

9 年後対側に再発した異時性両側精巣 悪性リンパ腫の 1 例

丸山 琢雄¹, 橋本 貴彦^{1*}, 鈴木 透¹, 上田 康生¹
樋口 喜英¹, 邱 君¹, 近藤 宣幸¹, 野島 道生¹
山本 新吾¹, 島 博基¹, 廣田 誠一², 岡田 昌也³

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²同病院病理部, ³同血液内科

A CASE OF PRIMARY TESTICULAR MALIGNANT LYMPHOMA ASSOCIATED WITH CONTRALATERAL TESTICULAR RECURRENCE AFTER A NINE-YEAR INTERVAL: A CASE REPORT

Takuo MARUYAMA¹, Takahiko HASHIMOTO^{1*}, Toru SUZUKI¹, Yasuo UEDA¹,
Yoshihide HIGUCHI¹, Jun QIU¹, Nobuyuki KONDOU¹, Michio NOJIMA¹,
Shingo YAMAMOTO¹, Hiroki SHIMA¹, Seiichi HIROTA² and Masaya OKADA³

¹The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

²The Department of Pathology, Hyogo College of Medicine

³The Department of Hematology, Hyogo College of Medicine

A 69-year-old man visited our hospital in February 1996 with a chief complaint of left scrotal swelling. The left scrotal content was hard by palpation and ultrasonography showed a hypo-echoic lesion. Left high orchiectomy was performed with suspicion of a testicular tumor. Pathological examination demonstrated a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) originating from the left testis, and then he underwent 5 courses of chemotherapy consisting of THP-COP (THP-adriamycin, cyclophosphamide, vincristin, predonisone).

Following the treatment for five years, he had no evidence of recurrence. Nine years later, in October 2005, he noticed right scrotal swelling. He underwent right high orchiectomy with suspicion of a contralateral testicular malignant lymphoma. Pathological examination revealed DLBCL. He underwent chemotherapy (rituximab-THP-COP) and achieved complete remission again. He is doing well without recurrence of disease for three years after the last treatment.

(Hinyokika Kyo 55 : 639-643, 2009)

Key words : Testis, Malignant lymphoma, Bilateral, Asynchrony

緒 言

精巣悪性リンパ腫は、われわれ泌尿器科医が遭遇するリンパ球系腫瘍の 1 つで、その予後は不良とされる。今回われわれは左精巣原発悪性リンパ腫に対し高位精巣摘除術後、追加化学療法を行い完全緩解を得たが、9 年 8 カ月後に対側精巣への再発をきたした 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 69 歳, 男性
主訴 : 左陰嚢腫大
既往歴 : てんかん, 心疾患, 高脂血症にて内科通院中

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 約 2 週間前から左陰嚢腫大を認め、1996 年 2 月 6 日当科に初診した。触診上左陰嚢に腫脹を認め、表面不整で弾性硬の腫瘤を触知した。精巣は軽度硬化あるも圧痛なく、精索や精巣上体に異常は認めなかった。

精巣超音波検査では内部不均一な hypo echoic lesion を認めた (Fig. 1A)。

入院後経過 : 血液検査では LDH 363 U/l, sIL-2R 370 U/ml (基準値 220~530), HCG-β < 0.1 ng/ml, AFP 2.7 ng/ml (基準値 < 10) と各種腫瘍マーカーに異常値は認めなかったが、左精巣腫瘍を疑い、同日左高位精巣摘除術を施行した。摘出重量 60 g で、断面は灰白色であった。病理検査では、大型で核細胞質比の高い類円形細胞が増殖する腫瘍であり、精巣上体、精索への浸潤を認めた (Fig. 1B)。CD24, CD20 免疫染色にて陽性に染まり、B 細胞系由来が考えられた。胸腹部 CT, Ga シンチなどの全身検索にて明らかな

