

進行性睾丸腫瘍に対する PVB 療法の臨床的検討

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 洪教授)

中尾 昌宏, 中川 修一, 豊田 和明, 温井 雅紀

高田 仁, 戎井 浩二, 杉本 浩造, 渡辺 洪

京都第二赤十字病院泌尿器科 (部長: 古沢太郎)

前 川 幹 雄

愛生会山科病院泌尿器科 (部長: 都田慶一)

都 田 慶 一

PVB THERAPY FOR ADVANCED TESTICULAR CANCER

Masahiro NAKAO, Shuichi NAKAGAWA, Kazuaki TOYODA,

Masanori NUKUI, Hitoshi TAKADA, Koji EBISUI,

Kozo SUGIMOTO and Hiroki WATANABE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Mikio MAEGAWA

From the Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

Keiichi MIYAKODA

From the Department of Urology, Aiseikai Yamashina Hospital

Twelve cases of advanced testicular cancer, including 5 cases of seminoma, 3 cases of teratocarcinoma, 1 case of yolk sac tumor, 1 case of embryonal carcinoma and 2 cases of mixed cell type, were treated with cisplatin-vinblastine-bleomycin (PVB) therapy.

Among them, 10 cases had measurable metastatic lesions and the objective response rate was 80%. Three cases showed complete response. Ten cases showed nonexistent disease after PVB therapy and salvage operation. Though PVB therapy was useful for the treatment of advanced testicular cancer, a few cases having poor prognostic factors showed no response to the therapy.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1871-1875, 1989)

Key words: Advanced testicular cancer, PVB therapy

緒 言

睾丸腫瘍は, cisplatinum (CDDP) の導入以来治療成績が著しく向上しており, 転移を有する進行癌においても治癒が可能と考えられるようになってきた^{1,2)}.

われわれは, 1982年以来12例の進行性睾丸腫瘍に対し CDDP, vinblastine (VBL), bleomycin (BLM) による PVB 療法³⁾を行ったので, 臨床的検討を行い報告する.

対象および方法

対象は, 1982年より1987年までに京都府立医科大学

泌尿器科および関連病院で経験した stage II 以上の進行性睾丸腫瘍12例である (Table 1).

年齢分布は20歳より49歳にわたり, 平均32.9歳であった.

睾丸腫瘍の病理組織像は, seminoma 5例, embryonal carcinoma 1例, yolk sac tumor 1例, teratocarcinoma 3例, teratoma+embryonal carcinoma 1例, teratoma+embryonal carcinoma+choriocarcinoma 1例であった. なお病理組織像は睾丸腫瘍取扱い規約³⁾に基づくべきであるが, 規約の発行以前の症例も含まれているため, 今回は各施設の病理組織診断をそのまま採用した.

睾丸腫瘍取扱い規約³⁾における stage 分類では,

Table 1. Clinical characteristics of advanced testicular cancer

No.	年齢	病理組織	転移部位	Stage	効果	追加療法	予後
1	34	TC	RPLN Lung	III B2	PR	RPLND	2年生存
2	22	TC	RPLN	IIB	NC	RPLND 化学療法	3年生存
3	48	S	RPLN	IIB	PR		3年生存
4	49	YST	Lung	III B2	PR	肺切除	4年生存
5	31	E	RPLN Lung	III B2	CR		5年生存
6	20	T+E+C	RPLN	IIB			5年生存
7	23	S	RPLN	IIB	PR	Radiation	1年癌死
8	34	S	RPLN	IIB	CR		2年生存
9	34	TC	RPLN	IIA	CR		4年生存
10	38	S	Lung	III B2	PR		4年生存
11	21	S	Spermatic cord	IIA			1年生存
12	28	T+E	RPLN Lung	III B2	PD	RPLND 化学療法	3年癌死

TC: teratocarcinoma
S: seminoma
YST: yolk sac tumor
T: teratoma
E: embryonal carcinoma
C: choriocarcinoma
RPLN: retroperitoneal lymph node
RPLND: retroperitoneal lymph node dissection

IIA 2例, IIB 5例, IIIB2 5例であった。

PVB療法の前治療として、全例に高位除睾術が行われていた。さらに症例3は、他院においてCDDPの投与を受けていた。また症例7には、vincristine, actinomycin-D, bleomycinによるVAB療法が1コース、症例6にはVAB療法と後腹膜リンパ節郭清術(RPLND)が行われた。

