

傍腫瘍性神経症候群を契機に診断し得た Burned-out testicular tumor の 1 例

大西 健太¹, 富岡 厚志¹, 丸山 良夫¹,
雄谷 剛士¹, 石川 英洋², 藤本 清秀³

¹松阪中央総合病院泌尿器科, ²松阪中央総合病院神経内科, ³奈良県立医科大学泌尿器科

BURNED-OUT TESTICULAR TUMOR DIAGNOSED TRIGGERED BY PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME; A CASE REPORT

Kenta ONISHI¹, Atsushi TOMIOKA¹, Yoshio MARUYAMA¹,
Takeshi OTANI¹, Hidehiro ISHIKAWA² and Kiyohide FUJIMOTO³

¹The Department of Urology, Matsusaka Chuo General Hospital

²The Department of Neurology, Matsusaka Chuo General Hospital

³The Department of Urology, Nara Medical University

We report a case of burned-out testicular tumor. A 41-year-old man was referred to our department with swelling of iliac lymph nodes detected by computed tomography screening for cerebellar atrophy. Lymph node biopsy revealed metastasis of seminoma. Ultrasound examination showed an irregular hypoechoic area in his left testis. We diagnosed paraneoplastic neurological syndrome secondary to burned-out testicular tumor. So, we underwent left orchietomy and chemotherapy. He remains free from disease recurrence 15 months after treatment.

(Hinyokika Kiyō 60 : 651-655, 2014)

Key words : Burned-out testicular tumor, Paraneoplastic neurological syndrome

諸 言

傍腫瘍性神経症候群とは、悪性腫瘍に対する免疫反応が自己の神経組織を障害して生じる様々な神経徴候で、担癌患者の約1%程度に生じるとされている。また、burned-out testicular tumor とは、性腺以外に広範な胚細胞腫瘍を認めるにもかかわらず、原発巣である精巣内の腫瘍は退縮し、組織学的に精巣にわずかな線維性瘢痕組織や石灰化小体などのみで viable tumor cell を認めない比較的稀な疾患である。触診で陰嚢内容の腫大を認めないことが多く、臨床的に原発巣が見逃されることが多い。今回われわれは傍腫瘍性神経症候群を契機に診断し得た burned-out testicular tumor の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 41歳, 男性

主 訴 : 歩行障害, 両下肢振戦

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

結婚歴 : 未婚, 挙児なし

現病歴 : 2011年12月頃から歩行開始時に右下肢の動きがぎこちないことを自覚していた。症状は徐々に増悪し、歩行障害, 両下肢振戦を認めるようになった。

2012年6月に当院神経内科を受診し、小脳失調症が疑われ、MRI で軽度の小脳萎縮を認めた。鑑別診断の1つとして挙げられた傍腫瘍性小脳失調症の精査目的で施行した胸腹部CTにおいて右総腸骨、左外腸骨リンパ節の腫脹を認めた。悪性腫瘍のリンパ節転移を疑い、原発巣の検索目的で当科にも紹介受診となった。

初診時現症 : 身長 168 cm, 体重 84 kg, 血圧 129/92 mmHg, 体温 36.7°C, 脈拍 79/min, 呼吸数 12/min, 表在リンパ節は触知せず、胸腹部理学的所見に異常を認めず。両側陰嚢内容に異常を認めず、直腸診において前立腺に腫大や硬結は指摘できなかった。神経学的所見は徒手筋力テストが下肢でやや低下 (4/5) しており、失調歩行 (酩酊歩行) を認めたが、その他は特記すべき所見は認めず。

血液検査所見 : 血算は WBC 6,700/ul, RBC 493万/ μ l, HGB 15.1 g/dl, HCT 45.2%, PLT 22.6万/ μ l と正常であり、生化学検査に異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーについても PSA 2.36 ng/dl, AFP 2.6 ng/dl, hCG <0.5 ng/dl, LDH 132 IU/l, CEA <0.5 ng/dl, CA19-9 <2 U/ml, sIL-2R 204 U/ml といずれも正常値範囲内であった。

