

## 【13】

氏 名	すずき けいすけ 鈴木 啓介
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第729号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients (精巣悪性腫瘍における患側精巣内の精子形成)
論文審査委員	(主査) 教授 高 倉 聡 (副査) 教授 釜 井 隆 男 教授 三 谷 絹 子

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

精巣腫瘍は比較的生存率の高い根治可能な疾患であるが、単精巣になることや、術後の化学療法や放射線治療により妊孕能が高度に障害され、造精機能に与える影響が重要な懸念事項となる。従って精巣腫瘍患者において術前あるいは化学療法、放射線療法を実施する前に精子凍結を行うことが推奨されている。しかし、精巣腫瘍患者の10-15%では術前精液検査において無精子症が認められ、また単精巣患者および両側腫瘍発生患者では無精子症となる場合が多く、摘出された精巣腫瘍検体から精子回収を行うonco-testicular sperm extraction (onco-TESE)が必要となる。

しかしながらonco-TESEによる精子回収が困難である患者も存在し、精子形成に影響する要因が何であるか未だ不明である。またonco-TESEを行う際、摘出された担癌精巣における最適な精子回収部位を検討した報告はない。

#### 【目 的】

本研究では、悪性精巣腫瘍と診断し高位精巣摘除術を施行した病理標本を用いて、年齢、腫瘍組織型、腫瘍径および腫瘍辺縁から精細管までの距離と造精機能との関連について後方視的に検討した。

#### 【対象と方法】

2002年4月から2014年4月までに当院で経験した101症例について検討を行った。精巣腫瘍患者の病理標本中に残存している正常精細管における造精機能を評価するため、個々の精細管においてJohnsen's score count (JSC)を用い精細管の状態を数値化した。ここでは、腫瘍辺縁から0.1mm、

2.5mm、5mm、7.5mm、10mmおよび12.5mm離れた部位に存在する精細管を少なくとも25個以上観察し、それぞれの距離におけるJSC平均値および精細管全体のJSC平均値を算出した。さらに、腫瘍辺縁から白膜までの距離を残存精巣組織幅と定義しその測定を行った。

次に、年齢、腫瘍最大径および腫瘍辺縁から精細管までの距離とJSC平均値との相関を重回帰分析によって検討した。また、JSC平均値を35歳未満の患者群と35歳以上の患者群の間、およびセミノーマ患者群と非セミノーマ患者群の間でそれぞれJSC平均値をMann-Whitney検定によって比較した。さらに、残存精巣組織幅が7.5mm未満あるいは7.5mm以上であることと精子形成の有無との関連をカイ二乗検定によって検討した。本研究は倫理委員会の承認を得た上で、十分なインフォームドコンセントを実施し研究を行った。

### 【結 果】

年齢とJSC平均値の間には有意な相関は認められなかったものの、35歳未満の患者群ではJSC平均値が $4.9 \pm 2.0$ であったのに対し、35歳以上の症例群ではJSC平均値 $3.5 \pm 2.6$ であり統計的に有意に低かった ( $p = 0.031$ )。セミノーマ群と非セミノーマ群でのJSC平均値の比較では、それぞれ $4.7 \pm 2.4$ および $3.9 \pm 2.5$ であり、二群間に有意な差は認められなかった。また、腫瘍最大径とJSC平均値の間には有意な負の相関が認められ ( $p < 0.001$ )、精巣腫瘍辺縁から精細管までの距離が長いほど、精細管におけるJSCの平均値が上昇する傾向にあった。また、残存精巣組織幅が7.5mm以上であった症例のうち93%で精子形成が認められたのに対し、7.5mm未満であった症例では精子を認めた割合は41.3%と有意に低かった ( $p < 0.01$ )。

### 【考 察】

本研究の結果から、腫瘍組織型は造精機能と有意な関連が見られなかったが、35歳以上の年齢と腫瘍最大径が造精機能に有意な影響を与えるということが分かった。Delouyaらも、統計学的に有意ではなかったものの腫瘍体積と精子形成の間には中等度の負の相関関係があったと報告している。

