精巣腫瘍治療後の妊孕能

信州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小川秋實教授)

岡根谷利一 栗崎 功己 岩田 研司 鶴田 崇
庭川 要 村田 靖 中川 龍男 小川 秋實

FERTILITY AFTER TREATMENT FOR TESTICULAR TUMOR

Toshikazu Okaneya, Yoshiki Kurizaki, Kenji Iwata, Takashi Tsuruta, Masashi Niwakawa,
Yasushi Murata, Tatsuo Nakagawa and Akimi Ogawa
Department of Urology, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. A. Ogawa)

Thirty-four patients with stage 1 or stage 2A testicular tumor all survived 5 years after the treatment, whereas eighteen patients with stage 2B or 3 testicular tumor, including only non-seminomatous tumor, had a 5-year survival rate of less than 50%.

Spermatogenesis returned to normal in 3 patients surviving 22 months after chemotherapy. Five patients who had undergone retroperitoneal lymph node dissection with division of the inferior mesenteric artery developed impaired ejaculation, whereas 3 patients who had undergone the operation without division of the inferior mesenteric artery had normal ejaculation.

In 17 patients with right testicular tumor metastases were found in the para-aortic, paracaval and intraaortocaval lymph nodes. On the other hand, in 4 patients with left testicular tumor metastases were limited to the para-aortic nodes.

These results indicate that impaired spermatogenesis by conventional chemotherapy is reversible in patients with stage 1 or 2 testicular tumor, and patients with stage 1 tumor or stage 2 tumor with localized para-aortic metastases, not involving the inferior mesenteric artery, should undergo retroperitoneal lymph node dissection without division of the inferior mesenteric artery to preserve postoperative fertility.

Key words: testicular tumor, spermatogenesis, ejaculation

要旨: 精巣原発胚細胞腫瘍で, stage IIA 以下の34例の5年生存率は100%, stage IIB 以上の18例は全て非セミノーマで, 5年生存率は50%以下であった。化学療法後22ヵ月以上経過し精液検査ができた3例全例は造精能が回復した。後腹膜リンパ節郭清のさい, 下腸間膜動脈を切断した5例は全例正常な射精が得られなかった。一方, 同動脈を温存した3例では正常射精が保たれた。stage II 以上の右精巣腫瘍17例では, 傍大動静脈, 大動静脈間リンパ節のいずれにも転移が高頻度にみられ, stage II 以上の左精巣腫瘍4例では転移は傍大動脈リンパ節に限られていた。以上の結果から, 通常量の化学療法で治療可能なstage II 以下では造精能障害は一過性であり, 下腸間膜動脈周囲の交感神経を温存する後腹膜リンパ節郭清はstage I, またはstage II のうち左精巣原発で限局性転移があり, しかも下腸間膜動脈周囲に明らかな転移がみられない時が適応で, これらの症例では妊孕能温存が可能である。

キーワード: 精巣腫瘍, 造精能, 射精

緒 言

精巣腫瘍の治療成績は飛躍的に向上し, 転移があっても治癒することが多くなっている。その一方, 強力な抗癌薬投与による造精能障害と後腹膜リンパ節郭清

による射精障害を生じる。根治のため妊孕能を断念せざるをえない場合は少なくないが, 可能な限り妊孕能を温存することが望ましい。しかしこの観点から治療方針を検討した報告は少ない¹⁾。

我々は精巣腫瘍の治療成績を妊孕能の温存という観点から分析し、化学療法と神経温存後腹膜リンパ節郭清術の適応について検討したので報告する。

対象と方法

1978年1月から1991年12月までの14年間に信州大学泌尿器科で治療を行った精巣原発胚細胞腫瘍52例を対象とした。診断時年齢は6カ月から60歳（中央値が30歳）であり、患側は右側が34例、左側が17例、両側1例であった。臨床病期分類と組織型の関係をTable 1に示す。臨床病期分類は、「睾丸腫瘍取扱い規約」²⁾に従い、胸部X線撮影、静脈性尿路造影、腹部超音波検査および腹部CTスキャン、一部の症例ではMRIやリンパ管造影の結果から判定した。混合型は全て非セミノーマ優位で、stage II以上は全て非セミノーマであった。

