

精巣腫瘍109例の臨床的検討

国立横須賀病院泌尿器科 (医長: 小川勝明)

小川 毅彦, 大柴美代子, 小川 勝明

古畑泌尿器科クリニック (院長: 古畑哲彦)

古畑 哲彦

A CLINICAL STUDY ON 109 CASES WITH TESTICULAR TUMOR

Takehiko OGAWA, Miyoko OOSHIBA and Katsuaki OGAWA

From the Department of Urology, Yokosuka National Hospital

Akihiko FURUHATA

From the Furuhata Urological Clinic

One hundred and nine patients with testicular tumors were treated in our hospital between 1970 and 1994. The patients ranged in age from 4 months to 73 years with an average of 35.3 years. The most frequent chief complaint was painless swelling of the scrotal contents. Of 106 germinal tumors, 61 cases were of pure seminomas, and the other 45 cases contained non-seminomatous elements. The remaining 3 cases were non-germinal tumors; 2 malignant lymphomas and one rhabdomyosarcoma. Clinical staging classified them into 80 cases of stage I, 21 cases of stage II, and 8 cases of stage III. The five-year survival rate calculated by the Kaplan-Meier method was 79.6% in total, and 85.0, 91.7, 66.7 and 50.0% in stage I, IIA, IIB, and III, respectively. A comparison with the 5-year survival rate before 1980 (69.9%) when computed tomographic (CT) equipment and chemotherapy including cisplatin were introduced in our hospital, showed significant improvement after 1981 (89.4%).

(Acta Urol. Jpn. 42 : 911-916, 1996)

Key words: Testicular tumors, Clinical statistics, Treatment, Prognosis

緒 言

精巣腫瘍の発生頻度は比較的稀ながら青壮年に好発する悪性腫瘍であるため社会的影響は大きい。このため泌尿器科悪性腫瘍のなかでも特に注目され、多くの臨床研究が行われてきた。特に1970年代後半に始まるcisplatinを中心とした化学療法の開発は精巣腫瘍の治療成績を著しく改善し、現在では進行精巣腫瘍でも、80%以上の治癒率を期待できるまでになった¹⁾国立横須賀病院では1970年以降、積極的に精巣腫瘍患者の精査治療にあたり、1994年までに109例を治療しその後の経過観察を行ってきた。今後の診断・治療指針に役立つ目的で、それらの症例を臨床統計的に検討し、若干の文献的考察も含め報告する。

対象と方法

1970年1月より1994年12月までの24年間に国立横須賀病院泌尿器科で入院加療した精巣腫瘍109例を対象とした。

病期分類、組織学的分類は精巣腫瘍取り扱い規約²⁾に従った。生存率はKaplan-Meier法で算出し、統計学的有意差はgeneralized Wilcoxon testにより判

定した。

結 果

1. 初診時年齢

年齢は4カ月から73歳、平均 35.2 ± 13.4 歳 (Mean \pm SD), うちセミノーマは 39.9 ± 11.7 歳, 非セミノーマは、 29.4 ± 13.2 歳であった。単一組織型の平均年齢は 37.2 ± 13.1 歳, 複合組織型では 31.4 ± 10.9 歳であった。小児例は卵黄嚢腫瘍2例, 横紋筋肉腫1例であった。

2. 主 訴

来院時主訴は無痛性精巣腫大が83例 (76.1%)と最も多く、ついで有痛性精巣腫大が18例 (16.5%), 腹部腫瘤が5例 (4.6%), 陰嚢内容の硬結が3例 (2.8%)であった。

3. 既往歴

停留精巣は10例に、陰嚢部外傷は1例に認められた。流行性耳下腺炎後精巣炎の既往は2例にあった。

4. 患 側

右側55例 (50.5%), 左側52例 (47.7%), 異時両側2例 (1.8%)であった。

5. 病理組織学的分類

胚細胞腫瘍では単一組織型が75例, うちセミノーマ

が61例 (56.0%) で全体の過半数を占め、ついで胎児性癌が7例 (6.4%), 成熟奇形腫5例 (4.6%), 卵黄囊腫瘍2例 (1.8%) であった。絨毛癌と未熟奇形腫の単一組織型はなかった。複合組織型は31例あり、構成組織成分としては胎児性癌を含むものが最も多く24例、以下セミノーマ19例、絨毛癌13例、未熟奇形腫11例、成熟奇形腫5例、卵黄囊腫瘍1例であった。非胚細胞腫瘍は3例で、横紋筋肉腫1例、悪性リンパ腫2例であった。

