

性腺外胚細胞腫完全寛解 7 年後に 異時性精巣腫瘍を認めた 1 例

川村 憲彦¹, 山本 圭介¹, 吉岡 巖¹, 木内 寛¹
 桃原 実大¹, 松岡 庸洋¹, 市丸 直嗣¹, 野々村祝夫¹
 奥山 明彦¹, 木下 竜弥²

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科学), ²市立池田病院泌尿器科

A CASE OF METACHRONOUS TESTICULAR TUMOR DEVELOPING SEVEN YEARS AFTER COMPLETE REMISSION OF RETROPERITONEAL EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR

Norihiko KAWAMURA¹, Keisuke YAMAMOTO¹, Iwao YOSHIOKA¹, Hiroshi KIUCHI¹,
 Sanehiro MOMOHARA¹, Yasuhiro MATSUOKA¹, Naotsugu ICHIMARU¹, Norio NONOMURA¹,
 Akihiko OKUYAMA¹ and Tatsuya KINOSHITA²

¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital

A 26-year-old man was admitted to our hospital with a chief complaint of left cervical lymphadenopathy. He was diagnosed as having seminoma by needle biopsy. Computed tomography revealed an aorto-caval retroperitoneal tumor. Levels of lactic dehydrogenase, human β -chorionic gonadotropin, α -fetoprotein were not elevated. No abnormal findings were present on palpation and ultrasonography of the testes. The patient was diagnosed as having a retroperitoneal extragonadal germ cell tumor (EGCT). Three courses of chemotherapy (bleomycin, etoposide and cisplatin) and another course of chemotherapy (etoposide, ifosfamide and cisplatin) were performed. Complete remission was achieved. Seven years later, the patient noticed an enlargement of his right scrotal contents. Neither distant metastasis nor lymph node metastasis was detected by computed tomography. Right radical orchiectomy was performed and histology revealed seminoma with yolk sac tumor components. No recurrence has been seen after 10 months.
 (Hinyokika Kijo 55 : 635-638, 2009)

Key words : Extragonadal germ cell tumor, Metachronous testicular tumor

緒 言

性腺外胚細胞腫は、全胚細胞腫瘍の 3~7% を占める¹⁾。頻度は稀であるが、後腹膜原発性性腺外胚細胞腫症例において、完全寛解後の経過観察中に精巣腫瘍の発生をみることがある¹⁻¹⁰⁾。今回われわれは、性腺外胚細胞腫の完全寛解 7 年後に精巣腫瘍が発生した 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 33 歳, 男性
 主訴 : 右陰嚢内容腫大
 既往歴 : 特記事項なし
 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2000 年 5 月, 左頸部リンパ節腫大を主訴に近医受診。左頸部リンパ節生検にて, seminoma と診断された。2000 年 6 月当科受診。血清 lactic dehydro-

genase (以下 LDH), human β -chorionic gonadotropin (以下 β HCG), α -fetoprotein (以下 AFP) は陰性であったが胸部 CT にて左鎖骨下リンパ節・後腹膜リンパ節腫大を認め、一方縦隔リンパ節には腫大を認めなかった。また超音波検査上、両側精巣に精巣腫瘍を疑わせる所見や石灰化の所見など Burned out tumor を疑わせる所見を認めず、性腺外胚細胞腫の診断のもと、同月より BEP 3 コース+VIP 1 コースを施行。画像検査上 CR となり、腫瘍マーカー・画像検査・精巣の自己触診などにて嚴重に経過観察されていたが、2008 年 1 月右陰嚢内容腫大が出現したため、同月当科入院となった。

入院時現症 : 右精巣は手拳大に腫大, 弾性硬。表在リンパ節は触知せず。その他, 胸腹部理学的所見に異常を認めず。

血液検査所見 : 血清 LDH 463 IU/L, 血清 AFP 9 ng/ml, 血清 HCG 110 mIU/L, 血清 β HCG 0.6 ng/ml と高値であり, 末血・血液生化学検査においては,

