

精巣腫瘍の新しい Salvage 化学療法 (Cisplatin, Adriamycin, Bleomycin, Methotrexate, Etoposide) の試み

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂 正彦教授)

池田伊知郎, 執印 太郎, 矢尾 正裕

窪田 吉信, 穂坂 正彦

NEW SALVAGE CHEMOTHERAPY (CISPLATIN, ADRIAMYCIN, BLEOMYCIN, METHOTREXATE, ETOPOSIDE) FOR ADVANCED NONSEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER: EXPERIENCE IN THREE CASES

Ichiro Ikeda, Taro Shuin, Masahiro Yao,
Yoshinobu Kubota and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Three patients with advanced non-seminomatous testicular tumor were treated with a new salvage chemotherapy. All patients were refractory to prior PVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin) or VAB-6 (cisplatin, bleomycin, vinblastine, dactinomycin, cyclophosphamide) therapy. They were treated with the following combination chemotherapy: Cisplatin 30 mg/body day 1~5; adriamycin 40 mg/body day 1; bleomycin 30 mg/body/day 1; methotrexate 400 mg/body day 1; etoposide 150 mg/body day 1~5 (CABME therapy). This treatment was repeated monthly and in total four courses were given. One complete response and one partial response were obtained. Especially, we achieved 65% and 63% remission of liver metastases and residual tumors could be resected. Myelosuppression was marked, but other toxicity was tolerable. Therefore, we postulated that CABME therapy played an important role for the refractory testicular tumors.

(Acta Urol. Jpn. 39: 237-242, 1993)

Key words: Testicular tumor, Salvage chemotherapy, CABME therapy

緒 言

多発性遠隔転移や巨大腹部リンパ節転移を生じた精巣腫瘍に対して PVB 療法や VAB-6 療法など CDDP を中心とする化学療法が一般的には第一選択される。さらに、これらの化学療法に etoposide 等を加えたレジメでの化学療法が検討され、飛躍的な治療効果をあげている。

しかしながら、これらの化学療法によっても治療しがたい症例が存在することも事実である。このような CDDP を中心とした従来の化学療法に不応の巨大な転移巣をもつ精巣腫瘍患者に対して、新しい化学療法のレジメを試みた。新しいレジメは cisplatin (CDDP) 30 mg/body 5日間, etoposide 150 mg/body 5日間, adriamycin (ADM) 40 mg/body 1日目, bleomycin (BLM) 30 mg/body 1日目, me-

thotrexate (MTX) 400 mg/body 1日目を投与するものである (CABME 療法, Table 1)。その結果、多発性遠隔転移や巨大腹部リンパ節転移をきたし、PVB 療法および VAB-6 療法に不応であった非セミノーマ精巣腫瘍患者 3 例に対して、この併用療法を各 4 クール行い、CR 1 例 (後に肝転移し、再施行後の肝転移に対しては PR)、PR 1 例の結果をえた。この結果より、PVB や VAB-6 に不応となった進行性精巣腫瘍のサルベージ化学療法として CABME 療法は有効な可能性をもつと考えられた。

Table 1. Regimen of CABME therapy

CDDP	30 mg/body	Days 1~5
ADM	40 mg/body	Day 1
BLM	30 mg/body	Day 1
MTX	400 mg/body	Day 1
Etoposide	150 mg/body	Days 1~5

