

成人睾丸腫瘍の臨床的検討

第1部 hCG 陰性非セミノーマについて

癌研究会付属病院泌尿器科（部長：河合恒雄）

河 合 恒 雄

桜 本 敏 夫

木 原 和 徳

CLINICAL OUTCOME OF ADULT TESTICULAR TUMOR

I: STUDY ON PATIENTS OF NONSEMINOMA WITH
NEGATIVE HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN

Tsuneo KAWAI, Toshio SAKURAMOTO

and Kazunori KIHARA

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

(Chief: T. Kawai)

The outcome of clinical therapy of adult nonseminomatous testis tumor presenting with negative human chorionic gonadotropin (hCG) at our hospital is reported.

Of 45 nonseminoma, 28 cases showed negative hCG and they had no chorionic element. Embryonal carcinoma was found in 14 cases (50%), teratoma in 5 cases (17.9%), and teratomatous mixed tumor in 9 cases (32.1%).

The 5 year actuarial survivals were 94% for stage I disease, 40% for stage II and 16.6% for stage III.

Prophylactic irradiation was given to the patient with stage I disease and no relapse occurred in the irradiated area, but later, neoplasms had spread by vascular dissemination in 3 cases (17.6%).

In the treatment of stage II disease, radiotherapy has proved unsatisfactory and retroperitoneal lymph nodes dissection was a choice of modality.

Of 11 patients with lung metastasis including vascular dissemination from stage II and III disease, 3 cases (27.3%) were cured by localized radiotherapy and chemotherapy of the pre-VAB regimen era.

Key words: Testis cancer, hCG negative nonseminoma

緒 言

われわれは睾丸非セミノーマに対しても放射線療法を主体に治療をおこなってきたが、その理由は化学療法が効かなかったからである。しかし、血中マーカー、化学療法などが発達した今日、放射線療法を再検討し、手術、放射線、化学療法の適応を明確にする必要

がある。ここにわれわれの成績を分析し、文献的考察とともに報告する。

対象および方法

癌研究会付属病院にて1964年1月～1981年12月までに治療した成熟奇形腫を除く成人非セミノーマはTable 1のごとく45例である。そのうち絨毛癌を含

Table 1. 非セミノーマ睾丸腫瘍症例数

組織型 進展度	Group II 胎児性癌	Group III 未熟奇形腫	Group IV 奇形腫 混合腫瘍	Group V 絨毛癌 混合腫瘍	合 計
Stage I	6	5	9 $\left(\begin{smallmatrix} 2^* \\ 1^{**} \end{smallmatrix}\right)$	1 $\left(1^*\right)$	21 $\left(\begin{smallmatrix} 3^* \\ 1^{**} \end{smallmatrix}\right)$
Stage II	3	0	5 $\left(3^*\right)$	0	8 $\left(3^*\right)$
Stage III	8 $\left(3^{**}\right)$	1 $\left(1^{**}\right)$	4 $\left(\begin{smallmatrix} 1^* \\ 2^{**} \end{smallmatrix}\right)$	3 $\left(3^*\right)$	16 $\left(\begin{smallmatrix} 4^* \\ 6^{**} \end{smallmatrix}\right)$
合 計	17 $\left(3^{**}\right)$	6 $\left(1^{**}\right)$	18 $\left(\begin{smallmatrix} 6^* \\ 3^{**} \end{smallmatrix}\right)$	4 $\left(4^*\right)$	45 $\left(\begin{smallmatrix} 10^* \\ 7^{**} \end{smallmatrix}\right)$

※絨毛癌を含むもの

※※絨毛癌が発見できなかったhCG陽性例

むものは10例、絨毛癌は発見できなかったが、hCG陽性であったものが7例あった。これら17例を絨毛癌とhCG陽性群、それ以外の28例をhCG陰性非セミノーマ群とし、後者28例を対象とした。

組織分類はDixon-Mooreの分類に従ったが、原発巣のみならず、転移巣も含めた全組織型をもって最終分類とした。病期分類はBoden-Gibb¹⁾ (stage I 無転移, stage II 後腹膜リンパ節転移, stage III それ以上の転移)を用い、TNM分類(Geneva, 1978, Third Edition)をも付加した。リンパ管造影は全例おこなった。

対象28例の概要をTable 2に示す。組織の主要素は胎児性癌と未熟奇形腫で、最終組織型別では、group II 14例, group III 5例, group IV 9例である。stage別ではstage I 17例, stage II 5例, stage III 6例である。他院除巣例を含めて、治療開始時にstagingをおこないえたものは28例中25例である。残りの3例は初回治療時のstageが不明で、転移発生後來院したので、来院時のstageとした。これらは症例II-4, II-5, IV-6でいずれもstage III, N4M0であった。治療成績の起算日は除巣日とし1983年12月31日現在の成績である。生存率は実測生存率で算出した。追跡不能例はない。

従来の癌研におけるhCG陰性非セミノーマの治療方針を以下に記す。高位除巣術は全例におこなう。

Stage I, N0: 後腹膜リンパ節に対し患側逆半Y字型照射で、40~50 Gy/4~5週照射する。除巣後1ヵ月以内に照射を開始することを原則とした。

Stage II, N1~2: 以前は放射線治療をおこなっていたが、最近は後腹膜リンパ節郭清術をおこなっている。範囲は旁大動脈リンパ節と患側総腸骨リンパ節としている。あきらかな転移の残存(非治療手術)がある時には残存腫瘍に対して40~50 Gy/4~5週の放射線治療をおこなう。

Stage II, N3: 術前照射か化学療法後郭清する。

術後は化学療法をおこなう。

Stage III, N4, M1: 鎖骨上リンパ節転移は郭清し、組織型を確認する。その他の部位でも取れる所は摘出し、組織型を確認する。摘出しえない多発性転移には化学療法か放射線療法をおこなうが、最近化学療法に重点をおいている。

