

メトトレキセートで一時的寛解をみた
睾丸 choriocarcinoma の1例

京都大学泌尿器科学教室（主任：加藤 篤二教授）

山	下	爵	世
川	村	寿	一
沢	西	謙	次
友	吉	唯	夫
加	藤	篤	二

CHORIOCARCINOMA OF THE TESTIS: EFFECT OF
METHOTREXATEAkiyo YAMASHITA, Jyuichi KAWAMURA, Kenji SAWANISHI,
Tadao TOMOYOSHI and Tokuji KATŌ*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. T. Kato, M.D.)*

A 28-year-old man was admitted with tumor of the right testis, gynecomastia and metastatic pulmonary lesions. Orchiectomy proved choriocarcinoma. Chemotherapy with methotrexate resulted in decrease of chorionic gonadotropin, shrinkage of pulmonary lesions and improvement of subjective symptoms. The patient died of brain metastases eight months after orchiectomy.

結 言

睾丸 choriocarcinoma は、比較的発生頻度が少なく、かつ睾丸腫瘍中、悪性度が高く、そのほとんどが1年以下の生存率である。最近肺転移をきたした睾丸 choriocarcinoma に対してメトトレキセートを投与し、一時的寛解がみられたが、ついに脳転移のため死亡した。今回は本症例を中心に、メトトレキセートの投与方法、睾丸 choriocarcinoma にかんする若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：小杉某 28才男，商業。

初診：1970年3月9日

主訴：右無痛性睾丸腫瘍と腰痛。

家族歴および既往歴：特筆すべきことなし。

現病歴：1969年8月右陰囊内に鶏卵大腫瘍に気づいたが症状がないため放置した。同年12月、右乳房腫

脹、圧痛を認め、某医に受診したが、原因不明のため放置していた。しかし全身倦怠感、腰痛が増強し、右陰囊内腫瘍が手拳大に増大してきたため（Fig. 1）、当科を受診し1970年3月10日直ちに入院した。

現症：体格中程度，栄養やや不良，打診上胸部に異常なく，触診上腹壁腹部諸臓器に異常なく，所属リンパ節も触知しえなかったが右陰囊内に手拳大の硬い腫瘍を認め，睾丸，副睾丸の区別は不能である。なお左側陰囊，陰茎は正常であるが，両側乳房は女性乳房を呈していた。

入院時諸検査成績

末梢血：Ht 33.5%，赤血球数 361×10^4 ，白血球数 10,600，粒球数 40.5×10^4 ，血色素量 10.6 g/dl.