治療法は高位除睾術後、原発巣の最も優位な組織がセミノーマであるか、非セミノーマであるかにより異なった。

stage Iのセミノーマは14例に対しては患側腸骨領域を含めた後腹膜リンパ節に総量30Gyの放射線照射を行った。

stage Iの非セミノーマ16例に対しては経過観察または予防的化学療法、うち5例では後腹膜リンパ節郭清を行った。

stage IIの非セミノーマ9例のうち5例に対しては化学療法後に後腹膜リンパ節郭清、2例に対しては後腹膜リンパ節郭清後に2コースの化学療法を、また1例に対しては後腹膜リンパ節郭清のみを、他の1例に対しては化学療法のみを行った。

stage IIIの非セミノーマ13例に対しては化学療法により腫瘍マーカーが正常化した後に、5例では後腹膜リンパ節郭清と転移巣切除を行った。

化学療法はstage II以上の14例に対し、初期治療として、1～4コース、平均3.1コース行った。1989年まではcisplatin, vinblastin, bleomycin（あるいはpeplomycin）の3剤（PVB療法）³⁾、1990年からはcisplatin, etoposideの2剤（PE療法）⁴⁾を投与した。

Table 1 Pathological diagnosis and clinical stage

Stage	Seminoma	Non-seminoma	Mixed
I	14	10	6
IIA	0	2	2
IIB	0	4	1
III	0	11	2

効果判定は、「固形癌化学療法直接効果判定基準」⁵⁾に従い、測定可能病変が消失し腫瘍マーカーも正常化した場合に著効、腫瘍マーカーが正常化しない場合は測定可能病変が消失しても有効以下とした。

後腹膜リンパ節郭清では、腎血管から総腸骨血管分岐部までの範囲の大動脈周囲リンパ節と、患側総腸骨リンパ節および腹腔内患側精巣動静脈を摘除した。郭清を行った18例中6例（stage I：3例、stage II：2例、stage III：1例）では下腸間膜動脈を温存した。

観察期間は1992年6月1日の時点で最短5カ月、最長14年8カ月、平均5年1カ月であった。

生存率はKaplan-Meier法により算出した⁶⁾。臨床病期別の生存率の有意差はgeneralized Wilcoxon法により判定した。

治療後の妊孕能に関し、後腹膜リンパ節郭清を施行した18例について問診と射精後の尿あるいは精液の検査を行った。

結 果

Fig. 1に臨床病期別の累積生存率を示す。stage I, IIAでは全例生存し、5年生存率はstage IIBでは33%、stage IIIでは46%であり、stage IIA以下とstage IIB以上では5年生存率に有意差があった。

stage II以上の22例の治療内容と結果をTable 2に示す。死亡10例は、いずれもstage IIB以上で、うち8例は癌死、1例は再発に対する化学療法中の敗血症死、残る1例は再発がない状態での他病死であった。癌死8例のうち3例は有効な化学療法が確立される以前の症例であった。stage IIB以上で初診時の β -HCGが高値の14例中6例が死亡した。

Table 2 Crude survival rates of testicular tumor patients according to treatment modalities

Stage	Chemotherapy	RPLND	Crude Survival rate	Survival Period (mos)
I (n=30)	(-)	(-)	20/20	14~173
	(+)	(-)	5/5	14~91
	(-)	(+)	4/4	90~157
	(+)	(+)	1/1	103
IIA (n=4)	(+)	(+)	3/3	72~125
	(-)	(+)	1/1	21
IIB (n=5)	(+)	(+)	3/4	7~66
	(+)	(-)	0/1	31
III (n=13)	(+)	(+)	2/4	15~31
	(+)	(-)	3/8	3~121
	(-)	(+)	0/1	120

RPLND: retroperitoneal lymph node dissection

Fig. 1 Survival rates between clinical stages.

Fig. 2 Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in patients with stage II or stage III testicular tumor.

