救済外科療法で長期寛解を得た 化学療法抵抗性精巣腫瘍の1例

¹⁾秋田大学医学部泌尿器科学講座

²⁾同 外科学第二講座

³⁾市立秋田総合病院泌尿器科

井上 高光 羽渕 友則 下田 直威 佐藤 滋
佐藤 一成 加藤 哲郎¹⁾ 南谷 佳弘 小川 純一²⁾
松尾 重樹 佐々木秀平³⁾

A CASE OF LONG-TERM REMISSION WITH SALVAGE SURGERIES FOR CHEMOTHERAPY-RESISTANT GERM CELL TUMOR OF TESTIS

Takamitsu Inoue, Tomonori Habuchi, Naotake Shimoda, Shigeru Satoh,
Kazunari Sato, Tetsuro Kato¹⁾, Yoshihiro Minamiya, Jyunichi Ogawa²⁾,
Shigeki Matuo, and Syuhei Sasaki³⁾

¹⁾Department of Urology, Akita University School of Medicine

²⁾2nd Department of Surgery Akita University School of Medicine

³⁾Department of Urology, Akita City Hospital

A patient with non-seminomatous germ cell tumor of testis underwent operations for metastases in the lung and mediastinum three times, when the serum AFP level remained remarkably high despite of intensive chemotherapy, and has been disease-free for three years after the last treatment. Our experience illustrates that the salvage surgery even under high serum marker levels may provide a beneficial outcome for selected cases of chemotherapy-resistant germ cell tumors.

Key words: testicular cancer, chemotherapy-resistant, salvage surgery

要旨: 化学療法抵抗性の非セミノーマ精巣腫瘍に対して, AFP 高値のまま肺および縦隔の残存腫瘍摘除術を行い, AFP が正常化する過程を3回繰り返し, 最終的に約3年間の長期寛解を得ている1症例を経験した. 化学療法によって腫瘍マーカーの正常化が望めない場合でも, 症例を選べば救済外科療法によって長期寛解が得られることが示唆された.

キーワード: 精巣腫瘍, 化学療法抵抗性, 救済外科療法

緒 言

転移性非セミノーマ精巣腫瘍 (NSGCT) の予後は, シスプラチンを中心とする化学療法によって著しく改善した. しかし化学療法後に腫瘍が残存し, 再発をきたす予後不良な症例が20~30%ある¹⁾²⁾. これらに対しては, 救済化学療法として大量療法や新規抗癌剤を加えた化学療法が行われるが, 満足できる成果は得られていない. いっぽう, 救済外科療法は化学療法によって腫瘍マーカーが陰性化した後に行うのが原則とされているが³⁾⁴⁾, 腫瘍マーカーが陰性化しないまま救済外科療

法を行わざるを得ない症例もある. 今回我々は, 化学療法抵抗性の非セミノーマ精巣腫瘍に対して, AFP 高値のまま肺および縦隔の残存腫瘍摘除術を行い, AFP が正常化する過程を3回繰り返し, 最終的に約3年間の長期寛解を得ている1症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 23歳, 男性.

主訴: 左陰嚢部の腫脹, 硬結, 疼痛.

既往歴: 特記することなし.

Fig. 1 病理組織所見. (HE 染色, 400 倍)

初発時

a: 胎児性癌, 乳頭状増殖型. b: 卵黄囊腫瘍, 管状型. (AFP 染色陽性) c: 絨毛癌, (合胞体性栄養細胞)

3 回目リンパ節廓清時

d: 胎児性癌, 充実, 管状増殖型.

家族歴: 父親に肺癌.

