

精巣腫瘍脳転移の2例

東京医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 三木 誠教授)

相澤 卓, 栃本 真人, 伊藤 貴章, 塩澤 寛明

山本 真也, 大野 芳正, 三木 誠

東京医科大学八王子医療センター泌尿器科 (部長 : 松本哲夫)

辻 野 進, 松 本 哲 夫

東京医科大学八王子医療センター脳神経外科 (部長 : 蓮江正道)

福 田 忠 治

TWO CASES OF TESTICULAR TUMOR WITH BRAIN METASTASIS

Taku Aizawa, Masato Tochimoto, Takaaki Ito,

Hiroaki Shiozawa, Shinya Yamamoto,

Yoshio Ohno and Makoto Miki

From the Department of Urology, Tokyo Medical College

Susumu Tsujino and Tetsuo Matsumoto

From the Department of Urology, Tokyo Medical College Hachioji Medical Center

Chyuji Hukuda

From the Department of Neurosurgery, Tokyo Medical College Hachioji Medical Center

During the last 8 years, 70 cases of testicular tumor were treated in our department. Of them 2 cases had brain metastasis.

Case 1; A 37-year-old male was admitted with the chief complaint of cough. Retroperitoneal lymphnode and lung metastases were discovered (stage IIIB, pT4aN1M1). Resected right testis was diagnosed as embryonal carcinoma, teratoma and STGC histopathologically. After 3 courses of PVB (cisplatin, vincristine, bleomycin) chemotherapy right hemiplegia occurred and computerized tomographic (CT) scan revealed brain metastasis. His general condition degraded rapidly and he died of brain herniation 3 months after orchiectomy.

Case 2; A 32-year-old male was admitted because of right testicular swelling and lung metastases (stage IIIB, pT1N0M1). Pathological examination revealed embryonal carcinoma, yolk sac tumor and teratoma. After 4 courses of chemotherapy with cisplatin (CDDP), vincristin, methotrexate, peplomycin, and etoposide all lung metastases were disappeared. A few months later left hemiplegia by brain metastasis appeared suddenly. Four additional courses of high dose chemotherapy and resection of brain metastasis was performed. Complete remission continued for 13 months.

The prognosis of testicular tumor with brain metastasis was very poor. During the last 8 years, 21 cases of testicular tumor with brain metastasis were reported in the Japanese literature. A follow-up study of prognosis in the literature was performed and discussed.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 1027-1032, 1994)

Key words: Testicular tumor, Brain metastasis

緒 言

過去8年間にわれわれは70例の精巣腫瘍を経験し、

うち2例に脳転移例を認めた。精巣腫瘍脳転移は進行性精巣腫瘍の15%に認められるといわれており^{1,2)}, 治療成績の向上した現在もその予後はきわめて不良で

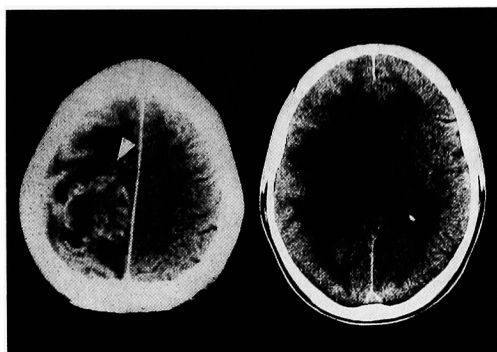


Fig. 1. The arrow shows brain metastasis with large edema on brain CT scan in case 1.

ある。本症例を報告するとともに本邦過去8年間に報告された経過の明らかな精巣腫瘍脳転移21例について若干の考察を加えた。

症 例

症例1：37歳，男性

主訴：咳嗽

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和62年11月10日頃より咳嗽が出現した。近医にて肺の異常陰影を指摘され当院内科で受診し、12月1日当科を紹介された。

現症：左精巣は小児頭大に腫大し、全体的に硬く表面は比較的平滑で透光性なく、圧痛もなかった。精索まで硬結を触知した。明らかな表在リンパ節の腫脹は認めなかった。

検査所見：末梢血検査には異常を認めず。血液生化学検査では LDH 1,417 U/l, AFP 365 ng/ml, HCG 96 mIU/ml と高値を呈していた。

