

Reduced BEP 療法による導入化学療法が 有用であった性腺外胚細胞腫瘍の 1 例

大和 俊介¹, 佐々木 豪¹, 石原 幹也², 渡邊 晋¹
加藤 桃子¹, 杉野 友亮¹, 加藤 学¹, 舩井 覚¹
西川 晃平¹, 吉尾 裕子¹, 神田 英輝¹, 杉村 芳樹³
井上 貴博¹

¹三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科学

²三重大学医学部附属病院がんセンター/腫瘍内科, ³医療法人博仁会村瀬病院泌尿器科

A CASE OF EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR TREATED BY INDUCTION THERAPY WITH A REDUCED BEP REGIMEN

Shunsuke OWA¹, Takeshi SASAKI¹, Mikiya ISHIHARA², Susumu WATANABE¹,
Momoko KATO¹, Yusuke SUGINO¹, Manabu KATO¹, Satoru MASUI¹,
Kouhei NISHIKAWA¹, Yuko YOSHIO¹, Hideki KANDA¹, Yoshiki SUGIMURA³
and Takahiro INOUE¹

¹The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology,
Mie University Graduate School of Medicine

²The Department of Medical Oncology, Mie University Graduate School of Medicine

³The Urology and Prostate Center, Murase Hospital

A 21-year-old man with chief complaints of left hypochondriac and chest pain was shown to have multiple masses in the lung, a pleural effusion in the right cavum thoracis, a mediastinal mass, and lymphadenopathy detected by computed tomographic scan. He was diagnosed with an extragonadal germ cell tumor based on pathologic findings from lung biopsies and elevation of the serum total human chorionic gonadotropin. He underwent a reduced chemotherapy regimen consisting of bleomycin, cisplatin, and etoposide (reduced BEP) to lower the risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS), a manifestation of choriocarcinoma syndrome, which occurs at induction chemotherapy with the full-dose BEP regimen. Choriocarcinoma syndrome did not develop during chemotherapy, and he has been disease-free since salvage chemotherapy and subsequent retroperitoneal lymph node dissection.

(Hinyokika Kiyo 66 : 449-452, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_12_449)

Key words : Reduced BEP, Choriocarcinoma syndrome, Extra gonadal germ cell tumor

緒 言

多発転移を有する性腺外胚細胞腫瘍において、2015年版精巣腫瘍ガイドライン¹⁾では BEP 療法による治療導入が推奨されている。しかし、多発肺転移や著明な血清総 hCG 高値を認める場合は初回化学療法導入時に絨毛癌症候群を来す可能性を考慮する必要がある。今回、reduced BEP 療法による初回化学療法導入を行い、絨毛癌症候群を発症することなく治療を完遂できた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 21歳, 男性
主 訴 : 右季肋部痛, 胸痛
既往歴, 家族歴 : 特記事項なし
出生歴 : 特記事項なし

現病歴 : X年7月に右季肋部痛, 胸痛を主訴に近医整形外科を受診した。胸部レントゲン写真で異常陰影を指摘され呼吸器内科を紹介受診予定だったが, 胸痛増悪のため前医へ救急搬送された。CT で多発肺結節, 右胸水貯留, 縦郭腫瘍, 左腎門部リンパ節腫大を認め, 血液検査で血清総 hCG 4,044 mIU/ml と高値を認めた。右胸水穿刺で血性胸水を認め, 肺腫瘍生検組織診で絨毛癌の成分を含む胚細胞腫瘍と診断され, 加療目的に当科紹介となった。

現 症 : 体動時の呼吸困難あり。血圧 118/76 mmHg, 心拍数 82回/分, 体温 36.8°C, SpO₂ 89% (room air)。

身体所見 : 両側精巣の腫大なし。触知できる腫大リンパ節なし。

血液生化学的検査所見 : WBC 6,480/ μ l, RBC 3.40×10^6 / μ l, Hb 10.2 g/dl, Plt 19.3×10^4 / μ l, LDH

245 U/l, CRP 5.25 mg/dl, 血清総 hCG 11,997 mIU/ml, AFP 1.0 ng/ml

画像所見：胸部レントゲン写真では、両肺に多発腫瘤影，右肺野に胸水貯留を認めた。

造影 CT では、両肺，右胸膜，縦郭内に腫瘤を認め，25 mm の左腎門部傍大動脈リンパ節腫大を認めた。また，右胸水貯留を認めた。両精巣に腫瘍を疑う所見は認めなかった。

