

Stage I 非セミノーマ睾丸腫瘍に対する bleomycin, vincristine, methotrexate 併用化学療法

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室（主任：横川正之教授）

福井 巖・横川 正之・和久井 守
鷺塚 誠・加藤 幹雄・五十嵐 一真
竹内 信一・後藤 修一・安富祖 久明
立花 裕一

東京都立荏原病院泌尿器科

池上 茂・山田 拓巳・白井 哲夫

COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH BLEOMYCIN, VINCRIStINE AND METHOTREXATE FOR STAGE I NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TESTICULAR TUMORS

Iwao FUKUI, Masayuki YOKOKAWA, Mamoru WAKUI, Makoto WASHIZUKA,
Mikio KATOH, Kazumasa IGARASHI, Shinichi TAKEUCHI,
Shuichi GOTOH, Hisaaki AFUSO and Yuichi TACHIBANA

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine
(Director: Prof. M. Yokokawa)*

Shigeru Ikegami, Takumi Yamada and Tetsuo Shirai

From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

Ten patients with Stage I non-seminomatous germ cell testicular tumors underwent orchiectomy and combination chemotherapy with bleomycin, vincristine and methotrexate with CF rescue (BOM) as an induction therapy followed by cyclophosphamide, vincristine and methotrexate as a maintenance therapy (COM). The results were as follows:

1. BOM seemed to be effective as a further treatment for Stage I non-seminomatous germ cell testicular tumor patients. All 10 patients are alive and disease-free for a period from 1 year and 6 months to 5 years and 3 months (mean: 3 years and 9 months).
2. The chemotherapy should be continued at least for a year, since relapse occurred in 2 of 4 patients who received only induction therapy. However, they completely responded to other chemotherapy regimens (BVP and BOAM).
3. BOM and COM therapy were scarcely toxic and no serious side effects were recognized.
4. From the above results, it was considered that combination chemotherapy (BOM and COM) can be an alternative treatment to the conventional retroperitoneal node dissection and radiation therapy for Stage I non-seminomatous germ cell tumors.

Key words: Stage I non-seminomatous germ cell tumor, Combination chemotherapy, Bleomycin, Vincristine, Methotrexate

はじめに

睪丸の生殖細胞性腫瘍は組織学的にセミノーマと非セミノーマとの2つに大きく分けられる。このうちセミノーマに対しては除睪術後その所属リンパ節領域に放射線治療をおこなうことで現在世界的に意見の一致をみているが、非セミノーマにおいては、とくに early stage の症例ではリンパ廓清術が放射線治療かで欧米で大きく議論が分れている¹⁾。しかし、その治療成績には大差なく、いずれが勝るとも決めたいが、前者ではしばしば射精障害が、後者ではときにさまざまな放射線障害が難治性の合併症としてみられるのが難点といえる²⁾。

いっぽう、近年非セミノーマ睪丸腫瘍に対する化学療法の進歩には目をみはるものがあり、遠隔転移を有する症例が救命されることもまれならずみられ、睪丸腫瘍における化学療法の立場は飛躍的に向上したといえる^{3,4)}。

われわれは約5年前より非セミノーマ睪丸腫瘍の Stage I の症例に対して除睪術後化学療法を施行し、良好な治療成績を得ているので、その方法と成績について報告する。

対象と方法

1977年より1980年までの4年間に東京医科歯科大学および都立荏原病院の各泌尿器科を受診した睪丸腫瘍患者のうち、組織学的に非セミノーマの生殖細胞性腫

瘍の成分を有し、なおかつ胸部レ線写真および排泄性尿路造影で転移を疑わせる所見の認められないものを対象とした。症例数は10例であるが、このうち7例にはリンパ管造影もおこない、いずれもあきらかな転移巣を認めていない。すなわち、Stage I と考えられる非セミノーマ睪丸腫瘍症例が対象である。年齢は20歳より48歳(中央値27歳)である。組織型は胎生期癌3例、胎生期癌と奇型腫の混合型4例、そして胎生期癌とセミノーマ、胎生期癌と絨毛癌および syncytiotrophoblastic giant cell を有するセミノーマが各1例で、10例中9例に胎生期癌の組織型が含まれている。除睪術前に尿中 HCG もしくは血中 β -HCG および血清 α -fetoprotein (AFP) を測定した9例中、HCG 高値のもの5例、AFP 高値のもの4例で、9例中7例においていずれかの腫瘍マーカーが陽性であった(Table 1)。

