

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 導入化学療法が奏効した 1 例

大島 純平, 植村 元秀, 加藤 大悟, 永原 啓
木内 寛, 辻村 晃, 野々村祝夫
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

MODIFIED BEP REGIMEN LEADS TO ABATEMENT OF CHORIOCARCINOMA SYNDROME IN A PATIENT WITH EXTRA GONADAL GERM CELL TUMOR: A CASE REPORT

Jumpei OSHIMA, Motohide UEMURA, Taigo KATO, Akira NAGAHARA,
Hiroshi KIUCHI, Akira TSUJIMURA and Norio NONOMURA
The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

We present a case study of a 46-year-old man with extra gonadal germ cell tumor with multiple lung metastases and very high levels (324,100 mIU/ml) of the tumor marker human chorionic gonadotropin (hCG). He underwent chemotherapy with VP-16, ifosfamide and cisplatin regimen, but on day 2, he noticed strong dyspnea. A chest X-ray showed bilateral infiltration of the lungs, and he was diagnosed with acute respiratory distress syndrome (ARDS) from choriocarcinoma syndrome. After ARDS improved, he underwent modified bleomycin, VP-16 and cisplatin for induction therapy again. After salvage chemotherapies, levels of the tumor marker hCG decreased to normal levels, and retroperitoneal lymph node dissection and left lung wedge resection were performed to confirm pathological complete remission. No obvious recurrence, as shown by tumor markers and imaging studies, has been observed for 17 months after the treatments.

(Hinyokika Kyo 60 : 183-187, 2014)

Key words : Choriocarcinoma syndrome, Modified BEP

諸 言

Choriocarcinoma syndrome は腫瘍崩壊症候群の亜型で、転移巣を伴う胚細胞腫瘍の初回化学療法導入時に見られることのある病態である。今回、modified BEP レジメンを用いて導入化学療法を行った性腺外原発の胚細胞腫瘍を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 46歳, 男性

主 訴 : 血痰, 呼吸困難

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2011年3月中旬に血痰が出現した。同年4月上旬から呼吸困難を自覚したため前医を受診。胸部レントゲンにて、転移性肺腫瘍が疑われた。hCG 高値であり、全身精査により性腺外原発の胚細胞腫瘍と診断され、当科紹介となった。

現 症 : 体温 37.2°C, 血圧 122/70 mmHg, SpO₂ 91%。

精査に明らかな異常所見なし。表在リンパ節を触知

せず。

血液・生化学検査 : WBC 10,190/ μ l, RBC 349 $\times$ 10⁴/ μ l, Hb 11.7 g/dl, Ht 35.4%, PLT 24.3 $\times$ 10⁴/ μ l, Na 140 mEq/l, K 4.1 mEq/l, AST 35 U/l, ALT 36 U/l, γ -GTP 92 U/l, LDH 1,102 U/l, CRP 3.6 mg/dl. 軽度の貧血, 炎症反応など軽度の異常を認めた。



Fig. 1. Chest X-ray on admission. Demonstrated multiple metastatic masses on both lungs.

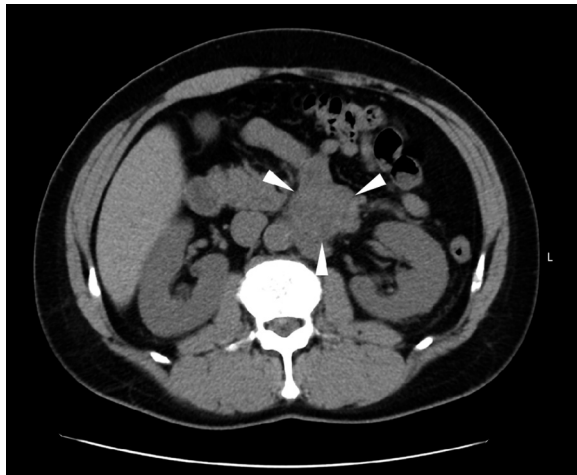


Fig. 2. Abdominal CT demonstrated lymph node swelling in 4.5 cm diameter at para-aortic region.

