

治療中、腰椎転移をきたした胚細胞腫瘍の3症例

土橋 正人, 宋 成浩, 池田 勝臣, 藤田 哲夫
 松本 和将, 佐藤 威文, 岩村 正嗣, 馬場 志郎
 北里大学医学部泌尿器科学教室

THREE CASE REPORTS OF METASTATIC GERM CELL
 TUMORS IN THE LUMBAR VERTEBRA DURING
 FIRST-LINE CHEMOTHERAPY

Masato DOBASHI, Shigehiro SOH, Masaomi IKEDA, Tetsuo FUJITA,
 Kazumasa MATSUMOTO, Takefumi SATOH, Masatsugu IWAMURA and Shiro BABA
The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

We report three patients with germ cell tumors whose diagnosis was confirmed in the progress of the first-line chemotherapy regimen as metastatic cancer in the lumbar vertebra. Two of the 3 cases were mixed-type nonseminoma, and the other case was an extragonadal tumor. After the first-line chemotherapy regimen, the patients underwent salvage chemotherapy using Paclitaxel either with or without irradiation. We confirmed the efficacy that the bone metastasis had completely been resolved and the lymph node metastasis was significantly reduced after the completion of all treatments.

(Hinyokika Kiyō 54 : 803-807, 2008)

Key words : Germ cell tumors, Bone metastasis, Chemotherapy

緒言

進行性精巣胚細胞腫瘍は、後腹膜リンパ節や、肺、肝などの転移とともに、骨転移を認めることがある。このような多臓器転移をきたした症例では、従来の治療に抵抗性を呈することが多い¹⁾。今回われわれは化学療法施行中に腰椎の骨転移が出現したが、化学療法、放射線療法による集学的治療が奏効した3症例を経験したので報告する。

症例

患者1 : 31歳, 男性
 主訴 : 右陰囊の超手拳大腫瘤
 既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし
 現病歴 : 半年前より右精巣腫大を自覚していたが放置。精巣腫大に両親が気付き受診。精巣腫瘍の疑いで、手術目的のため緊急入院となった。
 入院時検査所見 : AFP 11,680 ng/ml, β -hCG 82.0 ng/ml, LDH 2,029 IU/l
 手術検体 : 右精巣 850 g。組織型は胎児性癌が大部分を占め、一部未分化奇形腫を含んだ混合型非セミノーマ胚細胞腫瘍。尿管浸潤 (+), 精索浸潤 (+)であった。

画像所見 : Computerized tomography (CT) 最大径10×6 cm 大の傍大動脈リンパ節転移を認めたが、他の遠隔転移は認めなかった。Magnetic resonance

imaging (MRI) 所見でも傍大動脈リンパ節腫大以外の異常を認めなかった。

診断時臨床病期 : pT3N3M0, stage IIIB.

国際胚細胞腫瘍共同研究分類 (IGCCC) : Poor prognosis.

治療経過 : 腫瘍摘出後より、塩酸ブレオマイシン 30 mg/m²×3, エトポシド 100 mg/m²×5, シスプラチン 20 mg/m²×5 による多剤併用化学療法 (BEP 療法) を4コース行い、救済化学療法として、エトポシド 100 mg/m²×5, イホスファミド 1.2 g/m²×5, シスプラチン 20 mg/m²×5 による多剤併用化学療法 (VIP 療法) を3コース施行したところ、第3腰椎左側にCTで骨硬化像を認めた。MRI所見で骨転移と診断された (Fig. 1)。Positron emission tomography (PET) 所見では、異常集積は認められなかった。追加化学療法としてパクリタキセル 175 mg/m²×1, イホスファミド 1.2 g/m²×5, ネダプラチン 100 mg/m²×5 による化学療法 (TIN 療法) を8コース、骨転移巣への放射線療法 40 Gy を施行し、MRI所見上、骨転移像は消失した。しかし骨転移像消失後に腫瘍マーカーの再上昇を認めたため、再度 TIN 療法を7コース追加し、発症後7年経過する現在まで生存中である。