胸部X線：右下肺野に 14×14 mm, 35×15 mm の転移を疑わせる円形陰影を認めた。

腹部 CT：第4腰椎レベルに直径約 0.5 cm の傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。

経過：以上より、左精巣腫瘍とその転移の診断で12月2日まず左高位精巣摘出術を施行した。摘出精巣は 14×13×10 cm で、病理結果にて胎児性癌、奇形腫、STGC であった。全身検索にて Stage III B2, pT4 aN1M1 であり、PVB 療法3コース施行したところ（総投与量 CDDP 480 mg, VBL 60 mg, BLM 300 mg）、肺転移巣は44.1%縮小したが、昭和63年2月24

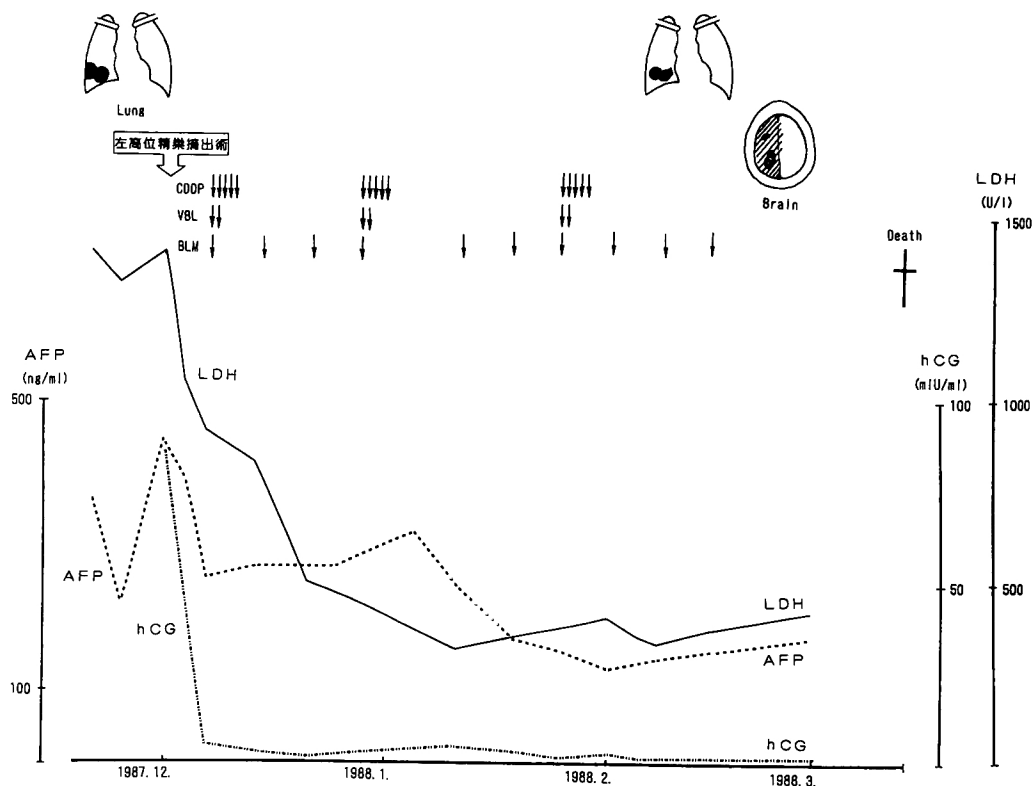


Fig. 2 Tumor markers and clinical course in case 1.



Fig. 3 MRI reveals brain metastasis in case 2.

日頃より右半身のしびれが出現. 頭部 CT で脳転移を認めた.

頭部 CT: 左大脳半球は全体的に浮腫状で頭頂葉と前頭-頭頂葉にそれぞれ 50×28 mm, 19×14 mm の転移を認めた (Fig. 1).

この後, 全身状態は急激に悪化, 肝転移も出現し, 脳ヘルニア状態となり精巣腫瘍摘出術後約3カ月で死亡した. Fig. 2 に腫瘍マーカーと経過を示した.

