

絨毛癌要素を含む睾丸腫瘍4例の化学療法の経験

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

大見 嘉郎・太田 信隆
鈴木 和雄・田島 惇
藤田 公生・阿曾 佳郎CHEMOTHERAPY OF METASTATIC TESTICULAR
CHORIOCARCINOMAYoshio OHMI, Nobutaka OHTA, Kazuo SUZUKI,
Atsushi TAJIMA, Kimio FUJITA and Yoshio Aso*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Chairman; Prof. Y. Aso)*

Four cases of metastatic testicular tumor with choriocarcinomatous element were treated with the combination of bleomycin, vincristine, actinomycin D and Picibanil following the removal of the tumor.

Of the four patients, complete response was obtained in two and partial response in one. Two complete responders have remained alive without any evidence of the disease.

緒 言

絨毛癌要素を含む睾丸腫瘍はきわめて予後不良のものとして知られている。われわれは浜松医科大学附属病院開院以来約1年間で4例の絨毛癌要素を含む睾丸腫瘍を経験し、全例に同一のプロトコールによる化学療法を施行したので、ここに4例の臨床経過および治療効果を呈示し、同時に睾丸腫瘍の化学療法について若干の考察を述べる。

方 法

化学療法は原則として、Table 1 に示すスケジュール

Table 1. 抗癌剤投与スケジュール

第1日目	Bleomycin Picibanil	15mg	静注 筋注
第2日目	Bleomycin	15mg	静注
第3日目	Vincristine Picibanil	1 mg	静注 筋注
第5日目	Actinomycin D Picibanil	0.5 mg	静注 筋注
第6日目	Actinomycin D	0.5 mg	静注

ルで bleomycin, vincristine, actinomycin D の3者と Picibanil を用い、これをくり返した。治療は、biochemical markers が陰性となって4週間経過するまで、あるいは重篤な副作用が出現するまで施行した。維持療法としては初回化学療法終了4ないし6ヵ月後に4週間同一の薬剤、スケジュールにて施行する。

症 例

症例1：24歳。

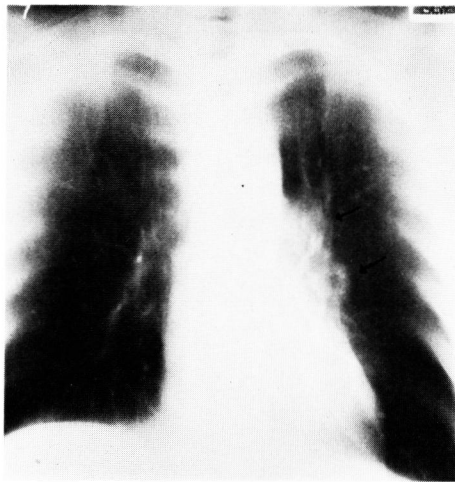
主訴：右睾丸無痛性腫大。

理学的所見：右睾丸は鶏卵大で石様硬。示指頭大の左鎖骨窩リンパ節を数個硬く触れる。

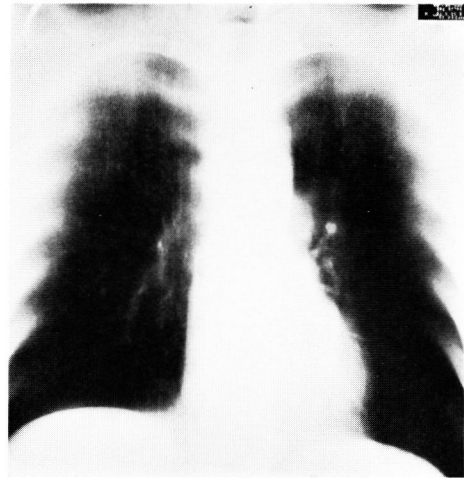
X線所見：胸部X線にて左肺門部に転移を認める (Fig. 1a)。排泄性腎盂造影にて右尿管の外方への圧排像を認める。

検査所見：尿中 HCG 32,000 IU/l, 血中 HCG 31,556 IU/l, 血中 HCG- β 563.6 ng/ml, LDH 929 単位, α -fetoprotein 陽性。

経過：左睾丸摘出直後より化学療法を施行した。摘出睾丸の組織型は teratoma + choriocarcinoma であった。治療とともに Fig. 2 に示す通り HCG, LDH



(a) 治療前
左肺門部リンパ節の転移が認められる(矢印)



(b) 治療開始1.5ヵ月後
左肺門部リンパ節転移の消失

Fig. 1.

