

肺転移症例の検討

関西医科大学泌尿器科学教室（主任：新谷 浩教授）

原	田	卓
十	川	夫
新	谷	浩

LUNG METASTASIS OF TESTICULAR TUMOR
AND NUMERICAL SIMULATION

Takashi HARADA, Hisao TOGAWA and Hiroshi SHINTANI

*From the Department Urology, Kansai Medical University**(Chairman: Prof. H. Shintani, M. D.)*

54 patients of primary testicular tumor were treated at the University Hospital during a decade, 1968 to 1977. Forty-seven cases of them were diagnosed as malignant nature through histopathologic examinations. Crude survival rate, observed survival rate and expected survival rate were calculated on each consecutive year to make relative survival rates.

As the results, poor survival rate was obtained in the non-seminomatous tumor group bearing stage B₃ or more advanced stage. Especially, the survival of the case with pulmonary metastasis was short.

Ten cases out of 47, were found to have lung metastasis at the initial treatment and their clinical courses were studied. Metastatic lesions were checked on chest X-ray films to determine the growth rate measured by tumor diameter as $1/2 \times (\text{long axis} + \text{short axis})$ mm on the film. Time series analysis of the tumor growth was carried out by curve fitting work using minicomputer. None of these case showed low correlation coefficients on exponential (a exp. bt) model on regression procedure.

On the other hand, after beginning of effective chemotherapy, every responsive lesion will reduce its size according to parabolic ($at^2 + bt + c$) function model. There is no way to explain alteration of fitting model before and after chemotherapy yet. However, these results suggest that second choice chemotherapy should be started at the lowest bottom of parabolic curve ($a > 0$) in time series simulation. More attempts should take account in advanced case, for instance, multivariate analysis to determine the most optimal dose of chemotherapy or autologous bone marrow re-infusion after anti-neoplastic therapy to prevent severe suppression of hematopoietic marrows.

はじめに

原発性睾丸腫瘍のうち、放射線感受性の高いセミノーマを除く悪性腫瘍（非セミノーマ群）に対する化学療法は ACD, VCR, VBL, BLM, END, および cis-Pt などによる多剤併用療法によって進歩し、転移巣の縮小をはじめ延命効果も期待できるようになった¹⁾。しかし stage B₃ 以上の進行したもの、特に肺転移を認

めた場合の予後はこれまで不良とされてきた。これは臨床的に肺転移は発見しやすいことから、その時点ですでに他臓器へも播種されているためでもあろう。また、こうした症例では、化学療法に対する抵抗性が容易に生ずる傾向があることも事実である。過去10年間の睾丸腫瘍症例より肺転移を伴った例について臨床的に検討するとともに細胞増殖理論をもとにした化学療法の改善についても考察した。

臨床成績

1968年1月より1978年10月まで、10年10カ月間に当教室において診断治療をうけた睾丸腫瘍症例は54例であった (Table 1). 平均年齢は 25.1 ± 16.0 歳であった. これらのうち病理組織診断により悪性腫瘍とされ

たものは47例, 良性腫瘍7例であった. 前者について実測生存率を求めた (Table 2)²⁾. 1~5年間の実測生存率についても3年および5年生存率の差を検定してみると有意差は認めなかった. 5年間にわたる観察数が少ないことから分割表による直接確率法に依ったが $p=0.086$ であった (Table 3). しかし1年および2年

Table 1. 睾丸腫瘍症例 (1968. 1~1978. 10)

病理組織型	症例数	肺転移症例数	比率
Embryonal carcinoma	17	4	0.23
Seminoma	16	1	0.06
Seminoma with embryonal carcinoma	8	2	0.25
Teratocarcinoma	4	2	0.50
Choriocarcinoma	1	1	1.00
Mixed type	1	0	—
Teratoma	7	0	—
M = 25.1 16.0y.	54	10	0.18

Table 2. 睾丸悪性腫瘍症例実測生存率

x-1~x	ℓ_x	d_x	u_x	w_x	ℓ'_x	q_x	p_x	P(x)
0~1	47	9	4	6	42.0	0.214	0.786	0.786
1~2	28	2	0	7	24.5	0.081	0.919	0.722
2~3	19	0	0	5	16.5	0.000	1.000	0.722*
3~4	14	1	0	3	12.5	0.080	0.920	0.664
4~5	10	0	0	4	8.0	0.000	1.000	0.664*
5~	6			3	4.5			

(注) $\ell'_x = \ell_x - \frac{1}{2}(u_x + w_x)$, $p_x = 1 - q_x$, $P(x) = p_1 \times p_2 \cdots p_x$

* $P < 0.05$ n.s.

