

Carboplatin 単剤治療が奏効した進行性セミノーマの1例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

福澤 重樹, 俞 明德, 橋村 孝幸

大石 賢二, 吉田 修

京都専売病院泌尿器科

郭 俊 逸

A CASE OF ADVANCED SEMINOMA TREATED EFFECTIVELY WITH SINGLE AGENT CARBOPLATIN THERAPY

Shigeki Fukuzawa, Akinori Yu, Takayuki Hashimura,

Kenji Oishi and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Shunne-Yih Kuo

From the Department of Urology, Kyoto Senbai Hospital

Cisplatin has played a major role in the treatment of germ cell tumors. However, it causes renal damage, severe nausea and vomiting. It is also neurotoxic and ototoxic.

Carboplatin is an analog of cisplatin which, does not cause renal damage at therapeutic doses. It is not neurotoxic or ototoxic and it produces less gastrointestinal toxicity than cisplatin.

We used carboplatin alone as an initial chemotherapy in a 36-year-old man with stage IIB seminoma.

Following left radical orchiectomy the patient received 4 courses of carboplatin chemotherapy. After the first course of chemotherapy, tumor markers (LDH, β -HCG) returned to the normal range. After 4 courses, the size of the retroperitoneal metastases was significantly reduced.

The toxicity of 4 courses of carboplatin chemotherapy was generally milder than that of cisplatin-based combination chemotherapies such as PVB or VAB-6. There were no episodes of septicemia, thrombocytopenic bleeding or renal deterioration. The patient did not suffer from alopecia, neuropathy, symptomatic hearing loss, severe nausea or vomiting.

Nine months after the completion of carboplatin chemotherapy, the patient remains well and free from disease progression.

This case strongly suggests that single agent carboplatin therapy could be an effective and less-toxic treatment for advanced seminoma.

(Acta Urol. Jpn. 38: 227-231, 1992)

Key words: Carboplatin, Testicular cancer, Seminoma

緒 言

advanced seminoma に対する治療は, cisplatin を中心とした PVB 療法, VAB-6 療法等の多剤併用療法が一般的であるが, 近年 cisplatin 誘導体である carboplatin による治療も評価されつつある。

今回われわれは, stage IIB seminoma に対し carboplatin を単剤で使用し, 良好な結果をえた1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 36歳, 男性 (コロンビア国籍の白人)

主訴: 左陰嚢内容の無痛性腫脹

家族歴: 母, 肝癌

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1990年1月, 左陰嚢内容の無痛性腫脹を自覚するも放置していた。5月15日, 近医泌尿器科を受診し左精巣癌の疑いにて左高位精巣摘除術を施行され

た。術後の CT にて後腹膜リンパ節転移を認めたため、当科紹介され5月24日入院した。

入院時現症：身長 175.5 cm, 体重 76.0 kg, 栄養良好。貧血、黄疸なく、表在リンパ節も触知しなかった。左鼠径部に約 10 cm の高位精巣摘除の手術痕を認めた。

入院時検査所見：末梢血液所見；RBC $475 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.2 g/dl, Ht 39.4%, WBC $6,900/\text{mm}^3$, PLT $44.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学；LDH 706 IU/L と高値を示す以外は肝機能、腎機能を含めて異常を認めなかった。腫瘍マーカー； β -HCG は 15.1 ng/ml と高値を示したが AFP は正常値であった。

X線学的検査：DIP において、右腎に異常は認められなかったが左腎は造影されなかった。腹部 CT にて左腎は萎縮し、拡張した腎盂像を認めた。また腎動脈分枝部の高さより左内、外腸骨動脈分枝部まで最大径 8 cm のリンパ節転移を認めた (Fig. 1)。胸部 X-P、胸部 CT では転移巣は認めなかった。

