

精巣腫瘍脳転移 5 症例の臨床的検討

松田 洋平, 田中 俊明, 佐藤 俊介, 北村 寛
高橋 聡, 舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学泌尿器科学教室

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASIS
FROM TESTICULAR GERM CELL TUMOR

Yohei MATSUDA, Toshiaki TANAKA, Shunsuke SATO, Hiroshi KITAMURA,
Satoshi TAKAHASHI, Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

We retrospectively reviewed 190 patients with germ cell tumors of testis or extragonadal origin who were treated in our hospital between 1980 and 2007. Five (2.6%) of them had brain metastasis. We studied the clinical features and treatment outcome of these patients. Median age was 30 years old (23-48). The clinical stage was III in all the patients, except one with stage I disease. Two patients had brain metastasis at the initial presentation. All patients underwent multiple regimens of chemotherapy. As local therapies for brain metastases, surgical resection was done in 4 and gamma knife was in 1. Whole brain irradiation was added to surgery in 2 patients. All patients died of the disease within one year after brain metastasis development, except 1 patient who was free of disease 47 months after the presentation. The long survivor had solitary brain metastasis at the initial presentation and received 4 regimens of chemotherapy, 2 surgical resections of brain metastases and whole brain irradiation. Finally, chemotherapy consisting of irinotecan and nedaplatin resulted in normalization of the tumor markers and complete remission was proved by the subsequent surgical resection. Although most patients with brain metastasis have a poor clinical outcome, aggressive local treatment and employment of novel anticancerous agents may contribute to improve clinical course of selected patients with germ cell tumors and brain metastasis.

(Hinyokika Kiyo 56 : 99-102, 2010)

Key words : Testicular neoplasms, Germ cell tumor, Brain metastasis

緒 言

精巣腫瘍を代表とする胚細胞腫瘍は治療可能な悪性腫瘍として知られ、進行癌においても化学療法により70～80%で完全寛解がえられる¹⁾。しかし poor prognostic group²⁾における5年生存率は約50%であり、これらの予後改善のため種々の新規抗癌剤を用いた化学療法がわが国でも試みられている³⁻⁵⁾。一方、脳転移は進行胚細胞腫瘍の10～15%に⁶⁾、また肺多発転移を有する症例に限るとその32%に見られる⁷⁾。全身化学療法に加え、転移巣切除、放射線全脳照射、定位放射線治療などが行われ、初発時転移症例、孤立性転移例では長期生存がえられる可能性も報告されているが⁷⁻⁹⁾、生存期間中央値は約6カ月と予後不良である^{8,9)}。また新規抗癌剤を用いた化学療法の脳転移症例に対する効果は明らかではない。

今回、当科にて治療を施行した胚細胞腫瘍のうち、脳転移を有した症例の治療経過についてまとめ、検討した。

対 象 と 方 法

1980年1月から2007年12月までに、札幌医科大学附属病院泌尿器科にて治療を行った胚細胞腫瘍症例は190例であった。原発巣は精巣185例(97.4%)、後腹膜4例(2.1%)、縦隔1例(0.5%)であった。このうち、初診時および経過中に脳転移を有した5例を対象とし、治療経過、転帰につき検討した。臨床病期診断は日本泌尿器科学会病期分類¹⁰⁾を用いた。全190例の臨床病期はstage I 98例(51.6%)、stage II 38例(20.0%)、stage III 54例(28.4%)であった。

導入化学療法として1980年代はPVB療法(cisplatin + vinblastin + bleomycin)、1990年以降はBEP療法(bleomycin + etoposide + cisplatin)を行った。救済化学療法のレジメンは病巣の状態などにより決定し、年代により異なるものが選択された。施行したレジメンは、VIP(etoposide, ifosphamide, cisplatin)、VeIP(vinblastine, ifosphamide, cisplatin)、high dose ICE(ifosphamide, carboplatin, etoposide + 末梢血幹細胞移植)³⁾、TIP(paclitaxel, ifosphamide, cisplatin)¹¹⁾、

