

化学療法後 HCG 低値陽性遷延するも 病理学的完全寛解が確認された進行精巣腫瘍の 1 例

軸屋 良介¹, 橋爪 章仁², 蓼沼 知之¹, 水野 伸彦³
村岡研太郎⁴, 河合 正記², 滝沢 明利⁴, 岸田 健¹

¹神奈川県立がんセンター泌尿器科, ²君津中央病院泌尿器科

³横浜栄共済病院泌尿器科, ⁴国際親善総合病院泌尿器科

PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE OF METASTATIC TESTICULAR TUMOR WITH PERSISTENT LOW LEVEL POSITIVE HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AFTER CHEMOTHERAPY

Ryosuke JIKUYA¹, Akihito HASHIZUME², Tomoyuki TATENUMA¹, Nobuhiko MIZUNO³,
Kentaro MURAOKA⁴, Masaki KAWAI², Akitoshi TAKIZAWA⁴ and Takeshi KISHIDA¹

¹The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

²The Department of Urology, Kimitsu Chuo Hospital

³The Department of Urology, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

⁴The Department of Urology, International Goodwill Hospital

We describe a case of testicular tumor with multiple metastasis to the lung, retroperitoneal lymph node, and brain. After chemotherapy the retroperitoneal lymph node and brain metastasis disappeared, but the multiple pulmonary metastases but not disappear, although they were reduced in size. Since the human chorionic gonadotropin (HCG) was persistently detected at a low level, we performed a testosterone tolerance test. The HCG level became undetectable for a while, but was detected at a low level again. Then the patient underwent residual tumor removal of some of the residual pulmonary disease, which was diagnosed as tumor necrosis. The patient has been followed on an ambulatory basis after surgery for 12 months without recurrence. In this case a definitive diagnosis was difficult, because of the low positive level of HCG.

(Hinyokika Kyo 63 : 119-124, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_63_3_119)

Key words : Metastasis choriocarcinoma to the brain, Low level positive HCG, Pituitary HCG

緒 言

転移性精巣腫瘍は若年男性に発症し、化学療法により完治が期待できる疾患であるが、化学療法施行後も腫瘍マーカーが陰性化せず低値陽性が遷延し、その後の治療方針決定に難渋する場合がある。今回われわれは、化学療法施行後に HCG が陰性化せず低値陽性で遷延し、多発肺転移が残存するも、手術により腫瘍壊死が確認された 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 36歳, 男性

主 訴 : 胸痛

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし

生活歴 : 既婚, 子供 2 人 (9, 12歳)

現病歴 : 2013年 1 月, 胸痛あり, 近医で胸部レントゲン異常陰影を指摘された。その 6 カ月前から右陰嚢腫大があったため, 前医泌尿器科へ紹介された。HCG 170,000 mIU/ml, AFP 6.8 ng/ml, LDH 1,376

U/l と高値, 腹部超音波, CT で右精巣腫瘍, 多発肺, 後腹膜リンパ節, 左頭頂葉転移と診断された。高位精巣摘除術施行され, 病理結果は絨毛癌, stage IIIc, IGCCC は poor prognosis と判断され, 今後の加療目的に当院を紹介された。

初診時現症 : 身長 172.7 cm, 体重 64 kg, BMI 21.7
体温 36.7°C, 血圧 117/70 mmHg, 脈拍 93/min,
SpO₂ 97% (room air)

意識清明, 左胸痛あり, 血痰あり, 右上肢の痺れあり

性腺機能低下症を示唆する所見は認められなかった。

血液検査所見 : WBC 10,000/ μ l, CRP 7.61 mg/dl と炎症反応上昇あり。LDH 1,496 IU/dl, HCG 270,000 mIU/ml と異常高値を認めた。AFP は <2.0 ng/ml と正常であった。