Table 3 Initial response to chemotherapy and outcome

	No. of patients	
	ALIVE	DEAD
Complete Response	4	3
Partial Response	3	2
No Change	0	2

導入化学療法に著効を示した7例中3例が死亡、有効であった5例中2例が死亡した。化学療法への反応と転帰との間に有意な相関は無かった (Table 3)。

Fig. 2 に stage IIA 以上の22例中、肺のみに転移していた1例を除く、21例について治療前の画像診断による後腹膜リンパ節転移部位の頻度を示す。リンパ節は傍大動脈、大動静脈間、傍大静脈、腎血管より頭側、精索、総腸骨に分類した。右精巣原発の場合は傍大動脈、大動静脈間、傍大静脈のいずれにも転移がみられたが、左精巣原発では傍大動脈領域に限られていた。鼠径リンパ節転移の1例は後腹膜リンパ節の大きな転移を合併していた。

Table 4 に臨床病期別の後腹膜リンパ節郭清のさいの下腸間膜動脈の処理を示す。後腹膜リンパ節郭清の

Table 4 Clinical stage and management of inferior mesenteric artery

Stage	IMA not divided	IMA divided
I	3(1)	2
IIA	2(1)	2
IIB	1	3
III	0	5

() : No. of pts. whose fertility is confirmed

Table 5 Sexual function of survivors who had been treated for stage II or III testicular tumor

Chemotherapy	Impaired spermatogenesis
NO	0/1※
YES	2/5

RPLND	Impaired ejaculation
IMA not divided	0/3※
IMA divided	5/5

RPLND : retroperitoneal lymph node dissection
IMA : inferior mesenteric artery
※ : No. of patients affected/No. of patients examined

さいに下腸間膜動脈を温存した 6 例 (25歳から38歳)のうち 2 例 (30歳 stage I, 31歳 stage IIA) では、術後に児が誕生した。この 2 例は化学療法は行わなかった。

Table 5 に stage II 以上の生存12例のうち、両側除辜術を行った 1 例を除く 11 例 (18歳から54歳) の術後の射精能と造精能を示す。下腸間膜動脈を切断した後には射精能について調査できた 5 例全てに射精障害を生じた。化学療法終了後 6 カ月未満の 2 例(30歳と34歳)は無精子症であった。化学療法後に造精能の回復が確認された 3 例(19歳, 22歳および31歳)では, cisplatin 総投与量はそれぞれ370mg, 625mg, 600mg で、いずれも治療終了後25カ月以上経過していた。化学療法 3 年後の 1 例 (31歳) は児が誕生した。

考 察

自験例の結果では、stage I, stage IIA の精巣腫瘍は根治するが、stage IIB 以上の進行例で根治し得るのは約半数である。自験例には、現在の化学療法が確立する以前の症例を含んでいるため、stage IIB の成績が不良になっているが、最近の報告では、絨毛癌成分を含まない stage IIB の精巣腫瘍で全例に長期生存が得られている⁷⁾。一方、原発巣に絨毛癌成分が存在することと治療前の β -HCG 高値は予後不良因子とされてい

る⁸⁾。

従って、stage I, IIA および絨毛癌を主成分としないう stage IIB の精巣腫瘍は根治性の高い腫瘍なので、治療に際してはできるだけ妊孕能温存を考慮すべきであろう。

化学療法による造精能障害は不可避であるが、不可逆性ではない。最近、346~614mg/m² の cisplatin を含む PVB 療法終了の 4 年後には100%の例で造精能が回復し、5 年後には46%の例で精子数も以前の値に復すると報告されている⁹⁾。自験例では精液検査をした症例が少ないが同様の傾向がみられている。すなわち、通常の化学療法は造精能に一過性障害をもたらすのみである場合が多いと考えてよいであろう。

しかし、stage IIB 以上では導入化学療法に奏効しても半数弱に死亡例があるので、さらに強力な化学療法が必要となることが少なくない。そのような場合は造精能障害が回復する公算は小さくなるが、根治性が最も重要なので、stage IIB 以上では造精能障害の発生はやむを得ないと考えるべきである。従って、診断時に既に不妊症であるとされる、精巣腫瘍患者の約 2 割¹⁾ は別として、stage IIA までの症例については造精能を温存する努力をするべきであろう。

