集学的治療により完全寛解を得た化学療法抵抗性非セミノーマ

精巣腫瘍 (脳, 肺転移) の1例

癌研究会附属病院泌尿器科 (部長: 福井 巖)

前田 康秀* 尾山 博則** 宍戸 俊英** 金 泰正

泉谷 敏文 米瀬 淳二 福井 巖

同 呼吸器外科 (部長: 中川 健)

中 川 健 奥 村 栄

佐々総合病院脳神経外科

平 塚 秀 雄

SUCCESSFUL MANAGEMENT FOR CHEMOREFRACTORY TESTICULAR CANCER WITH BRAIN AND LUNG METASTASES

A Case Report

Yasuhide Maeda, Hironori Oyama, Toshihide Shishido, Taisei Kin,

Toshibumi Izutani, Jyunji Yonese and Iwao Fukui

Department of Urology, Cancer Institute Hospital

(Chief: Dr. I. Fukui)

Ken Nakagawa and Sakae Okumura

Department of Surgery, Cancer Institute Hospital

(Chief: Dr. K. Nakagawa)

Hideo Hiratsuka

Department of Neurosurgery, Sasa Hospital

This is a report of successful management for a far advanced, chemorefractory testicular cancer patient. A 29-year-old male was referred to our hospital for the treatment of progressive lung metastases with elevated hCG level, which had recurred after complete remission following 3 courses of BEP chemotherapy and progressed after transient partial regression following 2 courses of intensified EP chemotherapy. In addition, a 3 cm in diameter, solitary brain metastasis was detected on CT. First, we performed wedge resection of bilateral pulmonary lower lobe for chemorefractory pulmonary metastases. Histological examination revealed viable embryonal carcinoma identical to the primary one. Thereafter, whole brain irradiation in combination with VIP chemotherapy (etoposide 100 mg/m², cisplatin 20 mg/m² and ifosfamide 1200 mg/m² daily for 5 consecutive days) was carried out to treat brain metastasis. By 2 cycles of VIP therapy and irradiation (36 Gy), partial tumor regression and normalization of hCG level were achieved, leading to salvage surgery of the brain metastasis which histologically proved to be necrosis. Following an additional cycle of VIP therapy, the patient has been free of recurrence 24 months after completion of the treatment.

Key words: chemorefractory testicular cancer, salvage surgery, VIP therapy

要旨: 症例は29歳, 男性. BEP 療法後に再発し, 強化 EP 療法に抵抗性の精巣腫瘍肺転移巣の治療目的で来院した. 頭部 CT にて, 新たに3cm 大の単発脳転移巣も認めた. 我々はまず化学療法抵抗性肺転移巣を外科的切術した後, 脳肺転移巣に対して VIP 療法と全脳照射を開始した. VIP 療法2 コースおよび

放射線36Gy照射後、脳転移巣の縮小ならびに腫瘍マーカーの陰性化を認めたため、残存腫瘍を摘出した。組織所見は壊死組織であった。肺切除組織中に胎児性癌の残存を認めていたため、術後VIP療法を1コース追加した。術後24ヵ月現在再発の兆しなく生存中である。化学療法抵抗性精巣腫瘍の治療方針に関して若干の文献的考察を加えた。

キーワード：化学療法抵抗性精巣腫瘍，サルベージ手術，VIP療法

緒 言

近年，CDDPを中心とする多剤併用化学療法の進歩に伴い，精巣腫瘍の治療成績は著しく向上した。しかし，依然として，進行例の20～30％はCR後に再発したり，初めから化学療法抵抗性を呈する難治例である。これら難治症例のうち複数臓器に遠隔転移を有する場合，確立された治療方針はなく，その治療は困難を極めることが多い。

今回我々は，BEP療法後に再発し，強化EP療法に抵抗性の肺転移巣と新たに発見された脳転移巣を有する再発性精巣腫瘍症例において，まず化学療法抵抗性の肺転移巣に対して外科的切除を先行し，その後，脳転移巣に対して集学的治療を施行し，完全寛解を得ることが出来た1例を経験したので，化学療法抵抗性精巣腫瘍に対する治療方針について若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：29歳，男性，I.D. 0294186-2。

主訴：精巣腫瘍再発肺転移巣の治療

既往歴：虫垂切除術。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴(図1)：1992年9月某院にて右精巣腫瘍に対して高位精巣摘除術を受けた。組織型は胎児性癌で，腫瘍マーカーはLDHのみ1,472IU/lと高値を示し，AFPとhCGβは正常とのことであった。ステージングの結果，肺，肝および後腹膜リンパ節への転移を指摘された。精巣腫瘍 stage IIIc の診断のもと BEP 療法

