

精巣摘除後に骨単独転移で再発した Seminoma の 1 例

三宅 牧人¹, 平山 暁秀¹, 松下 千枝¹, 田中 基幹¹藤本 清秀¹, 平尾 佳彦¹, 野々村昭孝², 高島 健次³¹奈良県立医科大学泌尿器科学教室, ²奈良県立医科大学病理診断学教室³平尾病院泌尿器科A CASE OF PRIMARY AND SOLITARY BONE METASTASIS
OF TESTICULAR SEMINOMA AFTER ORCHIECTOMYMakito MIYAKE¹, Akihide HIRAYAMA¹, Chie MATSUSHITA¹, Motoyoshi TANAKA¹,
Kiyohide FUJIMOTO¹, Yoshihiko HIRAO¹, Akitaka NONOMURA² and Kenji TAKASHIMA³¹The Department of Urology, Nara Medical University²The Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University³The Department of Urology, Hirao Hospital

A 40-year-old man with stage I left testicular seminoma who had been followed for 18 months after orchiectomy, complained of pain in his left upper extremity and dysbasia. Magnetic resonance imaging (MRI) and bone scintigraphy suggested multiple bone lesions in the thoracic vertebrae and right ischium, and bone biopsy revealed metastasis of seminoma. There was no evidence of other metastatic lesions. After he was treated with 2 courses of first-line chemotherapy consisting of peplomycin, etoposide, and cisplatin, which were followed by 2 courses of high-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide, and ifosfamide, the metastatic lesions were nearly in complete response on MRI and bone scintigraphy and the result of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography was negative, but the hCG- β level remained slightly elevated. In most advanced testicular tumors, bone metastasis usually coexists with other metastatic lesions and appears as a secondary lesion. Herein, we report this rare case of primary and solitary bone metastasis from testicular seminoma after orchiectomy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 825-829, 2005)

Key words : Testicular seminoma, Primary and solitary bone metastasis, Chemotherapy, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

緒 言

精巣腫瘍の骨転移自体はそれほど稀ではないが、多くの場合はリンパ節、肺など他部位に転移巣が存在する進行例において認められ、骨単独で転移を認めることは稀である。

今回、骨以外に明らかな転移巣を認めなかった精巣 seminoma の 1 例を経験したので、本症例の診断と治療経過について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 41歳, 男性, 公務員

主 訴 : 左上肢尺側の疼痛と歩行困難

既往歴 : 4 歳 ; 先天性右拇指屈筋腱欠損症にて腱移植術施行, 39歳 ; 左精巣腫瘍にて左精巣摘除術施行 (seminoma, stage I)。

家族歴 : 第 1 子が先天性脳性麻痺

現病歴 : 2002年10月, 左陰囊内容腫大を自覚し, 他院で精巣腫瘍の疑いのため高位精巣摘除術を施行され

たが, AFP, hCG- β , LDH はすべて正常範囲内であった。病理組織診断は seminoma pT2 で画像上明らかなリンパ節および他臓器転移は認められず, stage I にて経過観察されていた。

2004年1月, 左上肢から頸部にかけて疼痛など神経症状と歩行困難を訴えて当院整形外科を受診した。精巣腫瘍の既往もあり, MRI, 骨シンチグラムでは第 1 胸椎への骨転移が疑われ精査加療を目的に当科へ入院した。

入院時現症: 身長 177 cm, 体重 73 kg, 血圧 120/80 mmHg, 左鼠径部に手術痕を認めた。神経学的所見として, 左上肢尺側の疼痛と知覚鈍麻を認め, 両下肢深部腱反射は著明に亢進していた。両上下肢の筋力低下は顕著で, 自立歩行は困難であった。

入院時検査: 血算, 尿検査に異常は認めず 血液生化学は, LDH 264 IU/L (正常値 116~230) 以外は異常なし。腫瘍マーカーは, hCG- β が 0.55 ng/ml (正常値 ≤ 0.1) と上昇を認めたが, AFP は 3.0 ng/ml と正常であった。

