

非セミノーマ精巣腫瘍の臨床的検討

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

温井 雅紀, 中尾 昌宏, 中川 修一, 高田 仁
戎井 浩二, 杉本 浩造, 渡辺 決

京都第二赤十字病院泌尿器科 (部長: 古沢太郎)

前 川 幹 雄

CLINICAL EVALUATION OF NONSEMINOMATOUS TESTICULAR GERM CELL TUMORS

Masanori Nukui, Masahiro Nakao, Shuichi Nakagawa,
Hitoshi Takada, Koji Ebisui, Kozo Sugimoto,
and Hiroki Watanabe

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Mikio Maekawa

From the Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

We treated 26 patients with nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) between January 1976 and March 1989. Histologically, 7 were embryonal carcinoma (27%), 4 were teratoma (15%), 2 were yolk sac tumor (8%), 10 were teratocarcinoma (38%) and 3 were other mixed tumors. As regards staging, 18 belonged to stage I (69%), 1 to stage II A (4%), 1 to stage IIB (4%), 1 to stage IIIA, 2 to stage III B1 (8%) and 3 to stage III B2 (12%). Patients in stage I were treated by orchidectomy with lymphadenectomy and occasionally chemotherapy before 1984, resulting in a 100% 5-year survival. However, after 1985, 5 cases in stage I were treated by orchidectomy alone according to a watch-and-see policy. Two cases among them relapsed within two years and both of them contained immature teratoma elements.

Six patients with metastatic tumor were treated with PVB therapy of which response rate was 66.7%. The total 5-year survival rate of patients in stage I, II and III was 100%, 50%, 50%, respectively and that in overall cases was 84.6%.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1281-1285, 1991)

Key words: Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumor, Clinical Evaluation

緒 言

精巣腫瘍(胚細胞腫瘍)は, 治療法の相違により, 通常セミノーマと非セミノーマに分類される。非セミノーマはセミノーマに比し放射線感受性が低く, 予後もやや不良である。

今回, われわれは, 非セミノーマ精巣腫瘍症例につき臨床的検討を加えたので報告する。

対象と方法

1976年1月より1989年3月までに, 京都府立医科大学付属病院および京都第二赤十字病院泌尿器科で治療

した非セミノーマ精巣腫瘍26例を対象とした。小児精巣腫瘍は除外した。組織分類, stage 分類は精巣腫瘍取扱規程¹⁾に準じた。1989年9月31日の時点での予後を調査し, 実測生存率を算出した。

結 果

1. 主訴, 患側, 既往歴

主訴は陰嚢内腫瘍24例, 腹部腫瘍1例, 咳嗽1例であった。咳嗽を主訴とした症例は近医で1年以上精巣上体炎として治療をうけた後, 紹介されたものであった。患側は, 右側17例, 左側9例で右側が多かった。既往歴としては, 患側と同側の停留精巣と鼠径ヘルニ

アをそれぞれ1例ずつ認めた。

2. 年齢 (Fig. 1)

年齢は小児精巣腫瘍を除外したため19~55歳であり、平均年齢は31.3歳であった。ピークは20代、30代にあり、両者で20例(77%)を占めていた。

3. 病理組織分類 (Table 1)

単一組織型では、embryonal carcinoma が7例(26.9%)と一番多く、teratoma 4例(15.4%)、yolk sac tumor 2例(7.7%)であった。複合組織型では、teratocarcinoma が10例(38.5%)と多数を占め、その他 embryonal carcinoma+teratoma+choriocarcinoma 1例(3.8%)、embryonal carcinoma 1例(3.8%)、embryonal carcinoma+seminoma 2例(7.7%)であった。

4. stage と病理組織分類 (Table 2)

初診時の stage と病理組織の関係を示す。stage I は18例と多く、全体の69%を占めた。その中で、embryonal carcinoma 7例と teratoma 4例は、すべて stage I であった。teratocarcinoma は、stage I~III の種々の stage の症例を認めたが、yolk sac

tumor は2例とも stage III であった。stage II は2例(7.7%)のみで少なかった。

5. stage と治療法 (Table 3)