症例2: 32歳, 男性

主訴: 右精巣腫大

既往歴: 8歳時, 左停留精巣のため, 左精巣摘出術



Fig. 4 After 4 courses of high dose chemotherapy metastatic lesion became partial response in case 2.

を施行された.

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 約1年前より右精巣腫大に気づき平成4年6月1日当科受診.

現症: 右精巣は手拳大に腫大. 表面は比較的平滑なるも透光性がなく, 全体的に石様硬であった. 明らかな表在リンパ節の腫脹は認めなかった.

検査所見: 末梢血検査では白血球が $13,800/\text{mm}^3$ と軽度上昇, 血液生化学検査では LDH が 662 U/l , AFP が $24,300 \text{ ng/ml}$ と異常値であった.

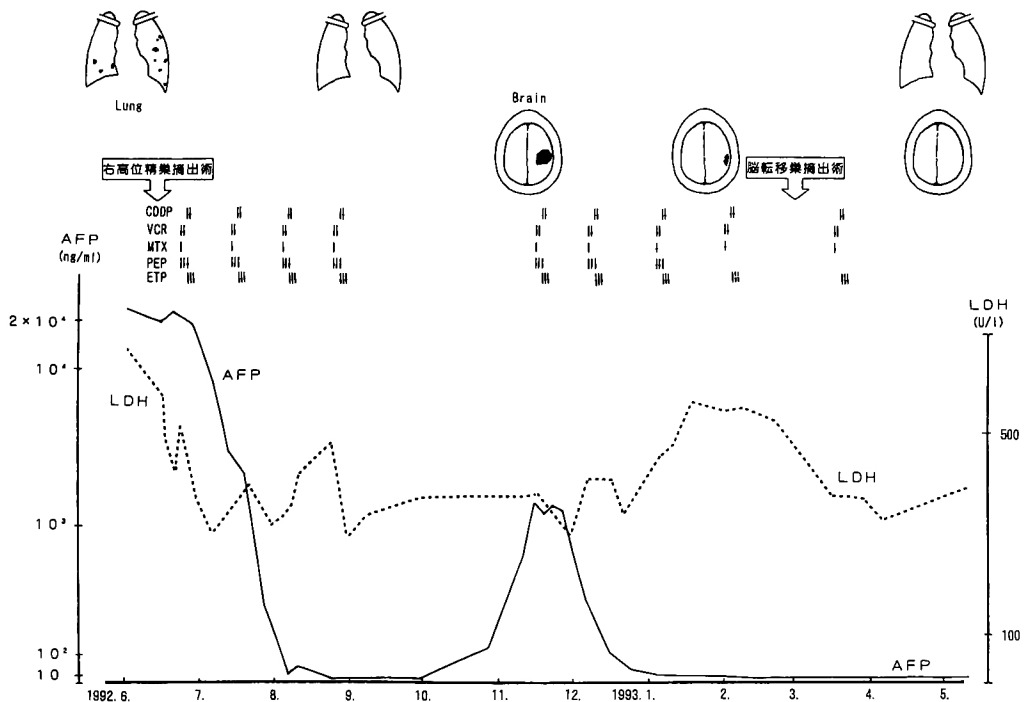


Fig. 5 Tumor markers and clinical course in case 2.

胸部X線：両肺野に転移と考えられる 14×12 mm を最大とする多発性円形陰影を認めた。

腹部 CT：傍大動脈、縦隔等の明らかなリンパ節腫大を認めず。

経過：右精巣腫瘍の診断で平成4年6月12日右高位精巣摘出術を施行した。病理結果にて胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫であった。全身検索にて Stage III B2, pT1N0M1 であったため、cisplatinum, vincristine, methotrexate, peplomycin etoposide による多剤併用療法⁹⁾を4コースしたところ、AFP LDH は正常化し、肺転移も CR となり、退院した。