TIN (paclitaxel, ifosphamide, nedaplatin)⁵⁾, IrN (irinotecan, nedaplatin)⁴⁾であった。脳転移巣に対しては原則として化学療法を先行させ、治療効果によって局所療法の追加を行うという方針をとった。局所治療は病巣の状態によって腫瘍切除、放射線全脳照射、ガンマナイフを選択し施行した。

結 果

患者背景を Table 1 に示した。全例精巣原発であった。症例 3 ではスクリーニングとして撮影した CT にて脳転移が明らかとなった。他の症例では頭痛、および神経症状を有していたため画像診断を行い、脳転移と診断した。脳転移巣出現時には全例で肺転移を有しており、脳単独転移症例は認めなかった。初診時より脳転移を認めたのは 2 例 (40%) であった。症例 1 では初発時の治療中に脳転移が出現した。症例 2 は stage I 非セミノーマ症例であり、原発巣摘除後経過観察中に後腹膜転移、肺転移が明らかとなった。化学療法を行ったが治療に反応せず、脳転移が新たに出現した。症例 5 では初発時の治療で complete response がえられたものの 6 カ月後に肺と脳に再発した。

前治療の内容、脳転移出現後の治療、転帰につき Table 2 に示した。症例 2 では脳転移巣出現後、転移巣の急速な増大と、全身状態の悪化があり、化学療法による追加治療ができなかった。脳転移巣の出血の予防を目的としてガンマナイフのみを施行した。症例 4

を除いて 4 例とも長期生存はえられず、全例発症から 1 年以内に癌死した。

長期生存がえられた症例 4 の治療経過および血清 human chorionic gonadotropin (hCG) 値の推移 Fig. 1 に示した。初診時に多発肺転移、単発脳転移を認めた。原発巣の組織型は yolk sac tumor と choriocarcinoma の混合型であり、それぞれの組織型が 70, 30% を占めた。原発巣切除後 BEP 療法を 4 コース施行し、脳転移巣は 50% の、肺転移巣は 36% の縮小を示した。血清腫瘍マーカーは α -fetoprotein (AFP) が正常化したものの、hCG は 2.4 IU/l, hCG- β は 0.2 ng/ml と軽度高値が持続していた。腫瘍マーカーの正常化はえられなかったものの、脳転移巣が化学療法に良好に反応したことから、脳転移による致死的症状の出現を回避するためにこの時点で脳転移巣切除術を施行した。切除標本に viable cell は認めなかった。この後、VIP 療法を 2 コース追加したが、hCG, hCG- β の正常化はえられなかった。骨髄抑制も見られ、この時点で化学療法の追加は困難と判断し、肺転移巣切除術を行った。切除標本に viable cell を認めなかったものの、手術直後に多発脳転移が出現した。ただちに放射線全脳照射を開始したが、開始 4 日後に脳転移巣の出血をきたし、緊急で開頭血腫除去術を行った。全脳照射は合計 40 Gy を完遂した。この後 TIN 療法を 1 コース施行したが、新たな肺転移が出現した。そのため、IrN 療法を 3 コース施行した。これにより hCG,

Table 1. Patient characteristics

症例番号	年齢 (歳)	組織型	臨床病期	脳転移出現時期* (月)	前治療 CR 期間 (月)	脳転移出現時腫瘍マーカー**	関連症状	脳転移巣		併存転移巣
								最大径 (cm)	個数	
1	31	EC	IIIB1	6	0	hCG β : 100, AFP: 4,453	知覚障害	3.0	1	後腹膜 L/N, 肺
2	23	T	I	30	0	hCG β : 259, AFP: 1.9	歩行障害, 嘔吐, 視覚障害	3.6	3	後腹膜 L/N, 肺, 肝
3	30	YST+T	IIIC	初診時	—	hCG: 729, AFP: 2,580	なし	1.6	1	後腹膜 L/N, 肺
4	23	YST+Cho	IIIC	初診時	—	hCG β : 285, AFP: 5,259	頭痛	6.0	1	肺
5	48	EC	IIIB1	8	6	hCG β : 0.1, AFP: 1.4	頭痛, 嘔吐	5.0	1	肺