患者2 : 27歳, 男性

主訴 : 左精巣腫大

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 左精巣腫大を自覚していたが3年間放置。

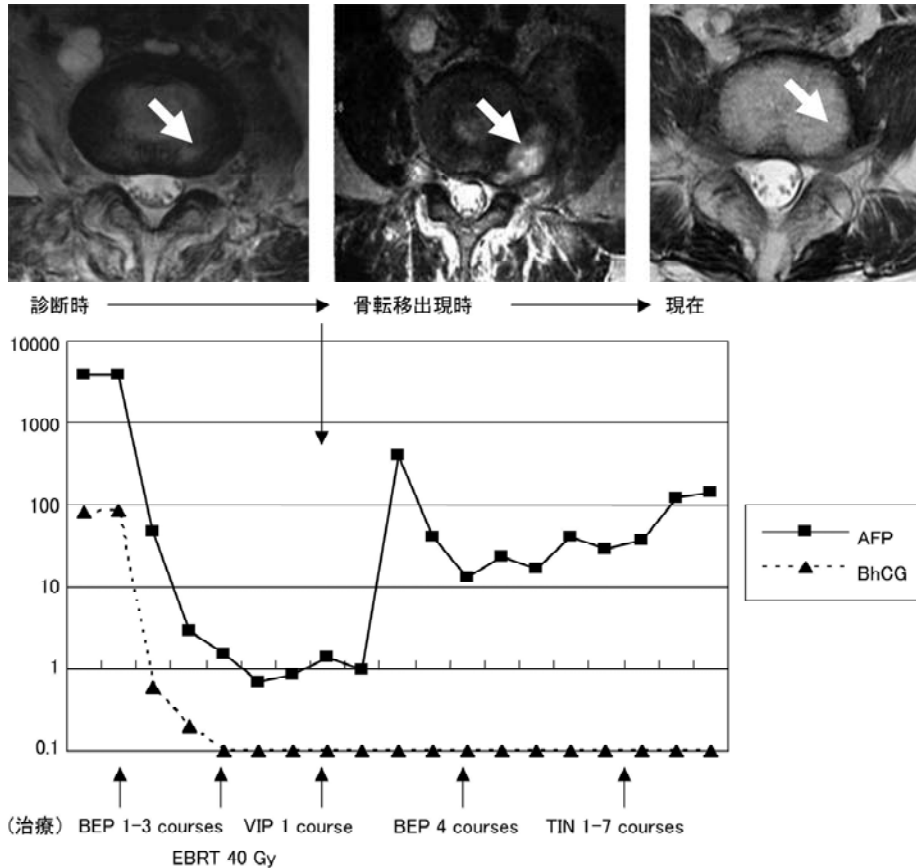


Fig. 1. Spinal MRI axial view with Gd (gadolinium) enhancement showing a small lesion on the 3rd lumbar bone (white arrows). However, there is no lesion apparent on the lumbar vertebra pre-treatment. The lesion on the lumbar vertebra disappeared after the 2nd line chemotherapy and irradiation therapy.

その後呼吸苦を主訴に呼吸器内科受診。左精巣腫大認め精巣腫瘍、肺転移疑いで泌尿器科受診。緊急入院となった。

入院時検査所見：AFP 216 ng/ml, hCG 1,584,070 mIU/l, β -hCG 5,400 ng/ml

手術検体：左精巣 59 g。組織型は胎児性癌，絨毛癌，未熟奇形腫，卵黄嚢腫の成分が混在した，混合型非セミノーマ胚細胞腫瘍。脈管浸潤 (+)，精索浸潤 (+)であった。

画像所見：最大径 7×8 cm の傍大動脈リンパ節転移，縦隔リンパ節転移，多発肺転移を認めたが，MRI 所見では脊椎に異常を認めなかった。

診断時臨床病期：pT3N1M1a, stage IIIc.

IGCCC：Poor prognosis.

治療経過：腫瘍摘出後，BEP 療法 4 コース施行した。BEP 療法 2 コース目終了後の MRI 所見で第 3 腰椎椎体に ring enhance される変化を認め，骨転移と診断 (Fig. 2)。残存する多発肺転移があったため，追加化学療法として TIN 療法 4 コース施行した。化学療法終了後，骨転移像は改善した。

患者 3：40歳，男性

主訴：左後背部痛

既往歴，家族歴：特記すべきことなし

現病歴：左後背部痛を主訴に整形外科を受診。CT 上左腸腰筋付近に最大径 11×12 cm の腫瘍を認め CT ガイド下針生検施行。性腺外生殖細胞腫瘍と診断され，当院泌尿器科紹介受診となった。

初診時検査所見：AFP 2,530 ng/ml, hCG 216 mIU/l, β -hCG 1.5 mIU/ml, LDH 813 IU/l

画像所見：MRI 上，精巣は両側とも異常所見なく脊椎も異常なかった。リンパ節転移，遠隔転移は認めない。

診断時臨床病期：pTxN0M0, stage I.