画像所見 : 頭部 MRI で軽度の小脳萎縮を認めたが、その他の特記所見は認めなかった (Fig. 1)。胸腹部 CT では右総腸骨域と左外腸骨領域にそれぞれ 18

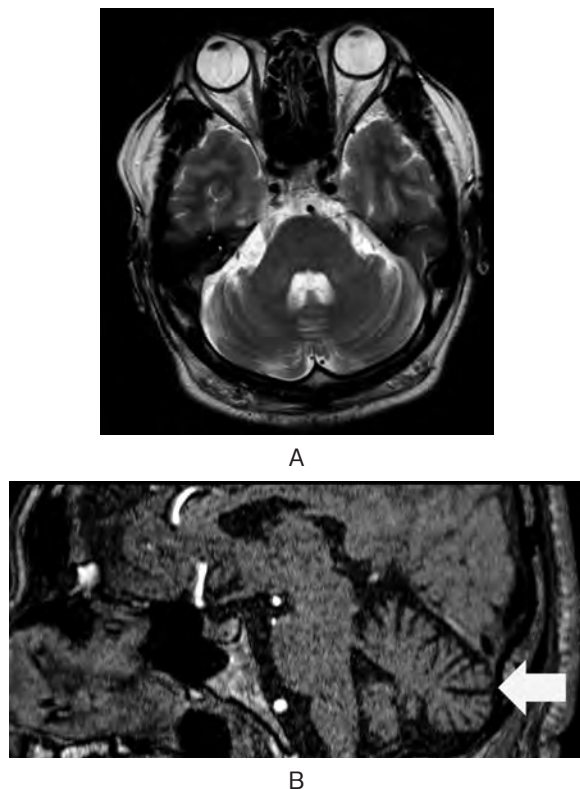


Fig. 1. Magnetic resonance imaging (A: axial section, B: sagittal section) showed mild cerebellar atrophy.

mm 大 (Fig. 2A), 27 mm 大 (Fig. 2B) のリンパ節の腫大を認めたが、胸腹部に腫瘍性病変は同定できなかった。

経過：リンパ節腫脹と神経症状の関連が疑われ、2012年10月に開腹リンパ節生検を施行した。生検は下腹部正中切開にて腫大している右総腸骨リンパ節と左外腸骨リンパ節を切除した。病理所見は HE 染色では淡明で広い胞体と核小体の明瞭な円形核を有する細胞と周囲にリンパ球浸潤を認めた (Fig. 3A)。また、免疫染色では c-KIT と胎盤性アルカリフォスファターゼ (PLAP) で陽性を示し (Fig. 3B, C), LCA, CD3, CD20, CD30, サイトケラチン 7, サイトケラチン 20, HMB-45 は陰性であった。組織形態および c-KIT, PLAP が細胞膜に陽性であることより胚細胞腫瘍 (セミノーマ) のリンパ節転移と診断した。

この結果を踏まえて触診上異常を認めなかった精巣に対して Aloka 社製 7.5 MHz probe を用いて精巣超音波検査を施行したところ、精巣のサイズに左右差を認めなかったが、左精巣に広範に不整な低エコー域を認めた (Fig. 4)。超音波所見より左精巣腫瘍が原発と判断し、左高位精巣摘除術を施行した。病理検査では、正常精巣組織はほとんど認めず、細胞成分に乏しい硝子化した線維性結節を認め、精巣 CIS を含めた悪性所見は認めず Fibrous lesion と診断された (Fig. 5A, B)。以上から burned-out testicular tumor と考え、セミ

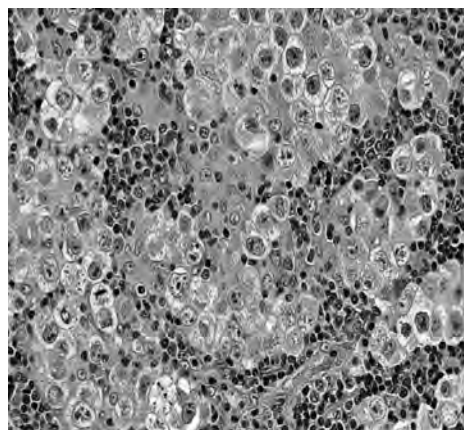


Fig. 2. Abdominal computerized tomography (plain) showed swollen lymph nodes of right common iliac region (A) and left external iliac region (B).