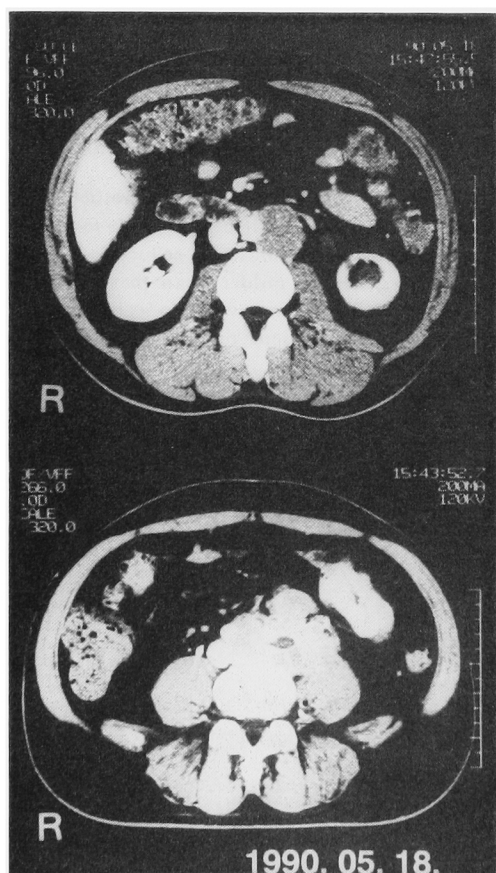


Fig. 1. A CT scan shows the left hydronephrosis and retroperitoneal metastases.

摘出標本：5月15日に施行した左高位精巣摘除術の摘出標本の重量は 200 g で $5 \times 6 \times 10$ cm の腫瘍を認めた。腫瘍断面は一様に灰白色で柔らかく、出血、壊死巣は認められなかった。

病理組織所見：細胞は比較的均一で、淡明な細胞質と大型でクロマチンに富む核より成り、また核分裂像は少なく typical seminoma と診断した。

以上の所見より stage II B seminoma と診断し、癌の告知をした上で患者に抗腫瘍剤による治療の必要性を説明したが副作用に対する恐怖心のため同意をえることが困難であった。

病理診断が pure seminoma であったこと、また advanced seminoma に対する初回化学療法として carboplatin 単剤治療の有効性が報告されている¹⁾こと、また副作用が軽度であることを考慮して carboplatin 単剤による治療を患者に説明し、同意がえられたので1990年6月28日より化学療法を開始した。

carboplatin 400 mg/m^2 を4週間間隔で4コース施行した。carboplatin は 250 ml の生理食塩液に溶解し1時間かけて点滴静注した。Horwich¹⁾らは carboplatin の腎毒性は軽度で補液の必要はない、と報告しているが本症例では治療前より左腎機能の低下があり、腎機能障害を予防するため1日 1,500 ml の補液を行った。1コース終了後 LDH, β -HCG は正常値となり、また2コース終了後の腹部 CT にて後腹膜転移リンパ節の最大径は 3 cm と著明に縮小していた。4コースの治療期間中、白血球の最低値は $2,900/\text{mm}^3$ 、血小板の最低値は $9 \text{ 万}6,000/\text{mm}^3$ であったが特に処置は必要としなかった。軽度の悪心、1回のみの嘔吐をみたがセロトニン・レセプター阻害剤²⁾にて、その後嘔吐はみられなかった。また、明らかな腎毒性・神経毒性・聴力障害も認められなかった。

4コース終了後の CT にて左腎動脈分枝部および左総腸骨動脈部にそれぞれ直径 2 cm の残存腫瘍を認め、患者に残存腫瘍摘除術を勧めたが同意がえられず、10月26日退院し外来にて経過観察となった。

退院5カ月後の CT にて腎動脈分枝部に直径 1 cm, 左総腸骨動脈部に直径 2 cm の残存腫瘍を認めたが新病変の出現は認めていない (Fig. 2)。

考 察

精巣癌の治療成績は、PVB 療法や VAB-6 療法などの cisplatin を中心とした多剤併用療法の出現以来、飛躍的に改善され進行性であっても治癒可能な悪性腫瘍の1つとなりつつある。しかし、cisplatin には、重篤な腎障害、胃腸障害、聴力障害等の副作用が

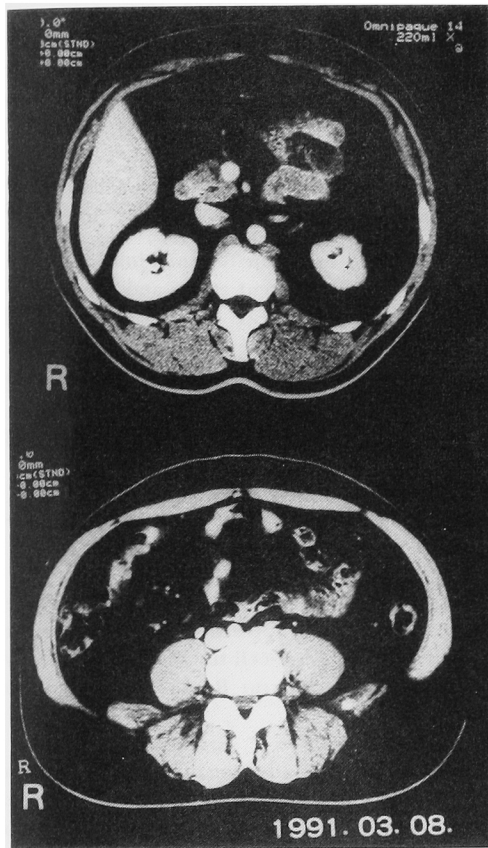


Fig. 2. A CT scan 5 months after the completion of chemotherapy shows a significant reduction in retroperitoneal metastases.