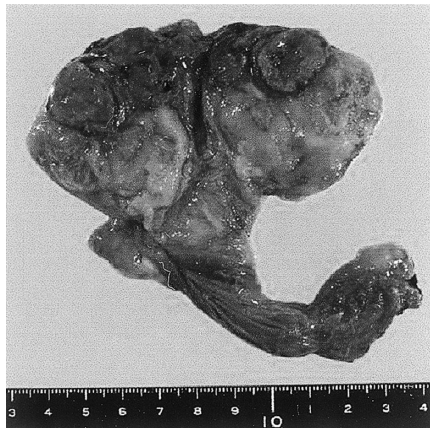


Fig. 1. Macroscopic findings of the specimen

WBC 15,130/ μ l, Hb 17.7 g/dl, Plt 30.2×10^4 / μ l, BUN 17 mg/dl, Cr 1.23 mg/dl, AST 22 IU/l, ALT 17 IU/l, CRP 2.16 mg/dlと、白血球数の増加と軽度のCRPの上昇を認める以外、異常を認めなかった。

画像診断：胸腹部CTにて明らかな転移を認めず。

入院後経過：右精巣腫瘍に対して、2008年2月高位精巣摘除術を施行した。摘除標本 (Fig. 1) では、腫瘍は $50 \times 42 \times 40$ mm 大で、その断面には肉眼的に壊死・出血を伴う灰白色で多結節性の病変を認めた。腫瘍は精巣内に局限していた。

病理診断：病変の主体は、Fig. 2aのごとくHE染色にて淡明な細胞質を有する細胞が敷石状に増生していることから seminoma であり、また病変の一部は Fig. 2bのごとく比較的淡明な細胞が乳頭状に増生し、腫瘍細胞の一部はAFP陽性、また明らかなCD30陽性像を認めないため、yolk sac tumor と診断。Seminoma と yolk sac tumor の混合型、pT1N0M0 と診断された。

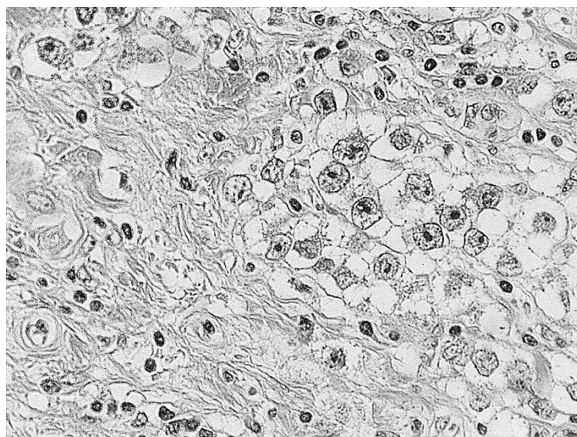
術後経過：術後、腫瘍マーカーは速やかに正常範囲内となり、術後10カ月を経過した現在、明らかな再発を認めていない。

考 察

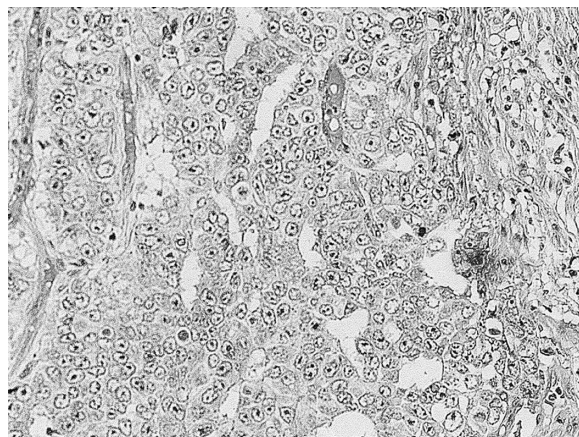
性腺外胚細胞腫 (extragonadal germ cell tumor: 以下EGCT) は、全胚細胞腫瘍の3~7%を占めており¹⁾、その発生機序としては、原始胚細胞が卵黄嚢から生殖隆起まで移動する間に、癌遺伝子により変異した胚細胞が縦隔や後腹膜を含む性腺外の部位にとどまるため、と考えられている²⁾。またEGCT症例でCRとなった症例の内、約5%に異時性精巣腫瘍 (metachronous testicular tumor: 以下MTT) が発生すると言われている¹⁾。

