

精巣腫瘍に対する BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 療法の経験

兵庫医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 生駒文彦教授)

森 義則, 島 博基, 井原 英有, 藪元 秀典
岩崎 明, 吉岡 優, 生駒 文彦

BEP (BLEOMYCIN, ETOPOSIDE, CISPLATIN) THERAPY FOR TESTICULAR TUMORS

Yoshinori Mori, Hiroki Shima, Hideari Ihara,
Hidenori Yabumoto, Akira Iwasaki, Masaru Yoshioka
and Fumihiko Ikoma

From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine

We describe our experience with BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) therapy as chemotherapy for testicular tumors in 11 patients. Eight were non-seminomatous testicular cancer patients and 3 were seminoma patients. Three of 8 non-seminomatous testicular cancer patients had no evident metastasis and BEP therapy was performed for prophylaxis of recurrence. Other 5 non-seminomatous testicular cancer patients and 3 seminoma patients had metastatic lesions and BEP therapy was performed to cure these metastatic lesions. Ten of our 11 patients are living and disease-free. One non-seminomatous testicular cancer patient who had brain, lung, eye and bladder metastases and had an extremely elevated human chorionic gonadotropin (hCG) level responded only partially and died later due to disease progression.

Side effects in most patients were nausea, vomiting, alopecia and leucopenia and all these side effects were reversible. Neuromuscular toxicity such as paresthesia or abdominal cramp that is sometimes encountered in PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) therapy was not seen in our patients. Our results support the concept that BEP therapy is better than PVB therapy as an initial chemotherapy for testicular tumors.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1139-1142, 1992)

Key words: BEP therapy, Chemotherapy, Testicular tumors

緒 言

Einhorn らによる PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) 療法の開発により, 精巣腫瘍は, たとえ遠隔転移があっても, 治癒しうようになった。その後 VP-16 (etoposide) がこの PVB 療法に反応しなかった症例にも奏効することのあることが注目され, いわゆる salvage therapy としての有効性が認められている。他方, PVB 療法のうちの vinblastine による知覚異常, 激しい腹痛, あるいは筋肉痛のような神経・筋肉の副作用が etoposide ではほとんどないことから, PVB 療法の vinblastine を etoposide に代えた BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)

療法が, 効果は PVB 療法と同等かややすぐれており, 副作用は少ないとして, PVB 療法よりも選択されるべき療法であるとする報告が最近いくつかみられる。われわれも1988年から BEP 療法を精巣腫瘍に対する化学療法の第一選択としている。以下にわれわれの経験した11例の精巣腫瘍症例に対する BEP 療法の効果と副作用について述べるとともに若干の文献的考察を行った。

対象と治療法

1988年1月から1991年10月までの間に兵庫医科大学泌尿器科において治療した成人の精巣腫瘍患者29例のうち, 非セミノーム精巣腫瘍患者全例と bulky なり

Table 1. Clinical data of the patients

Case No.	Age	Side	Histology*	Stage	AFP (ng/ml)	hCG (mIU/ml)	LDH (WU/l)
1	18	R	E+T	I	43	1.2	200
2	21	L	E+Y	I	3	163	272
3	28	R	S+T	I	3	7.8	750
4	30	R	E+Y	IIA	985	1.3	373
5	25	L	T	IIA	382	74	224
6	29	L	S	IIB	4	66	48,620
7	20	R	E	IIB	62	1,220	2,012
8	35	L	S	IIB	3	26.3	3,927
9	17	L	S	IIB	3	1.3	2,434
10	53	R	E+Y	IIIO	38	364	259
11	42	L	E+Y+Cho+S	IIIC	62	1,090,000	841

*: E; embryonal carcinoma, Y; yolk sac tumor, T; teratoma, Cho; choriocarcinoma, S; seminoma