画像検査所見 : 頭部 CT で, 左頭頂葉転移, 体幹部 CT で多発肺転移, 後腹膜リンパ節転移を認めた (Fig. 1)。

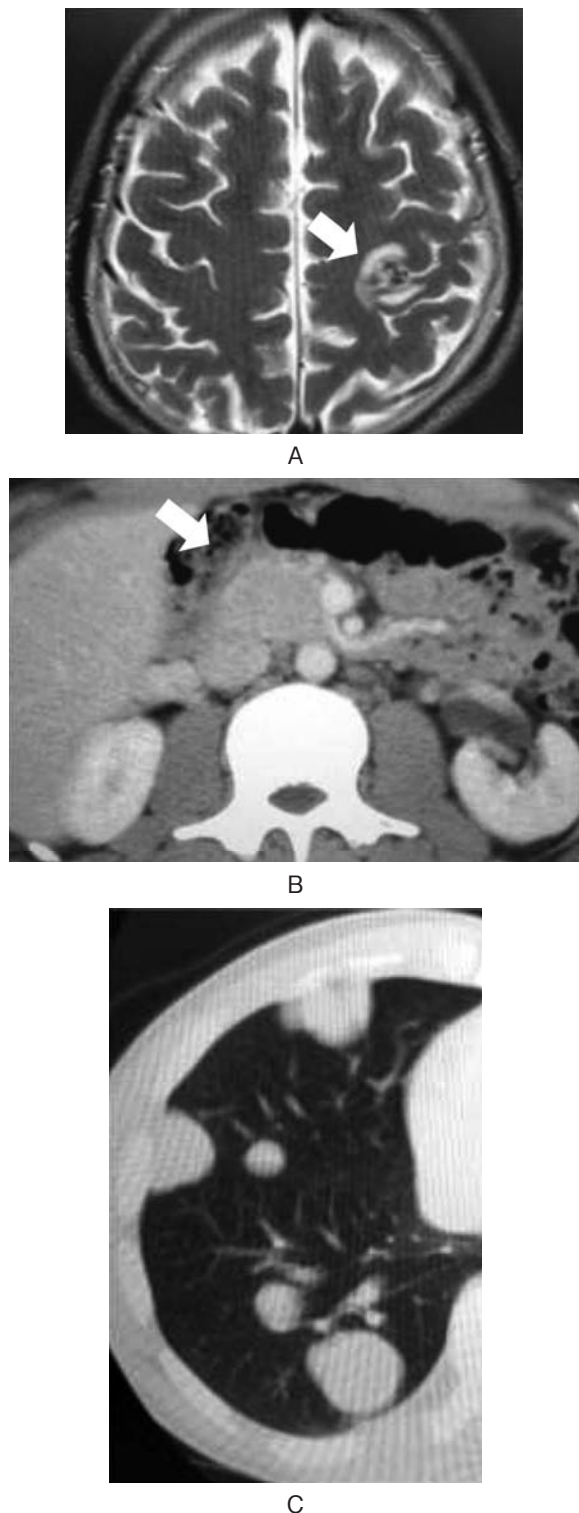


Fig. 1. A: Metastasis to the left parietal lobe. B: Retroperitoneal lymph node metastasis. C: Multiple pulmonary metastases.

対側精巣容量は 9.4 ml であった。

治療経過：転移性精巣腫瘍に対し、化学療法を開始した。まず HCG 異常高値、多発肺転移を伴う絨毛癌であり、choriocarcinoma syndrome の発症を予防するため Massard らの報告に従い、modified BEP 療法 (bleomycin, etoposide, cisplatin) として day 1, 2, 3,

8, 9 に cisplatin, etoposide を投与、さらに day 8, 15 に bleomycin を投与した¹⁾。幸い重篤な肺障害は発症せず、続けて通常の BEP 療法を 3 コース施行した。BEP 療法で腫瘍マーカーは半減期どおりに減少し 48 mIU/ml まで低下しており、EP に対する感受性がまだあると判断、肺毒性を考慮し bleomycin を除く EP 療法 (cisplatin, etoposide) を 1 コース追加施行した。しかし低下が緩徐になったため、レジメンを TIP 療法 (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) に変更し 4 コース施行、HCG は 4 mIU/ml まで低下したが陰性化には至らなかった。さらに追加で NI 療法 (irinotecan, nedaplatin) を適応したが、HCG は緩やかに減少するも陰性化に至らなかった。NI 療法 3 コース day 30 でテストステロン負荷テストを施行した。エンルモンデポ 250 mg 筋注し 1 週間後に HCG が一旦検出限度以下になったためテストステロン負荷テストは陽性、すなわち HCG 低値陽性遷延は疑陽性の可能性があると判断した。そこで地固めとして NI 療法 4 コース目を追加したが、その後 HCG は再び上昇傾向になり、癌の残存が否定しきれない状況であった (Fig. 2)。

画像診断上、NI 療法 4 コース終了時点で、脳転移、後腹膜リンパ節転移は消失していた。しかし多発肺転移は縮小するも完全には消退せず、1 cm 以上のものが多数存在していた (Fig. 3)。また、同時に施行した PET-CT では、多発肺転移に一致する FDG 集積は乏しく、その他転移を疑う FDG の異常集積は指摘されなかった。