施行した化学療法は bleomycin (BLM), vincristine (VCR, Oncovin®), methotrexate (MTX) の3剤を主体とした BOM 療法である。投与法は Table 2 に示すように、BLM 5 mg を7日間連日筋肉内注射で投与し、8日目に VCR と MTX を静脈内投与した。なお、MTX はその腫瘍内 net-uptake が高くなるように⁵⁾、VCR 1 mg/m² を one push 投与した20分後から約4時間の点滴静注で投与した。MTX の投与量は 200~300 mg/m² で、CF rescue⁶⁾ (Table 3) ならびに利尿剤 (frusemide 40 mg/日) と重曹 (6 g/日) の経口投与によるアルカリ化⁷⁾ を3日間併用した。この

Table 1. Patient characteristics and clinical courses

Case	Age	Histology	AFP	HCG	Clinical course
1. SM	35	E + S	+	+	BOM--*BOAM--OAM----->
2. TT	20	T+E+S	+	-	BOM----->
3. SN	29	E + Ch	-	+	BOM----->
4. SF	33	E	+	+	BOM-#CAM-EVP-COP----->
5. SH	38	E+T+S	+	-	BOM----OM----->
6. MO	48	E	-	-	BOAM----OM----->
7. ES	26	S+STGC	-	+	BOM-COM----->
8. SS	24	E + T	-	+	BOM-COM----->
9. KM	24	E + T	-	-	BOM-COM----->
10. MF	27	E	/	/	BOM--OM->
0----1----2----3----4----5----6 yrs					

B: Bleomycin, A: adriamycin, O: vincristine, V: vinblastine, M: methotrexate, P: cis-diamminedichloroplatinum, C: cyclophosphamide,

*: elevation of serum AFP. #: bone metastasis.

Table 2. BOM therapy

	BLM 5 mg	VCR 1mg/sq.m
		MTX * 200-300mg/sq.m
		with CF rescue
	↓ ↓ ↓ --- ↓	↓
Day	1, 2, 3, --- 7	8

*: 4-6 hour infusion, 20 minutes after VCR IV one push.

Table 3. CF (Folinic acid) rescue

9 mg IM or PO	12 hours after MTX infusion
	thereafter
3 mg PO	q 6-8 hours for 2-3 days

BOM 療法を除手術後、組織型が非セミノーマと判明したできるだけ早く開始し、3 週ごとにくり返した。症例 1~4 の 4 例は 3 コースで治療を打ち切ったが、後述するごとくこのうち 2 例に再発を認めたため 5 例目以降は BOM に引き続き COM 療法 (Table 4) を外来治療として 4~8 週ごとに 1 年間もしくは 2 年間投与した。再発のチェックとしては、最初の 1 年間は臨床所見とともに血算、血液化学および腫瘍マーカーを 1 カ月ごとに検査し、胸部 X-P を 2 カ月ごとに撮影した。2 年目以降は 2~3 カ月ごとの定期検査とした。

結 果

1. 臨床経過 (Table 1)

1982 年 6 月現在、10 例全例が臨床的に癌を認めず生存している。観察期間は除手術後 1 年 6 カ月から 5 年 3 カ月で、平均 3 年 9 カ月である。ただし、症例 1 と 4 の 2 例には経過観察中に再発が認められたが、いずれも新たな化学療法により完全寛解を認めている。こ