血液凝固検査：凝固時間 9分30秒，出血時間 3分，プロトロンビン時間 15.5秒。

肝機能：GOT 24.5，GPT 35，Co-R 1，Cd-R 8，MG 2.0，チモール混濁反応 1，総ビリルビン正常。

腎機能：BUN 15.0 mg/dl，creatinine 0.6 mg/dl，PSP $\Sigma 71\%$ （120分），尿酸 5.1 mg/dl。

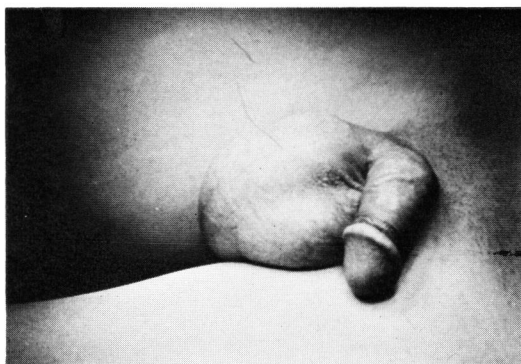


Fig. 1

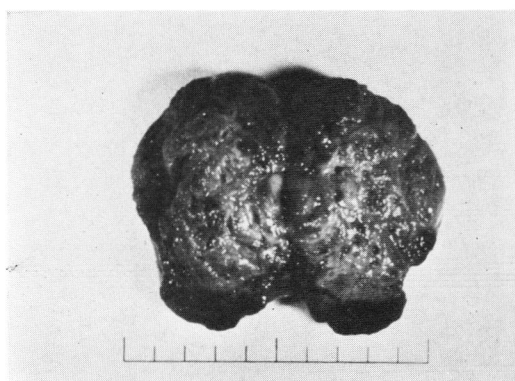


Fig. 2

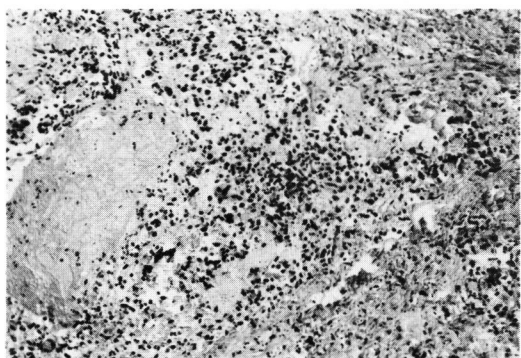


Fig. 3

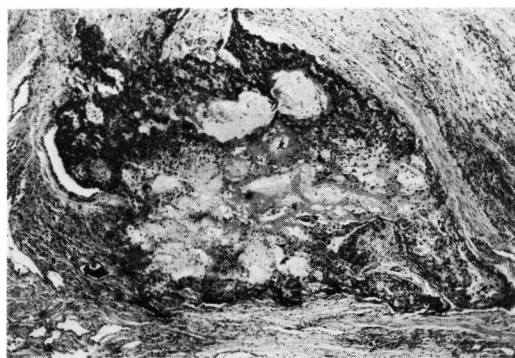


Fig. 4

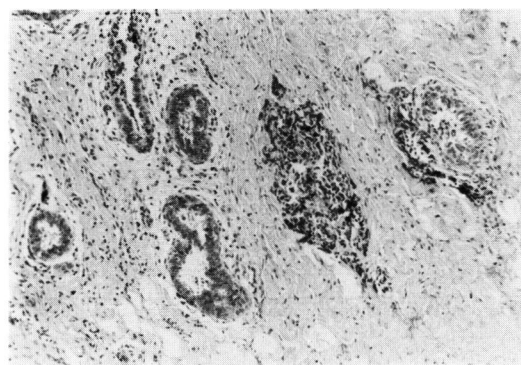


Fig. 5

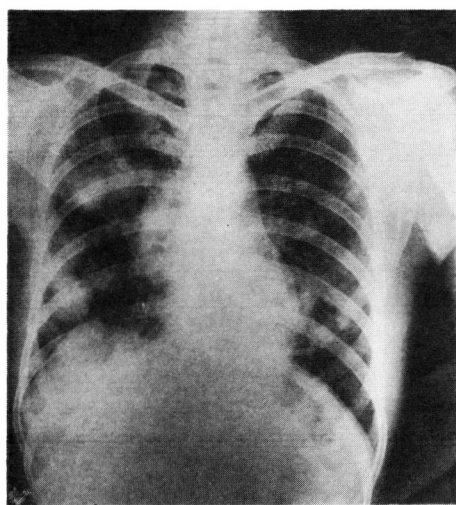


Fig. 6

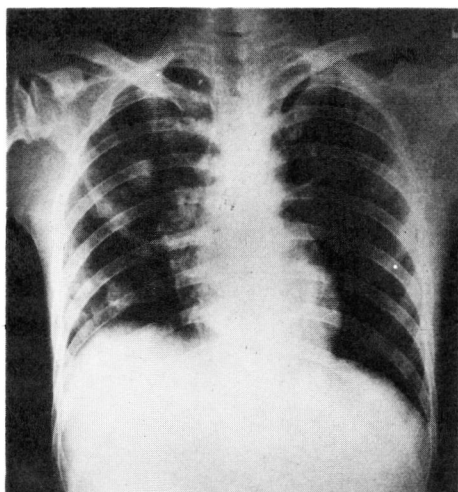


Fig. 7

その他：血清総蛋白 7.6 g/dl, A/G : 1.2, 血糖 94 mg/dl, アルカリフォスファターゼ 30.0, PSAP 1.0, コレステロール 115 mg/dl. 酸フォスファターゼ 3.5, Na 134 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Ca 9.4 mg/dl, Cl 102 mEq/L.