その後 HCG は低値ながらも増減を繰り返した。テストステロン負荷テスト再試行も考慮したが、その信頼性は確立しているとは言えないため、肺に多数残存する腫瘍が癌残存、壊死組織または奇形腫のいずれであるかを確認するため、右肺の主要な転移 3 個を胸腔鏡下手術 (VATS) で摘出した (Fig. 4)。病理結果はいずれも壊死組織であり、viable cell なしの診断であった。

肺手術後 1 カ月時点で HCG は一時 3 mIU/ml まで上昇した。そのため再度テストステロン負荷テストを施行、HCG の陰性化が認められ、HCG 上昇は再び疑陽性であると判断された。

この際、負荷テスト直前の血中テストステロン値は 4.8 ng/ml と正常値、負荷テスト 1 週間後に 12.2 ng/ml と上昇、1 カ月後に 4.12 ng/ml と再度正常化していた。一方負荷テスト直前の LH は 47.55 mIU/ml と高値、負荷テスト施行 1 週間後に LH 6.07 mIU/ml と正常値へ低下、さらに 1 カ月後に LH 20.53 mIU/ml と再度上昇を認めた。以上からテストステロンは正常範囲内であるが、性腺機能低下状態にあり、下垂体への negative feedback が存在していたことが示唆され

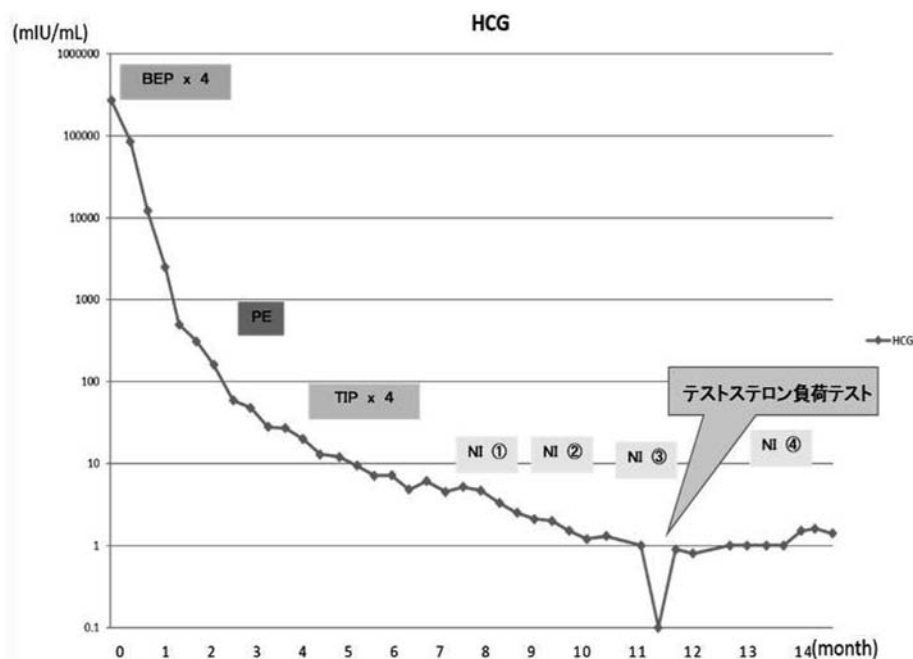


Fig. 2. Change in human chorionic gonadotropin (HCG) levels (logarithm graph) during the chemotherapy enforcement. A low level of HCG was detected, and, at the end of 4 courses of NI therapy, a low level was constantly observed for a prolonged period.

