

## 症例報告

### 呼吸困難を契機に発見され集学的治療により寛解した進行精巣癌の1例

岸本大輝<sup>1)</sup>, 奈路田拓史<sup>2)</sup>, 細川忠宣<sup>1)</sup>, 由良健太郎<sup>1)</sup>, 布川朋也<sup>1)</sup>, 小泉貴裕<sup>1)</sup>, 木内慎一郎<sup>1)</sup>, 山口邦久<sup>1)</sup>, 田上隆一<sup>1)</sup>, 山本恭代<sup>1)</sup>, 中達弘能<sup>1)</sup>, 井崎博文<sup>1)</sup>, 高橋正幸<sup>1)</sup>, 福森知治<sup>1)</sup>, 金山博臣<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座泌尿器科分野, <sup>2)</sup>徳島赤十字病院泌尿器科

(平成20年6月6日受付)

(平成20年7月4日受理)

症例は30歳, 男性。2003年10月より呼吸困難を自覚し近医を受診。胸部Xp検査にて多発肺腫瘍陰影を指摘された。CT検査で後腹膜リンパ節腫大も認め, LDH 1679U/l, AFP 402ng/ml,  $\beta$ -HCG 478389.9mIU/mlであることから精巣癌が疑われた。肺腫瘍生検の所見は絨毛癌として矛盾はなかった。多発性肺転移・後腹膜リンパ節転移を伴う右精巣癌, T1N3M1S3, 病期III B2と診断, 直ちに化学療法を開始した。BEP療法を3コース, TIN療法を8コース施行し, 2004年10月に腫瘍マーカーは正常化した。残存腫瘍切除治療として, 2004年11月, 胸腔鏡補助下右肺部分切除術を施行したが, viable cancer cellは認めなかった。さらに2005年2月, 後腹膜リンパ節郭清術を施行, 切除組織中に奇形癌を認めTIN療法を2コース追加した。初診から約4年半が経過しているが再発を認めていない。

精巣癌の頻度は欧米と比較すると日本では少なく, 人口10万人当たりの年間発生率は1.8人である。悪性腫瘍であるが治療によく反応し, 全ての病期を合わせた全体での治癒率が90%を超えるとされる<sup>1)</sup>。その一方で, 診断時に既に遠隔転移が存在したり腫瘍マーカーが高度に上昇したりしている進行症例では治療に難渋することはまれではない。International Germ Cell Consensus (IGCC) 分類により非セミノーマで poor prognosis に分類される症例の5年生存率は48%と不良である<sup>2)</sup>。

#### 症 例

【患者】30歳, 男性

【主訴】呼吸困難, 右側胸部痛

【既往歴・家族歴】特記事項なし

【現病歴】2003年10月より呼吸困難・右側胸部痛を自覚。近医を受診し胸部Xp検査にて肺野全体に多発する腫瘍陰影を指摘された(図1)。同月, 当院呼吸器内科に緊急入院となり, 転移性肺腫瘍の疑いにて超音波ガイド下に腫瘍生検が施行された。またCT検査で後腹膜リンパ節腫大も認め, LDH・AFP・ $\beta$ -HCGが高値であることから精巣癌が疑われ, 当科紹介となった。

【現症】身長177cm, 体重90kg。両側とも精巣の腫大はなかったが, 右精巣の上極が硬く不整であった。

【血液生化学検査】

WBC 14800/mm<sup>3</sup>, RBC 377×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 12.3g/dl,



図1 Chest-Xp revealed multiple lung tumor masses.