IGCCC：Intermediate prognosis

治療経過：BEP 療法 4 コース施行後，追加化学療法として TIN 療法 2 コース施行したところ，第 3 腰椎左側に CT 上骨硬化像があり，MRI 所見で骨転移と診断された (Fig. 3)。追加治療として骨転移巣への放射線療法を 54 Gy, TIN 療法を 2 コース施行し，骨転移像は消失した。

考 察

精巣胚細胞腫瘍の骨転移はリンパ節を除くと肺，肝，脳について多い。Hitchins ら²⁾は初発例で 3%，

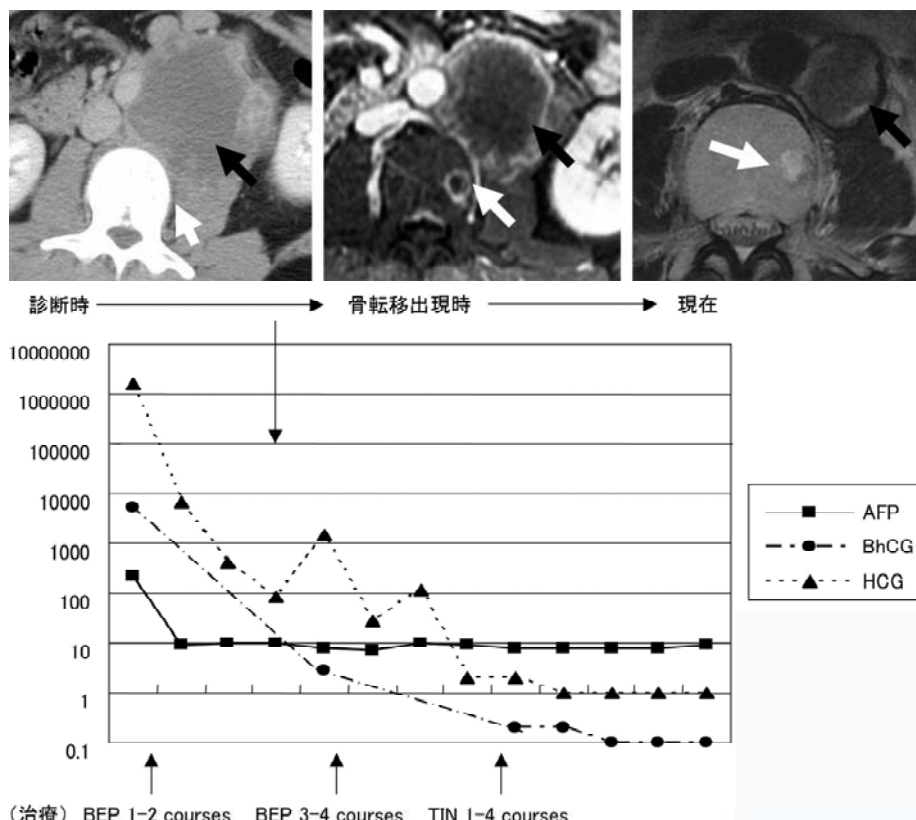


Fig. 2. The left panel shows an enhanced axial CT revealing no bone metastasis. The center panel is a T1-weighted enhanced axial MRI revealing a ring-enhanced lesion (white arrow) in the left side of the lumbar vertebra and a para-aortic mass lesion (black arrow). The ring-enhancement was diagnosed as bone metastasis of a testicular tumor which resolved after adjuvant treatments. The right panel is after salvage therapy. The graph below shows the tumor marker movement during the therapy in the second case.

再発例で9%に認めると報告している。また Bredaelら³⁾は剖検例のうち30%で骨転移を認めると報告している。その多くは自験例のようにリンパ節転移や肺などの遠隔転移を伴った進行症例である。また精巣胚細胞腫瘍の治療後に孤発性の骨転移をきたした症例の報告では、その組織型は優位にセミノーマが多く、転移箇所は肋骨、仙骨、頭蓋骨など一定ではない⁴⁾。精巣腫瘍の骨転移の転移経路としては、大循環による肺型血行性転移が最も多いと考えられている。しかし、肺や肝臓に転移がなく、椎骨や肋骨に孤発性の転移を見る場合、椎骨静脈叢を介した転移経路の可能性も示唆される⁵⁾。自験例では患者2で多発肺転移を認めたものの、残りの症例ではリンパ節、腰椎以外の遠隔転移を認めておらず、椎骨静脈叢を介した転移経路の可能性が考えられる。またいずれもリンパ節転移巣に近接する第3腰椎の病変であり、直接的な腫瘍からの浸潤、もしくは腰動静脈を介した転移経路の可能性が高い。