6. 病期分類

臨床病期は全身理学的所見および画像検査、腫瘍マーカーにより決定した。画像検査は胸部レントゲン撮影、静脈性腎盂造影、腹部CT、骨盤部CT、胸部CT、頭部CT、リンパ管造影、骨シンチグラム、ガリウムシンチグラム、胸部断層レントゲン撮影、などである。なお、CTが使用されるようになったのは1981年以後であり、それ以前はリンパ管造影、ガリウムシンチグラム、静脈性腎盂造影により後腹膜リンパ節転移の有無を判定した。

腫瘍マーカーとしては α -feto-protein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), hCG- β subunit (hCG- β), Lactate dehydrogenase (LDH) を測定した。

Table 1 に病期分類ごとの症例数を示した。セミノーマでは stage I が49例 (80.3%), stage IIA, stage IIB がそれぞれ6例 (9.8%) であった。Stage III 以上の進行癌はなかった。非セミノーマ48例中 stage I 31例 (64.6%), stage II 以上の進行癌は17例 (35.4%) であった。

非セミノーマ症例を構成組織成分毎に分類して病期分類と比較した (Fig. 1)。複合組織型は初診時 high stage が多く、31例中14例 (45.2%) が stage II 以上だった。特に絨毛癌は13例中2例 (15.4%) が stage II, 5例 (38.5%) が stage III, 未熟奇形腫では11例中3例 (27.3%) が stage II, 3例 (27.3%) が stage III であった。Stage III B2 の5例は絨毛癌+胎児性癌が2例、絨毛癌+胎児性癌+未熟奇形腫+セミノーマが1例、絨毛癌+未熟奇形腫+セミノーマが

Table 1. The number of cases according to clinical stage and histological classification

Stage	I	IIA	IIB	III0	IIIA	IIIB1	IIIB2	IIIC	Total
Seminoma	49	6	6	0	0	0	0	0	61
Non-seminoma	31	6	3	1	0	2	5	0	48
Total	80	12	9	1	0	2	5	0	109

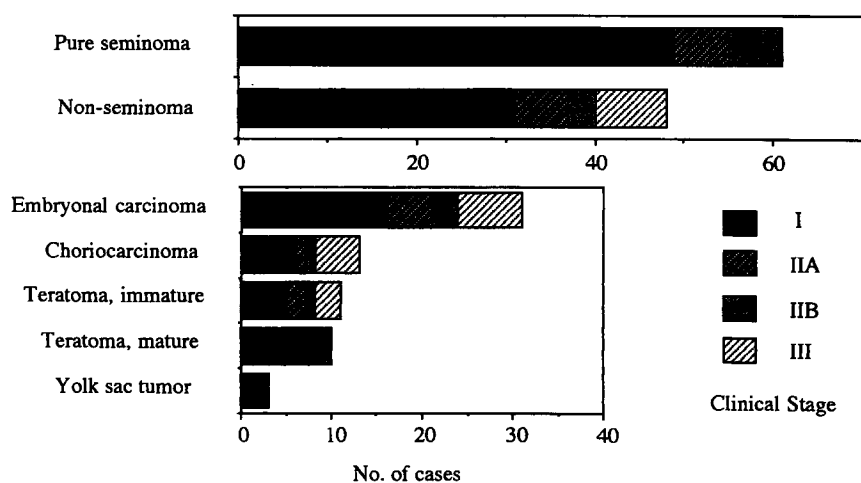


Fig. 1. The number of cases according to histological types and clinical stages are shown. Sixty one cases had pure seminoma and the other 48 had non-seminoma (upper panel). Non-seminomas were further divided into embryonal carcinoma, choriocarcinoma, immature teratoma, mature teratoma, and yolk sac tumor (lower panel). The sum of case numbers in lower panel exceeds the total number of non-seminoma, because 31 out of 48 non-seminomatous tumors were mixed tumors which contain more than one histological element. The group of non-seminoma, especially choriocarcinoma and immature teratoma, include a high proportion of clinically advanced cases.

