シスプラチン、カフェイン併用化学療法が奏効した 翼口蓋窩に発生した進展横紋筋肉腫の1例

佐藤 一道・外木 守雄・渡邊 裕
蔵本 千夏・田中 陽一*・山根 源之

A case of advanced rhabdomyosarcoma in the pterygopalatine fossa successfully treated by combined chemotherapy with cisplatin and caffeine

SATO Kazumichi · TONOGI Morio · WATANABE Yutaka
KURAMOTO Chika · TANAKA Yoichi* · YAMANE Gen-yuki

Abstract: We report a case of rhabdomyosarcoma (RMS) that was successfully treated by combined chemotherapy with cisplatin and caffeine. This case was characterized by resistance to treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) chemotherapy and irradiation of carbon ions by an heavy ion medical accelerator in Chiba (HIMAC).

We describe an 18-year-old man with a local recurrent RMS that developed after CHOP chemotherapy and HIMAC irradiation. The patient had undergone partial resection for a recurrent huge tumor near the pterygopalatine fossa. Tumor proliferation occurred after the first operation; therefore, partial resection was planned again. Cisplatin combined with caffeine was given as preoperative chemotherapy for the second partial resection because CHOP chemotherapy had been ineffective. The RMS responded remarkably to cisplatin combined with caffeine, both macroscopically and histologically. The treatment was adequately effective as preoperative chemotherapy.

Although the prognosis of RMS has improved since several treatments have become available, the management of some types of RMS remains challenging. Cisplatin combined with caffeine chemotherapy should be considered as one treatment option in such cases.

Key words: combined chemotherapy with cisplatin and caffeine (シスプラチン、カフェイン併用化学療法), rhabdomyosarcoma (横紋筋肉腫), pterygopalatine fossa (翼口蓋窩)

緒 言

軟部腫瘍に対する化学療法において、各種増感剤を用いてその抗腫瘍効果を高め、かつ副作用を軽減する試みは多く行われている。このうちシスプラチンとカフェインを併用する方法は、DNA 修復阻害作用を有するカフェインをシスプラチンの増強剤として用いる試みとして、整形外科領域で高い治療効果が報告されている¹⁾。今回われわれはシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、

ブレドニゾン併用化学療法（以下 CHOP 療法）と炭素イオン重粒子線治療に抵抗性を示した横紋筋肉腫に対し、選択的動注によるシスプラチンとカフェインの併用化学療法が奏効した1例を経験したので、その経過と考察を併せて報告する。

症 例

患 者：18 歳，男性。

初 診：平成 11 年 6 月 ■ 日。

主 訴：左側頬部腫脹。

既往歴：右手合指症。左側自然気胸にて、当院転院前の平成 11 年 6 月 ■ 日よりトロッカーカテーテルを留置されていた。

現病歴：平成 10 年 8 月頃より左側に耳閉感が発現し近医にて中耳炎と診断された。また歯痛も発現し近歯科にて智歯周囲炎と診断され 8 の抜歯処置を受けた。しかし症状は緩解せず 9 月に近病院を受診し生検の結果、左側翼突下顎隙から側咽頭部の横紋筋肉腫と診断された（写真 1A）。同診断のもと CHOP 療法を受けるも効果を認めず、12 月 ■ 日より翌 1 月 ■ 日まで放射線医学総合研究所重

東京歯科大学オーラルメディシン講座

（主任：山根源之教授）

東京歯科大学市川総合病院歯科・口腔外科

（部長：山根源之教授）

* 東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理

（部長：宮内 潤教授）

Department of Oral Medicine, Tokyo Dental College

(Chief: Prof. YAMANE Gen-yuki)

Division of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial Surgery,

Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College (Chief:

Prof. YAMANE Gen-yuki)

* Division of Surgical Pathology, Clinical Laboratory,

Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College (Chief:

Prof. MIYAUCHI Jun)