マーカーの測定については1977年までは尿中hCGを免疫学的検定法で測定していたが、1978年以降はradioimmunoassayにより血中のAFP, hCG, hCG β -subunitを測定した。

成 績

1. 統計的事項

Table 2に示すごとく、年齢は20~57歳までで、20歳台16例, 30歳台7例, 40歳台4例, 50歳台1例, 平均31.3歳であった。患側は右11例左17例であった。両側睾丸腫瘍は1例(症例番号IV-2)²⁾で、右睾丸セミノーマ、その3年後、左睾丸に未熟奇形腫、胎児性癌、セミノーマが発生した。停留睾丸に発生したものはない。女性化乳房は1例も見られなかった。既往症としては睾丸炎なく、打撲4例、陰嚢水腫合併は2例であった。主訴は無痛性硬結4例、無痛性腫大19例、有痛性腫大5例であった。発見時の大きさは供述不明が多いが、18例中硬結5例、小鶏卵大7例、鶏卵大4例、超鶏卵大1例、手拳大1例で、半数以上が小鶏卵大以下で気付いている。いっぽう、除巣時の大きさは逆に超鶏卵大以上が過半数を占めていた。疼痛の有無については28例中4例14.3%に疼痛があり、いずれも除巣時には手拳大以上であった。原発巣組織型については、セミノーマ2例、胎児性癌13例、未熟奇形腫6例で、また奇形腫混合腫瘍のうち、hCG陰性で絨毛性要素を含まないものは7例あった。転移巣の組織型が原発巣と異なったものは4例で、その内訳はgroup Iの2例(II-4, 5)が胎児性癌でgroup IIに編入され、group IIの1例(IV-16)が未熟奇形腫

Table 2. hCG 陰性非セミノーマ症例概要

症 例 番 号	氏 名	年 齢	患 側	既往 歴	主 訴	発見時大きさ	除腫時大きさ	除年月	発症除 期	原発巣組織	T N M	st- age	後に血 行性転 移発生	転 帰
1	II-1 藤○	31	L	H	無痛性腫大	?	超鶏卵大	1967-2	5ヵ月	E	3 0 1	III		死
2	2 大○	34	L	Tr	無痛性硬結	大豆大硬結	小鶏卵大	1969-5	3ヵ月	E	1 3 0	II	?	死
3	3 佐○	27	R	H	有痛性腫大	?	手拳大	1969-6	6ヵ月	E	1 0 0	I	-	健
4	4 山○	27	L	なし	"	?	?	1969-6	1ヵ月	S	X 4 0	III	+	死
5	5 山○	26	L	なし	無痛性腫大	?	小鶏卵大	1969-8	2ヵ月	S	X 4 0	III	+	死
6	6 平○	26	L	なし	"	小鶏卵大	鶏卵大	1973-2	5ヵ月	E, S	X 4 1	III		死
7	7 深○	23	L	なし	鶏卵大	超鶏卵大	超鶏卵大	1973-3	10日	E	4a 0 1	III		健
8	9 太○	29	L	Tr	小鶏卵大	小鶏卵大	超鶏卵大	1974-10	2ヵ月	E	1 0 0	I	-	健
9	10 間○	40	L	なし	鶏卵大	超手拳大	超手拳大	1975-8	1年	E, S	X 1 0	II	+	死
10	11 遠○	23	L	なし	無痛性硬結	母指頭大硬結	超鶏卵大	1975-11	3ヵ月	E	X 2 0	II	-	健
11	12 張○	57	L	なし	無痛性腫大	小鶏卵大	鶏卵大	1976-6	1ヵ月	E, S	X 0 0	I	-	健
12	13 渡○	39	R	なし	"	鶏卵大	"	1978-5	1ヵ月	E	1 0 0	I	+	健
13	14 福○	48	R	なし	無痛性硬結	硬結	鶏卵大	1979-7	2年8ヵ月	E, S	1 0 0	I	+	生
14	15 川○	26	L	なし	無痛性腫大	小鶏卵大	鶏卵大	1979-8	1年1ヵ月	E, S	1 0 0	I	-	健
15	III-1 小○	26	R	なし	?	?	超鶏卵大	1967-8	2年6ヵ月	T	1 0 0	I	-	健
16	2 高○	33	R	なし	超鶏卵大	超鶏卵大	"	1968-10	4ヵ月	T, S	1 0 0	I	-	健
17	3 佐○	27	R	なし	?	?	小鶏卵大	1970-9	6ヵ月	T, S	X 0 0	I	-	健
18	4 豊○	24	R	H	有痛性腫大	?	小児頭大	1975-10	1年6ヵ月	T	4a 0 0	I	+	死
19	5 大○	37	L	なし	無痛性腫大	?	手拳大	1977-11	2ヵ月	T, S	X 0 0	I	-	健
20	IV-2 坂○	40	L	なし	大豆大硬結	大豆大硬結	母指頭大硬結	1965-11	4ヵ月	右S, 左T, E, S	1 0 0	I	-	死
21	4 金○	32	L	Tr	有痛性腫大	小鶏卵大	手拳大	1967-3	11ヵ月	T, E, S	1 2 0	II	+	死
22	6 鍋○	28	R	Tr	無痛性腫大	?	"	1968-8	3年	T, S	X 4 0	III	+	死
23	9 杉○	44	R	なし	"	?	?	1972-6	11ヵ月	T, E, S	1 0 0	I	-	健
24	10 筒○	38	L	なし	鶏卵大	超鶏卵大	超鶏卵大	1974-7	4ヵ月	T, E, S	1 0 0	I	-	健
25	12 浜○	20	R	なし	有痛性腫大	?	小児頭大	1976-7	?	T, E	X 0 0	I	-	健
26	13 小○	23	L	なし	無痛性腫大	手拳大	手拳大	1976-11	6ヵ月	T, E	4b 0 0	I	-	健
27	16 鈴○	20	R	なし	"	小鶏卵大	小鶏卵大	1980-2	?	E	1 3 0	II	-	健
28	17 田○	24	L	なし	無痛性硬結	示指頭大硬結	示指頭大硬結	1980-9	2ヵ月	T, E, S	1 0 0	I	-	健