の 2 例について簡単に臨床経過を示す。

症例 1: 1977 年 5 月、除手術施行。組織型は胎生期癌とセミノーマの混合型であった。BOM 療法を 3 コースのみ施行し、経過観察をおこなっていたところ、1 年 1 カ月後手術前に陽性であった血清 AFP が再び異常値 (800 mg/ml) を呈した。しかし、IVP、肝シンチ、肺の断層レ線写真などの諸検査であきらかな転移巣を認めなかったため micrometastasis と考え、MTX の 1 回投与量を 800 mg に増やすとともにあらたに adriamycin (ADM) を加えた 4 剤による BOAM 療法を施行した。3 コース施行後 AFP は下降し正常値となった。その後は 1 カ月ごとから 2 カ月ごとにすこしずつ投与間隔を延ばしながら 2 年間にわたって、BLM を除いた OAM の 3 剤で維持療法を 9 コース施行した。AFP 陽転後 4 年経過した現在、再発の徴を認めない。使用した薬剤の総量は、BLM 210 mg, VCR 15.5 mg, ADM 330 mg, MTX 5,500 mg である。

症例 4: (Fig. 1) 1978 年 7 月除手術をおこなった。組織型は pure な胎生期癌であったが、尿中 HCG は 2,000 IU/l と高値を示し、AFP も陽性であった。除手術後 2 カ月間に BOM 療法を 3 コース投与し経過をみていたところ、5 カ月後に尿中 HCG が 320 IU/l とやや高値を呈した。そこで BOM 療法を再開したが、2 コース施行後激痛を併なう左大腿骨大転子部への骨破壊性転移が認められるにいたった。骨シンチグ

Table 4. COM therapy

CPM	300mg/sq.m IV one push
VCR	1mg/sq.m IV one push
MTX *	200-300mg/sq.m 2-4 hour infusion with CF rescue

*: 20 minutes after VCR IV push.

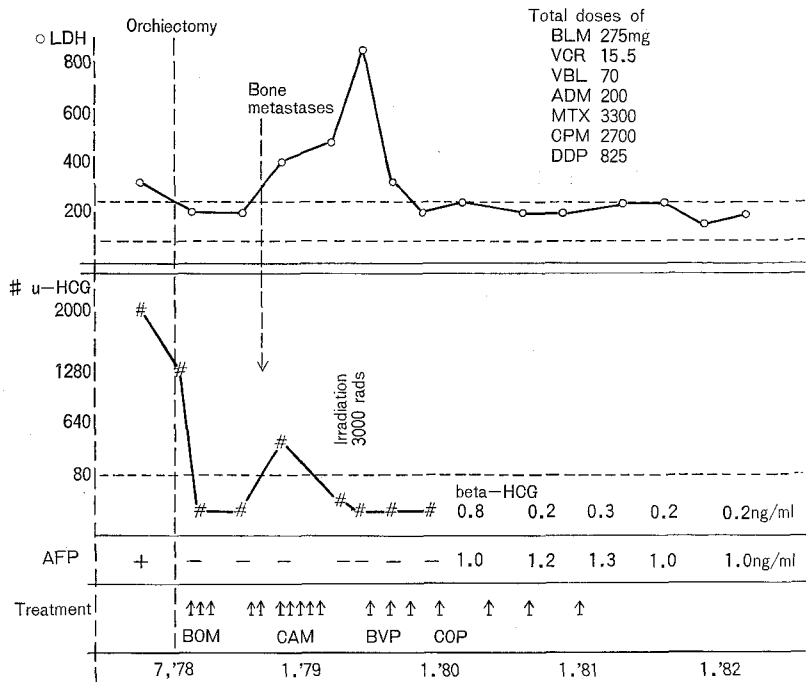


Fig. 1. Case 4: 33 year-old, embryonal carcinoma

Fig. 2. Bone scintigram (Dec. 1978), showing the accumulation of ^{99m}Tc at the left greater trochanter

ラムにおいても同部に著明な ^{99m}Tc の異常集積像が認められた (Fig. 2). また, IVP では傍大動脈リンパ節転移のためと思われる左水腎症が軽度ながら認められた (Fig. 3a). 大転子部の生検を施行したところ原発巣と同じく胎生期癌の組織像が得られ, 転移であることが確定した (Fig. 4). そこで, cyclophosphamide (CPM), ADM および MTX の3剤による化学療法 (CAM) に変更したところ尿中 HCG はすぐに正常化し, 5コース後には大腿部の疼痛もほぼ消失した. 同部には 3,000 rad のコバルト照射を追加し, その後は cis-platinum を用いた BVP~COP 療法⁸⁾ を1年8カ月間にわたって9コース施行した. その結果, 異常高値を呈していた血清 LDH も徐々に正常化した. また, レ線的にも大転子部にあきらかな骨新生像を認めるとともに水腎症も改善し (Fig. 3b), 完全寛解と判断した. 1982年6月現在, 再発の徴なく元気に社会復帰している.

