

両側異時発生精巣腫瘍の3例

高木はるか, 堀 淳一, 森下 俊
牧野 将悟, 大谷 美結, 小林 進
和田 直樹, 橋田 岳也, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科

THREE CASES OF BILATERAL METACHRONOUS TESTICULAR TUMORS

Haruka TAKAGI, Jun-ichi HORI, Shun MORISHITA,
Shogo MAKINO, Miyu OTANI, Shin KOBAYASHI,
Naoki WADA, Takeya KITTA and Hidehiro KAKIZAKI

The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

We present three cases of bilateral metachronous testicular tumors. The patient in case 1 had a history of left orchiectomy for undescended testis at the age of 19. The pathological findings revealed germ cell neoplasia in situ. Twenty-four years later (age = 43), he was diagnosed with right testicular tumor with lymph node and lung metastasis (stage IIIC). Right orchiectomy was performed, and the pathological finding showed nonseminomatous germ cell tumor. He underwent chemotherapy, followed by lymph node dissection and lung metastasectomy. The patient in case 2 had a history of left orchiectomy for testicular tumor at the age of 41. The pathological finding of the left testis revealed seminoma (stage IA). Nineteen years later (age = 60), he was diagnosed with right testicular tumor and underwent right orchiectomy. Herein, the pathological finding showed seminoma (stage IA). The patient in case 3 had a history of right orchiectomy for testicular tumor at the age of 25. The pathological findings revealed seminoma (stage IS), and he underwent adjuvant radiation of the para-aortic field without subsequent recurrence. Fourteen years later (age = 39), he was diagnosed with left testicular tumor and underwent left orchiectomy. The pathological finding revealed seminoma (stage IB). The patient underwent adjuvant carboplatin monotherapy to prevent recurrence. Due to the long interval between the occurrence of bilateral metachronous testicular tumors (mean = 19 years; three cases), long-term observation is necessary to detect the possible occurrence of contralateral testicular tumors. Contralateral testicular biopsy might be considered at the time of orchiectomy for unilateral testicular tumor if associated with testicular atrophy and/or a history of undescended testis.

(Hinyokika Kiyo 70 : 77-80, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_3_77)

Key word : Bilateral testicular tumors

緒 言

精巣腫瘍のなかでも両側異時発生は稀である。当院において2014年から2022年までの期間で3例の両側精巣腫瘍を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者1 : 43歳

併存症 : 21トリソミー

病歴 : 前医にて19歳時に左停留精巣に対して左高位精巣摘除術が施行され、Intratubular Malignant Germ cell の診断となった。15年間腫瘍マーカーの上昇がないため終診となったが、その後43歳時に有痛性右陰嚢腫脹を自覚し、再度前医を受診した。精巣腫瘍として右高位精巣摘除術が施行され、病理結果は混合型胚細

胞腫瘍(卵黄嚢腫瘍, 胎児性癌, セミノーマ)であった。精査にて傍大動脈リンパ節転移, 多発肺転移を認め、腫瘍マーカーはLDH 541 IU/l, hCG 2,328 mIU/ml, AFP 4,455 ng/ml と高値であり, T2N3M1bS2 stage IIIC の進行性精巣腫瘍の診断となった。加療目的に当科紹介となり, Vinblastine, Ifosfamide, Cisplatin (VIP) の3剤併用療法を4コース施行し多発肺/リンパ節転移の軽度縮小と腫瘍マーカーの陰性化を認めたため, 後腹膜リンパ節郭清と胸腔鏡下右肺部分切除術を施行した。病理結果は teratoma であった。左肺に縮小した小結節が残存しているが, 画像フォローの方針となった (Table 1)。

患者2 : 60歳

病歴 : 41歳時に左精巣腫瘍に対する左高位精巣摘除術が施行され, Stage IA のセミノーマの診断となった。追加治療なしに画像および腫瘍マーカーによる

Table 1. Clinical details of the three cases

	Case 1	Case 2	Case 3
Primary tumor			
Age	19	41	25
Pathology	Intratubular malignant germ cell	Seminoma	Seminoma
Stage	TisN0M0S0 Stage 0	T1N0M0S0 Stage IA	T1N0M0S2 Stage IS
Treatment	None	None	Radiation
Secondary tumor			
Age	43	60	39
Pathology	Non seminoma	Seminoma	Seminoma
Stage	T2N3M1bS2 Stage IIc	T1N0M0S0 Stage IA	T2N0M0S0 Stage IB
Treatment	VIP + RPLND + Lung metastasectomy	None	Carboplatin

フォローを継続していた。その後、60歳時に右精巣腫大を自覚し、精巣腫瘍が疑われて右高位精巣摘除術を行ったところ、病理結果はセミノーマ、1.9 cm, GCNIS (+), pT1, LVI (-), 精巣網浸潤 (+) であった。腫瘍マーカーの上昇はなく、pT1N0M0S0 Stage IA の診断となり、患者と相談の上追加治療は行わずに経過観察の方針となった (Table 1)。