腫瘍マーカー：hCG 324,100 mIU/ml, β hCG 8,050 ng/ml, AFP 2 ng/ml.

hCG の異常高値を認めた。

胸部レントゲン：両肺野に多数の結節影を認め、多発転移性肺腫瘍と考えられた (Fig. 1)。

腹部 CT：大動脈周囲に径 4.5 cm 大の腫瘍を認め、傍大動脈リンパ節腫大と考えられた (Fig. 2)。

経過：精巣には明らかな異常所見を認めず、hCG の著明な上昇、傍大動脈リンパ節腫大、多発性肺腫瘍を認めることから多発肺転移を伴う後腹膜原発の胚細胞腫瘍と診断した。IGCCC 分類では poor prognosis 群に分類された。多発肺転移があること、喫煙歴があることから、ブレオマイシンによる間質性肺炎発症のリスクを考慮し、導入化学療法としてガイドラインにおいて推奨されている BEP (B: BLM, E: VP-16, P: CDDP) 療法 4 コースの代替療法として VIP (V: VP-16, I: ifosfamide, P: CDDP) 療法 4 コースを選択し化学療法を開始した (Table 1)。しかし、VIP 療法開始 2 日目に SpO₂ 80% 台の低下を伴う呼吸困難が出現した。胸部レントゲンで両肺に浸潤影を認

Table 1. Risk factors of the Bleomycin-induced pneumonia and alternative induction chemotherapy for advanced germ cell tumor

進行性胚細胞腫瘍に対する導入化学療法

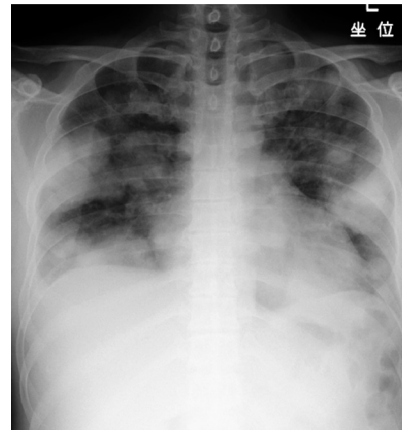
ブレオマイシン肺炎のリスク因子が高い例では、IGCCC 分類に応じて代替治療による導入化学療法を行う。

リスク因子

年齢、腎機能低下、総投与量、ヘビースモーカー

Bulky な肺転移、併発呼吸器疾患 (IVC 浸潤、圧迫例で塞栓の有無)

IGCCC	Good	Intermediate, poor
代替療法	EP 4 コース	VIP 4 コース



a



b

Fig. 3. a: Chest X-ray on a day after ARDS. b: Chest X-ray on 11 days after ARDS.

め、血液ガス分析で PaO₂ 69 mmHg と低下を認めたため、acute respiratory distress syndrome (ARDS) と診断した。酸素投与、ステロイドパルス療法などの支持療法を行ったところ、翌日には体動時呼吸困難のみとなった。胸部レントゲン写真上の浸潤影も改善を認め、発症12日目には酸素投与不要となるまで改善した (Fig. 3)。全身状態の改善後、modified BEP レジメンを用いて再度導入化学療法を行い、第2コース目からは通常の BEP 療法を3コース実施し PR となった。引き続き救済化学療法として TIN (T: paclitaxel, I: ifosfamide, N: nedaplatin) 療法4コース、CPTN (CPT: irinotecan, N: nedaplatin) 療法2コースを施行し腫瘍マーカーである hCG を陰性化することができた。その後、残存腫瘍に対して後腹膜リンパ節郭清、左肺楔状切除を行い、いずれも病理学的に viable cell を認めないことを確認した。現在、腫瘍マーカーの再上昇を認めず、画像上も再発の兆候を認めることなく17カ月経過している (Fig. 4)。