Table 3. 睾丸悪性腫瘍症例生存率 (1968. 1~1978. 10)

	粗生存率	実測生存率	相対生存率	標準誤差	備 考
0~1	0.808	0.786			
1~2	0.750	0.722			
2~3	0.750	0.722	0.728	0.086	2×2分割表による Fisher直接確率法で $P = 0.086 > 0.05$ (有意差なし)
3~4	0.696	0.664			
4~5	0.696	0.664	0.673	0.118	

Table 4. 非セミノーマ睾丸悪性腫瘍生存率 (1968. 1.~1978. 10.)

	粗生存率	実測生存率	相対生存率	
0-1	0.741	0.704		
1-2	0.691	0.656		
2-3	0.691	0.656	0.660	2×2 分割表による 直接確率法 $P = 0.115 > 0.05$ (有意差なし)
3-4	0.633	0.593		
4-5	0.632	0.593	0.600	

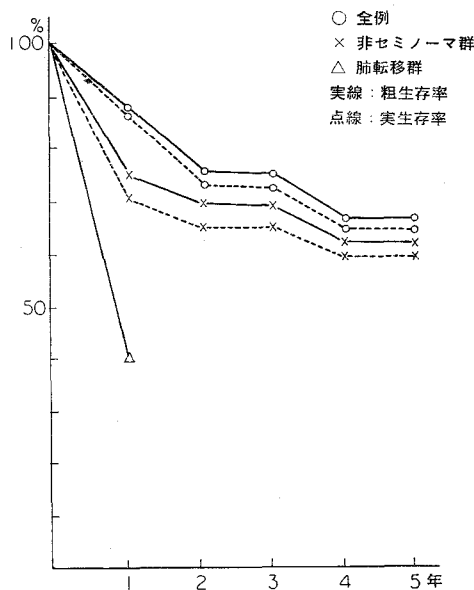


Fig. 1. 睾丸悪性腫瘍症例生存率

生存率に注目すると、明確な差が認められる。この差について非セミノーマ群のみの生存率から検討してみると同様な傾向が明らかである (Table 4)。これは肺を含む遠隔転移を伴った非セミノーマ腫瘍の場合に1~2年以内の死亡が高率にみとめられることに起因すると思われた。そこで睾丸悪性腫瘍症例の生存率を全例、非セミノーマ群および肺転移群にわけて検討すると Fig. 1 のように肺転移群の予後は不良で、他群とは比較にならないぐらいの成績であることが明らかになった。

肺転移症例の検討

日増しに拡大する肺野陰影、一方これに対する無力な治療。こうした状況は主治医にとっても精神的、肉体的負担が大きいことは言うまでもないが、各症例に

ついて観察されたぼう大な量の肺転移巣レ線像を通して病像を経時的に追求してみると興味ある傾向を見出すことができる。

(i) 対象ならびに方法

レ線的に肺転移を認めた症例は Table 5 に示すように10例であった。これは睾丸悪性腫瘍症例の21.2%を占めた。これらの症例の胸部レ線像のうち、同一条件、同一機器によって撮影されたフィルムを対象としてレ線画像上の計測を行なった。病巣の大きさを1/2 (長径+短径) mm で表記し、時間軸は1日を単位とする尺度でグラフを作成した。1つの症例について時間順にプロットした各点をむすぶ曲線が得られるので、これを直線 (linear)、対数 (logarithmic)、べき乗 (power) および指数 (exponential) の各関数にあてはめ (curve fitting) 操作を行ない、最も高い相関係数 (r) を示す関数を求めた (Fig. 2)。

(ii) 結果

Fig. 2 に示すように化学療法実施前には単発病巣もしくは多発病巣の別にかかわらず指数関数に高い相関を示した。また化学療法実施後の変化について観察すると、化学療法に反応して腫瘍の縮小を認めた場合には投与後急速な縮小傾向がみられ、やがて30~50日後には縮小傾向が停止し、ついで再び増大がみられる。これらの過程に対しても curve fitting を行なうと、いずれの場合でも腫瘍陰影の大きさは二次曲線 (power, or parabolic) に高い相関を示して変化していた。いったん薬剤耐性を得た腫瘍細胞は従来を上回る速度で再増殖をはじめることを数量的に示しているように思われる (Fig. 3)。以上の腫瘍増殖パターンは非セミノーマ群では共通のものであり個々の病理組織型と関係のあるような傾向はみられなかった。