患者3 : 39歳

病歴 : 25歳時に右精巣腫大を自覚し、LDH は 1,709 IU/l と高値であった。右高位精巣摘除術が施行され、pT1N0M0S3 Stage IS のセミノーマの診断となった。傍大動脈から右骨盤内領域への予防的放射線照射 (30 Gy) を行い、以降10年間再発なく終診となった。その後、39歳時に左精巣の硬結を自覚し加療目的に当科紹介受診となった。左高位精巣摘除術を行ったところ、病理結果はセミノーマ、GCNIS (+), 4 cm 未満, pT2, LVI (+), 精巣網浸潤 (+) であった。腫瘍マーカーの上昇はなく、pT2N0M0S0 Stage IB の診断となり、患者と相談の上カルボプラチン単回投与 (AUC7) を実施した (Table 1)。

考 察

両側精巣腫瘍は精巣腫瘍のうち1.4~4.5%程度を占め、大部分が異時性かつ同じ組織型を示すとされる¹⁾。また、両側異時性精巣腫瘍の発症間隔は平均8.2年と報告されているが、自験例では発症間隔は14~24年 (平均19年) に及び、10年を超えて再発することも少なくないことが分かる^{1,2)}。初回の組織型が非セミノーマのほうがセミノーマに比べて若年かつ進行性で、かつ発症間隔が長い傾向にあると報告されている³⁾。また、片側精巣と対側精巣の病理組織所見の一致率は、セミノーマで83%, 非セミノーマで43%と報告されており、左右精巣腫瘍の組織所見が一致しない症例があると報告されている³⁾。当科で経験した3例中2例は左右ともセミノーマで一致していた。

Table 2. Pathological findings of primary and secondary testicular tumors in patients with bilateral metachronous testicular tumors

	Secondary tumor	Seminoma	Non-seminoma
Primary tumor			
Seminoma		123	50
Non-seminoma		68	46

Sophie D, Chen J, J Sara, et al.: Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29515 U S Men. J Nat Cancer Institute **97**: 1056-1066, 2005

Sophie らが両側異時発生精巣腫瘍の287例を報告しており、これらの組織型をまとめたのが Table 2 である⁴⁾。左右の組織一致率は169例 (58%) であった⁴⁾。初発がセミノーマであるものが173例 (60%), 非セミノーマが114例 (40%) であり、再発はセミノーマが191例 (67%), 非セミノーマが96例 (33%) であった⁴⁾。当科で経験した今回の3例は、いずれも片側精巣摘除後に自覚症状やセルフチェックを契機に診断されており、たとえ片側精巣摘除後に定期フォローを終了とする場合でも、対側精巣への腫瘍発生の可能性を患者に説明しておくべきと考える。精巣腫瘍の早期発見におけるセルフチェックは簡便で有用であり、片側精巣腫瘍の既往がある患者にはセルフチェックの指導を行うことが望ましい⁵⁾。また、症例1のような精神発達遅滞を合併している場合は発見が遅れる可能性がある。長期間再発がなくとも、終診とせず医師による診察を継続していくか、関係者によるセルフチェックの指導が必要である。

精巣腫瘍で一般的な組織型である胚細胞腫瘍は、Germ cell neoplasia in situ (以下 GCNIS) に由来していることが多いとされる^{6,7)}。2016年 WHO 分類第4版から、それまで Intratubular germ cell neoplasia, unclassified と記載されていた分類が GCNIS と名称変更され、胚細胞腫瘍は GCNIS 由来胚細胞腫瘍と GCNIS

非関連胚細胞腫瘍の2つに大別されるようになった^{6,7)}。GCNIS 由来胚細胞腫瘍が圧倒的に高い頻度で認められ、セミノーマや混合型非セミノーマが多くを占めている。腫瘍周囲の実質の精細管内にしばしばGCNIS が認められるとされる。12番染色体短腕の異常を示すことが多いと言われている。一方で、GCNIS 非関連胚細胞腫瘍には精母細胞性腫瘍に加えて思春期前型卵黄嚢腫瘍・奇形種とその混合型があげられている。12番染色体短腕の異常はなく、一般に肉腫様変化を伴わなければ予後良好とされている。このように、2016年 WHO 分類第4版では、以前の細胞遺伝学的知見により大別する方法から組織発生を重視する方向へと転換されている^{6,7)}。

一般的には、片側精巣腫瘍の4~8%で対側精巣にGCNIS を有しており、このGCNIS に対して無治療とした場合、70%が浸潤性癌に進展するとされている³⁾。その他、対側精巣腫瘍発生のリスク因子として、精巣腫瘍の家族歴、停留精巣などの精巣疾患既往、不妊症または精巣萎縮も挙げられている³⁾。実際、デンマークなどの一部の国では、片側精巣腫瘍症例に対する対側精巣生検によるGCNIS の有無の確認がルーチンで行われており、片側精巣腫瘍患者の7.2%で対側精巣生検の病理結果がGCNIS 陽性であったと報告されている⁸⁾。また、追跡期間中央値18年でこれらの4.3%に精巣腫瘍が発生した一方で、GCNIS 陰性患者では精巣腫瘍の発生率は0.8%と報告されており、対側精巣生検の有用性を指摘している⁸⁾。