CR: complete response, EC: embryonal carcinoma, T: teratoma, YST: yolk sac tumor, Cho: choriocarcinoma, L/N; リンパ節. * 初診時からの期間, ** hCG: human chorionic gonadotropin (IU/l, 正常 <0.5), hCG- β : human chorionic gonadotropin- β (ng/ml, 正常 <0.1), AFP: α -fetoprotein (ng/ml, 正常 <8.5).

Table 2. Outcome of treatment for brain metastasis

症例番号	前化学療法	脳転移出現後化学療法	局所治療	治療効果	転帰	脳転移出現後期間 (月)
1	PVB	EP	切除, 全脳照射	PD	癌死	3
2	BEP, high dose ICE	—	ガンマナイフ	PD	癌死	2
3	—	BEP, VIP, TIP	切除	PD	癌死	7
4	—	BEP, VIP, TIN, IrN	切除, 全脳照射	CR	癌なし生存	47
5	BEP	VeIP	切除	PD	癌死	3

CR: complete response, PD: progressive disease, PVB: cisplatin + vinblastine + bleomycin, EP: etoposide + cisplatin, BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin, high dose ICE: ifosphamide + carboplatin + etoposide + 末梢血幹細胞移植, VIP: etoposide + ifosphamide + cisplatin, TIP: paclitaxel + ifosphamide + cisplatin, TIN: paclitaxel + ifosphamide + nedaplatin, IrN: irinotecan + nedaplatin, VeIP: vinblastine + ifosphamide + cisplatin.

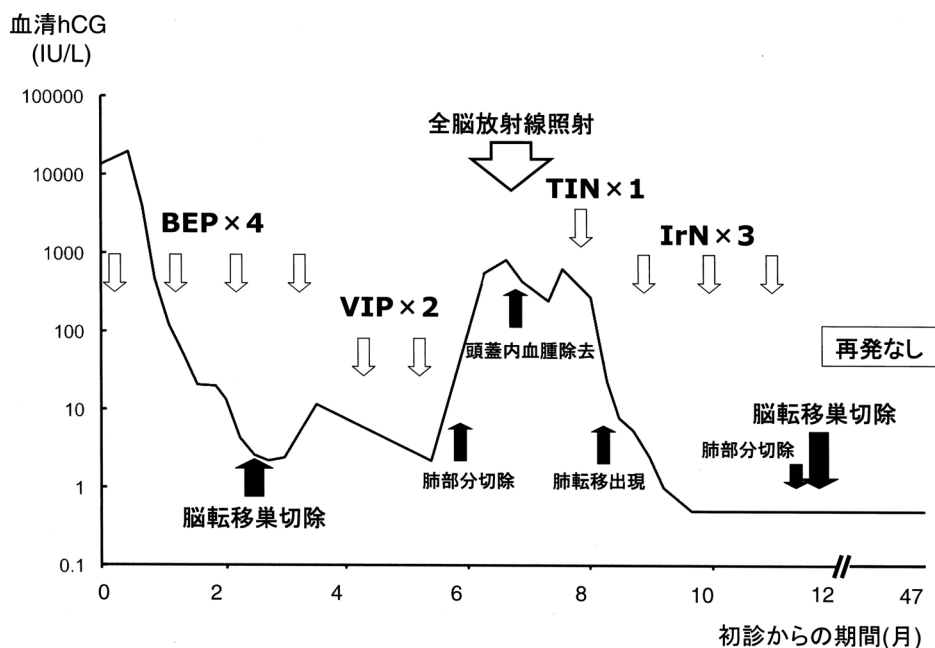


Fig. 1. Clinical course of case 4.