外来通院中、平成4年11月初旬頃より左手のしびれが出現。AFP も 1405.5 ng/ml、と再上昇したため、頭部 CT を施行したところ、脳転移を認めた。

頭部 CT および MRI：右頭頂葉に 35×32 mm の転移を認めた。周囲の浮腫は比較的軽度であった (Fig. 3)。

再度入院の上 cisplatinum を増量して化学療法⁹⁾を4コース施行したところ、頭部 MRI で脳転移は 63.6%縮小し、PR となった (Fig. 4)。平成5年3月1日脳転移巣摘出術を施行した。病理結果はすべて壊死組織であったが、術後さらに1コース化学療法を追加し、退院した。総投与量は CDDP 1,378 mg, VCR 21.6 mg, MTX 162 mg, PEP 378 mg, ETP 4,995 mg であった。現在、脳転移巣摘出術後13カ月であるが明らかな再発は認めていない (Fig. 5)。

考 察

精巣腫瘍脳転移例は剖検例の10.7%⁴⁾に、また進行性精巣腫瘍の15%に認められるといわれている。逆に転移性脳腫瘍中からみれば精巣腫瘍からのものは0.7%を占めると報告されている⁵⁾。

その予後はきわめて不良で、脳転移に化学療法が効きにくい原因として脳血液関門 (brain blood barrier; BBB) の存在が考えられてきた^{6,7)}。しかし、最近では腫瘍部位での BBB にはある程度の破綻があるという意見が強くなっている⁸⁻¹¹⁾。たとえば、Stewart ら⁸⁾は脳腫瘍内に筋肉組織と同等量の CDDP を検出しており、福井ら⁹⁾は脳転移剖検例において正常部位からは検出できなかった CDDP を脳軟化巣より検出している。また、近年では化学療法に奏効した脳転移例の報告も幾つかなされている¹²⁾。われわれの症例2においても化学療法にて63.3%の腫瘍縮小効果がえられているし、摘出腫瘍がすべて壊死組織であったことから BBB はある程度破綻していると考えて良いだろう。

ところが、周囲が浮腫状態にあり浸潤発育しているような腫瘍 (brain accessory tumor: BAT) では BBB がしばしば保たれているとされている^{8,13)}。これより考えると症例1で脳転移に対して化学療法を行っていても脳転移が出現したのは tumor volume が大きかった以上に腫瘍周囲の浮腫が大きく、BAT の存在の為に化学療法が効きにくかったとも考えられる。また本邦報告例について調べても、腫瘍周囲浮腫が強かったと報告されているものは予後が悪い印象を受ける。従って、脳転移に対する化学療法時には、腫瘍周囲浮腫も含めて tumor burden として考えるべきであろう。これら BBB および BAT についてはさらに症例を重ね今後の検討を待たねばならない。

本邦過去8年間における精巣腫瘍脳転移例を集計したところ、経過の明らかなものは自験例を含め21例あった (Table 1)。年齢は21~51歳、平均33.0歳であった。原発巣としては choriocarcinoma が血行性に転移しやすいことは良く知られているが、embryonal carcinoma, yolk sac tumor の成分も同様に多いようである。Stage では初診時すでに脳転移を認めた IIIC が6例ある他はほとんどが IIIB であった。肺転移を有するような進行例においてはルーチンに脳転移の検索をする必要性を実感させられる。われわれの症例においても初回治療前に頭部 CT は施行しておらず、staging を誤っている可能性も否定できない。正確な治療をする上でも肺転移症例ではスクリーニングとして頭部の検索をすべきと考えられる。また、CT でも不明瞭な脳転移があることから、脳転移の検索においてはより有用である MRI が今後は繁様されるべきであろう^{14,15)}。他に髄液検査により細胞数の増加、蛋白の増加などの情報がえられ施行されることがあるが、一般には腫瘍による脳圧亢進が考えられる時には髄液穿刺は危険とされている。

脳転移の治療法についてはいまだ確立していないともいわれているが、基本的には他の転移と同様、化学療法後に salvage 外科療法をすべきであろう。そして山下ら¹⁶⁾が定義しているように、手術療法を第一選択とするにはその適応をかぎるべきである。しかしながら、実際のところ脳転移発見時には緊急処置を必要とするような重篤な症状が出現している場合も多く、外科療法を先行せざるをえない症例も多い。各施設にさまざまな努力が見受けられるが今回の検討では、脳転移症例に関しては、化学療法あるいは外科療法のどちらを先行してもその成績にはあまり差はないようであった。そして、本邦報告例のうち長期 NED のえられている7例中5例は外科療法を追加しており、死亡

Table. 1 Twenty-one cases of testicular neoplasma with brain metastasis reported in Japan during the last 8 years.