GCNIS 陽性例の治療として、16~20 Gy 程度の局所放射線照射の効果が高いとされている⁸⁾。Dieckmann らの報告では、GCNIS 陽性患者のうち経過観察群で50%、3コース以上のBEP療法(bleomycin, etoposide, cisplatin)で23.5%、局所放射線照射で2.5%に対側の精巣腫瘍発生または二次生検でのGCNIS の残存を認め、局所放射線治療の有効性を報告している⁹⁾。一方、治療別の性腺機能低下症発症率については3群間で有意差を認めなかった。精巣間質のライディッヒ細胞は放射線の影響を受けないことが報告されており、これが性腺機能低下症発症率において、化学療法や経過観察群との間で差が出なかったことの一因と考えられる⁹⁾。しかし、放射線は妊孕性に負の影響を与える。実際、放射線照射後の精巣組織では、精細管内にセルトリ細胞のみが見られ、精子形成系細胞は認められなかったことが報告されている⁹⁾。

対側精巣生検の適応については、ガイドラインにより方針が異なっている。EAU ガイドラインでは、対側精巣腫瘍の発生率がそもそも低いことから全精巣腫瘍患者への実施は不要としているが、精巣容積が12 ml 未満の精巣萎縮や停留精巣既往などのGCNIS 危険因子がある40歳未満の患者において考慮すべきとし

ており、実施する場合は二か所以上での外科的生検を推奨している¹⁰⁾。NCCN ガイドラインにおいても、精巣萎縮/停留精巣既往の症例で対側精巣生検を考慮することを推奨している¹¹⁾。それに対して、本邦ガイドラインでは、対側精巣生検の有用性を積極的に支持する明確な根拠に乏しいとして、推奨グレードC2となっている¹²⁾。精巣腫瘍は一般的に若年発生であることから、腫瘍学的観点のみならず妊孕性温存の観点からも、上記に記載したようなリスク因子を持つような対側精巣発生リスクが高い症例については、対側精巣生検の施行により浸潤癌発生のリスクを予測し、早期治療介入できる可能性を検討する余地があると思われる。

結 語

両側異時発生精巣腫瘍の3例を報告した。対側精巣への腫瘍発生までの発症間隔は平均で19年と長く、長期間の経過観察が必要であることが示唆された。また、片側精巣摘除の際に対側のGCNIS の存在の有無を確認することで、将来的な浸潤癌への進展が予測可能であることから、精巣萎縮や停留精巣既往などのリスク因子を持つ症例においては、対側精巣生検を考慮する余地があると思われる。

文 献

- 1) Watson RA, Morgan RD, Joseph J, et al.: Bilateral testicular germ cell tumors: a case-series from a UK-Based tertiary referral center over 19 years. *Clin Genitourin Cancer* **16**: e513-516, 2018
- 2) Mrinakova B, Kajo K, Trebaticky B, et al.: Bilateral testicular germ cell tumors-50 years' experience. *Bratisl Med J* **122**: 449-453, 2021
- 3) Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, et al.: Risk of metachronous contralateral germ cell testicular tumors: a population-based study of 7102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer* **129**: 2867-2874, 2011
- 4) Sophie D, Chen J, J Sara, et al.: Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29515 U S Men. *J Nat Cancer Inst* **97**: 1056-1066, 2005
- 5) Michae J, Rovito, Ph D, et al.: Intervention promoting testicular self-examination(TSE) performance. *Am J Mens Health* **9**: 506-518, 2015
- 6) 田中祐吉: 精巣腫瘍の病理分類の現況. *泌外* **34**: 488-492, 2021
- 7) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al.: The 2016 WHO classification of tumors of urinary systems and male genital Organ-Part A. renal, penile and testicular tumors. *Eur Urol* **70**: 93-105, 2016
- 8) Meyts ERD, Jorgensen N, Petersen JH, et al.: Optimized detection of germ cell neoplasia in situ in contralateral biopsy reduces the risk of second testis

- cancer. BJU Int **130**: 646–654, 2022
- 9) Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, et al.: Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the german testicular cancer study group. Ann Oncol **24**: 1332–1337, 2013
- 10) Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al.: European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol **80**: 603–620, 2021
- 11) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al.: Testicular cancer, version 2. 2015. J Natl Compr Canc Netw **13**: 772–799, 2015
- 12) 精巣腫瘍診療ガイドライン2015年版 日本泌尿器科学会編. 金原出版
- (Received on May 29, 2023)
(Accepted on October 23, 2023)