非セミノーマ性成人睾丸腫瘍の治療成績

西 尾 恭 規
松 本 恵 一
大 谷 幹 伸
垣 添 忠 生

国立がんセンター病院泌尿器科

RESULTS OF TREATMENT FOR ADULT NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER

Yasunori Nishio, Keiichi Matsumoto, Mikinobu Ohtani and Tadao Kakizoe
Department of Urology, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Eighty-three cases of adult non-seminomatous testicular cancer were treated at the Department of Urology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, from 1962 to August, 1984.

The three year survival rate was 100% for Stage I and IIa (8 cases), 0% for Stage IIb (2 cases) and 25.9% for Stage III (13 cases) from 1978 to 1984, whereas it was 49.8% for Stage I (29 cases), 0% for Stage IIa (2 cases), 25% for Stage IIb (8 cases) and 4.8% Stage III (21 cases) before 1978.

Improvement of the survival rates after 1978 are due to the development of accurate staging methods such as tumor marker, CT-scan and ultrasonography and effective chemotherapy.

However, of 13 cases of Stage III from 1978 to 1984, only 1 patient had complete remission by chemotherapy. Therefore, cytoreductive surgery after chemotherapy appears essential for successful management of stage III testicular cancer.

要旨: 1962年より1984年8月までに83例の成人非セミノーマ性睾丸腫瘍を経験した。

病期別では, Stage I 35例, Stage IIa 4例, Stage IIb 10例, Stage III 34例で, 組織学的分類では, 単一組織型34例 (Embryonal carcinoma 19例, Teratocarcinoma 9例, Choriocarcinoma 6例), 複合組織型49例 (Choriocarcinoma + any other types 20例, Embryonal carcinoma + teratocarcinoma 14例, other combinations 15例) であった。

各病期別 3年実測生存率は, 1978年以前の症例では, Stage I 29例, 49.8%, Stage IIa 2例 0%, Stage IIb 8例 25%, Stage III 21例 4.8% に対し, 1978年以後の症例では, Stage I 6例 100%, Stage IIa 2例 100%, Stage IIb 2例 0%, Stage III 13例 25.9% と1978年以降の症例で治療成績の向上がみられた。

これは, 腫瘍マーカーの検索, CT-scan 超音波断層法の導入による診断技術の向上と CDDP を含む有効な化学療法の出現に由来するものと考えられた。

しかし, 1978年以降の Stage III 症例でも化学療法のみで治癒可能な症例は, 13例中1例 (7.7%) のみで, 予後の向上の為に, 集学的治療, 特に, 残存腫瘍に対する積極的な手術療法が必須であると考えられた。

緒 言

従来きわめて予後不良であった非セミノーマ性睾丸腫瘍も, 化学療法の発達により治癒可能になってきている。しかし, 各組織型, 病期における治療法の選択には, さまざまな意見があり, 手術療法, 放射線療法, 化学療法の適応を明確にする必要がある。今回, 我々は, 国立がんセンター病院で治療をうけた83例の成人

非セミノーマ性睾丸腫瘍の治療成績を検討したので報告する。

対象および方法

1962年より1984年8月までの22年間に国立がんセンター病院で治療をうけた精上皮由来の睾丸腫瘍症例のうち, 成熟奇形腫を除く成人非セミノーマ症例, 83例を対象とした。

組織学的分類および病期分類は、日本泌尿器科学会、日本病理学会による睾丸腫瘍取扱規程¹⁾にしたがった。

病期分類は、除睾術時の病期を用いた。

予後の算出の起点は除睾術日とし、1984年8月31日現在の成績である。

結 果

1. 統計的事項

対象症例の年齢は、18歳から77歳で、平均30.9歳であった。

患側は、右34例、左49例で、左右に有意差はなかった。また、両側発生は認めなかった。停留睾丸に発生したと考えられる症例も認めなかった。

病期分類および組織学的分類を Table 1 に示す。病期別では、Stage I 35例、Stage IIa 4例、Stage IIb 10例、Stage III 34例であった。組織学的分類では、単一組織型34例、複合組織型49例であった。単一組織型では、Embryonal carcinoma が19例と最も多く、次いで、Teratocarcinoma 9例、Choriocarcinoma 6例であった。複合組織型では、Choriocarcinoma + any other types が20例と最も多く、Embryonal carcinoma + teratoma (teratocarcinoma) 14例、other combinations 15例であった。組織型と病期との関係においては一定の傾向を示さなかった。

2. 治療成績

当センターに CDDP が導入され、又、診断に腫瘍マーカー、CT-scan、超音波断層法が用いられるようになった1978年をさかいに以前と以後の治療成績を検討すると、1978年以前の症例60例の各病期別実測3年生存率が、Stage I 29例49.8%、Stage IIa 2例0%、Stage IIb 8例25%、Stage III 21例4.8%に対し、1978年以後の23例では、Stage I 6例100%、Stage IIa 2

例100%、Stage IIb 2例0%、Stage III 13例25.9%と1978年以後の症例で治療成績の向上が認められた (Fig. 1)。

(1) Stage I の治療

Stage I 症例は35例であった。Stage I の診断は、1978年以前の症例では、リンパ管造影、排泄性腎盂造影、胸部 X-P、肝シンチグラフィーによりなされたが、以後の症例では、それらに加え、腫瘍マーカー、胸部・腹部 CT-scan、超音波断層法を施行した。1978年以前の症例は29例、以後の症例は6例であった。除睾術後の治療法と再発の有無を1978年以前と以後の症例で検討すると Table 2 の如くであった。1978年以前の症例

Fig. 1 Actuarial Survival Rates of Non-seminomatous Testicular Cancer Patients Relative to Stages.

