

成人睾丸腫瘍の臨床的検討

第2部 hCG 陽性例について

癌研究会付属病院泌尿器科（部長：河合恒雄）

桜 本 敏 夫
木 原 和 徳
河 合 恒 雄

CLINICAL OUTCOME OF ADULT TESTICULAR TUMOR

II: STUDY ON PATIENTS WITH POSITIVE HUMAN
CHORIONIC GONADOTROPIN

Toshio SAKURAMOTO, Kazunori KIHARA and Tsuneo KAWAI

*From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital**(Chief: T. Kawai)*

The outcome of clinical therapy of testis tumor presenting with positive human chorionic gonadotropin (hCG) in our hospital is reported.

Of 110 patients with adult germ cell testis tumor, 19 (17.3%) had elevated hCG levels in serum or urine. Two (3.1%) of the 65 patients with seminoma and 17 (37.8%) of the 45 non-seminoma patients had positive hCG. Chorionic elements were confirmed at primary and/or metastatic sites in 10 (52.6%) of these patients, and in not a few cases different histologic features were seen at the two sites.

Many patients with chorionic elements had high hCG levels (more than 3,000 mIU/ml) in serum, while patients in whom no chorionic elements were detected had low hCG levels (below 1,000 mIU/ml).

The hCG-positive group seemed to have a poor prognosis because they were mostly in an advanced stage at their first visit to the hospital, and no difference in prognosis was found between the patients with chorionic elements and those without. The advanced group had a poor prognosis irrespective of their hCG levels.

Key words: Testicular tumor, hCG, Choriocarcinoma

緒 言

睾丸腫瘍患者の血清や尿中に、腫瘍より産生された hCG, AFP が検出され、これらを測定することが睾丸腫瘍の診断、stage 決定、治療効果の判定、再発の早期発見などに不可欠であることは近年の知見である。ことに最近では RIA 法による測定が可能となり、hCG, AFP など腫瘍マーカーの検出率は高くなった。いっぽう、従来絨毛癌組織より産出されると考え

られていた hCG が絨毛癌組織を含まない他の非セミノーマやセミノーマの症例にも検出される場合がある。絨毛癌は早期に血行性転移を起こし予後不良とされている。以上の観点より今回われわれは絨毛癌組織が確認できなかった症例も含め、hCG 陽性例の臨床的検討をおこなったので、文献的考察とともに報告する。

対象および方法

症例は1964年1月～1981年12月までの18年間に当院で治療した成熟奇形腫を除く成人睾丸胚細胞腫瘍患者110例である。組織学的分類はDixon & Mooreの分類¹⁾、(group I セミノーマ, II 胎児性癌, III 奇形腫, IV 奇形腫混合腫瘍, V 絨毛癌混合腫瘍(奇形腫を除く)), stage はBoden & Gibbの分類(stage I 無転移, II 後腹膜リンパ節転移, III それ以上の転移)とTNM分類(classified 1974, confirmed 1978)を用いた。リンパ管造影は全例おこなった。

治療成績の起算日は除睾日とし1983年12月31日現在の成績である。追跡不能例はない。

110例の睾丸胚細胞性腫瘍をhCGの有無により2分し、組織型、stage別に表わしたのがTable 1, 2である。110例の内訳はセミノーマ(group I) 65例(59.1%), 非セミノーマ(group II～V) 45例(40.1%)で、hCG陽性はセミノーマ65例中2例(3.1%), 非セミノーマ45例中17例(37.8%)であった。このhCG陽性19例を対象にさまざまな臨床的検討をおこなった。

1977年以前のhCG陽性13例は、尿中のhCG免疫学的検定法(immunoassay)であるGravindex test, Sero testにて評価したものである。原尿で陰性の場合には10倍濃縮尿にて再検定した。なお、睾丸

腫瘍では10倍濃縮尿まではLHとの交叉反応が生じないことが確認されている²⁾。原尿で陽性の場合には陰性になるまで倍数希釈した。1978年以降の症例はradioimmunoassay (SRL)により血中hCGおよび β -hCGを測定した。

成 績

1 統計的事項：年齢は2例のセミノーマを除いた非セミノーマでは18～37歳、平均26.8歳でhCG陰性例の20～57歳、平均31.1歳に比べやや低年齢であった。主訴としては無痛性腫大が15例と大多数を占め、その他血痰、咳というような肺転移に起因したものが2例、残りは有痛性腫大、腰痛が各1例であった。転移部位が先に発見された症例は肺転移2例、鎖骨上リンパ節転移1例の計3例(15.8%)に認められたが2例は睾丸の無痛性硬結に、1例は無痛性腫大にそれぞれ本人は気付いていた。また女性化乳房が6例(31.6%)に見られた。