を3コース受け，画像上CRとなったため治療は打ち切られた。その後，転勤となり他院で経過観察を受けていたが，1994年8月多発性肺転移を指摘された。腫瘍マーカーはhCGのみ6.9IU/lと軽度高値を示した。そこでEP強化療法(etoposide 100mg/m²；第1～第5日，cisplatin 72mg/m²；第1日と第5日)を2コース施行され，PRとなったが依然，両肺(右1コ，左2コ)に病巣が残存した。右下肺の最大残存病巣に放射線治療(20Gy)を受けhCGは正常化した，その後肺転移巣増大と共にhCG再上昇が認められたため当科を受診した。

入院時現症：高位精巣摘除術と虫垂切除術による手術創を認める他は異常を認めず。

入院時検査：hCGは9.2IU/lと上昇していたがhCGβ，AFP，およびLDHは正常であった。また，血清FSHは14IU/lと軽度高値を示したが，LHとTSHは正常であった。腎機能検査にて血清クレアチニン1.4mg/dl，Ccrは70ml/minと軽度腎機能障害を認めた。

胸部CT(図2A)：右肺S¹⁰に径20mm，左肺S¹⁰に20mm，S⁶に5mmの円形陰影を認めた。頭部MRI(図3A)：脳転移を示唆する症状は何ら認めなかったが，再発肺転移巣を有するため検索したところ，左後頭部に直径30mm大の単発性腫瘍を認めた。肝，骨，リンパ節に転移を認めなかった。

入院後経過(図4)：以上より再発性精巣腫瘍(脳，肺転移)の診断のもと，まず残存肺転移巣に対し楔状切除術を施行した。病理組織診断にて左肺S¹⁰の腫瘍にのみ胎児性癌の残存を認めた(図2B)。術後8日よりVIP療法(etoposide 100mg/m²，ifosfamide 1,200mg/m²，cisplatin 20mg/m²；day 1～5)を開始すると同時に，脳転移巣に対し全脳照射を併用した。なお入院時軽度腎機能障害を認めたためシスプラスチンを25%減量したが，1コース目にgrade 4の顆粒球減少を認めたため，2コース以降はすべての薬剤を25%減量した。照射(総線量36Gy)とVIP療法2コース終了時点で，脳転移巣は80%縮小し(図3B)，hCGも正常化したため，残存脳転移巣を摘出した。摘出標本にviable cellを認めなかったが，肺転移巣に癌の残

図1 前医での治療経過

図2 肺転移巣

A. 入院時胸部CT所見：両肺下共背側に直径20mm大の転移巣を認める。B. 肺楔状切除標本（左肺S¹⁰）：胎児性癌の残存を認める。

存を認めていたため、VIP療法を1コース追加し退院させた。脳転移巣手術後24カ月経過した1997年8月現在、再発、転移および後遺症を認めず、社会復帰している。

考 察

精巣腫瘍の転移巣が化学療法により縮小せず、腫瘍マーカーも陰性化しない症例は、他にも活動性の癌細胞を有する可能性が高く、一般的にサルベージ手術の適応にはならないとされている^{1)~4)}。自験例は当院入院時、肺再発巣と脳転移巣を有していたため、治療方針としてはまず全身化学療法を先行し、腫瘍縮小と共に腫瘍マーカーの陰性化をみてから、残存腫瘍を摘出するという方針が望ましいと考えられる。しかし来院までの治療経過から、1) 肺転移巣はBEP療法後に再発し、cisplatin, etoposideを増量した強化EP療法に抵抗性であるため、類似のcisplatin, etoposideを基調にした化学療法を施行しても、効果が得られない可能性が高いこと、2) 大量化学療法を施行するには、すでに度重なる前治療による骨髄予備能と腎機能の低下と

図3 頭部MRI (T1造影)

A. 入院時：左後頭葉に3 cm大の強く造影される腫瘍を認める。
B. VIP療法2コース施行後：脳転移巣は80%の縮小をしめた。

図4 入院後治療経過

が予測されること、および、3) 脳転移巣は、腫瘍増大により脳血液関門の破綻が考えられる⁵⁾と同時に新病変でもあるため、放射線治療の効果⁶⁾のみならず救済化学療法として報告されているVIP療法⁷⁾⁸⁾の効果も期待できると考えた。そこで腫瘍マーカーは陰性化していなかったが、まず化学療法抵抗性の肺転移巣には外科的切除を先行し、その後脳転移巣に対し、化学療

法, 放射線治療および外科的切除による集学的治療を行ったわけである。救済化学療法として, ifosfamide, cisplatin, vinblastine を併用した VeIP 療法も考えられるが, 有効期間のより長い VIP 療法⁸⁾を選択した。