症例6に対しては、PVB療法はRPLND後のadjuvant chemotherapyとして行われた。また症例11は、画像診断上明らかな転移巣は認めなかったが、高位除睾術を行った際に精索の断端に腫瘍細胞を認めたため、PVB療法を行った。したがって、評価可能病変を有しているのは症例6と症例11を除く、合計10例であった。

PVB療法は、Einhorn¹⁾のregimenに従って、CDDP 20 mg/m²の投与を初日より5日間行い、同時に十分な補液と利尿剤の投与を行って、腎機能障害の発生を予防した。VBLは0.3 mg/kg, BLMは30 mg 初日に投与し、以後BLMの週1回投与を継続した。このような投与方法を3～4週に1回行った。

今回は、PVB療法の治療効果、部位別有効率、PVB療法後の経過と予後、副作用等について検討を行った。

Table 2. Effect of PVB therapy according to the site of metastasis

	CR	PR	NC	PD	計
リンパ節	3	3	1	1	8
肺	2	2	0	1	5

結 果

PVB療法の施行コース数は2コースより4コースにわたり、平均3.5コースであった。

各薬剤の投与量の平均および標準偏差は、CDDPが565±155 mg, VBLが67.6±13.5 mg, BLMが240±68.2 mgであった。

評価可能病変を有する10例におけるPVB療法の奏効度はCR 3例, PR 5例, NC 1例, PD 1例であり、奏効率は80%であった。

Table 2に、転移巣の部位別奏効率を示した。主な転移巣はリンパ節と肺であり、ともに奏効率は高かったが、症例7にはPVB療法施行後に肝転移巣の出現が認められた。

PVB療法によってCRが得られなかった症例には、さらに追加療法を行った。症例1にはRPLNDを行い、CRに至った。摘出標本の病理組織像はimmature teratomaであった。症例2にもRPLND

を行い CR に至ったが, さらに CDDP, VP-16, BLM による adjuvant chemotherapy を2コース行った。リンパ節の病理組織像は mature teratoma であった。症例3は, PVB 療法施行後瘰癧組織様となったリンパ節が, 外来において経過観察を行っていると消失したため, 最終的には CR と判定した。症例4は, 肺転移巣を切除して CR としたが, 病理組織学的には壊死組織を認めるのみであった。症例7にはさらに放射線療法を行ったが, 肝転移巣が出現して病状は悪化し, 1年で死亡した。症例11は, 肺転移巣が瘰癧組織様となったため, そのまま経過観察を行ったが, 病巣は変化せず, 4年後の現在生存している。症例12は, PVB 療法を3コース施行後 RPLND を行い, さらに2コース追加したが PD であり, 3年で死亡した。なお摘出標本は, 病理組織学的には embryonal carcinoma の viable cell が認められた。したがって追加療法を行った後, 死亡した2例を除く8例が最終的に nonexistant disease (NED) となっている。

PVB 療法を行った12例の睾丸腫瘍の累積生存率を Fig. 1 に示した。1年, 3年, 5年累積生存率は, そ

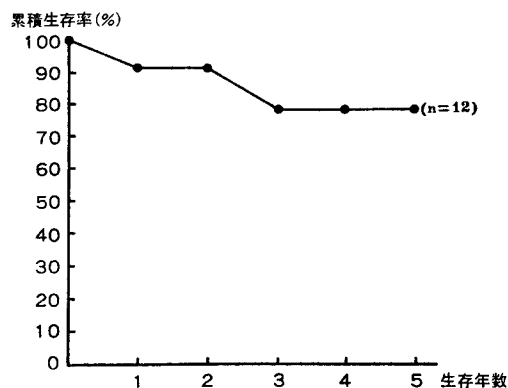


Fig. 1. Survival rate for advanced testicular cancer treated with PVB therapy

Table 3. Side effects of PVB therapy

嘔気嘔吐	12例 (100%)
脱毛	12例 (100%)
貧血 (赤血球250万/mm ³ 以下)	1例 (8.3%)
白血球減少 (1000~2000/mm ³)	2例 (16.7%)
(1000/mm ³ 以下)	9例 (75%)
血小板減少 (10万/mm ³ 以下)	9例 (75%)
腎機能障害 (BUN30mg以上)	2例 (16.7%)
聴覚障害	2例 (16.7%)
肺線維症	1例 (8.3%)

