

7年後に対側精巣再発を来した 精巣原発悪性リンパ腫の1例

加藤 学, 曾我倫久人, 山田 泰司
木瀬 英明, 有馬 公伸, 杉村 芳樹

三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻病態修復医学講座腎泌尿器外科学分野

A CASE OF PRIMARY TESTICULAR MALIGNANT LYMPHOMA ASSOCIATED WITH CONTRALATERAL TESTICULAR RECURRENCE AFTER A SEVEN-YEAR INTERVAL

Manabu KATO, Norihito SOGA, Yasushi YAMADA,
Hideaki KISE, Kiminobu ARIMA and Yoshiki SUGIMURA

*The Division of Reparative and Regenerative Medicine Nephro-Urologic Surgery and Andrology,
Mie University Graduate School of Medicine Institute of Medical Science*

A 70-year-old male presented to our hospital in October 1999 complaining of right scrotal swelling. Right high ligation of testis was performed. Pathological examination demonstrated a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) originating from the right testis. He underwent four courses of adjuvant chemotherapy consisting of CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisone) together with 40 Gy radiotherapy to the contralateral testis. Following this treatment he achieved complete remission. Seven years later in March 2006, he developed swelling of the left scrotum. He underwent left high orchidectomy based on the suspicion of a contralateral testicular malignant lymphoma. Pathological examination of the testicular specimen confirmed a diagnosis of DLBCL. He underwent chemotherapy and has survived without evidence of recurrence. We have summarized the cases of bilateral asynchrony primary testicular lymphoma.

(Hinyokika Kyo 53 : 671-675, 2007)

Key words: Primary testicular malignant lymphoma, Bilateral, Asynchrony

緒 言

精巣原発悪性リンパ腫は稀な疾患であり, その予後は不良である¹⁾. 今回われわれは右精巣原発悪性リンパ腫に対し高位精巣摘除術後, 追加化学療法, 対側精巣への予防的放射線照射を行い完全寛解を得たにもかかわらず, 7年後に対側精巣への再発をきたした1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 70歳, 男性

主訴: 右陰嚢内硬結触知

既往歴: 高血圧

家族歴: 父: 結核

現病歴: 1999年10月より右陰嚢内容の硬化ならびに下腹部不快感を自覚し, 当科受診した. 触診上右陰嚢に腫脹認め, 表面不整で弾性硬の腫瘤を触知した. エコーにて右精巣に内部不均一な low echoic lesion を認め, 右精巣腫瘍を疑い, 同年11月2日に右高位精巣摘

除術施行した. また術前の computed tomography (CT) において傍大動脈リンパ節の腫脹を認めた. 病理結果比較的大型で核/細胞質比の高い類円形細胞が単調に充実性に増生する腫瘍であり, また精巣上体, 精索への浸潤を認めた. 以上より精巣原発悪性リンパ腫 (diffuse large cell type), 傍大動脈リンパ節転移と診断 (TNM 分類にて pT3N1M1, Ann Arbor 分類にて stage II) 後, adjuvant 療法 (CHOP: cyclophosphamide 1, 200 mg, doxorubicin 80 mg, vincristin 2 mg, prednisone 60 mg) 3 コース (1999年11月26~30日, 1999年12月10~14日, 1999年12月27~31日), MACOP-B 変法: vincristin 2 mg, methotrexate 160 mg/30 min, 480 mg/4 hr (2000年2月15, 28日), doxorubicin 80 mg, cyclophosphamide 560 mg, prednisone 75 mg (2000年2月21~25日, 3月9~13日) を4コースの計7コースを終了し, また左陰嚢+鼠径部に再発予防として放射線療法 (2 Gy/day, 計40 Gy) 後, complete remission (CR) と判断され外来経過観察となっていた. 7年後の2006年3月より左精巣の腫脹を自覚し, 左精巣への再発が疑われ当科紹介精査加

