

腫瘍切除と化学療法にて治癒せしめた 再発せる小児睾丸卵黄嚢腫の1例

倉敷中央病院泌尿器科（部長：町田修三）

寺地 敏郎・大森 孝平・滝 洋二

林 正・町田 修三

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉 田 修

A CASE OF RECURRENT YOLK SAC TUMOR OF TESTIS IN CHILDHOOD: BULKY RETROPERITONEAL METASTATIC TUMORS WERE CURED BY TUMOR RESECTIONS AND SUCCESSFUL CHEMOTHERAPY

Toshiro TERACHI, Kohei OHMORI, Yoji TAKI,

Tadashi HAYASHI and Shuzo MACHIDA

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

(Chief: Dr. S. Machida)

Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

We carried out only high orchiectomy for a 1-year and 7-month-old boy with stage I yolk sac tumor of the testis, after 13-months a bulky retroperitoneal metastatic tumor was found. Following chemotherapy with CDDP, ACD, VBL, PLM and CTX two times after tumor resection, elevated serum AFP was normalized. He has been in continuous complete remission with no evidence of disease for 3 years and 2 months.

Combination chemotherapy with CDDP has a dramatic effect on the yolk sac tumor of infantile testis.

We believe that "watchful waiting" after high orchiectomy alone is the best modality for all cases of stage I yolk sac tumor of the infantile testis.

Key words: CDDP for children, Chemotherapy for recurrence of yolk sac tumor

は じ め に

Yolk sac tumor (infantile embryonal carcinoma) は成人の embryonal carcinoma より予後が良いといわれ、症例の少ないこともあって、再発せる小児の Yolk sac tumor に対し、Cis-Diammine-Dichloro platinum (以下 CDDP と略す) を用いた報告はまれである。

われわれは、初診時 Stage I として高位除睾術のみおこなった1歳7カ月の Yolk sac tumor の小児に、13カ月後、AFP の上昇とともに手拳大の腹部腫瘤を認めた症例を経験した。この症例に対し、2回にわたる後腹膜転移 腫瘍 切除と CDDP を中心とする多剤併用療法をおこない、4歳8カ月で AFP の正常化をみ、以来7歳11カ月にいたる現在まで AFP の再上昇、腫瘍の再発を認めていない。

この症例の治療経過を報告するとともに、Yolk sac tumor の治療について若干の文献的考察を加えた。

症 例

患者：1976年7月28日生，男児

初診：1978年3月7日，1歳7カ月

家族歴：特記すべきものなし

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：1977年12月（患者1歳4カ月時），母親が右陰囊内容の腫大に気付くも放置。1978年3月，腫大の増強を認め当科受診。右睪丸腫瘍の診断のもとに右高位除睪術施行。

摘出標本の大部分は，扁平な細胞が多くの空胞を形成した reticular pattern (Fig. 1) を示し，glomerulus-like structure (Fig. 2)，Schiller-Duval body (Fig. 3) も散見され，Yolk sac tumor と考えられ

たが，一部に embryonal carcinoma に優位な solid pattern (Fig. 4) を示す部位も認められた。

胸部レ線，IVP，AFP，血液生化学的検査は異常なく，外来にて定期的観察をおこなっていたが，1979年4月，AFPの上昇と腹部腫瘤（Fig. 5）を認め，IVPは右水腎症を示した。

以後のAFPの推移と治療経過の概略をFig. 6に示す

1980年11月までの治療経過はすでに滝が報告^{1,2)}しており，省略する。

1980年11月10日の手術において，腫瘍はFig. 7, 8のごとく大動脈分岐部に騎乗しており，その一部を残して手術を終えるのやむなきにいたった。

われわれは，この症例に対し，単腎の小児ではあったが，Eastern Cooperative Oncology Groupの示した modified VAB III の Protocol³⁾ に従い，