CRP (+5), RAT (-), ASL-O (50), Wa-R (-), 血沈60分 (59) 130分 (103), 血圧 120/90, 脈搏 110, 体重 48.5 kg, 体温 37°C.

尿：蛋白 (-), 糖 (-), 沈渣正常, 17KS 5.2 mg/day, 17OHCS 6.6 mg/day, HCG 5×10^3 IU/day, estrone 42.8 mcg/day, estriol 7.6 mcg/day.

心電図：正常.

IVP：正常.

胸部レ線像：肺転移像を認める(とくに左肺著明).

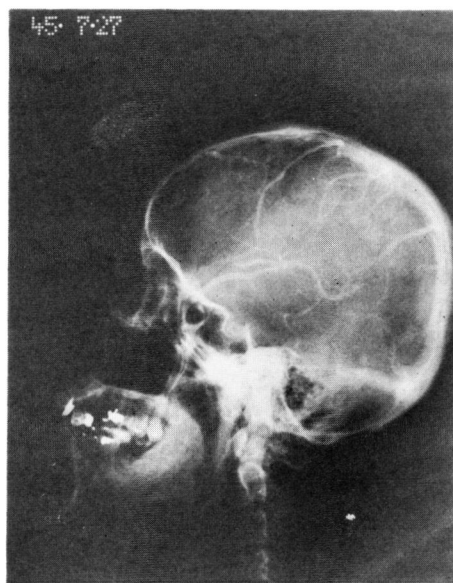


Fig. 8

手術所見

1970年3月16日腰椎麻酔下に右鼠径部切開を加えて右睾丸摘除術を施行した。精索静脈は怒張していたが、内腸骨動脈周囲のリンパ節、ソケイ部リンパ節は、肉眼的にも触診的にも異常を認めなかった。ついで右乳房の一部生検をおこなった。

摘除標本

肉眼的所見：睾丸は弾性硬, $10.0 \times 4.5 \times 3.0$ cm, 重量は150 g, 手拳大で表面に静脈の怒張いちじるしく、副睾丸は正常大であった。睾丸の剖面は、出血性、または壊死性腫瘍化を呈し、血管に富む絨毛を思わせる箇所が多数みられた (Fig. 2)。

Table 1. 本症例の MTX 投与基準

集中投与法

1. 1コース：0.4 mg/kg day 4日間連続投与 (20 mg/day) 1日量 25 mg 以下。
2. 最低3コースの投与をおこなう。各コース間の投与休止期は2週間。
3. 投与前後尿中ゴナドトロピン値測定、胸部X線の転移像の比較等。
4. 副作用の発現を認めた場合中止または延期する。
5. 腎機能は正常であること (BUN 20 mg/dl 以下, creatinine 1.5 mg/dl 以下)
6. 一般検血値 Hb 8 mg% 以上, 白血球数 5,000以上, 粒球数 10万以上であること。
7. 3コース終了後症状の改善 (HCG 値の低下等) などを認めなかった場合 actinomycin D 等の他の療法に変更。

	投 与 前	第1コース 4日	インターバル 2週間	第2コース 4日	インターバル 2週間	第3コース 4日	インターバル 2週間
MTX 投 与		++++		++++		++++	
胸 部 X 線	+	-	+	-	+	-	+
HCG 定量(24時間尿)	+	-	+	-	+	-	+
腎 機 能 検 査	+	+	++	+	++	+	++
検 血	+	+	+++	+	+++	+	+++
臨 床 観 察	-	+	+++	+	+++	+	+++

組織学的所見：標本は腫瘍細胞巢が最も著明である部位4カ所の組織像を検索した結果、ラングハンス氏巨細胞、syncytial trophoblastic cell が認められ、その周辺は、cytotrophoblast に相当する腫瘍細胞層が血管腔を囲み、全体的に壊死が多い (Fig. 3, 4). 女性乳房の生検像は (Fig. 5) に示したごとくである。したがって、choriocarcinoma と診断した。