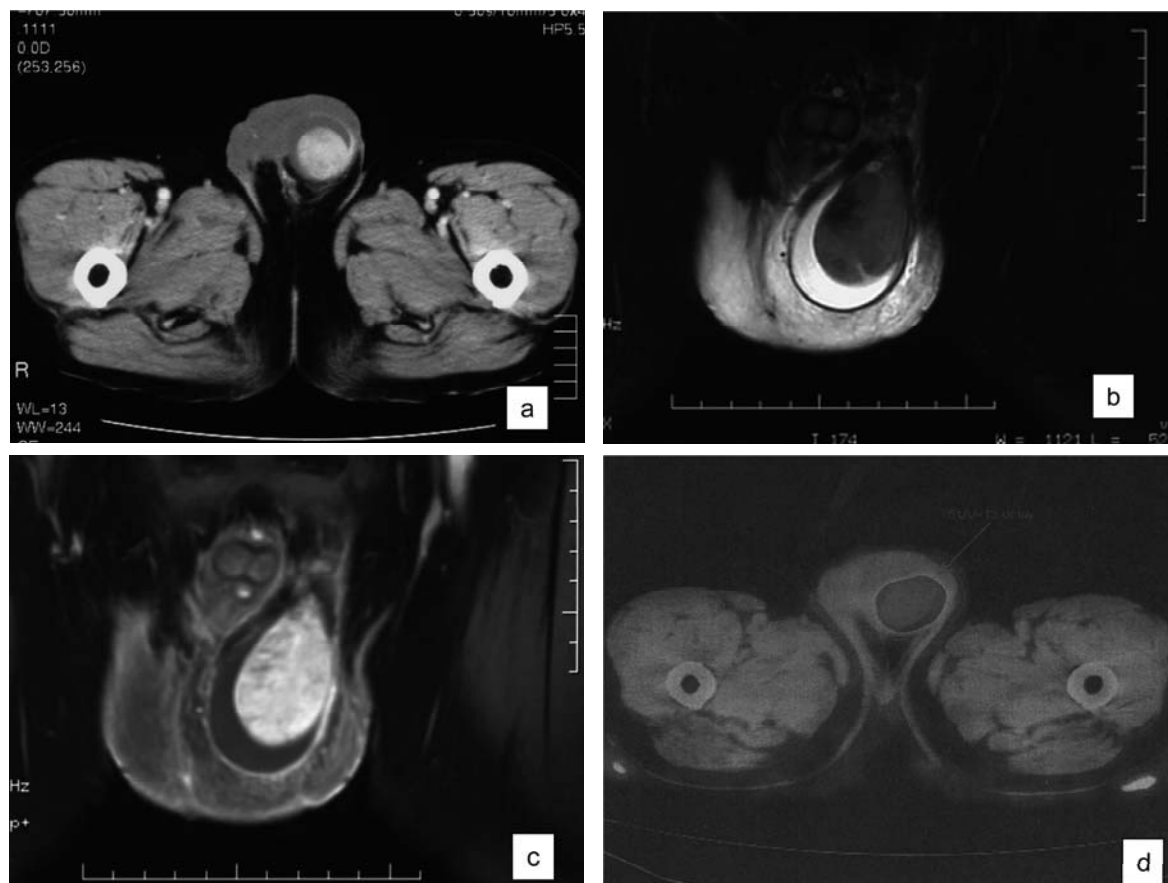


Fig. 1. a: CT revealed the left testis was well enhanced with a hydrocele. b: On the T2-weighted MRI, the tumor presented a signal heterogeneous and lower than that of the normal testicle. c: MR imaging with gadolinium showed a well-enhanced tumor. d: PET-CT scan showed increased activity in the left testicle and anterior mediastinal lymph node.