症 例

症例1 (Fig. 1): 29歳, 後腹膜リンパ節転移により巨大腹部腫瘍を生じた症例で, 初診時血清 HCG 13,000 mIU/ml, AFP 2,900 ng/ml, LDH 2,779 mIU/ml であった. 原発巣の病理組織型は卵黄嚢癌, 胎児性癌の複合型であった. PVB 療法 (CDDP 20 mg/m², VLB 0.2 mg/kg, BLM 10 mg/body) を5クール施行したが, 5クール目より抵抗性を示したため etoposide 150 mg, 5日間を4クール行い腹部腫瘍の縮小がみられ, 後腹膜リンパ節郭清目的のため当院に紹介された. 転院時に腹部腫瘍増大と肺転移を認め, 従来の化学療法での治療は困難だと判断し pepleomycin (5 mg/m², 1~3日目), vincristine, 0.6 mg/m², 1~2日目), MTX (100 mg/m², 1日目), CDDP (20 mg/m², 3~4日目), etoposide (100 mg, 3~5日目) からなる POMP-E 療法を2クール行ったが効果なく, BLM の過量投与 (BLM と pepleomycin の総投与量 204 mg, PaO₂ 15 mm-Hg の低下) を考慮し, BLM を除いた CAME 療法に変更した. 計4クールを施行, 肺転移の完全消失と腹部腫瘍の縮小を認めたが, 新たに肝転移が出現したため中止となった. CAME 療法の副作用として脱毛, 嘔吐, 骨髄抑制が認められた. 4クール施行における白血球の最低値は平均 1,200/mm³ (700~1700), 最低値にいたる期間は平均 14.0日, 白血球が 2,000/mm³ 以上に回復する期間は平均18.8日であった.

症例2 (Fig. 2): 19歳, 多発性肺転移, 肋骨弓下に5横指触知する肝転移と右腎に転移を有する症例で病理組織型は悪性奇形腫, 絨毛癌, セミノーマの複合型であった. 初診時血清 β -HCG 942 ng/ml, LDH 570 mIU/ml であった. 高位精巣摘除術後に VAB-6 療法 (原法) を1クールを施行するが効果なく, 肺, 肝転移が増大 (Fig. 3-1), 腫瘍マーカーも上昇した. CABME 療法を4クール施行すると腫瘍マーカーの低下, 肺転移巣の著明な縮小 (縮小率90%以上), 肝転移巣は縮小率63% (Fig. 3-2)となり PR をえて, 肝部分切除, 右腎摘出術を行った. 術後, 残存肝に転移が出現したため, CABME 療法1クールと, ifosfamide (1.9 g, 1~5日目), ADM (40 mg, 1日目). etoposide (120 mg, 1, 3, 5日目), MTX (400 mg, 1日目) からなる IAE+M 療法を1クールを行い, 肺, 肝転移巣の縮小と腫瘍マーカーの減少を認めたため, さらに各2クールずつ追加したが脳転移が出現し死亡した. また, 切除肝の病理組織は壊死組織に一部 viable な癌細胞を認めた. CABME 療法4クール施行による白血球の最低値は平均 1,250/mm³ (800~1200), 最低値に至るまでの期間は平均 16.3日, 白血球が 2,000/mm³ 以上に回復する期間は平均23.0日だった.

症例3 (Fig. 4): 23歳, 後腹膜リンパ節転移による巨大腹部腫瘍を生じ, 鎖骨上, 左腋下と右鼠径部リンパ節転移, 多発性肺転移を有する症例で, 原発巣の病理組織型は卵黄嚢癌と胎児性癌の複合型であった.