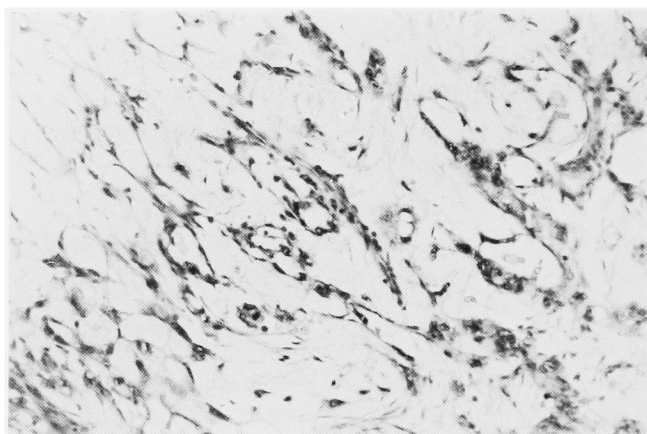


Fig. 1. Reticular pattern is most dominant in the specimens of this testicular yolk sac tumor

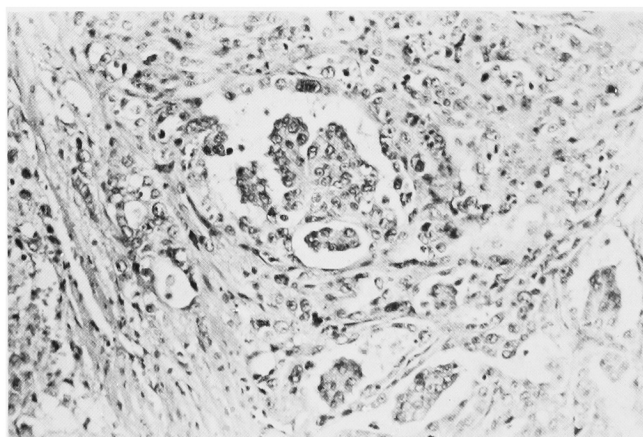


Fig. 2. Glomerulus-like structure is seen in the solid pattern area

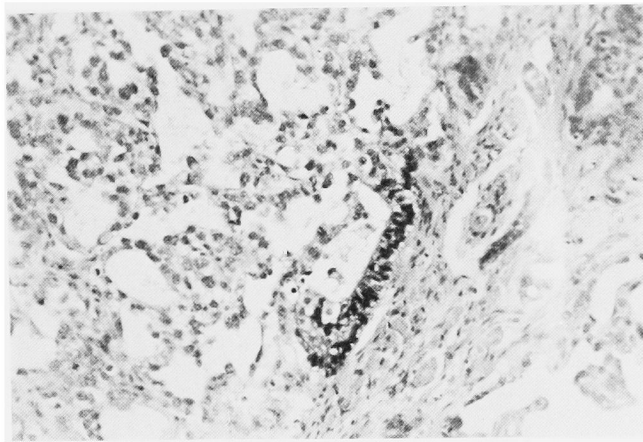


Fig. 3. Schiller-Duval body is a distinctive structure in the yolk sac tumor

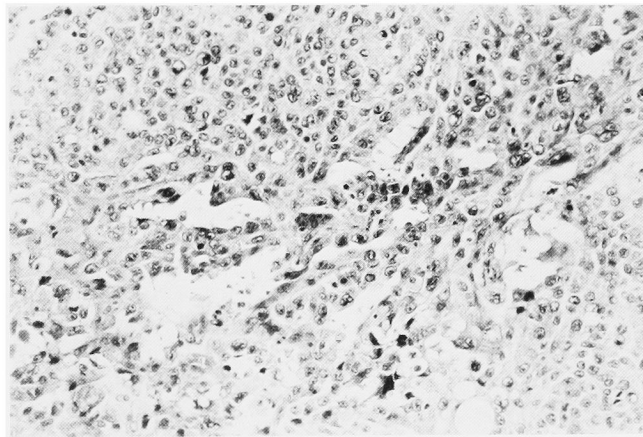


Fig. 4. Solid pattern is usual in adult type embryonal carcinoma, but sometimes it is seen in yolk sac tumor