術後の治療経過

右睾丸摘除後も尿中 chorionic gonadotropin 値は低下せずに、術後フリードマン反応は 10×10^4 の値を示し、全肺野に小指頭大から10円硬貨大の陰影を認めた (Fig. 6). 術後5日目より、メトトレキセート (MTX) を Table 1 の方法で集中投与基準 (Dr. Holland および Dr. Matsura の方式) に従って投与を試み、投与前後の尿中 HCG 胸部レ線の転移像の比較、腎機能検査、末梢血の変化 (とくに血小板数の変化)、臨床所見などを中心に観察しながら、1コースを 0.4 mg/kg/day , 約 20 mg を4カ月間連続投与をおこない、最低3コースを2週間の間隔をおいて投与した結果、5コースごろより、尿中 HCG の陰性をみとめ、その間明らかに胸部レ線の転移像の縮小をみた (Fig. 7). しかしその後は HCG の陰性化を認めたにもかかわらず、胸部レ線の転移像縮小度の改善はみとめえず、白血球数も 5×10^3 以下に減少を3コース投与開始ごろより認め、4コース～5コース投与時には

粒球数は 10^6 以下に減少した。

また、脱毛、口内炎、全身倦怠感などは投与時にみられたが、投与休止期間には症状は軽減した。MTX 投与時、3カ月目から4カ月目に至る HCG は陰性化していたが、胸部レ線像の改善がみられないため、本剤に対する titer が安定化し、tolerance ができたものと解釈して、アクチノマイシン D 投与に切り替えた。投与方法は、アクチノマイシン D (商品名 Cosmegen) 0.5 mg を5回静注して、これを1クールとして、各クール間を2週間休止した。その間、尿中 HCG は $10^3 \sim 10^4 \text{ IU/day}$ となったので、2クール目より MTX を前回と同量だけ投与して、MTX とアクチノマイシン D の併用療法 (double therapy) をおこなって、HCG の陰性化をみたが、胸部レ線の改善がみられず、全身状態もやや不良となり、ときどきけいれん、頭痛を認めるようになってきた。1970年7月27日、脳外科受診、左脳動脈造影をおこなった結果、右前頭葉、頭頂葉、sylvia region の3カ所に metastatic foci をみとめ、反対側にも、metastasis の shadow があることが確実という診断をうけ、これに対しては、対症的な保存療法を試みる以外方法がないという結論が出された (Fig. 8). vinblastine 4 mg/day , MTX 5 mg/day の double therapy, また steroid なども併用したが、1970年10月1日、全身衰弱のため、入院後205日目に死亡した。