ほかの8例においては再発を疑わせるような臨床所見や検査所見はまったく認められなかった.

2. BOM 療法の副作用 (Table 5)

副作用に関しては重篤なものはなら認められなかった. 口内炎 (1例), 嘔気 (4例), 嘔吐 (2例) などの消化器症状は MTX 投与後1両日認められた. BLM によるとと思われる軽度の脱毛や皮膚の色素沈着

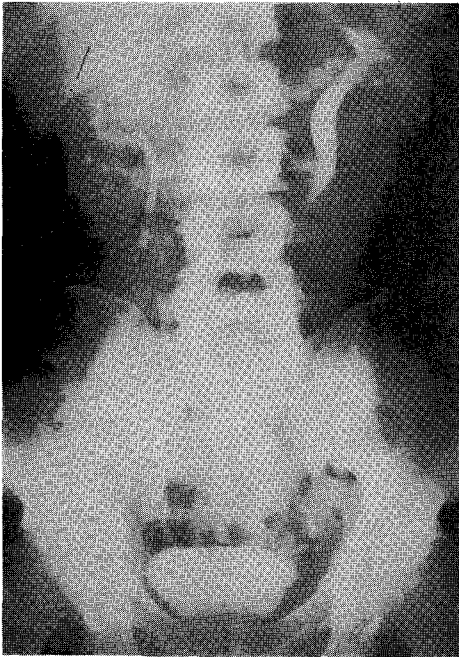


Fig. 3a

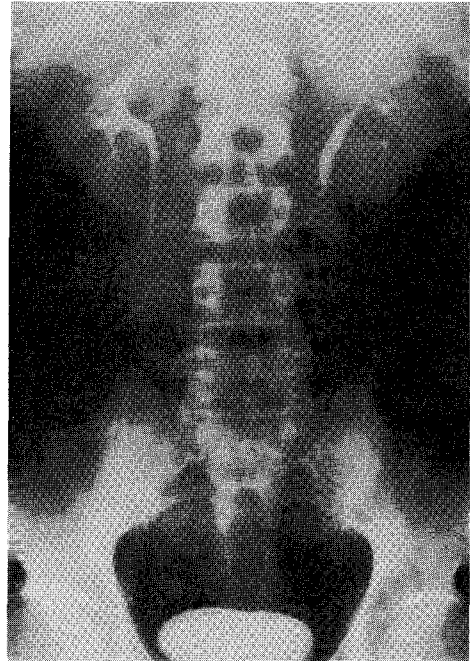


Fig. 3b

Fig. 3a (Dec. 1978), 3b (Mar. 1982). Intravenous pyelogram shows improvement of the left hydronephrosis and ureteral shift at the level of P-U junction following the chemotherapy of 2-year duration.