われわれが検索しえた限りで、後腹膜原発EGCT症例におけるMTTは、自験例を含め、本邦・海外報告を合わせて25例^{1,3-11)}報告されており、これらをTable 1にまとめる。年齢は18~49歳で中央値は30歳。EGCTの組織型は大部分が non-seminoma であり、一方MTTの組織型は seminoma が大部分を占める。MTT発生までの期間としては、14~168カ月で中央値が60カ月と比較的長期間経過観察した後に発生することが多い。MTT診断時の腫瘍の状態としては、転移なしが18例、転移ありが6例。治療は全例に高位精巣摘除術が行われ、転移があった6症例には術後に化学療法が施行された。転帰は記載のある23例において、観察期間の中央値が51カ月で、1例を除き22例で再発なく生存している。再発した1例は、高位精巣摘除術3カ月後に後腹膜リンパ節に再発し、RPLNDとその後にVIP療法を4コース施行されている。

前述のごとくEGCTの組織型は non-seminoma が多く、それに続くMTTの組織型は seminoma が多い。おのおの origin が異なる可能性も考えられるが、一方で以下に述べるように origin が同一のものである可能性も考えられる。Oosterhuisら^{12,13)}は胚細胞腫瘍の倍数性に関する一連の研究において、成人胚細胞腫瘍の発生は異型性前駆体細胞の染色体の4倍体への倍数



a



b

Fig. 2. Microscopic appearance of the testicular tumor showing seminoma (a) and yolk sac tumor (b) (HE $\times 400$).

Table 1. Summary of previously reported cases of metachronous testicular tumor developing after complete remission of retroperitoneal extragonadal germ cell tumor

症例	報告者	年齢	EGCT の組織型	MTT 発生までの期間 (カ月)	MTT の組織型	MTT 診断時転移の有無	補助療法	再発
1	Quintela ³⁾	44	sem	non-sem	84	—	—	—
2	Lokich ⁴⁾	22	non-sem	sem	168	—	—	不明
3	Hayashi ⁵⁾	18	non-sem	sem	84	—	—	—
4	Geri ⁶⁾	不明	non-sem	sem	35	—	—	—
5	Geri ⁶⁾	不明	non-sem	sem	42	—	—	—
6	Geri ⁶⁾	不明	non-sem	sem	77	+	補助化学療法	—
7	Allaway ⁷⁾	22	non-sem	sem	84	+	補助化学療法	—
8	Daniel ⁸⁾	24	sem	non-sem	60	—	—	3 カ月後再発
9	Daniel ⁸⁾	23	non-sem	non-sem	23	不明	補助放射線療法	—
10	Hartmann ¹⁾	28	non-sem	sem	74	+	補助化学療法	—
11	Hartmann ¹⁾	33	non-sem	non-sem	30	+	補助化学療法	—
12	Hartmann ¹⁾	40	non-sem	sem	100	+	補助化学療法	—
13	Hartmann ¹⁾	49	non-sem	sem	88	—	—	—
14	Hartmann ¹⁾	29	non-sem	non-sem	30	—	—	—
15	Hartmann ¹⁾	22	non-sem	sem	48	—	—	—
16	Hartmann ¹⁾	23	non-sem	sem	14	—	—	—
17	Hartmann ¹⁾	34	non-sem	sem	35	—	—	—
18	Hartmann ¹⁾	不明	non-sem	sem	102	—	—	—
19	Hartmann ¹⁾	30	non-sem	sem	42	+	補助化学療法	—
20	Hartmann ¹⁾	34	non-sem	sem	78	—	—	—
21	Hartmann ¹⁾	22	non-sem	non-sem	39	—	—	—
22	Mindup ⁹⁾	42	non-sem	non-sem	50	—	—	不明
23	Kuroda ¹⁰⁾	32	non-sem	sem	48	—	—	—
24	Yamada ¹¹⁾	30	non-sem	sem	96	—	—	—
25	Present case	33	不明	non-sem	91	—	—	—

EGCT: extragonadal germ cell tumor, MTT: metachronous testicular tumor, sem: seminoma, non-sem: non-seminoma.

