

集学的治療が奏功した非セミノーマ性腺外胚細胞腫瘍の1例

原田 明典^{1*}, 山本 恭代^{1**}, 田上 隆一¹, 岸本 大輝¹谷本 修二¹, 井崎 博文¹, 高橋 正幸¹, 福森 知治¹西谷 真明¹, 金山 博臣¹, 林 秀樹^{2***}¹徳島大学医学部泌尿器科学教室, ²東徳島病院泌尿器科A NON-SEMINOMATOUS EXTRA-GONADAL GERM CELL TUMOR
RESPONDING TO INTENSIVE TREATMENT: A CASE REPORTAkinori HARADA¹, Yasuyo YAMAMOTO¹, Ryuichi TAUE¹, Tomoteru KISHIMOTO¹,
Shuji TANIMOTO¹, Hirofumi IZAKI¹, Masayuki TAKAHASHI¹, Tomoharu FUKUMORI¹,
Masa-aki NISHITANI¹, Hiro-omi KANAYAMA¹ and Hideki HAYASHI²¹The Department of Urology, The University of Tokushima²The Department of Urology, Higashi Tokushima National Hospital

A 23-year-old man presented with lumbago as a chief complaint. Computed tomographic (CT) scan revealed multiple lung tumors, multiple liver tumors, bulky retroperitoneal tumors with marked elevation of serum lactic dehydrogenase (LDH), alpha-fetoprotein, and beta subunit of human chorionic gonadotropin (HCG- β). The patient was referred to our hospital for treatment. Scrotal ultrasonography and physical examination revealed bilateral normal testes. Because of bulky retroperitoneal masses with elevated specific tumor markers as well as bilateral normal testes, our diagnosis led to extra-gonadal germ cell tumor. Because the pulmonary lesion had increased rapidly, chemotherapy was performed without the tumor biopsy. After multiple chemotherapy regimens including BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin), high-dose chemotherapy, and TIN (paclitaxel, ifosfamide, nedaplatin), all tumor marker levels fell into within the normal range. The tumor size was decreased remarkably on CT. Then, retroperitoneal lymphadenectomy were performed to confirm whether they still contained viable tumor cells. They contained only necrotic tissues without viable cancer cells by pathological examination. Consequently, the patient has been free of recurrence for 18 months after intensive treatment.

(Hinyokika Kiyo 52 : 651-654, 2006)

Key words : Extra-gonadal germ cell tumor, Retroperitoneal germ cell tumor, High-dose chemotherapy, HCG- β , CA19-9

緒 言

後腹膜腔に胚細胞腫瘍が存在し、陰嚢内に明らかな腫瘍病変を認めない場合、原発性性腺外胚細胞腫瘍以外に潜在性精巣腫瘍および burned-out testicular tumor が鑑別疾患として挙げられる。Burned-out testicular tumor の場合、自然消退によるものか、化学療法に対する反応として見られた変化なのか判断困難な場合がしばしば見られる¹⁾。

本症例は、精巣腫大の既往がなく、初診時、理学的所見、超音波検査にて両側精巣に異常を認めなかった。また化学療法施行後、原因不明の精巣の腫大をきたしたため、精巣摘除術を施行し、病理組織学的に精

巣腫瘍はまったく認めなかったことも考慮し、性腺外胚細胞腫瘍と考えられた。本症例のように国際胚細胞腫瘍予後分類 (IGCCC) にて poor prognosis group に分類される性腺外胚細胞腫瘍は一般に治療に難渋することが多いが、超大量化学療法を含む複数の化学療法を行い、治癒した1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 : 腰痛

既往歴 : 精神発達遅延

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2003年3月頃より腰痛を自覚。同年6月頃より、悪心、嘔吐が出現し近医受診。LDH 高値を指摘されたため、同年7月東徳島病院に紹介された。CT にて多発性肺腫瘍、多発性肝腫瘍、後腹膜腫瘍、

* 現 : 大樹会総合病院回生病院

** 現 : 阿南医師会中央病院

*** 現 : 麻植共同病院

血清 AFP, HCG- β の高値を認めた。精巣には明らかな異常所見なく、性腺外胚細胞腫疑いにて、同年8月精査加療目的に当科紹介された。

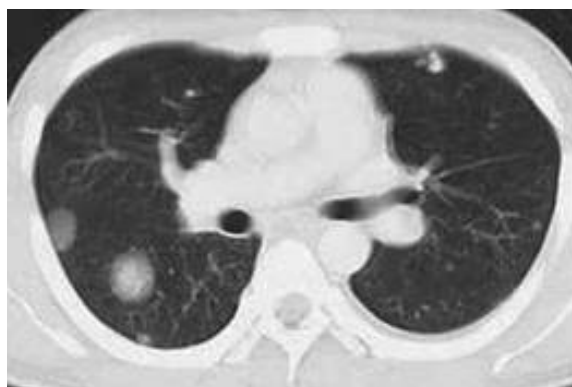
入院時現症：身長 169 cm, 体重 61.5 kg, 栄養状態良好。腹部理学的所見：表在リンパ節は触知せず。精巣は両側とも触診上異常を認めなかった。