Case1, S.S., 29Y, Yolk sac tumor+Embryonal cell carcinoma

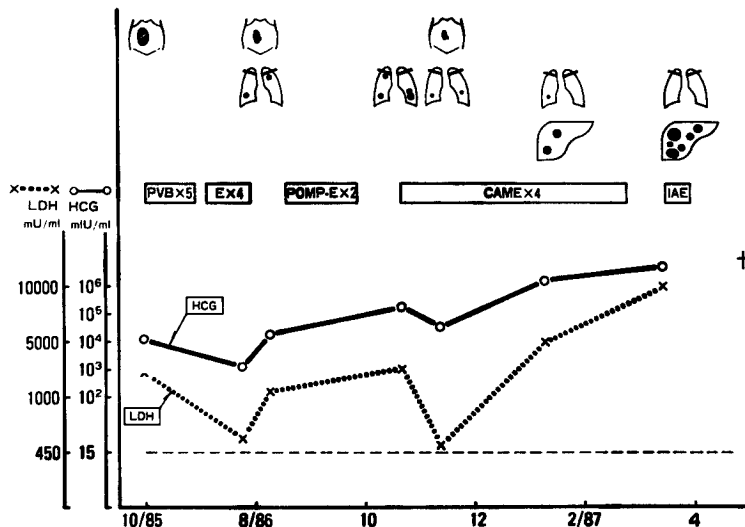


Fig. 1. Clinical course of case 1

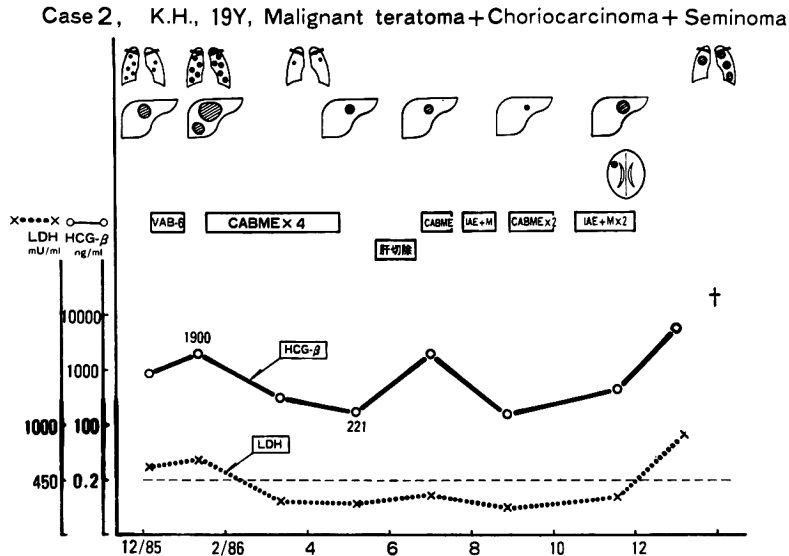


Fig. 2. Clinical course of case 2

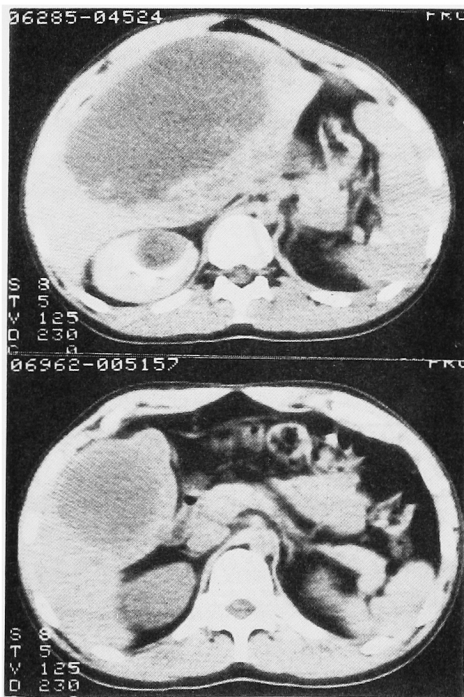
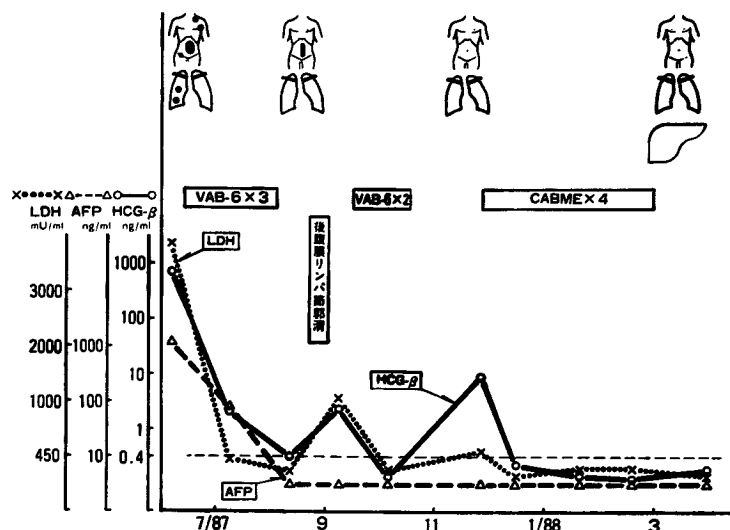