Ht 36.4%, PLT  $52.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ , TP 6.8g/dl, Alb 2.9g/dl, T-Bil 0.6mg/dl, GOT 27IU/l, GPT 36IU/l, LDH 1679IU/l, ALP 335IU/l, UA 5.5mg/dl, BUN 9 mg/dl, Cr 0.69mg/dl, Na 135mEq/l, K 4.5mEq/l, Cl 99mEq/l, CRP 9.53mg/dl, AFP 402ng/ml,  $\beta$ -HCG 478389.9mIU/ml

【血液ガス検査 (room air)】

pH 7.493, pCO<sub>2</sub> 28.5mmHg, pO<sub>2</sub> 51.6mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.8mmol/l, BE 0.4mmol/l

【画像所見】

CT 検査では、両肺野に径 6 cm 大までの大小さまざまな結節性陰影を多数認めこれらの腫瘍が肺の半分を占拠、左腎門部～腹部大動脈周囲に約 8 cm 大の腫瘍陰影を認めた (図 2)。精巣の超音波検査では右精巣の上極に約 1.5cm 大の low echoic 領域を認めた (図 3)。

【経過】

以上の所見から、右精巣癌の多発性肺転移・後腹膜リン

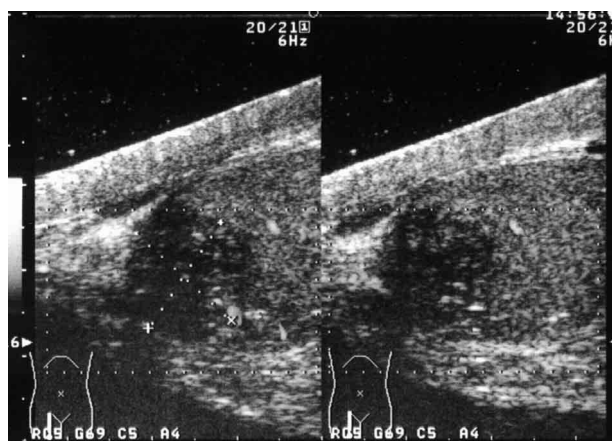


図 3 Ultrasonography revealed a right testicular mass lesion.

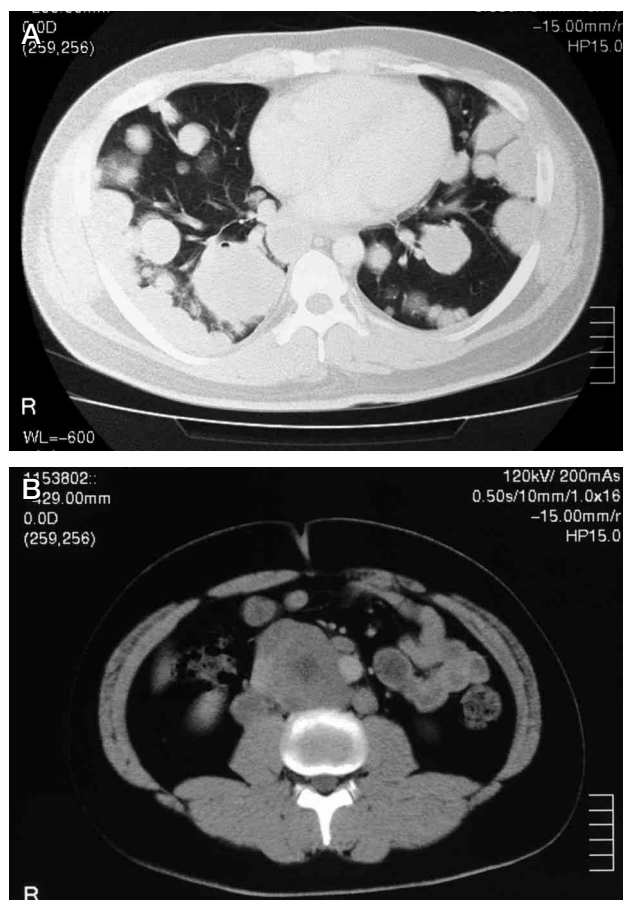


図 2 Computerized tomography showed multiple lung tumors (A) and retroperitoneal tumor mass (B).