Table 2

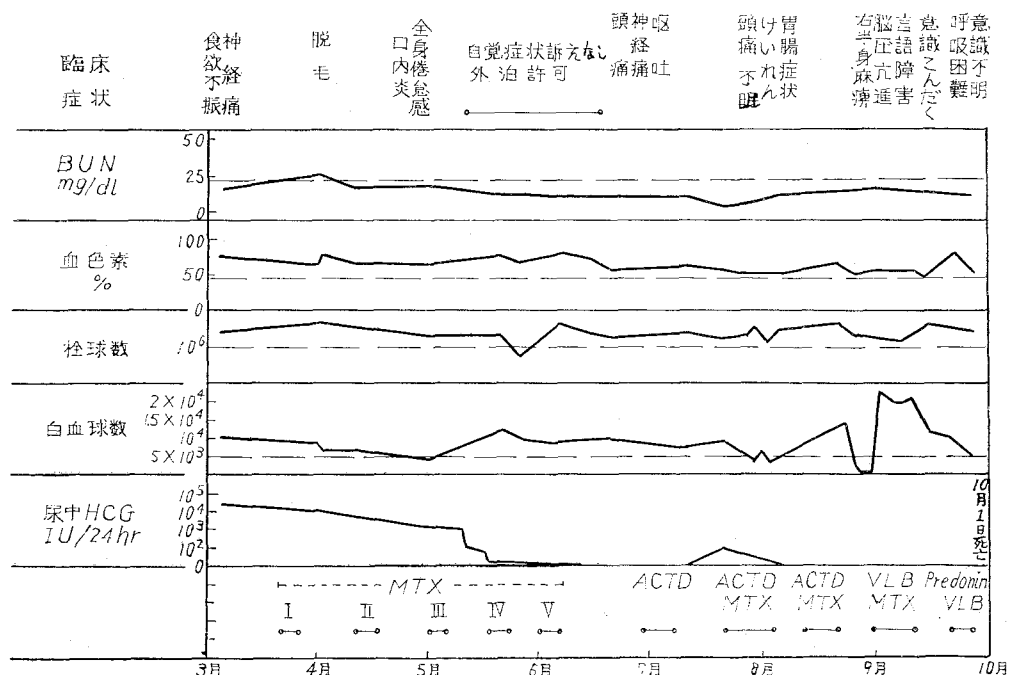


Table 3. 病理解剖診断

1. 睾丸腫瘍（悪性絨毛上皮腫）
転移再発
i) 両肺
ii) 脳（右前頭葉 右頭頂葉 右後頭葉 左後頭葉 左脳幹部）
iii) 左腎
iv) 前立腺
2. 両肺うっ血水腫ならびに気管支肺炎
3. 脳浮腫ならびに両側鉤回ヘルニア
4. 両側線維索性肋膜炎
5. 感染脾
6. 肝実質変性
7. 腎実質変性
8. 左睾丸萎縮
9. カタル性回腸炎
10. 女性乳房状態

入院から死亡までの抗癌剤と副作用の主たるものを総括した全経過を Table 2 に示した。

病理所見の結果は Table 3 にまとめたごとくであるが、悪性絨毛上皮腫の転移再発部位に、脳、左腎、前立腺、両肺があった。

考 察

睾丸腫瘍の分類法で、現在までにおこなわれているおもなものは、Gray, Thompson and McDonald の分類法, Scully and Parham の分類法, Dixon and Moore の分類法および Wehner の分類法である。Dixon and Moore¹⁾ の分類法に従って自験例をあてはめると group V に属する。

Dixon and Moore の分類法

group I: seminoma, pure

group II: embryonal carcinoma, pure with seminoma

group III: teratoma, pure or with seminoma

group IV: teratoma with either embryonal carcinoma or choriocarcinoma or both, and with or without seminoma

group V: choriocarcinoma, pure or with either embryonal carcinoma or both

睾丸腫瘍に関する総説は、太田黒²⁾、赤坂ら³⁾の報告にくわしいので、割愛し、ここでは、choriocarcinoma に対してのみ若干の検討を加える。

発生頻度はきわめて少なく、Rusche⁴⁾によれば2%、Lewis ら⁵⁾によれば、group IV, group V を含めても10%の記載があり、Campbell⁶⁾は3%であると報告している。いずれの報告も他の睾丸腫瘍に比してその発生頻度が少ない点一致している。とくに pure な choriocarcinoma は、Dixon and Moore⁷⁾によると

0.7%を認めるのみである。

本邦においては、中神・宮里の集計⁸⁾にわれわれの症例およびその後の学会報告を加えても20例を数えるにすぎない (Table 4)。しかし1954年以前にも若干の

Table 4

症例 No.	報 告 者	報告年度	病 理 診 断
1	矢 川 ら	1953	S + T + C
2	徳 岡 ら	1955	E + C
3	小 川 ら	1956	E + C
4	西 塚 ら	1956	E + C
5	〃	〃	E + C
6	〃	〃	T + C
7	大 田 黒	1958	E + C
8	〃	〃	E + S + T + C
9	〃	〃	C ?
10	黒 崎 ら	1961	T + C + E
11	佐々木ら	1964	T + C + E
12	〃	〃	T + C + E
13	三 軒 ら	1964	C + F
14	上 田 ら	1964	T + E + S + C
15	中神・宮里	1965	T + C
16	〃	〃	T + C
17	井 川 ら	1969	E + C
18	上 野 ら	1970	E + C
19	山 下 ら	1971	C
20	井 沢 ら ¹⁷⁾	1971	C

S: seminoma, T: teratoma, C: choriocarcinoma
E: embryonal carcinoma, F: fibroma

報告例があるので⁹⁾集計するとやや増加する傾向にあるが、他の睾丸腫瘍に比べると発生頻度はきわめて少ない。1954年以降の choriocarcinoma のみの単独記載例は3例を数えるのみである。