Table 2 Treatment and Recurrence of Stage I, Non-Seminomatous Testicular Patients.

	Before 1978			After 1978		
	No. of Pts.	Recurrence (-)	Recurrence (+)	No. of Pts.	Recurrence (-)	Recurrence (+)
Radiation	16	3	13	3	3	—
RPLND*	—	—	—	1	—	1
Radiation + RPLND	5	4	1	—	—	—
Chemotherapy	3	—	3	1	1	—
None	5	—	5	1	1	—
Total	29	7	22	6	5	1

RPLND*: Retroperitoneal Lymph Nodes Dissection.

Table 1 Adult Non-Seminomatous Testicular Cancers. 1962~1984. August, N.C.C.H.

histological pattern Stage	E.*	T.**	C.**	C.+Other.	E.+T.	Others.
I	35	6	4	1	10	6 8
IIa	4	1	2	—	—	1 —
IIb	10	3	1	—	2	— 4
III	34	9	2	5	8	7 3
Total	83	19	9	6	20	14 15

E.*: Embryonal carcinoma, T.**: Teratocarcinoma, C.**: Choriocarcinoma.

では、いずれの治療法に於いても、再発率が高く、全体として、29例中22例(76%)に再発を認めた。また、再発部位の検討では、22例中17例に肺転移を認めた。予後の関係では、29例中再発を認めなかった7例は全例生存中であるが、再発をきたした22例の予後は不良で、3例が生存しているが、19例は腫瘍死した。再発後、救命しえた3例中2例は、肺に独立性転移をきたした症例で、手術療法にて摘出しえた。他の1例は、左鎖骨上窩リンパ節、肺に多発性転移を認めたが、鎖骨上窩リンパ節に40Gyの放射線療法とAct-D, BLM, Leucovorinを併用したMTXの大量療法により転移巣の消失をみた。

以上、1978年以前の症例の予後は不良で、29例中10例が生存、19例が腫瘍死した。

1978年以降の症例6例の治療法は、放射線療法3例、後腹膜リンパ節廓清術(以下RPLND)1例、化学療法(CDDP+VBL+BLM(以下PVB)-2course)1例、None1例で、再発をきたした症例は、RPLND後に肺転移を認めた1例(17%)のみであった。

6例の予後は良好で、5例が再発なく生存しており、再発した1例も右肺摘除術、術後の化学療法(PVB-2course CDDP+IFO)にて治癒し、全例が生存中である。

(2) Stage IIa の治療

Stage IIa の症例は4例であった。Stage 診断は1978年以前の2例はRPLNDによりなされ、78年以降の2例中、1例は腫瘍マーカーの消長により、1例はCT-scan, 超音波断層法によりなされた。

1978年以前の2例中、1例はRPLND後、stress gastric ulcerの穿孔をきたし、汎性腹膜炎にて死亡、剖検にて癌の再発転移を認めなかった。他の1例は、RPLND後、放射線療法を8.5Gy施行した時点で治療を拒否し、以後通院なく調査にて死亡を確認した。

1978年以後の2例中、1例はCT-scan, リンパ管造影, 超音波断層法にても転移巣は描出されなかったが、除腫術後のAFPの下降より、リンパ節転移を有すると判断し、PVB療法を1コース施行後、RPLNDを施行した。2個の転移巣を認め、組織診断はmature teratomaであった。術後、PVB療法を1コース施行、さらにCDDP+IFOによる維持療法を1/3Mで5コース施行。現在2年8カ月であるが、No evidence of disease(以下NED)で健在である。今の1例は、CT-scan, 超音波断層法で後腹膜リンパ節に転移を認め、全骨盤+傍大動脈リンパ節に50Gyの放射線療法を施行、

Table 3 Cases of Stage IIb Non-Seminomatous Testicular Cancer

Case	Age	Histology	Treatment			Prognosis
			Radiation	Operation	Chemotherapy	
1	32	E+S	(+)	Lapa.	(-)	12y10M, Alive
2	35	E	(+)	RPLND + Lt-nephrectomy	Ex+VCR	2y7 M, Dead
3	24	E+S	(+)	Lapa.	(-)	2 M, "
4	37	E	(+)	Lapa.	Ex+VCR, Act-D, BLM	1y2 M, "
5	31	C+S	(+)	(-)	VCR, ACNU, ADR	9 M, "
6	45	T	(+)	(-)	Ex+MMC, Ex+VCR+MTX	1y1 M, "
7	27	E	(+)	(-)	MMC	3 M, "
8	37	C+E	(-)	RPLND	MMC+Ex+5FU	4y2 M, "
9	26	E+S	(-)	RPLND	PVB-①	4 M, Alive
10	43	T+E+S	(-)	RPLND	CDDP, CDDP+VBL, CDDP+VP-16	10M, "