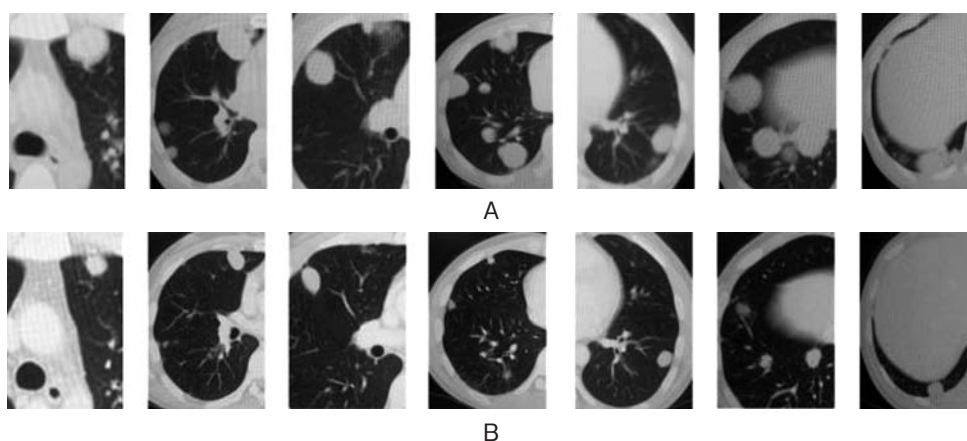


Fig. 3. A: Multiple pulmonary metastases before chemotherapy enforcement. B: After 4 courses of NI therapy. Several metastases > 1 cm remain following the reduction in pulmonary metastases.

た.

現在術後12カ月であり, 再発なく外来フォローを継続している (Fig. 5).

考 察

本症例は転移性精巣腫瘍に対し化学療法を施行するも HCG が低値陽性で遷延し, 治療方針の決定に難渋した1例であった. 転移性精巣腫瘍の治療において, 化学療法を行っても腫瘍マーカーが正常化しない場合の残存病変摘除の適応はきわめて限られていると考えられている²⁾. ただし, 病変が限局し切除可能である場合は, 残存病変切除 (desperation surgery) が実施されることがある^{3,4)}. Desperation surgery の有効な症例

は AFP 陽性例に限られ, HCG 陽性例では大部分が再発すると報告されている⁵⁾. しかし本症例においては腫瘍の完全切除を目指しての desperation surgery というよりも, HCG の低値陽性遷延は疑陽性である可能性を考慮し, 腫瘍壊死確認のため生検的な意味合いでの摘出手術であった. 本症例の場合, 治療中に行ったテストステロン負荷テストで陰性化したこと, HCG は最終化学療法終了後一時 3 mIU/ml まで上昇するも増減を繰り返し一定の上昇ではなかったことなどから, 疑陽性の可能性があると考え, 手術による確認を選択する方針とした. ただし両側の肺に 1 cm を超える転移が計10個以上残存しており, すべての転移を切除することは肺機能の面からも困難であったため, 右

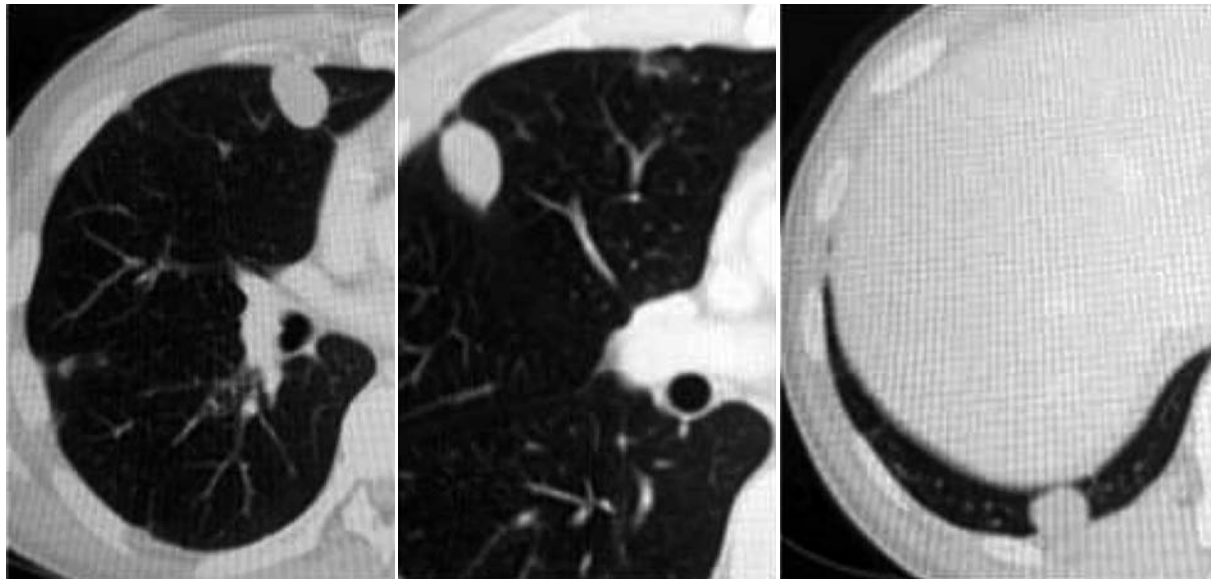


Fig. 4. Residual metastases of right lung which was removed by video-assisted thoracic surgery (VATS).