あり患者の負担も大きく、臨床で使いやすい薬剤とはいえない。cisplatin よりも副作用が少なく、しかも臨床効果が良好である薬剤が模索されている。

carboplatin は第2世代のプラチナ化合物として開発され³⁾、卵巣癌、肺小細胞癌、精巣癌などの治療に用いられ、cisplatin と同等の抗腫瘍効果を持ち、しかも副作用がより軽度であると報告されている⁴⁾。

われわれの教室でも carboplatin の抗腫瘍効果および副作用を、ヌードマウス移植ヒト精巣癌株を用いて in vitro, in vivo で検討し報告した⁵⁾ carboplatin は cisplatin の約8～10倍濃度で cisplatin と同程度の抗腫瘍効果を示し、副作用は有意に少なかった。

今回、この症例に対する carboplatin の投与量を決めるにあたりわれわれは、Wiltshaw ら⁶⁾ の卵巣癌に対する臨床試験において、cisplatin 100 mg/m² 投与群と carboplatin 400 mg/m² 投与群の抗腫瘍効果の比較では有効率に差がなかったとの報告を参考に

Table 1. The reported clinical effect of single agent carboplatin therapy for germ cell tumors (carboplatin 250～500 mg/m² i.v. q 4wks 2～6 courses)

Author	Histology	Prior Chemo.	No. of Patients	CR	PR	CR+PR (%)
Horwich	Seminoma	No	34	14	18	32 (97)
Peckham	Seminoma	Yes	3	0	1	1 (33)
Peckham	Non-Seminoma	No	4	0	3	3 (75)
Trump	not stated	Yes	21	0	1	1 (5)
Motzer	not stated	Yes	20	0	2	2 (10)

Table 2. The reported clinical effect of cisplatin-based combination chemotherapy vs. single agent carboplatin therapy for advanced seminoma.

Author	Drugs	No. of Patients	CR (%)	Disease-free (%)	Observation Time (months)
Oliver	cisplatin	16	8 (50)	11 (69)	18～72
Peckham	FV3 or EEP	39	13 (33)	36 (92)	12～73
Motzer	VAB-5 and, or EP	41	18 (44)	38 (93)	5～67
Horwich	carboplatin	34	14 (41)	28 (82)	12～46
Schmoll	carboplatin	42	21 (50)	37 (88)	5～55

し、また現在までの精巣癌に対する carboplatin 単剤治療の報告例に基づいて、carboplatin 400 mg/m² を1コースとして治療を行った。

精巣癌に対する carboplatin 単剤治療は、advanced seminoma の初回化学療法としては有効であるが、non-seminoma 症例、cisplatin を中心とした化学療法で CR がえられなかった症例、CR をえた後に再発した症例に対しては治療効果は低いようである^{1,7-9)} (Table 1)。

advanced seminoma に対する carboplatin 単剤の治療成績と、cisplatin を中心とした化学療法の治療成績を Table 2 に示す^{1,10-13)}。carboplatin 単剤治療では、disease-free の割合が少し低いようであるが、Horwich ら¹⁾は carboplatin 単剤治療を行い再発した6例中5例は、bleomycin, vincristine, cisplatin の salvage chemotherapy により disease-free となり、最終的には cisplatin を中心とした多剤併用療法の治療成績とほぼ同等であったと報告している。

carboplatin の副作用について Horwich ら¹⁾は、

骨髄抑制はみられたが血小板減少性出血、敗血症をきたした症例はなく、悪心嘔吐は中等度であり腎障害、神経障害、聴力障害を認めた症例はなかったと報告している。また腎機能障害を予防するための補液および利尿剤投与も不要であり、外来治療が可能であったとも報告している。われわれの症例でも副作用は軽度であり、化学療法の3, 4コース目ではcarboplatin投与後4日目には外泊、就労が可能であり通院治療も可能であると思われた。