2 hCG検定：hCG陽性19例の内訳をTable 3, 4に示した。hCG値はstage Iでは除睾前の値である。またstage II, IIIでは経過中の最高値を示した。hCG陽性と判定した19例は尿陽性13例、血清陽性6例である。尿陽性例の内訳は10倍濃縮尿3例、原尿5例、8倍希釈尿1例、16倍希釈尿1例、32倍希釈尿2例、64倍希釈尿1例であった。また血清陽性例の

Table 1. hCG 陽性睾丸腫瘍

組織型 進展度	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Gr. V	合計
Stage I	0	0	0	3	1	4 (21.1%)
Stage II	2	0	0	3	0	5 (26.3%)
Stage III	0	3	1	3	3	10 (52.6%)
合計	2 (10.5%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	9 (47.4%)	4 (21.1%)	19

Table 2. hCG 陰性睾丸腫瘍

組織型 進展度	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Gr. V	合計
Stage I	46	6	5	6	0	63 (69.2%)
Stage II	10	3	0	2	0	15 (16.5%)
Stage III	7	5	0	1	0	13 (14.3%)
合計	63 (69.2%)	14 (15.4%)	5 (5.5%)	9 (9.9%)	0 (0%)	91

Table 3. hCG 陽性睾丸腫瘍 絨毛癌（＋）

No.	氏名	年齢	患側	主訴	除年	辜月	症状発現より 除辜までの期間 年 月 週	女性化 乳房	Stageと TNM	初診時 転移部位	病理組織			除辜後死亡 (現在) までの期間 年 月	hCG β-hCG
											原発	転移 (生検)	剖検		
1	黒○	31	左	無痛性腫大	1966.6		2	+	ⅡTxN ₁ M ₀	リンパ節	E	S C T	/	死 1 5	尿：原尿
2	小○	19	左	血 痰	※ 1968.7		1 6	—	ⅢT ₃ N ₂ M ₁	肺 リンパ節	E T C	/	/	死 1	尿：原尿
3	坂○	30	右	無痛性腫大	1968.9		1	—	ⅡT ₃ N ₁ M ₀	リンパ節	C	T E	E	死 5	尿：10倍濃縮
4	板○	26	右	無痛性腫大	1969.9		6	+	ⅢT ₃ N ₁ M ₁	肺 リンパ節	E	/	E C	死 10	尿：32倍希釈
5	小○	23	右	無痛性腫大	1969.8		1	+	ⅡT ₃ N ₁ M ₀	リンパ節	E T	/	E T C	死 1 5	尿：原尿
6	足○	35	左	無痛性腫大	1970.2		3	—	ⅢT ₃ N ₁ M ₁	肺 リンパ節	E	E S C	C	死 2	尿：32倍希釈
7	鈴○	18	左	無痛性腫大	1970.3		2	—	ⅢT ₃ N ₁ M ₁	肺 リンパ節	S C	/	C	死 1 1	尿：64倍希釈
8	湊○	37	右	有痛性腫大	1979.1		8	—	I TxN ₀ M ₀	—	E T C	/	/	死 6	hCG6165 β-hCG5.81
9	大○	29	右	無痛性腫大	1979.9		3	—	I T ₁ N ₀ M ₀	—	E T C	/	/	生 4 3 (転移なし)	hCG3790
10	養○	25	左	無痛性腫大	1981.6		2	—	I T ₁ N ₀ M ₀	—	S C	/	/	生 2 6 (転移なし)	hCG12100 β-hCG27.6

Table 4. hCG 陽性睾丸腫瘍 絨毛癌 (一)

No.	氏名	年齢	性別	主訴	除年	除月	症状発現より 除年までの期間	女性化 乳 房	Stageと TNM	初診時 転移部位	病理組織 転移 (生検)	除年後死亡 (現在)	hCG β-hCG
11	新○	31	右	咳	1965.7		7	-	ⅢT ₄ N ₂ M ₁	肺	E	死	尿: 原尿
12	山○	35	右	無痛性腫大	1971.4		4	+	ⅡT ₃ N ₁ M ₀	リンパ節	S	死	尿: 16倍希釈
13	滝○	22	左	腰痛	1974.4		8	+	ⅢT ₃ N ₂ M ₁	肺	S	死	尿: 原尿
14	坂○	21	右	無痛性腫大	1976.5		1	-	ⅢT ₃ N ₂ M ₀	リンパ節	E	死	尿: 8倍希釈
15	高○	34	左	無痛性腫大	1977.5		6	+	ⅢT ₃ N ₂ M ₀	リンパ節	S	死	尿: 10倍濃縮
16	小○	43	左	無痛性腫大	1978.9		10	-	ⅡT ₃ N ₂ M ₀	リンパ節	S	死	尿: 10倍濃縮
17	猪○	20	右	無痛性腫大	1981.1		1	-	ⅢT ₁ N ₂ M ₁	肺	E	死	hCG903 β-hCG2.16
18	片○	21	右	無痛性腫大	1980.5		1	+	ⅢT ₃ N ₂ M ₁	肺	E	死	hCG125 β-hCG2.2
19	菅○	34	右	無痛性腫大	1981.10		1	-	I T ₁ N ₀ M ₀	-	S	生	2 2 2 2 β-hCG12.5

