

精巣セミノーマ化学療法11年後に 見つかった脾血管肉腫の1例

八尾徳洲会総合病院泌尿器科 (部長: 高寺博史)

芝 政宏, 高寺 博史, 時実 孝至*, 寺川 知良**

ANGIOSARCOMA OF THE SPLEEN 11 YEARS AFTER CHEMOTHERAPY FOR TESTICULAR SEMINOMA: A CASE REPORT

Masahiro SHIBA, Hiroshi TAKATERA, Takashi TOKIZANE and Tomoyoshi TERAKAWA
From the Urologic Clinic, Yao Tokusukai General Hospital

A 32-year-old man who had previously undergone chemotherapy for testicular seminoma 11 years ago was admitted to our hospital with a pain in the right leg. Computed tomography (CT) and bone scintigraphy revealed splenomegaly and multiple bone disease. Laboratory examination showed thrombocytopenia. The pathologic diagnosis of the resected spleen and the biopsied rib was angiosarcoma. We found no reports of angiosarcoma following previous chemotherapy for testicular cancer. It is unclear whether the angiosarcoma is a secondary neoplasm induced by the chemotherapy or not. However, the patient had a chromosomal aberration of the peripheral lymphocytes. The chemotherapy might also have affected the chromosomal aberration presumably in endothelial progenitor cells causing the development of a secondary neoplasm. To our knowledge, this is the first case of angiosarcoma after chemotherapy for testicular seminoma.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 463-465, 2003)

Key words: Angiosarcoma of the spleen, Testicular seminoma, Chemotherapy

緒 言

脾血管肉腫は稀な疾患で、精巣セミノーマ治療後に血管肉腫が発生した報告は本邦初である。精巣セミノーマ化学療法11年後に見つかった脾血管肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 32歳, 男性

主訴: 右下肢痛

既往歴: 1988年6月20日(22歳時), 左精巣腫瘍にて左精巣高位摘除術施行。病理組織学所見はセミノーマ 病期分類は pT2N3M0 stage IIIB. 術後追加療法として1988年6月28日より全身化学療法(CDDP, etoposide, bleomycin (PEB) 療法)を3コース施行。1989年4月26日に後腹膜リンパ節郭清術を施行し complete response (CR) と判定。24歳時, 再発が疑われ1990年1月17日より PEB 療法を1コースとさらに CDDP, etoposide を併用した全身化学療法を2

コース施行し CR と判定。以降は再発を認めず, 抗癌剤総用量は CDDP が 1,121 mg, etoposide が 4,080 mg, bleomycin が 450 mg であった。

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1999年4月中旬より右下肢痛が出現。同年5月10日当科受診。腹部造影 CT と骨シンチにて巨大脾腫と全身性骨病変を認めた。同年6月5日精巣腫瘍再発を考え精査加療目的にて入院となる。

入院時現症: 身長 185 cm, 体重 70 kg, 体温 36.7°C, 右陰囊内容(精巣)に異常を認めず 表在性リンパ節は触知せず 左季肋部に有痛性腫瘍を触知した。

入院時検査所見: 血液検査では WBC 6,100/mm³, RBC 353×10⁴/mm³, Hb 10.0 g/dl, Ht 31.5%, Plt 5.2×10⁴/mm³ と貧血, 血小板減少を認め, 生化学検査では CRP 4.2 mg/dl, ALP 314 IU/L, LDH 498 IU/L と上昇を認めた。精巣腫瘍マーカーは β-HCG <0.10 IU/L, α-FP <10.0 IU/L と正常値であった。

入院時画像所見: 腹部 CT (Fig. 1) ではリンパ節腫大を伴わない巨大脾腫を認めた。腰椎 MRI ではすべての椎体で異常信号域を認め, 第4腰椎では椎体の破壊, 第1仙椎では脊髄への腫瘍浸潤を認めた。骨シンチ (Fig. 2) では全身骨に異常集積像を認め, ガリウムシンチでも骨に異常集積像を認めたが, 脾臓には

* 現: 大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学器官制御外科学泌尿器科学教室

** 現: 寺川クリニック

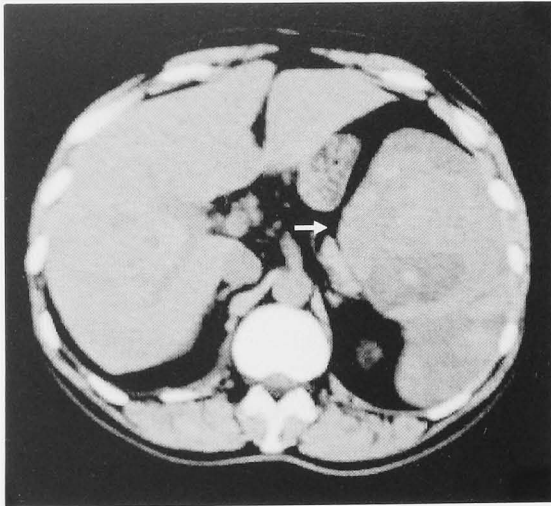


Fig. 1. CT revealed a splenomegaly (arrow).