1例, 胎児性癌+セミノーマが1例であった。

7. 腫瘍マーカー

高位精巣摘除術前の腫瘍マーカーは, AFPの陽性21例, 陰性72例, hCGでは陽性30例, 陰性65例であった。hCG-βは測定した51例中0.5 ng/ml以上の異常が25例(49.0%)であった。セミノーマ例ではAFPを測定した55例はすべて陰性だったが, hCGは56例中12例(21.4%)が陽性であった。セミノーマのhCG陽性群(12例)と陰性群(44例)の5年生存率は, それぞれ76.2%, 88.7%で, 陽性群の方が悪かったが有意差はなかった。非セミノーマ例のAFP陽性は38例中21例, hCG陽性は39例中18例であった。AFP, hCGの両者とも陽性例は13例(34.2%), どちらか一方の陽性は13例(34.2%), 両者とも陰性は12例(31.6%)であった。非セミノーマ例中, AFP陽性21例と陰性17例の5年生存率は53.9%, 83.6%で陽性例のほうが有意に悪かった($P < 0.05$) (Fig. 2)。これはstage IIA以上が陰性群では2例に対し, 陽性群では7例と, 陽性群に進行癌症例が多かったためと思われる。またhCG陽性群と陰性群の5年生存率はそれぞれ63.4%, 71.1%で陽性例の予後が悪い傾向ではあるが有意差はなかった。

8. 治療法

全例に高位精巣摘除術を施行した。初期治療方法と症例数をTable 2-1, 2-2に示した。化学療法は1980年以前はLi法(chlorambucil, methotrexate, actinomycin D), EX(endoxan), ACD(actinomycin D)の単独, VAB-1法(vinblastine, actinomycin D, bleomycin)などを行ってきた。1981年以降は始めはcisplatin単独療法を, その後はPVB療法(cisplatin, vinblastine, bleomycin)を行っている。1980年以前

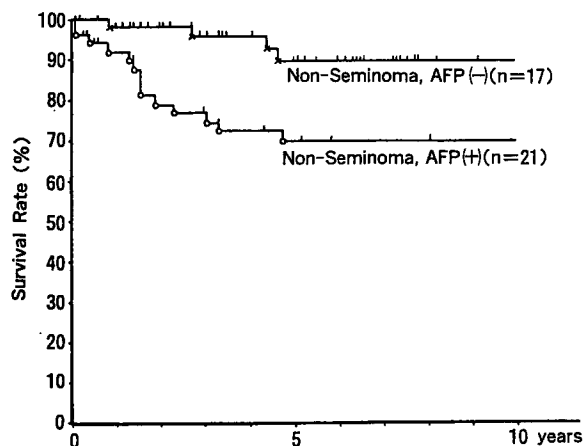


Fig. 2. The cases of non-seminoma were divided into two groups, AFP positive (21 cases) and negative (17 cases). The survival rate in the AFP-negative group (83.6%) was significantly better than that in the AFP-positive group (53.9%).

には有効な化学療法がないため, 根治的放射線療法を行った症例が多かったが, 1981年以後は減少し, 最近ではほとんど行っていない。Stage I例に対する近年の治療方針は, セミノーマには surveillance または予防照射, 非セミノーマには surveillance を, stage II以上はまず化学療法を行いCRならば観察, 残存腫瘍があればこれを切除することを基本とした。

9. 予後

術後の観察期間は1995年5月31日現在, 最短17カ月から最長22年である。全体の5年生存率は79.6%であった。病期別ではstage I 85.0%, stage IIA 91.7%, stage IIB 66.7%, stage III 50.0%であった。Stage Iの80例中7例が腫瘍死している。この7例中6例は1980年以前の症例でセミノーマ2例, 胎児性癌2例, 胎児性癌+絨毛癌1例, 胎児性癌+未熟奇形腫1例であった。これらstage Iの予後が悪かったのは, 1980年以前の症例で有転移例をstage Iと診断したためと考えられる。セミノーマ61例, 非セミノーマ48例の5年生存率はそれぞれ87.7%, 67.8%であった。前述のごとく, 絨毛癌と未熟奇形腫を含む例は初診時進行癌の比率が高かった。それらの5年生存率はそれぞれ60.6%, 71.6%であったがそれ以外の非セミノーマ例との比較では有意差はなかった。1980年以前の症例55例(group A)と1981年以降の症例54例(group B)の生存率を比較してみると, group A 69.9%, group B 89.4%と有意($P < 0.01$)にgroup Bの生存率が良かった。これをstage I例と進行癌(stage II以上)とに分けてみるとgroup Aのstage Iの予後がgroup Bに比べ特に悪かった(Fig. 3)。CT導入前であり, under-stagingの症例もあったと思われる。さらにセミノーマ単一組織群(pure seminoma)と非セミノーマ(non-seminoma)に分けて比較して見るとgroup Aのnon-seminomaの生存率(54.7%)はgroup Bに比べ特に悪かった($P < 0.01$) (Fig. 4)。また絨毛癌はgroup A 7例, group B 6例に分かれるが, group Aの生存率42.9%(3例/7例)であるのに対し, group Bは83.3%(5例/6例)と良かったが, 症例数が少なく, 有意差はなかった。