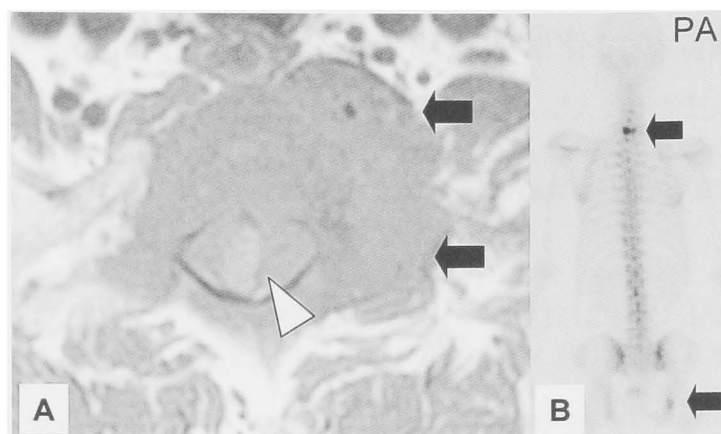


Fig. 1. (A) A T1-weighted MRI scan showing a mass in the first thoracic vertebra (arrows) invading the spinal canal and compression of the spinal cord (arrow head). (B) A bone scintigraph demonstrating increased tracer uptake in the first thoracic vertebra and right ischium (posterior view).

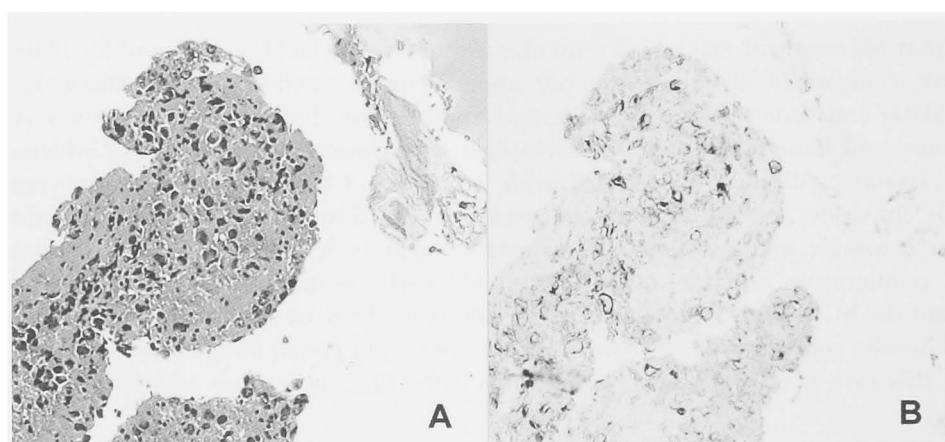


Fig. 2. (A) Histological findings of thoracic vertebra biopsy showing malignant neoplasm compatible with seminoma (H & E: $\times 200$). (B) Tumor cells show positive for the placental alkaline phosphatase in the same section ($\times 200$).

画像検査: MRI では、第1胸椎体は T1WI 像において低信号であり (Fig. 1A), ガドリニウム造影早期相では濃染され、脊髄の圧迫、左神経根への浸潤を認めた。骨シンチグラムでは、第1胸椎体以外に右坐骨にも異常集積を認めた (Fig. 1B)。

入院後経過: 2004年2月に施行した第1胸椎体の骨生検の病理組織所見では、N/C 比が増大し核が変形した placental alkaline phosphatase 陽性の異型細胞が骨組織に混入し、周囲にリンパ球の浸潤を伴った像が見られ seminoma の骨転移と診断した (Fig. 2) が、hCG- β 染色は陰性であった。この時点で他の臓器に明らかな転移巣はみられず、骨単独で転移をきたした進行性 seminoma と診断した。治療に関しては、first-line chemotherapy として PEP 療法 (peplomycin: 0.1 mg/kg/day, etoposide: 120 mg/m²/day, cisplatin: 20 mg/m²/day) にて導入し、第1胸椎体に対しては放射線療法 (計 30 Gy) を併用した。PEP 療法2コース終了時の MRI では、脊髄の圧迫所見は消失しており (Fig. 3), 骨シンチグラムでは第1胸椎体と右坐骨の

