

辜丸腫瘍の治療成績

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

生間昇一郎・小原壮一

伊集院真澄・平松侃

岡島英五郎

大阪市立城北市民病院泌尿器科

岡本政和・橋本雅善

奈良県立奈良病院泌尿器科

松島進・青山秀夫

日本生命済生会付属日生病院泌尿器科

近藤善雄・渡辺秀次

RESULTS OF TREATMENT FOR TESTICULAR TUMORS

Shoichiro IKUMA, Soichi OHARA, Masumi IJUIN

Tadashi HIRAMATSU and Eigoro OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

(Director: Prof. E. Okajima M. D.)

Masakazu OKAMOTO and Masayoshi HASHIMOTO

From the Department of Urology, Shirokita Public Hospital, Osaka

Susumu MATSUSHIMA and Hideo AOYAMA

From the Department of Urology, Nara Provincial Hospital

Yoshio KONDO and Shuji WATANABE

From the Department of Urology, Nisei Hospital, Osaka

Fifty seven cases of testicular tumors were experienced for the last 16 years (from 1962 to 1978). These cases were reviewed with regard to their chemotherapeutic and prognostic features.

1. In the pathological classification, the testicular tumors in our series consisted of 32 seminomas, 9 embryonal carcinomas, 10 teratomas, and 3 teratocarcinomas.

2. In the distribution by age and pathological type, seminoma had a peak at the age of 20 to 40 and embryonal carcinoma had two peaks at the age of 0 to 9 and 20 to 30.

3. In the chemotherapy, the patients with seminoma (stage III) were administered cyclophosphamide and futraful and the patients with embryonal carcinoma and teratocarcinoma were almost administered actinomycin D.

4. The 5-year observed survival rate of seminoma was 83% and 5-year relative survival rate was 85%.

5. The 5-year observed survival rate of embryonal carcinoma was 100% and the 5-year relative survival rate was 100%.

6. The 5-year observed survival rate of all testicular tumors was 79% and the 5-year relative survival rate was 80%.

緒 言

睾丸腫瘍は比較的にまれな疾患とされている。今回、われわれの教室およびその関連病院において、1962年7月から1978年6月までの16年間57例の睾丸腫瘍を経験したので、成人睾丸腫瘍の治療成績を中心に報告し、若干の文献的考察を加えた。

対象および方法

1 対象症例

奈良医大泌尿器科ならびにその関連病院において1962年7月から1978年6月までの16年間に入院治療を

うけた57例の原発性睾丸腫瘍を対象とした。

2 組織学的分類

自験例57例の睾丸腫瘍を Dixon & Moore の分類にしたがって分類すると、Table 1 に示すごとくで、pure seminoma は32例 (56%)、embryonal carcinoma は9例 (16%) で、そのうち4例が小児例、5例が成人例であり、成人例5例中2例が seminoma との混合型、teratoma は10例 (18%) でそのうち6例が小児例、4例が成人例でありすべて pure adult type、teratocarcinoma は3例 (5%) で、choriocarcinoma はみられず、non-germinal tumor は3例 (5%) で、そのうち2例が reticulum cell sarcoma、1例が小児

Table 1. Pathological classification and clinical stage

Pathological classification \ Clinical stage	I	II	III	Total
I. Seminoma	24	7	1	32
II. Embryonal carcinoma with/without seminoma	9 (4)			9 (4)
III. Teratoma with/without seminoma	10 (6)			10 (6)
IV. Teratoma with embryonal carcinoma and/or choriocarcinoma with/without seminoma	1	1	1	3
V. Choriocarcinoma with/without Embryonal carcinoma and/or seminoma				0
Non-germinal tumor		1	2 (1)	3 (1)

(): Cases of children

Table 2. Distribution by pathological classification and age

Pathological classification \ Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~	No. of cases	Total (%)
I		1	8	15	6	2	32	56.1
II	4		2	2	1		9	15.8
III	6	1		2	1		10	17.5
IV			2	1			3	5.3
V							0	0
Non-germinal tumors	1		1		1		3	5.3
No. of cases	11	2	13	20	9	2	57	100.0

