

高齢者進行性精巣腫瘍に対する EP 療法の経験

志賀 正宣¹, 河合 弘二¹, 古城 公祐¹, 黒部 匡広¹
 市岡 大士¹, 吉野 喬之¹, 池田 篤史², 小島 崇宏¹
 常楽 晃¹, 末富 崇弘¹, 堤 雅一², 宮崎 淳¹
 西山 博之¹

¹筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学, ²日立製作所日立総合病院泌尿器科

A CASE OF ADVANCED SEMINOMA IN A 79-YEAR-OLD MAN
SUCCESSFULLY TREATED WITH ETOPOSIDE AND CISPLATIN

Masanobu SHIGA¹, Koji KAWAI¹, Kousuke KOJYO¹, Masahiro KUROBE¹,
 Daishi ICHIOKA¹, Takayuki YOSHINO¹, Atsushi IKEDA², Takahiro KOJIMA¹,
 Akira JORAKU¹, Takahiro SUETOMI¹, Masakazu TSUTSUMI², Jun MIYAZAKI¹
 and Hiroyuki NISHIYAMA¹

¹The Department of Urology, Doctoral Program in Clinical Sciences,
 Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

²The Department of Urology, Hitachi General Hospital

Testicular tumors are representative solid cancers that occur in young men, and the standard multi-drug combination chemotherapy has been established for metastatic tumors. However, they develop rarely in elderly men over 70 years old, and there are few reports about the information of combination chemotherapy for elderly testicular tumor patients. Here, we present a case in a 79-year-old who had right testicular tumors (seminoma, cT2N3M1a, IGCC classification: good prognosis) safely treated with multi-drug combination chemotherapy. To reduce the risk of side effects, we selected 4 courses of etoposide and cisplatin (EP) to the patient. The patient suffered from febrile neutropenia (FN) and oral mucositis during the first cycle of EP. However, no further episodes of oral mucositis and FN were observed after introduction of oral health care by a dentist. The patient received 4 courses of EP without dose reduction or treatment postponement. There was no evidence of recurrence 6 months after chemotherapy. To our knowledge, the present case is the oldest patient with metastatic testicular treated with combination chemotherapy including cisplatin.

(Hinyokika Kiyo 61 : 515-518, 2015)

Key words : Testicular tumor, Elderly etoposide, Cisplatin

緒 言

精巣腫瘍は若年男性に発症する固形癌の代表とされており, 70歳以上の高齢者における発症はきわめて希である。また, 進行性精巣腫瘍に対しては多剤併用化学療法を行うが, 高齢者精巣腫瘍に対する多剤併用化学療法の報告は限られている。今回われわれは79歳に発症した進行性精巣腫瘍に対して副作用対策を十分に施行し EP 療法を完遂した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 79歳, 男性
 主 訴 : 右陰嚢内容腫大
 既往歴 : 高血圧
 生活歴 : 喫煙歴なし, 機会飲酒

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2014年3月より右陰嚢内容腫大を自覚。4月に日立総合病院を受診, 右精巣腫瘍疑いにて入院精査となる。

検査所見 : BUN 19.1 mg/dl (8.0~20.0), Cre 0.86 mg/dl (0.61~1.04), HCG 140 mIU/ml (0~0.5), AFP 1.8 ng/ml (0~7.0), LDH 1,687 U/l (106~211), sIL2R 1,500 U/ml (145~519), クレアチニンクレアランス Ccr 93.26 ml/min. その他特記事項なし。

画像診断 : 腹部大動脈~左総腸骨動脈周囲にかけて多発リンパ節腫大(最大 160×100 mm)を認める (Fig. 1a)。また左 S9 に 32×17 mm の単発の肺転移腫瘍を認めた。後腹膜リンパ節転移による両側水腎を認めた。脳造影 MRI では転移は認めなかった。