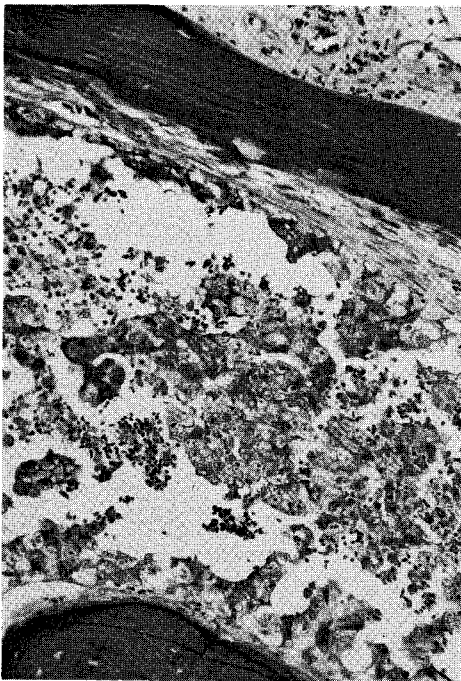


Fig. 4. Biopsy from the left femur shows metastatic embryonal carcinoma

Table 5. Toxicity

Stomatitis	1
Nausea & Vomiting	4
Alopecia	5
Peripheral neuropathy	2
Hepatic dysfunction*	5
Leucopenia (< 3,000)	1
Anemia (Hb < 12 g/dl)	1

*: GOT, GPT = 50 ~ 150 U/l

は6例に、VCR によると思われる指尖のしびれは2例に認められた。骨髓抑制は軽度で、末梢血の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以下に減少したものは1例のみ、Hbが一時的に 12g/dl 以下に減少したのも1例のみであった。GOT, GPT の軽度の上昇 ($50 \sim 150 \text{ U/l}$) が5例に認められ、うち2例ではそれにとまってLDHの上昇も認められた。MTXによるものと思われるが、異常値の継続期間は3例では一過性で、2例ではそれぞれ3カ月と6カ月後、化学療法を継続していたにもかかわらず自然に軽快した。

Table 6. Stage I non-seminomatous testicular tumors: 2-3 year survival following irradiation alone

Smithers	1971	24/28 (86 %)
Tyrrell	1976	72/85 (84 %)
Maier	1977	25/29 (86 %)
Peckham	1981	37/39 (95 %)

Table 7. Stage I non-seminomatous testicular tumors: 2-3 year survival following lymphadenectomy alone

Walsh	1971	24/25 (96 %)
Staubitz	1974	42/45 (93 %)
Skinner	1976	39/43 (91 %)
Donohue	1978	30/30 (100 %)

考 察

非セミノーマ辜丸腫瘍の予後はセミノーマにくらべ著しく不良である。1960年から1970年代の初めにおこなわれた比較的多数例についての報告をみると、セミノーマの5年生存率はおおむね75%を超えているのに対し、非セミノーマのそれは22~48%である⁹⁻¹¹⁾。これは stage I から III までのすべての非セミノーマ症例についての成績であるが、今回われわれが対象とした stage I についてみても35~63%と決して良いものではない⁹⁻¹¹⁾。すなわち、この当時の staging では stage I といえどもおおよそ40~60%にはすでに転移が存在するということになる。したがって stage I に対しても除辜術にひきつづき所属リンパ節に対する後療法として、英国では放射線治療¹²⁻¹⁵⁾が、米国では後腹膜リンパ廓清術¹⁶⁻¹⁹⁾がおこなわれてきた。これらにより、また staging 診断の技術の進歩ともあいまって、stage I 非セミノーマの生存率は徐々に改善されつつあり、最近では disease free の2~3年生存率はいずれも90%以上に達するほどとなっている (Table 6, 7)。しかし、放射線治療においてはセミノーマに比し照射線量が多いため骨髄障害や放射線腸炎などのさまざまな合併症が認められ、また、後腹膜リンパ廓清術においては射精障害 (emission loss) が高率に認められ、青壮年男子に好発する本症での悩ましい問題となっている^{1, 2)}。

いっぽう、近年新しい抗癌剤の開発が進み、とくに cis-platinum の出現は進行した非セミノーマ症例の予後を著明に改善した^{3, 4)}。その結果、辜丸腫瘍は

固形癌の中では化学療法に対する感受性をもっとも高い疾患ということがわかってきた。しかも、腫瘍 volume が少量であればあるほど化学療法の有効性も高くなる。そこでわれわれは stage I 非セミノーマにおいて化学療法が非常に有効な治療法になると考えたわけである。化学療法として今回 BOM 療法を選んだのは、これが進行した辜丸腫瘍にも有効であることを認めているからである^{20, 21)}。今回の対象症例数は10例と少数例なのでその結果をもってただちに結論を下すことはできないが、除辜術後1年6カ月から5年3カ月間 (平均3年9カ月)、10例全例が非癌の状態で生存中なのはほかの治療法と比べまったく遜色のない成績といえる。ただし、BOM 療法を3コースでうちきった初期の4例中2例に転移発生もしくは血清 AFP の再上昇をみたことは、3コースのみでうちきるのは治療期間が短かすぎると思われた。そこで、以後の6症例では BOM 3コースに引き続き COM を維持療法として最低1年間おこなうことにしたが、それらの6症例では1例も転移の発生をみていない。したがって、stage I といえども化学療法をおこなうためには最低1年間は継続することが必要であろう。

