

睾丸腫瘍の化学療法：まとめ

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

岡 島 英 五 郎

京都府立医科大学泌尿器科学教室

三 品 輝 男

THE CHEMOTHERAPY OF TESTICULAR TUMORS: COMMENT

Eigoro OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

(Director: Prof. E. Okajima M. D.)

Teruo MISHINA

From the Department of Urology, Kyoto prefectural University of Medicine

(Director: Prof. H. Watanabe M. D.)

Experience with the chemotherapy for testicular tumors, especially for non-seminomatous germinal cell tumors, in 10 institutes were presented at the Third Meeting of Co-operative Group for Urologic Cancer Chemotherapy.

This paper were summarized on the combination chemotherapy, side effects and clinical results in these institutes. Discussion and comment were also made on the current progress and problems in the management of these patients.

With the development of new combination chemotherapy it appears that advanced non-seminomatous germinal cell tumor is being considered a potentially curable disease. However, there are many problems on the treatment of this tumor. These results suggest that a group study using controlled clinical trial should be performed to find the best methods of management for these patients.

睾丸腫瘍は比較的まれな疾患で、男子の悪性腫瘍の約1%を占めるにすぎないが、年齢別発生頻度では、小児、20～40歳代、50歳以上の三峯性を示し、各年齢層によって発生してくる睾丸腫瘍の組織型は特徴的である。すなわち、小児では seminoma や choriocarcinoma はみられず、embryonal carcinoma や teratoma が多く、一般に予後は良好で、50歳以上では主として spermatocytic seminoma が多い。しかし睾丸腫瘍の約60%は20～40歳代の青壮年にみられ、seminoma, embryonal carcinoma, teratocarcinoma, choriocarcinoma およびその混合型など、germinal cell 由来のすべての組織型がみられる。その上 non-seminomatous germinal cell tumor は、早期に転移しやすく、予後も不良で、25～34歳代の年齢層においては、男子の癌死亡の第1位を占めており、社会的にも活動期にあるこの年齢層にとっては重要な疾患である。

青壮年の睾丸腫瘍の治療成績については、seminoma は高位除睾術と放射線療法が確立されていて、その予後も比較的良好だが、non-seminomatous germinal cell tumor の場合は予後が悪いとされていた。しかし、最近の化学療法の進歩によってこれらの睾丸腫瘍についても画期的な良い成績が得られるようになってきていることは、よく知られていることである。今回、第3回泌尿器がん化学療法研究会のテーマ演題として、“睾丸腫瘍の化学療法”がとりあげられ、10機関よりその成績について発表していただいたが、比較的症例が少ないにもかかわらず積極的に症例を集めて化学療法に取り組んでこられた機関からの貴重な報告が多くあるので、睾丸腫瘍の治療について要約して、今後の問題点などについて若干のまとめを試みた。

睾丸腫瘍の組織学的分類と予後：睾丸腫瘍の組織学的分類は、その予後に関係する因子として重要であ

る。germinal cell tumor の分類としては、従来より Dixon & Moore の分類¹⁾ が用いられてきており、最近では Mostofi の分類²⁾ も用いられる傾向にあるが、基本的には seminoma, embryonal carcinoma, teratoma および choriocarcinoma の pure type とその mixed type に分類されるものであり、今回の報告ではほとんどの機関で Dixon & Moore の分類が用いられていた。

この pure type の予後は、seminoma が最も良く、choriocarcinoma がきわめて悪いが、mixed type でも同様で、seminoma と他の組織型の混在したものでは、混在した他の組織型の予後と相関し、choriocarcinoma の混在したものは最も予後が悪いようである³⁾。