にみられた lymphosarcoma であった。

3 年齢分布

年齢分布は Table 2 に示すごとくで、9歳以下と30歳代の二峰性のピークがみられた。seminoma は、30歳代にピークがみられた。teratoma は10例中6例、

embryonal carcinoma は9例中4例が小児例で、そのうち9例が1歳以下にみられている。teratocarcinoma は青壮年にみられた。

4 Clinical stage

小児を除いた46例についてはリンパ管造影を施行

Table 3. Treatment

Therapy \ Clinical stage	Clinical stage		
	I	II	III
Seminoma			
O + R	24	6	
O + R + C		1	1
Embryonal carcinoma			
O + C	7 (4)		
O + R + C	2		
Teratoma			
O only	10 (6)		
Teratocarcinoma			
O + C	1	1	
O + R + C			1
Non-germinal tumors			
O + C		1	1 (1)
O + R + C			1

O : high orchiectomy

R : radiation therapy

C : chemotherapy

() : Cases of children

Table 4. Chemotherapy of testicular tumors in adult cases

Pathological classification	clinical stage	Drugs	Prognosis
Seminoma			
Case 1	II → III	endoxan + FT-207	dead
2	III	endoxan + FT-207	dead
Embryonal Carcinoma			
Case 1	I	act D	alive
2	I	act D	alive
3	I	act D	alive
4	I	act D	alive
5	I	act D	alive
Teratocarcinoma			
Case 1	III	act D	dead
2	I	act D	alive
3	II	bleo. + vincristine + act D	dead
Non-germinal tumors			
Case 1	III	vinblastine + bleomycin	dead
2	II	vincristine	unknown

し、Walter Reed Army Hospital の方式¹⁾に従って clinical stage を判定した。その結果は Table 1 に示すごとくで、seminoma では stage I が 24 例、stage II が 7 例、stage III が 1 例、embryonal carcinoma では stage I が 5 例、stage II および stage III が 0 例、teratocarcinoma では stage I が 1 例、stage II が 1 例、stage III が 1 例で、non-germinal cell tumors では stage II が 1 例、stage III が 1 例であった。

5 治療方法

治療方法についてみると、Table 3, 4 に示すごとくである。

seminoma では、stage I, II については高位除率術と放射線療法を併用した。放射線療法として、⁶⁰Co またはリニアック 1 日 200 rad を鎖骨下縦隔洞、傍大動脈、患側せきい部リンパ節に総量 6000 rad 照射した。Stage III の 1 例は高位除率術と放射線療法に化学療法を併用したが、化学療法としては、cyclophosphamide 400 mg 連続 3 日間静脈内注射と futraful 800 mg 毎日静脈内注射を行なった。Stage II の 1 例は放射線療法後治療前にみられた尿管の圧排像も軽快していたが、2 年後に肝転移がみられたので、上記の stage III の 1 例と同様に cyclophosphamide 400 mg 連続 3 日間静脈内注射後 3 週間休薬し、これをくりかえすと同時に futraful 800 mg を毎日静脈内注射な御びにピシバニール 3 KE 隔日皮下注射の免疫化学療法と再度の放射線療法の併用療法を行なった。

embryonal carcinoma の小児例 4 例のうち 3 例については、高位除率術後 actinomycin D 0.015 mg/kg を静脈内注射後連続 5 日間投与後 3 週間休薬し、これを 1 コースとして 2～3 コース施行した。他の 1 例については、高位除率術後 vincristine 0.025 mg/kg 週 1 回静脈内注射を 2 回施行した。成人例 5 例については、actinomycin D を 0.015 mg/kg 連続 5 日間静脈内注射後 3 週間休薬し、これを 1 コースとして 2～3 コース施行したが、seminoma との混合型には放射線療法を併用した。

teratoma については、小児例 6 例、成人例 4 例のいずれも組織学的に良性であったので高位除率術のみを行なった。

teratocarcinoma の 3 例については、高位除率術と actinomycin D を中心とした化学療法を行ない、3 例のうち stage III の 1 例は全身リンパ節および肺、肝に転移らみられ、ことに腹部には小児頭大の腫瘍として触知されるくらいに腫大しており actinomycin D と放射線療法を併用した。他の stage II の 1 例については bleomycin 15 mg 1 週 1 回 iv, 3 回、vincristine,

1.0 mg/1 週 1 回 iv, 2 回および actinomycin D 0.015 mg/kg i, iv, 5 日間の併用投与 1 コース後後腹膜リンパ節廓清術を行なった。

lymphosarcoma の 1 例は高位除率術と actinomycin D+cyclophosphamide の 2 者併用化学療法を行ない、reticulum cell sarcoma の 2 例については stage III の 1 例には vinblastine と bleomycin の化学療法と放射線療法を行ない、stage II の 1 例には vincristine の単独療法を行なった。