(転移なし)

hCG 濃度は 125~12,100 mIU/ml, β-hCG 濃度は 2.16~27.6 ng/ml の範囲であった。

絨毛癌組織の有無により検討すると, Table 3 に示すごとく絨毛癌の確認できた群では, 尿中 hCG は 64倍希釈まで陽性を示すものがあり, 血中 hCG はすべて 3,000 mIU/ml 以上の高値を示した。いっぽう, 絨毛癌を確認できなかった群 (Table 4) では尿中 hCG は 16倍希釈までが陽性, 血中 hCG は 1,000 mIU/ml 以下と比較的低値を示す傾向にあった。

3 組織型の検討: 組織型別では Table 1 のごとく group I (セミノーマ) 2例 (10.5%), group II 3例 (15.8%), group III 1例 (5.3%), group IV 9例 (47.4%), group V 4例 (21.1%), で group IV が約半数を占めている。また絨毛癌が認められた症例は10例 (52.6%) (Table 3), 認められなかった症例は9例 (47.4%) (Table 4) で hCG 陽性例のうち約半数に絨毛癌組織が見つからなかったことになる。つぎに, 絨毛癌組織の発見部位を検討した (Table 5)。絨毛癌組織の認められた10例 (Table 3, 5) のうち4例は原発巣では見つからず鎖骨上リンパ節の転移巣や剖検時の組織検索で見つかった。また, 絨毛癌組織が確認できなかった9例 (Table 4, 5) のうち3例は原発巣の検索のみに終わったが, 6例は鎖骨上リンパ節の転移巣や剖検時の組織診でも見つからなかった。さらに, セミノーマを除いた17例の非セミノーマにおいて原発巣の組織学的検討をおこなった。原発巣を含め2カ所以上の部位より組織診断が得られた症例は10例で (Table 6), このうち病理組織がまったく一致したものは1例のみであり, 不一致例の9例のうち4例は原発巣と転移巣に共通組織成分がまったく見いだせなかった。原発巣がセミノーマで転移巣が非セミノーマというのは2例あったが, 原発巣が非セミノーマで転移巣がセミノーマ単独というのはなかった。

4 stage: stage 別では (Table 1), stage I 4例 (21.1%), stage II 5例 (26.3%), stage III 10例 (52.6%) で転移例が多かったが組織型別による差

Table 5. hCG 陽性例: 組織診断の検討 (n=19)

絨毛癌組織 (+): 10例

原発巣 (+)…………… 6例
 原発巣 (-), 転移巣 (+)… 2例
 原発巣 (-), 剖 検 (+)… 2例

絨毛癌組織 (-): 9例

原発巣 (-)…………… 3例
 原発巣 (-), 転移巣 (-)… 2例
 原発巣 (-), 剖 検 (-)… 4例

は認められなかった。また、非セミノーマにおいて hCG 有無による stage を比較すると (Fig. 1), hCG 陰性例では stage I が 60.7 % と過半数である

Table 6. 原発巣および転移巣の組織学的検討
(非セミノーマ hCG 陽性例)

症例 No.	原発組織	転 移 組 織			
		手術または生検		剖検	
1	E	S	T	C	
3	C	E	T		E
4	E				E C
5	E T				E T C
6	E	S	E	C	C
7	S C				C
13	S E				E
14	S	E	T		
15	S				T
17	E				E

のに比べ、hCG 陽性例では転移例が 76.4% を占め陽性例は陰性例に比べ high stage が多かった。結局、非セミノーマの stage 別頻度は stage I が 21 例で 46.7%, II が 8 例 18.1%, III 16 例 36.2% であった。

5 治療：来院時に多発性肺転移の認められた末期の 1 例 (症例 2) を除き 18 例全例に放射線治療と化学療法をおこなった (Table 7, 8)。治療方針は組織型や絨毛組織の有無にかかわらず原則的に stage により決定した。stage I には除巣後後腹膜リンパ節に約 40 Gy の照射と化学療法をおこなった。stage II には化学療法と放射線治療として後腹膜リンパ節照射に鎖骨上リンパ節への照射を加えた。stage III には stage II の治療のほか転移部位 (肺, 脳, 肝) に照射を加えた。

Stage I の 4 例 (症例 8~10, 19) はすべて最近の症例である。除巣後後腹膜リンパ節へ逆 Y 字型または患側半逆 Y 字型にて約 40 Gy の照射をおこない、化学療法として VAB 療法または CDDP + VAB 療法をおこなった。そのうち 1 例 (症例 8) は不完全な化学療法で経過観察中肺転移が出現し、肺へ

Table 7. hCG 陽性例の治療：絨毛癌 (+)