考 察

本症例における導入化学療法開始後の ARDS 発症は choriocarcinoma syndrome と呼ばれる病態に伴うも

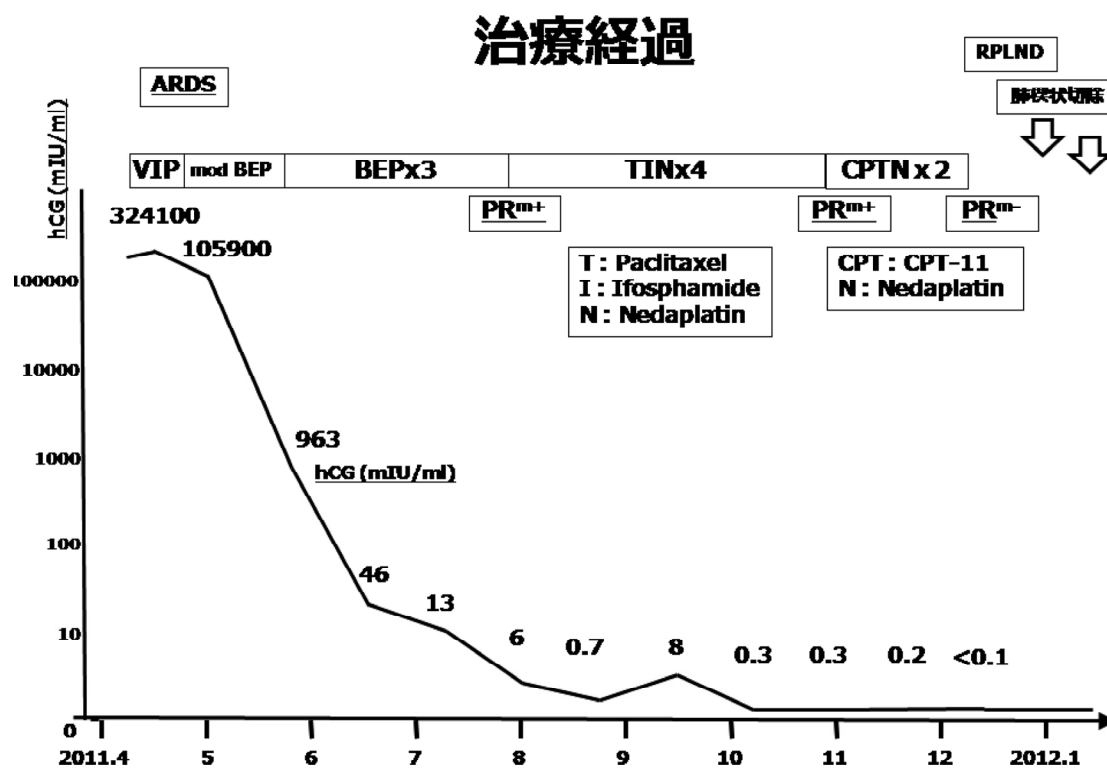


Fig. 4. Progress of treatment. RPLND: Retroperitoneal lymph node dissection.

のであると考えられる。Choriocarcinoma syndrome は血清 hCG 高値を示す choriocarcinoma 多発転移症例において、初回化学療法導入後、腫瘍崩壊により引き起こされる症候群として報告されている¹⁾。

Choriocarcinoma syndrome は機序として腫瘍崩壊により生じたサイトカインにより引き起こされると考えられており、導入化学療法開始後、平均2.5日で発症すると報告されている²⁾。化学療法前より重篤な低酸素血症を認める例では、choriocarcinoma syndrome 発症を考慮し、ICU 管理を含めた集中治療の可能な施設での加療が必要であるとする報告もある²⁾。

本邦における胚細胞腫瘍の choriocarcinoma syndrome 発症例について、われわれの調べた限り自験例を含め7例の報告がある³⁻⁷⁾ (Table 2)。いずれも初回化学療法導入時に発症しており、転移巣と一致した

出血を認める例が多い。星ら⁵⁾は後腹膜リンパ節の出血から十二指腸穿孔を来した例を報告しており、いずれの転移巣も出血しうる可能性がある事を示唆している。本例では、明らかな出血を認めず、肺転移巣の腫瘍崩壊により生じたサイトカインによって ARDS を引き起こしたと考えられる。

原疾患への治療については、choriocarcinoma syndrome に対する支持療法を行いつつ導入時のレジメンを継続した症例^{3,5,7)}とレジメンを変更し導入化学療法を再開した症例^{4,6)}がある。

進行期胚細胞腫瘍の治療の成否は投与量、投与間隔とともに維持した導入化学療法を完遂できるか否かによるところが大きい。一方で肺毒性への配慮からプレオマイシンの減量や省略、代替治療が検討されてきた。本症例では IGCCC 分類では poor prognosis 群と

Table 2. Case reports about choriocarcinoma syndrome from Japanese institutions

報告者	Age	hCG (mIU/ml)	導入化学療法	CS 発症	転移巣/症状	予後
1 新宅ら 日泌 (2002)	36	180,000	EP	Day 4	肺/ARDS	96M, NED
2 Kawai, et al. JJCO (2006)	26	2,660,000	BEP	Day 2	肝臓・小腸/タール便	40M, NED
3 Tatokoro, et al. IJU (2008)	25	530,000	VIP→TIP	Day 1	肺/ARDS	4M, NED
4 星ら 山県病誌 (2008)	25	90,000	PV	Day 1	後腹膜リンパ節/十二指腸穿孔	Day 1, Dead
5 Kandori, et al. IJCO (2010)	40	630,000	BEP→VIP	Day 2	肺/ARDS	27M, NED
6 中村ら 泌尿紀要 (2013)	31	133,518	BEP	Day 9	肝臓/Hb 低下	5M, NED
7 自験例	46	324,100	VIP→mod.BEP	Day 2	肺/ARDS	17M, NED

CS: Choriocarcinoma syndrome, EP: E; VP-16, P; CDDP, BEP: B; BLM, E; VP-16, P; CDDP, VIP: V; VP-16, I; Ifosfamide P; CDDP, TIP: T; Paclitaxel, I; Ifosfamide, P; CDDP, NED: No evidence of disease.

