

<特集「生殖医療の進歩と小児および若年成人がん患者への適応」>

精巣腫瘍のがん治療と男性妊孕能温存

白石 匠*, 中村 晃和, 浮村 理

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

Treatment and Fertility Preservation in Patients with Testicular Cancer

Takumi Shiraishi, Terukazu Nakamura and Osamu Ukimura

*Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

がん治療の進歩による治療成績の向上により、がん患者の生存期間が延長する中で、機能温存や quality of life (QOL) の維持が重要な課題となっている。その中で、がん治療後の妊孕性の維持は、特に若年担がん患者の QOL 維持のための重要な要素のひとつである。精巣腫瘍は、シスプラチンを中心とした多剤併用化学療法への導入以降、たとえ転移を有する進行性精巣腫瘍であっても、その約 80% を治癒に導くことができるようになった。さらに、精巣腫瘍は 20~30 歳の比較的若い年齢において好発するため、長期生存が可能となるにつれて、治療に伴う造精機能の低下や射精障害に伴う妊孕性の低下が大きな問題となってきている。そのため、妊孕性温存に向けた取り組みとして、精子凍結保存や射精神経温存後腹膜リンパ節郭清術の積極的な導入が試みられてきた。本総説において、精巣腫瘍患者における妊孕性温存の取り組みについて、当科での経験を加えて概説する。

キーワード：妊孕性温存，精子凍結保存，射精神経温存後腹膜リンパ節郭清，化学療法，精巣腫瘍。

Abstract

Long term survival has been achieved in patients with malignant tumor by great advances of cancer treatment, and functional preservation and/or quality of life (QOL) has become important factor to manage patients with malignant diseases. Among several factors related to QOL, fertility preservation is one of the most important factors to maintain QOL, especially in young cancer patients. Cisplatin-based combination chemotherapy and curative retroperitoneal lymph node dissection have greatly improved the survival in patients with testicular cancer. These treatment successes have been accompanied by the emergence of the late adverse effects such as impairment of spermatogenesis and ejaculatory dysfunction. Several strategies including semen cryopreservation and nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection have been attempted to preserve fertility. In the article, we stated current progress of fertility preservation in patients with testicular cancer.

Key Words: Fertility preservation, Semen cryopreservation, Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection, Chemotherapy, Testicular cancer.

平成29年7月10日受付

*連絡先 白石 匠 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
takumi14@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

がん治療の進歩による治療成績の向上により、がん患者の長期生存が可能となる中で、機能温存や quality of life (QOL) の維持が重要な課題となってきた。その中で、がん治療後の妊孕能の維持は、特に若年担がん患者における QOL 維持のための重要な要素のひとつである。妊孕能とは妊娠させる能力のことで、男性においては、勃起や射精が可能で、正常な精子が適格に射出できることにあたる。泌尿器科領域のがん治療において妊孕能が問題になるものとして、前立腺がんや膀胱がん治療に対する薬物療法、放射線療法および手術療法に伴う勃起障害や射精障害などの性機能障害と、精巣腫瘍に対する化学療法、放射線療法および手術療法に伴う造精機能障害と射精障害などが挙げられる。それらの中で精巣腫瘍は、好発年齢のピークが 20～30 歳台と青壮年期に発症する社会的に重要ながんであり、治療成績の向上に伴い長期生存が可能となっていることより、精巣腫瘍治療における妊孕性温存は、きわめて重要な課題のひとつである。本総説では精巣腫瘍およびその治療に伴う妊孕能の低下とその対策について概説する。

精巣腫瘍の治療

精巣腫瘍は化学療法に対する感受性が非常に高く、シスプラチンの導入以降、たとえ転移を有する進行性精巣腫瘍であっても、シスプラチンを中心とする多剤併用化学療法により、その約 80% を治癒に導くことができるようになった¹⁻³⁾。

精巣腫瘍と診断されると、まず原発巣摘除のための高位精巣摘除術が施行される。精巣腫瘍の約 70% は、転移を認めない Stage I であり、その治療法としては、経過観察や予防的的化学療法、放射線療法、即時の後腹膜リンパ節郭清などが治療選択肢となる。一方で、精巣腫瘍の約 30% の症例は、診断時にすでに転移を有する進行性精巣腫瘍として認められ、原発巣の摘除後、多くの症例で抗がん剤による化学療法が施

