

ダウン症候群合併精巣腫瘍の術後再発症例に 対して化学療法が奏功した 1 例

—本邦報告41例の検討—

米田 傑¹, 中澤 成晃¹, 竹澤健太郎¹, 加藤 大悟²
谷川 剛¹, 藤田 和利¹, 奥見 雅由¹, 細見 昌弘¹
伏見 博彰³, 山口 誓司¹

¹大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

²大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（泌尿器科学）

³大阪府立急性期・総合医療センター病理科

A CASE OF DOWN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH RECURRENT TESTICULAR TUMOR TREATED BY CHEMOTHERAPY SUCCESSFULLY —REVIEW OF 41 CASES IN JAPANESE LITERATURE—

Suguru YONEDA¹, Shigeaki NAKAZAWA¹, Kentaro TAKEZAWA¹, Taigo KATO²
Go TANIGAWA¹, Kazutoshi FUJITA¹, Masayoshi OKUMI¹, Masahiro HOSOMI¹,
Hiroaki FUSHIMI³ and Seiji YAMAGUCHI¹

¹The Department of Urology, Osaka General Medical Center

²The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

³The Department of Pathology, Osaka General Medical Center

A 35-year-old male patient with Down's syndrome received radical inguinal orchiectomy for left testicular tumor in 2006. Histological examination revealed a typical seminoma. 18 months after the operation, we found a metastasis in the right retroperitoneum lymph node. He received adjuvant chemotherapy (bleomycin, etoposide, and cisplatin: BEP). After 3 cycles of chemotherapy, the tumor disappeared. There is no obvious recurrence sign and general condition is good after chemotherapy. As we treated a relapse of seminoma in Down's syndrome successfully, we report this case and review 41 cases in Japanese literatures.

(Hinyokika Kijo 56 : 397-401, 2010)

Key words : Down's syndrome, Testicular tumor, Recurrence

緒 言

ダウン症候群は、約700～1,000出生例に1例の割合で発生し^{1,2)}、特異顔貌や精神遅滞などの種々の合併症を呈する21型トリソミーを中心とする常染色体異常疾患であり、合併する悪性腫瘍として白血病が有名である。近年、治療の進歩によりダウン症候群の予後も改善がみられており、それに伴い精巣腫瘍合併の報告も増加しつつあるが、これまで海外での報告は50例に満たない³⁾。今回われわれは、ダウン症候群を合併した精巣腫瘍再発例に対して、化学療法によりComplete responseをえられた1例を経験したので本邦報告例の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：35歳、男性
主訴：特になし

既往歴：緑内障（32歳）、B型肝炎（治療後）
家族歴：特記事項なし

現病歴：2006年12月、右精巣の腫大に家族が気づき、近医を受診した。その後、精査加療目的にて当科紹介となり、精査にて精巣腫瘍（腫瘍マーカーはすべて正常であった）と診断し、右高位精巣摘除術を施行した。病理結果は、セミノーマ（右精巣）、stage I (pT2N0M0)であった。明らかな再発や転移の所見はなく、家族と相談の結果追加治療は行わず、当科にてその後経過観察されていたが、2008年4月のCTにて左総腸骨動脈周囲を中心とする後腹膜リンパ節腫脹を認め、5月に術後化学療法目的にて当科入院となった。

入院時現症：意識清明、身長 154.7 cm、体重 58.3 kg、BMI 24.4、血圧 116/77 mmHg、脈拍 68 bpm、体温 36.7°C、神経学的に異常を認めず、頭頸部特徴的顔貌、胸部；正常肺胞音、心音；純、腹部；平坦、