辜丸腫瘍の stage と予後：辜丸腫瘍の進行度に関しては Staubitz ら⁴⁾、Skinner⁵⁾ および Walter Reed Army Medical Center の分類⁶⁾ があるが、今回の報告ではほとんどの機関で Walter Reed Army Medical Center の分類が用いられていた。

non-seminomatous germinal cell tumor の stage 別予後については、teratocarcinoma や embryonal carcinoma では、Stage IA の5年および10年生存率が約80%前後、Stage II と Stage III はともに10%以下であり、Stage IB はその中間で50%弱である³⁾。しかし Stage I および Stage II のものについて後腹膜リンパ節廓清術を行なった場合、その5年生存率は Stage I で86%、Stage II でも70%ときわめて良いことが報告されている⁷⁾。今回の報告でも、Stage I, II の non-seminomatous germinal cell tumor に対しては、各機関において積極的に後腹膜リンパ節廓清術が行われており、出村らは seminoma を含めてその組織型に関係なく、放射線療法や化学療法を併用してはいるが、stage 別に後腹膜リンパ節廓清術の予後について検討し、Stage IA の5年実測生存率は100%、Stage IB の3年実測生存率が100%、5年実測生存率が75%、Stage II の5年生存率は63%であり、また後腹膜リンパ節廓清術施行の有無によって5年生存率を比較して、後腹膜リンパ節廓清術施行群23例の5年生存率が94~100%であり、非施行群8例では29%以下であり、また、seminoma についても非施行群では5年実測生存率は40%以下で、Stage I, II に対する後腹膜リンパ節廓清術の必要性をのべている。したがって、手術侵襲が大きく、合併症も多いが、Stage I, II の non-seminomatous germinal cell tumor に対しては、徹底的な両側性後腹膜リンパ節廓清術を行なうべきである。なお原発巣が pure seminoma の症例に対する後腹膜リンパ節廓清術の是非に関しては、放射

線療法が有効であること、後腹膜リンパ節廓清術の合併症が高いことと、一方では転移巣が non-seminomatous germinal cell tumor であった症例もみられており、今後の問題点として検討されなければならないと考える。

Non-seminomatous germinal cell tumor の化学療法：有効な化学療法剤としては、vinblastine, actinomycin D, bleomycin, mithramycin などがあるが⁸⁾、最近では、多剤併用療法の場合も含めて cis-diamine dichloroplatinum も有効であることが報告されている^{9,10)}。一方作用機序や副作用スペクトラムの異なる薬剤の組合わせによる多剤併用化学療法については、報告者によって若干異なるが、転移の認められる Stage III に対する効果は29~100%で、完全寛解も高率に認められている^{8,10)}。

今回、各機関で使用された薬剤は、actinomycin D, bleomycin, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, futraful, adriamycin, mitomycin C, melphalan, cis-platinum など、辜丸腫瘍に対して、単独または併用療法で有効なことが知られている薬剤のほとんどが使用されており、そのほか免疫療法剤としての picibanil も併用しているところもあった。

Stage III の non-seminomatous germinal cell tumor に対する多剤併用療法としては、Eastern Cooperative Oncology Group や Southwest Cancer Chemotherapy Study Group のプロトコール⁸⁾ をモデルとして、actinomycin D, bleomycin および vincristine の三者併用療法を行なっているところが多い。各機関において多剤併用療法が施行された症例は数例までで、症例数は少ないが、その治療成績にはみるべきものがあり、小角ら、大見ら、三木ら、および添田らは、転移の認められる症例に多剤併用化学療法、あるいは放射線療法などの併用によって完全寛解の得られた症例について報告しており、Stage III の辜丸腫瘍が化学療法によって治癒せしめうることが明らかにされた。

一方、Stage II および Stage IB のものに対する後腹膜リンパ節廓清術後の化学療法施行の必要性については異論のないところで、積極的に多剤併用化学療法が行なわれ、長期生存例も報告されていた。しかし、今回の研究会は主として進行性辜丸腫瘍に対する化学療法を中心としたものであったため、後腹膜リンパ節廓清術のみで90~100%の治癒率が得られるといわれている Stage IA のものに対する補助的化学療法、あ

いは予防的化学療法についての討論はなされなかったが、化学療法としては副作用がきわめて少なく、かつ十分な効果の得られるものが必要であり、今後検討すべき1つの問題点でもあろう。

また、完全寛解の得られた症例におけるその後の維持療法については、それぞれ有効であった化学療法などを用いて行なわれているが、維持療法や再燃に対する治療方法は確立されたものがなく、未解決である。いずれの Stage の睾丸腫瘍であっても、完全寛解後には、血清 α -fetoprotein, LDH, β -HCG などの biochemical marker や、X線学的所見⁹⁾、核医学、CT scanning を用いて、厳重な監視のもとに follow up することが大切なことはいままでもなく、各機関の報告においてもこれらの biochemical marker 陽性例においては、その治療効果や予後がよく反映されていた。