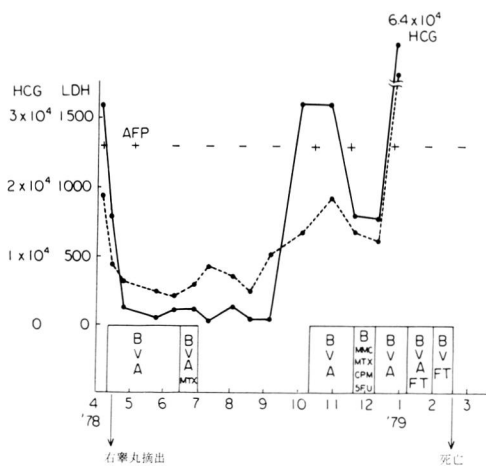


Fig. 2. 症例1の治療と biochemical markers の変動

B: Bleomycin
V: Vincristine
A: Actinomycin D
MTX: Methotrexate
MMC: Mitomycin C
CPM: Cyclophosphamide
5FU: 5-Fluorouracil
FT: Futrafal
AFP: alpha-fetoprotein

の低下と α -fetoprotein の陰性化がみられた。また治療開始後1.5ヵ月で左肺門部転移が消失し (Fig. 1 b), 右尿管の外方圧排像も消失し、左鎖骨窩リンパ節も触れなくなった。治療開始後3ヵ月にて退院したが、5ヵ月後に HCG の著明な上昇と肺野に多発性の転移巣が認められ再入院し化学療法を再開した。Table 1 の

化学療法にて4週間施行したがほとんど効果がみられないため、bleomycin, 5-fluorouracil, mitomycin C, cyclophosphamide, methotrexate の5剤併用として2週間施行した。bleomycin は15 mg 静注, 5-fluorouracil は250 mg 静注, mitomycin C は2 mg 静注, cyclophosphamide は100 mg 静注にて投与し, methotrexate は1日5 mg を連日経口投与した。しかしこれも反応を示さず、治療開始後11ヵ月にて死亡した。

剖検所見：肺、肝の後腹膜リンパ節に転移巣がみられた。転移巣はいずれも出血壊死が著明であった。直接死因は肺転移巣よりの腹腔内出血と考えられた。

症例2：29歳。

主訴：右睾丸腫大、腹部腫瘍。

理学的所見：右睾丸は10×14 cm で硬く、臍左側に小児頭大の固い移動性のない腫瘍を触れる。

X線所見：胸部X線にて左肺野に径2 cm の転移巣が認められ、排泄性腎盂造影では左後腹膜腔の小児頭大腫瘍陰影とそれによる左腎、左尿管の圧排像およびその結果としての左水腎症を認める。肝シンチは多発性肝転移を示す。

検査所見：尿中 HCG 8,000 IU/l, 血中 HCG 2,476 IU/l, 血中 HCG- β 46.3 ng/ml, LDH 2,100 単位, CEA 11.0 ng/ml, α -fetoprotein 陽性。

経過：右睾丸摘出直後より化学療法を施行した。右睾丸の組織型は embryonal carcinoma + choriocarcinoma であった。Fig. 3 に示すように治療とともに HCG, LDH の低下、 α -fetoprotein の陰性化をみた。また CEA の低下もみられた。腹部腫瘍は径4 cm ほど

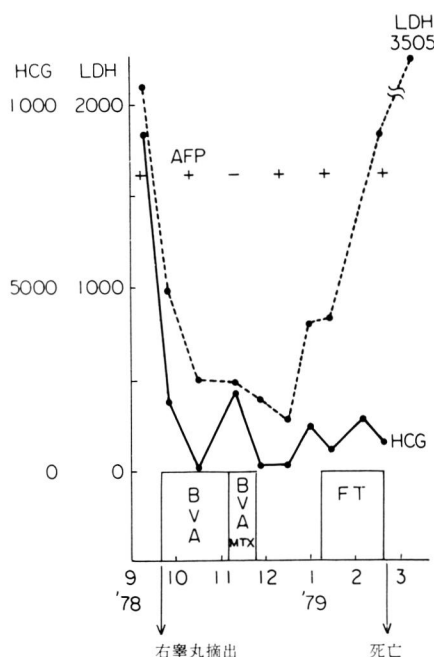


Fig. 3. 症例2の治療と biochemical markers の変動

縮小し軟化した。化学療法開始後2カ月で白血球数 $600/\text{mm}^3$ 、血小板数 $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ の重篤な骨髄抑制が出現したため約1カ月間化学療法を中止した。その後肺転移の増大、LDH, CEA などの上昇がみられ化学療法を再開したが効果みられず、治療開始後6カ月に死亡した。