自験例での骨転移は、いずれも化学療法前の画像診断では確認されなかった。化学療法2コース後のMRIまたはCT所見で確認された。つまり、化学療法開始前までのごく短い期間か、もしくは初期化学療

法中に発症した可能性がある。しかしながら骨シンチグラフィ、PETの所見では、骨病変は確認できなかった。骨転移を診断する上でのPETの有用性については従来の骨シンチグラフィに比べ優れているとの報告がある⁶⁾が、癌の種類や骨病変の生物学的活性によって偽陰性となる場合がある。今回の症例も、化学療法ならびに放射線治療によりPET施行時の腫瘍生物学的活性が低く、偽陰性となった可能性も考えられる。

肺、骨転移を認める症例の5年生存率は58%と報告されており⁷⁾、BEP療法などを使用した抗がん剤療法に抵抗性の腫瘍、いわゆる難治性精巣腫瘍に対する最近の治療成績に近い⁸⁾。自験例では、BEP療法の後、追加化学療法としてタキサン系抗がん剤を使用したTIN療法を行い、さらに骨病変部に対し放射線療法を併用した。全例画像上の改善を認め、2症例ではマーカー陰性、3症例とも長期生存中で、必ずしも報告のような低い生存率ではなかった。このことは、タキサン系化合物と白金製剤の併用療法が骨転移を認める症例にも有効性が高い可能性を示唆している。パクリタキセルは複数回の化学療法や大量化学療法の難治

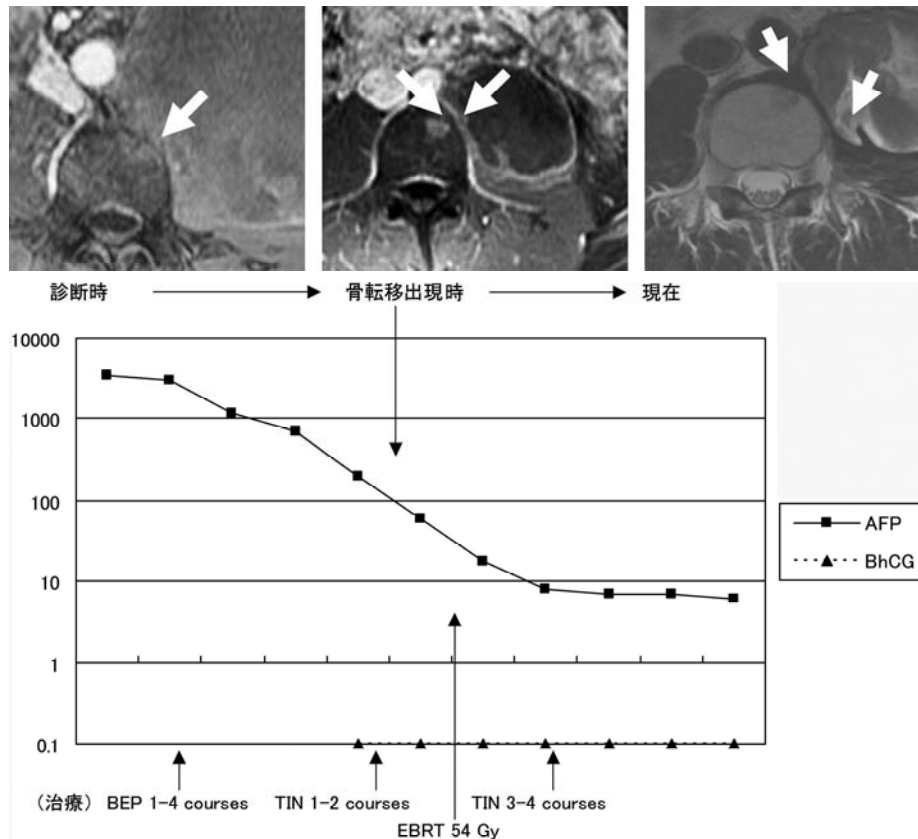


Fig. 3. The left panel is an enhanced axial CT revealing no bone metastasis. The center panel is a T1-weighted enhanced axial MRI revealing a high-intensity lesion (white arrows) in the left side of the lumbar vertebra. The right panel is after salvage therapy. The graph below shows the tumor marker movement during the therapy in the third case.