受付日：2003 年 8 月 5 日

採択日：2005 年 1 月 25 日

写真1 病理組織像

A～C：近病院での生検材料（A：HE 染色，B： α -Sr-1，C：デスミン，中拡大）

D：第1回手術時の切除標本（HE 染色，中拡大）紡錘形細胞の錯綜が顕著にみられ，Aに類似した所見を認める．

E：化学療法第1クール後（HE 染色，中拡大）腫瘍細胞の著明な変性を認める．

F：第2回手術切除標本（HE 染色，中拡大）残存する変性した紡錘形細胞を認める．

写真2 初診時口腔内写真およびMR像（T2強調画像）

A：開口障害に伴い，上顎左側大臼歯部に表面滑沢な腫瘍をみとめる．B：MR 水平断像，C：MR 冠状断像，左側側頭窩を中心として，上方は頭蓋底を破壊し下方は中咽頭を下降する腫瘍が認められる（矢印）．

粒子医科学センター（千葉市稲毛区）にて炭素イオン重粒子線治療（57.6GyE/16fr）を受けた．重粒子線治療によりMRI T2 強調画像で腫瘍組織の一部に低信号の部位を認め，腫瘍細胞の壊死性変化がみられたが，組織融解にはいたら

なかった．経過観察中の翌年5月初旬に壊死組織の感染を認め，同部の消炎を目的に当院へ転院となった．なお当科初診1か月前，前医にて左側の頸部リンパ節生検を行っているが転移は認めなかった．

現 症：

全身所見；身長182cm，体重48kg．

局所所見；左側頬部皮膚はび慢性に腫脹し，同部に軽度の知覚鈍麻を認めた．左側上顎大臼歯部から口腔前庭にかけては表面滑沢で弾性軟，赤褐色の20×15×10mmの有茎性腫瘍を認めた（写真2A）．

画像所見；当科初診時MR像で腫瘍塊は内部が不均一で，左側側頭窩から頭蓋底に進展し側頭葉髄膜に浸潤，下方は中咽頭を下降して認められた（写真2B，C）．

臨床診断：左側翼口蓋窩横紋筋肉腫（再発）．

処置および経過：

腫瘍の進展範囲と全身状態の低下から根治的な手術は困難と判断した．そこで壊死組織の除去ならびに腫瘍の減量を目的に平成11年6月■日全身麻酔下に「67」を抜歯後，口腔内に露出している腫瘍塊を切除し，同部より翼口蓋窩，上顎洞，蝶形骨洞に及ぶ腫瘍を可及的に切除した．病理組織学的には細胞密度の高い紡錘形細胞の錯綜が顕著であり，散在性に好酸性胞体と濃縮した核を有する細胞を認め（写真1D），近病院での病理組織像に比較してほとんど差のない像であった．また近病院での組織材料と切除材料の免疫組織化学染色を行い，ともにミオグロビン，デスミンと α -Sr-1が陽性であった．写真1のB，Cに近病院での生検標本のデスミンと α -Sr-1の免疫組織化学染色像を示す．以上から胎児型横紋筋肉腫紡錘形細胞型の再発と診断した．

写真3 化学療法4クール前後での比較

A：化学療法前口腔内写真 B：化学療法前MR像 (T2強調画像) C：化学療法後口腔内写真 D：化学療法後MR像 (T2強調画像)

口腔内所見では腫瘍の縮小を認め、MR像においても化学療法後では腫瘍実質中央に散在性に低信号部位を認める (矢印)。

腫瘍は臨床的に後外方に残存しているものの、術後は再増殖の傾向はみられず局所制御の状態にあると判断した。しかし平成11年9月下旬より腫瘍の急激な再増殖がみられ、10月中旬には翼口蓋窩、口腔全域、咽頭に及ぶ腫瘍の増大を認めた。そこで有効な化学療法を行ったうえで、再度腫瘍減量術を計画した。化学療法としてはビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド併用化学療法、メトトレキサート大量投与などを検討したが、前治療でCHOP療法が無効であったことと患者の全身状態を考慮しシスプラチンの選択的動注とカフェインの増強作用を期待した2剤併用化学療法を選択した。選択的動注路として右側大腿動脈よりカテーテルを左側外頸動脈まで留置し、シスプラチン $120\text{mg}/\text{m}^2$ を1時間かけ動注後、カフェインを安息香酸ナトリウムの形態で $1.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を3日間、末梢静脈より持続投与した (図1)。化学療法の効果を確認するため第1クール施行1週間後に組織診を行った。肉眼的に表層は壊死組織に覆われており、組織採取は上顎左側大臼歯相当部の壊死組織下の腫瘍実質から行った。病理組織学的には化学療法開始前にみられた紡錘形細胞の錯綜は消失し、変性した腫瘍細胞が散見された (写真1E)。本法の効果が認められたことから計4クルールの化学療法を施行した。化学療法後、口腔内では腫瘍の縮小がみられた。MRI T1強調画像では腫瘍は若干増大してみられるものの、T2強調像で腫瘍実質内に散在性に低信号部を認め化学療法の効果があったものと判断した (写真3)。なお副作用に関し