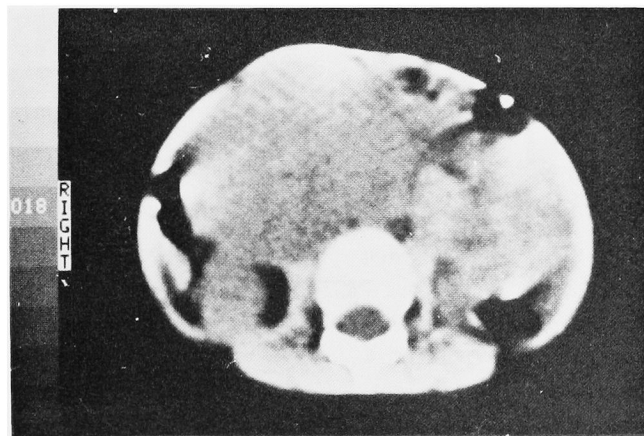


Fig. 5. Computed tomogram shows a bulky abdominal tumor 13 months after the high orchiectomy

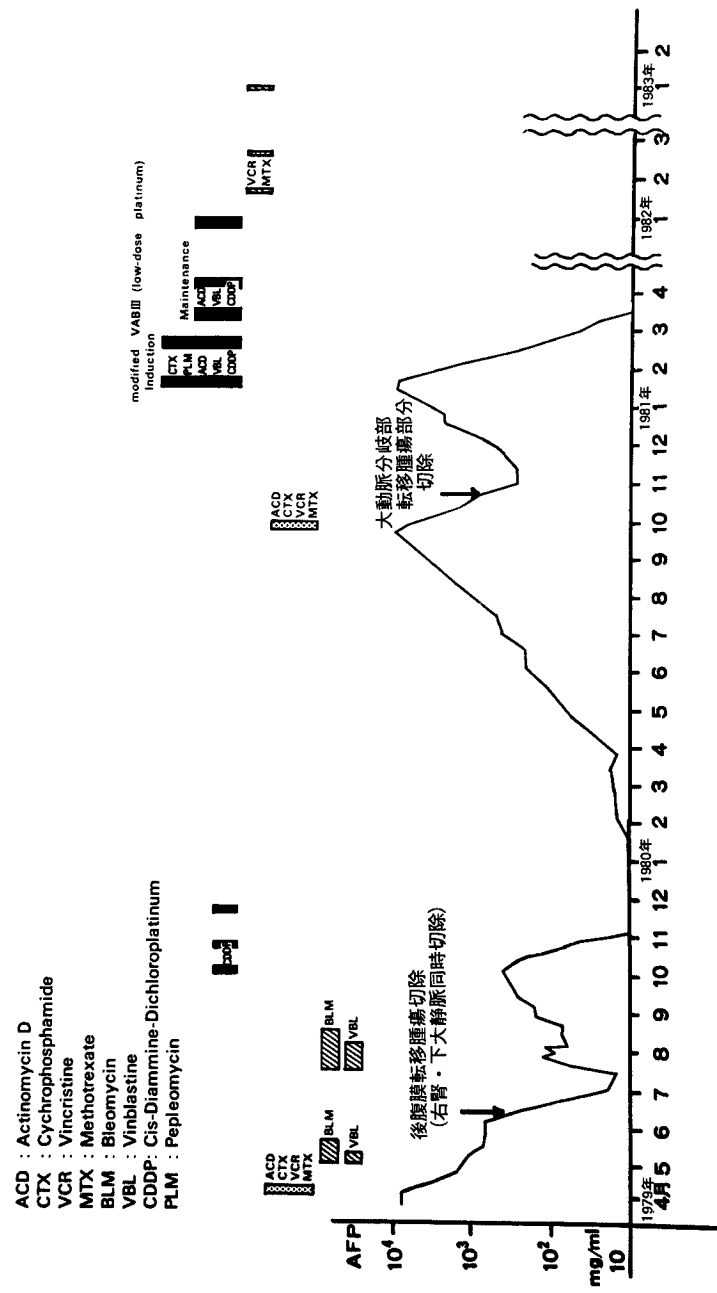


Fig. 6. Clinical course in relation to serum AFP

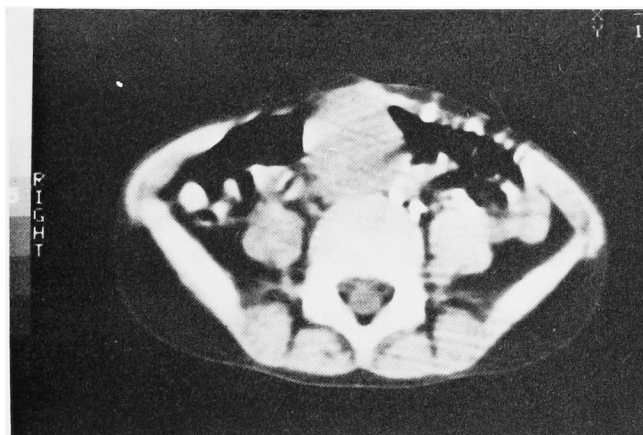
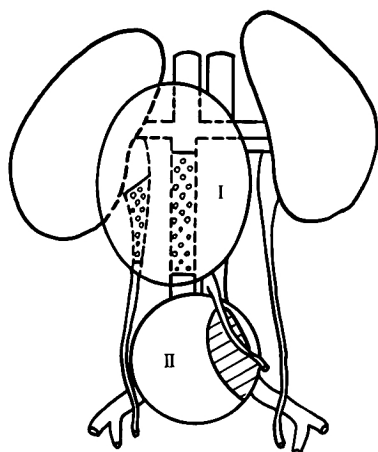


Fig. 7. Computed tomogram shows another lower abdominal tumor 15 months after the first tumor resection.



- I. 旁腹部大動脈転移腫瘍
 [●●●] 腫瘍と共に摘出した下大静脈及び腫瘍と一塊となった尿管を示す。
 II. 大動脈分岐部転移腫瘍
 [斜線] 摘出できなかった腫瘍部分を示す。

Fig. 8. Localization of the retroperitoneal metastatic tumors

CDDP を中心とする 多剤併用療法を試みた。その Regimen を Table 1, 2 に示す。

なお、すでに 100 mg の Bleomycin (以下 BLM と略す) を使用しており、かわりに使用した Pepleomycin は成人量の 1/2 とした。また、CDDP 投与時には、1,500 ml/day の輸液と 20% mannitol の併用を基本とした。

1981 年 4 月、modified VAB III Induction 2 クール終了後 AFP の正常化をみたが、さらに、1982 年 1 月まで、Maintenance を 10 クール施行した。