主要経過 : 後腹膜リンパ節および肺転移を伴う右精

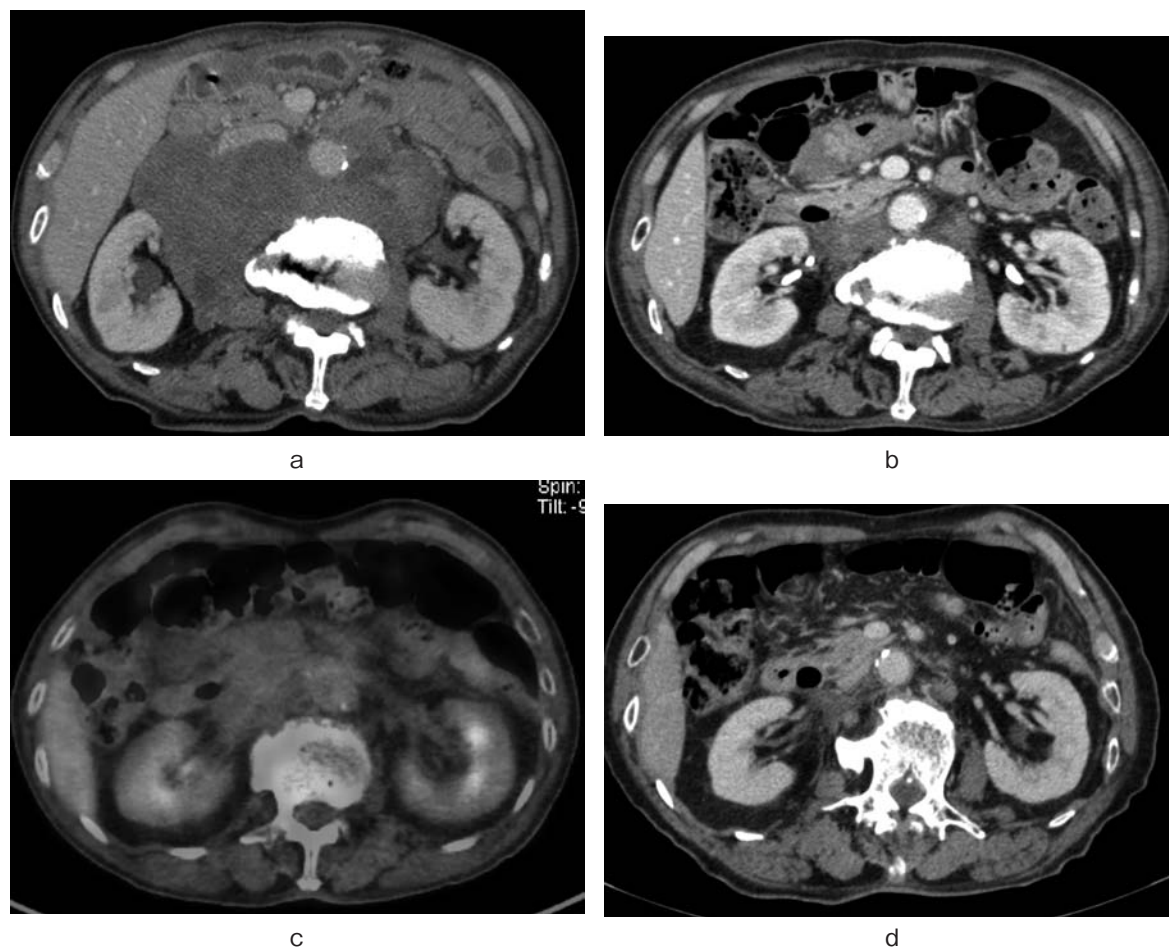


Fig. 1. a: CT findings of retroperitoneal lymphnode (RPLN) metastasis before chemotherapy. b: CT findings of RPLN metastasis after 4 cycles of EP. c: ^{18}F -FDG-PET finding of RPLN metastasis at 4 weeks after the completion of chemotherapy. d: CT findings of RPLN metastasis at 6 months after the completion of chemotherapy.

巣腫瘍と判断し2014年4月24日に右高位精巣摘除術を施行した。病理診断は単一組織型のセミノーマであった。以上より右精巣腫瘍 cT2N3M1a, stage IIIA, 泌尿器科分類: IIIB1, IGCC 分類: good prognosis と診断した。このため化学療法が必要と考えられたが、高齢であることから化学療法にリスクを伴うと判断され、筑波大学附属病院に転院し治療を行うこととした。導入化学療法のレジメはプレオマイシンによる肺合併症リスクを考慮し EP 療法 (エトポシド: 100 mg/m^2 , シスプラチン: 20 mg/m^2) を4コース施行する方針とした。また Ccr 93 ml/min と年齢相当の正常値内にあったが、腎機能を可及的に保護する目的で両側尿管ステントを留置した。留置後は Cre 0.68 mg/dl と腎機能は軽度改善した。また PS1 であることも考慮し、蓄尿を完全に行うため抗がん剤投与中は尿道バルーンの留置を行った。骨髄抑制に対する支持療法としての顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) については第1コースから予防投与を行う方針として白血球 (WBC) $< 5,000/\mu\text{l}$ となった時点でレノグラスチムを $100 \mu\text{g/}$ 日で開始し WBC $> 10,000/\mu\text{l}$ になるまで継続した。