病歴: 1986 年 9 月に左陰嚢腫脹を主訴として入院. 左精巣は鶏卵大に腫脹, 圧痛著明. 腹部 CT, 胸部 X 線写真で転移像は認めず, 血清 AFP 450ng/ml (基準値 <10ng/ml), HCG 2,300mIU/ml (<0.7mIU/ml), HCG- β 22ng/ml (<0.1ng/ml) であった. 左高位精巣摘除術を施行し, 病理所見は胎児性癌, 卵黄囊腫瘍, 絨毛癌の混合腫瘍であり (Fig. 1a, b, c), pT4N0M0, Stage II であった. 術後腫瘍マーカーが正常化せず, PVB 療法 (Cisplatin (CDDP) + Vinblastine (VLB) + Peplomycin (PEP)) を 1 コース施行後に後腹膜リンパ節廓清術 (RPLND) を施行した. 病理所見では廓清リンパ節に胎児性癌の転移巣が認められ, 腫瘍マーカーは半減期に沿ってすべて正常化した (Fig. 2①).

5 カ月後, 腫瘍マーカー再上昇と左肺転移が出現し

(AFP 444ng/ml, HCG 200mIU/ml), BEP 療法 (CDDP + Etoposide + PEP) 4 コースによって肺転移は消失し腫瘍マーカーも正常化した (Fig. 2②).

その後約 7 年間寛解していたが, 1994 年 10 月 (31 歳時), 右陰嚢水腫が出現した. 水腫液中 AFP 値 200 ng/ml, 血清 AFP 値 46 ng/ml と解離がみられ, 右精巣摘除術を施行した. しかし摘出標本に悪性所見はなく, 血清 AFP も下降しないため PVB 療法 1 コースと BEP 療法 4 コースを施行した (Fig. 2③). しかし血清 AFP は 679 ng/ml と更に上昇し, 同時に左肺門リンパ節転移が出現した. 縦隔にリンパ節転移は認めなかった. 左肺上葉部分切除術施行した結果, AFP は半減期に沿って正常化した (Fig. 2④). 病理組織は胎児性癌であった.

5 カ月後, AFP の再上昇とともに大動脈弓下部の縦

Fig. 2 AFP の推移.

①初診。左高位精巣摘除、PVB1コース、RPLND ②左肺転移。BEP4コース
 ③右陰嚢水腫。右精巣摘除、PVB1コース、BEP4コース ④左肺門リンパ節転移。左肺上葉部分摘除
 ⑤縦隔リンパ節転移。PBSC採取、大量化学療法1コース ⑥縦隔リンパ節廓清 ⑦縦隔リンパ節廓清 ⑧VIP2コース

Fig. 3 2回目救済外科療法前の胸部CT. 大動脈弓下リンパ節腫脹を認める.

Fig. 4 3回目救済外科療法前の胸部CT. 前気管リンパ節腫脹を認める.

隔リンパ節転移が出現したため (Fig. 3), 末梢血幹細胞移植 (PBSC) を併用した大量化学療法 (Carboplatin (CBDCA) + Etoposide + Ifosfamide (IFX)) を1コース施行した (Fig. 2⑤). AFP は 5,677 ng/ml から 12 ng/ml まで半減期に沿って低下し, 縦隔リンパ節は 70% 以上縮小したが, その後 AFP は再上昇した. 骨髓機能低下のため化学療法は継続不能と考え, AFP 高値のまま縦隔リンパ節 (大動脈弓下リンパ節) 切除術施行したところ (Fig. 2⑥), AFP は半減期に沿って正常化した. 病理組織は胎児性癌であった.

10 カ月後, AFP 再上昇とともに大動脈弓下, 腕頭動脈右, 前気管リンパ節に転移巣が出現した (AFP 91,940 ng/ml) (Fig. 4). 病巣が縦隔に局限していたので, 縦隔リンパ節 (上縦隔上部, 前気管, 前縦隔, 気管分岐部, 大動脈弓下リンパ節) 摘除術を施行した (Fig. 2⑦). 病理組織は胎児性癌であった (Fig. 1d). 術後, AFP は 2,955 ng/ml まで下降したが, 半減期に沿って下降しないため, VIP 療法 (CDDP + IFX + VP 16) を2コース追加し AFP は正常化した (Fig. 2⑧).