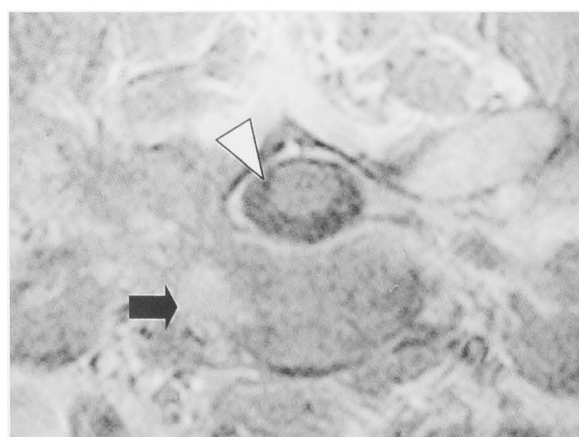


Fig. 3. Gd-DTPA enhanced MRI after chemotherapy showing reduction of the tumor size (arrow) with degeneration of the tumor tissue and disappearance of the spinal cord compression (arrow head).

異常集積はいずれも減少していた。神経症状は、左上肢の筋力低下を残すものの、両下肢大腿部より末梢側における知覚異常、運動機能は回復した。しかし、

Table 1. Six cases of seminoma with primary and solitary bone metastasis

症例	報告者 ^{文献)}	年齢	患側 (精巣)	病理組織型	骨転移部位	治療	治療 効果
1	Rush ら ⁶⁾	28	右	seminoma	右眼窩縁	Surgery+Rx	CR
2	Kulkarni ら ⁷⁾	49	左	embryonal carcinoma, teratoma	左恥骨	VAB-6 (3)	CR
3	Bosco ら ⁸⁾	33	右	embryonal carcinoma, York sac tumor	左恥骨, 坐骨, 寛骨	BEP (4)	CR
4	小松原 ⁹⁾	41	不明	seminoma	胸骨	BEP (5)	CR
5	渡辺 ¹⁰⁾	32	右	seminoma	左第10肋骨	BEP (2)+HDCT (2)+Rx+Surgery	CR
6	自験例	41	左	seminoma	第一胸椎体, 右坐骨	BEP (2)+HDCT (2)+Rx	CR

Rx: radiation, VAB-6: cyclophosphamide + vinblastine + actinomycin D + bleomycin + cisplatin, BEP: bleomycin or peplomycin + etoposide + cisplatin, HDCT: high-dose chemotherapy (carboplatin + etoposide + ifosfamide), CR: complete response, (): number of courses.

hCG- β は 0.16 ng/ml と陰性化せず, 末梢血幹細胞輸血併用大量化学療法 (carboplatin: 250 mg/m²/day, etoposide: 300 mg/m²/day, ifosfamide: 1.5 g/m²/day) を 2 コース追加した。その後も hCG- β は 0.14 ng/ml と陰性化しなかったが, MRI ではさらに転移巣の縮小を認め, 骨シンチグラムでも胸椎, 右坐骨の異常集積は完全に消失した。

残存腫瘍の有無を確認するため施行した fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) でも異常集積はみられず, 化学療法による骨髄抑制の遷延もありその後の治療は行わなかった。

2004年6月退院時では, 左手第4, 5指の軽度の知覚鈍麻が残ったが独歩可能なまでに神経症状は回復し, 以後外来にて経過観察しているが, 同年12月の時点で腫瘍の再発および hCG- β (=0.14 ng/ml) の上昇は認めていない。

考 察

精巣腫瘍の他臓器転移は, 他の固形癌と同様にリンパ行性・血行性に転移を起こしやすく, 転移部位としては後腹膜リンパ節, 肺, 肝, 脳および骨の順に多いと報告されている¹⁾。精巣腫瘍の骨転移自体は初診時から発見される例は少なく, むしろ再発部位として認められることが多い。Hitchins ら²⁾は297例の精巣腫瘍症例のうち臨床的に骨転移と診断したものは, 初発時3%, 再発時9%と報告している。また, 骨転移は単独で生じることは稀で, 治療後の経過観察中において骨シンチグラムを積極的に施行することも少なく³⁾, 多発転移を伴う進行例において認めることがほとんどであり, 多くは後腹膜や縦隔リンパ節転移から二次的に椎体骨に血行性転移するか²⁾, 椎体骨への直接浸潤である⁴⁾。Baston⁵⁾は, 悪性腫瘍の骨転移には肺や肝転移が先行する大循環を介した血行性転移の他に, 椎骨静脈叢を介した転移があるとしており, 他臓器に転移がなく椎体骨, 肋骨, 頭蓋内への転移が単独で生じた場合は主に椎骨静脈叢がかかわっていること