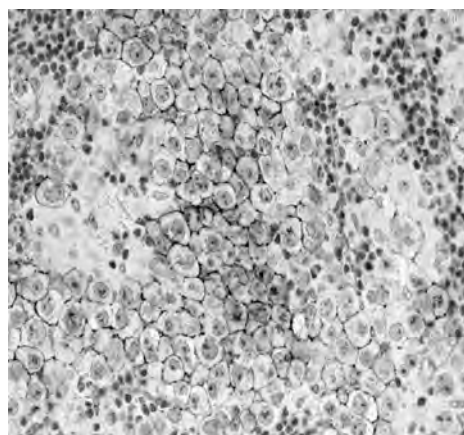
ノーマ pT0N0M1aS0, stage IIIA, IGCCC 分類で good prognosis と診断した¹⁾。NCCN guidelines に準じて術後化学療法として EP 療法 (VP-16 100 mg/m², CDDP 20 mg/m²) を 4 コース施行した²⁾。化学療法は軽度の食欲低下と倦怠感を認めるものの、大きな副作用なく経過し、同時にリハビリを EP 療法 1 コース目 day 9 より開始した。徐々に ADL は改善し、day 15 からは軽度の歩行は可能となり日中に坐位を維持できるようになった。経過良好であったが、EP 療法 3 コース目 day 11 より発熱を認めた。CT で上行結腸憩室炎と診断したため、絶食と抗生剤投与の保存的加療を行い改善した。その後、大きな合併症は認めず、EP 療法 4 コースを終了した。術後15カ月を経過した時点で再発は認めず、また、フォローアップの MRI で小脳萎縮症の進行も認めずリハビリで歩行障害も改善傾向である。

考 察

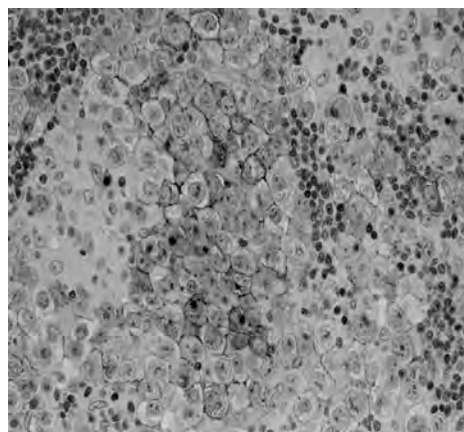
傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) とは、腫瘍と神経組織に存在する共通の



A



B



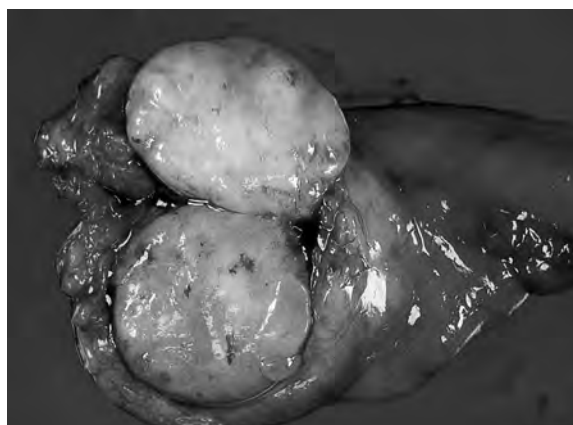
C

Fig. 3. Lymph node metastasis of seminoma. A: HE staining showed clearwide reticulum cells and lymphocyte infiltration. B, C: Immunohistochemical staining showed c-KIT (B) and PLAP (C) were positive.