肺針生検組織診：胚細胞腫瘍。絨毛癌の成分を含むが，他の胚細胞腫瘍成分の確定は困難。D2-40（+；一部のみ），CD30（-），AFP（-），hCG（+；focal）

右胸水穿刺：外見は血性。胸水中 Hb 9.8 g/dl，細胞診 陰性。

診断：性腺外胚細胞腫瘍，cTxN2M1bS2，stage IIIc，poor prognosis（IGCC 分類）

入院後経過：導入化学療法による絨毛癌症候群の発生が懸念されたため，Massard らの報告²⁾を参考にし，導入化学療法として reduced BEP 療法（ブレオマイシン 30 mg/body day 15，エトポシド 100 mg/m² day 1～3，14，15，シスプラチン 20 mg/m² day 1～3，14，15）（Table 1）を選択したが，間質性肺炎のリスクを考慮しブレオマイシンは投与しなかった。

初回化学療法導入を開始し，速やかに血清総 hCG

Table 1. Dosing schedules of standard and reduced BEP regimens for testicular tumor

BEP	1	2	3	4	5	8	14	15	21
Etoposide 100 mg/m ²	○	○	○	○	○				
Cisplatin 20 mg/m ²	○	○	○	○	○				
Bleomycin 30 mg/body	○					○		○	
Reduced BEP	1	2	3	4	5	8	14	15	21
Etoposide 100 mg/m ²	○	○	○				○	○	
Cisplatin 20 mg/m ²	○	○	○				○	○	
Bleomycin 30 mg/body							○		

は低下した。Day 14，15 のシスプラチンとエトポシド投与は，発熱性好中球減少症のため行わなかった。2 コース目以降は full-dose VIP 療法（イホスファミド：1,200 mg/m² day 1～5，エトポシド：75 mg/m² day 1～5，シスプラチン：20 mg/m² day 1～5 3 週間ごと投与）を 4 コース施行した。VIP 療法終了後の CT 評価では，partial response（PR）であった。また，PET-CT では肺病変や縦郭病変に集積を認め，血清総

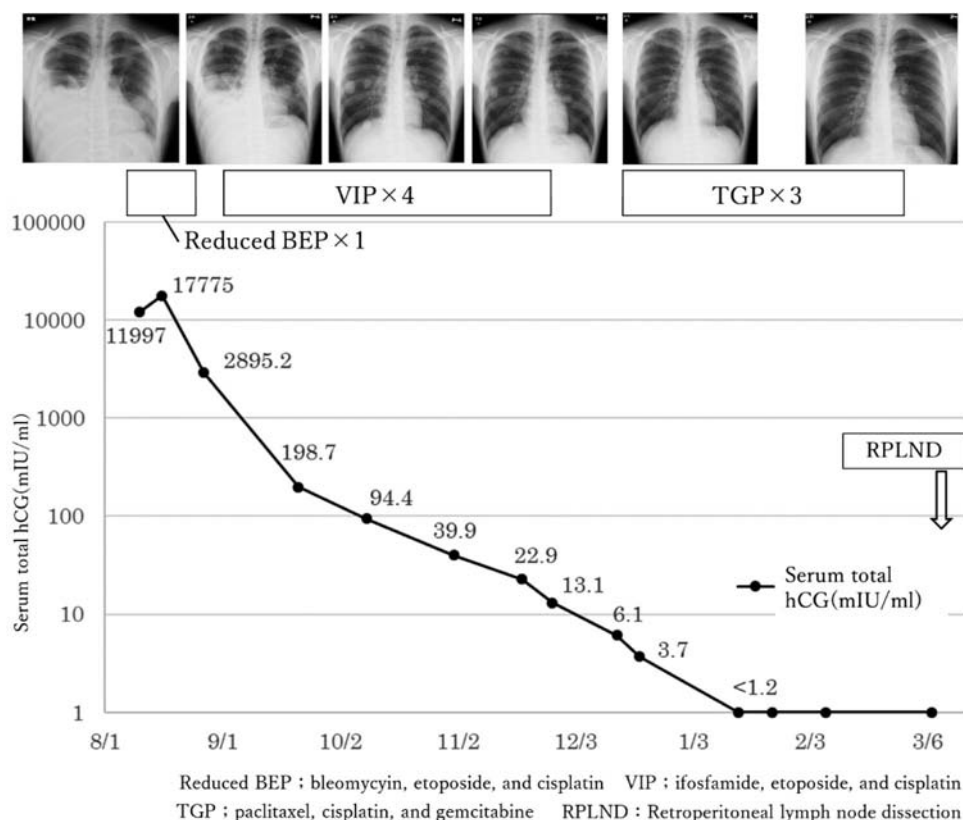


Fig. 1. Clinical course of serum total hCG level and multiple lung tumors. After initiating reduced BEP regimen, the serum total hCG level decreased. Although 4 courses of VIP were administered, the serum total hCG level remained positive and the lung lesions persisted. After 3 courses of TGP, the serum total hCG level was negative and a RPLND was performed.

