

高齢患者転移性胚細胞腫瘍に対し 集学的治療により寛解を得た1例

尾崎 泰起, 山中 和明, 阿部 豊文, 福原慎一郎
植村 元秀, 木内 寛, 今村 亮一, 野々村祝夫
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

A CASE OF REMISSION OF METASTATIC GERM CELL TUMOR IN AN ELDERLY PATIENT BY MULTIMODAL TREATMENT

Hiroki OSAKI, Kazuaki YAMANAKA, Toyofumi ABE, Shinichiro FUKUHARA,
Motohide UEMURA, Hiroshi KIUCHI, Ryoichi IMAMURA and Norio NONOMURA
The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

There have been few reports of multimodal treatment such as chemotherapy and surgical resection for testicular tumors over 40 years old. In this case, a 64-year-old man with nonseminoma, pT2N2M1aS1, stage IIIb, IGCCC good prognosis completed induction chemotherapy, followed by retroperitoneal lymph node dissection and resection of lung metastases. Chemotherapy (4 courses of etoposide and cisplatin therapy) was completed without serious adverse events other than grade 4 neutropenia. Resection of the residual tumor confirmed no viable tumor cells. There was no evidence of recurrence or elevation of tumor markers in the following 6 months. Similar cases could increase with the increase of testicular tumors in the elderly. (Hinyokika Kyo 68 : 391-394, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_12_391)

Key words: Testicular cancer, Elderly patients, EP therapy, Retroperitoneal lymph node dissection, Residual tumor resection

緒 言

精巣腫瘍は若年男性に発症する疾患と捉えられてきたが, 近年40歳以降に発症する症例が増加傾向にあるという報告が散見される. しかしながら40歳以降で精巣腫瘍に対する化学療法, 外科的切除などによる集学的治療を施行した報告のうち, 本邦からの非セミノーマに関する詳細な報告は調べた限り5例¹⁻⁴⁾である. 今回64歳に発症した進行性精巣腫瘍に対し, 集学的治療により重篤な有害事象なく寛解を得た1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 64歳, 男性
主 訴: 右陰嚢内容の有痛性腫大
既往歴: 4歳 腸閉塞
生活歴: 喫煙歴あり (20本×30年), 機会飲酒
家族歴: 特記事項なし
現病歴: X年より右陰嚢内容腫大を自覚, X+1年12月下旬疼痛出現し近医受診. 精巣腫瘍が疑われ, 精査のため前医紹介受診となった.
初診時身体所見: PS0, 身長 173.3 cm, 体重 68.6 kg
右陰嚢内容は手拳大に腫大, 腹部 平坦, 圧痛なし

初診時検査所見: WBC 11,900/ μ l, AST 32 U/l, ALT 52 U/l, γ -GTP 55 U/l, BUN 18 mg/dl, Cre 0.9 mg/dl, CRP 11.9 mg/dl, HCG <0.2 mIU/ml, AFP 48.9 ng/ml (施設基準値: <7 U/l), LDH 481 U/l (施設基準値: 124~222 U/l), sIL2R 467 U/ml, その他特記事項なし.

初診時画像診断: 胸腹部造影 CT で 22 mm 大の大動静脈間リンパ節転移, 最大径 23 mm の肺転移を10個以上認めた.

主要経過: X+1年12月28日, 前医にて右高位精巣摘除術が施行された. 病理診断は混合型胚細胞腫瘍で yolk sac tumor (70%), teratoma (30%), seminoma (ごく少量) が混在していた (Fig. 1). また右高位精巣摘除術後の AFP は 12 ng/ml, LDH は 247 U/l であり, 以上より右精巣腫瘍 混合型胚細胞腫瘍, pT2N2M1aS1, stage IIIb, IGCCC good prognosis と診断された. 今後集学的な治療が必要なことから当科へ紹介となった. 導入化学療法として, プレオマイシン・エトポシド・シスプラチンによる BEP 療法を選択した場合, 喫煙歴と軽度の腎機能障害を有する比較的高齢者のため, プレオマイシン肺障害の高リスクとなることから, EP 療法 (エトポシド: 100 mg/m²/日, シスプラチン: 20 mg/m²/日, day 1~5, 21日サイクル) を4コース施行する方針とした. 化学療法中