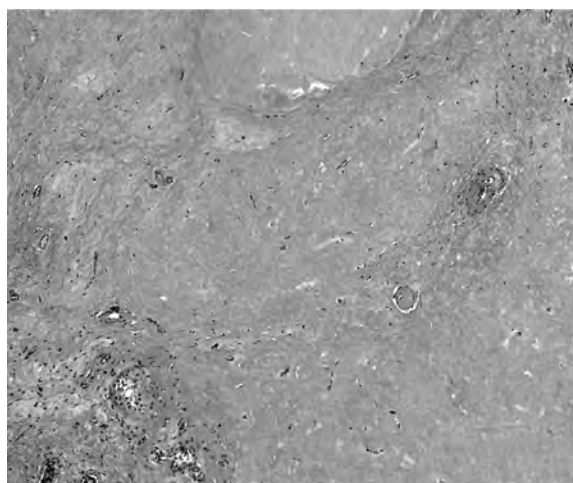
抗原に対する自己抗体 (onconeural antibodies : 腫瘍/神経共通抗原認識抗体) や反応性リンパ球により生じる神経症状のことであり, 腫瘍の転移や浸潤, 圧排, 癌治療に伴う副作用によって生じる神経症状は除外される³⁾. PNS は担癌患者の約 1% 程度に生じる比較的稀な病態とされており, その約 60% 以上の例で神経症状発症時には悪性腫瘍の存在は捉えられず, 数カ月か



Fig. 4. Ultrasound examination showed an irregular hypochoic area in his left testis.



A



B

Fig. 5. A: We performed left orchidectomy. B: Histological findings (HE staining) revealed fibrous lesion.

ら数年を経て初めて明らかになるばかりか, 剖検で初めて小さな腫瘍が発見される例もある⁴⁾.

随伴腫瘍には小細胞肺癌, 卵巣癌, 乳癌が多いとされており, 辺縁系脳炎 (痙攣, 記憶力低下, 精神症状), 亜急性性小脳変性症 (歩行運動失調, 構語障害), オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群, 脳脊髄

Table 1. Anti-nerve antibodies associated with paraneoplastic neurological syndrome

| 抗神経抗体 | 代表的な神経症状 | 背景腫瘍 |
|-------|----------------|------------------|
| 抗 Ri | オプソクローヌスなど | 乳癌, 肺癌, 婦人科癌 |
| 抗 Hu | 脳脊髄炎, 辺縁系脳炎など | 肺癌, 神経芽細胞腫, 前立腺癌 |
| 抗 Yo | 小脳変性症 | 卵巣癌, 子宮癌, 乳癌 |
| 抗 Ma1 | 辺縁系脳炎, 脳幹脳炎など | 精巣腫瘍 |
| 抗 Ma2 | 辺縁系脳炎, 小脳変性症など | 精巣腫瘍, 肺癌, 乳癌 |

炎, 亜急性感覚性ニューロパチー, ランバート・イートン筋無力症候群など軽度の神経症状から全身痙攣に至るまで多彩な症状を呈する。

PNS の臨床診断基準⁵⁾では神経徴候に加え, 画像診断による腫瘍の局在の証明が必要であるが, 画像診断で病変を指摘できない場合は抗神経抗体の測定も有用とされる。Table 1 に示すように抗神経抗体は代表的な神経症状および背景腫瘍に関連しているとされているが, 本症例では検索した5項目の抗神経抗体(抗 Ri, 抗 Hu, 抗 Yo, 抗 Ma1, 抗 Ma2 抗体)はすべて陰性であった。

本症例では歩行運動障害を呈する小脳失調症の原因が傍腫瘍性神経症候群である可能性を考慮し, 腫瘍検索目的でスクリーニングのCTが施行された。画像検索でリンパ節腫脹を認めたが, burned-out testicular tumor であったことから臨床症状に乏しく, 原発巣の特定は困難であった。

PNS の治療は, 神経症状を改善させるための抗原の除去のみではなく, 癌による予後を改善する目的においても腫瘍に対する治療が第一選択となる。また, ステロイドパルス療法, 血漿交換, 免疫グロブリン療法などの免疫療法も有用な場合があるが, 一般的に神経症状の予後は不良であり, 腫瘍死を免れた症例においても多くは重度の神経障害を残すことも多い。本症例では比較的早い段階で診断を得, 早期に治療を開始することで重篤な神経障害は残さなかったと考えられる。しかしながら, 青年男性であることと神経症状や経過から原発が精巣腫瘍である可能性を念頭に置いて精査を進めれば, さらに早期に診断と治療を開始することが可能であったかもしれない。