転移巣の縮小をみたが4カ月後に多発性肺転移が出現、PVB療法3コース施行し完全寛解(以下CR)に至った。現在CR後1年1カ月であるがNEDにて健在である。

(3) Stage IIb の治療

Stage IIb の症例は10例であった(Table 3)。1978年以前の症例は8例(Case 1~8)。1978年以降の症例は2例(Case 9, 10)である。1978年以前の治療は、放射線療法を中心に後腹膜リンパ節廓清術を施行する方針であった。放射線療法を施行した7例中、リンパ節廓清術を施行し得た症例は1例のみで、3例は開腹術と生検に終わり、残り3例は血行性転移をきたし化学療法に方針を変更した。予後との関係を見ると、放射線療法後開腹術生検におわたった1例(Case 1)に追加照射しCRを得ているが、他の6例は、1例が開腹術後の術死により死亡、5例はいずれも血行性転移をきたし、化学療法剤としてEx, VCR, ADR, 5FU, MMC, ACNU, BLMを単剤あるいは多剤併用療法で用いたが、CRに至った症例はなく死亡している。RPLNDを第1選択とした1例(Case 8)は、RPLND後3年6カ月で局所再発をきたし、MMC+Ex+5FUを用いたがProgressive disease(以下PD)にて死亡した。

1978年以後の症例は2例である(Case 9, 10)。Case 9は術前化学療法としてPVB療法を1コース施行後RPLNDを施行、組織診断はGrade IV-A radiochange(大星, 下里の分類²⁾)であった。PVBによる術後化学療法を予定したが創部感染のため中止、現在NEDにて経過観察中である。Case 10は、CDDP, CDDP+VBLの投与後、RPLNDを施行、組織診断はGrade II-A radiochangeでviable cellを認めたため、術後化学療法としてCDDP+VP-16を採用した。現在、

RPLND 後 2 カ月であるが NED である。

(3) Stage III の治療

Stage III の症例は 34 例であった。1978 年以前の症例 21 例に対しては、放射線療法、化学療法を種々の組み合わせで施行した。しかし、予後は不良で生存例は 1 例のみで、残り 20 例はいずれも除瘤術後 1 年 6 カ月以内に死亡している。

生存例は 27 歳、左睾丸に発生した Embryonal carcinoma の症例で除瘤術時、胸部 X-P にて両肺に多発性転移を、リンパ管造影にて後腹膜リンパ節に転移巣を認めた。Futrafal 800mg/day を内服し、全骨盤＋傍大動脈リンパ節に 21Gy の放射線療法を施行、さらに、Ex 500mg と VCR 2mg の毎週交互の投与による化学療法を 2 年間施行した。後腹膜リンパ節転移巣および肺転移巣は、放射線療法後 4 カ月で Ex+VCR 投与開始後 3 カ月で完全消失し以後再発を認めず、現在、除瘤術後 12 年 7 カ月であるが健在である。

1978 年以後の 13 例に対しては、第一選択として化学療法を採用した。初回の化学療法の Regimen として、5 例に Eastern-Co-operative Oncology Group の regimen³⁾による VCR+Act-BLM (以下 VAB 療法)を、8 例に Einhorn らによる Regimen⁴⁾、CDDP+VBL+BLM (PVB 療法)を用いた。化学療法に対する効果は VAB 療法では CR が 0 例、部分的寛解(以下 PR)が 4 例、No change (以下 NC)が 1 例で CR に至った症例はなかった。PVB 療法では、CR 1 例、PR 6 例、NC 1 例であった。

VAB 療法を第 1 選択とした 5 例中 NC であった 1 例は後療法を施行できぬまま死亡したが、PR を示した 4 例にはさらに CDDP を含む化学療法 (CDDP+IFO 2 例、PVB 1 例、CDDP+Ex 1 例)、残存腫瘍に対する放射線療法を施行した。しかし、CR に至った症例はなく全例が 2 年以内に腫瘍死した。

PVB 療法を第 1 選択とした 8 例中、CR を示した 1 例は、その後、再発転移の徴候を認めず、現在、除瘤術後 3 年 5 カ月、NED 後 3 年であるが、健在である。PR、NC であった 7 例中 3 例に残存腫瘍に対する手術療法を施行した。PR 1 例および NC の 1 例は腫瘍が摘出可能で NED に達した。現在、NED 後 3 年 4 カ月であるが再発転移の徴候なく健在である。PR であった 1 例は手術療法にても NED に至らず、CDDP を含む化学療法、再度の手術療法、放射線療法を施行したが CR には至らず腫瘍死した。

PR であった 6 例中、手術療法を施行しなかった 4

例中 1 例は残存腫瘍に対する手術療法を予定して現在入院中である。3 例は、放射線療法、化学療法 (MTX, Act-D, CDDP+VP-16) を施行したが NED には至らず腫瘍死した。

以上、1978 年以後の Stage III 症例のうち、VAB、PVB 療法で CR に至った症例は 13 例中 1 例のみで、PR 10 例、NC 2 例であった。PR、NC 症例のうち手術療法を施行しなかった 9 例中 8 例は死亡している (1 例は手術療法を予定している) ことより残存腫瘍に対する手術療法は予後の向上のためには必須のことと考えられる。ここで、手術療法を施行した 3 例の臨床経過を示す。