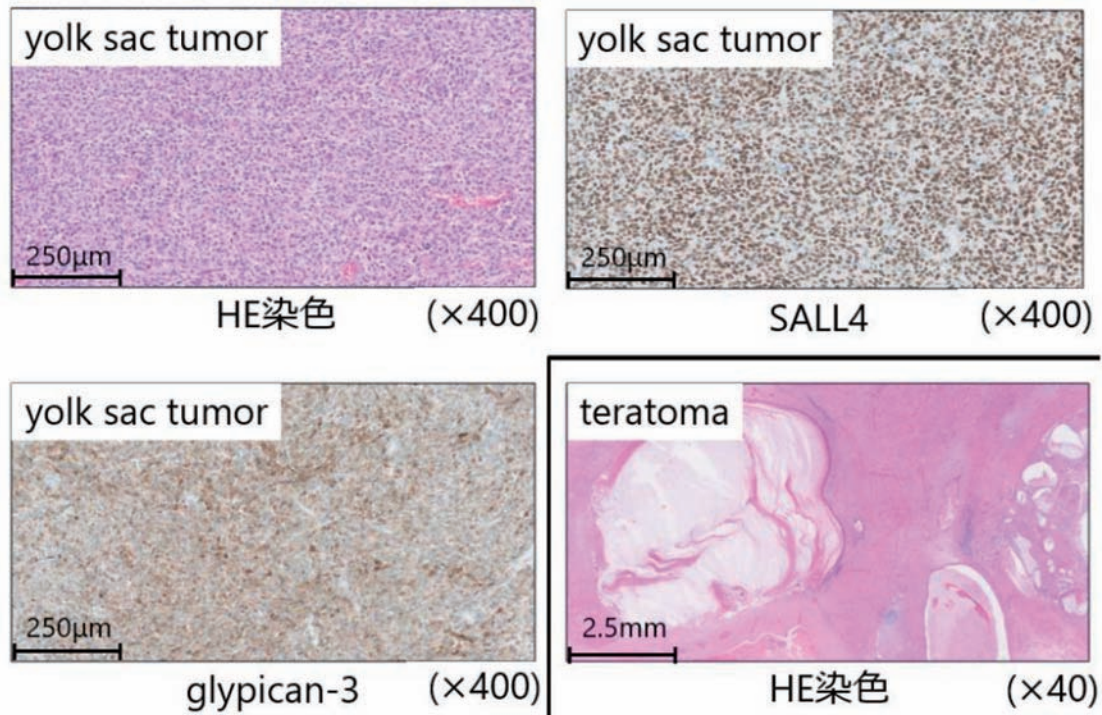


Fig. 1. Histopathology of SALL4, glypican-3 positive yolk sac tumor and teratoma is shown.

の有害事象として grade 4 の好中球減少を認めたが、フィルグラスチム 75 μg を連日投与することにより速やかな回復を認め、次サイクル開始の遅延は6日以内で継続することができた。結果、減量することなく EP 療法 4 コースを完遂しえた。その他の有害事象として grade 2 の吃逆を認めたのみであった。AFP は完全に陰性化しなかったものの 9 U/l でプラトーに達した。EP 療法 4 コース施行後の効果判定の CT 検査で多発肺転移の一部は消失、一部は縮小を認めた。EP 療法開始直前に最大径 31 mm に増大していた右下葉の肺転移病変は 9 mm へ縮小し、縮小率は 72.7% で PR の判定であった (Fig. 2)。大動静脈間リンパ節も