パ節転移, T1N3M1S3, 病期ⅢB2 (日本泌尿器科学会分類), IGCC 分類で poor prognosis と診断。当科紹介となった 2 日後より抗癌剤投与を開始した。その後, 呼吸器内科にて施行されていた肺腫瘍生検の病理診断が判明。免疫組織化学的に HCG 陽性像は得られなかったが絨毛癌として矛盾のない所見であった。抗癌剤治療は, プレオマイシン (30mg/body, day 2, 9, 16)・エトポシド (100mg/m<sup>2</sup>, day 1-5)・シスプラチン (20mg/m<sup>2</sup>, day 1-5) の 3 剤を用いる BEP 療法にて開始した。肺障害の可能性のあるプレオマイシンを使用するため呼吸機能の悪化が懸念されたが, 血液ガス検査や胸部 Xp 検査などにおいて肺線維症の出現はなく, 腫瘍縮小効果により呼吸障害は速やかに改善した。当初, 腫瘍マーカーの AFP・ $\beta$ -HCG は理論的半減期に従って低下していたが, 途中からその低下速度が緩やかとなった。BEP 療法の効果が低下してきたと判断し BEP 療法は 3 コースで終了, 2 nd line 化学療法でパクリタキセル (175mg/m<sup>2</sup>, day 1)・イフォスマイド (1.2g/m<sup>2</sup>, day 2-6)・ネダプラチン (16mg/m<sup>2</sup>, day 2-6) の 3 剤を使用する TIN 療法に変更して抗癌剤投与を継続した。抗癌剤治療は full dose にて開始したが, 骨髄抑制や倦怠感などの臨床症状のため抗癌剤の投与量減量や投与間隔延長が必要だった。骨髄抑制に関しては CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) で, 好中球数減少が Grade 4 (好中球数  $24/\text{mm}^3$ ), 貧血が Grade 3 (Hb 6.5g/dl), 血小板数減少が Grade 4 (PLT  $2.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) を認め, G-CSF 製剤の使用や輸血が必要となった。抗癌剤治療は 1 年間に及び BEP 療法 3 コースおよび TIN 療法 8 コースを施行, 2004 年 10 月に腫瘍マ

カーは陰性化した (図 4)。

抗癌剤治療後の胸部 CT 検査では、多発肺転移は著明に減少・縮小し右下肺野を中心に最大2.5cm 大の転移巣を複数認めるのみとなった。後腹膜リンパ節転移巣も縮小したが5.7cm 大の腫瘍としての残存を認めた (図 5)。標準的な進行精巣癌の治療方針に従い残存腫瘍に対する外科的切除を行うこととした。手術の侵襲性を考慮して残存腫瘍切除術手術は二期的に分けて行うこととした。第 1 回目の残存腫瘍切除術手術として、2004年11月胸腔鏡補助右下肺部分切除術を施行し S8・S9・S10の腫瘍を切除した。同時に右高位精巣摘除術も行った。摘出肺組織の病理組織学的所見は壊死組織で viable cell は認めなかった。また精巣内にも悪性所見は認めなかった。術後、正常化を保っていた  $\beta$ -HCG が0.6mIU/ml へとわずかであるが上昇したため、TIN 療法を 1 コース追加した。 $\beta$ -HCG が0.5mIU/ml 未満となった後、第 2 回目の残存腫瘍切除術手術として、2005年 2 月後腹膜リンパ節郭清術を行った。郭清範囲は、頭側が腎門部、外側が左右尿管、尾側が総腸骨動脈の分岐部までの標準的郭清範囲に治療開始時に腫瘍が存在した左腎門部上部も加えた。手術時間は12時間55分、出血量は3,600ml であった。摘出組織の病理組織学的所見は奇形癌で僅かであるが viable cell として胎児性癌を認めた。追加の抗癌剤治療として TIN 療法 2 コースを行い、2005年 5 月治療を終了した。

