

進行した精上皮腫に対する化学療法

筑波大学臨床医学系泌尿器科（主任：小磯謙吉教授）

林正 健二・石川 悟・内田 克紀

菊池 孝治・島居 徹・小磯 謙吉

CHEMOTHERAPY OF ADVANCED SEMINOMA

Kenji RINSHO, Satoru ISHIKAWA, Katsunori UCHIDA,

Koji KIKUCHI, Toru SHIMAZUI and Kenkichi KOISO

From the Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

(Director: Prof. K. Koiso)

Seminoma is one of the most radiosensitive of the solid tumors. Radiotherapy provides a high cure rate for patients with stage I and II seminoma, but the survival rate of the patients with clinically advanced stage III seminoma is only about 30% in the literature.

Our case of advanced metastatic seminoma was treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. Metastatic tumors in the lung disappeared after chemotherapy but recurred shortly. Then regional radiation was given and the tumors disappeared completely. Subsequent prophylactic chemotherapy was given.

In view of the observed chemosensitivity of seminoma, it appears that all patients who present initially with metastatic or bulky retroperitoneal disease should be treated with multiple drug chemotherapy including cis-platinum.

Residual tumors can be treated by radiation and surgical resection, which will improve the cure rate of advanced metastatic seminoma.

Key words: Advanced seminoma, Chemotherapy

緒 言

Cis-platin（以下 CDDP と略）を含む多剤併用療法の導入により、非精上皮腫性睾丸腫瘍の治療成績は飛躍的に向上した。1960年 Li ら¹⁾の報告した chlorambucil, methotrexate, actinomycin D による治療では23例中7例（30%）で、完全寛解もしくはそれに近い成績が得られたにすぎず、しかも7例中4例は2～7カ月後に再発している。しかし1977年 Einhorn ら²⁾ インジアナ大学一派の報告した CDDP, Vinblastine, bleomycin による治療では47例中35例（70%）で完全寛解をみており、このうち再発したのは3例のみである。

このように今日では進行した非精上皮腫性睾丸腫瘍の70%以上は治癒可能となり、化学療法単独では治癒

困難な bulky lymph node metastasis や脳転移³⁾を有する症例の治療成績向上のため、さまざまな集学的治療の改善が試みられている。

いっぽう、精上皮腫は固形腫瘍中もっとも放射線感受性の高いもののひとつであり、高位除睾術と放射線療法により高い治癒率が得られてきた。それゆえ、積極的な化学療法の対象とは見なされなかった。しかし進行した精上皮腫に対する放射線療法には限界があることがしだいに判明しつつある。それとともに精上皮腫に対する化学療法も非精上皮腫における同様の優れた効果を有するとの報告が散見されるようになった。

私達の経験した進行した精上皮腫症例のうち、放射線療法の無効例、および化学療法施行例を各1例呈示し、進行した精上皮腫に対する化学療法の必要性につき考察を加える。

症 例

1) M.G. 37歳. 1965年(22歳)腹部腫瘍のためA院で手術したところ、左後腹膜腔の停留睾丸より生じた精上皮腫と判明した。B院にて縦隔、大動脈周囲、骨盤腔に計 9,500 rad の照射を受けた。1979年(36歳)右大腿からソ径部にかけて腫瘍を触知するようになり、リンパ節生検にて pure seminoma であったため、リンパ節廓清をおこないその後同部に 4,500 rad の照射を受けた。

1980年10月(37歳)左側腹部痛をきたしB院へ入院し、左水腎症を発見された。経過観察を受けていたが1981年2月左水腎症の増悪が始まったため同年2月27日当科へ紹介された。

3月30日当科へ入院し、精上皮腫の左後腹膜腔リンパ節転移と診断した。4月23日左後腹膜腫瘍および腫瘍と癒着していた左腎を摘出した。摘出した腫瘍の重量は 200 g、病理組織学的検査の結果は pure seminoma であった。なお一部に腫瘍が残存したため 1,000 rad の術中照射をおこない、術後 L₂ から鎖骨上窩まで 2,020 rad の照射をおこなった。

6月30日に退院し外来にて経過を観察していたが、同年7月に入り再度左腰部痛が始まり、同年8月には4月に手術した部位よりも下方に腫瘍を触知するようになった。8月25日再入院し、再度 ⁶⁰Co による放射線療法を施行したが腫瘍は縮小せず、同年11月11日死亡した。剖検にて当院への初回入院時腫瘍を摘出し術中照射を施行した部位に再発はみられなかった。しかしこの部よりも下方の骨盤腔全体を占める大きな腫瘍を認め、病理組織的検査では classical type の seminoma であった。