使用した CDDP の total dose が 576 mg に及んだため、CDDP の使用を中止し、さらに 1982 年 2 月から 1983 年 3 月にかけて、Methotrexate (以下 MTX と略す) 400 mg/m², Vincristine (以下 VCR と略す) 0.5 mg/m², Citrovorum Factor (以下 CF と略す) rescue による Maintenance を 4 週ごとに施行した。MTX は 6 時間の点滴静注で投与したが、Meylon を使用し、尿 pH を 7.0 以上に維持しながら MTX 血中濃度が 1.0×10^{-7} M/L になるまで Hydration をおこなった。MTX の投与開始 30 分前に VCR の静注をおこない、CF rescue は MTX 投与開始後 12 時間より開始し、6 時間ごとこれをおこない、MTX 血中濃度が 1.0×10^{-7} M/L 以下になるまで継続した。MTX 血中濃度の推移を Fig. 9 に示す 48 時間後の値はほぼ 1.0×10^{-7} M/L まで下降し、Alkalization と Hydration により小児単腎症例においてもその尿中排泄は十分に control できた。

modified VAB III regimen による副作用として重篤なものは骨髄抑制で、Induction 1st. クールにより RBC 418 万 → 274 万, Hb. 10.6 g/dl → 7.0 g/dl, Ht. 32.3% → 26.3%, WBC 7,400 → 200, Plt. 31.4 万 → 4 万と下降したが、血小板輸血、新鮮血輸血にて対処できた。また、Induction 2nd. クール終了後の pancytopenia は 1st. クール終了後よりも軽度であったが、これは Coenzyme Q の併用によるものと考えている。Maintenance 開始後の骨髄抑制は、軽微かつ一過性であった。