治療終了から約 3 年が経過しているが再発所見は認めず生存している。

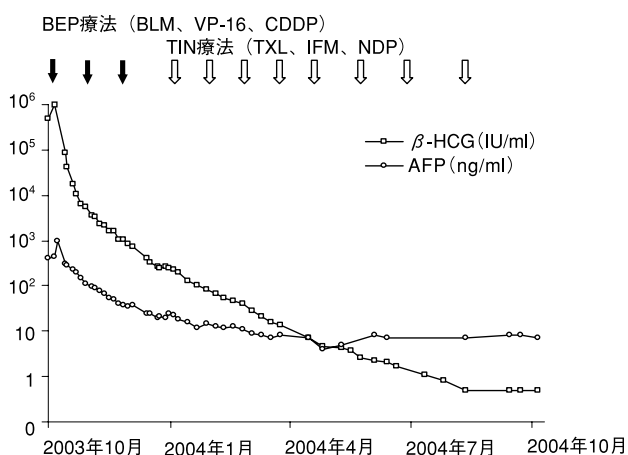


図 4 Clinical course and tumor makers.

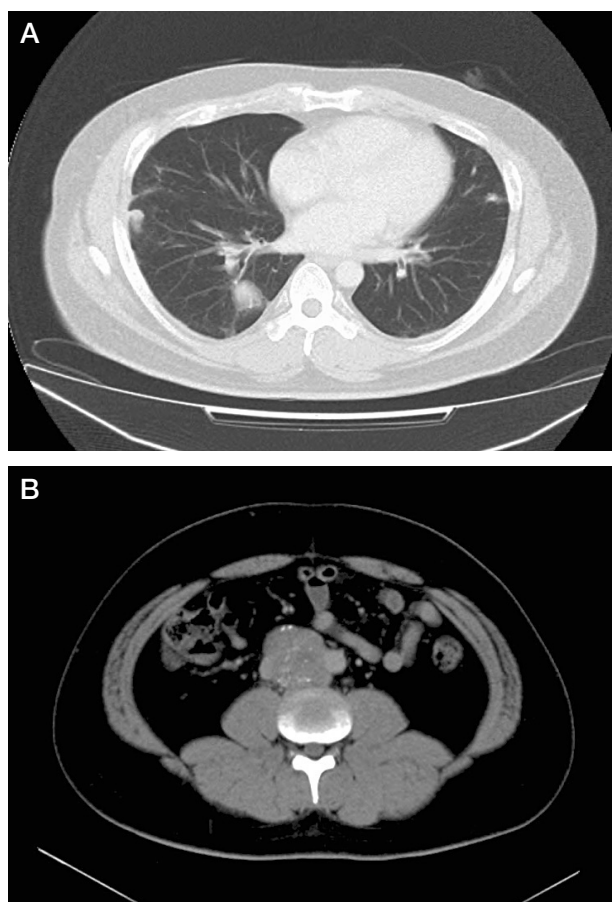


図 5 After chemotherapy, computerized tomography showed reduction of lung (A) and retroperitoneal (B) metastases.

## 考 察

精巣癌の転移部位として多いのは後腹膜リンパ節・横隔膜後方や後縦隔のリンパ節・左鎖骨上リンパ節・肺であり、進行精巣癌において肺転移はまれな所見ではない<sup>1)</sup>。しかし本症例のように肺転移による呼吸困難を契機に精巣癌が発見されるケースは多くはない。藤田らが呼吸困難を契機に発見された精巣癌症例を報告しているが<sup>3)</sup>、彼らが報告した症例は精巣の腫大に気づきながらも羞恥心から受診が遅れ呼吸困難をきたしており、本症例が精巣腫大の自覚はなく呼吸困難を初発症状とした点で異なっている。初発症状が呼吸困難である精巣癌症例は少ないと思われるが、精巣癌の好発年齢である青年～壮年期に転移性肺腫瘍を認めた場合には原発巣として精巣癌も念頭におく必要がある。

精巣癌の標準的な治療過程では、先ず高位精巣摘除術を行って精巣癌の組織型を判定することが必要である。さらに遠隔転移について検索して病期分類を行い、治療

方針を決定することになる。本症例では多発性肺転移による呼吸不全を認めたため抗癌剤治療を先行し、原発巣の組織診断を行うことなく緊急的に治療を開始した。この迅速な化学療法開始が功を奏し、速やかに呼吸困難は改善した。

