

精巣癌

～臨床像と転移促進因子の同定を目指した試み～



医療と技術

野々村 祝夫*, 永原 啓**

Testicular Cancer

Key Words : testicular cancer, metastasis, SERPINE2

1. はじめに

精巣癌は男性の生殖器官である精巣（睪丸）に発生する癌で悪性疾患の中では稀な疾患であるが、発症年齢が若く青壮年期男性の悪性疾患の中では最多を占める癌である。精巣癌は非常に転移しやすく、診断時に約30%の患者に転移を認めるとされている。一般に悪性腫瘍は転移が存在すると根治が困難であるが、精巣癌は抗癌剤を中心とした集学的治療が奏功し、適切に治療することで多くの症例で根治が可能である。

本稿では精巣癌について概説し、当科で行っている精巣癌の転移メカニズムの解明を目指した研究を紹介する。

2. 精巣癌の臨床的事項

(1) 概論

精巣癌は精巣の生殖細胞である精母細胞より発生

するもので、厳密には精巣胚細胞腫瘍（testicular germ cell tumor）という表現が適切である。男性の悪性腫瘍の1-1.5%と稀な疾患であるが、15-35歳の青壮年期男性に発生する悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、若年者の癌であることが特徴である。病理組織学的にはセミノーマと非セミノーマに大別され、非セミノーマの好発年齢は20歳代、セミノーマの好発年齢は30歳代と、非セミノーマに比しセミノーマではやや好発年齢が高い。

精巣癌の危険因子については、精巣癌の家族歴があること（4-10倍）、停留精巣（出生時に精巣が陰嚢内に触れない疾患）の既往歴があること（2-8倍）、男性不妊症・精液検査異常（2-4倍）などが知られている。また片側の精巣癌と診断されればもう一方の精巣に精巣癌が生じる危険因子となる¹⁾。

(2) 自覚症状

精巣癌の典型的な症状は無痛性陰嚢腫大であり、早期には陰嚢内に硬いしこりを触れる場合もある。患者さんはこのような症状を自覚できることも多いが、中には恥ずかしさのため症状を自覚しながらも受診が遅れてしまう症例にしばしば遭遇する。他に陰嚢腫大を伴う疾患として、感染症である精巣上体炎や、精巣が陰嚢内で捻れてしまう精索捻転が挙げられるが、これらは痛みや発熱といった症状を伴うことが特徴的である。

精巣癌は診断時約30%の症例に転移が存在し、主な転移巣として、精巣の所属リンパ節である腹部大動脈や大静脈周囲のリンパ節及び肺が挙げられるが、肺転移による呼吸困難や血痰を受診時の症状として認めることもある。

(3) 診断・治療

精巣癌の診断には、画像検査として超音波やMRI、血液検査として腫瘍マーカー（AFP、hCG及びLDH）の測定が有用である。また高率に転移が存在するた



*Norio NONOMURA

1961年10月生
大阪大学医学部医学科（1986年）
現在、大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（泌尿器科） 教授 医学博士 泌尿器科
TEL：06-6879-3531
FAX：06-6879-3539
E-mail：nono@uro.med.osaka-u.ac.jp



**Akira NAGAHARA

1976年7月生
大阪大学 医学部 医学科卒業（2001年）
現在、大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学教室 医員 医学博士 泌尿器科
TEL：06-6879-3531
FAX：06-6879-3539
E-mail：nagahara@uro.med.osaka-u.ac.jp

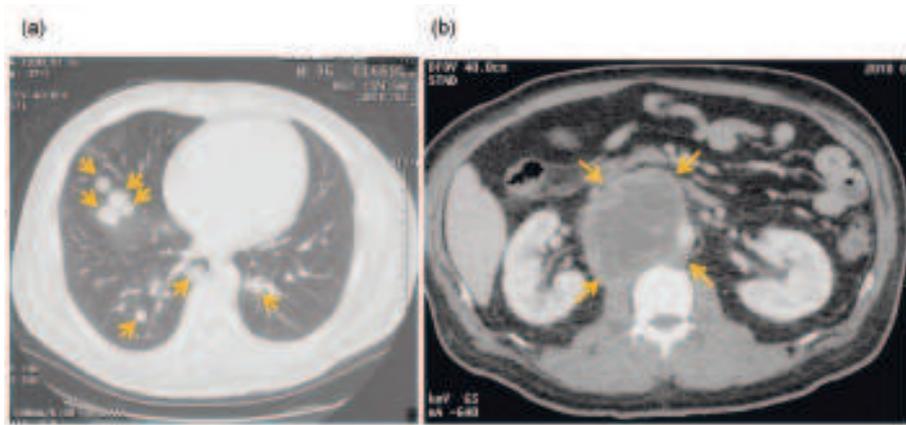


図1 精巣癌症例供覧

36歳、男性。右精巣癌（ノンセミノーマ）、後腹膜リンパ節転移、多発肺転移、肝転移。右精巣摘除後、化学療法を7コース施行し肺転移・肝転移は消失。残存するリンパ節転移に対し後腹膜リンパ節郭清術を施行。摘除組織は全て壊死組織であり、完全寛解を得た。
 (a) 化学療法前胸部CT：両肺に多発する肺転移を認める（矢印）。
 (b) 化学療法前腹部CT：腹部大動脈と下大静脈との間に後腹膜リンパ節転移を認める（矢印）。

め、胸腹部CTによる転移検索も重要である。

精巣癌が強く疑われる場合には、診断も兼ねて速やかに精巣を摘除する手術を行う。転移を有する症例に対しては、手術に引き続き抗がん剤による化学療法を中心とした集学的治療を行うが、この際転移の状態と腫瘍マーカーの値によりリスク分類（IGCC分類）がなされる。非セミノーマは予後良好群・中間群・不良群に分類され、各々の5年生存率は92%・