考 察

精巣腫瘍はヒト悪性腫瘍の中でも青壮年層での発症が多いほかに, 放射線療法や化学療法による反応するという特徴がある。このため, 適切な治療を行えば高い治癒率が期待できる。近年, 特に精巣腫瘍を治癒可能としたのはCT等の画像診断の進歩, AFP, hCG-βといった腫瘍マーカー測定の確立, さらにcisplatinを含む有効な抗癌剤と多剤併用化学療法の開発である。国立横須賀病院では1970年から1994年12月まで

Table 2-1. The method of treatment for seminoma after primary orchiectomy and the results

Stage	Treatment	No. cases	No. alive	No. deaths	
				Specific	Other causes
I	Adjuvant Rad.	45	40	2	3
	Surveillance	3	2	0	1
	Adjuvant Che.	1	1	0	0
IIA	Rad.	6	6	0	0
IIB	Rad.	2	2	0	0
	Rad. + Che.	4	2	2	0
Total		61	53	4	4

Rad. : radiation, Che. : chemotherapy

Table 2-2. The method of treatment for non-seminomatous tumor after primary orchiectomy and the results

Stage	Treatment	No. cases	No. alive	No. deaths	
				Specific	Other causes
I	Adjuvant Rad.	8	7	1	0
	Surveillance	11	10	1	0
	Adjuvant Che.	4	3	1	0
	Rad. + Che.	3	3	1	0
	Rad. + RPLND	2	1	0	1
	Che. + RPLND	2	1	1	0
	RPLND	1	0	1	0
IIA	Che.	2	2	0	0
	Che. + Rad.	1	0	0	1
	Che. + RPLND	1	1	0	0
	Rad. + RPLND	1	1	0	0
	Che. + Rad. + RPLND	1	1	0	0
IIB	Rad. + Che.	1	1	0	0
	Che. + Rad. + RPLND	2	1	1	0
IIIB	Che.	4	1	3	0
	Che. + Rad.	1	1	0	0
	Che. + Resection	3	1	2	0
Total		48	35	11	2

RPLND : retroperitoneal lymph node dissection, Resection : tumor resection

の23年間に109例の精巣腫瘍患者を入院加療してきたが、それらの臨床像および治療効果を中心に検討した。また当院においてCT装置およびcisplatinが導入された1980年前後での治療成績を比較検討した。

初診時年齢、主訴、既往歴、患側に関してはすでにある報告³⁻⁶⁾とほぼ合致するもので、当院の症例に特殊性は認められなかった。すなわち、平均発症年齢35.2歳で、セミノーマは非セミノーマよりやや高齢であった。主訴は無痛性腫大が多いが、有痛性腫大も16.5%に見られた。患側では左右差はなかった。既往歴として停留精巣が10例(9.2%)に認められた。

病理組織分類ではセミノーマが最も多く、ついで胎児性癌、奇形腫の順で、これも諸家の報告³⁻⁵⁾とほぼ同様であった。組織型と病期分類の関係では、セミノーマの61例中12例(19.7%)がstage IIで、stage

III症例はなかったのに対し、非セミノーマでは48例中、stage IIが9例(18.8%)、stage IIIが8例(16.7%)と、初診時進行度が高い傾向にあった。非セミノーマの中でさらに含有組織成分毎に比較してみると、絨毛癌、未熟奇形腫にhigh stageが多かった。この結果も諸家の報告と一致するものであった^{3,7)}。

組織分類別生存率はセミノーマのほうが非セミノーマよりも有意に良好であった。従来、絨毛癌は精巣腫瘍の中で最も予後不良といわれてきた⁸⁾。最近の報告でも、上田らはstage III 16例を検討し、絨毛癌成分の含まれる症例は予後不良としている⁹⁾。一方、絨毛癌は血行性転移しやすくhigh stageが多いが、化学療法に対する反応は他の非セミノーマと変わらないとする報告もある^{10,11)}。また高松らはcisplatinのdose intensityを上げることにより、絨毛癌4例を治