Stage	症例 No.	放 射 線 治 療			化 学 療 法	生 死 (+)		
		後 腹 膜	肺	鎖骨上, その他				
I	8	40Gy 	20 	55 	VCR, ACD, BLM, CDDP FT207, CPM, MTX	+		
	9	36 			VAB 3 コース VCR, VBL, MTX	生		
	10	42 			VAB 3 コース VBL, MTX	生		
II	1	50 		62 	MTX, MMC, CPM	+		
	3	34 		34 50 	MTX, MMC, 5-FU, ACD	+		
	5	40 			unknown	+		
III	2	(-)			MTX	+		
	4	50 	16.5 	20 	40 	24 	MTX, MMC, ACD	+
	6	40 					MTX, CPM, ACD	+
	7	(-)	10.5 				MMC	+

Table 8. hCG 陽性例の治療：絨毛癌（－）

Stage	症例 No.	放 射 線 治 療			化 学 療 法	生 死(十)
		後 腹 膜	肺	鎖骨上, その他		
I	19	44Gy			VAB 2 コース CDDP	生
	12	30	21	42 36.5	MTX, ACD, CPM	+
II	16	45		20	CPM, Z4942, OK432	+
	11	40	175 415		5-FU	+
III	13	32		65 15 12	CPM, MTX, ACD, Z4942	+
	14	22		20	BLM, Z4942	+
	15	44			VAB 1 コース, PVB 2 コース MTX	+
	17	50	54	54	VAB 4 コース	+
	18	30	50		VAB 3 コース CDDP, MTX	+

の照射を加えて化学療法を続けるも肺転移が増大して死亡した。他の3例は原法にそった VAB 療法あるいは CDDP + VAB 療法をおこなうことができ、血中マーカーは正常化し転移なく除癌後2年2カ月～4年3カ月生存している。症例10は原発巣の病理組織診断が当初セミノーマであったが、血中 hCG, β -hCG が高値を示したため詳細な病理組織の再検討をおこない、絨毛癌が確認された症例である。原発巣摘出後、血中マーカーは順調に正常化した。術後後腹膜リンパ節への照射と VAB 療法を3コースおこない、2週に一度 VBL, MTX を投与した。現在無治療で、除癌後2年6カ月転移なく経過良好である。

Stage II の5例のうち4例（症例1, 3, 5, 12）は1971年以前の症例で、残りの1例（症例16）はセミノーマで1978年の症例である。5例とも後腹膜リンパ節へ30～50 Gy、鎖骨上リンパ節へ20～60 Gy の照射をおこなった。また、症例12にはのちに出現した肺および脳転移巣への照射を加えた。症例5は放射線治療後來院しなかった。4例に化学療法をおこなったが、VAB 療法以前の症例である。MTX, MMC, CPM, ACD などを中心に治療をおこなったが、4例とも横隔膜を越えた転移で死亡している。また郭清術を施行

しているものはない。

Stage III の10例のうち8例は1977年以前の症例である。来院時すでに多発性肺転移が認められ1カ月後に死亡した症例2を除き、他の9例には stage I, II と同様に後腹膜リンパ節への放射線治療をおこなった。化学療法については1977年以前の症例は MTX, ACD, CPM, MMC, BLM, Z 4942 などのうちいくつかを併用したが十分な効果が得られず全例死亡している。残りの2症例は最近の症例でそのうち症例17は原発巣組織が胎児性癌で、来院時すでに多発性肺転移が認められていた症例である。後腹膜および両側鎖骨上リンパ節へ54 Gy の照射と肺転移部位にも54 Gy の放射線治療を加え、化学療法として VAB 療法4コースと CDDP + VBL 2コースをおこなったが、血中 hCG の増加とともに肺転移が増大し、治療効果なく死亡した。剖検時の病理検索でも胎児性癌で絨毛癌組織は確認できなかった。症例18は VAB 療法および CDDP を含む多剤併用療法をおこない、一時転移の縮小が見られたが、血中マーカーの上昇とともに転移巣の増大が認められ死亡した。

以上のように hCG 陽性症例に対してはすべて放射線治療と化学療法を併用したが、進行例では治療に

なかなか反応せず、一時病巣の縮小が得られてもやがて増大して死亡する症例がほとんどで、症例 8 のように早期例でも治療中に転移巣が出現し治療効果がまったく得られなかったものもあった。

6 経過：hCG 陽性 19 例中生存は 3 例 (15.8%) ですべて stage I である。死亡例は stage I が 4 例中 1 例、stage II および stage III はそれぞれ 5 例、10 例の全例である。Table 1, 3, 4, に示すごとく、stage が進むにつれて症例数が増え死亡数も増加しているが、組織型には差が認められない。いっぽう、hCG 陰性非セミノーマでは Fig. 1 に示すごとく、stage I が過半数を占め死亡例は stage I が 17 例中 1 例、stage II が 5 例中 3 例、stage III が 6 例中 5 例で、stage II, III にも生存例がいる。また、hCG の有無に関係なく stage I に生存例が多い傾向がうかがえる。