予後は睾丸腫瘍中最も不良とされているが、Dean⁶⁾によると346例の睾丸腫瘍中、choriocarcinoma は11例経験したが5年生存率は0であったと述べている。本邦例について検討を加えると、前述の20症例中 Dixon and Moore の分類では group IV は9例、group V は11例であったが group V は全例が1年以内に死亡している。

年齢に関して本邦例では4才から56才までにみとめられたが、Lewis⁵⁾の統計では20代から54才までに分布した。

患側について、本邦例はわれわれの調査範囲内では、右60%、左40%であったが、Dean⁶⁾は右52%、左47.7%、Rusche⁴⁾は右52.3%、左47.7%、Samuel ら¹⁰⁾は右44%、左52%と記載しており、左右差をとくにみとめたという報告はない。

症状は、初診時すでに転移をみとめている例がほとんどで、転移部位は血行性転移の形をとるために肺、肝、脳などの遠隔転移例が多い。初期には、無痛性睾丸の腫脹、硬度の増加をみるが、多くは女性乳房、腫瘍の増大、肺転移などの全身症状を認めて、はじめて、その重大性に気づいて来院している。したがって受診時に胸部X線、尿中の HCG 定量、生化学検査を必ずおこない、診断を的確にし、組織像診断によって除睾丸後の治療方針を決定することが急務である。除睾丸後の治療方針として、リンパ節郭清、放射線治療法、および化学療法があげられるが、ここでは、婦人科領域の悪性絨毛上皮腫に最近著しい効果をあげている抗癌剤、とくに、メトトレキセートを中心に検討を試みたい。絨毛性腫瘍は胎性由来の組織を母組織としているために宿主にとって寄生的性格が強く、流動血に直接触れた環境で増殖するため薬物が作用しやすく、しばしば早期に広範な多発性転移を形成し、尿中 HCG の定量値を指標とすることにより治療効果の判定が客観的におこなわれる¹¹⁾などの点、化学療法の対象として最も好適な疾患といえる。現在まで、絨毛上皮腫に使用された抗癌剤は Table 5 に示したごと

Table 5

- | |
|--------------------------------|
| 1. Alkylating agents |
| Nitrogen mustard (NM) |
| Nitrogen mustard N-oxide (NMO) |
| Chlorambucil (CBL) |
| Cyclophosphamide (CPA) |
| その他 |
| 2. Antimetabolites |
| Amethopterin (MTX) |
| 6-Mercaptopurine (6-MP) |
| 8-Azaguanine (8-AZG) |
| 5-Fluorouracil (5-FU) |
| 3. Antibiotics |
| Actinomycin-D (ACTD) |
| Actinomycin-K (ACTK) |
| Mitomycin C (MMC) |
| Carcinophilin (CAP) |
| その他 |
| 4. Miscellaneous |
| Vincalucoblastine (VLB) |
| Mercurio-hematoporphyrin (MH) |
| Cobalt-protophyrin (COPP) |

き薬剤があげられるが、現在、最も多く使用され、効果をあげているものに、antimetabolites のメトトレキセート (MTX)、antibiotics のアクチノマイシン D、ビンカロイコブラステンがあげられ、使用方法は単独、2 者併用、および 3 者併用などが一般に用いられている。

自験例においても、MTX の単独投与を試みたのち、MTX を投与しても response のない場合、はじめて、他剤を使用する方法を採用した。

MTX の投与方法は Li ら¹³⁾ が検討を加えているが、1966年、Holland¹²⁾ の提唱により結成された International Union Against Cancer の方式に準じて投与をおこなっているが、これによると、① intensive regimen、② intermittent regimen の 2 方式があり、自験例は①の方法を採用した。この投与方式は Table 1 に示したごとくであるが、Holland は 2 法を比較し、副作用の少ないこと、多量の投与が可能な点から intermittent regimen (MTX 0.6 mg/kg) の筋注を、1 週に 2 回、最低限 6 週間投与の方法を推奨している¹³⁾。しかしわれわれは intensive regimen の方法で投与したが、重篤な副作用を経験せず、3 コースまでに十分な response を認めた。