化によって始まり, 精管内胚細胞腫瘍 (intratubular germ cell neoplasia of unclassified type: 以下 IGCNU) を経て, その後段階的に染色体の減少が生じ, seminoma (高3倍体) およびさらにその後の non-seminoma (低3倍体) の発生に至ることを示唆している. IGCNU が浸潤性を獲得し seminoma へ, 次に non-seminoma へと至るといふこの見解は今日広く認められている. また触診および超音波検査にて精巣腫瘍が否定され EGCT と診断された46名の患者に両側精巣生検を施行し, その42%に IGCNU が存在していたという報告¹⁴⁾もある. これらのことから, 性腺外と性腺に存在していた同一 origin の IGCNU が, 性腺外では seminoma を経て non-seminoma へと, 性腺では seminoma へと発生していった結果である可能性も考えられる. なぜ EGCT では non-seminoma が多く, それに続く MTT では seminoma が多いのかについては, 1つの仮説として, EGCT では解剖学的に体内の深部に発生するために症状が出現するまでに時間を要し non-seminoma へ至った時点で診断される場合が多い

が, 一方で精巣では比較的早期に陰嚢内容腫大として症状が出現するため seminoma の時点で診断される, といったことをわれわれは考えている.

Table 1 の25症例から, 後腹膜原発 EGCT 症例の MTT は予後が良いことが示唆されるが, 全例が後腹膜原発 EGCT に関して化学療法後 CR となった症例であり, 生物学的に悪性度の低い性質の胚細胞腫瘍を持った症例に MTT が発生したことが良好な予後の理由とも考えられる. また, MTT は比較的長期間経過観察した後に発生する傾向があり, 後腹膜原発 EGCT 治療寛解後も, 触診・超音波検査などによって精巣腫瘍の発生の有無につき注意していく必要があると思われた¹¹⁾.

結 語

性腺外胚細胞腫に対する化学療法を施行し, 完全寛解7年後に精巣腫瘍の発生を認めた1例を経験した. 性腺外胚細胞腫は完全寛解後も経過観察中に精巣腫瘍が発生することがあり, 性腺外胚細胞腫の診断時より

精巣腫瘍の有無について十分注意していく必要があると思われた。

文 献

- 1) Hartman JT, Fossa SD, Nichols CR, et al. : Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* **93** : 1733-1738, 2001
- 2) Moore KL: The developing human. Clinically oriented embryology. 2nd ed WB Saunders, Philadelphia, 1977
- 3) Quintella AG, Bonet EL, Roman J, et al. : Testicular germ cell tumor seven years after a retroperitoneal germ cell tumor. *Eur Urol* **19** : 336-338, 1991
- 4) Lokich J: Metachronous gonadal and extragonadal primary germ cell tumors: two case reports. *Cancer Invest* **12** : 406-408, 1994
- 5) Hayashi T, Mine M, Kojima S, et al. : Extragonadal germ cell tumor followed by metachronous testicular tumor. *Urol Int* **57** : 194-196, 1996
- 6) Geri A, Clemm C, Lamerz R, et al. : Cisplatin-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumors: a single institution experience. *Cancer* **77** : 526-532, 1996
- 7) Allaway M and Nseyo UO: Primary testicular seminoma in a patient with a history of extragonadal non-seminomatous germ cell carcinoma. *Urology* **55** : 949-950, 2000
- 8) Daniel C, Fizaki K, Culine S, et al. : Metachronous gonadal and extragonadal primaries, or late relapse of germ cell tumor? *Urol Oncol* **6** : 49-52, 2001
- 9) Mindup SR and Konety BR : Testicular recurrence from 'primary' retroperitoneal germ cell tumor. *Urol Online* **64** : 1031-1032, 2004
- 10) Kuroda I, Ueno M, Mitsuhashi T, et al. : Testicular seminoma after the complete remission of extragonadal yolk sac tumor: a case report. *BMC Urol* **4** : 13, 2004
- 11) Yamada Y, Tomita K, Fujimura T, et al. : Metachronous testicular tumor developing eight years after retroperitoneal extragonadal germ cell tumor. *Int J Urol* **15** : 267-269, 2008
- 12) Oosterhuis JW, Castedo SM, de Jong B, et al. : Ploidy of primary germ cell tumors of the testis: pathogenetic and clinical relevance. *Lab Invest* **60** : 14-20, 1989
- 13) Oosterhuis JW and Looijenga : Current views on the pathogenesis of testicular germ cell tumors and perspectives for future research: highlights of the 5th Copenhagen Workshop on Carcinoma in situ and Cancer of the testis. *APMIS* **111** : 280-289, 2003
- 14) Daugaard G, Rorth M, von der Maase H, et al. : Management of extragonadal germ cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* **3** : 283-289, 1991

(Received on January 29, 2009)
(Accepted on May 14, 2009)