6 睪丸腫瘍の stage II および stage III の治療成績

Stage III の 1 例および stage II で放射線療法後 2 年後に肝転移のみられた 1 例の計 2 例の seminoma に、cyclophosphamide 400 mg の間欠投与と futraful の連日静脈内投与の化学療法、後者はピシバニール 3 KE 隔日皮下注射を併用した免疫化学療法と放射線療法の併用療法を行ない、前者においては cyclophosphamide の総投与量は 1 コース 1200 mg であったが、無効で、除率術後 73 日目に癌死した。後者は cyclophosphamide 3 コース、総投与量 3600 mg で、futraful の総投与量は 3600 mg で、治療開始後 9 カ月目に転移により死亡した。

teratocarcinoma の stage III の 1 例に対しては、actinomycin D 単独投与 5 コースと放射線療法を併用し、治療前 260 ng/ml であった血清 α -fetoprotein 値が、治療開始後 1 カ月で 60 ng/ml に低下したが、治療の効果がなく癌の進行とともに α -fetoprotein 値も再び上昇し、治療開始後 10 カ月で癌死した。Stage II の 1 例については除率術後 belomycin, vincristine, actinomycin D の 3 者併用療法を 1 コース行ない、1 コース終了後 1 カ月後に後腹膜リンパ節廓清術を行なったが、術後消化管出血などによる腸閉塞の合併により死亡した。

non-germinal cell tumor のうち小児の lymphosarcoma, stage III の 1 例と成人の reticulum cell sarcoma, stage III の 1 例は化学療法や放射線療法との併用療法は無効であった。なお reticulum cell sarcoma, stage II の 1 例の予後は不明である。

7 予後

seminoma の生存率についてみると、Table 5 に示すごとく、3 年実測生存率は 89%, 5 年実測生存率は 83%, 3 年相対生存率は 90%, 5 年相対生存率は 85% で諸家の報告と同じような結果であった。

embryonal carcinoma の生存率についてみると、成人例 5 例の生存率は Table 5 に示すごとく、3 年および 5 年実測生存率はともに 100%, 5 年相対生存率も 100% と良い結果であった。また小児例 4 例につい

Table 5. Observed survival rate and relative survival rate of Testicular tumors

Pathological classification	No. of cases	0~1 yr. (%)	1~2 yrs.	2~3 yrs.	3~4 yrs.	4~5 yrs.
Seminoma	32	93.1 (93.1)	88.7 (89.6)	88.7 (89.6)	81.6 (82.5)	81.6 (83.2)
Embryonal carcinoma (Adult cases)	5	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
All testicular tumors (Adult cases)	46	90.7 (90.7)	88.0 (89.2)	84.5 (85.1)	79.0 (80.1)	79.0 (80.1)

() : Relative survival rate

でも5年実測生存率および5年相対生存率ともに100%であった。

teratoma 10例は全例生存している。小児例を除いた成人例の全睾丸腫瘍の生存率についてみると、3年実測生存率は84%、5年実測生存率は79%で、3年相対生存率は85%、5年相対生存率は80%であった。

考 察

睾丸腫瘍は比較的まれな疾患で、seminomaを除いては一般に予後不良とされていたが、最近では新しい化学療法剤の開発や多剤併用療法の工夫などにより、その予後は著明に改善され、stage IIIであっても完全寛解が可能となってきた。

まず seminoma の治療法に関しては、高位除睾術と放射線療法により、その5年生存率は71.6%~91%と報告されており、その予後は比較的良好とされているが²⁻⁶⁾、stage III の seminoma に関しては高位除睾術と放射線療法のみでは予後不良で、Blockhin ら⁷⁾は seminoma の23例に sarcolysin を投与し19例に有効で、8例に部分的縮小、11例に完全消失がみられ、原発巣よりも転移巣に有効で、化学療法が成功したと報告しており、Synder ら⁸⁾は seminoma の肺転移例2例に cyclophosphamide を投与して転移巣が消失し、cyclophosphamide は転移性 seminoma に有効であることが示唆されるとのべている。また、Mackenzie⁹⁾は睾丸腫瘍の転移例145例に種々の化学療法を行ない、chlorambucil が seminoma の転移例に最も効果のある薬剤であると報告している。以上のように、seminoma に対して alkylating agents が有効であると考えられる。われわれは stage III の1例と、stage II から

stage III に進行した1例に対して放射線療法とともに、cyclophosphamide の間欠投与と futraful 毎日静脈内投与およびビシバニールを併用投与したが、前者は無効で、後者は一時転移巣が増大が止まったが、再び増大し、化学療法開始後9カ月に死亡した。今後 stage II および stage III の seminoma についても、放射線療法と有効な化学療法の併用療法による積極的な治療によって予後の改善をはかる必要があると考えられる。