入院時検査成績：血算, 血清生化学検査上 LDH 4,340 U/l, CRP 4.49 mg/dl 以外特に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカー (括弧内正常値) は, AFP 1,091 ng/ml (10 以下), β -HCG 85,268 IU/l (0.5 以下), CA19-9 276 U/ml (47 以下) と高値を示していた。

画像検査所見：CT にて多発性の肺転移 (Fig. 1A), 多発性の肝転移, 左副腎腫大 (8×6 cm), 左腎門部から総腸骨動静脈分岐部まで後腹膜リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1B, 1C)。頭部 CT では脳転移は認めなかった。骨シンチでは明らかな転移は認めなかった。超音波検査では両側精巣とも内部エコー均一であり、異常を認めなかった。

入院後経過：年齢, 腫瘍マーカー, 後腹膜腫瘍の局在, 両側の精巣に異常を認めないことより, 後腹膜原発性腺外胚細胞性腫瘍と診断した。IGCCC にて poor prognosis group に分類された。入院後肺転移巣が急速に増大したため, 組織学的検査を行わず BEP 療法 (BLM 30 mg; day 1, 8, 15, VP-16 100 mg/m²; day 1~5, CDDP 20 mg/m²; day 1~5) を開始した。精巣癌取り扱い規約による効果判定では, BEP 2 コース後に肝転移巣は消失, 肺, リンパ節転移は60%以上の縮小を認めた。しかし次コースの抗癌剤投与前に腫瘍マーカーの再上昇を認めたために, 末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用超大量化学療法 (HDC) (CBDCA 250 mg/m²; day 1~5, VP-16 300 mmg/m²; day 1~5, IFM 1.5 g/m²; day 1~5) を施行した。超大量化学療法を計2コース施行し, 腫瘍の縮小率は治療前と比較し, 肺, 副腎で約80%を示した。LDH, AFP, CA19-9 は HDC 1 コース目に正常化。HCG- β も著明な低下を認めたが, nadir 0.7 mIU/l で再び上昇傾向を認めたため, TIN 療法 (Paclitaxel 200 mg/m²; day 1, Ifosfamide 1.2 g/m²; day 2~5, Nedaplatin 30 mg/m²; day 2~5) を2コース施行し腫瘍マーカーは完全に陰性化した。肺転移巣は治療前と比較し縮小率80~90%で, すべて1cm未満に縮小した。後腹膜リンパ節は最大1.5×1.2 cm, 左副腎は治療前と比較し縮小率84.6%で, 2.9×2.0 cm と最大残存腫瘍は左副腎であった (Table 1)。

その後, 右精巣の無痛性腫大が出現した。組織学的診断のため, 2004年2月右高位精巣摘除術を施行した。病理組織所見では狭い範囲で軽度の石灰化を伴った硝子化がみられたが, 壊死・瘢痕組織はなく, 腫瘍



A



B



C

Fig. 1. Chest computed tomography (CT) reveals multiple lung tumors (A). Abdominal CT reveals multiple liver tumors (*), left adrenal mass (arrow heads) (B) and retroperitoneal masses (arrow heads) (C).

Table 1. Tumor reduction after each chemotherapy regimen

	BEP 2 course	HDC 2 course	TIN 2 course
Lung	60-100%	80%	80-90%
RPLN	60%	80%	87%
Left adrenal gland	60%	79%	85%