今回, PNS の原因となった Burned-out testicular tumor は転移で発症した胚細胞腫瘍の精巣に, 壊死, 瘢痕組織, あるいは退縮した成熟奇形腫しか認めず, リンパ節あるいは遠隔転移で発見されるものである⁶⁾。原因は腫瘍細胞の代謝亢進による壊死化, 腫瘍の梗塞による退縮, 自己抗体による何らかの免疫学的反応の関与などが挙げられるが決定的なものはない⁷⁻⁹⁾。頻度は全精巣胚細胞腫瘍の1.9%に相当する¹⁰⁾。治療は

転移を有する進行性精巣腫瘍に準じた全身化学療法が治療の主体となる¹¹⁾。われわれも NCCN guidelines に従い, 左精巣摘除術後に EP 療法4コースを選択した。性腺外胚細胞腫瘍(セミノーマ)の5年生存率は垣本らによると92%¹¹⁾, Bokemeyer らによると88%¹²⁾という報告があり, 転移性腫瘍としては比較的良好な結果が得られている。

原発巣である精巣は触診で正常なことが多く, 超音波検査などの画像診断が有用とされている。Macrocalcification, microlithiasis, highly echogenic foci, hypoechoic areas などの超音波所見を単独あるいは複数呈することが多い¹³⁾。本症例でも触診では異常を認めず, 超音波検査で広範な低エコー域を認めたことから, 左精巣が原発の burned-out tumor と診断しえた。性腺外胚細胞腫瘍の53%に精巣 CIS を認めたとの報告もあることから¹⁴⁾, 本症例では CIS などの悪性成分の残存の可能性も考え, 精巣摘除とした。術後15カ月を経過した現在, 明らかな再発は認めておらず, 経過観察中である。

本症例のように PNS と burned-out testicular tumor はともに稀な疾患であり, 検索しえる限りでは両者を合併している症例は認めなかったが, 両者は別々の病態ではなく, 腫瘍と神経組織に対する共通の自己抗体が関与している可能性が示唆される。

結 語

当科で経験した傍腫瘍性神経症候群を契機に診断しえた burned-out testicular tumor の1例について文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は, 第262回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Version 1, 2012
- 3) 林 祐一, 犬飼 貴: 傍腫瘍神経症候群と自己抗体. *BRAIN NERVE* **65**: 385-393, 2013
- 4) 田中恵子: 傍腫瘍神経症候群の診断とその意義. *日内会誌* **97**: 1761-1763, 2008
- 5) Glaus F, Delattre JY, Antoine JC, et al.: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**: 1135-1140, 2004
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 精巣腫瘍取扱い規約 第3版 金原出版: 36-80, 2005
- 7) Azzopardi JG, Mostofi FK and Theiss EA: Lesions of

- testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors : the significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. *Am J Pathol* **38** : 207-225, 1961
- 8) Powell S, Hendry WF and Peckham MJ : Occult germ-cell testicular tumours. *Br J Urol* **55** : 440-444, 1983
 - 9) Böhle A, Studer UE, Sonntag RW, et al. : Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* **135** : 939-943, 1986
 - 10) 鐵原拓雄, 広川満良, 有光佳苗, ほか : 後腹膜腫瘍の生検にて診断された精巣 Burned-out tumor の 1 例. *日臨細胞会誌* **38** : 80-83, 1999
 - 11) 垣本健一 : 性腺外胚細胞腫瘍の診断と治療. *泌尿* 紀要 **58** : 1029-1034, 2005
 - 12) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. : Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum : results from an international analysis. *J Clin Oncol* **20** : 1864-1873, 2002
 - 13) Tasu JP, Faye N, Eschwege P, et al. : Imaging of burned-out testis tumor : five new cases and review of the literature. *J Ultrasound Med* **22** : 515-521, 2003
 - 14) 笠井利則, 入口弘英, 藤田次郎, ほか : Burned-out testicular tumor の 1 例. *西日泌尿* **63** : 89-91, 2001

(Received on June 2, 2014)
(Accepted on August 26, 2014)