写真4 第2回手術 (腫瘍減量切除術) 後のMR像 (T1強調画像)

A：水平断画像、B：冠状断画像

手術は上顎骨を半側切除し腫瘍を明示した上で可及的に切除した。

Day	1cycle			2cycle			3cycle			4cycle			
	1	2	3	7	15	16	17	22	23	24	29	30	31
CDDP (120mg/m ² , intra-arterial)	↓			Evaluation	↓			↓			↓		
Caffeine (1.5g/m ² /day, continuous infusion)	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

図1 本化学療法の概要

ては重篤な腎障害は認められず、嘔吐や下痢といった消化管症状と骨髄抑制に伴う血小板数の減少が第3クール後に軽度みられたのみであった。またカフェイン投与によると思われる不眠と興奮状態がみられたが、抗不安薬の投与で制御可能であった。平成11年11月■日全身麻酔下に腫瘍減量切除術を再度施行した。手術は術中の出血量の軽減のため外頸動脈を結紮後、上顎骨を半側切除し腫瘍本体を明示したうえで可及的に切除した (写真4)。切除検体は腫瘍の90%以上を占め、重量は約250gであった。病理組織学的には壊死性の部分が多くみられたが、細胞の密な部分では治療前にみられた紡錘形細胞を認めた (写真1F)。本法における組織学的抗腫瘍効果判定は、多くの壊死組織が認められ活動性のある腫瘍細胞は小範囲にのみ認められたことから大星・下里の分類²⁾でGrade II bと判定した。

今回の手術でも腫瘍を完全に切除することは解剖学的に不可能であり、術後放射線療法として放射線医学総合研究所重粒子医科学センターにてリニアックを周囲組織に照射 (50Gy) した。線源をリニアックとした理由は、すでに重粒子線治療で 57.6GyE まで照射したためであった。以後外来で経過観察を行っていたが再増殖の傾向はなく局所制御は保たれていた。しかし術後5か月の平成12年4月■日に放射線壊死部に近接していた血管の脆弱化に加え、本人がこれを擦過したことにより突然大量出血をおこし、出血性ショックにて死亡した。

考 察

小児期の軟部悪性腫瘍の50～60%にみられるとされる横紋筋肉腫は、その治療成績が近年飛躍的に改善している³⁾。その背景には Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (以下 IRS) をはじめとする大規模な臨床調査と化学療法、放射線照射、手術療法による集学的治療や造血幹細胞移植等の治療内容の進歩がある。しかしながら広範囲な進展例では未だ治療成績は向上せず、IRS の報告⁴⁾においても初診時 Group II 以上の再発例の生存率は胎児型で20%以下である。本例は胞巣型に比べ予後が良いとされる胎児型横紋筋肉腫のなかでも中等度の予後を示すとされる紡錘形細胞型⁵⁾であったが化学療法 (CHOP 療法) が奏効せず、重粒子線治療にも抵抗性を示した難治例であった。なお診断にあたっては近病院での組織材料と当科での最初の切除材料を用いた免疫組織化学染色で、横紋筋肉腫の診断に有用とされる⁶⁾ デスミン、 α -Sr-1 が陽性であった (写真 1B, C)。

当院転院後の治療方針は腫瘍が広範に進展していたため姑息的な減量術を主体とし、化学療法は可及的に腫瘍の縮小を計るための補助療法であった。今回用いたシスプラチン、カフェイン併用化学療法はシスプラチンの増強剤としてカフェインを用いたものである。カフェインはキサンチン誘導体に属し、核酸塩基に類似する基本構造を有し、放射線、抗癌剤と併用した際の効果は、DNA 損傷の修復阻害作用であると考えられている。土屋⁷⁾ はヒト肉腫細胞やヒト肉腫新鮮材料を用いた実験で、カフェインとシスプラチンをはじめとする DNA 合成阻害剤で相乗効果がみられることを報告している。しかしその機序は未だ不明な点が多く、また従来指摘された細胞周期の G2 期停止の解除や p53 遺伝子との関係に否定的な報告^{8, 9)} もみられる。