初診時 stage と治療法の関係を示す。stage I においては、同一 stage でも年代が長期にわたっているため、除睾術のみ行ったもの、後腹膜リンパ節廓清も行ったもの、リンパ節廓清と補助化学療法を併用したものなどがあった。しかし、1985年以後の5例は、いわゆる watch and see policy^{2,3)} に従い除睾術のみを行っている。stage II 以上の症例では、初期において有効な化学療法がなかったときには、放射線療法のみ行ったものもあったが、CDDP の出現以後は主に PVB 療法を施行し、残存腫瘍のある場合には摘出可能であれば手術を施行した。また、化学療法が無効で放射線療法を併用した症例もあった。転移巣に対し PVB 療法を行った6例では、CR 2例、PR 2例、PD 2例、有効率は、66.7%であった。

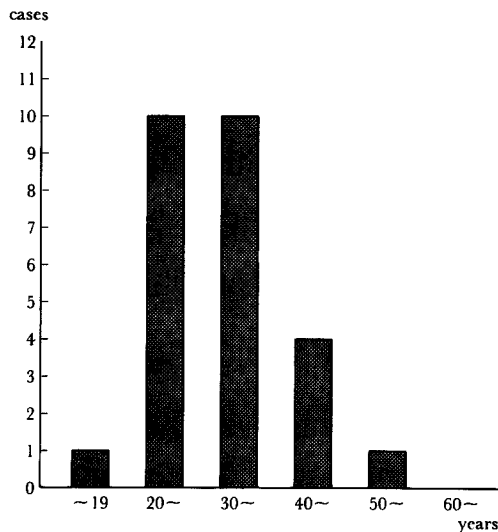


Fig. 1. Age distribution

Table 1. Pathological classification

| | |
|--------------------------------------------|------------|
| Embryonal ca. | 7 (26.9%) |
| Teratoma mature | 2 (7.7%) |
| immature | 1 (3.8%) |
| malignant transformation | 1 (3.8%) |
| Yolk sac tumor | 2 (7.7%) |
| Teratocarcinoma | 10 (38.5%) |
| Embryonal ca. + teratoma + choriocarcinoma | 1 (3.8%) |
| Embryonal ca. + seminoma | 2 (7.7%) |

Table 2. Correlation between pathological classification and stage

| | I | II A | II B | III A | III B1 | III B2 |
|--------------------------|----|------|------|-------|--------|--------|
| Embryonal ca. | 7 | | | | | |
| Teratoma | 4 | | | | | |
| Yolk sac | | | | | 1 | 1 |
| Teratoca. | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Embry. + tara. + chorio. | 1 | | | | | |
| Embry. + seminoma | 1 | | | | | 1 |
| Total | 18 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |

Table 3. Correlation between therapy and stage

| | I | II A | II B | III A | III B1 | III B2 |
|-------------------------------|---|------|------|-------|--------|--------|
| Orchiectomy only | 5 | | | | | |
| Lymphadenectomy | 6 | | | | | |
| Lymphadenectomy, Chemotherapy | 3 | 1 | | | | |
| Chemotherapy | 4 | | | | 1 | 3 |
| Chemotherapy, Tumor resection | | | | | 1 | |
| Chemotherapy, Radiatio | | | 1 | | | |
| Radiation | | | | 1 | | |

6. 腫瘍マーカーの上昇率

AFP は76%, HCG は尿中, 血中を含めて68%, 特異的マーカーではないが, LDH は46%に上昇を認めた. CEA の上昇例はなかった. 組織型では yolk sac tumor で AFP のみの上昇を見たが, 各組織型ごとの上昇率の差は明らかでなかった.

7. stage と腫瘍マーカー (Table 4)

stage I と stage II 以上とで腫瘍マーカーの上昇率を比較すると, AFP と HCG では両者に差は明らかでなかったが, LDH は stage I で33%, II 以上で88%に上昇を認め, LDH は進行例で高率に異常値を示した.

8. stage 別予後 (Fig. 2)

初診時の stage 別予後は stage I では死亡例がなく, 生存率は100%であった. II および III では, 2年で50%と低くなるが, その後の死亡例はなかった. 全症例の5年生存率は84.6%であった.