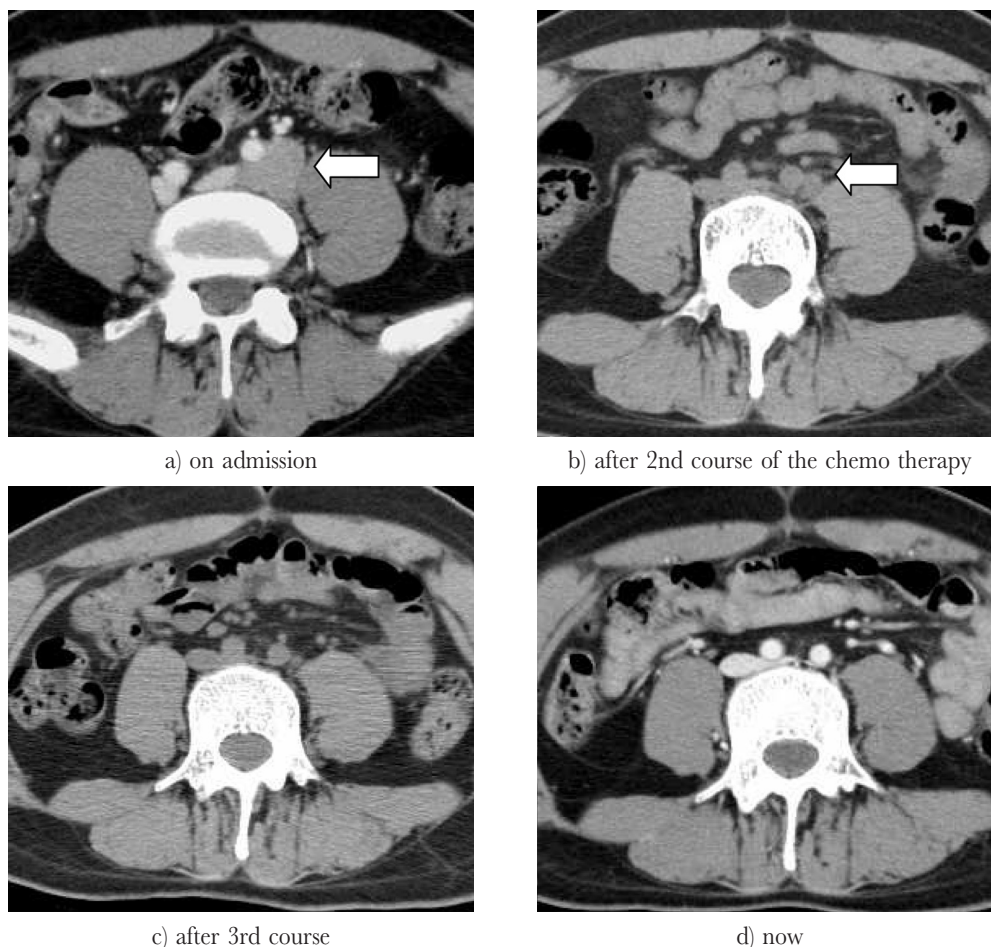


Fig. 1. Computed tomography (CT) demonstrates left paraaortic and left iliac nodal recurrence of testicular tumor on admission. And the recurrence was disappeared after chemotherapy.

軟、CVA 叩打痛なし、陰囊；右触知せず、左腫大なし、四肢末梢に浮腫・紫斑を認めず、血液；検血；WBC $5,500/\mu\text{l}$, RBC $4.47 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 12.9 g/dl, Plt $313 \times 10^4/\mu\text{l}$. 生化学；TP 7.9 g/dl, Alb 3.9 g/dl, T-Bil 0.5 g/dl, AST 22 IU/l, ALT 16 IU/l, ALP 275 IU/l, CHE 338 U, CRP 0.17 mg/dl, Cre 1.06 g/dl, BUN 16 g/dl, Ca 8.8 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 103 mEq/l. 腫瘍マーカー；LDH 189 IU/l (97~207), AFP 9.0 ng/ml (0~13.4), $\beta\text{HCG} < 0.1$ ng/ml (< 0.1).