症例 1. 32 歳、調理師。

初診: 1981 年 3 月 31 日。

主訴: 左睾丸の腫脹、腰痛。

現病歴および治療経過 (Fig. 2)。

1980 年 12 月より腰痛、左睾丸の腫脹に気づくも放置していた。1981 年 2 月 12 日、腰痛増悪のため某病院整形外科受診、左睾丸腫瘍、後腹膜リンパ節転移、左鎖骨上窩リンパ節転移の診断のもとに、同日同院泌尿器科入院となる。2 月 12 日左高位除瘤術を受け、病理診断は Teratocarcinoma であった。術前、AFP 1,029ng、 β -HCG 34.8ng と高値を示した。

排泄性腎盂造影で左腎は水腎症を呈し、尿管は左方に偏位していた。CT で 13×12cm の腫瘍を左後腹膜腔に認めた。触診にて左鎖骨上窩に直径 2cm 大の可動性のある腫瘍を 2 個触知した。胸部 X-P で肺転移巣は認めなかった (Stage IIIa)。

術後、腹部腫瘍に対し 22.5Gy の放射線療法を受け、3 月 16 日より CDDP+VBL+Pepleomycin の化学療法を 1 コース受けた。3 月 31 日当センター初診、4 月 6 日より 9 月 13 日まで入院した。4 月 20 日より 24 日まで、CDDP 17mg×5+IFO 2g×5+VBL 12mg×2+MTX 15mg×1、5 月 18 日より 24 日まで CDDP 85mg+IFO 10g+VBL 24mg の化学療法を施行した。

3 コースの化学療法にて血清 AFP、血清 β -HCG は正常化した。しかし、触診、および超音波断層検査、CT-scan にて、左鎖骨上窩リンパ節、後腹膜リンパ節転移巣の縮小は認めなかった (NC)。

化学療法による治療は無効と判断し、残存腫瘍に対する手術療法を施行した。

1981 年 6 月 24 日、後腹膜転移腫瘍を含む RPLND を施行、腫瘍と大血管との剝離は比較的容易であったが左腎の合併切除を必要とした。Bulky tumor の他に左

Fig. 2 Case-1. 33y.o. Teratocarcinoma.

内腸骨動脈にそって直径2~3cmの4個の腫瘍を認め摘出した。病理診断は、95%以上はよく成熟した Teratoma で部分的に未熟な間葉系細胞群を伴う Teratocarcinoma であった。

7月23日、左頸部保存的廓清術および左腋窩リンパ節廓清術を施行、左鎖骨上窩リンパ節転移巣を摘出した。術前触知した腫瘍は2個であったが鎖骨より左腋窩にかけ計34個の転移巣を認めた。しかし、周囲の剝離は容易であった。病理診断は極く一部に未熟な間葉系細胞を認めたが、大部分はよく成熟した Teratocar-

cinoma であった。

術後の CT-scan で、横隔膜直上、腹部大動脈と下大静脈の間で直径2cmの転移巣を認めた。8月28日、右開胸にて胸腔内に入り、転移巣を摘出、さらに上縦隔リンパ節を廓清した。右肺を触診した際、直径5mmの転移巣を触知し腫瘍を含め右肺下葉を部分切除した。病理診断は、腹部大動脈リンパ節、肺転移巣はいずれも mature teratoma であった。上縦隔リンパ節には転移を認めなかった。術後経過は良好にて9月13日退院した。以後、外来にて経過観察中であるが再発転移の

Fig. 3 Case-2. 23y.o. Embryonal carcinoma+Teratocarcinoma.

徴候は認めず、健在である。

症例 2. 23歳, 学生。

初診: 1982年 5月24日。

主訴: 左睾丸の腫脹, 咳, 胸痛。

現病歴および治療経過 (Fig. 3)。

1978年 9月頃より右睾丸の無痛性腫脹に気づくも放置していた。1982年 3月より咳, 胸痛が出現, 4月の学校検診にて胸部の異常陰影を指摘され, 5月24日当センターに初診, 初診時右睾丸は小児頭大に腫大, 右季肋部に手拳大の腫瘍を触知, 胸部 X-P にて多発性の肺転移, 上縦隔リンパ節転移を認めた。血清の AFP 838ng/ml, LDH 1,634mu/ml と高値を示したが尿中 HCG, 血清 β -HCG は正常であった。1982年 5月28日より入院, 6月2日右高位除睾丸術を施行, 右睾丸重量 1,000g, 病理診断は Embryonal carcinoma with teratoma であった。1982年 6月10日より PVB 療法を 2 コース施行, 後腹膜転移の大きさに変化を認めず, 肺転移, 上縦隔リンパ節転移は 50%以上縮小した (PR)。血清 LDH は正常化するも血清 AFP は 31ng/ml と陰性化しなかった。9月1日, 後腹膜腫瘍を含む RPLND および上縦隔リンパ節転移摘出術を施行した。病理診断は後腹膜転移は Teratocarcinoma, 上縦隔リンパ節転移は Embryonal carcinoma であった。10月4日, 両肺転移の摘出を目的とし, 右開胸にて胸腔内に至るも肺門部リンパ節の腫大, 両肺に無数の転移を認め, 摘出不能と判断, 試験開胸にて閉胸した。術後腫瘍の増大による急速に増悪する呼吸困難を生じ, 10月13日より CDDP 25mg $\times$ 5+ビンデシン