80%・48%とされており、セミノーマは予後良好群・中間群に分類され、各々の5年生存率は86%・72%とされている²⁾。近年治療成績は向上し、日本における非セミノーマの予後不良群についても、5年生存率が61%であるという報告もあるが³⁾、これは治療経験の豊富な施設での集計であるため、ハイリスクの精巣癌の治療はこのような中核施設において治療することが望ましいとされている。

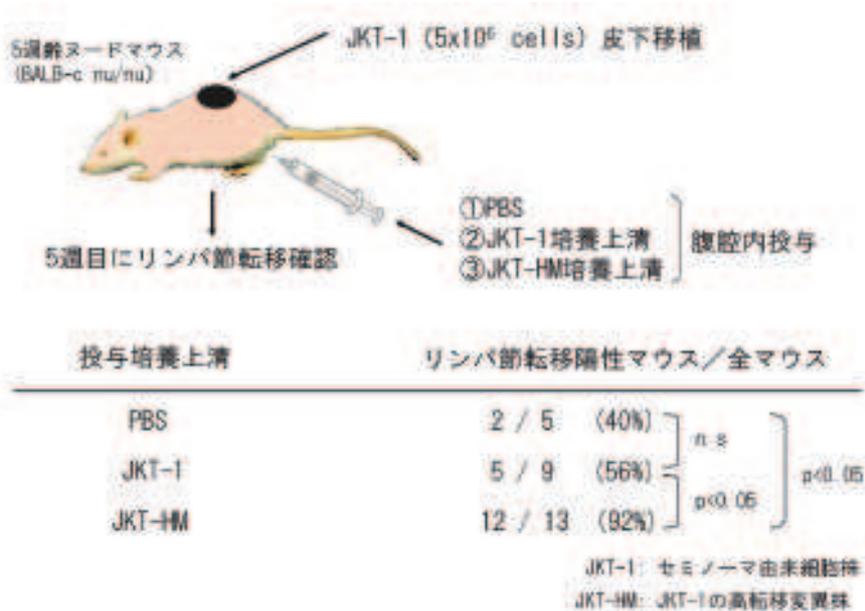


図2 精巣腫瘍高転移株培養上清腹腔内投与によるリンパ節転移促進

3. マウス腫瘍皮下移植モデルにおける精巣腫瘍培養上清投与によるリンパ節転移促進

近年、腫瘍の転移においてケモカイン等の分泌蛋白が何らかの作用を及ぼすといった報告が散見される。Kaplan らの報告では、マウス肺転移モデルにおいてメラノーマ細胞培養上清腹腔内投与により肺転移が促進されたとある⁴⁾。我々も腫瘍細胞株培養上清の作用を評価する目的で研究を行っており、ここに結果の一部を紹介する。図2に示すようにヒトセミノーマ由来細胞株である JKT-1 及び JKT-1 の高転移変異株である JKT-HM⁵⁾ の培養上清を JKT-1 皮下移植マウスに投与し転移の検索を行った。培養上清は腫瘍移植2日前より計16日間、1匹あたり300 μ l ずつ腹腔内投与した。図2に示すように PBS 投与群5匹中2匹 (40%)、JKT-1 培養上清投与群の9匹中5匹 (56%)、JKT-HM 培養上清投与群の13匹中12匹 (92%) に後腹膜リンパ節転移を認めた。腫瘍の大きさについては各群に有意差を認めなかった。

次に *in vitro* における JKT-HM の培養上清の腫瘍細胞に及ぼす効果を検討した。JKT-1 に対し濃縮した JKT-1 及び JKT-HM の培養上清を作用させ JKT-1 の増殖能及び走化能を評価したところ、2群間に差を認めなかった。

以上より JKT-HM 培養上清中に含まれる因子が、腫瘍細胞の増殖能や走化能の亢進といった作用ではない何らかの作用を及ぼして腫瘍のリンパ節転移を促進していると考えられた。そこで、当教室では JKT-HM に高発現する分泌蛋白 SERPINE2 につき解析を進め、SERPINE2 をノックダウンした JKT-HM の培養上清を同様のマウスモデルに投与することにより、リンパ節転移が抑制されることを示し、SERPINE2 を転移促進候補因子として報告した⁶⁾。

4. おわりに

前述したように、精巣癌は集学的治療により全体の予後は良好であるものの、中には治療抵抗性となって不幸な転帰を辿る症例も存在する。また精巣癌

は社会的活動性の高い青壮年期に発症する癌であり、転移がある症例の治療は長期間にわたるため、根治したとしても患者の受ける肉体的・精神的苦痛は非常に大きく、寛解した患者の社会復帰が困難であるといった問題も生じている。当科では、精巣癌の臨床における治療成績の更なる改善を目指すとともに、精巣癌の転移促進因子を同定しこれを治療のターゲットと定めることで、将来的に治療に応用することを目指して基礎研究にも取り組んでいる。我々の試みが一人でも精巣癌の患者の救命に繋がれば幸いである。

参考文献

- 1) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009年版日本泌尿器科学会編, 金原出版, 9-10, 2009.
- 2) The International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 15: 594-603, 1997
- 3) Shintaku I, et al: Survival of nonseminomatous germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 38: 281-287, 2008.
- 4) Kaplan RN, et al: VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 438: 820-827, 2005.
- 5) Jo Y, et al: Analysis of the biological properties and use of comparative genomic hybridization to locate chromosomal aberrations in the human testicular seminoma cell line JKT-1 and its highly metastatic cell line JKT-HM. *BJU Int* 83: 469-475, 1999.
- 6) Nagahara A, et al: SERPINE2 is a possible candidate promoter for lymph node metastasis in testicular cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 391: 1641-1646, 2010.