進行精巣腫瘍の治療成績と合併症

関西医科大学泌尿器科学教室（主任：松田公志教授）
川喜田睦司，松田　公志

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：小川　修教授）
寺　地　敏　郎

東亜大学大学院（院長：吉田　修）
吉　田　　修*

TREATMENT OF ADVANCED TESTICULAR CANCER AND TOXICITY OF CHEMOTHERAPY

Mutsushi KAWAKITA and Tadashi MATSUDA
From the Department of Urology, Kansai Medical University
Toshiro TERACHI
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
Osamu YOSHIDA
From Graduate School of Integrated Science and Art, University of East Asia

To assess the efficacy and toxicity of chemotherapy for advanced germ cell tumors, 115 patients with testicular and extragonadal germ cell tumors were reviewed. Five-year survival rates of 19 seminoma patients and 96 non-seminoma patients were 84% and 68%, respectively. According to the analysis using three sets of prognostic criteria, Indiana University Classification, International Germ Cell Consensus Classification and K Classification, the 5-year survival rate of poor-prognosis patients was 42–45%. BEP regimen (bleomycin, etoposide and cisplatin) salvaged with VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) would be the standard therapy for advanced germ cell tumors since high-dose chemotherapy had no advantage on survival over the standard-dose regimen. Early serious toxicities were observed in 18 patients (15.7%), including pulmonary fibrosis, respiratory distress, and sepsis. Poor performance status and prior radiotherapy were risk factors for fatal adverse effects. In terms of late toxicites, out of 76 patients in complete remission for at least one year after cessation of chemotherapy, 31 had numbness of extremities and 29 had tinnitus. Serial semen analyses of 38 patients showed continuous azoospermia or severe oligozoospermia in 22. These data indicated that less toxic therapy was required for good-risk patients to improve the quality of life, while more intensive therapy for poor-risk patients to be cured. Several prognostic criteria should be utilized to properly distinguish good- from poor-risk patients, and decide how to treat each patient.

(Acta Urol. Jpn. **45**: 783–786, 1999)

Key words: Testicular cancer, Survival, Prognostic factor, Chemotherapy, Toxicity

緒　　言

進行精巣腫瘍の治療法の向上には，1979年の cisplatin の導入と化学療法後の残存腫瘍摘除術によるものが大きい．しかし予後不良因子をもつものは依然治療に難渋することが多く，より効果の高いレジメを模索中というのが現状である[1]．また長期生存例にとって問題となるのが晩期合併症で，とくに若年男性には妊孕性の問題が重大である[2]．そこで，進行精巣腫瘍の治療成績と化学療法による合併症について検討した．

対象および方法

1979年から1998年までに関西医科大学および京都大学で経験した進行胚細胞腫瘍は115例で，そのうち精巣腫瘍が101例，性腺外胚細胞腫瘍が14例である．組織学的にはセミノーマ19例，非セミノーマ96例であった．治療としては，まず cisplatin を含む化学療法を施行し，残存腫瘍があればそれを摘除して癌細胞が残存していれば追加化学療法を施行することを原則とし

* 現：日本赤十字社和歌山医療センター院長

た．また first line 化学療法に対する反応が悪い場合には早期に second line へ移行した．

予後分類別の成績を検討するために，予後分類法としてインディアナ大学分類[3]，International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC)[4]，K分類[5]を使用した．K分類はわれわれが提唱している分類法で，日本泌尿器科学会の病期分類に後腹膜腫瘍のサイズを加えて予後良好群と不良群の2群に分けられる．予後不良群は病期 IIB または IIIA でかつ後腹膜腫瘍が径 10 m 以上のもの，病期 IIIB で後腹膜腫瘍が径 5 cm 以上のもの，あるいは病期 IIIC で，これ以外を予後良好群とした[5]．

非セミノーマに対する化学療法は時代とともに変遷し，1979年の cisplatin の導入当時は PVB[6] で，その後1983年からは VAB6[7] で導入化学療法を行うようになり，残存腫瘍に癌細胞を認めた場合や再発症例に BEP または EP 療法が行われた．1992年からは BEP[8] で導入し VIP[9] で救済するようになった．この間，症例によっては PVeBV[10] の cisplatin 倍量療法が施行されていたが，1997年から PBSCT 研究会のレジメに従い BEP ののち carboplatin の超大量療法である ICE[11] を施行している．非セミノーマの化学療法別の成績を比較するため，これらの化学療法を以下のように分けて生存率を算定し，それぞれ先に示した予後分類法でどの程度予後不良群が含まれるか検討した．① PVB または VAB6 のみ，② PVB または VAB6 で導入したのち EP または BEP の追加療法を行ったもの，③ BEP など etoposide を含むレジメのみ，④ BEP などで導入したのち VIP など ifosfamide を含むレジメを追加したもの，⑤ PVeBV や ICE を含むもの，⑥ 254S 単剤療法[12]．