また、腫瘍辺縁から離れた精細管程JSCが高く、また残存精巣組織幅が7.5mm以上であった症例で有意に精子形成が認められることがわかった。過去の報告では28症例の検討において腫瘍周辺の精細管では精子形成が低下することが示されている。近位の精細管程、造精機能が不良であることは今回明らかとはなっていないが、腫瘍毒性や高温、腫瘍による圧迫などが精子形成へ影響していると考察されている。

本研究においては、病理組織診断に用いた標本の観察を後方視的に行っているため精巣中の非腫瘍組織全体の評価は行えていない。また、妊孕能が正常な患者が含まれていた可能性がある点もリミテーションであると言える。今後はonco-TESEが適応となった患者において前方視的に造精機能の評価や精子回収の最適な手法を検討する必要がある。

### 【結 論】

本研究より精巣腫瘍患者においては、年齢が造精機能に影響することに加え、腫瘍辺縁から距離が離れた精細管ほど造精機能が良好であることが示された。このことから、onco-TESEの際には可能な限り腫瘍から離れた部位での精子回収が推奨される。

## 論文審査の結果の要旨

### 【論文概要】

精巣腫瘍患者は、術後単精巣となること、化学療法や放射線治療を行うことで、妊孕性が大きく低下し挙児を望めない可能性がある。そのため術前に精子凍結保存を行うが、無精子症であった場合は、摘出された精巣腫瘍検体から精子回収を行うonco-testicular sperm extraction (onco-TESE)が手術と同時に施行される。しかしながら、精子形成に影響する要因やonco-TESEを行う際の最適な精子回収部位を検討した報告は欧米諸国でも少ない。申請論文では、精子形成に与える影響およびonco-TESEの際の最適採取部位を予測するため、精巣悪性腫瘍104症例の病理検体を後方視的に観察し、残存している精細管の造精機能について評価した。結果は、病理組織型において有意な差は認められなかったものの、腫瘍最大径、年齢（35歳未満および35歳以上）、残存腫瘍組織幅では統計学的に有意な差があり、これらは造精機能を悪化させるリスク因子である。また精巣腫瘍から距離が離れた精細管程、造精機能が保たれていた。このことから、腫瘍自体が近傍の精細管に何らかの影響を与えていると考えられ、onco-TESEの際には精巣腫瘍から遠く離れた部位を採取することが勧められると結論付けている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医科大学埼玉医療センターで精巣腫瘍に対し高位精巣摘除術を行った104症例の病理検体を研究しており、豊富な症例数であると言える。この研究は組織学的検討を中心としているが、病理医の協力のもとに行われており、適切に評価されているものとする。また倫理委員会の承認を得た上で、十分なインフォームドコンセントを実施し研究を行っており、後方視的な非侵襲性の検討のため倫理的にも問題はない。なお、データは適切に統計解析されている。以上より、本研究方法は、質の高い後方視的研究であり、妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、精巣腫瘍検体内の造精機能を評価することにより、どのような患者で精子が採取されやすいかの予測因子を検討し、また腫瘍から離れた部位において造精機能が保たれていることを示した。本研究により、無精子症を伴う患側精巣精子採取術において採取する部位を明確にした臨床的価値は極めて高い。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文ではそれぞれの症例において病理学的に精子の有無および精細管の造精機能を評価した。これにより年齢、腫瘍最大径、残存正常組織幅が造精機能を予測できる因子であることを結論付け、また精巣腫瘍近傍より精子を採取する際には腫瘍からより遠く離れた部位を採取することが望ましいと提起している。これらの結論は、理論的に矛盾するものではなく、また、泌尿器科学、生殖医療など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

### 【当該分野における位置付け】

精巣腫瘍の患側精巣における造精機能についての報告は欧米からのものでも少なく、本邦からの報告はほとんど存在しないのが現状であった。本研究により腫瘍サイズや残存している精巣組織量を測

ることにより、onco-TESEにおける精子回収率が予測され、術前から患者により詳細な情報提供を行うことが出来る。またどの部位を採取したら最も効率良く精子回収出来るか今回の検討で明らかになり、検体処理をする上で時間的、質的改善が期待される。以上より、本研究は臨床的に大変意義深いと評価できる。さらに、本研究は多数の日本人症例を対象としており、本邦での臨床における意義はより高いものと考えられる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、泌尿器科学、精巣悪性腫瘍、生殖医療の理論を学び、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

Human Reproduction

(30 : 2853-2858, 2015)