* 現 : 明和病院泌尿器科

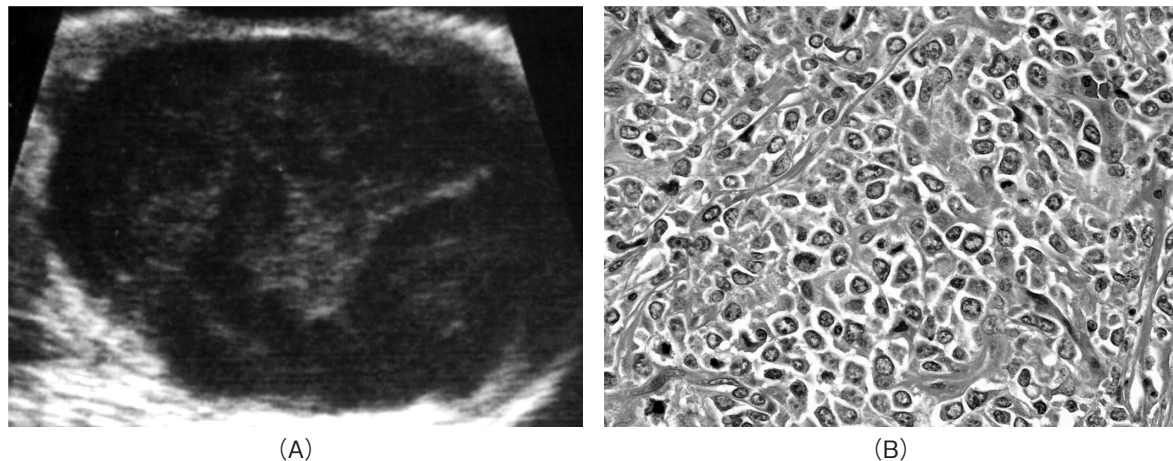


Fig. 1. A: Scrotal ultrasonography revealed a heterogeneous hypoechoic mass in the left testis. B: Microscopic examination revealed large tumor cells and lymphocytic infiltration (HE stain, $\times 400$).

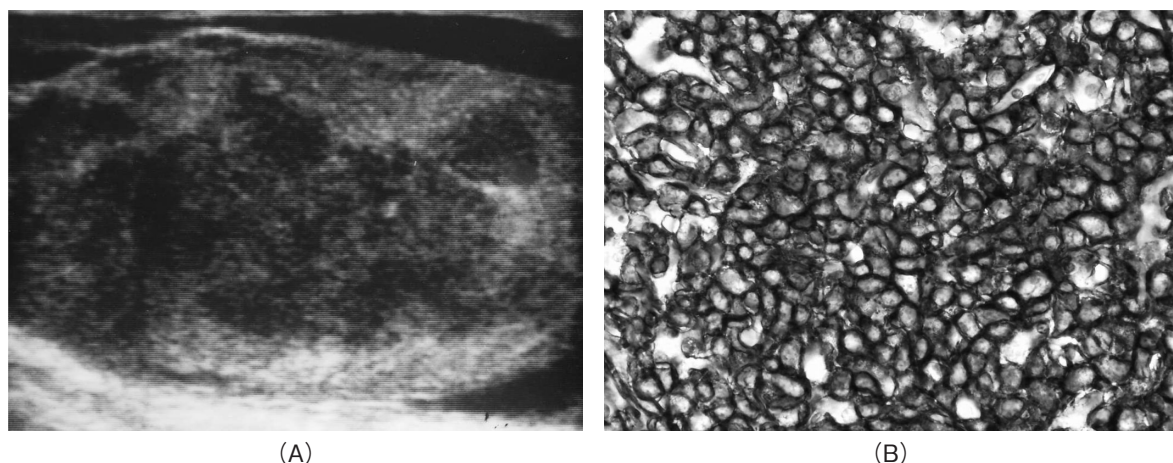


Fig. 2. A: After 9 years, scrotal ultrasonography revealed a heterogeneous hypoechoic mass in the right testis. B: Microscopic examination demonstrated large tumor cells positive for anti-CD20 monoclonal antibody ($\times 400$).

遠隔転移は認めず、精巣原発悪性リンパ腫 (diffuse large B cell type: DLBCL, pT2N0M0, Ann Arbor 分類 stage I-E_A) と診断された。直ちに追加化学療法 THP-COP (THP-ADR, Cyclophosphamide, Vincristin, Predonison) を計 5 コース (1996年 3～6 月) を施行し、完全緩解で退院した。

退院後経過：化学療法後 5 年間悪性リンパ腫の再発は認めず、血液内科の通院は終了となり、以後当科外来にて前立腺肥大症にて加療中であった。9 年後の 2005年 10月 1 日、右精巣の違和感と腫脹を自覚したとして当科受診。触診上、精巣は軽度腫大も圧痛なく、精巣上体に硬結は認めなかった。