腎障害は、modified VAB III 開始前後で、Ccr 88 l/day → 89 l/day と十分な輸液をおこなえば問題とはならなかった。

modified VAB III のその他の副作用として嘔気嘔

Table 1. Induction regimen of modified VAB 3

modified VABIII (low-dose cis-platinum), 2cycles
Cyclophosphamide, 600mg/m ² i.v. on Day 1
Actinomycin D, 1.0mg/m ² i.v. on Day 1
Vinblastine, 4mg/m ² i.v. on Day 1
Peplomycin, 10X2/3 units/m ² /24hrs continuous i.v. infusion
on Days 1-7*
Cis-platinum, 40mg/m ² on Day 1 and 8 as an 8-hr infusion
Repeat cycle q21 days
*原法では Bleomycin 20 units/m ² /24hrs continuous i.v. infusion
on Days 1-7
(William D. Dewhys et al による。)

Table 2. Maintenance regimen of modified VAB 3

VAP regimen
Vinblastine, 4.0mg/m ² i.v. on Day 1
Actinomycin D, 1.0mg/m ² i.v. on Day 1
Cis-platinum, 40mg/m ² i.v. as a 1-hr infusion on Day 8
Repeat cycle q21 days
(William D. Dewhys et al による。)

吐は認めたが、CDDP 投与後3日目までに消失した。また、第8神経障害は認めず、その他の中枢、末梢神経障害も認めなかった。

MTX, VCR による Maintenance においては、腎機能および血液学的検査でほとんど変動を認めなかった。

1983年4月から、1カ月毎の AFP, HCG-β, 血液生化学検査、2カ月毎の胸部レ線にて経過観察中であるが、1984年7月現在、いずれも異常を認めていない。また、患者は7歳11カ月男児としての正常な発育を示している。

考 察

睪丸の Yolk sac tumor は組織学的には、1959年 Teilum が embryonal carcinoma の標本中に卵巣の endodermal sinus tumor に一致する組織像を認め、睪丸における卵黄嚢由来の腫瘍の存在を示したのに始まる⁴⁾。

また、1960年に Teoh らは、小児の teratocarcinoma と考えられていたもののなかに、distinctive adenocarcinoma of the infant's testis と呼ぶべきものがあることを示し⁵⁾、さらに、1970年 Pierce らは、mouse の実験から Yolk sac tumor が embryonal carcinoma から分化したものであることを示した⁶⁾。

そして、1973年の Armed Forces Institute of Pathology の分類では Embryonal carcinoma の項に Infantile embryonal carcinoma として加えられ⁷⁾、1977年の WHO 分類では Yolk sac tumor として独立させている⁸⁾。

こうした Yolk sac tumor の病理組織学的概念の確立とともに、成人の embryonal carcinoma との臨床経過の差異についても、多くの報告がなされてきた。

一般に、2歳以下で診断された Yolk sac tumor は予後が良く、この場合、初回治療は高位除睪術のみで可とするものが多い^{9,10,12)}。

また、Yolk sac tumor の転移経路に関しては、Kaplan は12例中10例に後腹膜リンパ節転移を認めたとしているが¹³⁾、Bracken らは66例の stage 1 の症例にリンパ郭清術をおこない、わずか4例に転移を認めたとし¹⁴⁾、Young らは、リンパ郭清術をおこなった stage 1 の症例ではすべて転移を認めず、また、3例の stage III の症例においても後腹膜リンパ節転移は認めなかったとして、リンパ行性よりも血行性転移の先行に注目している⁹⁾。

Yolk sac tumor の治療について、Tefft らは、高位除睪術のみ施行した9人の患者のうち6人が死亡、後腹膜リンパ郭清術および放射線療法を施行した8人全部が生存し、かつ、リンパ郭清術後に出現した肺転