3mg $\times$ 2+Act-D 0.5mg $\times$ 5による化学療法を 4 週間毎に 2 コース施行, X-P, CT-scan 上肺転移は 50%以上縮小した (PR)。1982年 12月10日, 左右の気管支動脈より CDDP 100mg 注入, 全身的に CDDP の中和剤であるチオ硫酸ソーダを静注した。血管豊富な肺門部の腫瘍の縮小をみたが, 末梢部の腫瘍の大きさは変わらなかった。1983年 1月9日, 左肺転移 2 個を摘出した。病理診断は Embryonal carcinoma であった。1983年 2月2日より 6日まで, CDDP 25mg $\times$ 5+VP-16 150mg $\times$ 5, 3月2日から 6日, 4月5日から 9日と, CDDP 25mg $\times$ 5+ビンデシン 3mg $\times$ 2+Act-D 0.5mg $\times$ 5による化学療法 2 コースを施行, いずれの化学療法も一時的な AFP の下降, 腫瘍の縮小傾向を示すも, その効果の持続期間は 3 週間であった (PD)。5月13日より肺転移に対し, 1 回 10~12Gy の Spot-irradiation を施行, 照射部位の腫瘍は縮小するも, 他部位に新たな転移が出現, 1983年 7月16日呼吸不全のため死亡した。剖検にて両肺, 胸膜, 縦隔リンパ節に多数の転移を認めたが腹腔内転移はなかった。組織学的に転移はすべて Embryonal carcinoma であった。

症例 3: 28歳, 事務系会社員。

初診: 1984年 1月19日。

主訴: 左睾丸の腫脹, 腰痛。

現病歴および治療経過 (Fig. 4)。

1983年 5月より左睾丸の腫脹に気づくも放置していた。12月になり腰痛出現, 近医受診, 胸部 X-P にて 2 個の coin-lesion を指摘, DIP にて左無機能腎であっ

Fig. 4 Case-3. 28y.o. Embryonal carcinoma + Seminoma.

た。1984年1月19日当センター初診、初診時左睪丸は超鶏卵大に腫大、胸部 X-P にて右肺に16×15, 36×33 mm の coin-lesion を認めた。血清 AFP 208ng/ml, LDH 1,194mu/ml, 血清 β -HCG 3.49ng/ml, 尿中 HCG, 1,000IU/L といずれも高値を示した。入院後の DIP では異常を認めず腰痛も消失していた。1984年1月23日入院、1月26日全麻下に左高位除睪術、両側腸骨より骨髓採取術を施行した。左睪丸重量60g, 病理診断は Embryonal carcinoma+Seminoma であった。1月28日より3月16日まで PVB 療法3コース施行、3月19日骨髓を返血した。血清 AFP, β -HCG, LDH, 尿中 HCG はいずれも1コース終了後より正常化した。肺転移巣は8×5, 11×12mm と縮小するも消失には至らなかった(PR)。4月11日, RPLND および縦隔リンパ節廓清術、肺転移巣摘出術を施行した。胸部 X-P 上認められた転移巣は2個であったが開胸時、肺の触診では3個の転移巣を認め切除した。病理診断で後腹膜リンパ節に転移を認めず(0/15)、縦隔リンパ節に3個の転移巣(3/23)、肺転移巣3個を認めた。組織学的検索では転移巣はいずれも necrosis に陥っていた(Grade IV-A radiochange)。術後経過良好にて5月15日より5月19日まで CDDP 25mg×5+VP-16 160mg×5 の化学療法を施行、5月21日骨髓を返血した。6月10日退院、現在 NED にて外来で経過観察中である。

考 察

最近の化学療法の進歩、各種腫瘍マーカーの検索、CT-scan, 超音波断層法の出現などの病期診断技術の向上により、睪丸腫瘍の診断・治療の考え方が従来とはだいぶ異なっており、組織型、病期による治療方針の検討が必要となっている。

組織型別による分類については、従来より seminoma は、他の組織型より放射線感受性が高く、睪丸腫瘍を seminoma と non-seminoma に大別して論じられている。事実、Stage I, IIa の seminoma は、後腹膜リンパ節への放射線療法にて、100%近い治癒が得られており、治療法が確立されている⁵⁾。しかし、Stage IIb 以上の進行性 seminoma では放射線療法で治癒させることはむずかしく、進行例では、化学療法を first-choice にすべきであり、non-seminoma と同じ regimen で良好な成績が得られたという報告がある⁶⁾。

当センターの検討でも、Stage I, IIa の seminoma は、後腹膜リンパ節への放射線療法にて100%の治癒率

を得られたのに対し、Stage IIb 以上の症例では、放射線療法のみでは治癒はむずかしく、CDDP を含む化学療法を first-choice にし、残存腫瘍に対する積極的な手術療法が必要であると考えている⁷⁾。