剖検所見：肺、肝、後腹膜リンパ節に多数転移が認

められ、左尿管への腫瘍の浸潤がみられた。

症例3：28歳。

主訴：左睾丸無痛性腫大。

理学的所見：左睾丸は鶏卵大で石様硬。

X線所見：肝シンチにて肝転移を認める。

検査所見：尿中 HCG 2,000 IU/l, LDH 819 単位,

α -fetoprotein 陽性。

経過：左睾丸摘出後化学療法を施行した。左睾丸の組織型は choriocarcinoma + teratoma であった (Fig. 4)。Fig. 5 のように治療とともに HCG, LDH の低下と α -fetoprotein の陰性化をみた。また治療開始2カ月後の肝シンチにて肝転移が消失した。Table 1 のスケジュールにて5週間施行したところ、はげしい嘔吐、下痢、四肢の知覚異常が出現したため、5-fluorouracil, methotrexate, cyclophosphamide に変更し6週間施

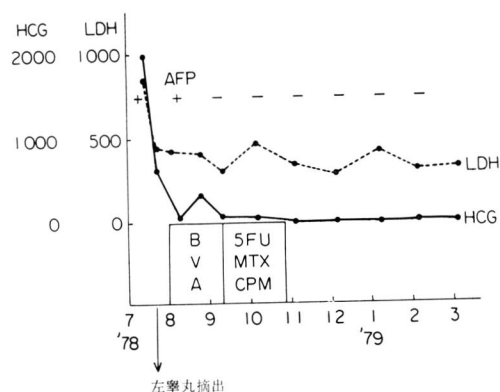


Fig. 5. 症例3の治療と biochemical markers の変動

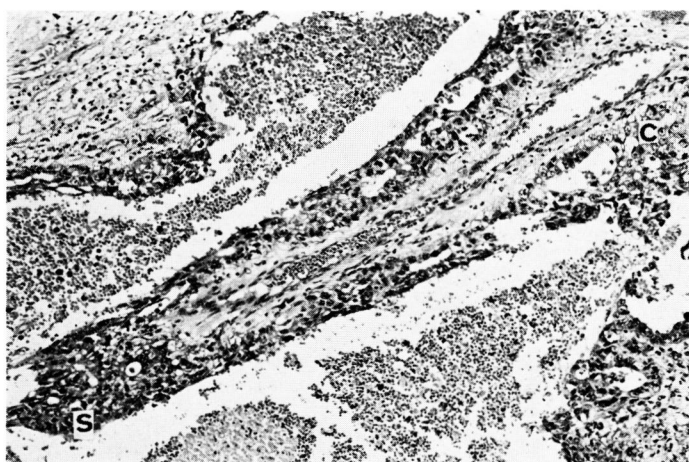


Fig. 4. 症例3の組織像 H.E. 染色 210 倍
絨毛癌要素の部分を示す。
S: syncytiotrophoblasts
C: cytotrophoblasts

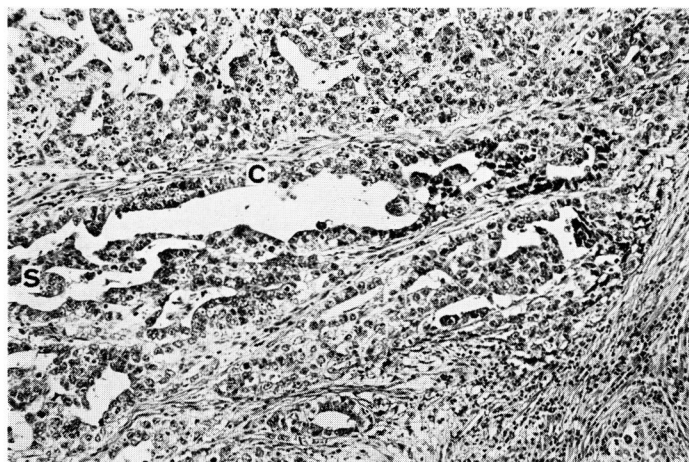


Fig. 6. 症例4の組織像 H.E. 染色 210 倍
主として絨毛癌要素の部分を示す。
S: syncytiotrophoblasts
C: cytotrophoblasts