No.	報告者	年齢	組織型	病期	転移部位 (脳以外)	脳転移後治療	予後 (脳転移後)	文 献
1	山 川	21	non seminoma	ⅢB	LN, L	S	3カ月死亡	日泌尿会誌 77: 672, 1986
2*	山 本	26	C+E+S	ⅢB	LN, M	C	5カ月死亡	日泌尿会誌 77: 678, 1986
3	福 井	30	E+STGC	ⅢB	LN, L	C+R	16カ月死亡	日泌尿会誌 77: 1207, 1986
4	朝 倉	51	E	?	?	S→C	?	肺癌 27: 106, 1987
5	山 本	25	C	ⅢC	L	S→C	2カ月死亡	泌尿紀要 34: 1475, 1988
6*	内 藤	42	G+E+Y+S	ⅢC	LN, L	C	14カ月死亡	西日泌尿 51: 673, 1989
7*	三 木	29	S+E+T	ⅢC	L	C+R→S	103カ月 NED	日泌尿会誌 80: 1609, 1989
8	神 谷	44	S	?	OS	S→R+C	11カ月死亡	脳神経外科 19: 63, 1991
9*	Suwa	26	Y	ⅢB	LN, L	S→C→S→C+R→S→C	84カ月 NED	Neurol Med Chir 31: 227, 1991
10	川 本	24	S+C	ⅢB	LN, L, H	R→C	9カ月死亡	西日泌尿 53: 1162, 1991
11*	小 沢	29	S+C	ⅢB	LN, L, OS	R+S→C	50カ月 NED	日泌尿会誌 82: 1178, 1991
12*	勝 見	41	non seminoma	ⅢC	L	C	59カ月 NED	日泌尿会誌 82: 1718, 1991
13	泉	37	Y	ⅢC	LN, L, H	S→C	6カ月死亡	泌尿紀要 38: 1017, 1992
14	森	42	E+Y+C+S	ⅢC	L, BL, OC	C	6カ月死亡	泌尿紀要 38: 1139, 1992
15*	兼 松	32	G+T	ⅢC	LN, L	C	50カ月 NED	泌尿紀要 38: 1195, 1992
16	多 田	26	E+T	ⅢC	LN, L	—	1カ月死亡	泌尿器外科 5: 405, 1992
17*	松 木	34	E+C	ⅢB	LN, L, H	R+C	2カ月死亡	日泌尿会誌 83: 753, 1992
18*	〃	28	E+T+S	ⅢO	L	C	1カ月死亡	〃
19*	〃	36	S+E+Y	I	L	S→C+R	42カ月 NED	〃
20	自験例	37	E+T+STGC	ⅢB	LN, L	—	1カ月死亡	〃
21	自験例	33	E+T+Y	ⅢB	LN, L	C→S→C	13カ月 NED	〃

E: Embryonal carcinoma, Y: Yolk sac tumor, C: Choriocarcinoma, S: Seminoma, T: Teratoma

LN: リンパ節, L: 肺, H: 肝, OS: 骨, BL: 膀胱, OC: 眼

S: surgery, C: chemotherapy, R: radiation, NED: no evidence of disease

* は追跡調査を施行し回答のあったもの

例では13例中5例にしか施行されておらず, NED をえるには外科療法が重要であると考えられた。

放射線療法についてもその効果はよく知られているが, 単独として施行されることはなく, 化学療法と併用するか, 術前あるいは術後に追加して施行されているようである。手術不能な部位にある腫瘍や多発脳内転移については whole brain radiation が特に有用であると考えられる。

予後としては7例(30.0%)に NED が見られている(経過観察期間は13~103カ月)。また, 死亡例の中でも脳転移巣に関し CR がえられているものが3例認められるが, これらの死因は脳転移以外の bulky な転移巣の再燃によるものである。追跡調査によってえられた1年生存率は45.0%, 3年生存率は35.0%であった。