Non-seminoma の中でも、choriocarcinoma と他の組織型では予後が異なり、HCG 陽性例は、HCG 陰性例と区別して治療方針を考えるべきだとする意見もある⁸⁾⁹⁾。

今回の集計では、83例中、choriocarcinoma を含む症例は26例、含まない症例は57例であったが (Table 1)、両者間に病期、治療に対する効果、予後に関して明らかな差異を認めなかった。ただ、大部分の症例が1978年以前の、有効な化学療法、診断技術の向上が出現する以前の症例であるため、現時点での治療法に対する効果に、両者間に差異があるかは不明であり、今後検討すべき課題であろう。

次に各病期別診断・治療につき考察を加えたい。

Stage I について

Stage I と診断するには、臨床的に転移がないことを確認しなければならない。

以前はリンパ管造影、排泄性腎盂造影、胸部 X-P, 胸部断層撮影、肝シンチグラムにより診断がなされていたが、近年、腫瘍マーカーの測定、CT-scan, 超音波断層法が加わり、より正確な診断がなされるようになってきた。

今回の検討では、各種マーカー、CT-scan, 超音波断層法が診断に応用される1978年以前の症例29例中、22例に再発を認めたのに対し、1978年以後の6例では1例に再発を認めたのみで、再発率が低下している。Stage I に対する高位除睪術後の後療法が1978年前後で差異がないことより、この再発率の低下は、病期診断技術の向上によることが大きいと考えている。

Stage I 症例の高位除睪術後の治療法については様々な意見があり、いまだに統一されたものはない。現在まで施行されてきた主な後療法は後腹膜リンパ節廓清術と後腹膜リンパ節への放射線療法であり、最近になり、厳重な follow up のみで後療法は施行しないという意見も出てきている。

RPLND は、臨床的に Stage I と診断された症例のより確実な病期診断と治療の目的で行なわれている。血中マーカーの出現以前の成績も含め、臨床的に Stage I と診断した症例の後腹膜リンパ節有転移率は9~34%であり¹⁰⁾¹¹⁾、後腹膜リンパ節廓清後の再発率は10%前後¹²⁾¹³⁾となっている。放射線療法は主として

英国, および我国において施行されてきた方法で, その再発率は10~20%と報告されている⁸⁾¹⁴⁾。

最近の転移診断法の進歩, 化学療法の向上に伴って, 高位除瘤術後に後療法を施行せず, 厳重な定期検査により観察しようとする意見もある。これは, Stage I 症例の中に含まれる真の無転移症例に対し, 必要以上の治療を避けるべきだとする考えと, 転移診断法・化学療法の進歩により早期に診断ができ, 転移が出現してからも化学療法にて治癒可能であるとする考えに基づいている。

1984年, Johnson らは, 31例の臨床的に Stage I の非セミノーマ性睾丸腫瘍を後療法なしで2~18カ月間(平均10カ月) follow up し, 5例に再発を認めたが, 26例は NED であり, 再発率は16%であったと報告, さらに, 再発した5例は全例, 化学療法にて CR に達したと述べている。また, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center と Royal Marsden Hospital, 著者らの data を集計し, 120例中83例は NED で観察中であり, 再発率は18%であったと報告している。

当センターでは, 後療法は後腹膜リンパ節に対する放射線療法を主体に施行してきた。しかし, 放射線療法のみで治癒できた症例は少なく, 22年間を通じて種々の試行錯誤をくりかえしてきた。35症例中24例に後腹膜リンパ節に放射線療法を施行したが, 14例(58%)は再発をきたした。再発部位は, 10例(71%)が肺転移であったが, 1例は鎖骨上窩リンパ節に, 3例は照射部位中の後腹膜リンパ節であった。

当センターの集計より Stage I の症例に対する治療を検討すると, 放射線療法は諸家の報告に比べ再発予防効果は認めがたく, 再検討すべきであると考えている。また, 再発形式をみると, 血行性転移が大部分を占めることより, リンパ節に対する治療法のみでは不十分で, 同様に予防的な後腹膜リンパ節廓清術は, Stage 診断の意義しか有さないと考えられる。

現在の診断技術の向上, 有効な化学療法の出現を考えあわせれば, 転移巣の早期診断は可能であり, かつ転移が出現してからの化学療法でも充分治癒可能と考えられる由, Stage I 症例では, 除瘤術後に注意深い follow up をすることが最もよいのではないだろうか。

Stage IIa について

今回の集計で, Stage IIa は4例であったが, 1978年以前の2例は, RPLND によりはじめて転移を確認できたのに対し, 1978年以降の2例は, 1例は AFP の下

降曲線より, 1例は CT-scan, 超音波断層法により診断が可能であった。今後, 腫瘍マーカーの消長の注意深い観察, CT-scan, 超音波断層法の導入により, Stage I と IIa の鑑別診断はさらに向上するものと考えられる。

Stage IIa 症例の診断治療については, 後腹膜リンパ節廓清術にて診断し, 術後化学療法を施行することが定着している。

Stage IIa 症例に対する後腹膜リンパ節廓清術後の再発率は13%¹⁴⁾~76%¹⁵⁾で, RPLND のみでは治癒が期待できないことを示している。それ故, RPLND とともに化学療法が必要と考えられる。