H: 陰嚢水腫, Tr: 外傷, E: 胎児性癌, S: セミノーマ, T: 奇形腫

で group IV に, group III の 1 例 (IV-6) が胎児性癌で group IV に編入された. 結局, 最終組織型は group II 14 例, group III 5 例, group IV 9 例となった. 転移が先に発見されたものはなかった.

癌研来院時, リンパ節転移のみの例は 8 例で, 後腹膜リンパ節転移のみが 5 例 (II-2, 10, 11, IV-4, 16). 鎖骨上リンパ節までの転移が 3 例 (II-4, 5, IV-6), 血行性転移を認めたものは 3 例 (II-1, 6, 7) であった. 癌研で治療中, 血行性転移が発生したのは stage I の 3 例 (II-13, 14, III-4), stage II の 2 例 (II-10, IV-4), stage III (N4M0) の 3 例 (II-4, 5, IV-6) 計 8 例であった. 結局血行性転移は 11 例で, その中 8 例 (II-1, 4, 5, 6, III-4, IV-4, 6) が死亡した. 生存の 3 例 (II-7, 13, 14) は肺転移が小さいか, 数が少ないかで, 放射線治療と化学療法で治癒した. 死因不詳の 1 例 (II-2) を除き, リンパ行性転移のみで死亡した症例はない.

2. stage 別治療成績

これら 28 例の 5 年実測生存率 (Fig. 1) は stage I (N0M0) 17 例中 16 例 94%, stage II (N1~3M0) 5 例中 2 例 40%, stage III (N4M0 か, N0~4M1) 6 例中 1 例 16.6%, 全例で 68% であった. 死亡 9 例中, 8 例は血行性転移, 1 例は死因不詳であった. 癌死例は全例 3 年未満で死亡し, 大部分は 2 年以内に死亡している. stage 別の生存率はセミノーマの成績²⁾と同様の傾向を示し, stage I の成績がよく, II, III と病期が進展するにつれて悪くなっている. また小児例では stage I が多く, 治療成績も良好である⁴⁾のに対して, 成人例は進行例が多く, 成績は悪かった.

一般に睾丸腫瘍の治療成績はセミノーマが良好で, 非セミノーマが悪いとされているが, セミノーマは stage I が断然多いから全体として予後がよく, 非セミノーマは進行例が多いから予後が悪いのである. stage 別の 5 年生存率はここに示すごとくセミノー

マ²⁾も非セミノーマもまったく同じである.

stage I について

stage I (Table 3) は, group II 6 例, group III 5 例, group IV 6 例の計 17 例である. 治療法は高位除辜術と 40~50 Gy の Linac 照射を標準としたが, そのうちの 7 例には, bleomycin を併用している. bleomycin 併用初期の 2 例は Linac 48~51 Gy に, bleomycin 170~195 mg を併用し, 照射部皮膚に放射線による瘢痕性硬化をみたので, それ以降投与量を, Linac 30~40 Gy, bleomycin 50~130 mg に減らした. また 1 例 (III-5) は郭清をおこない, リンパ節転移はなかった (0/33) が, Linac 30 Gy を追加した. これら 17 例の追跡期間は 3 年 3 か月から 16 年 4 か月である. そのうち 3 例 (II-13, 14, III-4) 17.6% に除辜後それぞれ 10 か月, 28 か月, 8 か月目に血行性転移が発生した. 症例 II-13, III-4 の 2 例には原発巣組織所見で腫瘍細胞の脈管内浸潤があった. 症例 III-4 は死亡し, 症例 II-13 は化学療法で治癒した⁵⁾. 症例 II-14 は後療法として放射線治療と bleomycin を併用し, その後さらに 19 か月間 VAB 療法をおこなったが, 十分投与できず中止した. 28 か月後肺転移が現れ, CDDP, CPM で CR が得られた. われわれの stage I の後腹膜リンパ節 Linac 照射による治癒率は 94% であり, 治療後の血行性転移出現率は 17.6% であった. 照射部に再発をきたしたものはない.

stage II について

stage II の症例 (Table 4) は group II 3 例, group IV 2 例の計 5 例である. 初期の頃の 3 例には主として放射線治療が施され, うち 1 例は死因不詳, 2 例は血行性転移にて, 除辜後 5 か月, 1 年 11 か月で癌死している. その後の 2 例 (II-11, IV-16) は後腹膜リンパ節郭清術 (治癒切除) 後, 化学療法を追加し, 8 年 1 か月, 3 年 10 か月再発を見ない. 症例数は少ないが, stage II の放射線療法の成績は悪く, 後腹

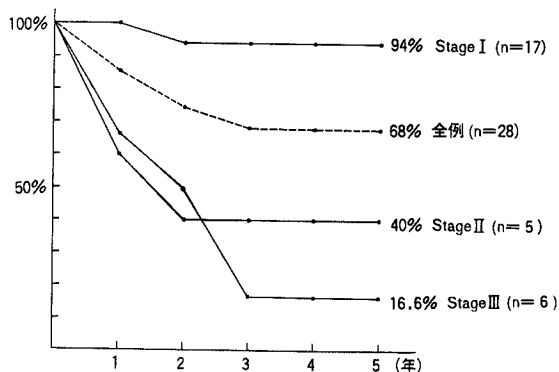


Fig. 1. 成人非セミノーマ実測生存率 (除成熟奇形腫, 絨毛癌)