2) T.E. 45歳. 1981年6月初旬、右陰囊内容の腫大に気付き近医を受診。紹介にて6月26日当科を受診。右睾丸腫瘍を疑われ、7月6日入院。7月10日右高位除睾丸術を施行した。病理組織学的検査にて classical type の seminoma と判明した。

胸部断層撮影、リンパ管造影にて異常なく CEA, AFP, HCG はすべて正常であった。術前 1,347 U と高値を示した LDH も術後10日目より正常に復した。7月28日より8月21日まで、右腸骨動脈、腹部大動脈周囲のリンパ節に対し 3,040 rad の予防的照射をおこない8月26日退院した。

1982年1月1日より急性肺炎となり、1月19日より2月19日まで入院したが、肺炎治癒後の胸部断層撮影にて著変を認めなかった。しかし同年4月23日の胸部断層撮影にて両肺野に計4個の腫瘍陰影が出現した。

LDH を始め、AFP, CEA, HCG はすべて正常であったが、精上皮腫の肺転移と診断し、5月17日入院した (Fig. 1)。

放射線科と協議の後、まず Einhorn の regimen に従い、CDDP, Vinblastine, bleomycin の3者併用化学療法を開始した。3クール終了時には胸部の腫瘍陰影はほぼ消失した。しかし CDDP の投与を中止した後、10月7日の胸部断層撮影では右肺野の腫瘍が再度増大し始めた (Fig. 2)。

患者の都合により一度退院し、10月8日より10月25日まで、外来通院にて腫瘍部に局限して 2,200 rad の照射を施行したところ、腫瘍は消失した。しかし同年12月21日の胸部断層撮影にて今度は左肺野の転移巣が

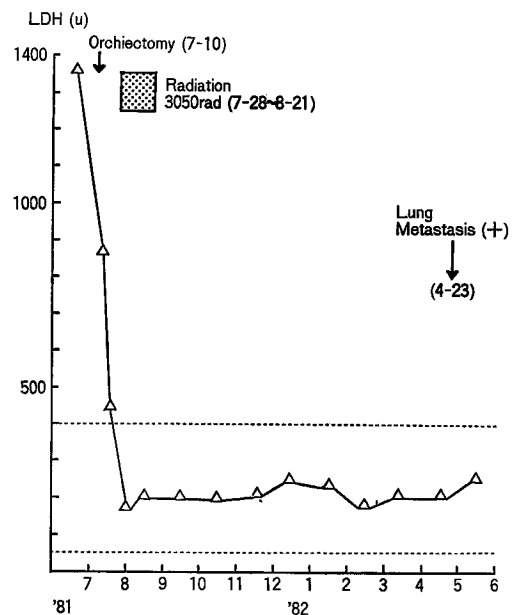


Fig. 1. Course of case T.E. (1)

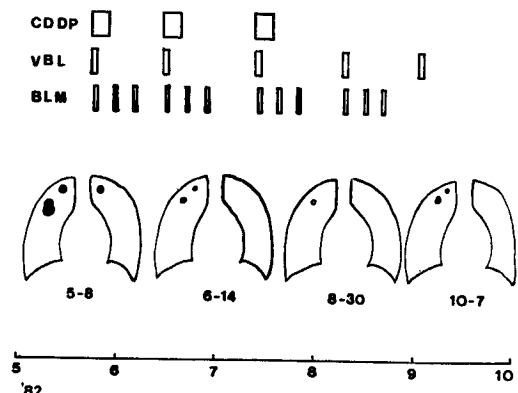


Fig. 2. Course of case T.E. (2)

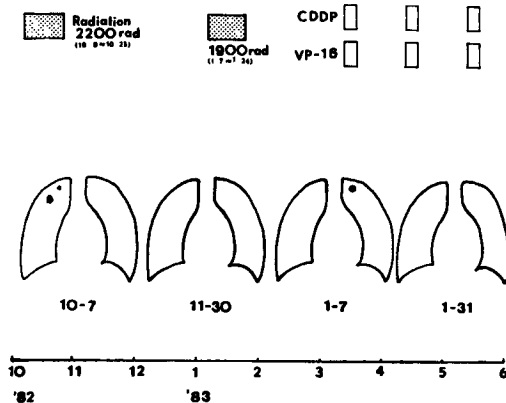


Fig. 3. Course of case T.E. (3)

Table 1. Two to five year disease-free survival of seminoma

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Ytredal(1947—1971)	69/71	6/6	0/1
Maier(1940—1968)	274/284	31/34	3/18
Earle(1956—1971)	71/71	23/27	3/4
Culp(1960—1970)	55/58	5/19	5/32
Peckham(1963—1971)	77/78	25/27	3/5
Del Vecchio (1951—1969)	27/30	3/4	1/2
Doornbos(1944—1971)	74/79	37/48	3/14
Lindsey(1959—1974)	33/41	7/8	3/4
Werf-Messing (1950—1974)	145/153	58/74	13/30
Kademian(1959—1974)	35/36	10/11	1/3
Blandy	91/98	25/35	2/17
Slaeson(1957—1973)	32/33	15/21	—
Total	983/1032 (95%)	245/314 (78%)	37/130 (28%)