短径 38 mm から 9 mm に縮小を認め、縮小率は 76.1% で PR の判定であった (Fig. 3)。EP 療法終了 4 週後に後腹膜リンパ節郭清術 (RPND) を施行した。両側の射精神経は温存し、郭清範囲は広汎郭清とした。病理組織所見では、化学療法により腫瘍が消失したと考えられる著名な壊死を伴った類上皮細胞の増生を認めるのみであった。術後 1 カ月に胸部 CT 検査で肺転移病変を確認したところ、右下葉に 1 cm 未満の 5 つの病変を認めるのみでいずれも縮小を維持していたことから、肺の残存病変を切除する方針とした。当院呼吸器外科にて胸腔鏡下右下葉部分切除術を施行した。病理組織検査では後腹膜リンパ節の所見と同様

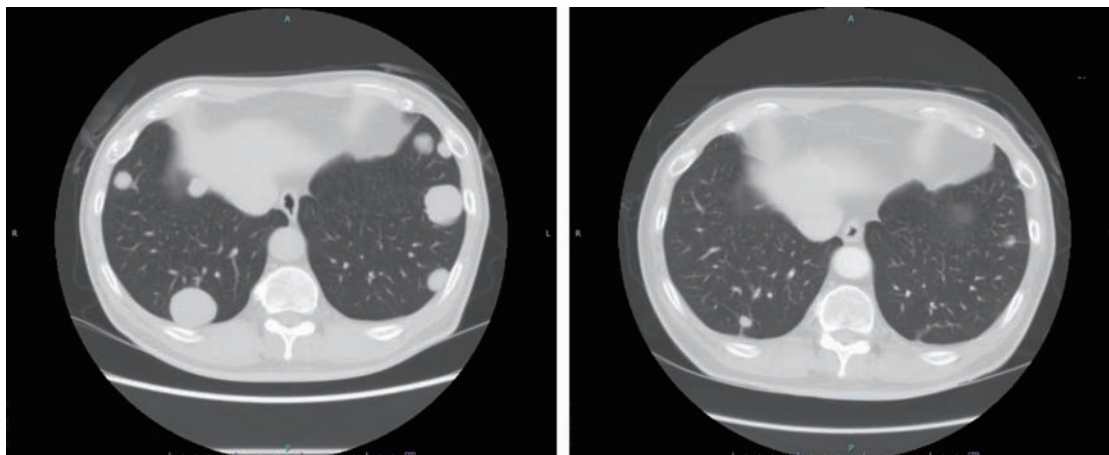


Fig. 2. CT images of the chest were compared before and after EP therapy. Significant reduction of lung metastasis was observed.

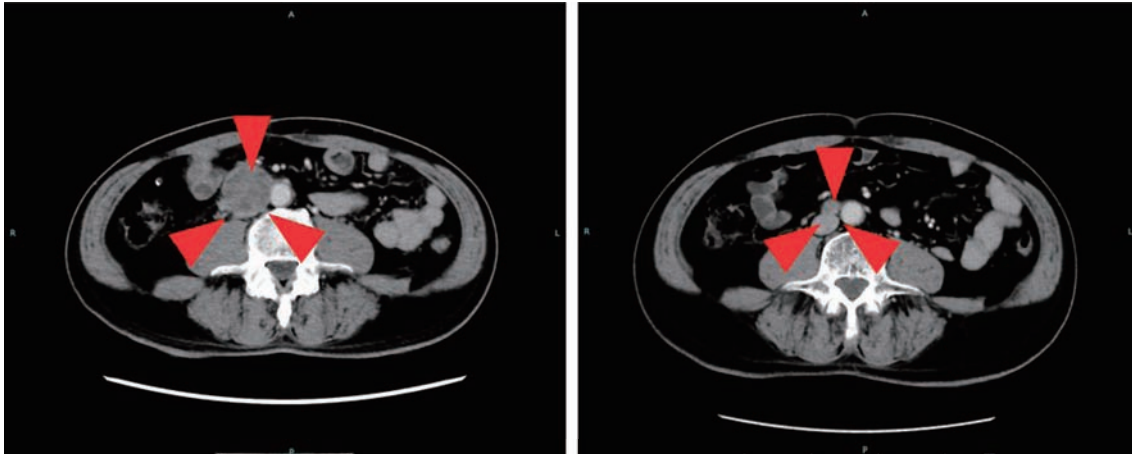


Fig. 3. CT images of the abdomen were compared before and after EP therapy. The size of the large interarterial lymph nodes was markedly reduced.