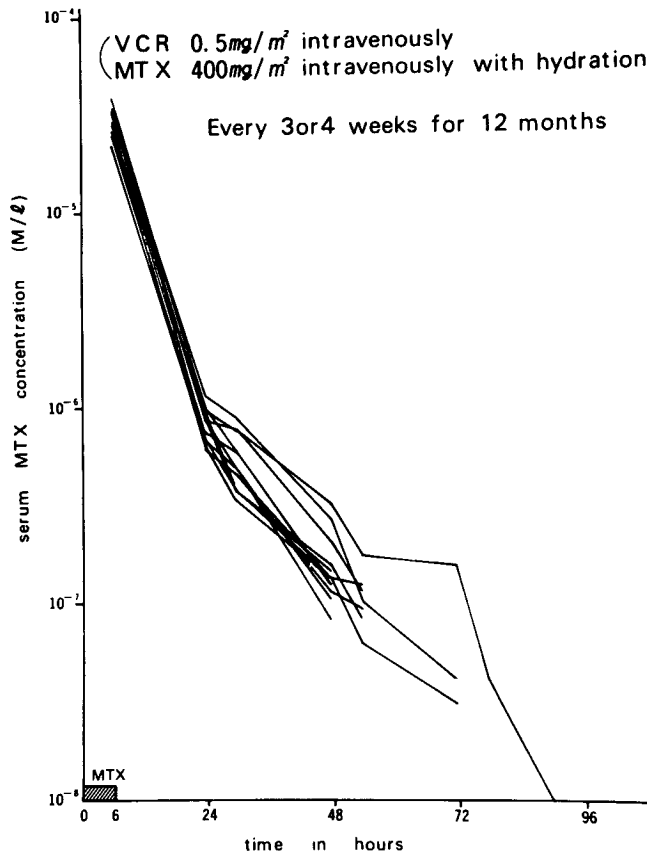


Fig. 9. Serum MTX concentration

移が放射線療法にて消失した症例を示し、放射線療法の重要性を示した¹⁵⁾。さらに、Matsumoto らは、高位除睾術のみおこなった9例のうち4例が死亡、放射線療法を追加した19例全部が生きていると述べている¹⁶⁾。ほかにも高位除睾術後の予防照射の有用性を指摘するものもあるが^{10,11)}、骨発育不全をきたした症例も報告されており^{10,17)}、3歳以下の症例については高位除睾術後の予防照射に反対する意見も多い^{18,19)}。

McCullough らは、高位除睾術のみ、高位除睾術＋放射線療法、高位除睾術＋後腹膜リンパ郭清術のそれぞれの survival rate を、53% (20/38例)、55% (6/11例)、94% (15/16例)と報告し、リンパ郭清術の重要性を指摘している²⁰⁾。さらに、Colodny らは、後腹膜リンパ郭清術後に肺転移を生じた症例に放射線療法と Actinomycin D (以下 ACD と略す) を用いて治療せしめた例を示すとともに、リンパ郭清術と化学療法を併用した11例 (化学療法は CDDP を含まず、また、9例は放射線療法も追加) すべてが生きていると述べ^{21,22)}、リンパ郭清術と

化学療法の併用を勧めている。これに対し、Javadpour は、10年間に経験した15症例すべてが stage I かⅢであったと述べ、初回治療としての後腹膜リンパ郭清術に疑問を投げかけている²³⁾。

このように、Yolk sac tumor の病理組織学的特徴と臨床経過の特徴を論じることにより、その初回治療についてさまざまな意見が述べられてきたが、症例数が少ないこともあいまって、治療方針はいまだ確立されていない。

1975年、Teilmann らは、AFP が高値の teratocarcinoma と embryonal carcinoma には必ず Yolk sac elements が存在すると述べ²⁴⁾、Talerman は、成人の nonseminomatous germ cell tumor の37～38%に Yolk sac elements が存在することを示し、成人の embryonal carcinoma への Yolk sac elements の混入は、むしろ予後を悪くすると述べている²⁵⁾。また、1981年、大田黒は、小児15人、成人10人の embryonal carcinoma の組織像を詳細に比較し、小児では Yolk sac tumor に特徴的

な所見が優位ではあるが、成人の embryonal carcinoma に多くみられる adenomatous pattern, solid pattern を示す部位も存在し、小児においても pure Yolk sac tumor がまれであることを示した²⁶⁾。

これらのことは、embryonal carcinoma と Yolk sac tumor の臨床経過の差異を、その病理組織分類のみで考えることの不合理性を示している。

Scher らは、成人の睾丸腫瘍における symptomatic interval と予後との密接な関係を示し²⁷⁾、大田黒は、年少の小児の予後が良いことの理由として、やはり、母親が入浴時に気付くなど発見が早いことをあげている²⁸⁾。