れぞれ91.3%, 78.3%, 78.3%であった。

Table 3 に, PVB 療法の副作用を示した。嘔気, 嘔吐などの消化器障害と脱毛は, 全例に見られた。骨髄抑制では, 赤血球250万/mm³以下の貧血が1例 (8.3%) にみられた。白血球減少は, 1,000/mm³以下が9例 (75%), 2,000/mm³以下が2例 (16.7%) にみられた。10万/mm³以下の血小板減少は9例 (75%) にみられた。腎機能障害として, BUNの30 mg/dl 以上の上昇が2例 (16.7%) にみられたが, creatinine の上昇は認められなかった。その他, 聴覚障害が2例 (16.7%), 肺線維症が1例 (8.3%) にみられた。これらの副作用はすべて一過性であり, 重篤な合併症も起こさずに改善した。

考 察

近年の化学療法の進歩によって, 睾丸腫瘍は転移を有する進行癌であっても治癒させることが可能となってきた¹⁾。

当教室における睾丸腫瘍の治療方針について簡単に述べると, まず高位除辜術を行って病理組織診断をつけるとともに, 種々の検索を行って stage 判定を行う。Stage I の seminoma には 30 Gy 程度の放射線療法を行って経過を観察する。Stage I の non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) に対しては RPLND を行わず, 同様に厳重な経過観察を行う。化学療法は, stage II 以上の進行癌に対して行っている。なお stage IIA の seminoma に対しては放射線療法を行い, stage IIB の seminoma に対しては化学療法を行うことを原則としている。

睾丸腫瘍の代表的化学療法として, Einhorn²⁾ の提唱した PVB 療法や Vugrin ら⁴⁾ の VAB-6 療法があるが, 私たちは従来より PVB 療法を行っている。Einhorn²⁾ によれば, PVB 療法の CR 率はほぼ70%, PR も含めると奏効率は100%とされている。一方本邦での報告^{5,6,7)}では, CR 率は22~51%, 奏効率は67~91%であり, やや低い値となっている。自験例の検討でも, CR 率は30%, 奏効率は80%であった。しかし化学療法によってほとんど瘰癧組織様となっても診断上 PR と判定したものもあり, 追加治療や予後なども含め, 総合的に検討しなければならないであろう。

転移部位別の効果では, リンパ節と肺については有効性が高かったが, PVB 療法施行後肝転移巣の出現した症例7には, あまり有効ではなかったものと思われる。一般に肝, 骨, 脳などに転移したものは非常に悪性度が高く, 化学療法の有効性もやや低いとされて

おり⁸⁾、薬剤の種類や投与量などに対する何らかの工夫が必要であろう。

化学療法で CR が得られなかった症例には、追加治療が必要となる。私たちの症例に対しては、RPL-ND が 2 例、肺切除術が 1 例、放射線療法が 1 例に行われ、PR の 2 例と NC の 1 例を CR とすることができた。また化学療法によって転移巣が瘢痕組織様となったものが 2 例みられ、経過観察を行っている。1 例は後日転移巣が消失し、他の 1 例も病変の増悪はみられていない。最終的には転移を有する進行癌 10 例のうち 8 例 (80%) を NED とすることができ、全症例の 5 年累積生存率は 78.3% であった。また観察期間は 1～4 年間にわたっているが、再発例は 1 例もみられていない。Einhorn⁹⁾ は PVB 療法を行った進行性睾丸腫瘍 272 例のうち 202 例 (74%) が 5～10 年の経過観察期間において生存しており、これらの症例はほぼ治癒したものと考えられると報告している。Stoter ら⁹⁾ は 91 例の進行性非精上皮腫に PVB 療法を行い、5 年生存率は CR 群で 95%、PR 群で 32%、全体では 72% であったと報告している。以上のような報告と比較すると、観察期間はやや短い、われわれの治療成績もほぼ満足すべきものと考えている。

化学療法で CR が得られなかった症例に対しては、手術によって残存病変を摘出することが予後の改善につながるとされている¹⁰⁾。われわれの症例でも、手術によって残存腫瘍摘出を行ったものの長期生存が得られ、いわゆる salvage operation の重要性が確認できたと考えている。ただし転移巣が著しく縮小してほとんど瘢痕組織様となったものは、再発転移がみられなかったため、手術的操作を加えず経過観察を行ってもいいのではないと思われる。