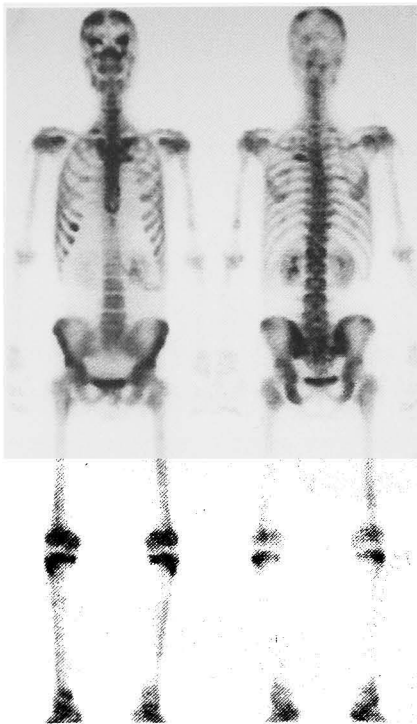


Fig. 2. Bone scintigraphy revealed multiple bone disease.

集積しなかった。

入院後経過：1999年6月9日，Kasabach Merritt syndrome の症状（血小板減少症と巨大脾腫）があり，血小板減少の改善と脾臓破裂回避目的にて脾臓摘除術施行。摘除された脾臓には出血性，結節性の病変を多数認めた。また，肝表面にも5 mm 大の結節を多数認めた。精巣腫瘍ではリンパ節転移を伴わない骨転移は非典型的であり，確定診断のため同年7月14日右第6肋骨生検術施行。脾臓切除標本と肋骨生検標本の病理組織診断は血管肉腫であった。同年8月9日より下肢痛の改善目的にて腰椎に放射線照射を施行したが著変なく，同年10月19日下半身麻痺が出現。同年10月26日胸椎に放射線照射を追加したが著変なし。同年

11月18日後鼻腔骨転移部位からの大量の鼻出血があり強度貧血を認めた。同年12月16日再度大量の鼻出血があり，腫瘍血管塞栓術を施行したが十分な止血できず，以降も度々大量の鼻出血を認め2000年3月3日癌死した。

病理組織学所見：脾臓切除標本と肋骨生検標本の病理組織（Fig. 3）には共に内皮様細胞の増生像を認めたが，細胞の異型は少なく核分裂もほとんど認めなかった。しかし，進行性浸潤性の臨床像を考え，血管肉腫と診断した。

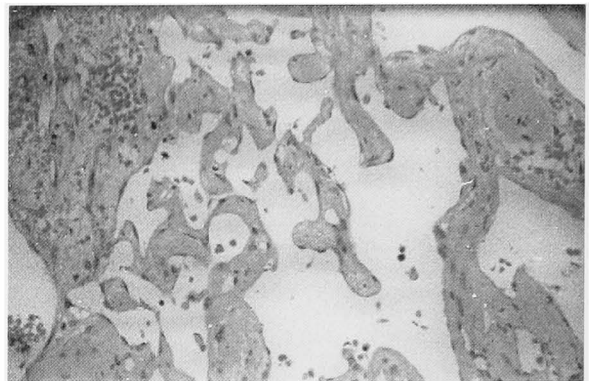


Fig. 3. Angiosarcoma showing a proliferation of the endothelial cells (hematoxylin-eosin, $\times 400$).

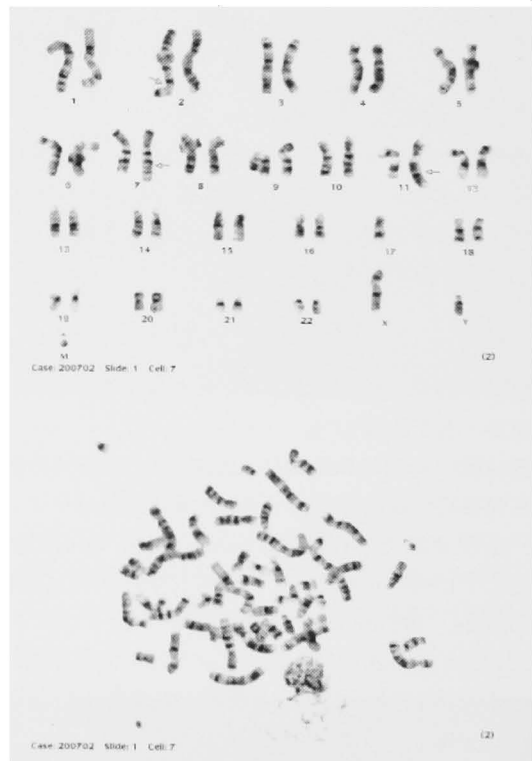


Fig. 4. Karyotype of the chromosomes of peripheral lymphocytes: 46, XY, dic(2;17)(q37;p13), add(7)(q?32), add(11)(q23)+mar. Five out of 20 lymphocytes had a chromosome aberration.