9. 再発例の検討 (Table 5)

再発をきたした症例は2例のみで, ともに stage I で, watch and see policy^{2,3)} に従い, 初診時に除辜術のみを施行したものであった. 組織型は2例とも teratocarcinoma であり, 脈管侵潤は認めなかった. 再発時の stage は IIB と IIIB2 で, 治療は両症例とも PVB 療法とリンパ節廓清を行い, NED の状態にて現在も生存中である.

10. 死亡例の検討 (Table 6)

死亡したのは4例で, すべて初診時に stage IIB 以上の症例であり, 組織型は teratocarcinoma 3例, yolk sac tumor 1例であった. 発症より初診までの期間は1カ月と短いものもあったが, ほかは6カ月以上と比較的長かった. 治療は, 年代の古いもので放射線療法のみに行った症例もあるが, ほかは VAB療

法, PVB 療法, さらに VP-16 を使用した救済化学療法を行った. しかし結果的には無効で, すべて約1年で死亡した.

考 察

非セミノーマ精巣腫瘍は, セミノーマに比べ発生年齢がやや若く, 20歳代までは非セミノーマの発生比率が高い. 逆に30歳代以上ではセミノーマが高い傾向にある³⁾ 精巣腫瘍全体の好発年齢は20歳, 30歳代にあり³⁾, 非セミノーマだけにかぎったわれわれの症例も同様であった.

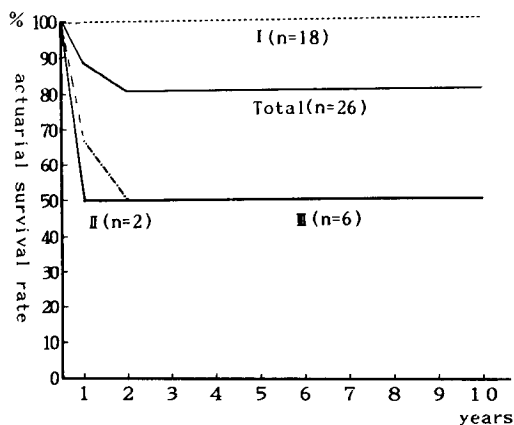


Fig. 2. Actuarial survival rates

Table 4. Positive rates of tumor markers according to the stage

| | AFP | HCG | LDH |
|----------|-----|-----|-----|
| I | 71% | 77% | 33% |
| II ~ III | 88% | 50% | 88% |

Table 5. Relapsed cases

| Stage | | 組織型 | 再発までの期間 | 治療 | | 予後 |
|-------|--------|-----------|---------|-------|----------------|--------|
| 初診時 | 再発時 | | | 初診時 | 再発時 | |
| I | II B | Teratoca. | 19M | 高位除辜術 | PVB4 コースリンパ節廓清 | 53M 生存 |
| I | III B2 | Teratoca. | 7M | 高位除辜術 | PVB4 コースリンパ節廓清 | 52M 生存 |

Table 6. Dead cases

| Stage | 組織型 | 治療 | 発症より初診までの期間 | 予後 |
|--------|-----------|--------------------------------|-------------|--------|
| III A | Teratoca. | 放射線 | 7M | 12M 死亡 |
| III B2 | Teratoca. | VAB (効果 NC) | 17M | 12M 死亡 |
| II B | Teratoca. | PVB (効果 PD)・放射線 | 1M | 12M 死亡 |
| III B2 | Yolk sac | PVB (効果 NC)・CDDP+VP-16 (効果 PD) | 20M | 15M 死亡 |

組織型では驚塚らの非セミノーマ355例の集計によると、embryonal carcinoma 77例、teratocarcinoma 56例、teratoma 14例、choriocarcinoma 5例、yolk sac tumor 3例、その他200例となっており、単一型ではembryonal carcinomaが一番多いが、大多数は複合型である。われわれの症例でも、単一型はembryonal carcinoma、複合型はteratocarcinomaが多かったが、その他の複合型の数は少なかった。この点、さらに詳細な組織学的検討を加えれば、他の組織成分が見つかった可能性も否定はできないと思われた。

stage に関しては、われわれの症例はstage Iの占める割合が69%であり、吉田らの56.6%³⁾、驚塚らの48.4%⁴⁾に比しやや高く、5年生存率が84.6%と良好な予後を示したおもな原因であると考えられた。