Table 3. stage I (N0M0) の後腹膜リンパ節照射

症 例	Linac照射と併用薬剤	成 績	備 考
Group II (胎児性癌)			
II-3	50 Gy / 25回 / 35日	14年6月健	
9	(51 / 17 / 50 BLM10mg×17回)	9 2 "	
12	(30 / 15 / 21 BLM 5 mg×15)	7 6 "	
13	39 / 22 / 47	5 7 "	10カ月目肺転移放治, 化療で治癒
14	(39 / 13 / 29) その後19カ月間 BLM130mg/不完全VAB	4 6 生	28カ月目肺転移出現化療で治癒
15	40 / 20 / 26	4 4 健	
Group III (未熟奇形腫)			
III-1	43 / 27 / 64	16 4 健	
2	46 / 23 / 40	15 2 "	
3	45 / 15 / 46	13 3 "	
4	(36 / 12 / 27 BLM 5 mg×12)	1 10 死	8カ月目皮膚, 骨, 肺転移放治, 化療無効
5	D+30 / 10 / 17	6 1 健	
Group IV (奇形腫混合腫瘍)			
IV-2	40.5 / 27 / 51	14 4 死(他因死)	
9	40 / 20 / 28	11 6 健	
10	(48 / 13 / 43 BLM15mg×13)	9 5 "	
12	(40 / 20 / 32 BLM2.5mg×20)	7 5 "	
13	(39 / 13 / 35 BLM 5 mg×13)	7 1 "	
17	48 / 16 / 36	3 3 "	

D: lymph nodes dissection, BLM: bleomycin

Linac: linear accelerator

Table 4. stage II (N1~3M0) の治療成績

症 例	原発巣組織型	N	転移巣組織型	転 移 治 療	効 果	除睾後現在(死亡)までの期間	備 考
Group II (胎児性癌)							
II-2	E	3	未確認	R: 50 Gy / 25回 / 27日 5 FU 37本併用	LDH 正常化	5 ヶ月不詳死	
10	E, S	1	E	R: 淋摘1/7→36/12/28 BLM+VCR+ACD	NC	11 ヶ月癌死	後に肺肝転移, 不完全郭清, 不完全化療
11	E	2	E	R: VCR+MTX→D→ 放治(鎖上)+BLM 維: ACD+MTX+VCR(3年間)	CR	8年1 ヶ月健	完全郭清, 射精消失, 結婚したが子なし
Group IV (奇形腫混合腫瘍)							
IV-4	T, E, S	2	未確認	R: 37/19/29 肺: 50/10/35	? PR	1年11 ヶ月癌死	後に肺, 脳転移
16	E	3	T, E	R: D→VAB3コース 維: { VCR+MTX(1年間) VBN+MTX(2年間)	CR	3年10 ヶ月健	完全郭清, 射精消失, 未婚

R: retroperitoneal lymph node, 維: 維持化学療法, NC: no change,

CR: complete response, PR: partial response

D: dissection

膜リンパ節郭清術の成績は良好であった。

stage III について

癌研来院時の stage III (Table 5) は6例である。その中3例 (II-1, II-6, 7) は血行性転移 (M1) で, いずれもごくわずかな肺転移であった。2例は治療が奏効せず癌死したが, 1例 (II-7) は直径8 mm

の単発性肺転移で, 後腹膜リンパ節へは 40 Gy 予防照射し, 肺転移に対しては放射線治療と化学療法で CR が得られ, 10年10カ月健在である。他の3例 (II-4, 5, IV-6) は鎖骨上リンパ節までの転移 (N4M0) で, 初期治療はいずれも除睾術のみであった。除睾時 stage は不明であるが, 少なくとも症例 II-4, 5 の2

Table 5. stage III (N4M0, N0~4M1) の治療成績

症 例	原発巣組織型	NM	転移部位	転移部組織型	転 移 治 療	効 果	除癌後現在(死亡)までの期間	剖検転移部位	組織
II-1	E	0 1	肺多数 肺、骨	未確認	50GY/40回/60日 CPM+MMC	PR PD	7ヵ月癌死	施行せず	
4	S	0 4	後腹膜L.N. 鎖上L.N. 肺多数	剖検でS E 剖検でS	40/20/32 摘出 MTX+ACD	MR PD	2年11ヵ月癌死	肺、肝、腎、尿管、 食道、腹膜 L.N.	S
5	S	4 0	後腹膜L.N. 鎖上L.N. 肺多数	剖検でE E, S E	45/15/93 45/15/93 BLM+VCR Linac+BLM+VCR	PR CR PR CR	2年5ヵ月癌死	肺、胸膜、脳 L.N.	E
6	E, S	4 1	後腹膜L.N. 鎖上L.N. 肺多数	剖検で E	40/20/33 BLM+40/20/40 BLM 40/8/25 BLM+VCR+20/4/11	/ CR PR PR PR~CR	11ヵ月癌死	肺、胸膜 後腹膜L.N.	E
7	E	0 1	肺1コ 8mm	確認せず	42/14/27 BLM150mg VCR15mg	CR	10 10健	—	
IV-6	T	4 0	後腹膜L.N. 鎖上L.N. 肺多数	剖検TE TE TE	52/36/70 38/38/75 FAMT	NC NC NC	1年1ヵ月癌死	肺、肝、胸膜 腹膜、副腎 後腹膜L.N., 鎖上L.N.	T, E