超音波検査にて右精巣内部不均一で hypoechoic な腫瘤を認め (Fig. 2A)、同年 10月 12日精査目的に入院となった。

再入院後経過：栄養状態良好で胸腹部異常なく、表在リンパ節触知せず。血液検査では、検尿・尿細胞診・末梢血・生化学検査に異常値は認めず、腫瘍マ-

カーも sIL-2R 390 U/ml, HCG- β < 0.1 ng/ml, AFP 2.7 ng/ml と正常範囲内であった。MRI では、右精巣は T1 強調画像にて低信号を示し、Gd-DTPA で造影され、T2 強調画像では不均一な低信号を示し、悪性リンパ腫の右精巣異時性再発を疑い、2005年 10月 14日右高位精巣摘除術を施行した。精巣断面は灰白色を呈し、正常精巣と腫瘍部位の境界は不鮮明であった。病理組織学的所見では、中型から大型のリンパ球様腫瘍細胞がびまん性に増殖し、精索断端や精巣剥離面は腫瘍陰性であった。免疫染色では CD20 (Fig. 2B)、CD45RA, CD79a 陽性であり、全身検索の結果、Non-Hodgkin lymphoma (DLBCL, pT2N0M0, Ann Arbor 分類 stage I-E_A) と診断された。その後再発予防のためにリツキサン併用化学療法 (R-THP-COP: Rituximab, THP-ADR, COP) を計 8 コース (2005年 11月～2006年 6 月) 施行し退院した。現在、対側精巣への異時性再発から約 3 年経過するが、再発は認めていない。

Table 1. 精巣リンパ腫異時性再発本邦報告29 例

年齢 (歳)	: 平均59.4 (3-75)
初回時の追加治療	: 化学療法単独 10 (CHOP 5, その他 5) 化学療法 + 放射線療法 9 (THP-CHOP 1, CHOP 2, その他 2, 不明 4) 放射線単独 7 不 明 3
組織型	: NHL 21 (DLBCL 13, その他 8), 細網肉腫 5, リンパ肉腫 3
再発までの期間 (例)	: 2 年未満 15, 2 年以上-10 年未満 12, 10 年以上 2 (最長 12)
予後 (カ月)	: 生存13例; 平均観察期間 76.7 (15-144), 死亡12例; 平均生存期間 22.0 (3.5-96), (不明 4 例)

*自験例を含む (1952-2008). NHL: Non-Hodgkin lymphoma, DLBCL: diffuse large B cell lymphoma.

考 察

悪性リンパ腫の本邦発症率は10万人に11~12人であるが⁸, 年々増加傾向にあり, 特に高齢者での罹患率が著しく増えている¹⁾. 悪性リンパ腫は, リンパ球が豊富なリンパ組織であるリンパ腺や胸腺から発生しやすいが, 多くの臓器・組織からも発生する多彩な疾患群であり, 診断・治療には多くの部門の関連・協力が必要とされる.

新 WHO 分類 (2001 年) では, 悪性リンパ腫は Hodgkin 病と non-Hodgkin 病 (NHL) とに分類され, 後者はさらに B 細胞性と T/NK 細胞性に分けられる²⁾. 本邦において B 細胞リンパ腫は NHL の中で約 70% を占める最も多い疾患で, このうちびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は NHL の約 52% に認められる. 60 歳以上が約 50% を占め, 高齢者に多いのが特徴である³⁾.

精巣腫瘍全体からみると, 精巣原発悪性リンパ腫は約 1~7% を占めるにすぎない比較的に稀な疾患であるが⁴⁻⁷⁾. しかし, 泌尿器科領域に見られる悪性リンパ腫の中では精巣は最も多い発生部位であり, その他には腎, 膀胱, 前立腺, 陰茎などが報告されている. 発生頻度に左右差は認めないが, 約 30% に両側発症を認めると報告されている^{5,6,8)}. 高齢者に多く, 精巣原発悪性リンパ腫の約 85% が 60 歳以上に発生しており⁷⁾, また 60 歳以上の精巣悪性腫瘍の約 40% が精巣原発悪性リンパ腫であると報告されている⁴⁾. 全例において陰嚢の無痛性腫大が発見の契機であり, 発熱, 全身倦怠感, 体重減少などの全身症状を伴うことは少ない⁵⁾.