生存率は Kaplan-Meier 法により算定し，有意差検定には log rank を用いた．化学療法による合併症は，化学療法終了3カ月以内の早期合併症とそれ以降の晩期合併症に分けて検討した．

結　　果

セミノーマ19例の病期は IIA（6例），IIB (6)，IIIA (4)，IIIB1 (1)，IIIC (2)，非セミノーマ96例の病期は IIA (14例)，IIB (16)，IIIA (19)，IIIB1 (10)，IIIB2 (27)，IIIC (10) であった．全症例の観察期間は1～171（中央値42）カ月で，5年生存率はセミノーマ84%，非セミノーマ68%であった (Table 1)．

予後分類法別の生存率をみると，Table 2 に示すようにいずれの分類法においても予後不良群の5年生存率は42～45%と不良であった．

化学療法別の5年生存率とインディアナ大学分類，IGCCC，K分類による予後不良群の割合を Table 3 に示す．PVB・VAB6 のみと BEP のみにはほぼ同程度の予後不良群が含まれ，5年生存率も PVB・VAB6 のみが75%，BEP のみが80%と有意差はなかった．一方 second line 療法を施行したものには半数近くあるいはそれ以上に予後不良群が含まれており，PVB・VAB6 で導入し EP で救済したものと BEP で導入し VIP で救済したものの5年生存率はそれぞれ22%と60%で統計学的には有意差はないものの (p=0.09)，BEP/VIP 療法の方が優れていると思われる．ところが high dose ではやや予後不良群が多

Table 1.　Clinical stage and survival

	Seminoma		Non-seminoma	
	No.	5-year survival rate (%)	No.	5-year survival rate (%)
IIA	6	83.3	14	100
B	6	100	16	67.0
IIIA	4	100	19	69.0
B1	1	100	10	68.6
B2	0		27	68.5
C	2	0	10	23.3
Total	19	83.6	96	67.7

Table 2.　Prognostic classification and survival of non-seminoma

	No.	5-year survival rate (%)
Indiana U. Classification		
Minimal	33	89.6
Moderate	30	69.0
Advanced	33	43.9
IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification)		
Good	33	89.3
Intermediate	41	63.7
Poor	22	42.0
K Classification		
Good	57	83.8
Poor	39	45.0

Table 3.　Induction chemotherapy and survival of non-seminoma

	No.	5-year survival rate (%)	% poor-prognosis		
			IND	IGCCC	K
PVB/VAB6 only	33	74.8	27	12	36
PVB/VAB6 →(B)EP	11	21.8	45	36	73
BEP only	22	80.2	32	18	27
BEP→VIP	12	60.0	50	33	25
High dose	13	58.7	46	46	69
Single agent	4	100	0	0	25

IND: Indiana University Classification, IGCCC; International Germ Cell Consensus Classification, K; K Classification.

く含まれるものの5年生存率は59%と BEP/VIP 療法とまったく同じ結果となった．

化学療法による重篤な早期合併症は115例中18例（15.7%）に発生した．内訳は，肺線維症5例（うち1例死亡），呼吸不全4例（全例死亡），敗血症4例（3例死亡），肺炎2例（1例死亡），腎不全2例，症状を有する低 Mg 血症2例，脳出血1例，心室細動1例，心房細動1例，下肢深部静脈血栓症1例，帯状疱疹1例で，全体として8例が死亡した．肺線維症症例の bleomycin の使用総量は 270 mg が3例，360 mg，450 mg が各1例であった．ただし臨床上明らかであったものは3例で，残りの2例は肺摘除の標本あるいは剖検によって明らかになったものである．死亡した8例の performance status は，0；2例，1；1例，2；1例，3；1例，4；3例であった．また2例には前治療として放射線治療が行われていた．1例は高度肥満で体表面積が 2.1 m^2 あったがレジメに従い大量の薬剤が投与されたため高度の骨髄抑制をきたし敗血症で死亡した．

化学療法終了後1年以上観察できた76例について晩期合併症をみると，手足のしびれ31例，耳鳴29例，高音難聴23例，高尿酸血症16例，肝機能障害9例，高コレステロール血症7例，低 Mg 血症7例，下肢深部静脈血栓症1例であった．76例中38例に精液検査を施行し，無または乏精子症のものが22例に対し 20×10^6/ml 以上に回復したものが16例であった．Cisplatin の投与量が 400 mg/m^2 以下の29例中精子濃度が回復したのが16例でうち8例に子供ができた．一方 400 mg/m^2 を超える9例では1例も精子濃度が回復しなかった．