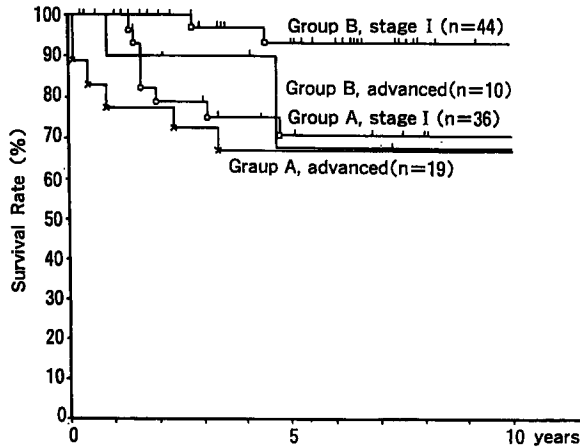


Fig. 3. All cases were divided into groups A and B according to their time of first admission, before 1980 and after 1981, respectively. They also divided into stage I and advanced based on clinical staging. Survival rate in group B stage I was significantly better than that in group A stage I ($P < 0.01$).

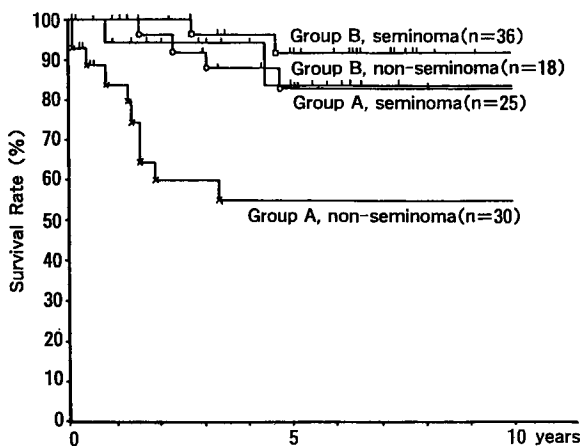


Fig. 4. All cases were divided into four subgroups according to their time of first admission and histology; group A seminoma, group A non-seminoma, group B seminoma, and group B non-seminoma. The survival rate of group A non-seminoma was significantly worse than that of group B non-seminoma ($P < 0.001$).

癒したと報告している¹²⁾ 今回のわれわれの症例中絨毛癌は13例と少ないため確言はできないが、1980年以前と1981年以降の比較では1981年以降の治療成績が良いこと、さらに1981年以降の絨毛癌は high stage が多くにもかかわらず同期間の非セミノーマ全例の成績に対し遜色はないことから、治療に対する反応は他の非セミノーマ腫瘍と同じと思われた。

一方、hCG 陽性群と陰性群の比較では、陽性群の予後が多少悪い傾向が見られたが、セミノーマおよび非セミノーマ症例ともに有意ではなかったことから hCG 陽性は予後不良因子とはならないと思われた。

同様の報告も散見されている^{13,14)} これに対し、AFP 陽性例は陰性例に対し有意に予後が悪かった。これは AFP 陽性例に high stage が多かったためであった。

Stage と予後の関係では、一般に high stage になるほど不良といわれているが³⁾、今回の集計でも危険率 5% で有意差が認められた。Stage I 症例 80 例中 7 例が腫瘍死しているが、このうち 6 例は 1980 年以前の症例であった。この 6 例の中には stage II 以上の症例が含まれていた可能性があるかと推測される。このことから治療成績向上には画像診断、マーカーの進歩による正確な病期診断が大きく関与していることが考えられた。

精巣腫瘍の治療成績は診断学の進歩以上に cisplatin を中心とした有効な化学療法の確立とともに向上してきた¹⁵⁻¹⁷⁾ その観点から 1980 年以前の 55 例と 1981 年以降の 54 例とを比較したところ、1981 年以降の群が有意に予後良好であった。これをセミノーマ例にかぎると、両群に有意差はなかったが、非セミノーマでは有意差を認めた。このことは cisplatin を主体とした化学療法（当院においては PVB を主として用いた）が特に非セミノーマ例の治療に貢献してきたことを意味すると思われた。勿論このことは、諸家の報告する¹⁸⁾ cisplatin のセミノーマに対する有効性を否定するものではない。セミノーマは stage I 症例が多く、放射線療法が有効であることから、化学療法の有効性に差が出なかったものと思われた。