Fig. 3-1. (upper) CT scan before CABME therapy

Fig. 3-2. (lower) CT scan after CABME therapy

初診時血清 β -HCG は 768 ng/ml, AFP は 1,180 ng/ml, LDH は 3,755 mIU/ml であった。VAB-6 療法(原法)を3クール施行後, 後腹膜リンパ節郭清術を行い, さらに2クールを追加したが5クール目より不応となり腫瘍マーカーが上昇した。全身の転移巣の検索を行うが不明なため stage IIII0 と診断し, CABME 療法に開始した。1クール目で腫瘍マーカーが正常化し, 4クール施行後画像診断上転移がないことを確認し退院した。腫瘍マーカーの正常期間(CR)は4カ月で, 2カ月間自宅での生活を送った。その後, 肝転移が確認され, 切除不能な大きさであり再度, CABME 療法を行った。3クール目で肝転移巣の縮小率が65%となりPRを確認し, 切除可能となったため肝部分切除を行った。術後2ヶ月目に腫瘍マーカーが再上昇し, 残存肝に多発性転移を生じ, 再度CABME 療法を施行した。腫瘍マーカーは減少したが, 3クール後イレウスを併発し全身状態が悪化し死亡した。また, 切除肝の病理組織は壊死組織に一部 viable な癌細胞を認めた。CABME 療法の骨髄抑制は, 最初の4クールは VAB-6 療法後の影響も強く白血球の最低値は平均 525/mm³ (300~600), 最低値に至る期間は平均14.3日, 白血球が 2,000/mm³ 以上に回復する期間平均20.3日だった。3, 4クール目には血小板が最低 2,000/mm³ 以下になったため血小板輸血を行った。肝切除前の3クールの白血球の最低値の平均は 500/mm³ (300~700), 最低値に至る期間は平

Case 3-1, A.I., 23Y, Choriocarcinoma+Yolk sac tumor



Case 3-2, A.I., 23Y, Choriocarcinoma+Yolk sac tumor

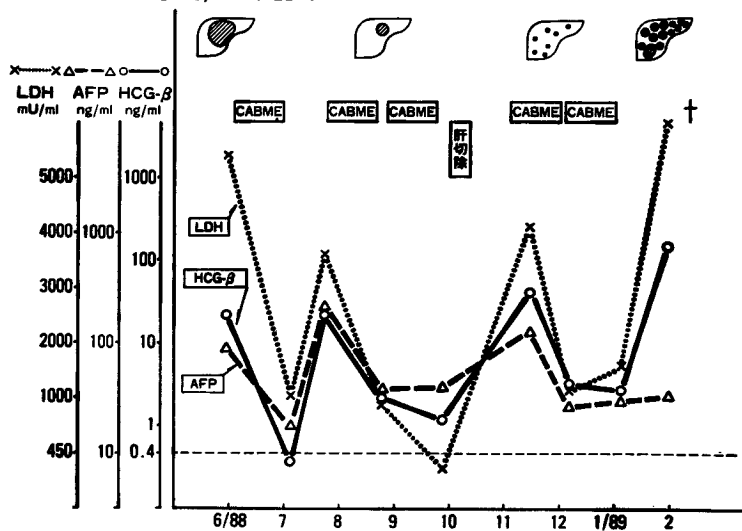


Fig. 4. Clinical course of case 3

均15.0日、白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復する期間は平均 26.6日だった。3クール目には血小板が最低 $16,000/\text{mm}^3$ となったため血小板輸血を行った。

CABME 療法の副作用として、全例で高度の骨髓抑制、脱毛、嘔吐を認めたが、その他には重篤な副作用は認めなかった。骨髓抑制に対して白血球が $1,500/\text{mm}^3$ 以下の場合は個室管理、空気清浄器の使用、抗生剤投与（場合により γ -グロブリン製剤の併用）、血小板が $20,000/\text{mm}^3$ 以下の場合は血小板輸血を施行

することにより敗血症などの合併症は生じることなく予定通りの投与が可能だった。

考 察

PVB 療法や VAB-6 減法に抵抗性であった非セミノーマ精巣腫瘍3例に対して CABME 療法を施行し、症例2の肝転移で PR をえ、症例3の stage IIII0 で CR (4カ月間) と、その後の肝転移に対して PR をえた。CDDP の出現により非セミノーマ