腫瘍マーカーが陰性化した後、残存肺腫瘍の切除と共に高位精巣摘除術を行ったが、精巣に残存腫瘍は認めなかった。治療開始時に $\beta$ -HCGが高値であったことや肺腫瘍生検の病理組織所見から判断して、原発巣に絨毛癌が含まれていたと考えられる。

一般的に本症例の様な病期Ⅲの精巣癌症例に対しては、原発巣である精巣を摘除後、腫瘍マーカーの陰性化を目指して化学療法が行われる。導入化学療法にはBEP療法が選択されることが多い。VIP療法（エトポシド、イフォスマイド、シスプラチン）が選択される場合もあるが、VIP療法はBEP療法と比較すると効果に差は見られないが骨髄抑制が有意に強いとされている<sup>4)</sup>。IGCC分類でpoor prognosisに分類される症例に対しては、導入化学療法で超大量化学療法を行う意見もある。しかし先に発表された海外での第3相臨床試験の結果では、標準化学療法群と超大量化学療法群の間で生存に関して有意差を認めなかった<sup>5)</sup>。導入化学療法としてBEP療法を3～4コース施行し腫瘍マーカーが陰性化しない場合には、救済化学療法として2nd lineの化学療法を行うことになる。本症例では2nd lineの化学療法としてMotzerらが報告したTIP療法（パクリタキセル、イフォスマイド、シスプラチン）<sup>6)</sup>のシスプラチンをネダプラチンに変更したTIN療法を行った。

化学療法により腫瘍マーカーが陰性化した後、後腹膜リンパ節に転移巣が残存した場合には残存腫瘍切除治療として後腹膜リンパ節郭清（RPLND）を行うことが標準的な治療とされてきた。これには、癌細胞の有無の確認という診断的な意義と化学療法に反応しない奇形腫の摘出という治療的な意義がある。セミノーマ症例で後腹膜残存腫瘍径が3 cm未満の症例では癌細胞が残存することはまれであることからRPLNDは省略可能とする意見もある<sup>7)</sup>。また非セミノーマ症例では後腹膜残存腫瘍径が1 cm未満の症例で原発巣に奇形腫を含まなければRPLNDは省略可能とする意見もある<sup>8,9)</sup>、基本的にはRPLNDを行う方針が多いと思われる。

いわゆるviable cancerの残存の評価にPositron Emission Tomography (PET)を用いる方法も検討されている。Stephens<sup>10)</sup>やDe Santi<sup>11)</sup>が化学療法後の精巣癌の

viability評価にPETが有効と報告しているが、未だ確立されたものではない。本症例では腫瘍マーカー陰性後にPET検査を行い、肺転移巣の1カ所と後腹膜リンパ節に陽性所見と思われる集積を認めた。しかし肺転移巣の集積は後腹膜リンパ節の集積と比較すると非常に淡く、残存癌の評価においてPET検査の結果と病理組織所見はある程度合致した。

非セミノーマ症例で化学療法後の残存腫瘍を切除すると、20%にviable cancerを認め、30～40%に奇形腫を認める<sup>12)</sup>。また導入化学療法では腫瘍マーカーの陰性化が得られず救済化学療法が必要となった場合では、viable cancerが後腹膜に残存する確率は55%にのぼる<sup>13)</sup>。さらに、原発巣に奇形腫が含まれる場合には、残存腫瘍の82%に奇形腫を認めるとの報告がある<sup>14)</sup>。本症例では残存腫瘍が肺と後腹膜リンパ節に存在したため、残存腫瘍切除手術を2度に分けて行った。先行して行った残存肺転移巣に対する切除ではviable cancerを認めなかったが、もしviable cancerを認めた場合には残存後腹膜リンパ節転移巣に対する切除手術を行う前に更なる救済化学療法が必要だったかもしれない。