小児の non-seminomatous tumor の予後は、成人のそれに比較して非常に良く、諸家の報告では、5年生存率は83.5%~92.3%である^{10,11)}。この理由は、早期発見、早期治療ができたこと、成人の睾丸腫瘍と比べて、同じ腫瘍でも小児型として区別されており、転移する症例が少ないことなどが考えられている。われわれの場合 stage I の症例のみであったが、術後 actinomycin D による化学療法を行ない、5年実測生存率100%と非常に良い結果であった。一方 Johnson ら¹²⁾は、小児の teratocarcinoma や embryonal carcinoma の8例のうち除睾術のみを施行した2例は術後16カ月と18カ月で死亡し、後腹膜リンパ節廓清術を施行した6例は9カ月から6年生存していると報告している。したがって、予後の良いと言われている小児の睾丸腫瘍の治療についても、高位除睾術のみでなく stage や α -fetoprotein などの serum marker をもとに、少なくとも化学療法の併用は必要であり合併症の多いリンパ節廓清術は行なわなくともよいと考える。

成人の non-seminomatous germinal cell tumors の治療に関しては、Mackenzie¹³⁾は24例の睾丸腫瘍の転移例のうち21例に actinomycin D の単独療法、また

は chlorambucil や chlorambucil と methotrexate との多剤併用療法を行ない、non-seminomatous germinal cell tumors の転移巣に対して actinomycin D が最も有効な化学療法であり、他剤と併用しても併用薬剤の効果は少ないとしている。Kennedy¹⁴⁾ は embryonal carcinoma を中心とした転移の認められる睾丸腫瘍52例に mithramycin の投与を行ない、その29%に完全寛解を、48.7%に部分的寛解を認めたと報告している。

多剤併用化学療法は Li ら¹⁵⁾ によってはじめられた chlorambucil, methotrexate および actinomycin D の併用療法をはじめとして種々の併用療法が試みられているが、最近では bleomycin が睾丸腫瘍にも効果があり、他の化学療法剤と副作用スペクトラムが異なることなどから併用薬剤として用いられている。Wittes ら¹⁶⁾ は、50例の転移を有する睾丸腫瘍患者に、vinblastine, actinomycin D および bleomycin の3者併用療法を行ない、十分な治療を行なえた47例において完全寛解15%を含めて34%に有効であったと述べている。Samuels ら¹⁷⁾ は、bleomycin と vinblastine の併用、または bleomycin と cyclophosphamide, vincristine, methotrexate と 5-FU などの併用によって、stage III の germinal cell tumors の70例中53例75%に寛解を認め、22例の完全寛解であったと述べている。そのほか stage III の睾丸腫瘍に対して actinomycin D, vincristine および bleomycin を用いた多剤併用療法が行なわれており^{18,19)}、また Einhorn ら²⁰⁾ は、cis-platinum+vinblastine+bleomycin+BCG の併用療法によって20例中16例(80%)に完全寛解、4例(20%)に部分的寛解を認め、有効率100%というきわめて良い成績を報告している。以上のごとく種々の組み合わせによる治療方法による結果は29~100%と著しい差はあるが、その優劣は一概には評価できない。しかし転移のある睾丸腫瘍も化学療法によって完全寛解し、社会復帰しうることが可能であることが明らかとなってきた。われわれは成人例5例と少数例ではあるが、actinomycin D を主体とした化学療法で、embryonal carcinoma に5年生存率100%という良い結果であった。もちろん、これは stage I の症例がほとんどであるということにもよると考えられる。