療目的にて同年3月6日入院となった。

入院時現症：身長 167 cm，体重 69.4 kg，血圧 99/67 mmHg，脈拍 68/分整，体温 36.5°C，陰嚢腫脹ならびに陰嚢皮膚浮腫が存在した。触診上精巣は硬化が強く存在したが，疼痛は存在しなかった。

血液検査にて CRP 0.06 mg/dl，IL-2R 602.7 U/ml，HCGβ -0.1 以下，AFP 3 np/ml，総 hCG 0.6 mIU/ml であり，総 HCG と LDH が若干高値を示すのみである以外特に異常値を認めなかった。

入院後画像診断：CT：左精巣全体が造影効果良好であり，陰嚢水腫を伴っていた。転移を疑わせるリンパ節の腫大を認めなかった (Fig. 1, a)。MRI：T1 強調像において低信号，T2 強調像において不均一な低信号を呈していた (Fig. 1, b)。精巣全体が均一に造影良好であった (Fig. 1, c)。PET-CT (positron emission tomography)：前縦隔に集積がありリンパ腫病変が考えられた。また左精巣にも強い集積を認めリンパ腫の再燃が示唆された (Fig. 1, d)。

上記画像診断を総合的に判断し，左精巣リンパ腫の再発を考え2006年3月16日左高位精巣摘除術を施行した。

摘出標本肉眼的所見：精巣は黄褐色を呈し，正常精

巣と腫瘍部位の境界が不鮮明であった。精巣上体に血腫形成が存在した。組織学的所見：萎縮した精巣を背景に間質で大型不整型核を持つ異型細胞が瀰漫性に増生していた。腫瘍は精巣上体や精索，総漿膜にも浸潤していた。精索断端や精巣剥離面は陰性であった (Fig. 2)。

免疫染色所見：CD20，CD45 陽性であり，diffuse

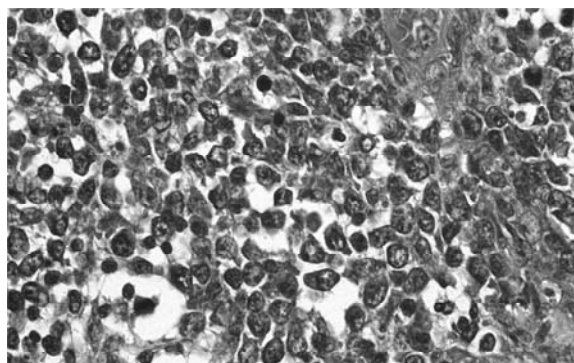


Fig. 2. Microscopic findings of the resected testicular tumor. Diffuse infiltration of large atypical lymphoid cells is seen surrounding atrophic seminiferous tubules (H & E). Invasion seen at the epididymis and spermatic cord.

large B cell lymphoma, 最終病期診断 pT3N1M0 と診断した.

残存している縦隔リンパ節病変に対する全身化学療 (CHASER: cyclophosphamide 2,050 mg, cytarabine 3,400 mg, etoposide 170 mg, dexamethasone 40 mg and rituximab 640 mg 2006年4月17~20日, 5月8~11日, 6月12~15日), 中枢神経系浸潤予防として髄腔内 methotrexate (MTX) 15 mg 注入を行った.

CHASER 3 コース施行後の CT にて, 再発時に PET-CT にて認めた前縦隔の腫瘍性病変は著明に縮小傾向を示し, 索状影を認めるのみとなった.

再発から12カ月の現在 rituximab 600 mg を中心とした化学療法施行中である.

考 察

精巣原発悪性リンパ腫は精巣腫瘍の1~9%を占め, non-Hodgikin リンパ腫の1%である²⁾. その頻度は0.26人/10万人でありまた60歳以上の患者が85%を占め, 比較的若年者が多い精巣腫瘍の中では比較的高齢者にシフトした特異的な年齢分布を示している³⁾. また本邦における報告では両側性である頻度は21.9%であり⁴⁾, そのうち同時性であるのが約53%と報告されている⁵⁾.