本邦ではすでに 300 例以上の精巣悪性リンパ腫が報告されているが, その多くが NHL である⁹⁾. 当院では過去 30 年間で本症例を含め 5 名の精巣悪性リンパ腫を認めている. このうち精巣原発は 4 名で, 初発年齢は平均 70 (57~78) 歳, 右 3 名, 両側 1 名であった. 組織型は全例 DLBCL で, 異時性再発例は本症例のみであった. 全例において HCG- β , AFP などの腫瘍マーカーは正常範囲内であったが, 3 例で LDH が正

常上限を超えており, このうち 1 例は sIL-2R が高値を示していた. 精巣悪性リンパ腫の同時性両側発生頻度は 7.5%, 異時性両側発生頻度は 11.5% と報告されているが⁵⁾, 精巣腫瘍の両側発生例 1.6% に比べると, かなり高い発生頻度と考えられる.

異時性両側精巣悪性リンパ腫を, 原・加藤らの報告をもとに自験例を含み計 29 例を集計した⁹⁻¹⁶⁾. 初発時の平均年齢 59.4 歳で, 60 歳以上は 17 例 (58.6%) と過半数を占めた. このうち DLBCL と明記されているのは 13 例であった. 対側精巣異時性再発までの平均期間は 40.1 カ月で, 2 年未満の異時性再発が 15 例 (51.7%) に認められ, 2 年以上~10 年未満は 12 例 (41.3%), 10 年以上経過しての晩期再発は 2 例 (6.9%) であった. 初回精巣摘除後の追加治療として, 化学療法単独は 10 例, 化学療法および放射線療法は 9 例, 放射線療法単独は 7 例であった. 予後に関しては異時性再発後の生存 13 例 (平均観察期間 76.7 カ月) で, 死亡 12 例 (平均生存期間は 22.0 カ月), 不明 4 例あった (Table 1).

1993 年 Fisher ら¹⁷⁾ が中高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, predonisone) を報告し, それ以降 CHOP 療法はリンパ腫治療の第一選択とされてきたが, その後 CD20 抗原を標的とするリツキシマブを代表とする抗体療法が報告され悪性リンパ腫の治療は大きく変化した. 特に DLBCL など B 細胞性の中高悪性度 NHL は R-CHOP 療法により治療成績が著しく向上しており, 現在では抗 CD20 抗体は単剤および併用化学療法で B 細胞リンパ腫の治療に欠かせない薬剤である¹⁸⁾. 泌尿器科領域でも, 原発性膀胱悪性リンパ腫や再発性精巣悪性リンパ腫に対し, 抗 CD20 モノクローナル抗体を組み入れた治療法による寛解例が報告されている^{19,20)}.

精巣原発悪性リンパ腫の治療方針としては, 初発時は一般に精巣腫瘍の治療方針に従い高位精巣摘除術を行い, その後に多剤併用化学療法が行われる. 追加化学療法が行われる最も大きな理由は, 精巣原発悪性リンパ腫全体の 5 年生存率が 30% 以下と他の節外性

NHL と比較してもきわめて低いためである²¹⁾。精巣摘出術のみでは stage I 症例の半数以上に再発を認め、節外浸潤傾向が強く予後不良な疾患とされている²¹⁻²³⁾。精巣摘出術、併用化学療法治療後の再発部位は、薬剤移行が不良な中枢神経系と対側精巣に多く⁹⁾、健側精巣に対する放射線照射および中枢神経再発予防を行うことで治療成績が向上するとの報告もある^{24, 25-27)}。

2003 年 ZUCCA ら⁷⁾の精巣原発悪性リンパ腫 (DLBCL) 373 例の解析では、I ~ II 期の限局性病変が約 80% を占めており、95% に精巣摘除術、68% に anthracyclin 系を使用した全身化学療法、36% に対側精巣への予防的照射、18% に予防的髄腔内注入療法が行われている。完全寛解 (CR) は 71%、部分寛解 (PR) は 10% に得られ、5 年生存率は 48%、10 年生存率は 27% であった。この解析により、限局性病変においても追加化学療法によって生存期間の延長が認められたとしている。また、対側精巣への再発率は 12% であったが、これらのうち多くの症例が対側精巣への予防的照射を行っていない群であったとして、予防的照射の必要性も説いている。