本症例では切除した後腹膜リンパ節組織中にviable cancerを認め、術後TIN療法による追加の化学療法を2コース行っている。切除組織が壊死組織や成熟奇形腫であった場合には追加化学療法の必要ない。癌組織や未熟奇形腫の残存があった場合の追加化学療法の役割については必ずしも意見は一致していない。レトロスペクティブな検討であるが、追加化学療法はprogression free survivalを改善したがoverall survivalは改善しなかったとする報告もある<sup>15)</sup>。また癌が残存した症例において導入化学療法により腫瘍マーカーの正常化が得られた場合には術後2コースの補助化学療法が再発防止に有効であるが、救済化学療法後の場合には術後の補助化学療法の効果は見いだせなかったとの報告がある<sup>13,16)</sup>。本症例では患者本人の希望も考慮して追加の化学療法を行ったが、この追加治療は省略できたかもしれない。

化学療法の晩期副作用には、二次癌・末梢神経障害・聴力障害・造精機能障害などがある<sup>17)</sup>。二次癌としてエトポシド関連白血病があるが、通常BEP療法で使用されるエトポシドの投与量では発症しにくい。しかしエトポシドを含む大量化学療法を行う際には考慮が必要である。本症例では2nd line化学療法としてTIN療法を行ったが、パクリタキセルには末梢神経障害を引き起こす危険があり、同様に末梢神経障害の原因薬剤であるシスプラ

チンを併用する際には特に注意が必要である。化学療法では造精機能障害は回避することが困難であり、予め精子の凍結保存を行っておくことが推奨される。しかし精巣癌では診断時に既に造精機能障害が生じていることも少なくなく注意が必要である。本症例では呼吸不全の状態から緊急的に化学療法を開始したため精子の凍結保存を試みることができなかった。

一般に精巣癌の再発は2年以内に多く、寛解後2年を超えて再発する晩期再発は2～3%と報告されている<sup>17)</sup>。本症例は治療終了から約3年が経過しており再発の可能性は低いと思われるが、今後も引き続き経過観察が必要と思われる。

多発性肺転移による呼吸不全の状態から治療を開始したが、化学療法と手術療法による集学的治療が有効で寛解が得られた。しかし治療は決して容易ではなく、繰り返す化学療法による重度骨髄抑制への対症や残存腫瘍切除のため2度の手術が必要となり治療にも1年7ヵ月間という長期間を要した。一般に非セミノーマ進行精巣癌の予後は良好ではないが、化学療法や手術療法を組み合わせることで本症例のように寛解が得られる場合もあり、粘り強く集学的治療を行うことが必要と思われた。

## 結 語

呼吸困難を契機に発見された進行精巣癌の1例を経験した。多発性肺転移による呼吸不全の状態から治療を開始したが、迅速な化学療法開始が奏功した。抗癌剤治療としてBEP療法3コースとTIN療法11コースを行い、残存腫瘍切除治療として胸腔鏡補助下右肺部分切除術と後腹膜リンパ節郭清術を行った。これらの集学的治療が有効で寛解に至った。

## 文 献

- 1) 藤目 真, 平尾佳彦: 精巣腫瘍. 臨床腫瘍学 (日本臨床腫瘍学会編), 第3版, 癌と化学療法社, 東京, 2003, pp. 782-789
- 2) International Germ Cell Consensus Classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.*, **15** : 594-603, 1997
- 3) 藤田和利, 辻川浩三, 室崎伸和, 菅尾英木 他: 肺転移による呼吸困難を契機に発見された巨大精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要*, **47** : 599-604, 2001
- 4) Nichols, C. R., Catalano, P. J., Crawford, E. D., Vogelzang, N. J., *et al.* : Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors : an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.*, **16** : 1287-1293, 1998
- 5) Motzer, R. J., Nichols, C. J., Margolin, K. A., Bacik, J., *et al.* : Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, **25** : 247-256, 2007
- 6) Motzer, R. J., Sheinfeld, J., Mazumdar, M., Bains, M., *et al.* : Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J. Clin. Oncol.*, **18** : 2413-2418, 2000
- 7) Flechon, A., Bompas, E., Biron, P., Droz, J. P. : Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J. Urol.*, **168** : 1975-1979, 2002
- 8) Schmoll, H. J., Souchon, R., Krege, S., Albers, P., *et al.* : European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer : a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann. Oncol.*, **15** : 1377-1399, 2004
- 9) Debono, D. J., Heilman, D. K., Einhorn, L. H., Donohue, J. P. : Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, **15** : 1455-1464, 1997
- 10) Stephens, A. W., Gonin, R., Hutchins, G. D., Einhorn, L. H. : Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J. Clin. Oncol.*, **14** : 1637-1641, 1996
- 11) De Santis, M., Becherer, A., Bokemeyer, C., Stoiber, F. : 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma : an update of the pro-