Stage IIb について

Stage IIb の診断は, 以前は理学的検査, リンパ管造影と排泄性腎盂造影によりなされてきたが, 最近では, CT-scan, 超音波断層法が加わり, その診断はより容易に, かつ正確になってきており, 問題はないと考えられる。

Stage IIb 症例の治療については, Stage IIb と Stage III を含めて advanced case として取り扱うことが一般的であり, first choice として chemotherapy を施行するのが定着しつつある。

当センターでの治療は, 1978年以前の8症例中, 7例は放射線療法を, 1例は RPLND を first choice に施行した。放射線療法を施行した7例中, 4例に RPLND を試みたが, 手術可能であった症例は1例のみで, 3例は生検に終わっている。生検に終わった1例はさらに腫瘍部に放射線療法を施行し, CR に至り生存しているが, 手術可能であった1例も含め, 3例は死亡した。また, RPLND を first choice にし, 化学療法を施行した3例はいずれも死亡し, 全体として8例中生存例は1例のみであった。(Table 3)。

1978年以降の2例は化学療法を first choice にした。1例は, PVB 1コース後に RPLND を施行, 腫瘍組織は necrosis に陥っていた。また1例は, 他院治療例で, CDDP, CDDP+VBL による化学療法を施行, 術前 CDDP を total 1,000mg 施行されていたが, 当センターでの RPLND では腫瘍組織の変化は Grade IIa-change で viable cell が多数存在していた。

Stage IIb 症例の治療は, CDDP を含む充分な chemotherapy を1~2コース施行後, RPLND を施行, 摘出標本の組織学的変化により, chemotherapy を追加するのが適当と考えられる。

Stage III 症例にては言えることであるが, bulky

tumor は chemotherapy にても完全に消失させることは困難で, viable cell が存在し再発をきたすことが多いため, 手術療法は必須の条件と考えている。

Stage III について

Stage III 症例の診断には, 理学的検査とともに, 腫瘍マーカーの検索, 胸部 X-P, CT-scan, 超音波断層法が必須である。特に胸部 CT-scan は, 縦隔リンパ節, 肺転移の有無の検索上, 胸部 X-P, 断層写真に比してすぐれており, 診断のみならず治療効果判定の際にも必須の項目と考えられる。

Stage III の治療の主体が化学療法であることは, 現在, 議論の余地がないと思われる。

睾丸腫瘍の多剤併用による化学療法は, 1960年, Li ら¹⁸⁾により施行された後, VAB³⁾療法をへて, PVB 療法⁴⁾, VAB-6¹⁹⁾などのすぐれた Regimen が開発されてきている。しかし, 化学療法のみで治癒に至らない症例があり, それらの症例の予後をいかに向上させるかが, 現在の最大の問題点である。

今回の我々の集計でも, 1978年以前の症例では, 21例中, 治癒できた症例は1例のみで実測5年生存率4.8%と極めて不良であったのに対し, VAB療法, PVB療法を施行した1978年以降の13例では, 実測3年生存率25.9%と治療成績の向上がみられた。しかし, VAB療法を第1選択とした5例中4例, PVB療法を施行した8例中7例と, 13例中11例(84.6%)にPR以上の効果を認めたにもかかわらず, CRに至った症例は1例(7.7%)のみで, 化学療法の限界を認めた。

VAB療法, PVB療法の induction therapy にてPRにとどまった10例中, 手術を施行しなかった7例は, さらにCDDPを中心にした化学療法, 放射線療法を施行したが, いずれもCRには至らず腫瘍死したことにより, induction therapy でPRにとどまる症例はもはや化学療法のみでは治癒が期待できないと考え, 残存腫瘍に対する積極的な手術療法が必要と考えている。

化学療法と手術療法の関係については, 十分な化学療法にて腫瘍を切除可能, すなわち手術療法にてCRが期待できる程度にすることが必要と考えられる。症例2では, 転移巣が広汎であったため, 手術療法を2回に分け切除する方針をとり, PVB療法2コース施行後, 後腹膜リンパ節廓清術, 縦隔リンパ節摘出術を施行した。後腹膜転移巣, 縦隔転移巣の摘出は可能であったが, 術後, 肺転移巣の増大は著しく, 2回目の手術は試験開胸におわった。PVB療法を4コース施行後に

1期的な手術療法を採用すべきであったと考えられた。

また, 症例1では, 後腹膜リンパ節転移巣が巨大で, 摘出可能か否か判断できなかったため, 手術は, 後腹膜リンパ節廓清術, 左鎖骨上窩リンパ節～左腋窩リンパ節廓清術, 縦隔リンパ節廓清術+右肺転移巣摘出術と3回に分け施行した。本症例の残存腫瘍は mature teratoma であったため, 3回の分割手術でも治癒可能であったが, Embryonal carcinoma, choriocarcinoma を含み, かつ残存腫瘍に viable cell が存在する症例では, 何回かに分けた手術は危険であると考えられる。本症例では1回の手術で全ての転移巣が摘出可能であり, 十分に手術侵襲に耐えたと考えている。

症例3における治療が, 現在 Stage III 症例に対して当センターで採用している方針である。すなわち, PVB療法を3～4コース施行後, 残存腫瘍に対する手術を1期的に施行, 残存腫瘍の組織学的変化により, 化学療法を追加するか否かを判断する方針である。本論文では, この結論に至るまでの大きな廻り道を苦い反省をこめて正直に記したつもりである。