hCG- β の正常化がえられた。肺転移巣切除術、脳転移巣切除術を追加したが、それぞれの摘出組織内には残存腫瘍を認めなかった。以後再発なく47カ月が経過している。

考 察

脳転移は全癌患者の約20～40%において経過中に発生するとされる¹²⁾。精巣腫瘍における頻度は進行癌において2～3%であるが¹³⁾、CTなどの画像検査をルーチンに行うことで、進行精巣腫瘍患者の10～15%に脳転移が発見されるとの報告もある⁶⁾。当科における脳転移の発生率は全症例の2.6%であり、stage III症例に限ると7.4%であった。当科では多発肺転移症例や実質臓器転移例を除き、無症状例に対してはルーチンに頭部CTを施行しておらず、この他にも脳転移が潜在していた症例があった可能性がある。ルーチンの画像検査による脳転移の早期発見が予後改善に寄与するか否かについては不明であるが、今後検討すべき点と考えられた。

脳転移症例に対する治療成績について Bokemeyer ら⁹⁾は2年全生存率23%、Fossa ら¹⁴⁾は5年疾患特異生存率12%と報告している。若干良好な経過を示す症例は、①単発脳転移例⁷⁾、②初診時転移例および初回治療で治癒後、再発時に脳転移が出現した例⁹⁾、③脳単独再発例¹⁴⁾、などとされている。本検討では5症例と症例数が少ないものの、長期生存がえられた症例4は初診時単発脳転移例であり、これまでの報告と同様の傾向が見られた。

脳転移に対する治療は化学療法が中心となる。多くの抗癌剤は血液脳関門を通過しないが、転移性脳腫瘍

においては周囲に血管新生がおり、これらは血管透過性が高く、また正常な血液脳関門を持たないため、薬剤の移行が期待できる、と考えられている¹⁵⁾。脳転移に対し、特に効果的な化学療法レジメンは現在のところ確立されていない。BEP、VIPなどの標準的レジメンでは治療効果に限界があるものと考えられる。本検討において、症例4ではIrN療法にきわめて良好に反応した。タキサン系、トポオソメラーゼI阻害剤などの新規抗癌剤の積極的により使用成績を向上させられる可能性が考えられ、今後の検討が待たれる。

化学療法に加え、脳転移巣に対する局所療法として、外科的切除、放射線全脳照射、ガンマナイフなどの定位放射線治療が行われる。単発で転移巣が径3～4cm以上の場合、外科的切除が推奨される¹⁶⁾。多発脳転移例では、転移巣が3～4個以下であれば定位放射線治療の効果が期待できるが¹⁶⁾、対象となる病変は径3～3.5cmに限られる¹⁷⁾。手術、または定位放射線治療後に全脳放射線照射を追加すべきか否かについては議論がある。全脳照射追加により手術単独に比し予後が延長したとの報告がある¹⁷⁾。Salvati ら¹⁸⁾は手術に全脳照射を追加した症例で5年生存率53%と良好な成績を報告している。一方では全脳照射による晩期神経合併症が問題となる。脳皮質萎縮、脳室拡大が生じるとされ、Soffietti ら¹⁷⁾の報告では長期生存症例の11%の症例で痴呆、尿失禁、記憶障害を呈した。患者が若年者であることが多いことに加え、初発時脳転移症例では長期生存が得られる可能性があり^{16,17)}、晩期合併症の可能性を考えると、全脳放射線照射の適応の決定は慎重に行う必要がある。症例4では化学療法および脳転移巣切除後、化学療法を継続していたに

もかわらず多発脳転移が出現したため、全脳照射を行った。4年以上の長期生存が得られたため、今後神経合併症の発生には十分な注意が必要である。わずか1症例の結果のみであるが、原則的に化学療法、局所療法を先行させ、これらの治療に抵抗性の症例に限って全脳放射線照射を追加するというのは1つの考慮すべき治療戦略と考えられる。