大きい転移巣のあるものでは化学療法に際して reduction surgery が有効な場合があるが¹²⁾、添田らや小角らは肺転移に対して肺切除を施行し、現在なお治療継続中の症例について報告しており、機会があればその予後について是非報告して頂きたいものである。

化学療法に際して障害となる副作用に関して、今回も致命的な副作用が経験されており、とくに、化学療法が有効ではあるが、骨髓機能抑制のために十分な治療ができずに腫瘍死したり、感染症の合併により死亡した症例もあり、化学療法における合併症の予防と対策がきわめて重要な問題点であることはいままでもない。

以上睾丸腫瘍、ことに non-seminomatous germinal cell tumor の化学療法を中心として、今回の研究会に報告された各機関における治療成績をまとめてみたが、予後不良とされていた Stage III のものでも完全寛解が得られることが明らかにされた。しかし、睾丸腫瘍の治療はその治療への曙光のきざしがみえたところといてよく、征服への道程はまだ遠く、前述したように多くの問題点を抱えている。すなわち、(1)一層効果的な薬剤および多剤併用療法の開発、(2)完全寛解後の維持療法の計画と、検出率の高い腫瘍の marker の追求、(3)副作用の予防と対策、(4)化学療法を行なうに当り転移巣に対する reduction surgery の適応、(5)放射線療法との併用療法の適応、などそのほか種々の問題点がある。

したがって、睾丸腫瘍は症例数は比較的少ないが、好発年齢層からみて社会的に活動期にある青壮年層に

とって重要な疾患であり、その治療にあたって、個々に種々のプロトコールでの治療を行っていたのでは治療成績向上は遅々として進展しないと考えられ、十分討議されたプロトコールを作成して group study を行なうことがきわめて重要であると考ええる。

幸い、日本泌尿器科学会において、“睾丸腫瘍の診断と治療”というテーマで文部省の科学研究助成費が申請されたことは、今後の睾丸腫瘍の診断と治療の進展が期待され、大いなる希望を持つことができるものと確信する。

文 献

- 1) Dixon, F. J. and Moore, R. A.: Tumors of the male sex organs. In atlas of tumor pathology. Fascicle 31 b and 32. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. 1952.
- 2) Mostofi, F. K. and Price, E. B. Jr.: Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology, second series, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1973.
- 3) Williams, Ch.: Current dilemmas in the management of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Cancer Treatment Reviews, 4: 275, 1977.
- 4) Staubitz, W. J., Magoss, I. V., Grace, J. T. and Schenk, W. G. III: Surgical management of testis tumors. J. Urol., 101: 350, 1969.
- 5) Skinner, D. G.: Non-seminomatous testis tumors: A plan of management based on 96 patients to improved survival in all stages by combined therapeutic modalities. J. Urol., 115: 65, 1976.
- 6) Borski, A. A.: Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors. Cancer, 32: 1202, 1973.
- 7) Staubitz, W. J., Early, K. S., Magoss, I. V. and Murphy, G. P.: Surgical management of testis tumor. J. Urol., 111: 205, 1974.
- 8) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer, 36: 729, 1975.
- 9) Highly, D. J., Wallace, H. J., Albert, D. J., and Holland, J. F.: Diamine dichloroplatinum. A phase I study showing responses in testicular and other tumors. Cancer, 33: 1219, 1974.
- 10) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: Improved

- chemotherapy in disseminated testicular cancer.
J. Urol., **117**: 65, 1977.
- 11) 吉田 修: 現代外科学大系 (年刊追補) 1978-E
p. 175, 中山書店, 東京, 1978.
- 12) Skinner, D. G., Leadbetter, W. F. and Wilkins,
E. W. Jr.: The surgical management of testis
tumors metastatic to the lung. A report of 10
cases with subsequent resection of from one to
seven pulmonary metastases. J. Urol., **105**:
275, 1971.

(1979年7月18日受付)