治療経過：再発は、CT 上後腹膜リンパ節のみであり、BEP を合計 3 コースの予定にて化学療法を開始した。後腹膜リンパ節再発巣は 1・2 コース目で PR (partial response), 3 コース目で CR (complete response) であった (Fig. 1) しかし、2 コース目投与終了頃より軽い咳などの呼吸器症状が出現した。CT でも胸膜下にわずかに陰影を認めたことから、間質性肺炎のリスクも考慮して、3 コース目はプレオマイシンを抜き、EP 療法とした。また、3 コース共に grade 4 の好中球減少症および 38 度台の発熱を認めたが、適宜 G-CSF 製剤の投与や抗生剤の投与などにて改善をえた。3 コース終了後、咳が増悪し、それまで正常で

あった間質性肺炎のマーカー；SP-D が 177 ng/ml (< 110) と上昇を認め、さらに CT でも間質性肺炎を疑わせる所見を認めたため (Fig. 2), プレドニンの内服を開始した。その後は徐々に改善を認め、SP-D も 92.3 ng/ml と正常化した。プレドニンを 5 mg/day まで漸減しえた時点で退院となった。

術後から 3 年以上、化学療法終了後から 1 年以上経過した現在も明らかな再発兆候を認めず、プレドニンも中止できており、呼吸状態も含め経過良好である。

考 察

ダウン症候群は特異顔貌・精神遅滞などを呈する 21 番染色体異常症である。ダウン症候群は、白血病を高率に併発することで知られているが、その他のほとんどの悪性新生物に関しては、一般人よりも発症率は高くなく、むしろ低い^{4,5)}。この理由として、アルコール・タバコ・日光などの癌原物質への暴露が少ないこと⁶⁾や、21 番染色体上の腫瘍抑制遺伝子の gene-dosage effect が関係しているとされている^{7,8)}。しかし、精巣腫瘍に関しては一般人における発症率よりもその発症率は高いとされている^{4,5,9,10)}。その理由として、①停留精巣の頻度が高いこと、②FSHや LH な