行される。しかしながら、導入化学療法が適切に行われなかった場合や、導入化学療法に抵抗性を示す場合は、救済化学療法によるさらなる化学療法が必要となる。また、化学療法後の残存腫瘍に対しては、可能であれば後腹膜リンパ節郭清などにより、残存腫瘍は全て摘除することが望ましいと考えられている。さらに、摘除組織に残存癌を認める場合は、補助化学療法が考慮される⁴⁾。このような治療指針の下、精巣腫瘍の治療成績はめざましく向上し、当科の治療成績においても、転移を有する進行性精巣腫瘍であっても、化学療法後に後腹膜リンパ節郭清まで施行できた症例では、がん特異的 5 年生存率は 95.1%、10 年生存率も 93.0% と非常に良好な治療成績を得ている (図 1)。それ故、精巣腫瘍に対する治療を進める際には、如何にして治すかという視点とともに、如何にして患者の性機能温存・QOL を保った治療法を選択するかということが、重要なポイントのひとつとなっている。

精巣腫瘍治療における妊孕能の低下と妊孕性温存への取り組み

精巣腫瘍患者は、診断時に約 2 割が無精子症との報告⁵⁾や、診断時に 50% 以上の症例で、すでに造精機能の低下が見られるとの報告⁶⁾もあり、精巣腫瘍患者は治療前より妊孕能が低下している可能性がある。さらに、以下に述べる化学療法、放射線量および手術療法などの治療に伴い、さらなる妊孕能の低下が見込まれる。

1. 化学療法

シスプラチンを中心とする化学療法は、転移を有する進行性精巣腫瘍治療において、中心的な役割を果たしているが、シスプラチンを含む化学療法は、一時的に無精子および精子減少を引き起こすとされている⁷⁾。同じ報告の中で、約 80% の症例は 5 年以内に造精能が回復するとされており、他の報告においても標準化学療法施行後には、50% 以上の症例で精子数の回復が認められるとの報告⁸⁾があるものの、精子数が回復しても、精子の質は治療後に落ちるという報告も多い⁹⁻¹¹⁾。そのため、Jensen ら¹²⁾ は治療に

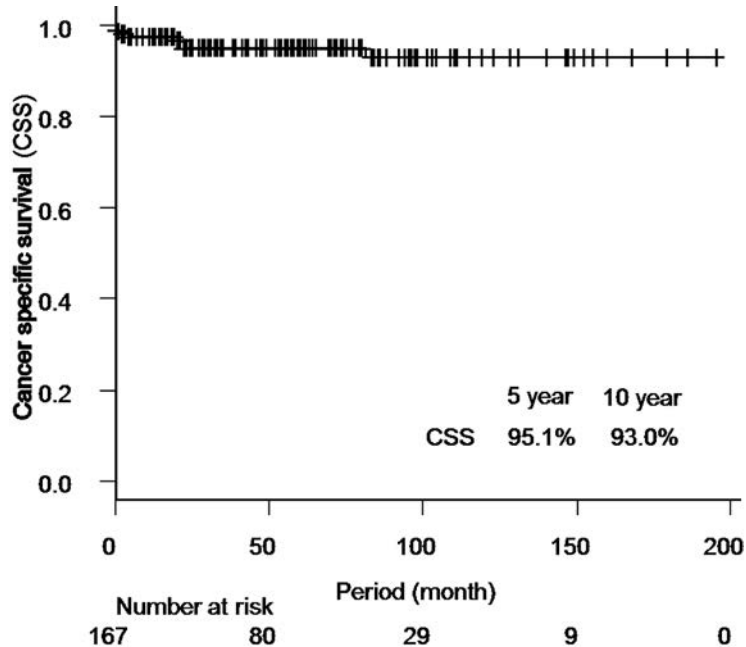


図1 進行性精巣腫瘍に対する化学療法後に後腹膜リンパ節郭清を施行した症例の当科におけるがん特異的生存率

よる DNA の質の低下を危惧し、化学療法開始前の精子の保存が推奨している。

2. 放射線療法

現在、精巣腫瘍に対する放射線療法は、Stage I セミノーマに対する術後補助療法として選択されることが多い。患側の腸骨領域を含めない、傍大動脈周囲などのリンパ節への照射であっても、対側精巣に対する放射線飛散が不妊の原因になると考えられている。精巣への放射線線量と造精機能に対する影響に関する報告では、0.35～0.5 Gy までは可逆的だが 1.2 Gy 以上の照射で造精機能は低下し、2.5 Gy 以上で永続的な低下を引き起こすとしている¹³⁾。したがって、照射野の限定や線量の減少により、精子異常や性腺機能不全を減らせる可能性がある。