を指摘している。われわれが調べた限り, 骨に単独で転移をきたした精巣腫瘍の論文報告は自験例を含め6例 (Table 1) に過ぎない⁶⁻¹⁰⁾。また, 骨転移をきたす症例を病理組織型別にみると, 理由は不明であるが, non-seminoma に比して seminoma において有意に頻度が高い^{1, 11)}。

Stage IIB 以上の進行期進行性精巣腫瘍は, seminoma, non-seminoma を問わず第1選択は cisplatin を中心とした化学療法で, 進行性精巣腫瘍の70%以上が寛解するに至る¹²⁾。現在, first-line regimen は, PVB 療法や VAB-6 療法に替わり etoposide を含む BEP 療法や PEP 療法が選択されることが多い^{13, 14)}。Second-line regimen としては, VIP 療法 (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) などが選択され, さらに抵抗性を示す症例に対しては大量化学療法が施行されている¹⁵⁾が, 難治性精巣腫瘍に対しては大量化学療法の早期導入が, 薬剤毒性の副作用の軽減と長期予後の改善において有用であると報告されている¹⁶⁾。

本症例においては PEP 療法2コース後も hCG- β の陰性化が認められなかったため, 早期に大量化学療法を施行した。集学的治療により完全寛解を得た骨転移症例が多数報告されているが¹⁰⁾, 一般的に, 骨転移は後腹膜リンパ節や肺転移巣に比べると治療に対する反応性が低く, 予後不良とされている²⁾。しかし, Dany ら¹⁷⁾は肝や中枢神経系に遠隔転移を有する症例の5年生存率7%に対して, 肺や骨に転移を有する症例では58%と報告しており, 遠隔転移を有する進行性精巣腫瘍のなかで骨転移は比較的予後が良いとしている。また, seminoma は放射線感受性が高いため stage IIA のリンパ節転移では放射線療法が第1選択でもよく, 骨転移症例においても放射線療法 (24~45 Gy) のみで良好な結果が報告されている¹⁸⁾。

一方で, 精巣腫瘍の転移巣に対する外科治療は議論の多いところであり, 多剤併用化学療法, 末梢血幹細胞輸血を利用した大量化学療法が確立されてから治療成績は向上しており, 外科治療は化学療法の補助療法

と認識されている¹⁹⁾。しかし、精巣腫瘍の骨転移に対する外科治療は、転移巣が限局し長期の予後が期待できる症例であれば考慮すべきであり^{20, 21)}、神経症状の改善や増悪予防を目的に行う laminectomy や脊椎全摘術も奏効する場合がある^{22, 23)}。

進行性精巣腫瘍の治療は、本来であれば腫瘍マーカーが陰性化するまで行うべきであるが、画像的には残存腫瘍を認めないものの腫瘍マーカーが陰性化せず判断に迷う症例がある。HCG- β が疑陽性となる原因として、LH (luteinizing hormone) と hCG の β sub-unit の交叉反応性が指摘されているが、精巣腫瘍の患者は congenital hypogonadism や精巣摘除と化学療法による secondary hypogonadism (Leydig cell dysfunction) が背景にあり、positive-feed back による LH の産生を惹起するとされている。疑陽性の鑑別方法として testosterone の投与が有用で、投与後に hCG- β の正常化をみれば hypogonadism による疑陽性であると判断できるとの報告もあるが²⁴⁾、本症例においては施行しなかった。

FDG-PET は、精巣腫瘍における化学療法後の残存腫瘍の判定に非侵襲的で有用であるとされており²⁵⁾、Hain ら²⁶⁾ は画像上明らかな病変を認めず腫瘍マーカーが単独で上昇した症例に対しては、FDG-PET が陰性ならば積極的な治療は行わず、1～3 カ月ごとの FDG-PET による経過観察を推奨している。しかし、治療効果判定における FDG-PET の有用性についての十分な評価は行われておらず、今後の検討が必要である。