これらのことを踏まえ、精巣限局性悪性リンパ腫の高位精巣摘出後追加治療として、1) R-CHOP 6 サイクル以上の化学療法、2) 対側精巣への予防的照射 40 Gy、3) 中枢神経系再発予防としてメソトレキセート髄腔内注入が、推奨されている^{7, 23, 26-28)}。しかし対側精巣への予防照射の必要性・有効性を含めた治療指針は確立されておらず今後の検討が待たれる。

結 語

9 年 8 カ月後対側に再発した異時性精巣悪性リンパ腫例に対し、リツキシマブ併用化学療法を行い再寛解が得られた症例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 高後 裕：悪性リンパ腫 診断と治療の進歩。日内会誌 **197**：1513-1523, 2008
- 中村英男：悪性リンパ腫入門 病理分類の現状と問題点。臨床医 **27**：5-7, 2001
- 成人リンパ腫治療研究会 (ALTSG) 編：悪性リンパ腫臨床と病理—ALTSG の研究から—。平野正美監。先端医学社、東京、2005
- Wallace DJ, Altemare CR, Shen DF, et al.: Primary testicular and intraocular lymphoma: two case reports and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* **51**: 41-50, 2006
- Doll DC and Weiss RB: Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* **81**: 515-524, 1986
- Shahab N and Doll DC: Testicular lymphoma. *Semin Oncol* **26**: 259-269, 1999
- 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
- Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, et al.: Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* **17**: 2854-2858, 1999
- 中西公司, 近藤 俊, 森口英男, ほか：初回治療から 8 年後に再発した精巣原発悪性リンパ腫の 1 例。西日泌尿 **62**：315-317, 2000
- 野々村祝夫, 奥山明彦, 中野悦次, ほか：精巣悪性リンパ腫 26 例に関する臨床、病理学的検討。泌尿紀要 **35**：819-827, 1989
- 三田耕司, 高橋宏明, 上田充孝, ほか：異時性両側精巣原発悪性リンパ腫の 1 例。西日泌尿 **57**：1110-1113, 1995
- 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
- 笠井利則, 守山和道, 辻 雅士, ほか：異時性両側精巣原発悪性リンパ腫の 1 例。日泌尿会誌 **91**：526-529, 2000
- 飯田勝之, 堤 雅一, 石川 悟, ほか：異時性両側精巣原発悪性リンパ腫の 1 例。泌尿紀要 **48**：93-95, 2002
- 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
- 加藤 学, 曾我倫久人, 山田泰司, ほか：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。泌尿紀要 **53**：671-675, 2007
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **328**: 1002-1006, 1993
- 飛内賢正：Rituximab—臨床開発の現状と今後の展望—。Mebio Oncology **1**：51-55, 2004
- 長州 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悪性リンパ腫。川崎医学会誌 **30**：189-193, 2005
- 角田洋一, 加藤大吾, 齊藤 純, ほか：リツキシマブ併用 CHOP 療法が奏功した膀胱原発 MALT リンパ腫の 1 例。泌尿紀要 **52**：951-954, 2006
- 近藤敏範, 和田秀穂, 矢田健一郎, ほか：Stage I, II 精巣原発悪性リンパ腫 7 例の臨床的検討。臨血 **43**：473-476, 2002
- Pectasides D, Economopoulos T, Kouvatseas G, et al.: Anthracycline - based chemotherapy of primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Oncology* **58**: 286-292, 2000
- Sasai K, Yamabe H, Tsutsui K, et al.: Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study and review of literature. *Am J Clin Oncol* **20**: 59-62, 1997
- Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM, et al.: Non-

- Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin - based therapy? Clin Lymphoma **2**: 40-46, 2001
- 25) Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al.: Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. Cancer **88**: 154-161, 2000
- 26) Linassier C, Desablens B, Lefrancq T, et al.: Stage I-II E Primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by the GOELAMS Study Group. Clin Lymphoma **3**: 167-172, 2002
- 27) Park BB, Kim JG, Sohn SK, et al.: Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. Am J Hematol **182**: 840-845, 2007
- 28) Verma N, Lazarchick J, Gudena V, et al.: Testicular lymphoma: an update for clinicians. Am J Med Sci **336**: 336-341, 2008
- (Received on March 16, 2009)
(Accepted on June 5, 2009)