脳転移巣手術後の脳内再発に対する手術療法の是非についての報告はない。特に症例4では全脳照射も行っていたが、その後のIrN療法に対し良好に反応したため、積極的に残存腫瘍切除を行った。現時点ではその効果は明らかではないが、積極的な外科的切除が予後に影響を及ぼした可能性が考えられる。

結 語

当科において胚細胞腫瘍症例の2.6%に脳転移が見られた。多くは予後不良であったが、化学療法に加え脳転移巣に対する積極的治療が行われた1例のみに長期無再発生存がえられた。初発時脳転移症例、単発脳転移症例、他部位に転移を伴わない脳転移症例などに対しては積極的に全身化学療法と局所療法を行うことで長期生存が得られる可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Bosl GJ and Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* **337**: 242-253, 1997
- 2) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 3) Takahashi A, Miyao N, Masumori N, et al.: Treatment for advanced testicular cancer with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation. *Int J Urol* **5**: 67-72, 1998
- 4) Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al.: Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* **95**: 1879-1885, 2002
- 5) Nonomura N, Oka D, Nishimura K, et al.: Paclitaxel, ifosfamide and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. *Int J Urol* **14**: 527-531, 2007
- 6) Spears WT, Morphis JG, Lester SG, et al.: Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **22**: 17-22, 1992
- 7) Mahalati K, Bilen CY, Ozen H, et al.: The management of brain metastasis in nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int* **83**: 457-461, 1999
- 8) Lutterbach J, Spetzger U, Bartelt S, et al.: Malignant germ cell tumors metastatic to the brain: a model for a curable neoplasm? The Freiburg experience and a review of the literature. *J Neurooncol* **58**: 147-156, 2002
- 9) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al.: Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* **15**: 1449-1454, 1997
- 10) 精巣腫瘍取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第3版, PP 23, 金原出版, 東京, 2003
- 11) Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al.: Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* **18**: 2413-2418, 2000
- 12) Arnold SM and Patchell RA: Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* **15**: 1085-1107, 2001
- 13) Williams SD and Einhorn LH: Brain metastases in disseminated germinal neoplasms: incidence and clinical course. *Cancer* **44**: 1514-1516, 1979
- 14) Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al.: Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* **85**: 988-997, 1999
- 15) Larson DA, Rubenstein JL and McDermott MW: Metastatic brain cancer. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Edited by Devita VT, Hellman S and Rosenberg SA. 7th ed, pp 2323-2336, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 16) Forquer JA, Harkenrider M, Fakiris AJ, et al.: Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumor of the testis. *Expert Rev Anticancer Ther* **7**: 1567-1580, 2007
- 17) Soffiatti R, Ruda R and Mutani R: Management of brain metastases. *J Neurol* **249**: 1357-1369, 2002
- 18) Salvati M, Piccirilli M, Raco A, et al.: Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Neurosurg Rev* **29**: 130-137, 2006

(Received on June 29, 2009)
(Accepted on August 31, 2009)

Editorial Comment

精巣腫瘍の脳転移は比較的稀であるが、治療に難渋することが多く、本論文は貴重な報告である。積極的な治療を施行した1例で長期生存が得られたことに対し主治医の熱意と患者の忍耐に敬意を表する。脳転移は早期発見にて単発の小さなものであれば予後は良好といわれ、肺転移症例にはルーチンに脳転移の検索をすべきである。脳転移は、初発時から認めるもの(A)、CRになったのちに脳転移のみ来たるもの(B)、初期治療に抵抗し脳転移を来たるもの(C)の3タイプに分けられる。Bは予後良好とされるが、A、Cでは著者らのように化学療法を先行させるだけではなく、同時に全脳照射や手術などの局所療法を行うことが勧められる。

神戸市立医療センター中央市民病院
川喜田 睦司