その後は AFP 上昇や胸腹部画像上の転移巣の出現はなく、2001 年 10 月現在（37 歳）まで約 3 年間の長期寛解を保っている。

考 察

化学療法によって腫瘍マーカーが正常化しない精巣腫瘍は予後不良であるため、救済外科療法は化学療法によって腫瘍マーカーが陰性化した場合に行うのが原則とされている³⁾⁴⁾。しかし腫瘍マーカーが陽性のまま救済手術療法を行い、長期寛解を達成したとの報告も散見される^{5)~7)}。

化学療法後にマーカー陽性で残存腫瘍がある NSGCT に対する救済外科療法について、Wood ら⁵⁾は平均 20 カ月の経過観察で 15 例中 11 例（73%）に、Eastham ら⁶⁾は平均 34 カ月の経過観察で 16 例中 6 例（37%）に、また Murphy ら⁷⁾は平均 46 カ月の経過観察で 48 例中 16 例（33%）に長期寛解が得られたとそれぞれ報告している。

これらの治療成績は腫瘍マーカーの種類により影響されるようである。すなわち Wood ら⁵⁾は、AFP のみ上昇例で 10 例中 7 例（70%）で救済外科療法後に長期寛解が得られたのに対し、HCG のみ上昇 5 例では長期寛解症例はなかったと報告し、また Murphy ら⁷⁾も AFP のみ上昇例で 31 例中 8 例（25%）で術後長期寛解となったのに対し、HCG のみ上昇例では 16 例中 2 例（13%）の長期寛解と報告している。従って両者とも AFP 上昇例は HCG 上昇例に比べて外科切除によって良好な予後が期待できると述べている。これに対して Eastham ら⁶⁾は、AFP のみ上昇例で 8 例中 4 例（50%）に、HCG のみ上昇例で 3 例中 2 例（67%）に術後の長期寛解を得たことから、マーカーの種類は予後に影響しないとしている。

従って化学療法後のマーカー陽性残存腫瘍に対する救済外科療法の適応条件として、『AFP のみ上昇している後腹膜の残存腫瘍』⁵⁾、『後腹膜の単発残存腫瘍』⁶⁾、あるいは『原発巣に奇形腫の成分を含み、化学療法終了から再発までの期間の長い、かつ AFP のみ上昇している限局した残存腫瘍』⁷⁾が挙げられる。自験例においては、再発までに約 7 年間という長い寛解期があったこと、再発時マーカーは AFP のみが上昇していたこと、また縦隔に限局した残存腫瘍だったことが、救済外科療法が奏効した理由として考えられた。

しかし上記した 3 つの報告で救済外科療法後に長期寛解を得た 11 例中 4 例⁵⁾、6 例中 4 例⁶⁾、16 例中 2 例⁷⁾では、それぞれ追加化学療法が施行されている。救済外科療法のみで腫瘍マーカーが半減期に沿って正常化しない場合でも、術後に化学療法を追加して長期寛解を得る症例が少なからずあることは注目される。自験例でも救済外科療法後に化学療法を追加して長期寛解を得た。従って、化学療法抵抗性の症例であっても、救済外科療法後に化学療法を追加する選択肢も十分考慮されてよいと考える。

文 献

- 1) Williams, S., Birch, R., Einhorn, L.H., Irwin, L., Greco, F.A. and Loehrer, P.J.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.*, **316**, 1435—1440, 1987.
- 2) Motzer, R.J., Geller, N.L., Tan, CC-Y., Herr, H., Morse, M., Fair, W., Sheinfeld, J., Sogani, P.C., Russo, P. and Bosl, G.J.: Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. *Cancer.*, **67**, 1305—1310, 1991.
- 3) Vugrin, D., Whitmore, W.F., Jr., Sogani, P.C., Bains, M., Herr, H.W. and Golbey, R.B.: Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ-cell tumors. *Cancer.*, **47**, 2228—2231, 1981.
- 4) Einhorn, L.H., Williams, S.D., Mandelbaum, I., Donohue, J.P.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer.*, **48**: 904—908, 1981.
- 5) Wood, D.P., Jr., 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.
- 6) 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.
- 7) Murphy, B.R., Breeden, E.S., Donohue, J.P., Messermer, J., Walsh, W., Roth, B.J. and Einhorn, L.H.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.*, **11**, 324—329, 1993.

（2001 年 10 月 26 日受付，2002 年 6 月 17 日受理）