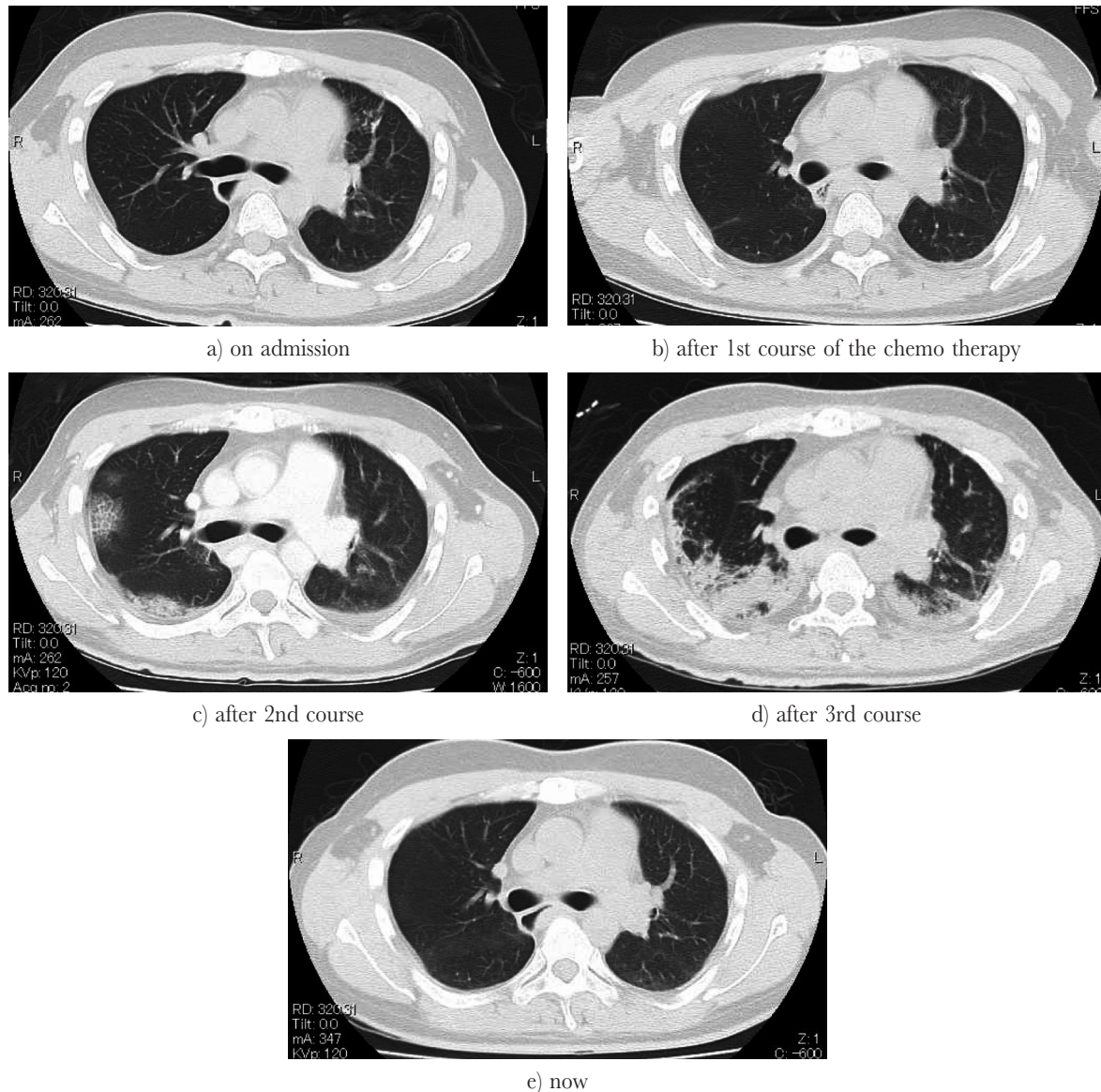


Fig. 2. After second course of the chemotherapy, subpleural effusion was appeared. The effusion became worse after the third course of the chemotherapy. There is no effusion now.

ど内分泌環境の異常, ③21番染色体上の癌遺伝子である *Ets-2* などの関連などが考えられている¹¹⁾。ただ, ダウン症候群自体比較的稀な疾患で, 疾患の特殊性から自分で症状に気づきにくく (本症例も家族が発見した), 長期予後も近年にいたるまで悪かったことなどもあったためか, これまでの症例報告数は少ない。

本邦におけるダウン症候群合併精巣腫瘍の報告は, われわれが調べた限り本症例を含め41例であった (Table 1)。発症年齢は1.3~53歳 (平均31歳) であった。患側は, 左21例 (51%), 右16例 (39%), 両側4例 (10%) であった。組織型は32例 (78%) がセミノーマ, 9例 (22%) が非セミノーマであった。停留精巣は12例に認め, そのうち両側例は5例であった。停留精巣の発生頻度は海外報告 (28%) とほぼ同程度であった³⁾。対側精巣の委縮は9例 (1例は精巣を認めず) (22%) に認め, そのうち2例は精巣腫瘍が発

見された。また, FSH・LH など性腺刺激ホルモンの上昇は記載のあった11例中10例とほぼ全例に上昇を認めた (残る1例は正常値記載なし)。これらの結果からもダウン症候群に精巣腫瘍の頻度が高い理由として, 先に挙げた①や②の可能性が強く推測される。しかし, これだけでは説明のつかない症例もあり, 今後分子学的機序による解明が期待される。再発に関しては, 平均11カ月で再発を認めており (記載のあった7例中5例が1年以内に再発), 術後3カ月での再発例も認めている。したがって, 特に1年以内は再発の注意を要すると思われた。