Table 2. Effectiveness of BEP therapy

Case No.	Number of Courses	Tumor Marker	Histology in RPLND*	Followup Periods	Present Status
1	2 x			3 y 5 m	D.F.**
2	2 x			2 y 5 m	D.F.
3	1 x			1 y 11 m	D.F.
4	3 x	normalized	fibrosis	4 y 0 m	D.F.
5	2 x	normalized	fibrosis	3 y 6 m	D.F.
6	3 x	normalized	fibrosis	2 y 7 m	D.F.
7	2 x	normalized	fibrosis	2 y 7 m	D.F.
8	3 x	normalized		8 m	D.F.
9	3 x	normalized		7 m	D.F.
10	2 x	normalized		2 y 8 m	D.F.
11	3 x	decreased but not normalized		6 m	dead

*: RPLND; retroperitoneal lymph node dissection

** : D.F.; disease free

ンパ節転移を有する stage IIB 以上のセミノーム患者に対して BEP 療法を施行した (Table 1). 病期分類は日本泌尿器科学会病期分類により, 組織分類は精巣腫瘍取扱い規約によった. セミノーム症例 3 例, 非セミノーム症例 8 例の計 11 例で, 年齢は 18 歳から 53 歳で平均 28.9 歳, 患側は右精巣 5 例, 左精巣 6 例であった. セミノーム 3 例は bulky な大動脈周囲リンパ節転移を認める stage IIB であった. 非セミノーム 8 例のうち stage I 3 例, stage IIA 2 例, stage IIB 1 例, stage IIIO 1 例, stage IIIC 1 例であった. stage IIIC の症例は肺, 脳, 眼, 膀胱に多発性転移が認められ, 血中 hCG が著しい高値を示し, 女性化乳房も認められた.

他院での PVB 療法後のリンパ節転移の再発に対して BEP 療法を施行した 1 例 (症例 7) を除いて, 初回化学療法として BEP 療法を施行した. stage I 症例に対する BEP 療法は再発予防の目的で施行され

た. その他の症例に対しては転移巣の治療の目的で BEP 療法が施行された.

BEP 療法は 3 週間を 1 クールとした. cisplatin 20 mg/m² および etoposide 100 mg/m² を第 1 日目から第 5 日目まで連日点滴静注した. bleomycin 30 mg を第 2 日, 第 9 日および第 16 日に静注した. 再発予防の目的には 1~2 クールを, 転移巣の治療には 2~3 クールを施行した.

結 果

1) BEP 療法の有効性 (Table 2)

stage II の非セミノーム精巣腫瘍 3 例に対しては, 2~3 クールの BEP 療法施行後に後腹膜リンパ節廓清術を施行したが, 摘除リンパ節の病理組織所見では腫瘍細胞は認められず線維化の所見のみで, また BEP 療法施行前に上昇していた腫瘍マーカーもリンパ節廓清術前には正常化しており, BEP 療法により後腹膜リ

リンパ節への転移巣は完全に消失していたと考えられる。

stage III の非セミノーム精巣腫瘍 2 例のうち 1 例 (症例 10) は、画像診断上ははっきりした転移は証明されなかったが、高位精巣摘除術後に血中 hCG の急な上昇を認め、どこかに転移があるものと考え stage IIIO と判断した。この症例に対して BEP 療法を 2 クール施行したところ、腫瘍マーカーは完全に正常化し、その後 2 年 8 カ月の経過観察でも腫瘍マーカーの再上昇はみられないので、治癒したものと考えられる。他の 1 例 (症例 11) は肺、脳、眼および膀胱に遠隔転移を認め、原発巣は embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma および seminoma の mixed germinal cell tumor であったが、血中 hCG が 1,020,000 mIU/ml といちじるしい高値で、膀胱の転移巣の組織像は choriocarcinoma であり、遠隔転移は choriocarcinoma がおもと思われた。BEP 療法を 3 クール施行したところ、肺、脳、および眼の転移巣の 50% 以上の縮小を認めたが Partial Responseにとどまり、この患者が精神分裂病であることもあり継続治療が困難となり、転移巣の悪化により死亡した。