一方後腹膜リンパ節廓清術の予後に関しては、Staubitz ら²¹⁾ は、stage I および stage II の non-seminomatous germinal cell tumors に後腹膜リンパ節廓清術のみを施行し、5年生存率は stage I が86%、stage II が70%であったと報告している。したがって stage I および stage II の non-seminomatous

germinal cell tumors の場合には、予後および histological staging のためにも積極的に後腹膜リンパ節廓清術および多剤併用化学療法を行なうべきであり、stage Ia のものに対する予防的化学療法については議論のあるところであるが行なう必要があると考えている。われわれは、進行癌としては teratocarcinoma の stage III, stage II の各1例を経験して多剤併用化学療法の効果についても述べられる段階ではないが、今後機会があれば、後腹膜リンパ節廓清術を含めて多剤併用化学療法について積極的に検討したいと考えている。

結 語

奈良医大泌尿器科ならびにその関連病院において、1962年7月から1978年6月までの16年間に経験した睾丸腫瘍57例について、化学療法を中心にその治療成績を報告した。

1 組織学的分類では、seminoma が32例、embryonal carcinoma は小児例4例、成人例5例の9例、teratocarcinoma は成人例3例、teratoma は小児例6例、成人例4例の10例、non-germinal cell tumors 3例であった。

2 年齢分布では9歳以下と20~30歳代の二峰性のピークがみられ、小児例は embryonal carcinoma, teratoma および non-germinal cell tumors がみられた。

3 stage III の seminoma については放射線療法と、cyclophosphamide と futraful の併用化学療法、embryonal carcinoma, teratocarcinoma は actinomycin D を主体とした単独または併用化学療法を行なった。

4 seminoma の5年実測生存率は83%、5年相対生存率は85%であった。

embryonal carcinoma の5年実測生存率5年相対生存率はともに、100%であった。

全睾丸腫瘍の、5年実測生存率は79%、5年相対生存率は80%であった。

(本論文の要旨は、1978年11月3日第3回泌尿器がん化学療法研究会において報告した)

文 献

- 1) Borski, A. A.: Cancer, **32**: 1202, 1973.
- 2) Culp, D. A., Boatman, D. L., and Wilson, V. B.: J. Urol., **110**: 548, 1973.
- 3) 高橋陽一・加藤篤二・小松洋輔・川村寿一、竹内秀雄・日江井鉄彦: 泌尿紀要, **19**: 451, 1973.

- 4) 長船匡男・松田稔・古武敏彦：日泌尿会誌, **67**: 515, 1976.
- 5) 深津英捷・吉田和彦：泌尿紀要, **15**: 558, 1969.
- 6) 白井将文・一条貞敏・竹内睦男・佐々木桂一・加賀山学：日泌尿会誌, **61**: 600, 1970.
- 7) Blockhin, N., Larionov, L., Perevodchikova, N., Chebotareva, L., and Merkulova, N.: Ann. N. Y., Acad. Sci., **68**: 1128, 1958.
Cancer Chemother. Rep., **41**: 37, 1964.
- 8) Snyder, W., Rodensky, P., and Lieberman, B.: Cancer Chemother. Rep., **41**: 37, 1964.
- 9) Mackenzie, A. R.: J. Urol., **96**: 790, 1966.
- 10) 仲野谷祐介：臨泌, **25**: 323, 1971.
- 11) 河合恒雄・堀内満水雄・中尾日出男：日泌尿会誌, **66**: 400, 1975.
- 12) Johnson, D. E., Kuhn, CH. R., and Guin, G. A.: J. Urol., **104**: 940, 1970.
- 13) Mackenzie, A. R.: Cancer, **19**: 1369, 1966.
- 14) Kennedy, B. J.: J. Urol., **107**: 429, 1972.
- 15) Li, M. C., Whitmore, W. F., Golbey, R., and Grabstald, H.: JAMA, **174**: 1291, 1972.
- 16) Wittes, R. E., Yagoda, A., Silvey, O., Magill, G. B., Whitmore, W., Krakoff, I. H., and Golbey, R. B.: Cancer, **37**: 637, 1976.
- 17) Samuels, M. L., Holoye, P. Y., and Johnson, D. E.: Cancer, **36**: 318, 1975.
- 18) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: Cancer, **36**: 729, 1975.
- 19) 吉田 修：現代外科学大系（年刊追補），1978-E, p. 175, 中山書店，東京，1978.
- 20) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: J. Urol., **117**: 65, 1977.
- 21) Staubitz, W. J., Early, K. S., Magoss, I. V. and Murphy, G. P.: Cancer, **32**: 1206, 1973.

(1979年7月18日受付)