染色体検査: 脾血管肉腫細胞の染色体検査が困難であったため, 末梢血リンパ球の染色体検査を示す (Fig. 4). 以下のように20細胞中5細胞で染色体異常を認めた. 46, XY=15 cells, 46, XY, dic (2; 17) (q37; p13), add (7) (q? 32), add (11) (q23), +mar=1 cell, 46, XY, t (4; 14) (p16; q11.2)=1 cell, 46, XY, t (6; 9) (p23; q22)=1 cell, 46, XY, del (11) (p13)=1 cell, 43, XY, t (1; 3) (p? 36.1; p13), del (11) (p13), add (12) (p? 11.2), -14, -16, -19=1 cell. しかし, 今回初回の検査でありその発生時期は不明である. 両親にも同様の染色体検査を施行したが明らかな異常は認めなかった.

考 察

血管肉腫は血管内皮細胞の悪性化によって生じるきわめて予後不良の腫瘍で, 悪性軟部腫瘍の1%を占める¹⁾ 頭部, 顔面皮膚に好発する腫瘍であり, Nakaらによる日本での血管肉腫99症例の検討²⁾でも29症例と最も多いが, 脾臓においては4症例と稀である. また, Falkらによる脾血管肉腫40症例の報告³⁾では, 症状として腹痛が最も多く, 脾腫大を35症例に脾破裂を5症例に認め, 血液検査では, 汎血球減少を多く認めた. 転移部位では肝, 骨に多く, リンパ節転移は稀である. また, 予後は非常に悪く, 30症例が発症から平均6カ月で死亡している. 当症例においても10カ月で死亡した. 治療方法として手術療法, 化学療法, 放射線療法は無効で recombinant IL-2 が有効であると報告されている^{1,4)} 当症例では進行性であり根治性は難しいこと, 頻回の投与が必要なことなどを説明し, 家族と相談の上 IL-2 の投与は施行しなかった. 一方, 精巣腫瘍との関連性であるが, Karstenらの精巣腫瘍1,018症例での検討⁵⁾では, 精巣腫瘍治療後の2次性癌発生の症例は14症例 (白血病患者1症例と固形癌13症例) であり, 血管肉腫は含まれていない. 抗癌剤使用と2次癌発生に関しては, DNAトポイソメラーゼIIの阻害剤であるエトポシドやアルキル化剤の投与で急性白血病の発生率が100倍以上になるという

報告があり⁶⁾, Karstenらの精巣腫瘍1,018症例での検討⁵⁾でも全身化学療法 (PEB療法) を4コース施行した症例で急性白血病を認めている. ただ既存の報告には精巣癌化学療法後に発生した血管肉腫の報告はなく, 血管肉腫と化学療法との因果関係は定かでない. しかし, 末梢血リンパ球に染色体異常を認めており, 推測の域を越えないが, 化学療法により末梢血リンパ球の染色体異常と同時に血管内皮細胞の前駆細胞の染色体異常が起こり, 2次癌として脾血管肉腫の発生に至った可能性が考えられた.

結 語

精巣セミノーマ化学療法11年後に見つかった脾血管肉腫の1例を経験したので文献的考察を加え報告した. 精巣セミノーマ化学療法後に血管肉腫が発生した報告は本邦初である.

本論文の要旨は第172回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) 増澤幹男: 血管肉腫: 特に悪性血管内皮細胞腫について. 癌と化療 **20**: 1314-1319, 1993
- 2) Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al.: Angiosarcoma in Japan: a review of 99 cases. *Cancer* **75**: 989-996, 1995
- 3) Falk S, Krishnan J, Meis JM, et al.: Primary angiosarcoma of the spleen: a clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* **17**: 959-970, 1993
- 4) 池田重雄, 石原和之: 皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組み換え型ヒトインターロイキン2 (rIL-2: TGP-3) の臨床第2相試験. *Skin Cancer* **4**: 369-387, 1989
- 5) Bokemeyer C and Schmoll HJ: Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* **11**: 1703-1709, 1993
- 6) 安藤俊夫: 薬物による二次癌の発生機構. 癌と化療 **26**: 1988-1998, 1999

(Received on January 27, 2003)
(Accepted on April 16, 2003)