- spective multicentric SEMPET trial. *J. Clin. Oncol.*, **22** : 1034-1039, 2004
- 12) Albers, P., Melchior, D., Muller, S. C. : Surgery in metastatic testicular cancer. *Eur. Urol.*, **44** : 233-244, 2003
- 13) Fox, E. P., Weathers, T. D., Williams, S. D., Loehrer, P. J.: Outcome analysis for patients with persistent non-teratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J. Clin. Oncol.*, **11** : 1294-1299, 1993
- 14) Debono, D. J., Heilman, D. K., Einhorn, L. H., Donohue, J. P. : Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, **15** : 1455-1464, 1997
- 15) Fizazi, K., Tjulandin, S., Salvioni, R., Germa-Lluch, J. R. : Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors : prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J. Clin. Oncol.*, **19** : 2647-2657, 2001
- 16) Donohue, J. P., Fox, E. P., Williams, S. D., Loehrer, P. J. : Persistent cancer in postchemotherapy retroperitoneal lymph-node dissection : outcome analysis. *World J. Urol.*, **12** : 190-195, 1994
- 17) 水谷洋一, 白石 匠, 中村晃和, 三神一哉 他 : 晚期再発・化学療法晚期副作用. *泌尿器外科*, **20** : 133-137, 2007

### *Advanced testicular cancer with the earliest complaint of dyspnea successfully treated by combined modality therapy : a case report*

Tomoteru Kishimoto<sup>1)</sup>, Takushi Narota<sup>2)</sup>, Tadanobu Hosokawa<sup>1)</sup>, Kentaro Yura<sup>1)</sup>, Tomoya Fukawa<sup>1)</sup>, Takahiro Koizumi<sup>1)</sup>, Shinichiro Kinouchi<sup>1)</sup>, Kuniyoshi Yamaguchi<sup>1)</sup>, Ryuichi Taue<sup>1)</sup>, Yasuyo Yamamoto<sup>1)</sup>, Hiroyoshi Nakatsuji<sup>1)</sup>, Hirofumi Izaki<sup>1)</sup>, Masayuki Takahashi<sup>1)</sup>, Tomoharu Fukumori<sup>1)</sup>, and Hiro-omi Kanayama<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Institute of Health Bioscience the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and

<sup>2)</sup>Department of Urology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

A 30-year-old man was referred to our hospital for examination and treatment of dyspnea. Clinical examination revealed multiple lung tumor masses with marked elevation  $\beta$ -HCG and  $\alpha$ -fetoprotein. CT showed not only multiple lung tumors but also retroperitoneal tumor mass. A percutaneous needle biopsy of lung tumor was performed and pathological findings suggested choriocarcinoma. Although testicular swelling was not detected, ultrasonography revealed a right testicular mass lesion. Therefore we diagnosed multiple lung metastases from right testicular cancer with retroperitoneal lymph node metastasis. The induction chemotherapy with bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) for 3 cycles was performed. Subsequently second line chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, nedaplatin (TIN) for 8 cycles followed. After the tumor markers were normalized, resection of residual lung metastases by video-assisted thoracic surgery (VATS) and right high orchiectomy were performed. Histologically no viable cells were detected. One cycle chemotherapy with TIN was given after first surgery. Secondly, retroperitoneal lymph node dissection was performed, and pathologically the small amount of viable cancer was detected in the resected specimen. Then post operative chemotherapy with TIN for 2 cycles were performed. The patient is alive without any recurrence 3 years after combined modality therapy.

Key words : advanced testicular cancer, dyspnea, combined modality therapy