われわれが経験した症例は、1歳4カ月で発症、診断までの期間が3カ月の stage I の症例であったが、2歳以下の症例は予後が良い、また、血行性転移が先行する、とするものが多いのに反し、高位除睾術後13カ月で後腹膜腔の bulky tumor として再発した。しかし、2回にわたる腫瘍切除後、小児に対する使用経験の報告のみられない CDDP を含む化学療法をおこない、治癒せしめることができた。Holbrook らも、2歳3カ月で高位除睾術を施行した患者に、8カ月を経て後腹膜リンパ節および肺に転移をきたし、total 400 mg/m² の CDDP, VBL, BLM を用いて治癒せしめた症例を報告している²⁹⁾。さらに、Williams らは、PVB 療法における embryonal carcinoma の response rate を 88.6% としているのに対し、Yolk sac tumor では2例ではあるが100%と述べている²⁹⁾。

またさらに、Exelby のように、小児では腎障害が強く high dose CDDP は適当でないという意見もあるが¹²⁾、小児単腎症例において、重篤な腎障害もなく total 576 mg の CDDP を使いえた経験から、輸液と投与法の工夫により、CDDP は小児に対しても充分安全に使用できるのではないかと考える。

Smith らは、PVB 療法は Yolk sac tumor に対し一時的には著効を示すが、その長期的効果はいまだ不明とし、血行性転移の先行をあげて、staging としての後腹膜リンパ郭清術を否定しながらも、化学療法開始時期の判定に、より正確な staging が必要であることを指摘している¹⁸⁾。

stage I と考えられる Yolk sac tumor に対し、後腹膜リンパ郭清術が必要なのかどうかの結論は将来を待たねばならないが、CDDP を含む化学療法が著効を示さなかった Yolk sac tumor の報告はいまだなく、われわれは、AFP, HCG- β , LDH, レ線学的検査のごとき非侵襲的検査による Staging, およ

び、stage I の症例に対しては“watchful waiting”が望ましいと考えている。

ま と め

1) 高位除睾術後、13カ月を経て発症した小児睾丸卵黄嚢腫の後腹膜転移腫瘍に対し、腫瘍切除と CDDP を中心とする化学療法をおこない治癒をみた。

2) stage I の小児睾丸卵黄嚢腫の初回治療としては、年齢を問わず、高位除睾術と“watchful waiting”が望ましいと考える。

3) 小児睾丸卵黄嚢腫に対し、CDDP は成人の embryonal carcinoma に対すると同等もしくはそれ以上の効果を有すると考える。

4) CDDP は、小児においても充分安全に使用しうると考える。

本論文の要旨は、第31回泌尿器科中部連合総会および第10回尿路悪性腫瘍研究会において発表した。

稿を終えるにあたり、MTX 血中濃度測定に御協力いただいた、倉敷中央病院製剤部 高尾正義先生、難波孝子先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 滝 洋二・寺地敏郎・林 正・町田修三・宮ノ前健：小児睾丸腫瘍の治療経験（第1報）。泌尿紀要 26：1143～1147, 1980
- 2) 滝 洋二・寺地敏郎・町田修三・宮ノ前健：小児睾丸腫瘍の治療経験（第2報）。泌尿紀要 27:699～701, 1981
- 3) Dewhy WD, Begg C, Staylon R, Hahn RG and Brodsky I: Chemotherapy for advanced germinal cell neoplasms: Preliminary report of an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 63: 238～244 (1975～1981), 1979
- 4) Teilum G: Endodermal sinus tumours of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (Yolk-sac-allantoic) structures of the rats placenta. Cancer 12 1092～1105, 1959
- 5) Teoh TB, Steward JK and Willis RA: The distinctive adenocarcinoma of the infant's testis. J Pathol Bact 80: 147～156, 1960
- 6) Pierce GB, Bullock WK and Huntington RW:

