の治療効果が良好で、膀胱壁切除術により膀胱機能温存が可能となり、quality of life や治療による2次発癌にも関心が払われるようになり、投与薬剤数の減少や治療期間の短縮の検討がされつつある。放射線療法は group I では局所再発あるいは disease free interval にも関係せず、不要とされている¹⁰⁾。しかしながら、局所の control には化学療法単独では不十分で、腫瘍生検術、化学療法および放射線療法の併用は症例報告のような少数例では良好な成績であるが、多くは residual disease を有する partial response といわれている¹¹⁾。一方、Ghavimi ら⁴⁾は disease free には化学療法にひきつづく放射線療法あるいは salvage surgery が必要であると報告している。

一般に小児軟部組織由来の肉腫の再発・転移例の治療成績は不良である¹²⁾。尿路性器の横紋筋肉腫は他領域に比べ良好とはなっているが、early stage に用いる併用療法が有効とは限らず、進行例や再発例の治療成績は不良である。因みに group III, IV の2年 disease free rate はそれぞれ49%、22%と報告されている⁹⁾。そこで、より効果的な化学療法が必要となるが、VAC 療法に adriamycin を加えても成績の向上は得られない⁹⁾。Dacarbazine と adriamycin の併用は軟部組織由来肉腫に対し、非常に有効な併用療法であるが、Etcubanas ら¹³⁾はこの2剤の併用を行ない、横紋筋肉腫23例中14例(65%)に partial response を得たが、complete response 例はなく、初期治療には不相当と結論している。一方、Kraker ら¹⁴⁾は ifosfamide と vincristine の併用を通常の治療に抵抗する小児固型腫瘍20例に行ない、6例の横紋筋肉腫のうち、complete response 2例、partial response 4例の良好な結果を報告している。本邦では adriamycin, vincristine, ifosfamide の併用療法が有効であった膀胱原発例が報告されている¹⁵⁾。

Cisplatin は横紋筋肉腫には単剤投与では治療効果は期待できない¹⁶⁾が、Baum ら¹⁷⁾は13例中3例に効

果を認め、抗腫瘍効果発現には 3.0 mg/kg あるいは 90 mg/m² が必要と述べている。多和ら¹⁸⁾は cisplatin に vinblastine および bleomycin の併用を行ない、complete response となった VAC 療法抵抗性の膀胱原発例を報告している。このほかにもこの3剤の併用が有効であった報告がみられる^{19,20)}。本例も初回再発時、cisplatin, vinblastine, peplomycin の併用 (PVP 療法) を行ない、投与直後より自覚症状の軽減、腹部腫瘍の著明な縮小を認め、CT 検査において95%縮小率が確認された。本併用による白血球あるいは血小板減少は軽微で (Fig. 1-B), cisplatin による嘔吐や食欲不振は投与中のみ軽度一過性にみられたにすぎなかった。有効期間5カ月で再燃したが、これは本併用による維持療法が問題で、とくに投与間隔は重要な因子と考えられた。少なくとも2カ月未満の間隔で化学療法を行なう必要がある。cisplatin, etoposide (VP-16, NK-171) および peplomycin の併用 (PEP 療法) では87%縮小率の partial response が得られ、有効期間は9カ月であった。本併用の mean WBC nadir は 4900/mm³ であったのに対し、mean platelet nadir は $9.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、8コースのうち4コースにおいて $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満の血小板減少がみられた (Fig. 1-B, Fig. 2-B)。VP-16 の横紋筋肉腫に対する効果は不明であるが、肺および肝転移巣に一過性に効果のあった成人前立腺横紋筋肉腫例の報告がある²¹⁾。また、Shimabukuro ら²²⁾は cisplatin, cyclophosphamide および VP-16 の投与例に90%縮小が得られ、human tumor clonogenic assay (HTCA) により VP-16 が最も効力の強いことを証明している。

われわれは本例の郭清術々後の再度の再発に対し、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の T₆ プロトモコール⁴⁾を参考に、マイクロトロン照射とともに、vincristine, peplomycin, ifosfamide, melphalan, methotrexate, adriamycin および nimustine の多剤併用を行なった。actinomycin の代わりに用いた melphalan は動物実験では横紋筋肉腫に通常用いられる vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, actinomycin-D などの薬剤より有効であったといわれ、これら4剤の抵抗腫瘍においても効果的であったと報告されている^{23,24)}。この併用療法は臨床的に著明な効果がみられたが、CT 検査における2方向計測では25%の縮小しか得られず、本例のような末期症例には骨髄抑制は高度であった。本例の全経過を通じ、cisplatin 総投与量は 805 mg に及んだが、本剤による腎機能障害はみられなかった。また、peplo-

cin は 67.5 mg, adriamycin は 65 mg であったが、明らかな肺あるいは心毒性は認めなかった。

本症例での再発部位は左内腸骨リンパ節と考えられるが、初期治療の Linac 照射野が前立腺膀胱部に絞られたこと、およびリンパ節郭清術を省いたことに起因したと類推される。最近の傾向である臓器温存手術もさることながら、リンパ節郭清術を含めた surgical staging は非常に重要である。また、VAC 療法抵抗例、再発例あるいは進行例に対しては cisplatin, etoposide などを中心とする併用療法を行なうべきである。