Table 3. Modified BEP and BEP regimen

<i>mod.BEP</i>	Day	1	2	3		10	11
CDDP	20 mg/m ²	○	○	○		(○)	(○)
VP-16	100 mg/m ²	○	○	○		(○)	(○)
BLM	30 mg/body					(○)	

<i>BEP</i>	Day	1	2	3	4	5	9	16
CDDP	20 mg/m ²	○	○	○	○	○		
VP-16	100 mg/m ²	○	○	○	○	○		
BLM	30 mg/body		○				○	○

され、導入化学療法として BEP 4 コースが推奨されるが、本症例は比較的高齢であり、治療開始前より呼吸困難を自覚する多発肺転移を有し、生活歴としてヘビースモーカーであったことから、プレオマイシンの肺障害を回避するため、VIP 療法 4 コースを選択して導入化学療法を開始した。ところが、治療開始 2 日目に ARDS を発症し治療を中断せざるを得なかった。全身状態の改善ののち、治療再開の必要があったが、依然肺転移巣の残存も著明であったため、再度の ARDS 発症の可能性が危惧された。そこでわれわれは modified BEP レジメンを選択した。modified BEP レジメンによる導入化学療法は Massard ら⁸⁾により多数例の経験が報告されているもので、シスプラチン、エトポシドを連続 3 日間投与し、患者状態により 10 日目以降にシスプラチン、エトポシドの残り 2 日分とプレオマイシンの投与を行う。Choriocarcinoma syndrome は初回化学療法導入時に起こりうる病態であることが知られており、第 1 コース終了後は化学療法の治療効果を保つため、第 2 コース目からは通常の BEP 療法のレジメンとなる (Table 3)⁸⁾。本症例では第 1 コースの 10、11 日目の薬剤投与についても、全身状態が良好であったため施行することができた。プレオマイシンについても、総投与量が 300 mg となるように投与を行っているが、最終的には通常の BEP 4 コースの投与量と同量投与することが出来た。

前述した Massard らによると、多発肺転移を伴う非セミノーマの胚細胞腫瘍において、呼吸苦、または PaO₂ 80 mmHg 以下の低下を伴う例に対して、BEP 療法により治療された群 10 例、modified BEP レジメンにより治療された群 15 例を後ろ向き検討したところ、ARDS 発症、ARDS による死亡については modified BEP レジメン群において有意な改善を認めた⁸⁾。また、長期生存についても改善が期待できる可能性が示唆されている。

BEP 4 コースに対してプレオマイシン肺炎発症を避けるための代替療法としては Table 1 に挙げられるような項目を有する場合に VIP 4 コースを選択すべきとされるが、hCG が高値であるような絨毛癌成分

を含む症例においては、致死率の高い ARDS を引き起こす可能性のある choriocarcinoma syndrome 発症を避けるために modified BEP レジメンを代替療法として選択すべきではないかと考えている。症例数が少ないため、適応基準については今後も検討の余地があるものと考えられるが、本症例では当初より modified BEP レジメンがよい適応であったものと考えている。その場合、choriocarcinoma syndrome を発症することなく、導入化学療法を施行しえた可能性もあろう。

結 語

Choriocarcinoma syndrome を経験したが、modified BEP レジメンを用いることにより、安全性を保ちつつ化学療法を完遂、完全奏効を得た。

ARDS は発症すると致命的となりうる病態であり、重度の呼吸障害を伴う多発肺転移を合併した性腺外胚細胞腫瘍、特に hCG 高値の例では choriocarcinoma syndrome の発症を念頭に、modified BEP のレジメンを考慮すべきであるとする。

本論文の内容は第 224 回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Logothetis CJ: Choriocarcinoma syndrome. *Cancer Bulletin* **36**: 118-120, 1984
- 2) 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
- 3) Kawai K, Takaoka E, Naoi M, et al.: A case of metastatic testicular cancer complicated by tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Jpn J Clin Oncol* **36**: 665-667, 2006
- 4) Tatokoro M, Kawakami S, Sakura M, et al.: Successful management of life-threatening choriocarcinoma syndrome with rupture of pulmonary metastatic foci causing hemorrhagic shock. *Int J Urol* **15**: 264-264, 2008
- 5) 星 宣次, 沼畑健司, 尾形幸彦, ほか: 精巣腫瘍

- の choriocarcinoma syndrome. 山形病医誌 **42** : 122-125, 2008
- 6) Kandori S, Kawai K, Fukuoka Y, et al. : A case of metastatic testicular cancer complicated by pulmonary hemorrhage due to choriocarcinoma syndrome. Int J Clin Oncol **15** : 611-614, 2010
- 7) 中村昌史, 花井孝宏, 三條博之 : 絨毛癌症候群が疑われた性腺外胚細胞腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 **59** : 309-314, 2013
- 8) 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
- (Received on September 26, 2013)
(Accepted on December 13, 2013)