受診の契機としては無痛性精巣腫脹が多い. 腫瘍

マーカーとして LDH, IL-2R, β -2 microglobulin の異常高値であることが多いが, HCG- β , AFP は陰性であるとされている⁵⁾. 画像所見においては, 超音波にて円形の均一な低エコー領域として認められる. カラードップラーにて血流の増加が認められる事が多い^{6,7)}.

CT においては特徴的な所見はないが, MRI 上 T1 強調像で低信号, T2 強調像で不均一な低信号, GdDTPA 造影効果良好である⁵⁾. PET にては病変に一致して集積がみられるが, 他の精巣腫瘍, 精巣捻転, 精巣静脈瘤などの疾患でも集積がみられ鑑別が必要である⁸⁾.

治療方針としては, 組織診断確定後病期診断を行い, 転移を有する症例においては, CHOP 療法を中心とした化学療法に中枢神経浸潤予防としての MTX の髄腔内投与が一般的レジメンである. また局所再発予防として, 対側精巣への放射線治療という集学的治療を推奨している報告がある⁹⁾. 予後は, stage I の精巣摘除単独療法では, 2年生存は38%, 5年生存率は12%, と予後不良と報告されている. また放射線治療の追加にても5年生存率39%に改善するのみである¹⁰⁾. 集学的治療により stage I もしくは II の症例では50%において CR を達成するものの, 5年生存率は66%である. 一方 stage III もしくは IV では生存期

Table 1. Summary of the cases of bilateral asynchrony primary testicular lymphoma reported in Japan

No	報告者	年齢	病理組織	初回追加治療	対側再発までの期間	予後
1	都香	56	細網肉腫	Radiation	1.5カ月	3.5カ月死亡
2	稲田	55	細網肉腫	Chemotherapy+Radiation	3カ月	5カ月死亡
3	三谷	55	細網肉腫	Chemotherapy+Radiation	3カ月	9カ月死亡
4	三谷	67	細網肉腫	Radiation	4カ月	9カ月死亡
5	天野	30	細網肉腫	Chemotherapy	10カ月	44カ月死亡
6	大原	3	リンパ肉腫	Chemotherapy	2カ月	不明
7	吉田	57	リンパ肉腫	Radiation	3カ月	17カ月死亡
8	三国	67	リンパ肉腫	Chemotherapy+Radiation	4カ月	4カ月不明
9	丸岡	57	NHL, diffuse large	Radiation	2カ月	22カ月死亡
10	津下	44	NHL, diffuse large, B cell	Chemotherapy+Radiation	12年	12年生存
11	宇野	67	NHL, diffuse medium, B cell	VEPA+リンパ節摘出+維持療法	21カ月	37カ月死亡
12	三田	64	NHL, diffuse mixed, B cell	Radiation	9年1カ月	9年11カ月
13	三島	52	NHL, diffuse large	CHOP+Radiation+リンパ節摘出	8カ月	13カ月死亡
14	吉田	66	NHL, diffuse large, B cell	Radiation	5カ月	49カ月生存
15	岡田	75	NHL, diffuse medium, B cell	CHOP	7カ月	13カ月生存
16	中西	63	NHL, diffuse large	Chemotherapy	8年	8年不明
17	飯田	62	NHL, diffuse large, B cell	CAV	11カ月	15カ月不明
18	金子	63	NHL, diffuse large, B cell	CHOP	9年4カ月	9年4カ月生存
19	谷本	65.5	NHL, diffuse large, B cell	不明	10年	不明
20	松原	72	NHL, diffuse large, B cell	CHOP	5年7カ月	5年7カ月不明
21	郡司	50	NHL, diffuse large, B cell	不明	不明	不明
22	福本	64	NHL, diffuse large, B cell	不明	3年8カ月	不明
23	長洲	73	NHL, diffuse large, B cell	THP-CHOP+Radiation	8年	8年7カ月生存
24	自験例	70	NHL, diffuse large, B cell	CHOP+Radiation	7年1カ月	7年6カ月生存