結 語

2歳4カ月男児にみられた前立腺横紋筋肉腫例の全経過を報告した。初期治療ののちの再発・再燃に対し、cisplatin, etoposide などの多剤併用療法を行ない、比較的長期に良好な結果を得た。本腫瘍の VAC 療法抵抗例、再発例あるいは進行例にはこれらの新しい薬剤による化学療法が有効と考えられた。

Etoposide (VP-16, NK-171) を提供下さった日本化薬 K. K. に感謝する。

文 献

- 1) Fleischmann J, Perinetti EP and Catalona WJ: Embryonal rhabdomyosarcoma of the genitourinary organs. *J Urol* 126: 389~392, 1981
- 2) 長田恵弘・星野英章・木下英親・河村信夫・鈴木恵三: 小児前立腺横紋筋肉腫の1例。泌尿紀要 31: 319~326, 1985
- 3) 米田尚生・竹内敏視・長谷行洋・武田明久・兼松稔・栗山学・坂義人・西浦常雄: 小児前立腺横紋筋肉腫の1例。日小外会誌 21: 1158~1165, 1985
- 4) Ghavimi F, Herr H, Jereb B and Exelby PR: Treatment of genitourinary rhabdomyosarcoma in children. *J Urol* 132: 313~319, 1984
- 5) Lawrence W Jr, Hays DM and Moon TE: Lymphatic metastasis with childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 39: 556~559, 1977
- 6) Tefft M and Jeff N: Sarcoma of the bladder and prostate in children. Rationale for the role of radiation therapy based on a review of the literature and a report of fourteen additional patients. *Cancer* 32: 1161~1163, 1973
- 7) Rivard G, Ortega J, Hittle R, Nitschke R and Karon M: Intensive chemotherapy as primary treatment for rhabdomyosarcoma of the pelvis. *Cancer* 36: 1593~1597, 1975
- 8) Ortega JA: A therapeutic approach to childhood pelvic rhabdomyosarcoma without pelvic exenteration. *J Ped* 94: 205~209, 1979
- 9) Fallon B and Hawtrey CE: Pediatric Genitourinary Neoplasms. Clinical, Diagnostic and Therapeutic Features, Genitourinary Oncology, Culp DA and Loening SA, 1, 545~570, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985
- 10) Mauer HM: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II: Objectives and study design. *J Pediatr Surg* 15: 371~372, 1980
- 11) Hays DM, Raney RB Jr., Lawrence W Jr., Gehan EA, Soule EH, Tefft M and Mauer HM: Rhabdomyosarcoma of the female urogenital tract. *J Pediatr Surg* 16: 828~834, 1981
- 12) Raney RB, Crist WM, Mauer HM and Foulkes MA: Prognosis of children with soft tissue sarcoma who relapse after achieving a complete response. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I. *Cancer* 52: 44~50, 1983
- 13) Etcubanas E, Horowitz M and Vogel R: Combination of Dacarbazine and Doxorubicin in the Treatment of Childhood Rhabdomyosarcoma. *Cancer Treat Rep* 69: 999~1000, 1985
- 14) Kraker JD and Voute PA: Ifosfamide, mesna and vincristine in paediatric oncology. *Cancer Treat Rev* 10 (Supplement A): 165~166, 1983
- 15) 朝日俊彦・平野 学・吉本 純・大森弘之・松村陽右・岡本 司: 小児膀胱横紋筋肉腫症例に対する治療。西日泌尿 40: 675~680, 1983
- 16) Nitschke R, Fagundo R, Berry DH and Falletta JM: Weekly administration of cis-Dichlorodiammineplatinum(II) in childhood solid tumors: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 63: 497~499, 1979
- 17) 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
- 18) 多和昭雄・藪田玲子・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: 2222~2228, 1982
- 19) 神波照夫・石田 章・新井 豊・竹内秀雄・高山秀則・友吉唯夫: 小児膀胱横紋筋肉腫の1例。泌尿紀要 30: 387~395, 1984
- 20) 松宮清美・山口誓司・長船匡男・小出卓生・芦野伸彦・石井経康・下辻常介: 小児前立腺横紋筋肉腫に対する cis-diammine-dichloroplatinum, vinblastine, bleomycin 併用療法の経験。泌尿紀要 31: 1463~1470, 1985
- 21) 伊藤博・村瀬達良・高士宗久・傍島 保・三宅弘

- 治・三矢英輔：前立腺横紋筋肉腫の1例。泌尿紀要 **32**：119～123, 1986
- 22) Shimabukuro T, Hayashida H, Fujisawa S, Mitsui H, Shimizu K, Shinohara Y, Matsuyama H, Yamamoto N, Sakatoku J and Shinohara K: A new combination chemotherapy of adriamycin, cyclophosphamide, VP-16 and cisplatin in a patient with alveolar rhabdomyosarcoma of the prostate. 日癌治誌 **21**：332, 1986
- 23) Houghton JA, Cook RB, Lutz PA and Houghton PJ: Childhood rhabdomyosarcoma xenografts: Responses to DNA-interacting agents and agents used in current clinical therapy. Eur J Cancer Clin Oncol **20**: 955～960, 1984
- 24) Houghton JA, Cook RL, Lutz PJ and Houghton PJ: Melpha!an: A potential new agent in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. Cancer Treat Rep **69**: 91～96, 1985
- (1986年10月21日受付)