結 語

横須賀国立病院泌尿器科において 1970 年から 1994 年に経験した精巣腫瘍 109 例について臨床的検討を行った。

1) 組織分類では、単一組織型 75 例、複合組織型 31 例、非胚細胞腫瘍 3 例であった。

2) セミノーマに比べて、非セミノーマは進行度が高い傾向にあり、特に絨毛癌、未熟奇形腫は初診時 high stage が多かった。

3) セミノーマ例、非セミノーマ例とも hCG 陽性群の 5 年生存率は悪かったが、有意差はなかった。また非セミノーマ例では、AFP 陽性例の 5 年生存率は陰性例に比べ有意に悪かった。これは AFP 陽性例に high stage が多かったためであった。

4) 予後（5 年生存率）は 1981 年以降の症例（89.4%）は 1980 年以前の症例（69.9%）に比較して有意に良かった。これは 1981 年以降の cisplatin の導入ならびに CT 導入による病期診断の向上によるものと思われた。

文 献

- 1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* **41**: 3275-3280, 1981
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 辜丸腫瘍取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1984
- 3) 鷺塚 誠, 坂下茂夫, 小松原秀一, ほか: 辜丸腫瘍725例の症例集計, 癌の臨床, 別集, 辜丸腫瘍の診断と治療, 河合恒雄, 町田豊平編, pp. 91-114, 篠原出版, 東京, 1986
- 4) 宮本 浩, 三浦 猛, 野口純男, ほか: 精巣腫瘍115例の臨床的検討. *泌尿紀要* **38**: 797-802, 1992
- 5) 中野清一, 山下敦史, 栃木宏水, ほか: 精巣腫瘍73例の臨床的検討. *西日泌尿* **56**: 1528-1532, 1994
- 6) 鈴木和浩, 小沢雅史, 中里晴樹, ほか: 精巣腫瘍78例の臨床的検討. *泌尿紀要* **41**: 197-203, 1995
- 7) 西山 勉, 谷川俊貴, 富田善彦, ほか: 精巣腫瘍の臨床的検討. *西日泌尿* **56**: 33-37, 1994
- 8) 出口修宏, 中村 薫, 萩原正通, ほか: 絨毛癌成分を含む辜丸腫瘍の治療. 癌の臨床, 別集, 辜丸腫瘍の診断と治療, 河合恒雄, 町田豊平編, pp. 17-25, 篠原出版, 東京, 1986
- 9) 上田陽彦, 高崎 登: Stage III 精巣腫瘍の臨床的検討—予後規定因子を中心に—. *西日泌尿* **56**: 1328-1332, 1994
- 10) 桜本敏夫, 木原和徳, 河合恒雄: 成人辜丸腫瘍の臨床的検討. 第2部 hCG 陽性例について. *泌尿紀要* **30**: 639-649, 1984
- 11) 古畑哲彦: 死亡例, 再発例よりみた治療上の問題点. 癌の臨床, 別集, 辜丸腫瘍の診断と治療, 河合恒雄, 町田豊平編, pp. 17-25, 篠原出版, 東京, 1986
- 12) 高松正武, 津島知靖, 那須保友, ほか: 進行精巣腫瘍に対する化学療法における CDDP dose intensity の検討—G-CSF 併用効果について—. *西日泌尿* **56**: 1508-1512, 1994
- 13) 上田陽彦, 高崎 登, 川崎利博, ほか: 精巣腫瘍患者における腫瘍マーカーの臨床的意義についての検討. *西日泌尿* **56**: 1347-1352, 1994
- 14) Mirimanoff RO, Shipley WU, Dosoretz DE, et al.: Pure seminoma of the testis: The results of radiation therapy in patients with elevated human chorionic gonadotropin titers. *J Urol* **134**: 1124-1126, 1985
- 15) Einhorn LH and Donohue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293-298, 1977
- 16) Vugrin D, Herr H and Whitmore WF Jr: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann Intern Med* **95**: 59-61, 1981
- 17) Bosl GJ, Yagoda A, Golbey RB, et al.: Role of etoposide-based chemotherapy in the treatment of patients with refractory germ cell tumors. *Am J Med* **78**: 423-428, 1985
- 18) Dirix LY and van Oosterom AT: Chemotherapy in metastatic seminoma. In: *Testicular cancer*. Edited by Horwich A, pp. 129-135, Chapman & Hall Medical, London, 1991

(Received on March 15, 1996)
 (Accepted on July 19, 1996)