L.N. lymph nodes, PD: progressive disease, MR: minor response

例は stage I と思われ、除癌後1年8ヵ月、1年1ヵ月でリンパ節転移が発生している。残りの1例(IV-6)は睾丸腫大に気付いてから3年炎症として治療を受け、その後睾丸腫瘍の診断のもとに睾丸摘出し、間もなく左鎖骨上リンパ節転移が出現した。この3例の癌研における治療は放射線を主体としたものであるが、リンパ節転移照射中に肺転移があらわれ、死亡している。

われわれは、stage III の治療として放射線照射と化学療法をおこなったが、いずれも1973年以前の症例で化学療法に対するはっきりした方針はなかった。しかし、そのうち2例(II-6, 7)に対して Linac, BLM, VCR 併用をおこない、1例死亡、1例(II-7)が生存している⁶⁾。

今までの治療成績を分析すると、放射線照射は38~52 Gy で PR が多く、CR はわずかであった。化学療法は CPM, MMC 併用無効、FAMT 無効、BLM, VCR 併用で PR が得られた。BLM, VCR, Linac 併用がもっともよく、PR ないし CR が得られた。また CR ないし PR の得られた転移巣は直径3 cm 以下であった。

6例中5例が死亡しているが、いずれも血行性転移による癌死であった。除癌後死亡までの期間は7ヵ月~2年11ヵ月であるが、転移発生から死亡までの期間は8ヵ月~1年4ヵ月で、この治療法では延命効果は得られていない。

考 察

睾丸腫瘍は通常組織型、病期進展により治療法が異なるが、その治療法についても、さまざまな意見がある。

最近、各種血中マーカーや CT の出現により、組織診断、進展度の診断、治療方針の決定、治療効果の判定や、治療後の転移の早期発見などが正確かつ容易となり、他方で、すぐれた抗癌剤の出現により、治療成績が向上しているの、診断、治療の考え方が、従来とはだいぶ変わってきている。たとえば組織型別というよりはセミノーマと非セミノーマに二大別して論ずればよいとか、予防的化学療法の考えはうすれ、転移がでても、早く発見し、寛解導入療法をやれば十分であるとか、転移治療でも寛解導入法だけで十分であるという意見⁷⁻⁹⁾がでてきている。また、進行例の化学療法ではセミノーマも非セミノーマもまったく同じ regimen で良好な成績がえられたという報告¹⁰⁾、非セミノーマも CDDP, VBL, ADM, BLM の併用療法で、セミノーマの放射線治療成績と同等の好成績が得られた¹¹⁾などの報告がみられる。われわれも化学療法の成績が悪かった時代には、放射線療法に重点をおいていたが、これでは、良好な成績が得られないので、最近では化学療法に重きをおくようになった。

しかし、このように診断治療が進歩しても進行例の治療成績には限界がある。ことに、非セミノーマは進行例が多いので、治療効果のあがる早い時期に治療を開始する必要がある。このためには、検診制度の検討、一般の啓蒙、自己検診¹²⁾の普及も今後の大切な課題である。

また、hCG 陽性例は陰性例に比し、進行例が多く予後が悪いので、第2部で hCG 陽性例を分析し、ここでは hCG 陰性非セミノーマについて論ずる。

stage I の診断と治療について

stage I と診断するためにはリンパ行性、血行性転

移がないことを確認しなければならない。前者の検索として足背式リンパ管造影あるいは CT は必須で、補助的に IVP、腹部大静脈造影が用いられる。リンパ管造影と CT との併用により、その偽陰性率、偽陽性率を低下せしめ、血中マーカーの測定はその正診度を高める。Scardino (1977) もリンパ管造影上、stage I の偽陰性率は 29 % であったが、AFP, hCG の出現により 15 % に低下せしめた¹³⁾ といっているように最近診断率は向上している。

血行性転移検索として、胸部 X 線写真を必須項目、胸部断層写真、CT を補助項目とし、肝の CT、肝シンチグラム、血中マーカーの測定が重要である。AFP, hCG の偽陽性はない¹³⁾ とされ、原発巣摘出後の AFP 陽性は肝癌などを否定すれば、転移のある証拠である。一般に、肺転移の 10~15 % は普通の胸部 X 線写真では不明¹⁴⁾ とされているので、マーカー陽性の時には、全肺断層写真¹⁵⁾ を撮る。肺 CT はさらに診断率を高める。いっぽう、非セミノーマにおける AFP, hCG の陽性率は両者を併用しても 90 %¹³⁾ で、陰性の非セミノーマがある点は注意を要する。

stage I とは臨床的に転移のない状態であって、原発巣摘出後、各種血中マーカーが正常となったものをいう。

stage I の後腹膜リンパ節転移率を郭清術の成績でみると、血中マーカー出現以前の成績も含め、9~34 %^{13,16~20)} と幅がある。stage I の血行性転移発生率は除巣術のみの成績がないので、正確にはわからないが、郭清後は 1.6 %~13.5 %^{16,17,21,22)}、放射線療法後は 11.8 %²³⁾、17.6 % (本報告) である。血行性転移の発生機序については原発巣から直接血管系を介して発生するのが 5~15 %^{16,18,20)} 程度、その他リンパ系を介して起るのが何 % かある筈である。これら除巣術後に顕性化するリンパ節転移、血行性転移にたいする予防が stage I の後療法となる。この後療法には、何もせず、化学療法、郭清術、放射線療法など、意見がわかれている。何もせずというのは、転移診断法の進歩、化学療法の成績が向上している現在、高位除巣術後の厳重な定期診断により転移は早期に発見でき、それから治療しても治りうるというのであり、stage I の中に何 % かいるはずの真の無転移例に対するさまざまな障害のある不必要な治療は避けようという考え方である。化学療法説はリンパ節転移だけの後療法は血行性転移を無視しているというのである。しかし現在の化学療法は成績がよいとはいえ、投与中の副作用、さまざまな後遺症、第 2 の発癌、または小児や青年の睾丸に対する影響を考慮して安易におこなわないほう