副作用は、かなり強く、口唇、口腔、咽頭の有痛性潰瘍、食思不振、下痢、腹痛など消化管症状のほか、皮膚発疹、脱毛がある。しかしもっとも重要な点は、骨髄障害である。この結果として、白血球数および血小板の減少、さらに高度な場合、汎骨髄癆に伴う発熱、出血傾向、全身倦怠の合併症発生を起こす。また尿中に大量排泄されるために、肝・腎機能の check も重要で、投与中は十分な水分摂取が必要である¹⁴⁾。

また薬剤の腫瘍に対する効果のみを重視するなら、単独使用、2 者併用よりは、3 者併用がより優れていることには¹⁵⁾異論はない。しかし、副作用の強いこれら薬剤の投与そのものが腫瘍自体よりも致命的になる場合も当然想定されるわけで、慎重な検討が必要である。自験例では MTX 投与後 MTX の response が消失したあとで、他の抗癌剤投与を試みて、MTX 耐性後も一時的寛解をみとめた。したがって耐性を少なくする意味では、単独使用も捨てがたい¹⁶⁾。いずれにせよ、患者の全身状態を的確にとらえて、むりのない抗癌剤投与方法が、case by case で選ばれるべきであろう。睾丸の choriocarcinoma は婦人科領域の悪性絨毛上皮腫に比較して、症例も少なく、化学療法の歴史も浅い。われわれは、その投与方法についても、婦人科領域の投与方法に準じておこなったが、なお不明な点も多く、症例を重ねて検討するほかはない。石塚ら¹¹⁾は、MTX が 1965 年～1969 年までの婦人科領域の悪性絨毛上皮腫に対して 50% の奏効をみたことを報告している。また Li¹³⁾ らは、女性の choriocarcinoma に対して、MTX は有効とされているが、睾丸のそれに使用しても組織学的に異なるためその効果は少ない

と述べているが、症例が少なく決定的な結論とはいえない。

結 語

28才の男子で女性乳房，肺転移を有した右睾丸 choriocarcinoma に対してメトトレキセートを投与して，尿中の HCG の陰性化，肺転移像の縮小，自覚症状の改善などの一時的寛解を見たが，除睾丸術後 8 カ月目に脳転移を起こして死亡した症例を報告すると同時に，睾丸の choriocarcinoma，メトトレキセートの投与について若干の検討を加えた。

（本論文の一部は第55回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。）

文 献

- 1) Dixon, F. J. and Moore, R. A.: Tumor of the Male Sex Organs, Atlas of Tumor Pathology, AFIP, 1952.
- 2) 太田黒：日泌尿会誌，**49**：297, 1958.
- 3) 赤坂・ほか：日泌尿会誌，**56**, 597, 1965.
- 4) Rusche, C. C.: J. Urol., **68**：340, 1952.

- 5) Lewis, L. G. et al: J. Urol., **67**：338, 1952.
- 6) Dean, A. L.: "Urology" edited. by Campbell MF. second edition, 1261, 1963.
- 7) Dixon, F. J. and Moore, R. A.: Cancer, **6**：427, 1953.
- 8) 中神・宮重：臨床皮泌，**19**：831, 1965.
- 9) 小島・ほか：日皮科誌，**68**：412, 1958.
- 10) Samuer, L. et al: J. Urol., **73**: 363, 1955.
- 11) 石塚・ほか：癌の臨床，別刷，1966.
- 12) Holland, J. F.: Interim working analysis I.U.A.C. March, 1968.
- 13) Li, M. C. et al: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **93**：361, 1956.
- 14) 石塚・可世木：日本臨床，**27**：1610, 1969.
- 15) 上野・ほか：臨泌，**24**：159, 1970.
- 16) Hertz, R. et al: Choriocarcinoma, p. 66, Springer Verlag, 1967.
- 17) 井沢・ほか：日泌尿会誌，**62**：648, 1971.
- 18) Li, M. C. et al: J.A.M.A., **174**：1291, 1960.

(1972年2月24日 受付)