治療は, 全例に精巣摘除術が施行されていた。追加治療として一般的に放射線療法と化学療法とがあるが, 過去に術後再発に対して化学療法を施行されていた6例のうち3例はPR, 1例は詳細不明であった。副作用のため中止した報告, さらに死亡した報告¹²⁾

Table 1. Cases of Down's syndrome associated with testicular tumor

No.	Author	Year	Age	Side	Histology	Therapy	Prognosis
1	Sakashita, et al.	1980	1	L	york sac	Ox	10 y alive
2	Tomoishi, et al.	1983	31	L	seminoma	Ox + Rd + lymphadenectomy	7 m alive
3	Kawahara, et al.	1984	37	B	seminoma : L	Ox + VAB6*3	*
**	**	**	**	**	seminoma + chrio : R	**	**
4	Kamidomo, et al.	1985	41	R	seminoma	partial resection	2 w died
5	Sasagawa, et al.	1986	35	R	seminoma	Ox	*
6	Suga, et al.	1988	24	R	embryonal + york sac	Ox	8 m died
7	Ueno, et al.	1992	27	L	seminoma	Ox + Rd	14 m alive
8	Nishida, et al.	1993	43	L	seminoma	Ox + Rd	5 m alive
9	Nishida, et al.	1993	30	R	seminoma	Ox + Rd	41 m alive
10	Funaki, et al.	1993	21	L	seminoma	Ox	*
#	Funaki, et al.	1993	24	R	#	#	#
11	Yamamoto, et al.	1994	21	B	seminoma : R	Ox + Ch	1 y alive
**	**	**	**	**	seminoma : L	**	**
12	Hashimoto, et al.	1995	17	R	embryonal	Ox + BEP2	2 y alive
13	Nakamura, et al.	1996	20	R	embryonal + york sac + chorio	Ox	1 y alive
14	Sekiguchi, et al.	1996	34	R	seminoma	non	1 y died
15	Uchikoba, et al.	1998	20	L	seminoma	Ox + Rd	2 y alive
16	Kishimoto, et al.	1997	27	R	seminoma	Ox	14 m alive
17	Tuzaki, et al.	1998	34	R	seminoma	Ox	*
18	Machida, et al.	1998	34	L	seminoma	Ox	*
19	Ichiyanagi, et al.	1998	30	R	seminoma	Ox	8 m alive
20	Higashi, et al.	1999	40	R	seminoma	Ox	(2 m alive)
21	Karai, et al.	1999	27	L	seminoma	Ox	5 m alive
22	Miki, et al.	1999	42	L	seminoma	Ox	2 y died
23	Ashizawa, et al.	2000	28	L	seminoma	Ox	5 m alive
24	Yanagisawa, et al.	2000	32	L	seminoma	Ox	7 m alive
25	Yamada, et al.	2000	32	B	seminoma : L	Ox	43 m alive
**	**	**	**	**	seminoma : R	Ox + Rd	7 m alive
26	Matsumoto, et al.	2000	38	L	seminoma	Ox	6 m alive
27	Hayashi, et al.	2000	40	R	seminoma	Ox + Rd	10 m alive
28	Tihara, et al.	2000	34	R	embryonal	Ox + BEP3	(5 m alive)
29	Kita, et al.	2002	35	R	seminoma	Ox + BEP3	9 m alive
30	Imajo, et al.	2002	32	L	seminoma	Ox	10 m alive
31	Yoshida, et al.	2003	33	B	embrional + seminoma : L	Ox + PVB2	12 y alive
**	**	**	**	**	seminoma : R	Ox	*
32	Yonemura, et al.	2003	31	L	chorio	Ox + BEP3 + VIP3 + Etoposide	* died
33	Sasaki, et al.	2004	27	L	embryonal + immature teratoma	Ox + BEP3 + TIP	*
34	Inoue, et al.	2004	53	L	seminoma	Ox	6 m alive
35	Kadono, et al.	2005	32	L	seminoma	Ox	(8 m alive)
36	Suzuki, et al.	2005	33	L	seminoma	Ox	4 y alive
37	Tsukamoto, et al.	2006	29	R	seminoma	Ox + BEP2 + EP1	*
38	Ohara, et al.	2006	28	L	seminoma	Ox	*
39	Kuroda, et al.	2007	20	L	embryonal + yolk sac	Ox + Ch	7 m alive
40	Miyamoto, et al.	2008	31	R	seminoma	Ox + BEP2	31 m died
41	Present case	2009	37	L	seminoma	Ox + BEP2 + EP1	3 y alive