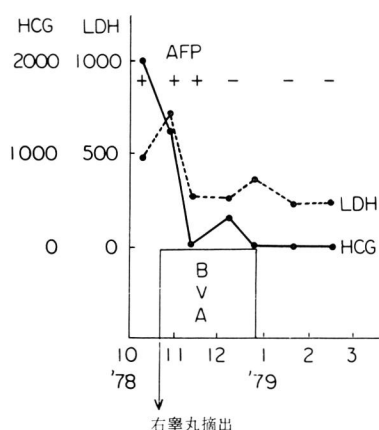


Fig. 7. 症例4の治療と biochemical markers の変動

行し退院した。5-fluorouracil は 250 mg 静注, methotrexate は 10 mg 静注, cyclophosphamide は 100 mg 静注でそれぞれ週2回投与した。退院5ヵ月後の1979年4月再び入院し, Table 1 のスケジュールにて維持療法中である。現在転移認められず, biochemical markers も陰性である。

症例4: 21歳。

主訴: 右睪丸腫大。

理学的所見: 右睪丸は鶏卵大で石様硬。

X線所見: 特に異常なし。

検査所見: 尿中 HCG 2,000 IU/l, 血中 HCG 1,659 IU/l, 血中 HCG-β 34.0 ng/ml, α-fetoprotein 陽性。

経過: 右睪丸摘出直後より化学療法を施行した。右睪丸の組織は embryonal carcinoma + choriocarci-

noma であった (Fig. 6)。Fig. 7 のように治療とともに HCG の低下, α-fetoprotein の陰性化をみた。治療開始後2ヵ月にて退院し, 1975年3月下旬再入院して Table 1 のスケジュールで4週間維持療法を施行した。現在転移は認められず, biochemical markers も陰性である。

考 察

4症例についてまとめると Table 2 の通りである。治療効果としては HCG, LDH, α-fetoprotein などの biochemical markers の陰性化と遠隔転移巣の消失あるいは縮小がみられた。おもな副作用は脱毛, 口内炎, 骨髄抑制, 消化器症状であった。結果は4症例中2例が1ヵ月以上臨床症状の消失, 検査成績の正常化がみられ, Wittes ら¹⁾の基準によるいわゆる complete response と判定され, 1例は1ヵ月以上腫瘍の径の積が1/2以上縮小を示す partial response がみられた。結局現在までに4例中2例が死亡した。

絨毛癌要素を含む睪丸腫瘍すなわち Dixon & Moore の分類²⁾のV型とIV型の一部に対する治療は多剤併用化学療法がその中心であることは諸家報告の一致するところである³⁻⁵⁾。Li ら⁶⁾の tripple therapy 以来種々の薬剤の組合せが利用されてきた。1970年代にはいり bleomycin が併用薬剤のひとつとして注目され⁷⁾, また最近では cis-platinum が利用され顕著な成績も報告されている^{8,9)}。しかし薬剤, 投与方法については未だ確立されているとはいえない。われわれは Eastern Co-operative Oncology Group の投与方法¹⁰⁾と Körner の投与方法¹¹⁾を参考として, bleomycin, vincristine,

Table 2. 4 症 例 の ま と め

症 例	年 齢	観 察 期 間	組 織 型	初 診 時 転 移	治 療 効 果	化学療法による副作用	結 果
1	24	11カ月	teratoma choriocarcinoma	左 肺 門 後 腹 膜 Virchow	左肺門, 後腹膜 Virchow 転移消失 HCG(↓) AFP(-) LDH(↓)	脱毛, 口内炎 骨髄抑制 消化器症状	P R 4 カ月 再 発 亡
2	29	6 カ月	embryonal ca. choriocarcinoma	後 腹 膜 肺 肝	後腹膜転移縮少 HCG(↓) AFP(-) LDH(↓)	骨髄抑制 脱毛, 口内炎	MR 2 カ月 死 亡
3	28	9 カ月	choriocarcinoma teratoma	肝	肝転移消失 AFP(-) LDH(↓)	脱毛 神経症状 消化器症状	C R 7 カ月 生 存
4	21	7 カ月	embryonal ca. choriocarcinoma	あり (註)	AFP(-) HCG(↓) LDH(↓)	脱毛 皮膚発疹	C R 5 カ月 生 存

(註) 症例 4 で初診時転移ありとしたのは, X 線の検索, 核医学診断では, 転移巣が摘出されなかったにもかかわらず, 腫瘍摘出後約 1 カ月間 biochemical markers が高値を示したためである。

C R : complete response P R : partial response MR : minor response

actinomycin D の 3 者と Picibanil を用いて Table 1 の方法によって施行した。Picibanil は 0.5 KE より投与しはじめ 10 KE まで徐々に増量した。

絨毛癌要素を含む睾丸腫瘍に対して vinblastine, actinomycinD, belomycin の 3 者併用で, Wittes ら¹⁾によれば部分寛解を含め 38% に, 有門ら¹²⁾によれば 3 例中 1 例に寛解を得ている。Cheng ら¹³⁾によれば上記 3 者に cis-platinum を加え 83% に寛解を得ている。ただしこの成績には絨毛癌要素を含まない非セミノーマ性睾丸腫瘍も含まれている。自験例では 4 例中 3 例に寛解がみられた。