(iii) 予後

Table 5 に示した10例中、3例のみ生存中であつたが、最も経過期間の長い症例 No. 2 は組織所見が

Table 5. 遠隔転移例

症 例	年 令	病 理 診 断 名	重 量	転 移	化 学 療 法	放 射 線 療 法	生 存 期 間
1 T. M.	20	Teratocarcinoma	60	L.N.	MMC.	250R×20	5 M
2 N. J.	39	Seminoma	34	L.	MMC. END.	200R×20	46M⊕
3 H. M.	30	Embryonalcarcinoma	43	L.N.	ACD. MTX. VCR. END.		3 M
4 H. N.	25	Seminoma with embryonal ca.	60	L.	ACD.	250R×32	9 M
5 K. O.	24	Seminoma with embryonal ca.	260	L.	MMC. 5FU.	200R×44	10 M
6 M. K.	21	Embryonalcarcinoma	180	L.	ACD. VCR. BLM. MMC.	200R×25	25 M
7 T. N.	42	Choriocarcinoma	28	L.	ACD.		4 M
8 H. W.	3	Embryonalcarcinoma	150	L.N.	ACD.		1 M
9 T. T.	27	Embryonalcarcinoma	30	L.	VCR. BLM.		3 M⊕
10 M. J.	23	Teratocarcinoma	230	L.B.N.	VBL. BLM.		2 M⊕