Ox : Orchiectomy, Rd : Radiation, Ch : chemotherapy. chorio : choriocarcinoma, yolk sac : yolk sac tumor, embryonal : embryonal carcinoma. * : No data, # : same as No. 6 case.

もあった。ダウン症候群の患者は、副作用が強く発現することがあるとの報告もあり、減量や中止を余儀なくされることも多い。実際本症例においても、薬剤性

間質性肺炎のためブレオマイシンの中止を強いられた。しかし、対症療法を行いながら治療を完遂でき、結果的に CR をえた。また、本邦報告例のうち予防

的放射線照射を施行した7例では全例再発を認めなかった。以上より、ダウン症候群ではその疾患の特殊性から補助療法が施行困難あるいは躊躇されがちではあるが、副作用に十分注意の上で積極的に施行すべきであると思われた。

なお、本症例はコミュニケーションがほとんど成立せず、時に危険行為も認めたが、家族や他の医療従事者など周囲の協力が円滑な治療の遂行に役立った。家族や他の医療スタッフとの協力の重要性を特に痛感した1例であった。

結 語

ダウン症候群合併精巣腫瘍の術後再発症例に対して、化学療法が奏功した1例を経験したので、本邦報告例の検討も踏まえて報告した。

文 献

- 1) Roizen NJ and Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* **361**: 1281-1289, 2003
- 2) Rosch C, Steinbicker V and Kropf S: Down's syndrome: the effects of prenatal diagnosis and demographic factors in a region of the eastern part of Germany. *Eur J Epidemiol* **16**: 627-632, 2000
- 3) Jose L A-P, Silvia M-M, Carlos M-C, et al.: Treatment experiences of testicular cancer in Hispanic patients with Down's syndrome at the National Cancer Institute of Mexico. *Clin Transl Oncol* **10**: 768-771, 2008
- 4) Hasle H, Clemmensen IH and Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* **355**: 165-169, 2000
- 5) Yang Q, Rasmussen SA and Friedman JM: Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* **359**: 1019-1025, 2002
- 6) Salo MK, Solakivi-Jaakkola T, Kivimäki T, et al.: Plasma lipids and lipoproteins in Down's syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* **39**: 485-490, 1979
- 7) Bravard A, Sabatier L, Hoffschir F, et al.: A new type of tumor-suppressor gene? *Int J Cancer* **51**: 476-480, 1992
- 8) Kohno T, Kawanishi M, Matsuda S, et al.: Homozygous deletion and frequent allelic loss of the 21q11.1-q21.1 region including the ANA gene in human lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* **21**: 236-243, 1998
- 9) Satge D, Sassco AJ, Cure H, et al.: An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer* **80**: 929-935, 1997
- 10) Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, et al.: Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* **140**: 80-84, 1988
- 11) Dada R, Kumar R and Kucheria K: A 2-year-old baby with Down's syndrome, cryptorchidism and testicular tumour. *Eur J Med Genet* **49**: 265-268, 2006
- 12) 宮本克利, 岡 清貴, 矢野 明, ほか: ダウン症候群に合併した精巣腫瘍. *臨泌* **62**: 705-708, 2008

(Received on February 1, 2010)
(Accepted on March 8, 2010)