

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小林 和博  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大博 (医) 第 1770 号  
学位授与の日付 平成 25 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
博士論文名 **Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy.**  
(精巣腫瘍精上皮腫、非精上皮腫病期 I における治療成績：  
病理組織学的リスク因子および術後無治療経過観察の妥当性についての検討)  
  
論文審査委員 主査 味岡 洋一  
副査 高橋 公太  
副査 藤井 雅寛

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

精巣腫瘍は 20～40 歳の男性において最も頻度が高い悪性腫瘍であるが、罹患率が低いことため予後因子の検索などを含む大規模試験が困難である。精巣腫瘍は病理学的に大きく精上皮腫と非精上皮腫に分類され、精巣摘出後の追加治療、経過観察プロトコルや予後が異なる。特に精巣摘出時に精巣に局限する stage I 患者では 20% でその後転移再発するとされるが、追加治療の是非は有害事象の観点から議論が多い。また、無治療経過観察の適応基準も未だ決定されていない。今回我々は stage I 精巣腫瘍患者における病理学的再発リスク因子と精巣摘出後の無治療経過観察の妥当性について検討した。

#### 【対象症例と方法】

新潟県立がんセンター新潟病院において、1980 年 3 月から 2008 年 12 月までの期間に、stage I 精巣腫瘍にて高位精巣摘出術を施行した 158 症例（精上皮腫 118 症例、非精上皮腫 40 症例）を後ろ向きに検討した。

#### 【成績】

精上皮腫患者 118 症例においては予防照射群、および経過観察群の 10 年非再発生存率は、それぞれ 98.2% と 93.2% であり、統計学的に有意差はなかった (logrank  $p = 0.15$ )。臨床および病理組織学的要因と再発との関連を解析した結果、統計的に有意ではなかったものの、病理組織学的に白膜外浸潤がなかった患者では 10 年非再発生存率が 94.1% と良好であったのに対し、白膜外浸潤を認めた患者では 80.0% と低下を認め (logrank  $p = 0.09$ )、そのハザード比は 5.26 であった ( $p = 0.07$ )。非精上皮腫患者 40 症例においては、4 名に補助化学療法が施行され、36 症例は術後無治療で経過観察されていた。無治療経過観察群においては 9 症例に再発を認め、10 年非再発生存率は 75.0% であった。再発しなかつた患者も、その後の化学療法や外科療法にて救済され、原病死はなかった。非精上皮腫においては、

有意差はなかったが、病理組織学的脈管浸潤がなかった患者では10年非再発生存率が81.2%と比較的良好であったのに対し、脈管浸潤有りの患者では60.0%と低下をみとめ (logrank  $p = 0.17$ )、そのハザード比は2.56であった ( $p = 0.19$ )。

#### 【考察】

stage I 精上皮腫における精巣摘出後の再発率はこれまで、無治療経過観察症例で10~20%、予防照射症例で3~4%と報告されてきた。本研究におけるstage I 精上皮腫患者の精巣摘出後の10年非再発生存率は93.4%であり、従来の報告より良好であった。これは、高解像度CTなどの導入による病期診断精度の向上が寄与しているものと推測される。また、原病死した患者がいないことから、精巣摘出後適切な経過観察プロトコルに則れば、その予後は良好と考えられた。

stage I 精上皮腫における再発の危険因子については、腫瘍径4 cm以上や精巣網への浸潤などが報告されているが、いまだコンセンサスを得ていない。Aparicioらは314名のstage I 精上皮腫患者において、腫瘍径4 cm以下でかつ精巣網への浸潤のない患者を術後無治療経過観察としたが、なお6%の患者に再発を認めた。

本研究においては、統計学的に有意ではなかったが、病理組織学的に精巣白膜外浸潤を認める患者において、そうでない患者より再発率が高かった (ハザード比5.26,  $p = 0.09$ )。精巣白膜浸潤については、Valdevenitoらがすべてのstageを含む患者を対象とした研究において、転移との関連を報告しているが、stage Iにおける再発のリスク因子としての報告はない。

一方、stage I 非精上皮腫においても、術後補助療法を施行するか否かにおいては、いまだ統一した見解はない。これまでの報告では、術後無治療経過観察された患者の約30%に再発を認めるとされる。特に病理組織学的に脈管浸潤を認める患者は再発率が約50%と高く、術後補助化学療法が標準とされるが、残りの50%の患者では、ほぼ全症例で有害事象を伴う不必要な化学療法を強いられることが大きな問題である。

本研究のstage I 非精上皮腫患者では、臨床・病理組織学的所見に関わらず、ほとんどの患者が術後無治療経過観察されており、無治療経過観察群の再発率は25%であった。再発した全症例でその後の治療にて完治し、原病死した患者がいないことから、適切な経過観察プロトコルが適用されれば、stage I 非精上皮腫においてもその予後は良好と考えられた。

本研究においても、病理組織学的な脈管浸潤の有無は、統計学的に有意ではないものの、再発率は脈管浸潤有りで40.0%、脈管浸潤無しで18.8%とハザード比は2倍以上であった。

#### 【結論】

病期診断精度の向上に伴い、精巣に限局するstage I 精巣腫瘍患者では精上皮腫、非精上皮腫とも、術後無治療経過観察は妥当な選択肢と考えられた。精上皮腫では白膜外浸潤が、非精上皮腫においては脈管浸潤が再発のリスク因子である可能性が示唆された。本研究は後ろ向き試験であるが、本邦における単施設研究では症例数は最も多い。罹患率の低さから大規模前向き試験は困難であるが、本研究にて得られた知見は、若年男性で最も頻度が高い悪性腫瘍である精巣腫瘍の診断治療の効率化の一助になると考えられた。

#### 審査結果の要旨

Stage I の精巣腫瘍に対する追加治療の是非や無治療経過観察の適応基準は未だ決定されていない。本研究ではstage I 精巣腫瘍158例 (精上皮腫118例、非精上皮腫40例) を対象に、病理学的再発リ

スク因子と無治療経過観察の妥当性について検討した。

精上皮腫、非精上皮腫例ともに、術後後腹膜リンパ節領域への予防照射群と経過観察群で 10 年無再発生存率に有意差はなく、再発患者にも原病死はなかった。精上皮腫では白膜外浸潤を認めた症例で、非精上皮腫では脈管侵襲陽性例で、それぞれ 10 年無再発生存率が低下する傾向があった。以上より、**stage I** 精巣腫瘍では精上皮腫、非精上皮腫ともに術後無治療経過観察は妥当な選択肢と考えられ、精上皮腫では白膜外浸潤が、非精上皮腫では脈管侵襲が再発リスク因子である可能性が示唆された。

以上のことから本研究は、**stage I** 精巣腫瘍の術後無治療経過観察の妥当性を検証したとともに、病理学的再発リスク因子を解析したことにより、精巣腫瘍の診断治療の効率化に寄与する点で学位論文としての価値を認める。