現在 HCG, α -fetoprotein などについては radio-immunoassay による精度の高い測定法が確立されており, 非セミノーマ性睾丸腫瘍は HCG, LDH, α -fetoprotein と腫瘍の消長がよく一致するとされている^{14, 15)}。実際自験例でも HCG, LDH, α -fetoprotein が臨床所見とよく対応し, またこれらの biochemical markers をひとつの指標として化学療法を施行した。臨床症状とこれらの biochemical markers を指標として諸種抗癌剤を最も副作用を少なく有効に投与することが現段階の治療の原則と考える。

結 語

21 歳から 29 歳の 4 例の絨毛癌要素を含む睾丸腫瘍に対して bleomycin, vincristine, actinomycin D の 3 者と Picibanil を併用した。4 例中 3 例に効果があったと判定した。

本論文の要旨は著者のひとり大見が 1978 年 11 月 3 日の第 3 回泌尿器がん化学療法研究会および 1979 年 4 月 5 日の第 67 回

日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Wittes, R. E., Yagoda, A., Silvay, O., Magill, G. B., Whitmore, W., Krakoff, I. H. and Golbey, R. B.: Introduction of Remissions with Vinblastine, Actinomycin D, and Bleomycin. *Cancer*, **37**: 637~645, 1976.
- 2) Dixon, F. J. and Moore, R. A.: Testicular Tumors. A Clinicopathological Study. *Cancer*, **6**: 427~454, 1953.
- 3) Mendelson, D. and Serpick, A. A.: Combination Chemotherapy of Testicular Tumors. *J. Urol.*, **103**: 619~623, 1970.
- 4) 酒徳治三郎: 睾丸悪性腫瘍の化学療法. *臨泌*, **31**: 155~160, 1977.
- 5) 古畑哲彦・河合恒雄・西村隆一: 睾丸絨毛癌の治療成績. *日泌尿会誌*, **67**: 918~927, 1976.
- 6) Li, M. C., Whitmore, W. F., Golbey, R. B. and Grabstald, H.: Effect of Drug Therapy on Metastatic Cancer of the Testis. *JAMA*, **174**: 1271~1299, 1960.
- 7) Samuels, M. L., Holoye, P. Y. and Johnson, D. E.: Bleomycin Combination Chemotherapy in the Management of Testicular Neoplasia. *Cancer*, **36**: 318~326, 1975.
- 8) Einhorn, L. H., Furnas, B. E. and Powell, N.: Combination Chemotherapy of Disseminated Testicular Carcinoma with Cis-platinum Di-

- amine Dichloride(CPDD), Vinblastine(VLB), and Bleomycin (Bleo). Am. Soc. Clin. Oncol., **17**: 240~250, 1976.
- 9) 添田朝樹・吉田 修: 非精上皮腫性睾丸腫瘍の多剤併用療法. 西日泌尿, **41**: 293~295, 1979.
- 10) Carter, S. K. and Wassermann, T. H.: The Chemotherapy of Urologic Cancer. Cancer, **36**: 729~747, 1975.
- 11) Koerner, F.: Chemotherapy in Testicular Tumors. In Grundmann, E. and Vahlensieck, W. Ed. "Tumors of the Male Genital System" p. 238~243, Springer-Verlag, Heidelberg, 1977.
- 12) 有門克久・平野哲夫・工藤哲男・辻 一郎: 睾丸腫瘍の化学療法について. 西日泌尿, **40**: 879~884, 1978.
- 13) Chen, E., Cvitkovic, E., Wittes, R. E. and Golbey, R. B.: VAB II in Metastatic Testicular Cancer. Cancer, **42**: 2162~2168, 1978.
- 14) Eyben, F. E.: Biochemical Markers in Advanced Testicular Tumors; Serum Lactate Dehydrogenase, Urinary Chorionic Gonadotropin and Total Urinary Estrogens. Cancer, **41**: 648~652, 1978.
- 15) Javadpour, N., McIntire, K. R., Waldmann, T. A., Scardino, P. T., Bergman, S. and Anderson, T.: The Role of the Radioimmunoassay of Serum Alpha-fetoprotein and Human Chorionic Gonadotropin in the Intensive Chemotherapy and Surgery of Metastatic Testicular Tumors. J. Urol., **119**: 759~762, 1978.

(1979年7月18日受付)

Fig. 3 の HCG の単位 1000 は 10000 です