クラビットの特徴

1. 適応28菌種におよぶ広い抗菌スペクトラム
2. 肺炎球菌や緑膿菌などに対しオフロキサシン(OFLX)のほぼ2倍の抗菌力
3. 良好な組織移行性と未変化体での高い尿中排泄
4. 各種感染症に対し幅広く取得した59の適応症
5. 副作用の発現率2.77% (101/3,649例)
6. 通常用量に加え、重症または効果不十分例への投与が可能
7. 錠剤に加えニューキノロン初の細粒剤

広範囲経口抗菌製剤
 指定医薬品、要指示医薬品*

クラビット® 錠・細粒

Cravit® (レボフロキサシン製剤) 薬価基準収載

*注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分またはオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 小児等(「小児等への投与」の項参照)

ただし、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

- 効能・効果**
 ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血性球菌属、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、プランハメタ・カタラリス、プロピオンバクテリウム・アクネス、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ペスト菌、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、Q熱リケッチア、クラミジア・トラコマチスのうち本剤感受性菌による下記感染症
- 集簇性皮膚炎、毛嚢炎(膿疱性皮膚炎を含む)、癬、癬腫、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、化膿性爪囲炎(瘡疔を含む)、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤
 - 乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの(表在性)二次感染
 - 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
 - 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
 - 胆のう炎、胆管炎
 - 細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
 - 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎、バルトリン腺炎
 - 眼瞼炎、麦粒腫、涙腺炎、結膜炎、陰板腺炎
 - 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
 - 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
 - 炭疽、ペスト、野兔病
 - ブルセラ症、Q熱

■用法・用量
 通常、成人に対して、レボフロキサシンとして1回100mg(錠:1錠または細粒:1g)を1日2~3回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして1回200mg(錠:2錠または細粒:2g)を1日3回経口投与する。腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回100mg(錠:1錠または細粒:1g)を1日4回、14日間経口投与する。炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱については、レボフロキサシンとして1回200mg(錠:2錠または細粒:2g)を1日2~3回経口投与する。

- 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**
1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
 2. 炭疽の発症および進展の抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター(CDC)が、60日間の投与を推奨している。
 3. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。

- 使用上の注意**
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 高度の腎障害のある患者
[高い血中濃度の持続が認められている(「薬物動態」の項参照)。]
 - 2) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者(痙攣を起こすことがある。)
 - 3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 2. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)
フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬(フェブフェン等)
アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬、鉄剤
クマリン系抗凝固薬(ワルファリン)
 3. 副作用
副作用発生状況の概要
承認前の調査3,649例中報告された副作用は2.8%(101例)で、主な副作用は下痢・軟便、胃・腹部不快感、嘔気・悪心等の消化器症状1.9%(68例)、発疹等の過敏症状0.4%(15例)、頭痛・頭重感、不眠等の神経系症状0.5%(19例)であった。
承認後における使用成績調査(3年間)16,117例中報告された副作用は1.3%(203例)で、主な副作用は下痢、腹部不快感等の消化器症状0.6%(95例)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能異常0.2%(40例)であった。

- 1) 重大な副作用(頻度不明*)
下記の重大な副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(1) ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状:紅斑、悪寒、呼吸困難等)
(2) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)
(3) 痙攣
(4) 急性腎不全
(5) 肝機能障害、黄疸(劇症肝炎があらわれることがある)(初期症状:嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、掻痒等)
(6) 無顆粒球症(初期症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)
(7) 汎血球減少症
(8) 血小板減少
(9) 溶血性貧血(症状:ヘモグロビン尿)
(10) 間質性肺炎(症状:発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等)(処置方法:副腎皮質ホルモン剤投与等)
(11) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(症状:腹痛、頻回の下痢等)
(12) 横紋筋融解症(急激な腎機能悪化を伴うことがある)
(症状:筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等)

- (13) 低血糖(糖尿病患者、腎障害患者であられやすい)
 - (14) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(症状:腱周辺の痛み、浮腫)
 - (15) 錯乱等の精神症状
 - (16) 過敏性血管炎(症状:発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等)
- 2) 類薬での重大な副作用
抑うつ
他のニューキノロン系抗菌薬で抑うつが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度(承認時までの調査および市販後調査の結果)		
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明*
過敏症	発疹等	浮腫、じん麻疹、熱感、光線過敏症、掻痒等	
精神神経系		振戦、びびり感、視覚異常、耳鳴、不眠、めまい、頭痛	幻覚、眠気、意識障害
腎臓	BUN上昇等	クレアチニン上昇等	血尿
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇等		
血液	白血球減少、好酸球増多等	貧血等	
消化器	悪心、腹痛、下痢、食欲不振	嘔吐、消化不良、口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘	
その他		倦怠感、発熱、関節痛、動悸、味覚異常	筋肉痛

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

★その他の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。

いのち、ふくらまそう。

第一製薬株式会社

資料請求先
 東京都中央区日本橋三丁目14番10号
 ホームページアドレス
<http://www.daiichipharm.co.jp/>

(B1)