化学療法については各施設によってさまざまであるが, われわれの施設では近年進行症例に対して細胞周期同調理論を利用した多剤併用療法を取り入れている³⁾。脳転移症例においては脳組織への薬剤移行性が少ないことから, high dose や dose intensity 療法を初回治療より考慮していく必要があり, さらに強力な化学療法の開発が待たれる。そして, 脳転移を有す

る様な far advanced 症例に対しても化学療法を軸とした積極的な集学的治療で対処していくべきであると考えられる。

本論文発表にあたり筆者の問い合わせに対して貴重な情報を提供していただいた各施設の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Vugrin D, Cvitkovic E, Posner J, et al.: Neurological complication of malignant germ cell tumors of testis. Cancer 44: 2349-2353, 1979
- 2) Williams SD and Einhorn LH: Brain metastasis in disseminated germinal neoplasma. Cancer 44: 1514-1516, 1979
- 3) Yameuchi T and Kawai T: "COMPE" chemotherapy, consisting of vincristine, peplomycin, methotrexate, cisplatin, and etoposide, for testicular cancer. In: Cancer chemotherapy. Edited by K, Kimura, et al: pp. 241-247, Excerpta Medica, Tokyo, Japan 1989
- 4) 桐山啓夫, 吉田 修: 日本病理剖検報よりみた睾丸腫瘍の実態. 泌尿紀要 29: 155-168, 1983
- 5) 国立がんセンター内脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計 調査報告 VOL. 7 1969-1983

- 6) Lang RC, Spencer RP and Harder HC: The antitumor agent cis-Pt (NH₃)₂ CL₂: distribution studies and dose calculations for ^{193m}Pt and ^{195m}Pt. J Nucl Med 14: 191-195, 1973
- 7) Stewart DJ, Benjamin RS, Luna M, et al.: Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum. Cancer Chemother Pharmacol 10: 51-54, 1982
- 8) Stewart DJ, Leavens M and Maor M: Human central nervous system distribution of cis-Diamminedichloroplatinum and use as a radiosensitizer in malignant brain tumor. Cancer Res 42: 2474-2479, 1982
- 9) 福井 巖, 東 四雄, 木原和徳, ほか: Salvage chemotherapy の奏効した 睾丸腫瘍脳転移の 1 例. 日泌尿会誌 77: 1207-1213, 1986
- 10) Logothetis CJ, Samuels ML and Tbindade A: The management of brain metastasis in germ cell tumors. Cancer 49: 12-18, 1982
- 11) Vick NA, Khandekar JD and Binger DD: Chemotherapy of brain tumor. Arch Neurol 34: 523-526, 1977
- 12) 兼松江巳子, 川本正吾, 山本直樹, ほか: Cis-platin, Etoposide, Peplomycin 三者併用療法にて完全寛解をえた, 脳転移を有する精巣原発絨毛上皮癌の 1 例. 泌尿紀要 38: 1195-1199, 1992
- 13) 小林達也: 集学的治療とその基礎的検討. 癌の臨 30: 1022-1029, 1984
- 14) 荒木 力: NMR イメージングと転移性脳腫瘍. 癌の臨 30: 1030-1032, 1984
- 15) 多田 実, 広瀬欽次郎, 浜走倫人, ほか: MRI が精巣腫瘍脳転移発見に有用であった 1 例. 泌尿器外科 5: 405-407, 1992
- 16) 山下純宏: 脳転移の手術的療法. 癌の臨 30: 1010-1016, 1984
- 17) 山本憲男, 酒徳治三郎, 瀧原博史, ほか: 睾丸腫瘍の脳転移に対する治療法について. 泌尿紀要 31: 1489-1499, 1985
- 18) 山本直樹, 篠田育男, 竹内聖土, ほか: 小脳転移を伴った睾丸 Pure Choriocarcinoma の 1 例. 泌尿紀要 34: 1475-1478, 1988
- 19) 三木恒治, 古武敏彦: Salvage 療法の治療成績. 第19回尿路悪性腫瘍研究会記録. 精巣(睾丸)腫瘍の治療法の進歩. 協和企画. pp. 41-50, 1993

(Received on April 28, 1994)
(Accepted on August 8, 1994)