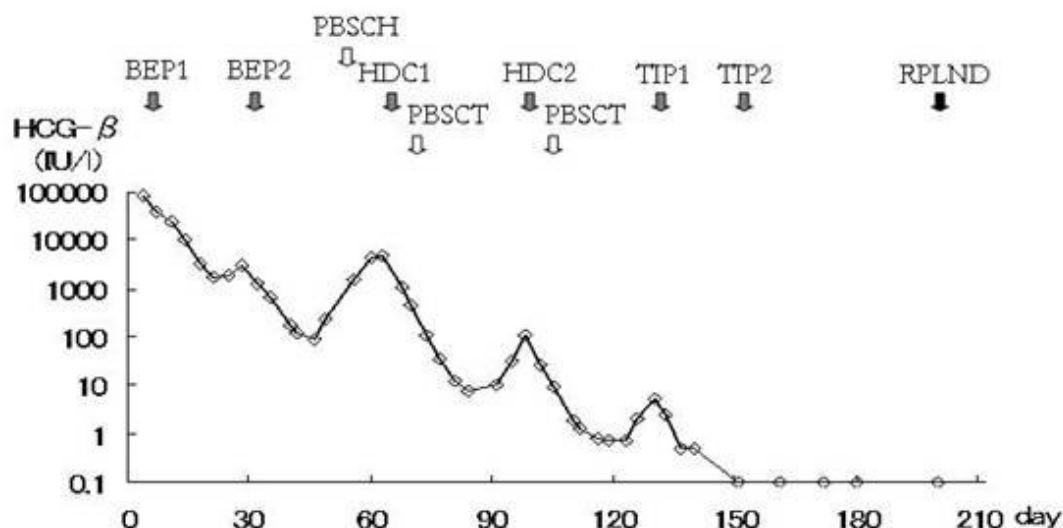


Fig. 2. The clinical course with serum hCG- β levels of the patient. After two courses of BEP, two courses of HDC and two courses of TIN, tumor markers fell into within normal limits.

細胞も存在していなかった。結果として右精巣腫大の原因は明らかではなく、特発性と考えた。残存腫瘍に対し、2004年2月25日左副腎摘出、後腹膜リンパ節廓清術施行。手術はまず最大残存腫瘍である左副腎を摘出し、迅速病理結果では悪性所見を認めなかった。後腹膜リンパ節は、大動脈周囲との癒着が強く、すべて摘除をすることが困難であり、副腎に viable tumor cells がないことより、可及的リンパ節摘除にとどめた。左副腎の病理組織所見は正常な副腎組織と壊死組織のみであった。可及的に摘除した後腹膜リンパ節も同様に壊死組織のみであった。摘除標本に viable tumor cells を認めず、腫瘍マーカーは正常化したままであったため、術後追加化学療法は施行せず退院となった。術後18カ月経過した現在、再発転移を認めていない。

考 察

精巣に腫瘍を認めず、他の部位に胚細胞性腫瘍を認めた場合、①原発性性腺外胚細胞腫瘍、②潜在性精巣腫瘍、③ burned-out testicular tumor という3つの病態が考えられる¹⁾。これらの3者の鑑別は臨床上困難な事があるが、本症例では触診やエコー上両側精巣に異常がなく、また経過中に腫大を示した精巣は、摘除標本において明らかな viable tumor cells はもとより自然消退や化学療法後に見られる腫瘍の瘢痕組織を認めなかったことより、対側の精巣の病理組織学的評価は行えていないが、後腹膜原発性性腺外胚細胞腫瘍が最も考えられた。一般に性腺外胚細胞腫瘍であっても後腹膜発生の腫瘍は精巣由来の転移性腫瘍とほぼ同程度の予後であるとされ、非セミノーマの治療成績は後腹膜原発で5年生存率が62%、縦隔原発で45%との報告があり²⁾、本邦の成績では後腹膜原発で71%、縦隔原発で42%との報告がある³⁾。

転移を有する進行性胚細胞腫瘍に対する、シスプラチンを中心とする standard chemotherapy のみの長期生存率は60~70%であり⁴⁾、より効果的で強力な治療として HDC が試みられてきた。Salvage therapy としての HDC の奏功率は20~40%であり、HDCを一連の治療の中でどの時点で施行するかは議論の分かれるところであるが、近年、Indiana University 分類や IGCCC 分類における予後不良因子を有する症例や治療中の腫瘍マーカーの半減期の延長する症例に対し、初期あるいは早期から HDC を施行する事により予後改善につながる可能性が報告されている⁵⁾。われわれが本症例において、HDC を先行させた理由として、郷司ら⁶⁾が述べているように、①骨髄ダメージが少ない早期に施行することで、より安全に施行される。②癌細胞が薬剤耐性を獲得する前に高い dose intensity により、癌細胞を死滅させることができる事を期待し、HDC を選択した。HDC のコース数については、中川ら⁷⁾は HDC 開始時の hCG- β が 1.0 ng/ml 以上の症例で、HDC 1 コース後に正常化した症例はなく、hCG- β が高値の症例に対しては HDC 1 コースでは効果が不十分であったと述べている。本症例においても HDC 1 コースでは十分な腫瘍マーカーの低下が見られず2コースを要した。本症例では、救済化学療法として HDC を行い、有効性を示したが、マーカーは完全には正常化までは至らなかった。HDC 療法は、中川ら⁷⁾の報告にもあるように、進行性胚細胞腫瘍に対し、有効性は認めても完全に治癒せしめない可能性も十分にあり、高度の副作用を考慮すると、その適応は難しいと考えられた。