Table 2. Combination chemotherapy of seminoma

		Number of Patients	OR	PR
Vurgin ¹⁰⁾	Ctx, Bleo, Vlb, Act-D, CDDP	4	4	0
Crawford ¹¹⁾	Ctx, Act-D, Vcr	16	11	5
Ball ¹²⁾	CDDP, Vlb, Bleo	8	4	4
Mendenhall ¹³⁾	CDDP, Vlb, Bleo	14	7	7
Einhorn ¹⁴⁾	CDDP, Vlb, Bleo±ADR	19	12	7
Vurgin ¹⁵⁾	CDDP, Ctx	9	5	4
Dekernion ¹⁶⁾	Act-D, Vcr, Ctx	2	2	0
Mackenzie ¹⁷⁾	Cib	4	2	2

Ctx=cyclophosphamide, Bleo=bleomycin, Vlb=vinblastine
 Act-D=actinomycin-D, Vcr=vincristine, ADR=adriamycin
 Cib=chlorambucil

再度増大し始めた。1983年1月7日より1月24日まで2,920 radの照射を腫瘍部に限局して施行した後、腫瘍は消失した。

なお再発の危険が残るため、2月21日よりCDDP (20 mg/m²), および VP-16 (0.3 mg/kg) を3週ごとに5日間連続して投与し、計3クール施行した。6月24日退院。8月現在、胸部断層撮影、ガリウムシンチグラフィ、各種のマーカー (LDH, AFP, CEA, HCG) は正常であり、再発を疑わせる徴候は見当らず、社会復帰している (Fig. 3)。

考 察

1) 精上皮腫に対する放射線療法の限界

精上皮腫は高位除辜術と放射線療法により高い治癒率がえられてきた。しかし stage 別に分類しておのおの予後と比較すると、必ずしも満足すべき結果ではない。Table 1⁴⁾ は今までに報告された諸家の成績を集計したものである。圧倒的に stage I の症例が多く、これが精上皮腫全体の予後を良好なものにしている最大の要因と思われる。stage I の95%に対し、stage II の78%, stage III の28%という数字は cis-platin が導入される以前の進行した非精上皮腫性睾丸腫瘍の治療成績と大同小異である。

上述した症例1のごとく、進行した精上皮腫に対し高位除辜術と放射線療法という局所療法の組み合わせで治療した場合満足すべき結果はえられない。このような事実に基づけば、進行した精上皮腫に対する全身療法としての化学療法が必要なことは明白である。

2) 進行した精上皮腫に対する化学療法

Table 2 は今までに報告された精上皮腫に対する化学療法の結果を集計したものである。転移巣の容積などの背景となる因子が各報告ごとに異なるため、単純な比較はできないが大体の傾向は推測しうる。

精上皮腫においても cis-platin の導入により、完全寛解および部分寛解例が増加していることがうかがわれる。今後精上皮腫に対して化学療法を施行する際、cis-platin は治療の中心をなすものと思われる。

3) 化学療法を施行すべき対象

イ AFP や HCG が高値を示す症例

Mostofi ら⁵⁾によれば、癌死した精上皮腫のうち3分の1では転移巣の病理組織学的検査で精上皮腫以外の成分が認められている。睾丸腫瘍が必ずしも単一の組成を示さぬことは日常臨床の場でよく経験することである。しかし詳細な病理組織学的検索を施行しても、各種のマーカーと必ずしも相関しない場合がみられる。

Japodeur は⁶⁾ 精上皮腫60例中 AFP 上昇例1例、HCG 上昇例4例の摘出標本を詳細に検討した結果、前者では胎児癌を、後者では1例において絨毛癌の要素を認めたが、後者のうち3例では精上皮腫以外の要素を認めなかったと報告している。

このように精上皮腫でも放射線療法に抵抗を示す成分の混入がみられるため、原発巣が精上皮腫のみで占められていても、治療に際してはマーカーの変動を厳密に観察する必要がある。AFP や HCG が高値を示す精上皮腫症例で、高位除睾術後もこれらが正常に復さぬ場合、転移があきらかでなくてもまず化学療法を施行するのが望ましいと思われる。

ロ. bulky lymph node metastasis

Doornbos ら⁷⁾ はリンパ節転移が直径 10 cm 以下の場合 3 年生存率が 88% であるのに対し、10 cm をこえると 61% に低下すると報告している。Smith ら⁸⁾ は bulky lymph node metastasis をきたした 7 例中 2 例しか従来の放射線療法では治癒しなかったと述べている。