間の中間値が9カ月でありきわめて予後不良と報告されている¹¹⁾。

しかし最近の報告ではCD20陽性率が高い症例に対して、CD20 monoclonal 抗体を組み入れた治療法を施行し寛解期の延長が可能であったとする報告があり、考慮に値する¹²⁾。

自験例は異時性両側性精巣原発悪性リンパ腫であり、今回われわれは両側性の症例の内、異時性の症例を集計した (Table 1)。本邦報告例を検索した限りでは、原らの両側性悪性リンパ腫においては報告の中に異時性のものが17例存在し⁵⁾、2003年以降の報告に自験例を含めた7例を追加し、計24例の検討を行った¹²⁻¹⁷⁾。

年齢の中間値は63歳 (3~75歳)、組織型は non-Hodgkin lymphoma が最多で16例 (66.6%)、その内本症例と同様な DLBCL が10例 (41.6%) 存在した。

追加治療の内容としては化学療法単独7例 (29.1%)、放射線治療単独6例 (25%)、化学療法と放射線治療併用7例 (29.1%) であった。

追加治療別の対側精巣再発までの期間の中央値は、化学療法単独で11カ月 (1カ月~9年4カ月)、放射線治療単独で4カ月 (1.5カ月~9年1カ月)、化学療法と放射線治療併用で8カ月 (3カ月~12年) であり、追加治療別の再発までの期間には有意な差が存在しなかった。一般的には追加治療の放射線治療として対側精巣に予防的照射を施行した場合に再発率の低下を認めるとされているが、適切な照射量は確定していない¹⁸⁾。また anthracycline を含んだ化学療法 (CHOP) を追加することでも再発率の低下を認めるとする報告があり、将来的に適切な追加治療の評価が必要と思われる³⁾。

精巣原発悪性リンパ腫の対側精巣再発が多い理由としていくつかの機序が考えられている。1つめは、原発性精巣悪性リンパ腫の転移機序として、節外性臓器である対側精巣、中枢神経系、皮膚、ワルダイエル輪、肺、胸膜、軟部組織に播種しやすい性質があるためである。

また患側高位精巣摘除術時に対側精巣転移が存在した場合、全身化学療法を施行しても抗癌剤が血液精巣関門を超える際に移行不良であり、その効果が減少するため対側精巣に腫瘍が残存し、再発する可能性が示唆されている³⁾。上記内容を加味し化学療法ならびに予防的放射線治療をしたにもかかわらず対側精巣に再発を来した今回の症例に関して再発機構を中心に類推した。まず、上記考察のように精巣原発性悪性リンパ腫は対側精巣に播種しやすい性質があることより初発時に対側精巣にも腫瘍が残存した可能性が高いと考えられる。また、化学療法を施行したにもかかわらず抵抗性の腫瘍が精巣に残存した理由として、血液精巣

関門を通過するときの治療効果の低下が類推される。他の症例よりも長い7年という長期の経過を経て再発を来した理由として、放射線治療を追加したことより、より腫瘍細胞の選択性が高まり、残存腫瘍が極度に減少したため表在化するまで期間がかかった可能性がある。しかし最終的には各病変の細胞遺伝学的な詳細な検討が必要であると思われる。

また、治療後最長12年後に再発を認めた症例が存在していること、また長期にわたり寛解を認めた症例においても対側精巣に再発をする可能性がある報告があることより¹⁸⁾、一時寛解を認めた症例においても長期に経過観察が必要であると思われる。

5年生存率 (Kaplan-Meier 法) ならびに観察期間は、化学療法単独で66.7% (1年1カ月~9年11カ月)、放射線治療例で33.3% (3.5カ月~9年11カ月)、化学療法と放射線治療併用例で50% (4カ月~12年) であり化学療法追加群が放射線治療単独群よりも予後が改善している傾向があった。