結 語

精巣腫瘍では比較的稀な、骨単独転移による術後再発に対して化学療法が奏効した症例を経験した。骨転移自身は治療抵抗性の予後不良因子の1つであり、早期発見・早期治療が予後を規定する鍵となるため、早期限局性の精巣腫瘍においても骨単独転移を考慮した術前および術後の精査が必要である。

文 献

- Bredael JJ, Vurgrin D and Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **50**: 548-551, 1982
- Hitchins RN, Philip PA, Wignall B, et al.: Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours. *Br J Cancer* **58**: 793-796, 1988
- 辻井俊彦, 田利清信, 児島真一, ほか: 骨転移をともなった睪丸腫瘍の2例. 埼玉医会誌 **22**: 749-753, 1987
- Elkabir JJ, Christmas TJ, Ellamushi H, et al.: Late relapse of metastatic teratoma invading a vertebral body. *Br J Urol* **79**: 999-1000, 1997
- Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* **112**: 138-149, 1940
- Rush JA, Older JJ and Richman AV: Testicular seminoma metastatic to the orbit. *Am J Ophthalmol* **91**: 258-260, 1981
- Kulkarni JN and Kamat MR: Solitary metastasis to pubic bone from germ cell tumor of the testis: a case report. *Tumori* **77**: 271-272, 1991
- Bosco P, Bihrlé W III, Malone MJ, et al.: Primary skeletal metastasis of a nonseminomatous germ cell tumor. *Urology* **43**: 564-566, 1994
- 小松原秀一, 糸井俊之, 渡辺 学, ほか: 当院における進行性セミノーマに対する化学療法の治療成績. 日泌尿会誌 **91**: 666-672, 2000
- 渡辺美保, 釜井隆男, 増田聡雅, ほか: 術後2年目に孤立性に肋骨転移をきたしたセミノーマの1例. 泌尿紀要 **50**: 505-509, 2004
- Johnson DE, Appelt G, Samuels MD, et al.: Metastases from testicular carcinoma-study of 78 autopsied cases. *Urology* **8**: 234-238, 1976
- Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastin, bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293-298, 1978
- 塚本泰司, 熊本悦明, 広瀬崇興, ほか: 精巣腫瘍転移に対する治療. 泌尿器外科 **4**: 995-999, 1991
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastin or etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1400-1435, 1987
- Porcaro AB, Antonioli SZ, Maffei N, et al.: Management of testicular seminoma advanced disease: report on 14 cases and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl* **74**: 81-85, 2002
- Morris MJ and Bosl GL: High-dose chemotherapy as primary treatment for poor-risk germ-cell tumors. *Int J Cancer* **83**: 834-838, 1999
- Dany G, Karim F, Marie-Jose T, et al.: Advanced seminoma-treatment results and prognostic factor for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease. *Cancer* **98**: 745-752, 2003
- Collis CH and Eckert H: Seminoma of the testis with bone involvement: a report of three cases. *Clin Radiol* **36**: 467-468, 1985
- Albers P, Melchior D and Muller SC: Surgery in metastatic testicular cancer. *Eur Urol* **44**: 233-244, 2003
- 富田勝朗, 田利清信, 長田茂樹, ほか: 転移性脊椎腫瘍に対する posterior total spondylectomy. 脊椎脊髄ジャーナル **4**: 977-983, 1991
- Patel MI, Motzer RJ and Sheinfeld J: Management of recurrence and follow-up strategies for patients with seminoma and selected high-risk

- groups. *Urol Clin North Am* **30**: 803-817, 2003
- 22) 町田竜也, 竹内信一, 加納英人, ほか: 精巣腫瘍の骨転移に対する外科的切除の1例. *泌尿紀要* **42**: 539-541, 1996
- 23) Arnold PM, Morgan CJ, Morantz RA, et al.: Metastatic testicular cancer presenting as spinal cord compression: report of two cases. *Surg Neurol* **54**: 27-33, 2000
- 24) Morris MJ and Bosl GJ: Recognizing abnormal maker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* **163**: 796-801, 2000
- 25) Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, et al.: Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol* **17**: 3457-3460, 1999
- 26) Hain SF, O'Doherty MJ, Leslie MD, et al.: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* **83**: 863-869, 2000
- (Received on March 7, 2005)
(Accepted on June 10, 2005)