5月14日より第1コース目を開始したところ、day 9 の WBC が $5,000/\mu\text{l}$ に減少したため G-CSF の投与を開始したが、day 12 には $300/\mu\text{l}$ まで低下し、また発熱 (最高 38.1°C) を認めた。理学所見、胸部単純 X 線では特記所見なく発熱性好中球減少 (FN) と判断しセフェピム (CFPM) の投与を行った。感染症状は重篤化せず2日後には解熱した。Day 11 より grade 3 の口内炎を認めたことから、これが FN の感染巣と考えられた。そのため、FN 改善直後より口腔外科コンサルのうえ、歯石除去および口腔内ブラッシングなどの口腔内ケア介入を行った。第2コース目以降も同様の方針で G-CSF の予防投与を行いながら治療を行ったが、口内炎や grade 4 以上の白血球減少は認めず、また FN の発症もなかった。その他の有害事象としては grade 2 の血小板減少および貧血を認めた以外特記すべきものはなく、予定どおり3週サイクルの EP 療法を抗がん剤の減量も行わずに4コース完遂できた。3コース後に治療効果判定として行った胸腹部 CT では肺転移は消失していた。一方、後腹膜リンパ節転移は Fig. 1b に示すように下大静脈後面を中心とした板

状の残存病巣（最大横径 40 mm）を認めた。そのため 4 コース終了後に PET-CT を行う方針とした。化学療法終了後 5 週間後の PET-CT では FDG の取り込みはなく CR と判定した (Fig. 1c)。化学療法は 4 コースで終了とし、外来経過観察を行っている。化学療法終了後 6 カ月を経過しているが、経過良好であり再発所見を認めていない (Fig. 1d)。

考 察

精巣腫瘍は若年男性に発症する固形癌の代表とされているが、1990 年以前では 28 歳であった患者の年齢中央値が 2005～2010 年では 36 歳と明らかな高齢化傾向があるとする疫学研究もある¹⁾。日本泌尿器科学会による 2005 および 2008 年の精巣腫瘍がん登録による集計でも患者の年齢中央値は 37 歳であった。一方で 50 歳以上の症例は少なく、Townsend らは精巣腫瘍患者の中で 50 歳以上の頻度は 10% 未満、さらに 65 歳以上の頻度は 2% 未満に過ぎないとしている²⁾。また、著者らはセミノーマでは発症のピークが非セミノーマに比べ、約 10 歳高齢であり年齢中央値は 35～39 歳であるとしている。今回、われわれは 79 歳のセミノーマに対して EP 療法 4 コースによる導入化学療法を施行し、寛解導入に成功した症例を経験した。検索しえた限りにおいては化学療法施行例としてはカルボプラチン併用化学療法を行った 78 歳のセミノーマ症例³⁾が最も高齢であり、自験例はシスプラチン併用化学療法施行例としては最も高齢であると考えられる。

高齢者に対する精巣腫瘍化学療法で最も留意すべき点は導入療法のレジメン選択であると考えられる。特にブレオマイシンによる間質性肺炎のリスク評価が重要である。O' Sullivan らはブレオマイシンを含む精巣腫瘍化学療法を施行された 835 例について多変量解析を行い、ブレオマイシン総投与量 300 単位以上、glomerular filtration rate (GFR) 80 ml/min 未満および年齢 41 歳以上がブレオマイシン間質性肺炎の有意な危険因子であると報告し、リスク比は約 2.3 であったとしている⁴⁾。ブレオマイシンのリスクが加齢により高くなる要因としては腎機能低下によるブレオマイシン排泄の遅延や肺予備能の低下などが指摘されている。また Simpson らは発症率のみならず致死的な間質性肺炎のリスクも加齢に伴い増加することを指摘し、39 歳以下の症例 133 例では死亡例がなかったのに対して、50 歳以上 11 例中 3 例 (27%) がブレオマイシンによる間質性肺炎で死亡したと報告している⁵⁾。一般的にブレオマイシン使用に関してリスクが高い症例に対しては複数のランダム化比較試験の結果から予後良好群では BEP 3 コースの代替として EP 療法 4 コースが、また予後中間および不良群に対しては BEP 4 コースの代替としてエトポシド+イフォスファミド+シスプ

ラチンによる VIP 療法 4 コースが適応可能とされている⁶⁾。この点に関して BEP 療法を開発したインデアナ大学グループも 50 歳以上の予後良好群に対しては EP 療法 4 コースを推奨している⁷⁾。以上より、本症例ではステント留置などにより可及的に腎機能を温存しながら EP 療法 4 コースを適応し、肺合併症なしに導入療法を完遂することができた。