治療法では、stage Iにおいて、1984年以前の21例全例にはリンパ節廓清、または補助化学療法が行われており、再発率0%で100%生存という良好な成績であった。一般的には、リンパ節廓清後の再発率は10%程度で、生存率は90~100%と報告されている⁵⁾。1985年以後の除瘤術のみが行われた5例では、2例に再発を認めた。化学療法が有効ではあったものの、発見時のstageはIIB, IIIB2とすでに進行しており、follow upの方法について再検討が必要と思われた。現在われわれは、再発率の高い2年以内は、1カ月ごとの腫瘍マーカーのチェック、3カ月ごとの胸部単純写真、腹部CTを施行している。また、再発率が症例は少ないものの40%と高かったが、watch and see policyには批判意見もある⁷⁾。このpolicy適応時には厳密なstage診断が必要であり、またT分類、組織型、脈管侵潤、精巣腫瘍摘出後の腫瘍マーカーの低下状態などを考慮にいれて治療法を選択するのも良い方法と思われる⁸⁻¹⁰⁾。われわれの再発した2症例は、術前AFPが高値を示していたが、腫瘍摘出後は理論的に減衰し、胸部単純写真、リンパ管造影、腹部CTにも異常を認めず、また組織学的に脈管侵潤は認めなかった。これらの事実よりは、watch and see policy導入には問題なかったと思われた。しかし組織型に関しては、再発しなかった3例はembryonal carcinomaのみであったが、再発した2症例はimmatureのteratomaを含むteratocarcinomaで、immatureのteratomaは再発の危険因子の1つである可能性があると思われた。しかし、Fungらは、teratomaの存在をlow riskとしている⁹⁾。われわれの症例はまだ少なく、今後もwatch and see policyに従い治療し、検討を重ねて行きたい。

stage IIB以上の症例に対しては、一次化学療法としておもにPVB療法を施行しているが、有効率は66.7%であった。他施設の報告^{5,11,12)}に比べやや低いと思われるが、これは対象となった6例中5例がbulky tumorを有していたためと思われた。また最近では、有効率がやや高く副作用が少ないという理由で、一次化学療法としてPVB療法ではなくGDDPとVP-16を中心とするregimenが欧米では主流となっている^{8,13-15)}。

腫瘍マーカーは精巣腫瘍、とくに非セミノーマにおいて、診断および治療に非常に有用である。非セミノーマにおいて、一般的に、AFPは70~90%、HCGは50~60%に上昇するとされ¹⁶⁾、われわれの症例でもほぼ同様の結果であった。stageが高くなるとマーカーの陽性率が高くなる傾向があるとする報告もあるが¹⁶⁾、今回の検討では明らかでなかった。

予後は、stage Iの非セミノーマの5年生存率は100%近いとする報告が多く^{5,17,18)}、低くても90%³⁾程度である。stage IIB以上の症例では周知のごとく化学療法を含めた集学的治療により予後は改善され、われわれの症例も含め40~70%程度^{5,6)}の5年生存率がえられるようになっている。今後、さらに予後を改善させるためには、適切な集学的治療を確実に施行していくとともに、従来の化学療法の無効な一部の症例に対する新しい治療法の開発が必要であると思われる¹⁹⁾。

結 語

1) 1976年1月より1989年3月までに、京都府立医科大学および京都第二赤十字病院泌尿器科において経験した非セミノーマ精巣腫瘍26例につき臨床的検討を加えた。

2) 組織分類はembryonal carcinoma 7例(26.9%)、teratoma 4例(15.4%)、yolk sac tumor 2例(7.7%)、teratocarcinoma 10例(38.5%)、その他複合組織型3例であった。

3) 初診時stageは、I: 18例、IIA: 1例、IIB: 1例、IIIA: 1例、IIIB1: 2例、IIIB2: 3例であった。

4) 治療は、stage Iでは、1984年以前の症例で後腹膜リンパ節廓清または化学療法を補助療法として行ったが、1985年以後は、watch and see policyにて高位除瘤術のみ施行し、経過観察を行った。転移巣のあるstage IIB以上の症例に対しては、おもにPVB療法を施行し、6例中CR 2例、PR 2例、PD 2例、有効率66.7%であった。