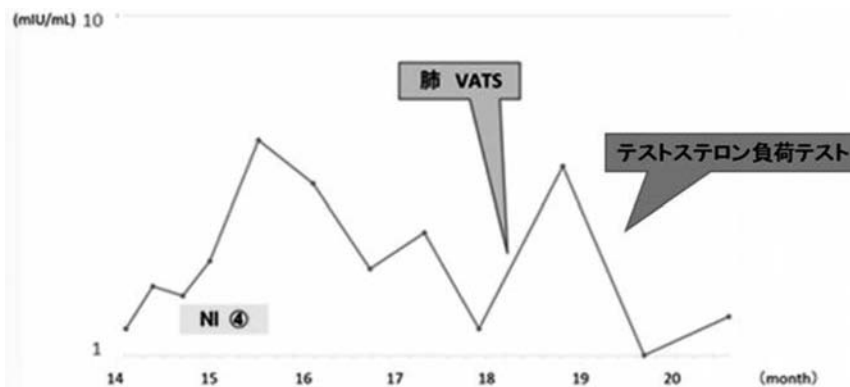


Fig. 5. Change in human chorionic gonadotropin (HCG) levels. HCG levels increased again, but after video-assisted thoracic surgery (VATS) enforcement, HCG levels were undetectable on the testosterone tolerance test.

肺の主要な転移3個を摘出し組織学的診断をするに留めた。結果的に摘出病変はいずれも壊死組織であったが、片肺の病変が癌なしである場合、対側の肺転移の病理は一致率が高く癌なしと判断しえるとの報告⁶⁾があることから対側肺の追加切除は行わず経過観察としている。

近年、化学療法後のHCG低値陽性例に対し、追加の救済化学療法や腫瘍摘除術をせずに経過観察するという選択肢が提唱され、EAUガイドライン2011においても記載されている⁷⁾。それによるとHCG低値陽性症例では、その後経過観察によりHCGが緩徐に低下し陰性化する症例が含まれており、明らかな上昇を見るまでは経過観察すべきとなっている。またHCG低値陽性については疑陽性の可能性が報告されている。GilliganらやHoshiらによると、化学療法施行後の精巣機能不全状態では、下垂体より代償的にHCGが産生されることがあり、腫瘍残存かどうかの鑑別にテストステロン負荷テストの有用性が示されてい

る^{8,9)}。われわれの施設では、テストステロン負荷テストはエンアルモンデポ250mg筋注し1週間後にHCGが陰性化した場合に陽性、すなわち下垂体HCGと判断している。本症例のHCG低値陽性についてもテストステロン負荷テストにより低下したことから性腺機能低下による下垂体HCGが疑われる。精巣腫瘍患者においては、もともと性腺機能が低下していた場合と、治療によって性腺機能が抑制される場合があると考えられるが、本症例は発症前に妊孕性があったことから、後者の2次性性腺機能低下と考えられる。しかしながら、テストステロン負荷テストに反応する症例には本症例のように血中テストステロンが正常範囲内にあるケースも多くみられ(自験例、未発表データ)、その詳しいメカニズムは明らかではない。現在われわれはテストステロン負荷テスト施行症例を多施設から集積し解析しており、今後その有用性が明らかになることが期待されるが、現時点では100%の信頼性が確立しているとはいえず、本例でも最終的

に手術による確認を行った。病理は壊死組織であり、結果的に HCG は疑陽性である可能性が高く、テストステロン負荷試験の結果は正しかった事が確認された。

今回の症例の経験から、化学療法後の HCG が陽性で 1 cm を超える肺転移が多発していても壊死している場合があることが確認され、EAU のガイドライン⁷⁾通り HCG 低値陽性遷延例では経過観察が可能な症例が存在することが実証された。しかし、HCG はいまだに 1~3 mIU/ml で上下動しており、経過観察期間が 1 年に満たないため、今後も慎重なフォローを要すると考えている。実際に HCG 低値陽性がどのような条件を満たせば経過観察可能であるかについては、ガイドラインには明確に定義されていない。本症例においては 3 mIU/ml までの上昇でもテストステロン負荷テストで陰性化した。当院では現在 HCG 測定の際に total HCG を測定しており測定キットはシーメンス・イムライズ HCGIII2000 を使用、基準値設定は男性では <1.0 mIU/ml と設定されている。尚、本アッセイの疑陽性の原因としては本症例においても認められた下垂体 HCG のほか、異性抗体の干渉、TSH, LH, FSH の交差が報告されているが、後者 2 つについては臨床レベルではほぼないと考えてよい。