導入化学療法により腫瘍マーカーが陰性化しない症例に対するサルベージ手術の治療成績としては, Murphy ら²⁾が48例中10例 (21%) に, Eastham ら³⁾が16例中6例 (37%) に長期寛解を得たとしており, 化学療法抵抗例においても救済手術が20~30%に有効であることを忘れてはならない。しかし, サルベージ手術の適応としては2, 3の意見があり, Murphy ら²⁾は単一臓器に限局した完全切除可能な病変で, かつ絶対的に CDDP 抵抗性であることが挙げているが, Woods ら⁴⁾は, 単一臓器で後腹膜リンパ節にのみ限局した残存腫瘍で, かつ hCG の上昇を呈した5例全例に再発を認めたことから, AFP のみが上昇している症例に限る, としている。

自験例の如く複数臓器に転移を有する症例に一次的に手術した場合, Murphy ら²⁾, Eastham ら³⁾の両者報告例あわせて19例全例が癌死しており, 複数臓器転移例での一次的手術は避けるべきであろう。Eastham ら³⁾は肺と後腹膜リンパ節の2カ所に転移巣を認める場合, まず肺転移巣に対する手術を先行し, その組織型により後腹膜リンパ節に対する治療を決定するという方針を推奨している。すなわち肺転移巣の組織型が壊死あるいは奇形腫であれば後腹膜リンパ節郭清を行うが, viable cell を認めれば郭清の前に化学療法を考慮すべきである, としている。自験例では, 転移巣が肺と脳であるが, 前述した種々の理由から肺転移巣に対する手術を先行し, その後脳転移巣に対する集学的治療を行い, 結果的に長期寛解を得ることが出来た。複数臓器に転移巣をもつ化学療法抵抗性精巣腫瘍に対するサルベージ手術の適応は慎重に検討せねばならない重要な課題であるが, 転移巣の状況や治療の順序についてよく考えつつ, 症例によっては決してあきらめことなく集学的治療に全力を尽くすべきであろう。

なお自験例では, 再発後 LDH, AFP, β -hCG は常に正常範囲であり, 腫瘍マーカーとなったのは hCG のみであった。当初, 化学療法による造精機能の低下により FSH が上昇し, これが hCG α 抗体との交叉反応を示し, みかけ上 hCG 上昇をきたしたのではないかと⁹⁾¹⁰⁾と推測した。しかし, その後 FSH が正常化してからも hCG は高値を示し, 経過中唯一の腫瘍マーカーとなった。海外の文献では hCG と β -hCG を混合した

報告が多く我々が調べ得た限りでは本症例の様な腫瘍マーカーに関する報告は見あたらないが, 自験例の経験から, 精巣腫瘍のフォローアップの際, β -hCG 陰性例においては hCG を測定することも時に有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Bajorin, D.F., Herr, H., Motzer, R.J. and Bosl, G.J.: Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin. Oncol.*, **19**, 148—158, 1992
- 2) Murphy, B.R., Breeden, E.S., Donohue, J.P., Messemer, J., Walsh, W., Roth, B.J. and Einhorn, L.H.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, **11**, 324—329, 1993.
- 3) Eastham, J.A., Wilson, T.G., Russell, C., Ahlering, T.E. and Skinner, D.G.: Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology*, **43**, 74—80, 1994.
- 4) Wood, D.P., Herr, H.W., Motzer, R.J., Reuter, V., Sogani, P.C., Morse, M.J. and Bosl G.J., Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer*, **70**, 2354—2357, 1992.
- 5) 福井 巖, 東 四郎, 木原和徳, 後藤修一, 安島純一, 小林信幸, 吉野修治, 児島真一, 高木健太郎, 松原 修: Salvage chemotherapy の奏効した辜丸腫瘍脳転移の1例. *日泌尿会誌*, **77**, 1207—1213, 1986.
- 6) Logothetis, C.J., Samuels, M.L. and Trindate, A.: The management of brain metastasis in germ cell tumor. *Cancer*, **49**, 12—18, 1984.
- 7) Motzer, R.J., Bajorin, D.F., Vlamis, V., Weisen, S. and Bosl, G.J.: Ifosfamide-based chemotherapy for patients with resistant germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin. Oncol.*, **19**, 8—12, 1992.
- 8) Loehrer, P.J., Lauer, R., Roth, B.J., Williams, S. D., Kalasinski, L.A. and Einhorn, L.H.: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann. Int. Med.*, **109**, 540—546, 1988.
- 9) 大久保雄平, 福井 巖, 坂野祐司, 吉村耕治, 前田浩, 米瀬淳二, 山内民男, 河合恒雄, 奥村 栄, 石川雄一: 後腹膜原発絨毛癌の1例. *日泌尿会誌*, **86**, 1784—1788, 1995.
- 10) Mason, M.D.: Tumor markers. in *Testicular Cancer: Investigation and management*, 2nd ed., p35—51, Chapman & Hall, London, 1996. (1997年9月10日受付, 1998年5月19日受理)