に壊死組織のみで腫瘍を認めなかったため、以後経過観察とした。術後3カ月の時点で胸腹部CTを施行し再発所見を認めず、腫瘍マーカーも上昇することなく経過している。

考 察

精巣腫瘍は若年層に好発する固形癌と考えられてきた。一般的にセミノーマや非セミノーマなどの好発年齢は20~45歳とされ、55歳以後が好発年齢とされるのは精母細胞腫瘍などに限られていた⁵⁾。しかしながら日本における精巣癌の診断時年齢は年々上昇傾向にあり、1980年代では28歳であったが2010年代には38歳となっている。また年齢構成を踏まえ調整した年代別の割合でみても40歳以上の発症が増加している⁶⁾。ドイツでも日本と同様に上昇傾向にあると報告されている⁷⁾。本邦において精巣腫瘍の平均年齢はセミノーマで41.4歳、非セミノーマでは35.4歳とセミノーマの方が高く、セミノーマの平均年齢は過去と比較し上昇していることが報告^{8,9)}されている。精巣腫瘍患者の中でセミノーマの割合が増加しているとも言われており、精巣腫瘍の高齢化の一因となっていることが予測される。その他、乳製品の摂取量の増加などの生活習慣の変化やエストロゲンなどの出生前暴露などが原因としてあげられている。

IGCCC good prognosis 進行性精巣腫瘍に対する導入化学療法として、本邦の精巣腫瘍診療ガイドラインではBEP療法3コースまたはEP療法4コースが推奨されている。ブレオマイシンの肺毒性は以前より知られており、肺障害のリスクが高い症例でEP4コースが適応となる。ガイドラインでは40~50歳以上の比較的高齢者、腎機能不良例、ヘビースモーカーがリスク因子として挙げられている¹⁰⁾。本症例では比較的高齢者、軽度腎機能不良、喫煙者であることを踏まえEP療法4コースを選択した。またシスプラチンの腎

機能障害(eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満)の出現頻度については、年齢が上昇するにつれ高くなることが報告されている。また治療前の軽度の腎障害(eGFR 60~89 ml/min/1.73 m²)や抗がん剤治療前の高血圧(130/80 mmHg以上)も危険因子であると報告されている¹¹⁾。本症例の腎機能は化学療法中に一時的なeGFRの低下がみられたものの治療終了後にはベースラインに戻り安定している。

また導入化学療法後の腫瘍マーカーと残存腫瘍について議論を要するところであるが、本症例ではEP療法施行後もAFPが陰性化せず9 U/l程度でプラトーに達していた。ガイドライン上では導入化学療法後に腫瘍マーカーが高値の場合、救済化学療法を施行することが推奨されている。化学療法後のAFP値は生存率に影響しなかったとの報告があること¹²⁾、AFP値は線維化などの影響を受け悪性腫瘍以外の原因で軽度上昇を認めること¹³⁾を考慮し、救済化学療法は施行せずRPLNDを行った。ただし、RPLND前にHCGが陰性化しない場合は予後不良であるとも報告されており、その場合はRPLND施行前に救済化学療法の施行を考慮する必要がある。本症例ではHCGは術前より低値であった。またAFPが軽度上昇している場合はAFP-L3やコンカナバリンA結合AFP比を測定することで鑑別に有用^{14,15)}とされるが、本症例では測定しておらず、測定することでよりRPLND施行の可否についての判断を容易にした可能性がある。

化学療法後に後腹膜リンパ節以外にも腫瘍が残存する場合、後腹膜リンパ節の組織とそれ以外の残存組織が必ずしも一致しないことから残存病変についても切除が推奨されている。また奇形腫を含む場合にはgrowing teratoma syndrome¹⁶⁾やmalignant transformation¹⁷⁻¹⁹⁾のリスクがあることから切除が望ましいといわれている。一方、近年において進行性非セミノーマでは化学療法によって画像上CRあるいは1 cm未