また、非セミノーマにおける実測生存率を見ると (Fig. 2), hCG 陽性例は陰性例に比し、あきらかに

hCG(+) (n=17)	I 23.5% (4)	II 17.6% (3)	III 58.8% (10)
hCG(-) (n=28)	I 60.7% (17)	II 17.9% (5)	III 21.4% (6)
total (n=45)	I 46.7% (21)	II 18.1% (8)	III 36.2% (16)
セミノーマ (n=65)	I 70.8% (46)	II 18.4% (12)	III 10.8% (7)

Fig. 1. 非セミノーマ hCG 有無による stage 別頻度 (付セミノーマ stage 別頻度)

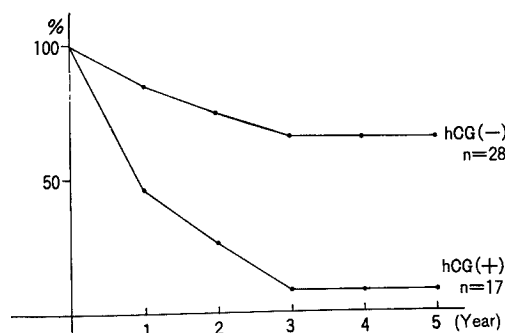


Fig. 2. 非セミノーマ実測生存率

成績が悪いが、これは進行例が多いためと考えられる。いっぽう、絨毛癌組織の有無による hCG 陽性例の予後を比較すると (Table 3, 4), 絨毛癌組織が認められた 10 例では 2 例 (20%) の生存が、絨毛癌組織が認められなかった 9 例でも 1 例 (11.1%) の生存を見るにすぎず、両者に差は認められなかった。hCG 陽性例中予後良好と思われるのは stage I のみである。除瘤後死亡までの期間 (Table 3, 4) は絨毛癌組織の有無にかかわらずほぼ 2 年以内であった。hCG 陽性の進行例では組織型や絨毛癌組織の有無に関係なくわれわれの治療成績は悪かった。

考 察

糖蛋白ホルモンである hCG は妊婦の胎盤のほか、ある種の腫瘍組織より産生される。睾丸腫瘍もそのひとつで、hCG の血中濃度は腫瘍の消長と一致し、腫瘍マーカーとしてその有用性が広く認められている³⁻⁷⁾。hCG は他の糖蛋白ホルモンである LH, FSH, TSH などと同様に α および β -subunit より構成される。 α -subunit は種特異性はあるが、LH, FSH, TSH, hCG の間ではほとんど同一の構造を有し特異性を持たない⁸⁾。そのため睾丸腫瘍から分泌される hCG は下垂体性 LH との間に radioimmunoassay 上強い交叉反応を示し、従来 hCG の測定には LH が関与し特異性の点で問題が残されていた。Vaitukaitis⁹⁾ は免疫学的特異性のある hCG の β -subunit を測定することにより、LH と交叉反応することなく hCG の微量測定を可能にし、腫瘍マーカーとしての特異性を高めた。

睾丸腫瘍においては hCG は従来絨毛癌組織から産生されると考えられていた。実際絨毛癌の hCG 陽性率は 100% である^{5,10,11)}。しかし、不完全な組織学的検索で絨毛癌組織が見つからない場合は別としても、絨毛癌組織を認めない非セミノーマやセミノーマからも hCG 陽性例が認められることがある。このような場合の多くは syncytiotrophoblastic giant cell (以下 STGC と略す) を認め、免疫組織学的検索によりこの STGC から hCG が産生されることがあきらかにされている^{3,7,12)}。いっぽう、hCG が絨毛癌組織を含まない他の悪性腫瘍細胞に認められることや^{4,13,14)}、正常の肝、大腸、睾丸など^{15,16)} に hCG 様物質が存在すると報告されている。しかし、これらの症例の多くは血中 hCG の異常高値を示すことはなく、臨床上睾丸腫瘍の取り扱いに影響はない。

Table 3, 6 に示すごとく絨毛癌組織が証明されている 10 症例のうち尿中 hCG 測定 7 例においては 10

倍濃縮尿陽性が1例、原尿陽性が3例、希釈尿陽性例では32~64倍希釈まで陽性を示したものが3例あった。また、RIA測定3例では血中hCGは3,790~12,100 mIU/ml、血中hCGの β -subunitは5.81~27.6 ng/mlであった。いっぽう、絨毛癌組織の発見ができなかったhCG陽性例9例の内訳を見ると(Table 4)、尿中hCG測定6例中10倍濃縮尿で陽性2例、原尿陽性2例、8~16倍希釈まで陽性を示したものが2例であった。また、RIA法の3例では血中hCGは125~903 mIU/ml、血中hCGの β -subunitは2.16~12.5 ng/mlであった。これらの測定値から類推すると、絨毛癌組織が確認されている群の方が確認されていない群よりも多量のhCGを分泌している傾向が見られる。これは絨毛癌要素の量的差か、あるいは絨毛癌要素とSTGCとのhCG分泌量の差によるものと思われる。血中hCG濃度が1,000 mIU/ml以下の症例では通常の病理検索で絨毛癌組織を確認しがたいか、STGCのみということも考えられる。反対に3,000 mIU/ml以上の症例では絨毛癌組織が見つかる可能性は高いと考えられる。