がよい。ただし、顕著な脈管内侵襲がみられるなど血行性転移の可能性の高い症例や hCG 陽性例は予防的化学療法の適応と思われる。

われわれのおこなっている後療法は後腹膜リンパ節に対する放射線療法であるが、stage I の 17 例中血行性転移発生は 3 例 17.6 % で、照射野に再発はなかった。死亡例は 1 例で 5 年生存率は 94 % であった。血行性転移の 3 例中 2 例には脈管内侵襲が認められた。この 3 例中 1 例死亡、2 例は CDDP を含む化学療法で、CR, Karnofsky I-C である。しかし、stage I に対する後療法としての郭清術、放射線療法は今日のような優れた血中マーカーや化学療法が出現する以前の方法である。今後は除巣術のみの controlled trial をおこない、適切な治療適応、治療法の選択法を確立したいものである。

stage II の診断と治療について

stage II の診断については、以前はリンパ管造影や IVP によったが、現在はそれに加えて CT や血中マーカーが大いに参考になる。われわれの stage II の治療において放射線治療成績はわるく、郭清術はよかった。stage II では、リンパ節転移が 2 cm 以下の場合 45 Gy/4~5 週の放射線照射による局所制御率は 93 % (13/14) であるが、2 cm を越すと、31 % (4/13) と低下する²³⁾ ので、放射線治療の成績は転移が大きくなるほど悪くなる^{19,24)}。したがって、stage II にたいする治療としては、郭清術がほぼ定着している²⁵⁾。

Hussey ら (1977) ¹⁶⁾ は stage II に対して、術前照射 + 郭清 (3Y-NED が stage II a で 77.5 %, II b で 42.9 %) が郭清単独 (3Y-NED が stage II a で 46.7 %, II b で 17.6 %) より成績がよかったと報告している。あきらかな残存腫瘍があった場合には術後、化学療法を追加する。ことに摘出不能と思われるほどの大きな転移に対しては術前後に化学療法をはさんだ郭清術、いわゆるサンドイッチ療法がよい。

stage II の 3 年生存率は郭清術で 52 %¹⁹⁾、放射線療法で 48 %¹⁹⁾ と stage I より低い。

stage III の診断と治療について

睾丸腫瘍の血行性転移好発部位は第 I が肺、ついで肝とされているので、その検索には胸部 X 線写真、断層写真、肝シンチグラム、腹部 CT が必須であり、血中マーカーの測定が有用である。ことに治療終了後の転移再発の検索、早期発見には血中マーカー測定が必須である。

stage III の治療の主体は化学療法であり、VAB-III^{26,27)}、VAB-VI²⁸⁾ や CDDP + VBL + BLM^{25,29~31)} が優れている。stage III でも摘出しうる部位は組織型

Table 6. 睪丸腫瘍の治療方針 (高位除辜術後の治療)

組 織 \ Stage	I	II A	II B	III
セ ミ ノ ー マ	放治 25~30Gy 	放治 40Gy 	1.化療 3 コース 2.放治40Gy 3.残存T摘出	1.化療 3~4 コース 2.残存T { 摘出か 放治
非 セ ミ ノ ー マ	1.無治療嚴重観察 あるいは 2.放治 45Gy 	1.郭清 2.要すれば化療	1.化療 3 コース 2.郭清 3.残存T { 化療か 放治	1.化療 3~4 コース 2.残存T { 摘出か 放治
絨毛性混合腫瘍 (目安: 血中の hCG3000mIU/ ml以上)	化療 3 コース		1.化療 3 コース 2.郭清 3.残存T { 化療か 放治	1.化療 3~4 コース 2.残存T { 摘出か 放治
hCG陽性 セ ミ ノ ー マ (目安: 血中の hCG1000mIU/ ml以下)	化療 3 コース	2.放治 30~40Gy 	1.化療 3 コース 2.放治30~40Gy 3.残存T摘出	1.化療 3~4 コース 2.残存T { 摘出か 放治

○原発巣がセミノーマでもAFPが陽性の時は非セミノーマとしてあつかう。

○残存腫瘍はできるだけ摘出し、組織学的検索をおこなう。

○Stage I, IIの照射部位は後腹膜リンパ節である。

の診断と減量手術の意味で摘出したほうがよい。

われわれの血行性転移例は総計11例いるが、そのうちの3例が生存している。小児を含めると13例おり5例が治癒している。5例いずれも上記の化学療法ではなく、変則的な化学療法がおこなわれ、そのうち4例は放射線治療が主体となっている。しかし stage III の治療は今後は化学療法を主体にして、従として salvage operation がおこなわれるべきであり、化学療法後の3 cm 以下の限局性腫瘍には放射線治療も適応となりうる。

睪丸腫瘍治療方針

以上の分析結果より、今後の睪丸腫瘍治療方針を Table 6 のごとくまとめた。

高位除辜術は全例におこなう。その後は組織型別、進展度別に治療をおこなう。

非セミノーマ Stage I では、無治療嚴重観察か、後腹膜リンパ節に対する放射線治療を患側半逆Y字型に45 Gy/4~5 週おこなう。

非セミノーマ Stage II a ではまず郭清をおこない、取残しがあれば化学療法を3コースおこなう。Stage II b では化学療法をおこなった後、郭清する。残存腫瘍には化学療法か3 cm 以下の腫瘍なら限局的な放射線治療をおこなう。

非セミノーマ Stage III では化学療法を3~4コースおこない、どうしても消失しない限局性転移では、取れるところは摘出し、取れないところは放射線治療をおこなう。2~3 cm 以下の転移巣ならば55 Gy/6 週の照射が有効である^{4,23,32)}。