3. 手術療法 (後腹膜リンパ節郭清)

進行性精巣腫瘍における化学療法後の残存腫瘍に対する外科的治療として行われる後腹膜リンパ節郭清は、術後の逆行性射精が妊孕能に影響を与え、神経温存がなされない両側郭清を施行した場合は 90% 以上で妊娠に至らないとさ

れている¹⁴⁾。そのため、当科では積極的に神経温存術式に取り組んでおり、現在までに 166 例中 139 例 (83.7%) に神経温存術式を試み、経過を確認できた 130 例のうち 105 例 (80.8%) に中央値 2 か月 (0～18 か月) で順行性射精を認めている (表 1)。また神経温存術式の有無と再発との間に関連は認めておらず、非常に有用な術式と考えられる。

精子採取方法と凍結保存

このように、様々な精巣腫瘍治療に伴い、妊孕能の低下が見込まれるため、生殖年齢にある男性に治療を行う際には、治療前にまず精子凍結保存に関するインフォームドコンセントを行い、精子凍結保存についての希望を確認する必要がある。精巣腫瘍ガイドラインにおいても、化学療法前の精子保存が推奨されている (推奨グレード B)⁴⁾。精子凍結保存は、思春期以降の患者の場合は、マスターベーションによって精液を採取するが、勃起障害や射精障害がある際は、電気刺激など特殊な刺激を必要とする場合

もある。精子数の著しい減少、もしくは全く認められない場合や両側精巣腫瘍の場合などは、testicular sperm extraction (TESE) を行うことで、精子を採取できる可能性があり、当科でも適応症例に対して積極的に取り組んでいる (図2)。しかしながら、TESE によっても精子の回収が不可である場合は、非配偶者間人工授精や

特別養子縁組などが考慮される。一方で、患者が思春期以前の場合は、精巣内で精子の形成が開始されておらず、精子の凍結保存はできない。そのため、将来的に精巣組織から精子を作り出すことができる技術が開発される可能性を考慮し、精巣組織の凍結保存が行われる場合がある。実際に、凍結保存したマウスの精巣組織

表1 当科における射精神経温存後腹膜リンパ節郭清の治療成績

神経温存術式 (n=166) (%)	No	27 (16.3)
	Yes	139 (83.7)
射精 (n=130) (%)	No	25 (19.2)
	Yes	105 (80.8)
射精までの期間、中央値(月)		2 [0, 146]