結 語

国立がんセンターにおいて, 1962年より1984年8月までに治療した成熟奇形腫を除く非セミノーマ性睾丸腫瘍83例の治療成績を検討した。

1. Stage I 症例の後腹膜リンパ節への予防照射は, 再発率58%と再発予防効果は認めがたく, 再発形成も肺転移が71%と血行性転移が大部分を占めていた。しかし, 最近の診断技術の進歩により, より正確な病期診断の向上, 予後の向上が認められた。

2. Stage IIa の症例では, 後腹膜リンパ節廓清術とCDDPを含む化学療法が必要と考えられた。

3. Stage IIb, III 症例ではCDDPを含む化学療法を第1選択とし, 残存腫瘍に対する積極的な手術療法を施行し, その病理学的所見によって術後化学療法を施行することが予後の向上の為には必須であると考えられた。

<追補>

本論文中に用いられた薬剤名の略称

1) ACNU ; Nidran, b) Act-D ; Actinomycin-D, 3) ADR ; Adriamycin, 4) BLM ; Bleomycin, 5) CDDP ; Cis-diamminedichloroplatinum, 6) Ex ; Emdoxan, 7) 5-FU ; 5-Fluorouracil, 8) IFO ; Ifosfamide, 9) MMC ; Mitomycin-C, 10) MTX ;

Methotrexate, 11) VBL; Vinblastine, 12) VCR; Vincristine.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科, 病理. 睾丸腫瘍取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1984.
- 2) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理. 医学のあゆみ, 61, 618—625, 1967.
- 3) Carter, S.K. and Wasserman, T.H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, 36, 729—747, 1975.
- 4) Einhorn, L.H. and Donohue, J.P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J. Urol.*, 117, 65—69, 1977.
- 5) Dosoretz, D.E., Shipley, W.V., Blitzwr, P.H., Gilbert, S., Prat, J., Parkhurst, E. and Wang, C. C.: Megavoltage irradiation for pure testicular seminoma. *Cancer*, 48, 2184—2190, 1981.
- 6) Mendenhall, W.L., Williams, S.D., Einhorn, L.H. and Donohue, J.P.: Disseminated seminoma: Re-evaluation of treatment protocols. *J. Urol.*, 126, 493—406, 1981.
- 7) 西尾恭規, 松本恵一, 大谷幹伸, 垣添忠生: 睾丸精上皮腫の治療成績. 日本泌尿会誌, 75, 778—786, 1984.
- 8) 河合恒雄, 桜木敏夫, 木原和徳: 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. 泌尿紀要, 30, 627—637, 1984.
- 9) 桜木敏夫, 木原和徳, 河合恒雄: 成人睾丸腫瘍の臨床的検討. 第2部. HCG陽性例について. 泌尿紀要, 30, 639—649, 1984.
- 10) Pissocaro, G., Durand, J.C., Fuchs, W.A., Merin, C.E., Musumeci, R., Schmucki, O., Vahlen-sieck, W., Whitmore, W.F. Jr. and Zvara, V.L.: Staging and surgery in testicular cancer. *Eur. Urol.*, 7, 1—10, 1981.
- 11) Clements, J.C., McLeod, D.G., Weisbaum, G.S. and Stutzman, R.E.: Radiation therapy for non-seminomatous germ cell tumors of the testis: A reappraisal. *J. Urol.*, 126, 490—492, 1981.
- 12) Donohue, J.P., Einhorn, L.H. and Williams, S. D.: Is adjuvant chemotherapy following retroperitoneal LN dissection for non-seminomatous testis cancer necessary? *Urol. Clin. North Am.*, 7, 747—756, 1980.
- 13) Fraley, E.E., Markland, C. and Lange, P.H.: Surgical treatment of Stage I and Stage II non-seminomatous testicular cancer in adults. *Urol. Clin. North Am.*, 4, 453—463, 1977.
- 14) Tyrrell, C.J. and Peckham, M.J.: The response of Lymph node metastases of testicular teratoma to radiation therapy. *Brit. J. Urol.*, 48, 363—370, 1976.
- 15) Johnson, D.E., Lo, R.K., von Eschenbach, A.C. and Swanson, D.W.: Surveillance alone for patients with Clinical Stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: preliminary results. *J. Urol.*, 131, 491—493, 1984.
- 16) Skinner, D.G.: Non-seminomatous testis tumors: A plan of management based on 96 pts to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. *J. Urol.*, 115, 65—69, 1976.
- 17) Maier, J.G., Van Buskirk, K.E., Sulak, M.H., Perry, R.H. and Schamber, D.T.: An evaluation of lymphadenectomy in the treatment of malignant testicular germ cell neoplasms. *J. Urol.*, 101, 356—359, 1969.
- 18) Li, M.C., Whitmore, W.F., Golbey, R. and Grabstald, H.: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *J.A.M.A.*, 174, 1291—1299, 1960.
- 19) Vurgin, D., Herr, H.W., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.C. and Golbey, R.B.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann. Intern. Med.*, 95, 59—61, 1981.

(1984年12月13日受付)