一方、ブレオマイシンに関するリスク以外には高齢者に対する精巣腫瘍化学療法、特に 50 歳以上の症例に対する化学療法の実際に関する知見は乏しかった。この点で 2013 年に発表された Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) によるシスプラチン併用化学療法施行例 50 例の報告は参考になる⁸⁾。対象患者の年齢中央値は 54 歳 (50～76 歳) で、最初に適応されたレジメンは EP 療法が最多 (78%) で BEP 療法がこれに続いた (17%)。前者の 97% がレジメンの変更を必要としなかったのに対し後者の 71% が EP 療法などへの変更を余儀なくされ、その理由の最多はやはり呼吸機能の悪化であった。予想されるように若年者に比べ骨髄抑制は増強する傾向にあり 44% の症例が初回治療で FN を発症し、次コース以降の FN 発症率は 17% であった。これらの結果から、MSKCC は 50 歳以上の精巣腫瘍患者に化学療法を行う場合は GCSF の予防投与を推奨している。

GCSF の予防投与に関しては悪性リンパ腫に対するブレオマイシン併用療法では G-CSF 予防投与群でブレオマイシン肺障害が高頻度に認められたとする報告⁹⁾や、ブレオマイシンを含まない CHOP 療法でも白血球数ピークが 23,000/ μ l を超えた症例では間質性肺炎のリスクが高くなるとする報告¹⁰⁾がある。そのため、筑波大学では精巣腫瘍導入化学療法では 1 コース目から G-CSF を予防投与するが、白血球数が 2,000/ μ l 未満になった時点で開始し、白血球数 10,000/ μ l を超えないように管理することを原則としてきた¹¹⁾。この準 1 次予防投与法による導入化学療法 84 例での FN 発症率は第 1 コースで 33%、第 2 コース以後はおのおの 8.3、14.3、25.9% であり、感染が重篤化した症例はなかった。自験例では EP 療法を選択したこと、および高齢であったことから WBC < 5,000/ μ l となった時点で GCSF を開始する方針とした。結果として 1 コース目に FN を来したものの、2 コース目以降は FN を認めず予定どおり導入化学療法を完遂できた。自験例では 1 コース目施行中に grade 3 の口内炎を認めており、FN の原因病巣と推定された。反省点としては治療開始前に歯石除去および口腔内ブラッシングなどの口腔内ケア介入を行えなかった点が挙げられる。本症例では 1 コース施行中に口腔内ケア介入を行い、2 コース目以降は口内炎の再発を認めなかった。Kashiwazaki らは造血器腫瘍に対

する造血幹細胞移植後の口内炎および FN 発症に対する口腔内ケア介入の有用性について検討し、介入群で有意に口内炎および、FN 発症率が低減したと報告している¹²⁾。種々のガイドラインでは初回治療前の FN のリスクとして高齢者（65歳以上）、PS 不良をあげている。自験例は両項目を満たしており、自験例のような FN のハイリスク症例の場合、化学療法を施行する際には治療前に歯科、口腔外科的なリスク評価を行い、必要に応じて口腔内ケア介入を行う必要があると考えられた。

結 語

79歳のセミノーマ患者に対して EP 療法を用いた導入化学療法を行い寛解が得られた症例を経験し、文献的考察を行った。

本文の要旨は、第100回日本泌尿器科学会茨城地方会で発表した。

文 献

- 1) Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, et al.: Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* **32**: 1-6, 2014
- 2) Townsend JS, Richardson LC and German RR: Incidence of testicular cancer in the United States, 1999-2004. *Am J Mens Health* **4**: 353-360, 2010
- 3) Ismaili N, Naciri S, Afqir S, et al.: A rare case of advanced testicular seminoma in a 78-year-old man managed successfully with carboplatin based chemotherapy: a case report. *Cases J* **28**: 357, 2008
- 4) O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al.: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* **14**: 91-96, 2003
- 5) Simpson AB, Paul J, Graham J, et al.: Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* **78**: 1061-1066, 1998
- 6) 日本泌尿器科学会編: 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009年版. 第1版, pp 37-38, 金原出版, 東京, 2009
- 7) Einhorn LH and Foster RS: Bleomycin, etoposide, and cisplatin for three cycles compared with etoposide and cisplatin for four cycles in good-risk germ cell tumors: is there a preferred regimen? *J Clin Oncol* **24**: 2597-2598, 2006
- 8) Feldman DR, Voss MH, Jacobsen EP, et al.: Clinical features, presentation, and tolerance of platinum-based chemotherapy in germ cell tumor patients 50 years of age and older. *Cancer* **119**: 2574-2581, 2013
- 9) Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al.: Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **23**: 7614-7620, 2005
- 10) Yokose N, Ogata K, Tamura H, et al.: Pulmonary toxicity after granulocyte colony-stimulating factor-combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* **77**: 2286-2290, 1998
- 11) Inai H, Kawai K, Kojima T, et al.: Oncological outcomes of metastatic testicular cancers under centralized management through regional medical network. *Jpn J Clin Oncol* **43**: 1249-1254, 2013
- 12) Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, et al.: Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* **20**: 367-373, 2012

(Received on March 4, 2015)
(Accepted on August 4, 2015)