精巣腫瘍の治療成績は PVB 療法で75%¹⁾, VAB-6 療法では90%²⁾ の CR がえられるまで向上した。しかし、これらの治療法をもってしても CR 導入がえられない例や再発例があるのも事実である。また、進行症例の治療成績の報告では PVB 療法単独で37%, 外科療法併用で37%と合計74%で CR の導入に成功しているが、33%で再燃し CR 導入ができなかった26%とあわせると進行例では約6割が PVB 療法でうまくコントロールできなかったと考えられる³⁾。VAB-6 療法による進行症例の治療成績は Vugrin ら⁴⁾ によれば化学療法および外科的療法の併用によっても19%の症例で CR を導入できなかったと報告している。

このように CDDP を中心とする導入化学療法に不応な症例に対する salvage 化学療法として、etoposide と CDDP を中心とする化学療法が試みられている。Williams ら⁵⁾ がこの2剤に BLM や ADM を加えた3~4種併用療法で CR 46.7%, PR 40%を報告している。この2剤を中心とした併用療法の治療成績は、化学療法単独または外科的療法併用によってなお CR 導入率は36%から69%である⁵⁻⁹⁾。さらに、これらの治療成績を検討すると CR 症例の大部分が stage IIIB, すなわち巨大腹部リンパ節転移または肺転移症例であり、肺以外の臓器転移症例（中枢神経、肝、骨）での有効例が少ないのが現状である。stage IIIC 症例での治療成績はきわめて悪く、Anderson ら¹⁰⁾ の報告では PVB 療法を施行した20例中 CR は2例にすぎない。このように、一見化学療法がうまく定着している精巣腫瘍であるが、まだまだ CR が導入できない症例があり、化学療法の改善が必要なのが現状である。自験例の3例はすべて first line の化学療法でコントロール不可能で、CABME 療法を試みた。その結果、症例2では肝転移巣の縮小率63%, 症例3では肝転移再発巣に対して65%の縮小率をえて切除可能な大きさとなった。CABME 療法は肝転移に対しても効果があることを示している。CABME 療法は4クールを1区切りとして施行したが、4クール施行後再発した症例2, 3に対して再度追加して投与したが、これについてもある程度の効果がえられ、この併用療法は耐性になりにくい性質を有していると思われた。

副作用としては、骨髄抑制が高度であったが、個室管理、予防的抗生剤投与等により、重篤な合併症は生じなかった。CABME 療法施行時は colony-stimulating factor (CSF) が使用できなかったが、現在では CSF の使用により骨髄抑制は十分克服できるもの

と思われる。最近では自家骨髄移植も試みられており、さらに投与量を上げることも考えられる。MTX は400 mg と比較的大量を投与したが、重曹(200 ml を分注)による尿のアルカリ化とロイコボリン(12 mg, 8回)の使用により、重篤な副作用は認めなかった。

肝切除を施行した2例は、CT や血管撮影で他の部位に明らかな転移がないことを確認し手術を施行したが、術後早期に残存肝に再発を生じた。また、術前に動注療法を考慮したが明らかな腫瘍血管がないため施行しなかった。Salvage 外科療法の手術適応に関して Vugrin ら⁴⁾ や塚本ら¹¹⁾ は腫瘍マーカーが正常化した例に行うべきであり、正常化しない例ではその適応には充分慎重でなければならないとしている。自験例の積極的な salvage 外科療法が有効であったかは疑問点が残る。salvage 化学療法で腫瘍マーカーを正常化できない肝転移症例で外科療法を行うのであれば、術後肝動注療法による肝内再発の予防は必須であり、早期の肝内再発の危険は高くその予後は不良といわざるをえない。