5) watch and see policy をとった stage I 症例 5 例のうち 2 例に再発を認めたが, その 2 症例とも immature な teratoma の成分を含んでいた。

6) 腫瘍マーカーでは, AFP は 76%, HCG は 68% の症例で上昇していた。進行例では LDH の上昇率が高かった。

7) 予後は, 5 年生存率で stage I 100%, Stage II, III はともに 50%, 全症例では 84.6% であった。

文 献

- 1) 辜丸腫瘍取扱い規約, 日本泌尿器科学会・日本病理学会編, 第 1 版, 金原出版, 東京, 1984
- 2) Peckham MJ, Barrett A, Husband JE, et al.: Orchiectomy alone in testicular stage I non-seminomatous germ-cell tumours. *Lancet* **11**: 678-680, 1982
- 3) 吉田 修 (研究者代表): 1970 年代の日本人辜丸 (精巣) 腫瘍の臨床統計. *泌尿紀要* **31**: 337-356, 1985
- 4) 鷲塚 誠, 坂下茂夫, 小松原秀一, ほか: 辜丸腫瘍 725 例の症例集計: 精巣腫瘍の診断と治療. 河合恒雄・町田豊平編. 第 1 版, pp.91-114, 篠原出版, 東京, 1986
- 5) 塚本泰司, 熊本悦明, 大村清隆, ほか: 辜丸腫瘍の臨床的研究 II—Non-seminomatous testicular tumor 30 例の検討一. *泌尿紀要* **32**: 999-1011, 1986
- 6) Stoter G, Vendrik GPJ, Struyvenberg A, et al.: Five-year survival of patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* **54**: 1521-1524, 1984
- 7) Pontes JE: Place of radical node dissection in testicular tumor therapy. *Lancet* **11**: 1404-1405, 1982
- 8) 那須良次, 櫻本耕司, 吉田光宏, ほか: 辜丸腫瘍の治療に関するわれわれの見解—最近経験した 3 症例を中心に—. *泌尿外* **2**: 1267-1274, 1989
- 9) Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, et al.: Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: Prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* **6**: 1467-1473, 1988
- 10) Herr HW, Whitmore WF, Sogani PC, et al. Selection of testicular tumor patients for omission of retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* **135**: 500-503, 1986
- 11) 柳沢宗利: 辜丸非セミノーマの治療成績. 精巣腫瘍の診断と治療. 河合恒雄・町田豊平編. 第 1 版 pp. 72-81, 篠原出版, 東京, 1986
- 12) 古武敏彦: 辜丸腫瘍の治療における問題点. 辜丸腫瘍の診断と治療. 河合恒雄・町田豊平編. 第 1 版, pp. 115-124, 篠原出版, 東京, 1986
- 13) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 14) Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al.: A randomized trial of etoposide+cisplatin versus vinblastine+bleomycin+cisplatin+cyclophosphamide+dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* **6**: 1231-1238, 1988
- 15) Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R, et al.: Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis cancer. *Cancer* **56**: 2411-2415, 1985
- 16) 三木恒治, 織田英昭, 亀井 修, ほか: 辜丸腫瘍における血清 AFP, HCG, CEA の検討. *日泌尿会誌* **74**: 1236-1247, 1983
- 17) 松山豪泰, 山本憲男, 酒徳治三郎, ほか: 最近 10 年間の 辜丸腫瘍 87 例の治療成績. *西日泌尿* **48**: 1581-1588, 1986
- 18) 古武敏彦, 三木恒治, 黒田昌男: 泌尿器・男性性器癌の予後因子. *癌と化学療法* **15**: 2216-2223, 1988
- 19) 中尾昌宏, 中川修一, 豊田和明, ほか: 進行性辜丸腫瘍に対する PVB 療法の臨床的検討. *泌尿紀要* **35**: 1871-1875, 1989

(Received on October 30, 1990)
(Accepted on April 24, 1991)