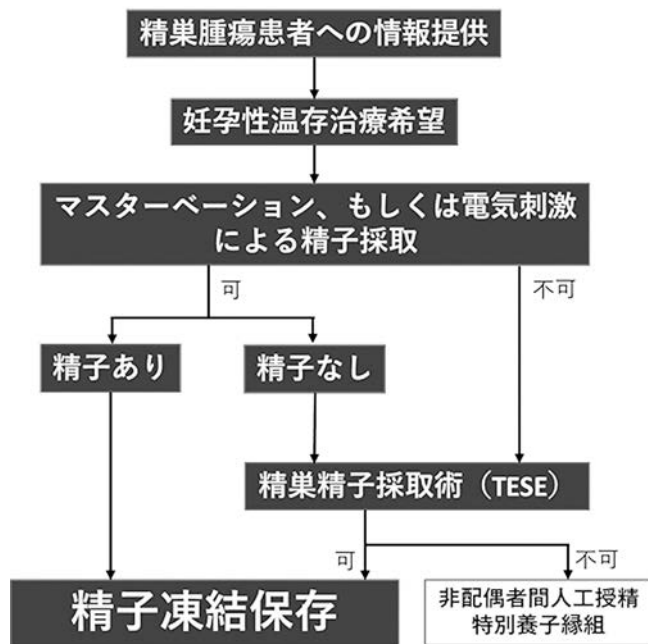


図2 思春期以降の精巣腫瘍患者の妊孕性温存アルゴリズム

を用いて、生きたマウスの仔が作り出されたとの報告¹⁵⁾もあり、将来的に精巣組織の凍結保存が、生殖能力を保持するための現実的な方法となる可能性が示されている。

保存後の精子の状態に関して、Yogev ら¹⁶⁾は長期保存しても精子の質に問題はないとし、Wald ら¹⁷⁾も凍結精子の intracytoplasmic sperm injection (ICSI) の成績は新鮮精子を用いたものと遜色ないとしている。国内外の多くの施設より精子凍結保存の治療成績が報告^{18) 22)}されているが、保存された精子が実際に使用された例は多くなく、保存した精子を使用せずに妊娠している症例も多く見られる。実際に、片側の精巣腫瘍患者の治療後 15 年での凍結保存精子を使用しない拳児獲得率は 71%であったとの報告がある²³⁾。しかしながら、診断から第 1 児出産までの期間は中央値 6.6 年と長かったことから、保存精子を使用しなくても安全に妊娠は可能であるが、治療後の造精機能の回復などを考慮すると実際の妊娠に至るまでは長い期間を要する可能性がある。そのため、患者に精子保存に関する正確な情報を提供し、利用を促すことも重

要となってくると考えられる。一方で、保存精子を使用しなくても、精子保存を治療前に行うことで、治療後の妊孕性のみならず患者の治療に対する意欲を向上させるとも考えられており²⁴⁾、精子凍結保存が妊孕能温存のみならず、治療コンプライアンスの向上につながる可能性もある。

おわりに

精巣腫瘍は青年期・壮年期の生殖可能年齢に発生し、かつ長期の生存が望めるため、妊孕能の維持が重要な課題のひとつとなっている。このため、TESE を含めた化学療法開始前の精子凍結保存や、後腹膜リンパ節郭清での射精神経温存術式の開発などの取り組みがなされてきた。生殖年齢にある男性に治療を行う際には治療前に精子凍結保存に関するインフォームドコンセントを十分に行い、性機能温存及び精子凍結保存についての希望を確認するとともに、その利用を促すことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ Medical treatment of advanced testicular cancer JAMA 2008; 299: 672-684.
- 2) Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama HO, Ohyama C, Suzuki K, Nishiyama H, Eto M, Naito S, Fukumori T, Kubota Y, Takahashi S, Mikami K, Homma Y Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol 2014; 21: S1-6.
- 3) Nakamura T, Miki T Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. Int J Urol 2010; 17: 148-157.
- 4) 精巣腫瘍診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編, 金原出版, 2015.
- 5) Fossa SD, Aass N, Molne K Is routine pre-treatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? Br J Urol 1989; 64: 524-529.
- 6) Gilligan T Testicular cancer survivorship. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 627-639.
- 7) Howell SJ, Shalet SM Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod Update 2001; 7: 363-369.
- 8) Gospodarowicz M Testicular cancer patients: considerations in long-term follow-up. Hematol Oncol Clin North Am 2008; 22: 245-255.
- 9) Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Patel S, Oyede AW, Ralph DJ Semen quality before and after gonadotoxic treatment. Hum Reprod 2005; 20: 774-781.
- 10) Gandini L, Sgro P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A Effect of chemoradiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod 2006; 21: 2882-2889.
- 11) Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM, Sweep CG, Braat DD, Kiemeneij LA, Witjes JA Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular

- germ cell cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1781-1786.
- 12) Jensen JR, Morbeck DE, Coddington CC, 3rd Fertility preservation. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 45-49.
 - 13) Howell SJ, Shalet SM Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005: 12-17.
 - 14) Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, Kollmannsberger C, Motzer RJ, Schmoll HJ, Sternberg CN Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 516-526.
 - 15) Yokonishi T, Sato T, Komeya M, Katagiri K, Kubota Y, Nakabayashi K, Hata K, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Ogawa T Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. *Nat Commun* 2014; 5: 4320.
 - 16) Yogeve L, Kleiman SE, Shabtai E, Botchan A, Paz G, Hauser R, Lehavi O, Yavetz H, Gamzu R Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. *Hum Reprod* 2010; 25: 1097-1103.
 - 17) Wald M, Ross LS, Prins GS, Cieslak-Janzen J, Wolf G, Niederberger CS Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *J Androl* 2006; 27: 60-65.
 - 18) Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005; 104: 521-524.
 - 19) Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatte E, Hertz H, Langmark F, Lanning M, Moller T, Tulinius H Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med* 1998; 338: 1339-1344.
 - 20) Schmidt KL, Carlsen E, Andersen AN Fertility treatment in male cancer survivors. *Int J Androl* 2007; 30: 413-418; discussion 418-419.
 - 21) Suzuki K, Matuzaki J, Hattori Y, Saito K, Noguchi K, Yumura Y, Sato K, Iwasaki A, Kubota Y Semen cryopreservation for patients with malignant or non-malignant disease: our 14-year experience. *Hinyokika Kyo* 2007; 53: 539-544.
 - 22) Taniguchi H, Hiura Y, Chizaki R, Kawakita S, Kawa G, Kinoshita H, Murota T, Matsuda T, Miyashiro H, Shimoi K, Okada H, Kanzaki H Ten-year outcome of semen cryopreservation for patients with malignant disease and preservation system at Kansai Medical University. *Hinyokika Kyo* 2011; 57: 367-371.
 - 23) Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580-1588.
 - 24) Girasole CR, Cookson MS, Smith JA, Jr., Ivey BS, Roth BJ, Chang SS Sperm banking: use and outcomes in patients treated for testicular cancer. *BJU Int* 2007; 99: 33-36.

著者プロフィール



白石 匠 Takumi Shiraiishi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科・助教

略 歴：1998年 京都府立医科大学卒業・同泌尿器科入局

1999年 松下記念病院泌尿器科

2000年 古賀総合病院泌尿器科

2001年 京都府立医科大学大学院

2005年 京都府立医科大学付属病院泌尿器科

2008年 Johns Hopkins 大学研究員

2014年 京都府立医科大学付属病院泌尿器科

2016年 京都市民連中央病院泌尿器科

2017年～現職

専門分野：前立腺癌，精巣腫瘍

- 主な業績：1. Morphometric analysis of prostate zonal anatomy using magnetic resonance imaging: impact on age-related changes in patients in Japan and the USA. Matsugasumi T, Fujihara A, Ushijima S, Kanazawa M, Yamada Y, Shiraiishi T, Hongo F, Kamoi K, Okihara K, de Castro Abreu AL, Oishi M, Shin T, Palmer S, Gill IS, Ukimura O. *BJU Int* 2017.
2. Androgen suppresses testicular cancer cell growth in vitro and in vivo. Nakagawa H, Ueda T, Ito S, Shiraiishi T, Taniguchi H, Kayukawa N, Nakanishi H, Ushijima S, Kanazawa M, Nakamura T, Naya Y, Hongo F, Kamoi K, Okihara K, Ukimura O. *Oncotarget* 2016, 7; 7: 35224-32.
3. Post-chemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection is feasible for stage IIA/B non-seminoma germ cell tumors. Nakamura T, Kawauchi A, Oishi M, Ueda T, Shiraiishi T, Nakanishi H, Kamoi K, Naya Y, Hongo F, Okihara K, Miki T. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 791-5.
4. Glycolysis is the primary bioenergetic pathway for cell motility and cytoskeletal remodeling in human prostate and breast cancer cells. Shiraiishi T, Verdonesi JE, Huang J, Kahlert UD, Hernandez JR, Torga G, Zarif JC, Epstein T, Gatenby R, McCartney A, Elisseeff JH, Mooney SM, An SS, Pienta KJ. *Oncotarget* 2015; 6: 130-43.
5. Stress-Response Protein RBM3 Attenuates the Stem-like Properties of Prostate Cancer Cells by Interfering with CD44 Variant Splicing. Zeng Y, Wodzinski D, Gao D, Shiraiishi T, Terada N, Li Y, Vander Griend DJ, Luo J, Kong C, Getzenberg RH, Kulkarni P. *Cancer Res* 2013; 73: 4123-33.
6. Cancer/Testis Antigens as potential predictors of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy. Shiraiishi T, Terada N, Zeng Y, Suyama T, Luo J, Trock B, Kulkarni P, Getzenberg RH. *J Transl Med* 2011; 9: 153.
7. Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with heavily pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. Shiraiishi T, Nakamura T, Mikami K, Takaha N, Kawauchi A, Miki T. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 436-41.