絨毛性混合腫瘍の stage I では化学療法3コースおこなう。stage II については非セミノーマ stage II b と、stage III については非セミノーマ stage III とまったく同様に扱う。

hCG 陽性セミノーマの stage I では化学療法単独とする。stage II では、a, b ともに化学療法後、放射線治療を逆Y字型に30~40 Gy/3~4 週おこない、残存腫瘍は摘出する。stage III については他の組織型とまったく同様に扱う。

セミノーマ、非セミノーマの stage I でも原発巣の組織学的検索で、腫瘍細胞の血管内浸潤が顕著な場合には血行性転移の発生する危険が大であるから、化学療法3コースをおこなったほうがよい。

化学療法の regimen

非セミノーマ進行例について1960年 Li らの化学療法の発表において、多剤併用療法の有効性が報告されて以来、各種の化学療法の報告がなされている。その中で1977年 Einhorn らの発表した CDDP, VBL, BLM の組合せは画期的なものであった (PVB 療法)³³⁾。

その他、すぐれたものに Samuels ら (1975) の VBL, BLM 併用 (VB 療法)^{3,4)}, Whitmore ら (1973) の VBL, ACD, BLM 併用 (VAB 療法)³⁵⁾ などがある。これら3施設の代表的な最近の regimen を Table 7 にまとめた。この表に見られるごとく、これらの regimen はその後改良され、現在使われているものはいずれも CDDP, VBL, BLM が主体となり3~4週ごとに3~4コースがおこなわれ、BLM は

Table 7. 有効と思われる化学療法の Regimen

MSKCC方式(N. Y.)Whitmore ら	備	考
VAB-1 day 1 2 3 4 5 6 7 8		
ACD 0.0075~0.015mg/kg ↓ ↓ ↓	2週ごと	
VBL 0.025~0.05mg/kg ↓ ↓ ↓	3コース	
BLM 0.4mg/kg ↓ ↓ ↓		
VAB-2		
BLM 0.5mg/kg/day ————— continuous infusion	導入は4カ月ごと	
VBL 0.4mg/kg IV ↓	維持はVBL, ACD,	
ACD 0.02mg/kg IV ↓	BLM毎週で3週ごとに	
CDDP 1mg/kg IV ↓	ACDをCDDPに変える	
VAB-6		
CPM 600mg/m ² IV ↓	3~4週ごとに3コース	
BLM 30mg IV ↓	おこなう	
ACD 1mg/m ² IV ↓	3コース目はBLMを	
VBL 4mg/m ² IV ↓	除く	
BLM 20mg/m ² /day ————— cont. infus.		
CDDP 120mg/m ² ↓		
MD Anderson 方式(Texas) Samuels ら		
VB-3		
VBL 0.2mg/kg ↓ ↓	4週ごと3コース	
BLM 30mg/day ————— continuous infusion		
VB-3 sequential CDDP 100mg/m ² × 2 at 7 day interval.		
Indiana 方式(Indiana) Einhorn ら		
CDDP 20mg/m ² IV × 5 days	3週ごと4コース	
VBL 0.2mg/kg IV × 2	3週ごと5コース	
BLM 30mg IV push (6 h after VBL)	1週ごと12回	

持続静注となっている。最初は維持化学療法は各施設ともにおこなわれていたが、最近になって、これらの regimen について維持化学療法は不要である⁷⁻⁹⁾と報告されている。しかし、われわれの経験では CR が得られても、再発が多いのでなんらかの維持化学療法が必要と思われる。また PR の時には手術か放射線療法が必要である。

結 語

1. 1964年から1981年までの18年間に治療をおこなった hCG 陰性非セミノーマ 28例について1983年12月31日現在の成績を報告した。
2. hCG 陰性例に絨毛癌はなかった。
3. 組織型別症例数は胎児性癌14例50%，奇形腫5例17.9%，奇形腫混合腫瘍9例21.1%であった。stage 別では stage I が17例60.7%，stage II 5例17.9%，stage III 6例21.4%であった。
4. 5年実測生存率は stage I 94%，II 40%，III 16.6%，全例で68%であった。
5. hCG 陰性非セミノーマの stage 別患者構成比はセミノーマに比し，stage I が少なく，stage III が多

かったが，stage 別5年実測生存率の点では両者まったく同様の傾向を示した。

6. stage I については，予防照射をおこなった結果，照射部位の転移発生はなく，照射後の血行性転移発生は3例17.6%であった。照射による障害はなかった。しかし除睾後にもせず，厳重経過観察という方法も今後の検討課題である。

7. stage II については放射線治療の成績は悪く，郭清術の成績はよかった。

8. stage II から発生した血行性転移を含め11例の肺転移のうち3例27.3%が治癒した。3例とも転移は血行性のみで3コ以内 3 cm 以下であった。治療法は主として Linac とさまざまな化学療法で CR 後一応さまざまな方法で維持をおこなった。

9. 以上の結果より成人非セミノーマにおける放射線療法の役割は stage I の予防照射にあるが，問題を残している。また限局性 3 cm 以下の転移巣にも放射線照射は 50~55 Gy で有効で，手術不能部位が適応であるが，この場合も化学療法を優先させるべきである。