このようにたとえ放射線感受性が高くても精上皮腫の bulky lymph node metastasis に対する放射線療法には限界がある。これらの症例では化学療法を先行させ、残存した腫瘍に対し放射線療法および外科療法を施行すべきであろう。

ハ. stage III の症例

この場合も bulky lymph node metastasis と同様化学療法を先行させ、腫瘍が残存した場合は放射線療法と外科療法を併用するのが妥当と思われる。

4) 化学療法を放射線療法に先行させる理由

第 1 に化学療法によって生じる骨髄抑制の多くは可逆的であるが、放射線療法では骨髄の機能が正常に復するのに時間がかかり、場合によっては完全に元の状態に回復しないこともある。それ故放射線療法の後よりも先にした方が、化学療法・放射線療法とも十分におこなうことが可能である。

第 2 に顕微鏡的にしか確認できない微小な転移病巣を効果的に加療することが可能である。

第 3 に化学療法により転移巣が完全に消失しない場合、つぎにおこなう放射線の照射野を縮小させることが可能である。これにより当然照射量も減少しうるため放射線照射による副作用の減少を期待しうる。

第 4 に現在睾丸腫瘍に対する多剤併用療法に用いられているブレオマイシンによる肺線維症は、放射線療法の後よりも先に用いる方が発生頻度を低下させる⁹⁾。

結 語

進行した精上皮腫に対する放射線療法には限界があること、それゆえこのような症例では化学療法を第一選択とする集学的治療が必要なことを、症例を呈示して述べた。

1. bulky lymph node metastasis を有する症例および stage III の症例では、CDDP を含む化学療法を最初におこなうべきである。

2. 残存した腫瘍に対しては、放射線療法および外科療法を組み合わせることににより、従来不良であったこれらの症例の予後の改善が期待できる。

文 献

- 1) Li MC, Whitmore WF Jr, Golbey R and Grabstald H: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* 174: 1291~1299, 1960
- 2) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diamminedichloro-platinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293~298, 1977
- 3) 林正健二・添田朝樹・堀井泰樹・桐山啓夫・吉田修: Cis-platin, Vinblastine, Bleomycin の三者併用化学療法後に脳転移をきたした非セミノーマ性睾丸腫瘍の 1 症例に対する治療経験。泌尿紀要 26: 459~464, 1980
- 4) Caldwell WL, Kademian MT, Frias Z and Davis TE: The management of testicular seminomas, 1979. *Cancer* 45: 1768~1774, 1980
- 5) Mostofi FK and Price EB Jr: Tumors of the male genital system. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 2nd series, fasc. 8, pp. 38, 1973
- 6) Javadpour N, Micintire KR, Waldmann TA and Bergman SM: The role of alpha-feto-protein and human chorionic gonadotropin in seminoma. *J Urol* 120: 687~690, 1978
- 7) Doornbos JF, Hussey DH and Johnson DE: Radiotherapy for pure seminoma of the testis. *Radiology* 116: 401~404, 1975
- 8) Smith RB, Dekernion JB and Skinner DG: Management of advanced testicular seminoma.

- ma. J Urol 121: 429~431, 1979
- 9) Einhorn L, Krause M, Hornback N and Furnas B: Enhanced pulmonary toxicity with bleomycin and radiotherapy in oat cell lung cancer. Cancer 37: 2414~2416, 1976
- 10) 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
- 11) Crawford ED, Smith RB and Dekernion JB: Treatment of advanced seminoma with pre-radiation chemotherapy. J Urol 129: 752~756, 1983
- 12) Ball D, Barrett A and Peckham MJ: The management of metastatic seminoma testis. Cancer 50: 2289~2294, 1982
- 13) Mendenhall WL, Williams SD, Einhorn LH and Donohue JP: Disseminated seminoma: Re-evaluation of treatment protocols. J Urol 126: 493~496, 1981
- 14) Einhorn LH and Williams SD: Chemotherapy of disseminated seminoma. Cancer Clin Trials 3: 307~313, 1981
- 15) Vugrin D, Whitmore WF and Batata M: Chemotherapy of disseminated seminoma with combination of cis-diamminedichloroplatinum (II) and cyclophosphamide. Cancer Clin Trials 4: 423~427, 1981
- 16) Dekernion JB and Lupu AN: The response of metastatic retroperitoneal seminoma to chemotherapy. J Urol 117: 736~738, 1977
- 17) Mackenzie AR: The chemotherapy of metastatic seminoma. J Urol 96: 790~793, 1966
- (1983年10月11日受付)