- Yolk sac tumor of the testis. *Cancer* **25** : 644~658, 1970
- 7) Mostofi FK and Pierce EB: Tumors of the male genital system, Atlas of tumor pathology, 2nd series, Fascicle 8. published by Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1973
- 8) Mostofi FK : Histological typing of testis tumours, international histological classification of tumors, No. 16, published by World Health Organization, Geneva, 1977
- 9) Young PG, Mount BM, Foote FW Jr and Whitmore WR Jr : Embryonal adenocarcinoma in the prepubertal testis. A clinico-pathological study of 18 cases. *Cancer* **26** : 1065~1075, 1970
- 10) 河合恒雄・堀内満水雄・中尾日出男：小児睾丸腫瘍の治療成績—主として胎児性癌について—。日泌尿会誌 **66** : 400~408, 1975
- 11) Ise T, Ohtsuki H, Matsumoto K and Sano R: Management of malignant testicular tumors in children. *Cancer* **37** : 1539~1545, 1976
- 12) Exelby PR : Testicular cancer in children. *Cancer* **45** : 1803~1809, 1980
- 13) Kaplan WE and Firlit CF Treatment of testicular Yolk sac carcinoma in the young child. *JUrol* **126** : 663~664, 1981
- 14) Bracken RB, Johnson DE, Cangir A and Ayala A: Regional lymph nodes in infants with embryonal carcinoma of testis. *Urol* **11** : 376~379, 1978
- 15) Tefft M, Vawter GF and Mitus A: Radiotherapeutic management of testicular neoplasms in children. *Radiology* **88** : 457~465, 1967
- 16) Matsumoto K, Nakauchi K and Fujita K: Radiation therapy for the embryonal carcinoma of testis in childhood. *J Urol* **104** : 778~780, 1970
- 17) 峰山浩忠・小松原秀一・坂田安之輔・阿部礼男：睾丸腫瘍放射線治療後の晩期障害。泌尿紀要 **29** : 1605~1609, 1983
- 18) Smith AM, Rao RN and Neil Shelor WC : Clinical dilemma in management of Yolk sac tumor of childhood testis. *Urol* **14** : 88~91, 1979
- 19) Quitata J, Beresi V, Latorre JJ, Izzo C, Sanchez S and Pozo HD: Infantile embryonal carcinoma of testis. *J Urol* **128** : 785~787, 1982
- 20) McCullough DL, Carlton CE and Seybold HM : Testicular tumors in infants and children : Report of 5 cases and evaluation of different modes of therapy. *J Urol* **105** : 140~148, 1971
- 21) Colodny AH and Hopkins TB : Testicular tumors in infants and children. *Urol Clin North Am* **4** : 347~357, 1977
- 22) Hopkins TB, Jaffe N, Colodny A, Cassady JR and Filler RM : The management of testicular tumors in children. *J Urol* **120** : 96~102, 1978
- 23) Javadpour N : Pediatric urologic cancer. Principles and management of urologic cancer, edited by N. Javadpour, 2nd edition 632~634, published by Williams and Wilkins, Baltimore/London 1983
- 24) Teilum G, Albrechtsen R and Norgaard-Pedersen B: The histo-genetic-embryologic basis for reappearance of Alpha-Fetoprotein in endodermal sinus tumors (Yolk sac tumors) and teratomas. *Acta Path Microbiol Scand Sect A* **83** : 80~86, 1975
- 25) Talerman A : The incidence of Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) elements in germ cell tumors of the testis in adults. *Cancer* **36** : 211~215, 1975
- 26) 大田黒和生：精巣・副睾丸・精索腫瘍，新臨床泌尿器科全書。市川篤二・落合京一郎・高安久雄監修。第1版。第7巻B。125~171。金原出版株式会社。東京・大阪・京都。1984
- 27) Scher H, Cirrincione C, Bosl G, Whitmore W, Geller N and Golbey R: Impact of symptomatic interval on prognosis of patients with stage 3 testicular cancer. *Urol* **21** : 559~561, 1983
- 28) Holbrook CT, Crist WM, Cain W and Bueschen A: Successful chemotherapy for childhood metastatic embryonal cell carcinoma of the testicle. *Med and Pediatr Oncol* **8** : 75~81, 1980
- 29) Williams SD and Einhorn LH Cisplatin

chemotherapy of testicular cancer, Cisplatin
current status and new developments,
Capt. 21, New York, London, Toronto,

Sydney, San Francisco, 1980

(1984年7月27日受付)