10. stage II は郭清を重視し，stage III は化学療法を

優先させるべきであろう。

文 献

- 1) Boden G and Gibb R: Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet* 2: 1195~1197, 1951
- 2) 古畑哲彦・河合恒雄・森田 上・堀内満水雄: 両側睾丸腫瘍の4例. *臨泌* 24: 55~62, 1970
- 3) 河合恒雄・武田 尚: 睾丸精上皮腫の治療成績. *日泌尿会誌* 71: 187~195, 1980
- 4) 河合恒雄・堀内満水雄・中尾日出男: 小児睾丸腫瘍の治療成績. *日泌尿会誌* 66: 400~408, 1975
- 5) 河合恒雄・武田 尚・木原和徳・桜本敏夫・高木健太郎: 成人睾丸胎児性癌肺転移の完全寛解例. *臨泌* 36: 781~785, 1982
- 6) 河合恒雄・下浦久芳・中尾日出男: 睾丸胎児性癌転移巣の bleomycin, vincristine, 放射線療法. *癌の臨床* 21: 194~200, 1975
- 7) Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R and Greco FA: The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *New Engl J Med* 305: 727~731, 1981
- 8) Vugrin D, Whitmore WF Jr, Herr H, Sogani P and Golby RB: Adjuvant vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cyclophosphamide and cis-platinum chemotherapy regimen with and without maintenance in patients with resected stage II B testis cancer. *J Urol* 128: 715~717, 1982
- 9) Pearse HD and Fuchs EF: Adjuvant chemotherapy with vinblastine and bleomycin in stage B nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 128: 712~714, 1982
- 10) Mendenhall WL, Williams SD, Einhorn LH and Donohue JP: Disseminated seminoma: Re-evaluation of treatment protocols. *J Urol* 126: 493~496, 1981
- 11) McDonald RN, Turner AR, McPhee MS, Lakey WH and Metcalfe JO: Management of nonseminomatous testicular cancer—A total community experience. *J Urol* 126: 750~752, 1981
- 12) Cumming KM, Lampone D, Mettlin C and Pontes JE: What young men know about testicular cancer. *Preventive Medicine* 12: 326~330, 1983
- 13) Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, McIntire KR, Mittemeyer B, and Javadpour N: The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol* 118: 994~999, 1977
- 14) Fraley EE, Lange PH and Kennedy BJ: Germ-cell testicular cancer in adults (Second of two parts). *New Engl J Med* 301: 1420~1426, 1979
- 15) Bergman SM, Lippert M and Javadpour N: The value of whole lung tomography in the early detection of metastatic disease in patients with renal cell carcinoma and testicular tumors. *J Urol* 124: 860~862, 1980
- 16) Hussy DH, Luk KH and Johnson DE: The role of radiation therapy in the treatment of germinal cell tumors of the testis other than pure seminoma. *Radiology* 123: 175~180, 1977
- 17) Pizzocaro G, Durand JC, Fuchs WA, Merrin CE, Musumeci R, Schmucki O, Vahlensieck W, Whitmore WF Jr and Zvara VL: Staging and surgery in testicular cancer. *Eur Urol* 7: 1~10, 1981
- 18) Maier JG and Lee SN: Radiation therapy for nonseminomatous germ cell testicular cancer in adults. *Urol Clin North Am* 4: 477~493, 1977
- 19) Hussey DH: A comparison of treatment methods for germinal cell tumors of the testis other than pure seminoma. *Radiology* 139: 181~188, 1981
- 20) Clements JC, McLeod DG, Weisbaum GS and Stutzman RE: Radiation therapy for nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A reappraisal. *J Urol* 126: 490~492, 1981
- 21) Donohue JP, Einhorn LH and Williams SD: Is adjuvant chemotherapy following retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer necessary? *Urol Clin North Am* 7: 747~756, 1980
- 22) Fraley EE, Markland C and Lange PH: Surgical treatment of stage I and stage II nonseminomatous testicular cancer in adults.

- Urol Clin North Am 4: 453~463, 1977
- 23) Tyrrell CJ and Peckham MJ: The response of lymph node metastases of testicular teratoma to radiation therapy. Brit J Urol 48: 363~370, 1976
- 24) Peckham MJ: An appraisal of the role of radiation therapy in the management of nonseminomatous germ-cell tumors of the testis in the era of effective chemotherapy. Cancer Treat Rep 63: 1653~1658, 1979
- 25) Devine AW, Yoder L, Loening SA, McKinley J, Narayana AS and Culp DA: Experience with germ cell tumors of testicle at University of Iowa. Urology 18: 262~267, 1981
- 26) Cvitkovic E, Cheng E, Whitmore WF Jr and Golbey RB: Germ cell tumor chemotherapy update. Proc Am Soc Clin Oncol 18: 324, 1977
- 27) Cvitkovic E, Hayes R and Golbey R: Primary combination chemotherapy (VAB III) for metastatic or unresectable germ cell tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 17: 294, 1976
- 28) 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
- 29) Einhorn LH: Combination chemotherapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in disseminated testicular cancer. Cancer Treat Rep 63: 1659~1667, 1979
- 30) Einhorn LH and Williams SD: Testicular tumors: Management and treatment. New York, Masson Publishing USA, Inc 1980 pp 123~132
- 30) Einhorn LH and Williams SD: The management of disseminated testicular cancer. Testicular tumors (management and treatment) Edited by Einhorn LH 123~132 Masson Publishing USA, Inc, New York, 1980
- 31) Samson MK, Stephens RL, Rivkin S, Opipari M, Maloney T, Groppe CW and Fisher R: Vinblastine, bleomycin and cis-dichlorodiammineplatinum (II) in disseminated testicular cancer: preliminary report of a Southwest Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 63: 1663~1667, 1979
- 32) 河合恒雄・武田 尚・岡野滋樹：小児睾丸腫瘍肺転移の1治療例. 臨泌 34: 175~179, 1980
- 33) Einhorn LH and Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol 117: 65~69, 1977
- 34) Samuels ML, Holoye PY and Johnson DE: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. Cancer 36: 318~326, 1975
- 35) Silvay O, Yagoda A, Wittes RW, Whitmore WF and Golbey RB: Treatment of germ cell carcinomas with a combination of actinomycin D, vinblastine and bleomycin. Proc Am Soc Clin Oncol 14: 68, 1973
- (1984年1月17日迅速掲載受付)