再発例に対しても、単独投与で20~30%の奏効果が確認されている⁹⁾。またパクリタキセルはイフォマイドと同様に白金製剤との相乗効果を認めると言われている¹⁰⁾。

自験例ではシスプラチン併用療法を4回行った後にネダプラチンに変更していることが、治療効果に何らかの影響を与えた可能性がある。シスプラチン耐性腫瘍に対するネダプラチンの効果についてはいくつかの報告がある。佐々木らは¹¹⁾ネダプラチンのタンパク結合率がシスプラチンと比較し非常に少ないことをその理由として挙げている。シスプラチンはアルブミンと結合するため、約150分でその活性体は検出されなくなるが、ネダプラチンの活性体は510分まで検出可能であったと報告している。またそれぞれの活性体のArea under the curve (AUC)でもネダプラチンはシスプラチンに対して約4倍高い値を示している。このことよりネダプラチンはシスプラチンに比べ高い血中濃度レベルが期待できる。また米井は¹²⁾アドリアマイシン耐性腫瘍株などで、ネダプラチン耐性率が特異的に低いと報告している。このことよりシスプラチン抵抗性の症例でもネダプラチンの効果が期待できる。

内田らは¹³⁾、マウスのLewis肺癌でパクリタキセル

とネダプラチンの抗腫瘍効果について検討を行い、パクリタキセルとシスプラチン併用より効果が増強されたと報告している。さらに副作用の比較でもパクリタキセルとネダプラチン併用群では治療後の体重が20%減に対し、パクリタキセルとシスプラチン併用群は29%減とネダプラチン併用群の方が副作用は軽度であったと報告している。TIN療法での投与規制因子はネダプラチンによる血小板減少であるが、自験例では投与に支障をきたすほどの低下は少なかった。そのため治療が長期化しても、従来のセカンドラインであるVIP療法より予定通りに治療計画を達成できることが多かった。そのことも高い治療効果に影響していると考えられる。

いずれの症例も骨転移巣に対して放射線療法を行ったが、どの程度の効果があったかは、判断が難しい。しかし、放射線治療後より急速に転移巣が消失していることを考えると、多剤併用療法との相乗効果があったものと考えられる。

結 語

今回われわれは治療中に画像上骨転移を疑わせる胚細胞腫瘍の3症例を経験した。いずれの症例も生存中

であり, 2 症例は腫瘍マーカー陰性化し 3 年以上経過している.

文 献

- 1) Einhorn LH: Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* **8**: 1777-1781, 1990
- 2) Hitchins RN, Philip PA, Wignall B, et al.: Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumors. *Br J Cancer* **58**: 793-796, 1988
- 3) Bredael JJ, Vurgrin D and Whitmore WF: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **50**: 548-551, 1982
- 4) 三宅牧人, 平山暁秀, 松下千枝, ほか: 精巣摘除後に骨単独転移で再発した Seminoma の 1 例. *泌尿紀要* **51**: 825-829, 2005
- 5) Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* **112**: 138-149, 1940
- 6) Miyamoto Y and Osman M: Prevalence and patterns of bone metastasis detected with positron emission tomography using F-18 FDG. *Clin Nucl Med* **28**: 302-307, 2003
- 7) Dany G, Karim F, Marie-Jose T, et al.: Advanced seminoma-treatment results and prognostic factor for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease. *Cancer* **98**: 745-752, 2003
- 8) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al.: Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* **19**: 81-88, 2001
- 9) Bokemeyer C, Beyer B, Metzner B, et al.: Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* **7**: 31-34, 1996
- 10) 河合弘二: 難治性および再発性精巣腫瘍に対する TIP 療法. *Urol View* **2**: 56-63, 2004
- 11) Sasaki Y, Shinkai T, Eguchi K, et al.: Prediction of the antitumor activity of new platinum analogs based on their ex vivo pharmacodynamics as determined by bioassay. *Cancer Chemother Pharmacol* **27**: 263-270, 1991
- 12) 米井敏郎: 対癌性白金錯体のヒト肺癌細胞に対する抗腫瘍効果に関する研究. *肺癌* **31**: 85-93, 1991
- 13) 内田直美: パクリタキセルとネダプラチンの併用による抗腫瘍効果の増強. *新薬と臨* **49**: 478-483, 2000

(Received on August 22, 2007)

(Accepted on August 7, 2008)