Total HCG 測定値は intact HCG と比較すると、低値での測定の際に病状と無関係な変動が多く、解釈が困難な場合が時に見られることが知られている¹⁰⁾。これらのことから継続した上昇でなければ 3 mIU/ml 程度までは経過観察し、適宜テストステロン試験で疑陽性の可能性について確認することは試みる価値があると思われる。しかし安易に経過観察を選択し治療時期を逸する可能性もあり、HCG 低値陽性の経過観察については今後さらなる症例の蓄積、検討が必要であろう。

本症例においてもテストステロン負荷テストを 2 回施行しいずれも HCG の陰性化が確認された。しかし、初回は NI 療法の施行直後であったため、抗がん剤の効果による陰性化との鑑別が困難であり、その後再上昇したため、HCG が疑陽性である確信は得られなかった。テストステロン負荷テストの信頼性、施行方法、施行の時期などについてはまだ確立したものがないため、今後明らかにしていく必要があるだろう。

結 語

化学療法後 HCG が低値陽性で遷延し、多発肺転移が残存するも、病理学的完全寛解が確認された精巣腫瘍の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

本論文は第53回日本泌尿器科学会神奈川県地方会において

発表した。

文 献

- 1) Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al.: Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* **21**: 1585-1588, 2010
- 2) 日本泌尿器科学会, 編: 精巣腫瘍ガイドライン 2015年版. 東京: 金原出版, 2015
- 3) Ravi R, Ong J, Oliver RT, et al.: Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumors. *Br J Urol* **81**: 884-888, 1998
- 4) Albers P, Ganz A, Hanning WD, et al.: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* **164**: 381-384, 2000
- 5) Habuchi T, Kamoto T, Hara I, et al.: Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* **98**: 1635-1642, 2003
- 6) Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, et al.: Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **137**: 448-452, 2009
- 7) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.: EAU guidelines on testicular cancer: 2011 up-date. *Eur Urol* **60**: 304-319, 2011
- 8) Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al.: American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **28**: 3388-3404, 2010
- 9) Hoshi S, Suzuki K, Ishidoya S, et al.: Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (HCG) and HCG-beta in testicular tumor patients. *Int J Urol* **7**: 218-223, 2000
- 10) 滝沢明利: HCG 疑陽性についての最新知見は? EBM ジャーナル 泌尿器疾患の治療 第1版. pp 255-261, 中外医学社, 東京, 2015

(Received on July 14, 2016)

(Accepted on November 24, 2016)

Editorial Comment

脳転移を有するきわめて予後不良の精巣絨毛癌に対し、1年あまりにわたる治療に耐えた患者、それをサポートした家族、そして患者・家族を励ましつつ適切な治療を行った医療スタッフにまず敬意を表します。精巣腫瘍のマーカーのうち、hCG は LH, FSH, TSH と α サブユニットを共有するため交差反応が多いとされ、かつては β hCG が測定されていましたが、現在では交差反応は少なく hCG を測定することが推奨されます。hCG の偽陽性には 2 つの機序があります。

1つは Phantom hCG で、アッセイで使用される動物抗体に対する抗体（異好性抗体：HAMA）が存在し hCG がなくても固相抗体と標識抗体を架橋して偽陽性となります。このとき尿中 hCG は陰性になるので鑑別できます。もう1つは、この症例報告のように下垂体性の hCG です。化学療法により性腺機能障害を来たして下垂体から hCG が分泌されます。本症例では LH, FSH, testosterone が経時的に測定されていなかったのが残念ですが、もう少し早い段階で下垂体性の hCG を疑って testosterone 負荷試験を行っていれば過剰な化学療法が避けられた可能性があります。

hCG にはいくつかの variant があって下垂体からは regular hCG, 絨毛癌からは hyperglycosylated hCG が

産生されるので将来鑑別できるようになるかもしれません¹⁾。また hyperglycosylated hCG は膀胱癌などきわめて予後不良のいくつかの癌で産生されることが知られており、TGF β の受容体を活性化して細胞増殖や抗アポトーシスを来たす autocrine 作用があることが分かっています²⁾。

- 1) Cole LA: New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* **7**: 8, 2009
- 2) Cole LA: hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol* **10**: 24, 2012

神戸市立医療センター中央市民病院
川喜田睦司