L: lung, N: node, B: brain

⊕生存

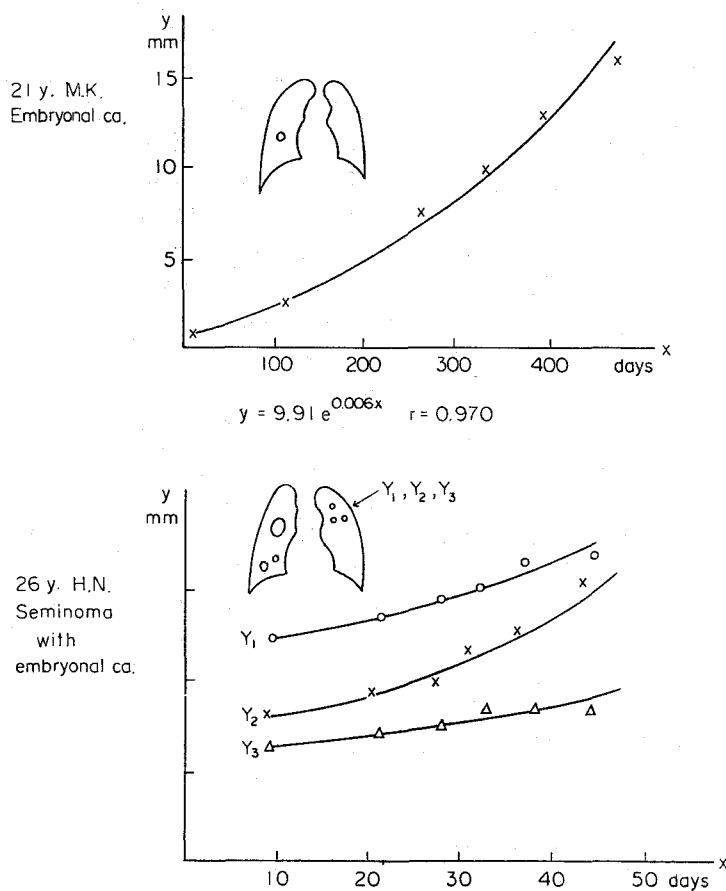


Fig. 2. 化学療法あるいは肺野照射のない時の転移巣の消長

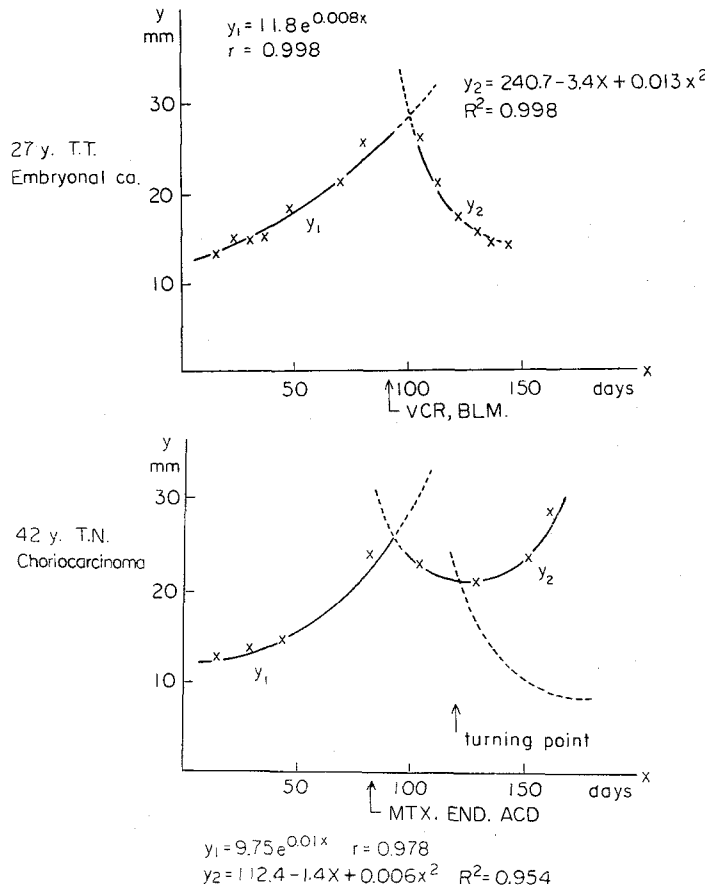


Fig. 3. 化学療法と肺転移巣の消長

pure seminoma であり，また縦隔洞転移に対して腫瘍切除術を試みている．したがって非セミノーマ群と限定すると1年以内の生存中が2例あるだけとなる．治療方法について，化学療法単独および放射線療法併用の各群が5例ずつであったので生存期間の長短を比較した (Table 6)．これら肺野照射は行なわず，深そけい部，および傍大動脈部への照射のみであった症例について特に化学療法単独群と差を認めなかった．

Table 6. 化学療法単独群と放射線療法併用群 (但，肺野照射なし)

	平均年齢	生存期間 (月)
単独群 (5例)	25.0	2.6±1.0
併用群 (5例)	25.8	19.0±15.1

$$A \rightarrow t = -1.998 \quad (U=8)$$

$$ts = -1.988 < t, 0.05_{(8)} = 2.306$$

∴ n.s.

細胞増殖理論と化学療法

非セミノーマ腫瘍に対して，その病理組織学的検討を充分に行ない，staging を正しく評価することが治療方法決定の基本である³⁾が，しばしば混合型組織像を示すことがあり，転移巣の確定に時間を要することも少なくない．可能なかぎりのリンパ廓清術の他は化学療法に頼らざるをえない．その場合，腫瘍組織が増大している状況下で毎回，同一条件，同一用量の化学療法をくりかえすとする，体内で腫瘍細胞1コ当りに配分できる薬剤量は時間とともに急速に減少することは明らかである．そこで，化学療法の時期と用量とを決定するうえで根本的な要素となる腫瘍細胞数の変化を考えてみると．

いま，腫瘍細胞はおのおの自由な形状をとりうるものとし，腫瘍は球状をなすものと仮定すると，細胞当りの容積 v 腫瘍直径 r のとき n 個の細胞が集合すると

$$n \times v = \frac{4}{3} \pi r^3 \dots \dots \dots (1)$$

また肺転移も球状として時系列分析 (time series analysis) を行なうと、前述のように指数関数に従う変化をするから

$$f(t) = ae^{bt} \dots\dots\dots ②$$

$$①, ② \text{ より } n = \frac{4\pi}{3v} (ae^{bt})^3 \dots\dots\dots ③$$

③式は単純指数関数モデル ②よりも変化率は大きくなる。

つぎに化学療法後の変化を考えると、同様に

$$f(t) = ax^2 + bx + c \dots\dots\dots ④$$

$$①, ④ \text{ より } n = \frac{4\pi}{3v} \{(x-\alpha)(x-\beta)\}^3 \dots\dots\dots ⑤$$