最近、non-seminoma 症例に対して、carboplatin, etoposide, bleomycin の3剤による化学療法(CEB療法)を行い、副作用は軽度で良好な治療成績がえられたとの報告がある^{14,15)}。また Broun ら¹⁶⁾は cisplatin が無効、あるいは salvage chemotherapy を受けた後に再発した精巣癌に対して自家骨髄移植を併用し、高用量の etoposide (1,200 mg/m²) と carboplatin (900 mg/m²~2,000 mg/m²) を投与した結果、40例中12例(30%)に CR, 14例(35%)に PR がえられたと報告している。今後、carboplatin を中心とした多剤併用療法が non-seminoma 症例、再発症例に対しても有効な治療法となりうるか、治療効果および副作用を含めた更なる検討が必要であると思われる。

この症例においては、今後さらに長期の注意深い観察が必要と思われるが、carboplatin 単剤治療は advanced seminoma に対する初回化学療法として、副作用が軽度で入院中、退院後の患者の生活の質(quality of life)が改善し、しかも cisplatin を中心とした多剤併用療法とほぼ同等の効果が期待できる有効な治療法であると思われた。

結 語

1. carboplatin 単剤治療が奏効した stage II B seminoma の1例を経験した。

2. advanced seminoma の初回化学療法として carboplatin 単剤治療は、cisplatin を中心とした多剤併用療法とほぼ同等の効果があり、副作用が軽度で侵襲の少ない有効な治療法であると思われた。

本論文の要旨は第135回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

1) Horwich BA, Dearnaley DP, Duchesne GM, et al.: Simple nontoxic treatment of advanced metastatic seminoma with carboplatin.

- J Clin Oncol 7: 1150-1156, 1989
- 2) Marty M, Droz JP, Pouillart P, et al.: GR 38032F, a 5HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. Cancer Chemother Pharmacol 23: 389-391, 1989
- 3) Lee FH, Canetta R, Issell BF, et al.: New platinum complexes in clinical trials. Cancer Treat Rev 10: 39-51, 1983
- 4) Canetta R, Bragman K, Smaldone L, et al.: Carboplatin: Current status and future prospects. Cancer Treat Rev 15: 17-32, 1988 (supple A)
- 5) 橋村孝幸, 岡田謙一郎, 吉田 修: 辜丸腫瘍に対する JM-8 (Cisplatin アナログ) の in vitro, in vivo における抗腫瘍効果の検討. Jpn J Cancer Chemother 12: 1137-1142, 1985
- 6) Wiltshaw E, Evans BD, Jones AC, et al.: JM-8, successor to cisplatin in advanced ovarian carcinoma? Lancet 12: 587, 1983
- 7) Peckham MJ, Horwich A, Brada M, et al.: Cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II (carboplatin) in the treatment of testicular germ-cell tumors: a preliminary report. Cancer Treat Rev 12: 101-110, 1985 (supple A)
- 8) Trump DL, Elson P, Brodovsky H, et al.: Carboplatin in advanced, refractory germ cell neoplasms: A phase II eastern cooperative oncology group study. Cancer Treat Rep 71: 989-990, 1987
- 9) Motzer RJ, Bosl GJ, Tauer K, et al.: Phase II trial of carboplatin in patients with advanced germ cell tumors refractory to cisplatin. Cancer Treat Rep 71: 197-198, 1987
- 10) Oliver RTD, Hope-Stone HF and Blandy JP: Possible new approaches to the management of seminoma of the testis. Br J Urol 56: 729-733, 1984
- 11) Peckham MJ, Horwich A and Hendry WF: Advanced seminoma: Treatment with cisplatin-based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). Br J Cancer 52: 7-13, 1985
- 12) Motzer BR, Bosl G, Heelan R, et al.: Residual mass: An indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J Clin Oncol 5: 1064-1070, 1987
- 13) Schmoll HJ, Bokemeyer C, Harstrick A, et al.: Single agent carboplatinum (CBDCA) for advanced seminoma: A phase II study. Proc ASCO 10: 181, 1991
- 14) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al.: Carboplatin, etoposide, and bleomycin for patients with poor-risk germ cell tumors. Cancer 65: 2465-2470, 1990

- 15) Horwich BA, Dearnaley DP, Nicholls J, et al.: Effectiveness of carboplatin, etoposide, and bleomycin combination chemotherapy in good-prognosis metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 9: 62-69, 1991
- 16) Broun ER, Tricot GJK, Fox E, et al.: Long term follow-up of salvage chemotherapy in relapsed and refractory germ cell tumors using high dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow rescue (AB-MR). *Proc ASCO* 10: 167, 1991
(Received on September 19, 1991)
(Accepted on November 5, 1991)
(迅速掲載)