セミノーマにおいてhCGが陽性を示す率は尿で7~13%^{1,17,18)}、血清では0~28.6%^{5,10,11,19-21)}である。この由来を考えるとまずSTGCの存在を検討する必要がある。また、組織学的検索が不十分で絨毛癌が発見できなかったという場合も考慮すべきである。事実、hCG陽性セミノーマの中には連続切片による組織学的再検討をおこなった結果STGCや絨毛癌が確認されたという報告がある^{19,21)}。また、原発巣を再検討しても非セミノーマを確認できなかったが、後に生じた転移巣に非セミノーマが見つかったという報告もある¹⁹⁾。われわれのhCG陽性例の中にも原発巣がセミノーマで転移巣に非セミノーマが認められた症例が2例あった。このように睾丸腫瘍の組織学的検索には限界があり、hCG陽性のセミノーマでは他の組織型が証明されない場合でも、STGCや絨毛癌が含まれていないのではなく確認できなかったと考えるべきである。藍沢ら²²⁾はhCG陽性セミノーマを暫定的にセミノーマ+STGCとして取り扱うのが現状であると報告し、Mostofi²³⁾は組織学的にセミノーマでもSTGCが認められた場合にはセミノーマ単一型とせず、他の精細胞性腫瘍を含む混合型とすべきであると述べている。臨床的にもSTGCを含むセミノーマはセミノーマ単一型と比較して予後が悪いという報告があり^{21,23,24)}、治療方針を立てる上で両者を区別して考える必要がある。

非セミノーマにおけるhCG陽性率は尿で約30%¹⁷⁾、

血清で40~89%^{5,10,11,20,25)}の報告があり最近の症例に陽性率が高くなる傾向があり、これは微量検出法の進歩によるものである。島谷ら²⁶⁾はhCG陽性非セミノーマでhCG産生細胞の局在を検討したところ、胎児性癌細胞部位にSTGCを認めたと報告している。いっぽう、症例1、4~6のように、転移巣で初めて絨毛癌組織が確認される場合がある。これらは通常の病理検索で見つからなかった絨毛癌要素が原発巣のどこかに存在していたと考えるのが妥当と思われる。さらにTable 6に示すごとく原発巣と転移巣の組織型が異なる頻度はかなり高い。むしろまったく同一であったのは症例17の1例(10%)のみであった。したがって睾丸腫瘍の組織を論ずるのに原発巣の通常の病理診断のみでは無理があり十分な組織学的検索とともに血中マーカーの測定が大切である。

睾丸腫瘍におけるhCG陽性例と陰性例の予後に関して、Wilsonら¹⁷⁾はセミノーマ50例中hCG陰性44例には死亡例を認めなかったが陽性6例中2例の死亡を認めた。同様に非セミノーマにおいてもhCG陽性例の死亡率は陰性例に比べ高いことを報告し、hCG陽性例の予後が悪いことを指摘した。また、Hobson¹⁸⁾は240例の睾丸腫瘍患者を検討し、47例(19.6%)のhCG陽性例中38例(80.9%)の死亡を確認し、陰性例に比し死亡率が高いことを報告している。いっぽう、予後の比較が難しいというものや²¹⁾、予後に差はないという報告²⁷⁾も散見される。

われわれは睾丸腫瘍の予後がセミノーマでもhCG陰性非セミノーマでも、組織型に関係なくstageに関係していることをすでに示した。hCG陽性例についてはその検討の報告はみあたらず、われわれの報告も症例数が少なく断定的なことは言えないが同様の傾向はうかがえる。非セミノーマのstage別症例数に関しては、Fig. 1のごとくhCG陽性例は陰性例に比してstage Iが少なく、stage IIは同率でstage IIIでは多くなっている。しかも両者ともstage IとIIIで8割を占めるが、stage IとIIIの症例数構成はhCG陽性例と陰性例とでまったく逆になっている。進行例(stage II, III)の構成はセミノーマで25%、hCG陰性非セミノーマで39.3%、hCG陽性非セミノーマで76.4%となっている。いっぽう、hCG陽性非セミノーマの治療成績はTable 9のごとく進行例はいずれも約2年以内に死亡しているが、stage Iでは4例中3例が2年以上再発なく生存している。hCG陽性例の転移が早いうちに発生することを考えると、この3例はいずれも完治している可能性は高く、hCG陽性例といえどもstage Iは治りうると考え