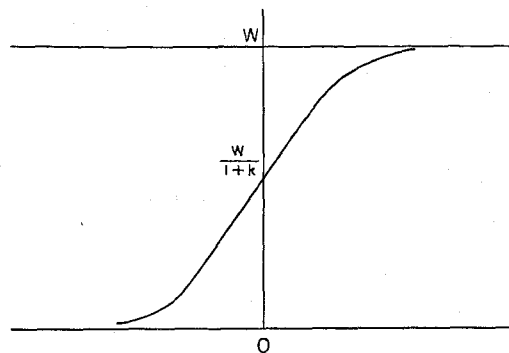
で示すことができる。

③式、⑤式を比較すると $a > 0, b > 0$ ならば変化率は⑤の方が大きく、急速に縮小した腫瘍は、再発したときにはさらに早く増殖することを示す。

こうした観点から Fig. 3 の臨床例を考えると下図で turning point 以後に示したように、第1回化学療法による効果が頭打ちになった時点で新しい組合せによる化学療法を開始する必要があると言えそうである。また得られた結果からみて、化学療法による反応のサイクルは各個の症例によって多少異なるため画一的な protocols⁴⁾ を適用することは不合理であることも明らかである。他方、摘除不能な腫瘍が増大してきた場合、ただ用量を指数関数的に増加させればよいと言う理論では通用しないこともまた明白である。副作用を考えて最適用量を決定する手法については、すでに薬理学あるいは放射線治療学の領域で論せられて久しいが、最近では臨床検査項目を変量に見立てて最適用量を決定しようとする多変量解析 (multiple variate analysis) の応用も試みられている⁵⁾。これは各症例の状況を定性的外的基準にあてはめ、さらに定量的パラメーターも加味して至適用量を求めようとするもので多量ロジスティック関数を各時点で解析する作業である⁶⁾。こうした試みも、造血臓器に対する抗腫瘍剤の副作用を解決するものではないので、“cell cycle 依存型”薬剤の場合には投与前の骨髓細胞採集と投与後の薬剤中和操作⁷⁾ および骨髓再注入⁸⁾ の組合せによる骨髓組織の保存対策を利用することも必要である⁹⁾。

考 察

1798年 T. R. Malthus は人口増加を等比数列表の成長として表わしたが、これは簡単な数式 $N(t) = N(0) \exp(rt)$ で示されるものであった¹⁰⁾。200年近く経った今日、幸いにも彼の予言した人口増に伴う世界飢饉は未だ到来することなく済んでいる。なぜなら、最も簡



Logistic function
(Verhulst)

$$w = \frac{W}{1 + ke^{-\lambda t}}$$

Gompertz function
(modified exponential)

$$w = W \cdot \exp[-ke^{-\lambda t}]$$

Mitscherlich-Bertalanffy
function

$$w = W(1 - ke^{-\lambda t})^3$$

Fig. 4. 生長曲線

単な指数関数で表わした計量モデルはその後の研究で Fig. 4 に示す一般的な生物学的成長曲線である一群の数式¹¹⁾に包括されることが明らかになったからでもある。こうした logistic curve で代表される成長曲線の左端部分は単純な指数関数に近いものであり、前述の肺転移病巣の変化をこのモデルにあてはめても差支えない。ただし、logistic curve のスロープを登るまでに宿主は破たんしてゆくのが臨床像であるから治療方法について云々できるのも、この変化のごく初期のことであるとも言えよう。

腫瘍の増大とともに変化する α -FP, CEA, あるいは tumor specific antigens の値もこの増殖パターンと同様な動向を示すものと思われるが、これらのマーカーについて radio immunoassay 採用以前の結果は、精度から言って比較の対象にならないため今回の報告からは除外した。

ま と め

47例の睾丸悪性腫瘍についてその臨床治療成績を検討するとともに、その予後が全く不良である肺転移を含む遠隔転移症例 10 例についてその問題点を考察した。Stage B₃ 以上の症例に対しては化学療法がその主体とならざるを得ないが、薬剤そのものの改良のほかにも投与用量、投与時期の決定および副作用防止への努力が必要であることを示した。

おわりに、筆者のとぼしい表現力ゆえに数式を用いた説明が多くなり、なおさら難解な内容になったことをおわびします。

文 献

- 1) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer: J. Urol., **117**: 65~69, 1977.
- 2) 栗原 登・高野 昭：癌の治癒率の計算方法について. 癌の臨床, 628~632, 1965.
- 3) Skinner, D. G.: Nonseminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. J. Urol., **115**: 65~69, 1976.
- 4) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer, **36**: (Suppl) 729~747, 1975.
- 5) 前谷俊三・ほか：プロビット解析による制癌剤および放射線の至適量の推定：日本癌治療学会誌, **13**: 24~31, 1978.
- 6) 井上通敏・辻岡克彦：意志決定の理論, 多重ロジスティック関数1. 最新医学, **33** 78~81, 1978.
- 7) 坪井重雄・ほか：制癌剤投与形式の研究(第3報). 癌の臨床, **13**: 166~175, 1967.
- 8) Tobias, J. S. et al.: Autologous bone marrow transplantation following high dose chemotherapy. Clinical Res., **23**: 344 a, 1975.
- 9) Saenger, E. L. et al.: Whole body and partial body radiotherapy of advanced cancer. Amer. J. Roentgenol., **117**: 670~684, 1973.
- 10) Goel N. S. and Dyn, N.: Stochastic models in biology, Academic press inc., New York, 1974.
- 11) 篠崎吉郎：生長の理論. 数理科学, **169**: 54~61, 1977.

(1979年7月18日受付)

Table 1 の年齢平均値Mに土が抜けています.