stage I の非セミノーム精巣腫瘍に対してわれわれの教室では明らかな転移を認めていないでも再発予防の目的で化学療法を施行することになっているが、今回の stage I 非セミノーム精巣腫瘍 3 例に対してそのような目的で 1~2 クールの BEP 療法のみ施行し後腹膜リンパ節廓清術は行わなかった。これらの症例に対する BEP 療法の効果は、少数例のため、判定不能であるが、それぞれ 3 年 5 カ月、2 年 5 カ月、1 年 11 カ月の追跡期間において再発を認めていない。stage IIB のセミノーム 3 例はいずれも bulky な後腹膜リンパ節転移を認めた症例で、3 クールの BEP 療法を施行した。術前はいずれも LDH の著明な高値が認められたが、BEP 療法後は正常化した。このうち 1 例 (症例 6) で後腹膜リンパ節廓清を試みたが、一塊となったリンパ節は大動脈と硬く癒着しており廓清はできず、生検のみとなったが、その組織像は線維化組織のみで腫瘍細胞はみられなかった。この症例は、その後の腹部 CT で大動脈周囲の腫瘍は縮小してゆき、2 年 7 カ月になるが再発は認めていない。他の 2 例も BEP 療法後に CT で後腹膜リンパ節転移巣のいちじるしい縮小をみると、腫瘍マーカーの正常化と考え合わせると、転移巣の腫瘍細胞は BEP 療法により消滅したものと考えられた。これらの症例は BEP 療法がセミノームの転移巣にも有効であることを示している。

2) BEP 療法の副作用

嘔気、嘔吐および脱毛はほぼ必発の合併症であった。胃炎、胃潰瘍、聴力障害および肝障害を各 1 例に認めた。腎機能障害や肺線維症を認めたものはなかった。vinblastine を使用したさいにみられる合併症であるしびれ感や腹痛を認めた症例はなかった。

BEP 療法における最も問題となる合併症は白血球減少であり、白血球数の最低値 (nadir) は $400 \sim 2,600/\text{mm}^3$ であった。血小板の最低値は $4.5 \sim 15.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ であったが、出血傾向を認めた症例はなかった。白血球減少の回復が遅れたために、11 例中 8 例において、つぎのクルールの開始を 1~2 週間延期せざるをえなかった。白血球減少に対する対策として、最近 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) を使用できるようになったので、症例 8, 11 には白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下になってから G-CSF を $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を使用し、症例 9 では BEP 療法の第 6 日目から白血球減少を予防する目的で G-CSF を $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を第 15 日目まで連日投与した。症例 8, 11 の白血球数最低値はそれぞれ $1,800/\text{mm}^3$, $400/\text{mm}^3$ で、症例 9 の白血球最低値 $1,900/\text{mm}^3$ で白血球数の回復は速やかであった。

考 察

シスプラチンが精巣腫瘍の化学療法に導入されて以来、精巣腫瘍の治療成績は飛躍的に向上し、特に Einhorn's regimen といわれる PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) 療法の開発により、たとえ遠隔転移のある病期でみつかっても治療が期待できるようになった^{1,2)}。その後 podophyllotoxin 誘導体である VP-16 (etoposide) がこの PVB 療法に反応しなかった症例にも奏効することがあることが認められいわゆる salvage therapy により入れられている^{3,4)}。また動物実験で cisplatin と etoposide の共同作用を示唆する結果もえられている⁵⁾。

PVB 療法のうちの vinblastine はしびれ感のような知覚異常、激しい腹痛 (abdominal cramp) あるいは筋肉痛のような神経・筋肉の副作用があり、とくにしびれ感は長期間残り、患者からの訴えが続き悩まされることがある。vinblastine のようなビンカアルカロイドの作用機序は細胞の微小管 (microtubule) の subunit である tubulin と結合して微小管の生成を阻害して細胞分裂毒として働くことにあるが、微小管は細胞分裂における役割の他に神経線維の軸索輸送にも重要な役割を持っているため、vinblastine のようなビンカアルカロイドは神経毒としても働く⁶⁾。etoposide の母体である podophyllotoxin はビンカ

アルカロイドと同様に tubulin と結合して細胞分裂毒として働くが、その誘導体である etoposide は tubulin と結合しないし微小管の生成も阻害しない。etoposide の作用機作は DNA 鎖の切断であるといわれている。したがって etoposide は神経毒としての副作用がまったくない。