シスプラチン、カフェイン併用化学療法は特に軟部腫瘍で高い臨床効果が報告されている¹⁾。このことから自験例では CHOP 療法に耐性を示したことからシスプラチン、カフェイン併用療法を選択した。腫瘍の進展範囲から動注経路を右側大腿動脈としたためカテーテルを長時間留置できず、カフェインは末梢静脈より持続投与することとなった。しかし本法の臨床的効果は著明であり、組織学的抗腫瘍効果判定では大星・下里の Grade II b であった。また2回目の腫瘍減量術後に局所制御が可能であったことから、本化学療法は十分な効果があったと考える。

横紋筋肉腫のうち、予後不良とされる胞巣型で PAX3-FKHR あるいは PAX7-FKHR 遺伝子が形成されており、これが特異的な遺伝子増幅等の報告のない胎児型との鑑別の一助となっている¹⁰⁾。また両者に p53 の異常や MDM2 遺伝子増幅等の報告があり^{11, 12)}、今後遺伝子学的な病態解明に基づく診断および治療法の確立が期待される。さらに Japan Rhabdomyosarcoma Study Group による大規模な臨床調査が始まっており、これに基づいた集学的治療の体系確立が待たれる。しかし難治例に対する対処は今後も重要な問題であり、今回の治療経験からシスプラチン、カフェ

イン併用化学療法が有効な治療手段のひとつとなり得ると思われた。

結 語

CHOP 療法と重粒子線治療に抵抗した横紋筋肉腫症例に対しシスプラチン、カフェイン併用化学療法が奏効した症例を報告した。

本論文の要旨は第19回日本臨床薬物療法学会 (2000年2月, 熱海市) において発表した。

謝辞

治療に際しご指導頂きました独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院長 溝江純悦先生、また病理組織標本を御貸し頂きました千葉県がんセンター頭頸科部長 林崎勝武先生に感謝申し上げます。

引 用 文 献

- 1) 土屋弘行, 富田勝郎: 軟部肉腫に対するカフェイン併用動注化学療法. 医学のあゆみ 184: 428-434 1998.
- 2) Shimosato, Y., Oboshi, S., et al.: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jap J Clin Oncol 1: 19-35 1971.
- 3) 畑江芳郎: 最近の小児横紋筋肉腫の治療成績. 小児外科 35: 95-103 2003.
- 4) Pappo, A.S., Anderson, J.R., et al.: Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. J Clin Oncol 17: 3487-3493 1999.
- 5) Crist, W., Gehan, E.A., et al.: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13: 610-630 1995.
- 6) Cintonio, M., Vindigni, C., et al.: Expression of actin isoforms and intermediate filament proteins in childhood orbital rhabdomyosarcomas. J Submicrosc Cytol Pathol 21: 409-419 1989.
- 7) 土屋弘行: カフェインによる制癌剤の効果増強に関する研究. 金沢大十全医会誌 97: 543-556 1988.
- 8) Ribeiro, J.C., Barnetson, A.R., et al.: Caffeine-increased radiosensitivity is not dependent on a loss of G2/M arrest or apoptosis in bladder cancer cell lines. Int J Radiat Biol 75: 481-492 1999.
- 9) Deplanque, G., Ceraline, J., et al.: Caffeine and the G2/M block override: a concept resulting from a misleading cell kinetic delay, independent of functional p53. Int J Cancer 94: 363-369 2001.
- 10) Barr, F.G.: Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma. Oncogene 20: 5736-5746 2001.
- 11) Thorner, P.S. and Squire, J.A.: Molecular genetics in the diagnosis and prognosis of solid pediatric tumors. Pediatr Dev Pathol 1: 337-365 1998.
- 12) Anderson, J., Gordon, A., et al.: Genes, chromosomes, and rhabdomyosarcoma. Genes Chromosomes Cancer 26: 275-285 1999.