諸家の報告を総合的に考えると、抗癌剤の組み合わせに関して、CDDP と etoposide (EP 療法) の組み合わせだけで治療効果は充分であり、ADM や BLM を追加することは副作用を増強するばかりで治療の妨げになるという説も理解される⁶⁾。しかし、私達のレジメと共通する考えとして、Peckham ら¹²⁾ は BEP 療法と EP 療法を比較して EP 療法は CR 率も劣り再発率も有意に高く、BLM は不可欠な薬剤だとしている。Einhorn⁹⁾ は EP 療法に ifosfamide を加えた VIP 療法を EP 療法や BEP 療法の再燃例や PR 例19例に施行し7例の CR を報告している。それゆえ、腫瘍径の小さい転移性非セミノーマ腫瘍は EP 療法で充分であるが、肺以外の臓器転移を生じた進行症例の治療に対して、自験例の結果も考慮すると EP 療法に他の薬剤を加えるレジメが妥当であると考えた。しかし、自験例のような巨大肝転移を生じた非セミノーマ腫瘍は難治で、CABME 療法では PR をえたにすぎずこの療法の限界と思われた。巨大肝転移を有する症例では、初回より骨髄移植や CSF を使用し CDDP, etoposide さらに他の薬剤を組み合わせ大量投与が必要で、腫瘍マーカーを陰性化させ salvage 外科療法を行うことによって初めて救命することが可能だと思われ、stage IIIC 症例には課題が残されている。

自験例は3例と症例数が少なく、CABME 療法の有用性を明らかにできないが、この療法は、骨髄抑制

以外には重篤な副作用は認めず予定通りの投与が可能で、肝転移にも治療効果が期待でき、再度の投与でもある程度の効果がえられるため、精巣腫瘍の second line 化学療法の一つとして有効な可能性をもつものと考えられた。

結 語

1) PVB 療法, VAB-6 療法に不応または再発した進行性精巣腫瘍 3 例に CDDP, ADM, BLM, MTX, etoposide の 5 剤併用による second line 化学療法 (CABME 療法) を 4 クール行い, CR 1 例, PR 1 例の結果をえた。

2) CABME 療法は, 高度の骨髄抑制を認めた以外には重篤な副作用はなく, 薬剤耐性になりにくく肝転移には効果を認め, second line 化学療法の一つとして有効な可能性をもつものと考えられた。

本論文の要旨は第26回日本癌治療学会総会(新潟)で発表した。

文 献

- 1) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diammine-dichloro platinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977
- 2) Vugrin D, Herr HW, Whitmore WF Jr, et al.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann Intern Med* 95: 59-61, 1981
- 3) Pizzocaro G, Salvioni R, Pasi M, et al.: Early resection of residual tumor during cisplatin, vinblastine, bleomycin combination chemotherapy in stage III and bulky stage II nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 56: 249-255, 1985
- 4) Vugrin D, Whitmore WF Jr and Golbey RB: VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Cancer* 51: 211-215, 1983
- 5) Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, et al.: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* 46: 2154-2158, 1980
- 6) Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, et al.: Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: Results of a South-eastern Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 3: 666-671, 1985
- 7) Pizzocaro G, Pasi M, Salvioni R, et al.: Cisplatin and etoposide therapy and resection of the residual tumor in pretreated germ cell testicular cancer. *Cancer* 56: 2399-2403, 1985
- 8) Einhorn LH: VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory testicular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 45-50, 1986
- 9) 三木恒治, 友岡義夫, 吉村一宏, ほか: 難治性辜丸腫瘍に対する VM-26, VP-16 を用いた salvage 化学療法の治療成績. *日泌尿会誌* 80: 1609-1616, 1989
- 10) Anderson T, Waldmann TA, Javadpour N, et al.: Testicular germ cell neoplasms. Recent advances in diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 90: 373-386, 1979
- 11) 塚本泰司, 熊本悦明, 大村清隆, ほか: 進行性辜丸腫瘍に対する化学療法. 外科治療の検討. *日泌尿会誌* 79: 1516-1523, 1988
- 12) Horwich A and Peckham MJ: Etoposide combination chemotherapy in malignant teratoma: The Royal Marsden Hospital experience. In: Etoposide (VP-16) Current States and New Developments. Edited by Issell BF, Muggia FM and Carter SK., PP. 233-242, Academic Press London, 1984

(Received on June 8, 1992)
(Accepted on October 30, 1992)