hCG 13.1 mIU/ml と陰性化しておらず腫瘍の残存が疑われた。そこで、救済化学療法として TGP 療法 (パクリタキセル 80 mg/m² day 1, 8, シスプラチン 50 mg/m² day 1, 8, ゲムシタビン 800 mg/m² day 1, 8 3 週間ごと投与) を 3 コース施行した。血清総 hCG は陰性化したが, CT 評価上は 21 mm の腎門部リンパ節腫大の残存を認めた。その後, 残存病変に対して後腹膜リンパ節郭清術を施行し, 病理結果は成熟奇形腫で viable cell は認めなかった。現在, 腫瘍マーカーの再上昇は認めず, CT 評価上も再発転移はなく術後 9 カ月経過している (Fig. 1)。

考 察

絨毛癌は非セミノーマ性胚細胞腫瘍に分類され, 比較的稀とされる。純粋な絨毛癌は非セミノーマ性胚細胞腫瘍の 1 % 以下で, 精巣腫瘍全体で 7 ~ 8 % に絨毛癌の成分が一部含まれるとされている³⁾。腫瘍には, 発生学上黄体の維持や胎盤発達のために分泌される hCG を分泌する細胞が含まれており, これにより絨毛癌は急速に発達, 浸潤, 血管新生を起こし, 続いて腫瘍の壊死を来す。このため, 絨毛癌では出血症状を起こしやすいとされる⁴⁾。

進行性胚細胞腫瘍の治療において, 投与量や投与間隔の維持が治療の成否を分けることは知られている。しかし, 血清総 hCG が著明な高値を示し, 多発肺転移を有する胚細胞腫瘍の症例では, 初回化学療法導入期に絨毛癌症候群を来す場合があり, 国内外ともに死亡例が報告されている⁵⁾。絨毛癌症候群は, 化学療法導入時期に腫瘍崩壊とそれに伴う肺出血が生じ, 化学療法による好中球減少症に伴う感染が加わることでサイトカイン放出が亢進し, acute respiratory distress syndrome (ARDS) が生じる病態である。広範な肺転移のある症例や, 純粋な絨毛癌では出血リスクが高いとされ, このような場合には投与日数を減らした導入化学療法が検討される⁶⁾。また, Kirch ら⁷⁾は, 血清総 hCG 著明高値や多発肺転移を有する非セミノーマ 16 例のうち, 通常投与用量の化学療法開始後 3 日間以内に 9 例が ARDS を発症し死亡したと報告

している。このことから, 血清総 hCG が著明な高値を呈する場合や, 多発肺転移を有する非セミノーマの場合は, 絨毛癌発症リスクが高いと考えて導入化学療法を検討すべきである。

Massard ら²⁾は, 多発転移を有する胚細胞腫瘍に対して標準的な BEP 療法の投与日数を減少させた reduced BEP 療法による導入化学療法を施行することにより, 絨毛癌症候群による死亡割合を低下させたと初めて報告した。その後, 国内, 海外で投与日数を減量した導入化学療法による治療実績が報告されており, reduced BEP 療法や modified BEP 療法と呼ばれている^{2,8-11)} (Table 2)。初回コースを減量して投与し, 化学療法導入に伴う腫瘍崩壊の程度を抑えることで絨毛癌症候群の発生を抑制する目的で行われ, いずれも減量投与を行うのは初回コースのみで 2 コース目以後は通常投与量の化学療法が施行されている。現時点ではそれぞれのレジメン間での絨毛癌症候群の発症頻度や予後比較は行われていない。今後, reduced BEP 療法と bBOP などの他のレジメン間での比較を行うための症例蓄積が期待される。

投与日数を減量することにより治療強度が減弱する可能性が考えられるが, Tryakin らは IGCC 分類 poor risk で血清総 hCG が著明な高値もしくは performance status 3 以上の症例に対して減量導入化学療法 (エトポシド 100 mg/m² + シスプラチン 20 mg/m² day 1, 3 症状の悪化がなければ day 5 に追加投与) と full dose の導入化学療法の比較を行い, 減量群において血球減少の有害事象は有意に減少し, 5 年生存率に差がなかったと報告している¹²⁾。このことにより, 血清総 hCG が著明な高値や多発肺転移を有する絨毛癌成分を含む精巣腫瘍での化学療法導入期の投与日数の調整は許容されることが考えられる。