考　　察

精巣腫瘍の集学的治療の進歩には，化学療法に使用される新しい薬剤の開発と，副作用の対処法の改善が大いに関与している．Cisplatin の導入に始まり，etoposide，ifosfamide と有効な薬剤の登場により，進行したものでも80%が治癒可能となってきている．また，G-CSF や 5HT3 の阻害剤の制吐剤などにより，より安全にそして患者への苦痛を軽減した化学療法が行われるようになった．予後不良群では，従来の PVB・VAB6/(B)EP 療法よりも，BEP/VIP・大量療法によって予後の改善が期待できそうである．しかし，今回示したように，予後不良因子を持つ症例は依然治療抵抗性でその生存率は決して満足のいくものではなく，これは大量療法をもってしても満足できるような改善を認めなかった．もちろん症例数が少ないので，さらに症例数を増やして検討が必要ではあるが，現段階では BEP/VIP 療法が予後不良群に対しても適当な治療法であろう．

これまで非セミノーマ症例の予後因子を検討し，予後不良群と予後良好群に分類する方法がいくつか考案されている．予後を規定するのは腫瘍の量と肺以外の臓器転移である．腫瘍の量としては触診および画像上の腫瘍の大きさを用いる方法と，腫瘍マーカーの値で推定する方法とがある．インディアナ大学の分類[3]，K分類[5]は腫瘍の大きさで分類したものであり，IGCCC[4]は腫瘍マーカーで分類したものである．どの分類法も予後良好群と不良群を有意に区別することが可能ではあるが，これまでの検討では個々の症例で3つの分類法すべてにおいて予後分類が一致したのは58%にすぎなかった[13]．したがってひとつの分類法のみによって予後を分類し治療法を決定するのは，真の予後不良群には不十分な治療が，真の予後良好群には不必要な治療が行われる危険性がある．現段階では種々の予後分類法を利用して，個々の症例において注意深く予後を予測し治療法を選択する必要がある．

早期合併症の中で化学療法に起因する死亡が115例中8例（7%）に及んだことは重大である．G-CSF の使用法を含め骨髄抑制時の全身管理を厳重に行う必要性をあらためて認識しなければならない．とくに performance status の悪い症例や放射線治療を受けた症例では，慎重にレジメの選択と投与量の調整を行う必要がある．また bleomycin は総量 300 mg 以下でも組織学的に肺線維症をきたしていることを充分に認識し，投与中および投与後には，聴診，胸部X線，血液ガス分析を行い注意深く呼吸状態を観察するようにする．晩期合併症では，半数近くに手足のしびれを訴えており，予後良好群には精巣機能温存を含めた QOL の向上のため必要最小限の治療にとどめるよう努力が必要と考える．

今回の検討から今後の課題を列挙すると，(1) 予後不良群に対し早期の second line 化学療法は有効か，(2) 超大量療法の時期はいつがよいのか，(3) より正確な予後分類法の確立，(4) 致命的な合併症の早期発見法と予防法の確立，(5) 末梢神経障害，不妊症などの晩期合併症の予防法および治療法の確立，があげられる．

結　　語

進行精巣腫瘍の化学療法を中心とした治療と予後・合併症について検討した．長期生存が期待できる症例には最小限の治療により妊孕性を含めた QOL の向上に努めるとともに，予後不良の症例にはより効果の高い治療法の確立が望まれる．したがって今後精巣腫瘍の治療においては，予後良好群と不良群の見極めが重要になると思われる．

文　　献

1) Oliver RT: Germ cell cancer. Curr Opin Oncol **11**: 236-241, 1999
2) Arai Y, Kawakita M, Okada Y, et al.: Sexuality and fertility in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol **15**: 1444-1448, 1997
3) Birch R, Williams S, Cone A, et al. for the Southern Cancer Study Group: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol **4**: 400-407, 1986
4) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol **15**: 594-603, 1997
5) Kawakita M, Terachi T, Hida S, et al.: Survival and prognostic factors associated with metastatic nonseminomatous testicular and extragonadal germ cell tumors. Int J Urol **1**: 172-176, 1994
6) Einhorn LH and Donohue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastin, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med **87**: 293-298, 1977
7) Vugrin D, Herr HW, Whitmore WF, et al.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. Ann Intern Med **95**: 59-61, 1981
8) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Disseminated germ cell tumors: chemotherapy with cisplatin, bleomycin and either vinblastin or etoposide. N Engl J Med **316**: 1435-1440, 1987
9) Einhorn LH: VP16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory testicular cancer. Cancer Chemother Pharmacol **18**: S45-S50, 1986
10) Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, et al.: A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. J Clin Oncol **6**: 1031-1040, 1988
11) PBSCT 研究会・精巣腫瘍分科会：末梢血幹細胞移植臨床試験実施計画書, 1996
12) Hida S, Okada K and Yoshida O: Advantages in combination chemotherapy using cisplatin and its analogues for human testicular tumor xenografts. Jpn J Cancer Res **81**: 425-430, 1990
13) Kawakita M, Matsuda T, Terachi T, et al.: A comparison of prognostic criteria for advanced nonseminomatous germ cell tumor. Proc Am Soc Clin Oncol **18**: 343a, 1999

(Received on September 30, 1999
Accepted on October 8, 1999)