精巣原発悪性リンパ腫は初回治療にて寛解後、再発を認めた場合は1年以内に死亡する例がほとんどであり¹⁸⁾、初期治療の慎重な検討が必要である。また手術後 adjuvant 療法を施行しても、今回の症例のように対側の悪性リンパ腫の発生を完全に予防することは困難であると示唆され、余命が長期間期待できるような症例においては対側高位精巣摘除術を治療選択肢として考慮することも予後の改善につながる可能性があると思われる。

結 語

精巣原発悪性リンパ腫に対し、高位精巣摘除術施行、術後追加療法として CHOP 療法と対側精巣への放射線療法 (40 Gy) 施行後、CR を得たにもかかわらず、7年後に転移を伴う対側精巣悪性リンパ腫の再発した症例を経験し若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Shahab N and Doll DC: Testicular lymphoma. *Semin Oncol* **26**: 259-269, 1999
- 2) Wallace DJ, Altemare CR, Shen DF, et al.: Primary testicular and intraocular lymphomas: two case reports and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* **51**: 41-50, 2006
- 3) Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al.: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* **21**: 20-27, 2003
- 4) 本田正人: 睾丸悪性リンパ腫の2例. *泌尿紀要* **31**: 2265-2272, 1985
- 5) 原 芳紀, 田尻雄大, 松浦謙一, ほか: 同時性両側精巣原発悪性リンパ腫の1例. *西日泌尿* **65**:

- 280-285, 2003
- 6) 長妻克己, 頼母木 洋, 長谷川親太郎, ほか: 精巣悪性リンパ腫の1例 超音波およびMRIによる画像診断. 泌尿紀要 **45**: 645-647, 1999
 - 7) 佐藤真康, 谷本伸弘, 栗林幸夫: 癌取扱い規約からみた悪性腫瘍の病期診断と画像診断 泌尿器科癌 精巣. 臨放線 **50**: 1538-1545, 2005
 - 8) Kuo PH, Cooper DL and Cheng DW: Recurrence of lymphoma presenting as asymmetrically increased testicular activity on FDG-PET/CT. Semin Nucl Med **36**: 105-107, 2006
 - 9) Kondo T, Wada H, Yata K, et al.: Seven patients with stage I and II primary testicular lymphoma. Rinsho Ketsueki **43**: 473-476, 2002
 - 10) Gowing NF: Malignant lymphoma of the testis. Br J Urol **36**: SUPPL: 85-94, 1964
 - 11) Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. Radiother Oncol **27**: 99-106, 1993
 - 12) 長洲 一, 和田秀穂, 近藤敏範, ほか: 初回寛解から8年後に再発した精巣原発悪性リンパ腫. 川崎医学会誌 **30**: 189-193, 2005
 - 13) 金子智之, 中川靖章, 武村民子, ほか: 初回寛解9年後に対側精巣に再発した異時性両側精巣悪性リンパ腫の1例. 泌尿器外科 **17**: 1205-1207, 2004
 - 14) 谷本竜太, 三枝道尚, 井口裕樹, ほか: 精巣原発悪性リンパ腫6例の臨床的検討. 西日泌尿 **66**: 722, 2004
 - 15) 松原重治, 金 啓盛, 中村一郎, ほか: 両側精巣悪性リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **50**: 912, 2004
 - 16) 郡司周太郎, 成本一隆, 小林忠博, ほか: 腹部腫瘤を主訴とした精巣悪性リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **52**: 68, 2006
 - 17) 福本義輝, 林 豊, 中島要子, ほか: 異時性両側精巣原発悪性リンパ腫の1例. 超音波医 **33**: 250, 2006
 - 18) Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, et al.: Testicular lymphoma—a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. Acta Oncol **43**: 758-765, 2004

(Received on January 10, 2007)

(Accepted on April 3, 2007)