本症例は, 血清胸水を伴う広範な肺転移と著明な hCG 高値を認めた胚細胞腫瘍であり, 導入化学療法による絨毛癌症候群発生リスクが高いと考えられた。reduced BEP 療法による導入化学療法を行い, 絨毛癌症候群を発症させることなく救済化学療法, 手術治療へ移行することができた。

Table 2. Summary of previously reported chemotherapy regimens for testicular tumors

Reference	Number of patients	hCG level (mIU/ml)	Existence of pulmonary metastasis	Treatment regimen	Cases of ARDS	Cases of death due to ARDS
Massard, et al. ²⁾	25	11-8,920,000	Yes	15 patients with full dose BEP 10 patients with reduced dose EP	86% (13/15) 30% (3/10)	66% (10/15) 20% (2/10)
Gillessen, et al. ⁸⁾	20	1-1,250,000	Unknown	Reduced bBOP	None	None
大島ら ⁹⁾	1	324,100	Yes	Modified BEP	None	None
軸屋ら ¹⁰⁾	1	270,000	Yes	Modified BEP	None	None
岡野ら ¹¹⁾	1	10,357	Yes	Reduced BEP	None	None

BEP: bleomycin, etoposide, cisplatin; EP: etoposide, cisplatin; bBOP: cisplatin, vincristine, bleomycin.

多発肺転移を有する症例や、著明な血清総 hCG 高値を認める胚細胞腫瘍では、その頻度は不明であるが、絨毛癌症候群の発生が報告されている。この場合は、reduced BEP 療法による導入化学療法を検討すべきであると考えられた。しかし、reduced BEP 療法の具体的な適応基準は現時点では定まっていない。さらに、標準的な導入化学療法との長期予後と比較した報告も少ないため、今後の症例蓄積と経過観察が必要である。

結 語

多発肺転移を有する胚細胞腫瘍に対して、reduced BEP 療法を導入化学療法として選択した。絨毛癌症候群を発症することなく、救済化学療法、手術療法へ移行することができた。多発肺転移を有する胚細胞腫瘍や、血清総 hCG が著明高値の場合は、導入化学療法として reduced BEP 療法を選択肢として検討すべきであると考えられた。

本論文の要旨は、第281回日本泌尿器科学会東海地方会で発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会：精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版。金原出版，2015
- 2) Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al.: Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* **21**: 1585-1588, 2010
- 3) Humphrey PA: Choriocarcinoma of the testis. *J Urol* **192**: 934-935, 2014
- 4) Zon RT, Nichols C and Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* **16**: 1294-1297, 1998
- 5) Kobatake K, Kato M and Mita K: Advanced testicular cancer associated with life-threatening tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Can Urol Assoc J* **9**: 1-2, 2015
- 6) Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al.: ESMO Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **29**: 1658-1686, 2018
- 7) Kirch C, Blot F, Fizazi K, et al.: Acute respiratory distress syndrome after chemotherapy for lung metastasis from non-seminomatous germ-cell tumors. *Support Care Cancer* **11**: 575-580, 2003
- 8) Gillissen S, Powles T, Lim L, et al.: Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol* **21**: 1589-1593, 2010
- 9) 大島純平, 植村元秀, 加藤大悟, ほか: Choriocarcinoma syndrome を来した性腺外胚細胞腫瘍に対して Modified BEP レジメンによる導入化学療法が奏功した 1 例. *泌尿紀要* **60**: 183-187, 2014
- 10) 軸屋良介, 橋爪章仁, 蓼沼知之, ほか: 化学療法後 HCG 低値陽性遷延するも病理学的完全寛解が確認された進行精巣腫瘍の 1 例. *泌尿紀要* **63**: 119-124, 2017
- 11) 岡野元彦, 小田裕靖, 石原幹也, ほか: 減量した Bleomycin, Cisplatin, Etoposide 併用化学療法 (reduced BEP 療法) が有効であった絨毛癌症候群のリスクを有する原発不明低分化癌の 1 例. *癌と化療* **45**: 643-645, 2018
- 12) Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, et al.: Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* **144**: 1817-1823, 2018

(Received on April 2, 2020)
(Accepted on August 21, 2020)