後腹膜リンパ節郭清にもとづく射精障害も妊孕能を障害する。Donohue, Richie らは、stage I の精巣腫瘍に対する神経温存後腹膜リンパ節郭清手術を推奨している¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち、下腸間膜動脈を切断せずに、両側交感神経のうち、下腸間膜動脈起始部の約 1 横指頭側にある左側の L3交感神経節とその神経叢を温存する方法である¹²⁾。

我々のリンパ節転移部位の検討から、原発巣が右側の場合は傍大動静脈、大動静脈間リンパ節郭清が必要である。原発巣が左側の場合は自験例が少ないので断定的ではないが、Donohue らの研究結果を参照すると傍大静脈リンパ節には比較的転移が少ない¹³⁾。他方、転移が直径5cm を越える stage IIB 以上の症例は下腸間膜動脈を切断せずに完全な郭清をすることは困難である。従って、神経温存後腹膜リンパ節郭清は stage I と、原発巣が左側で、下腸間膜動脈周囲に明らかな転移がなく、転移部位が比較的限局している stage II に限って適応となるであろう。

われわれの経験によると、stage II では化学療法により大血管周囲に強固な繊維化を生じ、神経温存後腹膜リンパ節郭清が困難になる。従って、射精能の温存という点からは、stage II の症例に対しては化学療法

に先立って郭清手術を行う方がよいと考える。

stage III では抗癌剤総投与量が多量となるために造精能が損われる公算が大きく、さらにリンパ節郭清の範囲が広くて神経温存が難しいので、当面は妊孕能の温存は困難である。

文 献

- 1) 古畑哲彦, 小川勝明, 穂坂正彦, 菅原敏道: 睾丸腫瘍患者の治療後の睾丸機能に関する研究. 第1編. 治療前後の妊孕能について. 日泌尿会誌, 76, 1022—1028, 1985.
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 睾丸腫瘍取扱い規約, 第1版, p. 38—39, 金原出版, 東京, 1984.
- 3) Einhorn, L.H. and Donohue, J.P.: Cisdiaminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.*, 87, 293—298, 1977.
- 4) Bosl, G.J., Geller, N.L., Leitner, S.P., Yagoda, A., Golbey, R.B., Scher, H., Vogelzang, N.J., Auman, J., Carey, R., Fair, W.R., Herr, H., Morse, M., Sogani, P. and Whitmore, W. Jr.: A randomized trial of etoposide+cisplatin versus vinblastine+bleomycin+cisplatin+cyclophosphamide+dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, 6, 1231—1238, 1988.
- 5) 日本癌治療学会: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. 日癌治誌, 21, 929—942, 1986.
- 6) 日本癌治療学会: 癌規約総論. 第1版, p. 18—20, 金原出版, 東京, 1991.
- 7) Weissbach, L. and Hartlapp, J.H.: Adjuvant

- chemotherapy of metastatic stage II non-seminomatous testis tumor. *J. Urol.*, 146, 1295—1298, 1991.
- 8) Hesketh, P.J. and Krane, R.J.: Prognostic assessment in nonseminomatous testicular cancer: Implications for therapy. *J. Urol.*, 144, 1—9, 1990.
- 9) Hansen, P.V., Trykker, H., Helkjae, P.E. and Andersen, J.: Testicular function in patients with testicular cancer treated with orchiectomy alone or orchiectomy plus cisplatin-based chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 81, 1246—1250, 1989.
- 10) Donohue, J.P., Foster, R.S., Rowland, R.G., Bihle, R., Jones, J. and Geier, G.: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J. Urol.*, 144, 287—292, 1990.
- 11) Richie, J.P.: Clinical stage 1 testicular cancer: The role of modified retroperitoneal lymphadenectomy. *J. Urol.*, 144, 1160—1163, 1990.
- 12) Colleselli, K., Poisel, S., Schachtner, W. and Bartsch, G.: Nerve-preserving bilateral retroperitoneal lymphadenectomy: Anatomical study and operative approach. *J. Urol.*, 144, 293—298, 1990.
- 13) Donohue, J.P., Zachary, J.M. and Maynard, B. R.: Distribution of nodal metastases in non-seminomatous testis cancer. *J. Urol.*, 128, 315—320, 1982.

(1992年9月8日受理)