満までの縮小が得られた場合には手術をせずに経過観察が可能とする報告もある^{20,21)}。今回の肺腫瘍は右下肺の比較的限局した区域に残存し、術後の肺機能の損失は1~2割と予想されたため、肺転移巣の切除を行った。しかしながら残存腫瘍の存在する臓器や位置によっては侵襲が大きくなることも予想され、そのような場合には経過観察も検討すべきと考えられる。

以上のように進行性精巣腫瘍に対する治療法、とりわけ導入化学療法以後の治療法については確立されていない部分が多く、議論の余地が残されている。今後、高齢者の進行性精巣腫瘍が増えていくことが予想され、本症例のように集学的治療を要することが想定される。高齢になるにつれて有害事象の発生率が上昇することが多いため、治療法の選択はより慎重に行わなければならないと考えられる。

結 語

今回大動静脈間リンパ節転移、多発肺転移を有する64歳男性の進行性精巣腫瘍に対して集学的治療を施行した症例を経験した。適切な治療法を選択することで高齢者であっても安全に集学的治療を完遂しえた。

文 献

- 野原隆弘, 岩崎比良志, 酒井晨秀, ほか: 集学的治療が奏効した50歳代後半の非セミノーマの2例. *臨泌* **65**: 327-331, 2011
- 井口孝司, 山下真平, 西澤 哲, ほか: 骨盤内および鼠径リンパ節に転移を来たした巨大精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **64**: 277-281, 2018
- Yamaguchi A, Negoro H, Kojo K, et al.: Retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer in a patient with a double inferior vena cava. *IJU Case Reports* **4**: 86-88, 2021
- Matsuda H, Minagawa T, Agatsuma H, et al.: Pleural and pulmonary metastases from nonseminomatous germ cell tumors successfully managed by extrapleural pneumonectomy. *IJU Case Reports* **4**: 89-91, 2021
- 宮居弘輔, 森永正二郎: 精巣腫瘍: 病理診断. *臨泌* **74**: 86-89, 2020
- Yamashita S: Trends in age and histology of testicular cancer from 1980-2019: a single-center study. *Tohoku J Exp Med* **252**: 219-224, 2020
- Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, et al.: Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* **32**: 33.e1-e6, 2014
- Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al.: Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of nonseminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* **32**: 472-476, 2002
- Mora J, Gascon N, Taberero JM, et al.: Alpha-fetoprotein-concanavalin A binding as a marker to discriminate between germ cell tumours and liver diseases. *Eur J Cancer* **31A**: 2239-2242, 1995
- 三木恒治: 精巣腫瘍ガイドライン2015年版. 日本泌尿器科学会編, pp 46-47, 金原出版, 東京, 2015
- Inai H, Kawai K, Ikeda A, et al.: Risk factors for chronic kidney disease after chemotherapy for testicular cancer. *Int J Urol* **20**: 716-722, 2013
- Habuchi T, Kamoto T, Hara I, et al.: Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* **98**: 1635-1642, 2003
- Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al.: Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **107**: 64-74, 2012
- Kojo K, Kawai K, Kawahara T, et al.: Recent malignant testicular tumor trend in Japan, a country with an aging population: a large-scale study of 2012-2015 hospital-based cancer registry data. *Jpn J Clin Oncol* **50**: 1201-1208, 2020
- Kawai T and Tanaka Y: Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: a large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **4**: 124-128, 2017
- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al.: The growing teratoma syndrome. *Cancer* **50**: 1629-1635, 1982
- Ahmed T, Bosl GJ and Hajdu SI: Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer* **56**: 860-863, 1985
- Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al.: Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* **159**: 133-138, 1998
- Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF, et al.: Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol* **21**: 4285-4291, 2003
- Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al.: Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* **28**: 537-542, 2010
- Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, et al.: Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* **28**: 531-536, 2010

(Received on May 9, 2022)
(Accepted on July 28, 2022)