本症例の HDC 後の化学療法の選択肢を考慮する際に、Bokemeyer ら⁸⁾は CDDP に耐性を示す精巣腫瘍の約25%の例に paclitaxel が有効であったと報告していることから、third-line chemotherapy regimen とし

での paclitaxel を含む TIN 療法を選択し CR に至った。本症例において、HDC よりも TIN 療法を先行させれば、HDC を施行せずに、マーカーの正常化が得られていた可能性も否定はできず、second-line chemotherapy として HDC を行うか TIN 療法など新規抗癌剤を含んだ regimen を選択するべきかは、現時点では明らかでない。

腫瘍マーカーの正常化後の残存腫瘍の取り扱いについては、Einhorn ら⁹⁾は複数の残存腫瘍がある場合、最大の転移巣を摘除し、壊死組織ならば他のリンパ節や臓器の手術は施行しないと述べている。また、肺転移巣について Steyerberg ら¹⁰⁾は、後腹膜リンパ節が壊死組織のみであれば、肺転移巣が壊死組織である可能性は89%ときわめて高く、逆に後腹膜リンパ節に viable cells を認めた場合には肺転移巣の38%にしか壊死組織であることを期待できないと述べている。本症例でも最大残存腫瘍の副腎に悪性所見がなかったことより、後腹膜リンパ節廓清は、癒着により困難であったため手術侵襲を考慮し、組織学的評価のための可及的切除術にとどめた。結果として摘除した副腎および後腹膜リンパ節に viable cells を認めなかったことより、肺転移巣は壊死組織である可能性が非常に高いと示唆された。

腫瘍マーカーとして本症例は精巣腫瘍に一般的な LDH, AFP, HCG- β 以外に、CA19-9 も高値を示した。精巣腫瘍のマーカーとして、CA19-9 の有用性は不確定だが、鈴木ら¹¹⁾の55例の検討では臨床病期や予後との相関は認められないものの、治療経過とは相関し、経過観察には有用であるとされ、組織型では胎児性癌および卵黄嚢腫瘍を含む症例で有意に高値を示した。本症例でも最終的に摘出組織は壊死組織のみであったが、奇形腫も残存しておらず、腫瘍マーカーから考えると、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌などが存在する複合組織型胚細胞腫瘍であったかもしれない。

本症例は、化学療法後18カ月再発を認めていないが、今後再発の可能性も十分にあり、厳重な経過観察を施行中である。

結 語

後腹膜原発非セミノーマ性性腺外胚細胞腫瘍の1例を経験した。Second-line chemotherapy として PBSCT 併用超大量化学療法を third-line chemo-

therapy として paclitaxel を含む TIN 療法を施行し、CR に至った症例を報告した。

文 献

- 1) 北原克教, 堀 淳一, 徳光正行, ほか: 精巣原発が示唆された精巣微小石灰化病変を有する後腹膜胚細胞腫瘍の2例: 後腹膜胚細胞腫瘍の原発についての考察. 泌尿紀要 **49**: 291-295, 2003
- 2) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al.: Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol **20**: 1864-1873, 2002
- 3) Ebi H, Nakata M, Tahara M, et al.: Extragonadal germ cell tumors in Japan. Cancer Sci **94**: 1107-1111, 2003
- 4) Einhorn LH: Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol **8**: 1777-1781, 1990
- 5) 蓮見壽史, 岸田 健, 寺西淳一, ほか: 進行性精巣腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法の経験. 泌尿紀要 **48**: 469-473, 2002
- 6) 郷司和男, 原 勲, 山田裕二, ほか: 進行性胚細胞腫瘍に対する末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用超大量化学療法の治療成績. 泌尿紀要 **45**: 799-804, 1999
- 7) 中川修一, 三木恒治, 赤座英之, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する PBSCT 併用超大量化学療法—PBSCT 研究会・精巣腫瘍分科会による多施設共同臨床試験—. 泌尿紀要 **45**: 805-809, 1999
- 8) Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al.: Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. Ann Oncol **7**: 31-34, 1996
- 9) Einhorn LH and Donohue JP: Advanced testicular cancer: update for urologists. J Urol **160**: 1964-1969, 1998
- 10) Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, et al.: Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. J Urol **158**: 474-478, 1997
- 11) 鈴木一実, 徳江章彦: 精巣胚細胞腫瘍における血清 CA19-9 の測定意義についての検討. 泌尿紀要 **47**: 467-472, 2001

(Received on September 26, 2005)

(Accepted on February 28, 2006)