一般に化学療法の副作用は多彩で、ときに高度な場合は致命的ともなるのでその施行にあたっては厳重な注意が必要なのはいうまでもない。とくに問題となるのは骨髄抑制であるが、造精機能障害や発癌性の問題などいまだ不明の晩期副作用が今後問題となってくるかもしれない^{2, 22)}。しかし、今回われわれの施行した BOM 療法では骨髄抑制をはじめとして副作用はいずれも軽微で、副作用のために治療を延期しなければな

らないような症例は1例もなかった。これは対象症例がいずれも青壮年男子で performance status が全例100%だったことにもよるが、BLM (肺線維症, 脱毛) VCR (末梢神経障害), MTX (骨髄抑制, 消化器症状)の副作用がほぼ完全に分散していること, および骨髄抑制の強い MTX には folinic acid rescue^{6,7)}を併用したことにもよろう。また, CPM を除けばこれら3剤にはあきらかな発癌性は認められていないようである²²⁾。これまで stage I 非セミノーマに対する後療法として化学療法によるまとまった治療成績は報告されていないが, また, その使用にあたっては副作用の面からためらいがみられるが²³⁾, われわれの成績からは BOM 併用化学療法は stage I 非セミノーマに対する後療法として十分に可能性を秘めた治療法といえることができる。

なお, 睾丸腫瘍にリンパ廓清術や放射線治療, とくに化学療法がこれだけ有効であれば, stage I に対してなにも除手術後急いで後療法をおこなう必要はなく, 転移の発生が認められてから治療を開始しても遅くはないのではという考え方もできるかもしれない¹⁵⁾。そうすることにより臨床的に stage I と考えられる症例のうち将来も再発しない少なくとも半数以上の患者はなんら iatrogenic な合併症の心配なく暮らせるわけである。この点に関してはまだ各治療法の長期的な毒性がすべてあきらかになったわけではないので, しばらくは議論の分れるところであろうが, 少なくとも除手術の前になんらかの腫瘍マーカーが陽性であるような症例においてはこれを再発の早期発見の指標として, 後療法なしで厳重な経過観察のみにとどめることも今後試みられて良いであろう。