このように etoposide は vinblastine の神経毒としての副作用がなく、また精巣腫瘍に対するすぐれた効果があることから、PVB 療法の vinblastine を etoposide に代えた BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法が、効果はPVB療法と同等かややすぐれており、副作用は少ないので、PVB療法より BEP 療法を初回化学療法として選択するべきであるとする報告がいくつかみられるようになった。Einhorn を含むグループ・スタディで BEP 療法と PVB 療法を randomized trial で比較し、BEP 療法の方が神経・筋肉の毒性が少なく、進行症例での有効性は高かったと報告している⁷⁾。Pizzocaro らも非常に進行した精巣腫瘍に対しては PVB 療法よりも BEP 療法の方が持続する CR 率が高く、副作用も少なかったと報告している⁸⁾。本邦の東日本精巣腫瘍研究グループの無作為比較試験の結果も、導入化学療法としては PVB, VAB-6, BVP 療法よりも BEP 療法の方がよいと結論されている⁹⁾。また後藤らは進行性性腺外胚細胞腫瘍に対して BEP 療法を行いすぐれた治療効果を認めた¹⁰⁾。

自験例は11例と少数ではあるが、11例中10例が再発なく生存しており、白血球減少を除いては許容範囲内の副作用であり、知覚異常や腹痛のような神経系の副作用は認めなかった。われわれの成績は BEP 療法が精巣腫瘍に対する初回化学療法として適切な療法であることを支持するものと考え。また G-CSF の使用により白血球減少を克服できる可能性は強く、われわれは11例中3例に使用を試みることができただけであるがその有用性に強い印象をうけ、今後 BEP 療法に G-CSF の使用を組み合わせた regimen の検討を予定している。

結 語

11例の精巣腫瘍(非セミノーム8例、セミノーム3例)に対して BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法を施行した。3例には再発予防の目的、8例には転移巣に対する治療の目的での化学療法を施行した。11例中10例は再発がなく生存中であるが、choriocarcinoma が遠隔転移の主体と思われる非セ

ミノーム精巣腫瘍の1例のみが partial response にとどまった。BEP 療法後後腹膜リンパ節廓清術を施行した3例では、腫瘍細胞の残存は認めず線維化のみであった。副作用としては白血球減少が最も重要で、他の副作用は許容範囲内であり、PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) 療法の vinblastine を etoposide に変えた BEP 療法では認められなかった。われわれの成績は BEP 療法が精巣腫瘍に対する初回化学療法として適切であることを示していると考えられる。

文 献

- 1) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diaminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977
- 2) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. *Cancer Res* 41: 3275-3280, 1981
- 3) Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, et al.: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* 46: 2154-2158, 1980
- 4) Pizzocaro G, Pasi M, Salvioni R, et al.: Cisplatin and etoposide salvage therapy and resection of the residual tumor in pretreated germinal cell testicular cancer. *Cancer* 56: 2399-2403, 1985
- 5) Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR, et al.: Cis-dichloro-diammineplatinum (II); combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumor of mice. *Cancer Treat Rep* 63: 1459-1473, 1979
- 6) 藤田 浩: 抗癌剤の薬理動態. 第1版, pp. 219-222, メディカルレビュー社, 東京, 1986
- 7) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316: 1435-1440, 1987
- 8) Pizzocaro G, Piva L, Savioni R, et al.: Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis tumor. *Cancer* 56: 2411-2415, 1985
- 9) 福井 巖, 小松原秀一, 赤座英之, ほか: 進行性睾丸腫瘍に対する寛解導入化学療法. PVB, VAB-6, BVP と PEB 療法の比較試験. *日泌尿会誌* 82: 976-983, 1991
- 10) 後藤 修一, 福井 巖, 安藤 正夫, ほか: BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 療法による進行性性腺外腫瘍の治療. *泌尿紀要* 37: 1689-1693, 1991

(Received on February 20, 1992)
(Accepted on May 3, 1992)