副作用については、WBC の低下した症例が多かったが、敗血症などの合併症も起こさず改善した。他の副作用も特に重篤なものはみられず、Einhorn の regimen による PVB 療法は注意して行えば十分に施行可能であった。

最近多数例の進行性睾丸腫瘍に対する化学療法の検討が行われ、とくに化学療法に抵抗性を示す症例が注目されるようになってきた。化学療法に抵抗性を示す症例は、tumor volume が非常に大きいことが特徴とされており、Einhorn⁹⁾ は進行性睾丸腫瘍を進行度より minimal, moderate, advanced の 3 群に分類して化学療法の有効性を検討している。ここで minimal 群とは elevated markers only, cervical±retroperitoneal nodes, unresectable, nonpalpable retroperitoneal disease, minimal pulmonary

metastases などと認めるもの、moderate 群とは palpable abdominal mass with no supradiaphragmatic disease, moderate pulmonary metastases などと認めるもの、advanced 群とは advanced pulmonary metastases, palpable abdominal mass + pulmonary metastases, hepatic, osseous, or CNS metastases などと認めるものであり、PVB 療法の CR 率は minimal 群では 98.8%、moderate 群では 89.2%、advanced 群では 57.1% であったと報告している⁹⁾。

自験例では症例 7 と症例 12 が癌死したが、症例 7 は病理組織学的にはいわゆる anaplastic seminoma で、後腹膜に 10 cm 以上の bulky metastases を認め、LDH は著しい高値を示した。症例 12 は後腹膜のほか肺にも直径 8 cm の転移巣があり、AFP 値の著しい上昇がみられた。これらはともに悪性度の非常に高い腫瘍であり、従来の PVB 療法では救命しがたい症例であったと考えられる。

このような症例に対しては、より強力な regimen を採用すべきと考えられる。Einhorn⁹⁾ は進行性睾丸腫瘍のうちの advanced 群に対し CDDP の投与量を double dose とし VP-16 と BLM を併用する PVP₁₆B 療法の検討を行っている。また Ozols ら¹¹⁾ は、やはり double dose の CDDP に VP-16, BLM, VBL を併用した PVB₁₆B 療法を進行性睾丸腫瘍の予後不良例や再発例に施行し、その有用性を報告している。今後は進行性睾丸腫瘍の化学療法も、その進行度によって種々の regimen を検討する必要があるものと考えられる。

結 語

進行性睾丸腫瘍 12 例に対し、Einhorn の提唱した PVB 療法を施行したので、臨床的検討を行って報告した。PVB 療法でも救命できない症例が少数例みられ、予後不良因子を有する進行性睾丸腫瘍に対してはより強力な regimen の採用が必要と考えられた。

文 献

- 1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 41: 3275-3280, 1981
- 2) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 睾丸腫瘍取

- 扱い規約, 第1版. 金原出版, 東京, 1984
- 4) Vugrin D, Whitmore WF and Golbey RB: VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Cancer* 51: 211-215, 1983
 - 5) 村瀬達夫, 高士宗久, 傍島 健, 下地俊雄, 三宅弘治, 三矢英輔: PVB 療法による進行性睾丸腫瘍の治療成績. *泌尿紀要* 33: 47-50, 1987
 - 6) 山川謙輔, 田島和洋, 栃木宏水, 有馬公伸, 桜井正樹, 山本逸夫, 奥野利幸, 川村寿一: PVB 療法を行った睾丸腫瘍14例の成績. *西日泌尿* 50: 1585-1588, 1988
 - 7) 古武敏彦, 三木恒治: 睾丸腫瘍の臨床. *癌と化療* 11: 2468-2478, 1984
 - 8) Einhorn LH: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors. *Cancer* 60: 570-573, 1987
 - 9) Stoter G, Vendrik CPJ, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Vriesendorp R, Kooops HS, Oosterom AT, Huinink WWB and Pinedo HM: Five-year survival of patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 54: 1521-1524, 1984
 - 10) Donohue JP and Rowland RG: The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 54: 2716-2721, 1984
 - 11) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, Barlock A, Messerschmidt GL and Young RC: Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* 51: 1803-1807, 1983

(1989年3月16日受付)