Table 9. hCG 陽性睾丸腫瘍の stage 別予後

	絨毛癌(+)	絨毛癌(-)	合計
Stage I	% (1 年)	% (1 年)	% (1 年)
Stage II	% (1 年5カ月)	% (1 年1カ月)	% (1 年5カ月)
Stage III	% (2 年)	% (2 年2カ月)	% (2 年2カ月)
合計	%	%	%
生存数/症例数 (): 除幕後死亡(現在)までの期間			

られる。われわれの stage I の4例はいずれも予防的化学療法をおこなったが、そのうち1例は死亡している。hCG 陽性の stage I の治療に関して、他の睾丸腫瘍と同一に考えてよいかどうかは不明で、多数施設による controlled trial で検討すべき将来の課題である。

Stage I の治療について

われわれの stage I は4例中3例生存で進行例に比し成績はよいが、治療法に関し十分検討する必要がある。Fig. 1 のごとく hCG 陽性例では陰性例に比べ進行例の割合が高い。これは転移により腫瘍組織が増大し hCG 産生が陽性値としてとらえるようになったのか、または陽性例が陰性例に比べ早期に転移を起こしやすいかのどちらかが考えられる。後者の場合 hCG 陽性例では除幕後 micro-metastasis に対する化学療法を考慮する必要があると思われる。

Stage II の治療について

stage II の治療は基本的にはリンパ節郭清と化学療法をどのように組み合わせたらよいのかという点にある。また、転移部位が限局性であったり、手術、化学療法後に残存腫瘍がきらかな場合などに放射線治療が考慮されると思われる。文献的にも stage II, III において hCG 有無により治療成績に差が見られたとの報告はほとんどない。後腹膜転移巣の大きさにより治療成績に差がみられること^{30,31)}からも個々の症例に応じた手術、化学療法の併用を検討すべきである。われわれは最近では hCG 陽性例、陰性例ともに郭清術の前後に化学療法をおこなう、いわゆるサンドイッチ療法により全身の予防的治療と局所腫瘍の縮小をはかり、外科的にできるだけ残存腫瘍を摘出するよう心がけている。

Stage III の治療について

血行性転移のある stage III ではまず化学療法がおこなわれる。hCG の有無にかかわらずわれわれの治療成績は悪いが、最近では CDDP を中心とした併用療法により治療成績の向上が報告されている^{31,32)}。stage II と同様に化学療法後、外科的に可能な残存腫瘍の摘出を心がけるべきである。化学療法による腫

瘍組織の根絶には限界があり、手術による摘出がもっとも確実な治療法であると考えられるからである。

ま と め

成人睾丸精細胞性腫瘍患者 110 例中 19 例 (17.3%) に hCG 陽性例を認め、この陽性例の臨床的検討をおこなった。

1. セミノーマ 65 例中 2 例 (3.1%), 非セミノーマ 45 例中 17 例 (37.8%) が hCG 陽性であった。

2. hCG 陽性 19 例のうち絨毛癌を確認できたものは 10 例 (52.6%), 確認できなかったものは 9 例 (47.4%) であった。

3. hCG 陽性例において原発巣と転移巣の組織型を比較したところ、不一致例が多く睾丸腫瘍の組織診断のむつかしさを示した。

4. 血中 hCG 濃度と絨毛癌の有無については症例数が少なく、断定的なことは言えないが、絨毛癌の証明されたものでは 3,000 mIU/ml 以上と高値を示し、絨毛癌の証明されなかったものは 1,000 mIU/ml 以下と低値であった。

5. hCG 陽性例は絨毛癌組織の有無にかかわらず陰性例に比べ進行例が多いために予後が悪かった。

6. hCG 陽性例でも予後は stage に関係し、stage I の予後はよく II, III で悪い傾向がうかがえた。

7. つまり、hCG 陽性例は予後が悪い、絨毛癌は予後が悪いといわれているが、hCG 陽性例や絨毛癌症例は進行例が多いから予後が悪いというべきで、これらの症例でも stage I は予後がよいようである。

なお、本論文の要旨は第 406 回日本泌尿器科学会東京地方会、第 21 回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Dixon FJ and Moore RA. Tumors of the Male Sex Organs. Atlas of Tumors Pathology, fascicles 31b and 32, Washington, D.C., AFIP, 1952
- 2) Nishimura R, Kondo I, Oyamatsu T, Kondo H, Morita T and Hirokawa M: Contribution to the diagnosis and treatment of testicular tumors. Yokohama Med Bull 15: 231~242, 1964
- 3) Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA, Scardino PT, Bergman S and Anderson T: The role of the radioimmunoassay of

- serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumors. *J Urol* **119**: 759~762, 1978
- 4) Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, Hakala TR and Fraly EE: Serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ cell testicular cancer. *New Engl J Med* **295**: 1237~1240, 1976
- 5) Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, McIntire KR, MiHemlyer B and Javadpour N: The value of serum tumor makers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testes. *J Urol* **118**: 994~999, 1977
- 6) Waldmann TA and McIntire KR: The use of a radioimmunoassay for alphafetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer* **34**: 1510~1515, 1974
- 7) Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmann TA and Javadpour N: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* **40**: 2136~2151, 1977
- 8) 吉本祥生・森寺邦三郎・服部正宏・井村裕夫: 糖蛋白ホルモン β -subunit. *最新医学* **30**: 748~753, 1975
- 9) Vaitukaitis JL, Braunstein GD and Ross GT: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* **112**: 751~758, 1972
- 10) Cochran JS, Walsh PC, Porter JC, Nicholson TC, Madden JD and Peters PC: The endocrinology of human chorionic gonadotropin-secreting testicular tumors: new methods in diagnosis. *J Urol* **114**: 549~555, 1975
- 11) Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP and Ross GT: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* **78**: 39~45, 1973
- 12) McManus LM, Naughton MA and Hernandez AM: Human chorionic gonadotropin in human neoplastic cell. *Cancer Res* **36**: 3476~3481, 1976
- 13) Weintraub BD and Rosen SW: Ectopic production of the isolated beta subunit of human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* **52**: 3135~3142, 1973
- 14) Goldstein DP, Kosasa TS and Skarim AT: The clinical application of a specific radioimmunoassay for human chorionic gonadotropin in trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Surg Gynecol Obstet* **138**: 747~751, 1974
- 15) Yoshimoto Y, Wolfsen AR and Oclell WD: Human chorionic gonadotropin-like substance in nonendocrine tissue of normal subjects. *Science* **197**: 575~577, 1977
- 16) Braunstein GD, Rasor J and Wade ME: Presence in normal human testes of a chorionic gonadotropin like substance distinct from human luteinizing hormone. *New Engl J Med* **293**: 1339~1343, 1975
- 17) Wilson JM and Woodhead DM: Prognostic and therapeutic implications of urinary gonadotropin levels in the management of testicular neoplasia. *J Urol* **108**: 754~756, 1972
- 18) Hobson BM: The excretion of chorionic gonadotropin by men with testicular tumors. *Acta Endocrinol* **49**: 337~348, 1965
- 19) Cochran JS: The seminoma decoy: Measurement of serum human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. *J Urol* **116**: 465~466, 1976
- 20) Newlands ES, Dent, Kardana A, Searle F and Bagshaw KD: Serum α_1 -fetoprotein and H.C.G. in patients with testicular tumors. *Lancet* **2**: 744~745, 1976
- 21) Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA and Bergman SM: The role of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in seminoma. *J Urol* **120**: 687~690, 1978
- 22) 藍沢茂雄・古里征国: 睾丸腫瘍の組織分類. *臨泌* **35**: 727~738, 1981
- 23) Mostofi FK: Pathology of germ cell tumors of testis. A progress report. *Cancer* **45**: 1753~1754, 1980

- 24) Morgan DAL, Caillaud JM, Bellet D and Eschwege F: Gonadotropin-producing seminoma: a distinct category of germ cell neoplasm. *Clin Radiol* **33**: 149~153, 1982
- 25) 守殿貞夫・増田宗義・浜見 学・島谷 昇・中塚 栄治・伊藤 登・藤井昭男・大野三太郎・石神襄次・吉本祥生・服部正宏・藤田拓男・岡田 聡：睾丸腫瘍における血清 marker の意義—血清 β -subunit human chorionic gonadotropin および α -fetoprotein について—。日泌尿会誌 **71**: 352~362, 1980
- 26) 島谷 昇・荒川創一・増田宗義・守殿貞夫：睾丸腫瘍組織における human chorionic gonadotropin, β' pregnancy specific glycoprotein および α -fetoprotein 産生細胞に関する研究。日泌尿会誌 **72**: 1164~1176, 1981
- 27) Mauch P, Weichselbaum R and Botnick L: The significance of positive chorionic gonadotropins in apparently pure seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**: 887~889, 1979
- 28) Li MC, Whitmore WF, Golbey R and Grabstald H: Effect of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* **174**: 1291~1299, 1960
- 29) Einhorn LH and Donohue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293~298, 1979
- 30) Vugrin D, Whitmore WF Jr, Cvitkovic E and Golbey RB: Adjuvant chemotherapy in non-seminomatous testis cancer: "mini-VAB" regimen: long-term followup. *J Urol* **126**: 49~51, 1981
- 31) Skinner DG: Advanced metastatic testicular cancer: the need for reporting results according to initial extent of disease. *J Urol* **128**: 312~314, 1982
- 32) Vugrin D, Whitmore WF Jr and Golbey RB: Vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cyclophosphamide and cis-platinum combination chemotherapy in metastatic testis cancer—a 1-year program. *J Urol* **128**: 1205~1208, 1982

(1984年1月17日迅速掲載受付)