ま と め

10例の stage I 非セミノーマ睾丸腫瘍に対し, 除手術後 BLM, VCR, MTX の3剤による併用化学療法をおこないつぎの結果を得た。

1) BOM 療法は除手術後の後療法として有効であり, 10例全例が1年6カ月から5年3カ月(平均3年9カ月)生存している。

2) ただし, 中途半端な治療では再発がみられることがあるので, 化学療法をおこなうからには最低1年間は維持療法を続けることが必要である。

3) BOM 療法は毒性が低く, 早期副作用には重篤なものはなんらみられなかった。

4) 以上より BOM 療法は stage I 非セミノーマに対する後療法として, 後腹膜リンパ節廓清術や放射線治療と同様に有効な方法と考えられた。

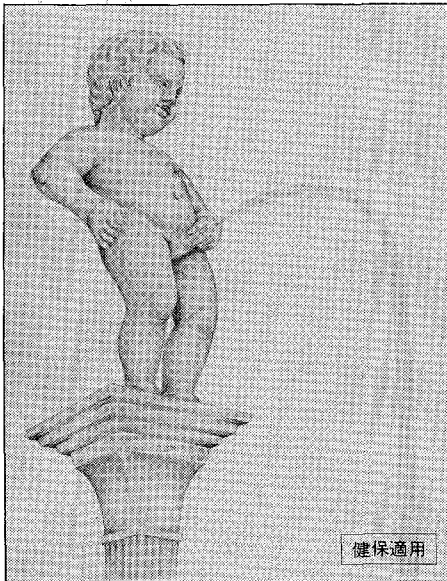
本論文の要旨は第20回日本癌治療学会総会において発表された。

文 献

- 1) Caldwell W: Why retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors? J Urol **119**: 754~758, 1978
- 2) Whitmore WF Jr: Surgical treatment of clinical Stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Cancer Treat Rep **66**: 5~10, 1982
- 3) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med **87**: 293~298, 1977
- 4) Li FP, Connelly RR and Myers M: Improved survival rates among testis cancer patients in the United States. JAMA **247**: 825~826, 1982
- 5) Fyfe MJ and Goldman D: Characteristics of the vincristine-induced augmentation of methotrexate uptake in Ehrlich ascites tumor cells. J Biol Chem **248**: 5067~5073, 1973
- 6) Jaffe N, Frei E III, Traggis D et al: Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. N Eng J Med **291**: 994~997, 1974
- 7) Pitman SW, Parker LM et al: Clinical trial of high dose methotrexate with CF-toxicologic and therapeutic observation. Cancer Chemother. Rep Part 3 **6**: 43~49, 1975
- 8) 福井 巖・横川正之・ほか: Cis-diamminedichloroplatinum による尿路性器癌の化学療法。泌尿紀要 **27**: 203~212, 1981
- 9) Notter G and Ranudd NE: Treatment of malignant testicular tumors. A report on 355 patients. Acta Radiol **2**: 273~301, 1964
- 10) Mackay EN and Sellers AH: A statistical review of malignant testicular tumors based on the experience of the Ontario Cancer Foundation Clinics, 1938~1961. Canad Med Ass J **94**: 889~899, 1966
- 11) Nefzger MD and Mostofi FK: Survival after surgery for germinal malignancies of the testis. 1. Rates of survival in tumor groups. Cancer **30**: 1225~1240, 1972
- 12) Smithers D, Wallace ENK and Wallace DM:

- Radiotherapy for patients with tumors of the testicle. Brit J Urol **43**: 83~92, 1971
- 13) Tyrrell CJ and Peckham MJ: The response of lymphnode metastases of testicular teratoma to radiation therapy. Brit J Urol **48**: 363~370, 1976
- 14) Maier JG and Mittermeyer B: Carcinoma of the testis. Cancer **39**: 981~986, 1977
- 15) Peckham MJ, Barrett A, McElwain TJ, Hendry WF and Raghavan D: Non-seminoma germ cell tumors (malignant teratoma) of the testis. Results of treatment and an analysis of prognostic factors. Brit J Urol **53**: 162~172, 1981
- 16) Walsh PC, Kaufman JJ, Coulson WF and Goodwin WE: Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors. JAMA **217**: 309~312, 1971
- 17) Staubitz WJ, Early KS, Magoss IV and Murphy GP: Surgical management of testis tumor. J Urol **111**: 205~209, 1974
- 18) Skinner DG: Non-seminomatous 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
- 19) Donohue JP, Einhorn LH and Perez JM: Improved management of non-seminomatous testis tumors. Cancer **42**: 2903~2908, 1978
- 20) 福井 巖・横川正之・ほか: 辜丸腫瘍に対する多剤併用化学療法経験. 日癌治 **14**: 95, 1979
- 21) 横川正之・福井 巖・山内昭正・東 四雄: 辜丸腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法 **5**: 526~534, 1978
- 22) Harris CC: The carcinogenicity of anticancer drugs: A hazard in man. Cancer **37**: 1014~1023, 1976

(1982年8月31日受付)

ROBAVERON®

排尿障害の排尿力増強に!

ロバベロン

—排尿障害治療剤—

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適 応 症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル 2ml×10アンプル

使用上の注意 説明書をご参照下さい。

輸入発売元

**日本商事株式会社**

大阪市東区石町2丁目30番地
TEL 06-941-0301

製 造 元

ロバファルム社

(スイス・バーゼル)