

後腹膜原発性腺外胚細胞腫治療20年後に 異時性精巣腫瘍の発生を認めた1例

飛梅 基¹, 山田 芳彰², 青木 重之²
原 浩司², 村松 洋行³, 西川 源也³
小野 謙三⁴, 高柳 裕太⁵, 中村小源太³

¹独立行政法人労働者健康安全機構旭労災病院泌尿器科

²独立行政法人地域医療機能推進機構可児とうのう病院泌尿器科

³愛知医科大学泌尿器科, ⁴独立行政法人労働者健康安全機構旭労災病院病理診療科

⁵白山リハビリテーション病院看護部

A CASE OF METACHRONOUS TESTICULAR TUMOR DEVELOPING TWENTY YEARS AFTER TREATMENT OF RETROPERITONEAL EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR

Motoi TOBIUME¹, Yoshiaki YAMADA², Shigeyuki AOKI²,
Koji HARA², Hiroyuki MURAMATSU³, Genya NISHIKAWA³,
Kenzo ONO⁴, Yuta TAKAYANAGI⁵ and Kogenta NAKAMURA³

¹The Department of Urology,

Japan Organization of Occupational Health and Safety Asahi Rosai Hospital

²The Department of Urology, Japan Community Health care Organization Kani Tono Hospital

³The Department of Urology, Aichi Medical University School of Medicine

⁴The Department of Pathology,

Japan Organization of Occupational Health and Safety Asahi Rosai Hospital

⁵The Division of Nursing, Shiroyama Rehabilitation Hospital

A 49-year-old male visited our department of gastroenterology with chief complaints of blackish feces and ill complexion in February 1997. Computed tomography (CT) revealed a right retroperitoneal tumor, which was removed the same month. Histopathological examination showed teratoma and yolk sac tumor. He was diagnosed with primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumor, and received three cycles of chemotherapy (bleomycin/etoposide/cisplatin; BEP) starting in March 1997. Periodic imaging and determination of tumor markers (α fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and lactate dehydrogenase) showed no recurrence or metastasis for five years after treatment. After his visit in April 2002 he stopped visiting our outpatient ward. In November 2017, the patient visited our department with chief complaints of indolent right scrotum enlargement and a right inguinal mass. Past history showed that he had undergone hydrocele of the right testicle in August 1999. Contrast enhanced CT showed a 35-mm contrast effect with uneven contents in the right testis, and enlarged nodes that were suspicious of metastases in the right inguinal and right external iliac lymph nodes. All tumor markers were within the normal ranges. He underwent right high orchiectomy and resection of the right inguinal lymph nodes in the same month. Histopathological findings revealed seminoma (pT1, pN2, M0, S0, and clinical Stage IIA). He received postoperative chemotherapy starting in January 2018; one cycle of BEP therapy and three cycles of etoposide and cisplatin (EP) therapy. Post-chemotherapeutic CT confirmed clinical complete response at the right external iliac lymph nodes, and this response was confirmed 12 months later. Neither recurrence nor metastasis has occurred so far.

(Hinyokika Kiyo 66 : 171-176, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_6_171)

Key words : Extragonadal germ cell tumor, Metachronous testicular tumor

緒 言

男性の胚細胞腫は精巣原発がほとんどであるが、
3～7%に精巣外（性腺外）の発生が認められると報

告されている。また性腺外胚細胞腫の治療後、異時性
精巣腫瘍の発生があることは知られているが、その発
生頻度は性腺外胚細胞腫の5%とされている¹⁾。今回
われわれは、後腹膜原発性腺外胚細胞腫の治療20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：49歳，男性

主 訴：無痛性陰嚢内容腫大および右鼠径部腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1997年2月に黒色便，顔色不良を主訴に当院消化器内科を受診した。上部消化管内視鏡検査にて，十二指腸潰瘍に対し止血術が施行された。同時に行ったCTにて右後腹膜腫瘍が認められ，同月に後腹膜腫瘍摘除術が施行された。病理検査は奇形種および卵黄嚢腫であった（Fig. 1）。後腹膜原発性腺外胚細胞腫と診断され，3月よりBEP（bleomycin/etoposide/cisplatin）療法3コースが施行された。化学療法施行後は，定期的な画像検査，AFP，HCG，LDHの腫瘍マーカーおよび精巣の自己触診などにて厳重に経過観察されていた。また，1999年8月に右陰嚢水腫に対し，同根治術を施行した。その時の術中所見では，左右精巣に明らかな腫瘍を疑う所見を認めなかった。治療終了後5年間は外来経過観察されていたが，その後2002年4月を最後に通院を自己中断していた。

2017年11月に上記症状を主訴に当院泌尿器科を受診した。

初診時現症：身長 163 cm，体重 58.5 kg

理学的所見：右精巣は鶏卵大に腫大し弾性硬，右鼠径部には拇指頭大の可動性良好な腫瘍を触知した。

血液生化学検査および腫瘍マーカー：異常値を認めない。

超音波所見：右精巣内部はモザイク状を呈し，左精巣に異常は認められなかった。

画像診断：CT上では右精巣に35×22 mm大の，内部不均一な腫瘍を認め，右外腸骨リンパ節（24×14 mm）および右鼠径部リンパ節（43×29 mm）の腫大を認めた。また，明らかな遠隔転移は認められなかった（Fig. 2）。

入院後経過：右精巣腫瘍に対して，2017年11月に右高位精巣摘除術および右鼠径部リンパ節摘除術を施行した。

摘除標本：精巣腫瘍は40×40×30 mm，重量は34 g，リンパ節は40×40×30 mm，重量は21 g，剖面はどちらも黄白色充実性で精巣腫瘍は精巣内に局限していた（Fig. 3）。

病理検査所見：明瞭な核小体を有する germ cell 様 atypical cell の不規則な敷石状増殖からなり，一部では自壊と考えられる塊状の壊死性変化が認められた。腫瘍は白膜を超えておらず，脈管浸潤は認められなかった。精索断端も陰性であった。典型的なセミノー

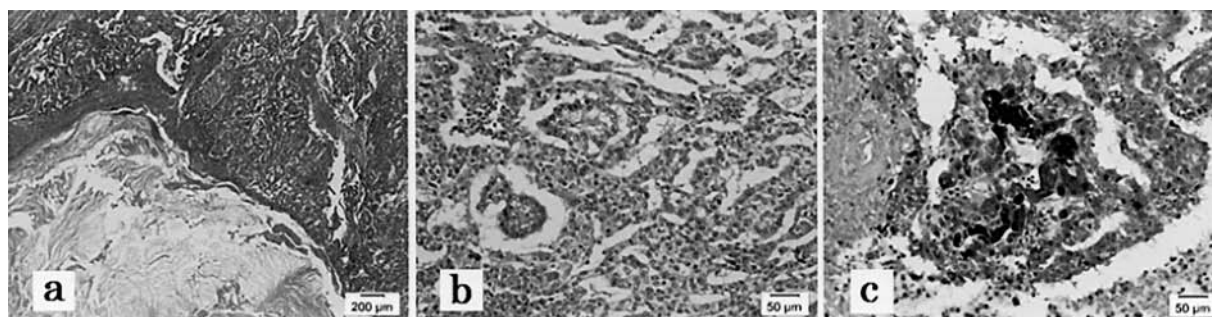


Fig. 1. Pathological findings of the primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumor show the characteristics of teratoma (a) and yolk sac tumor (b); the site of the yolk sac tumor was positive for AFP immunostaining (c).

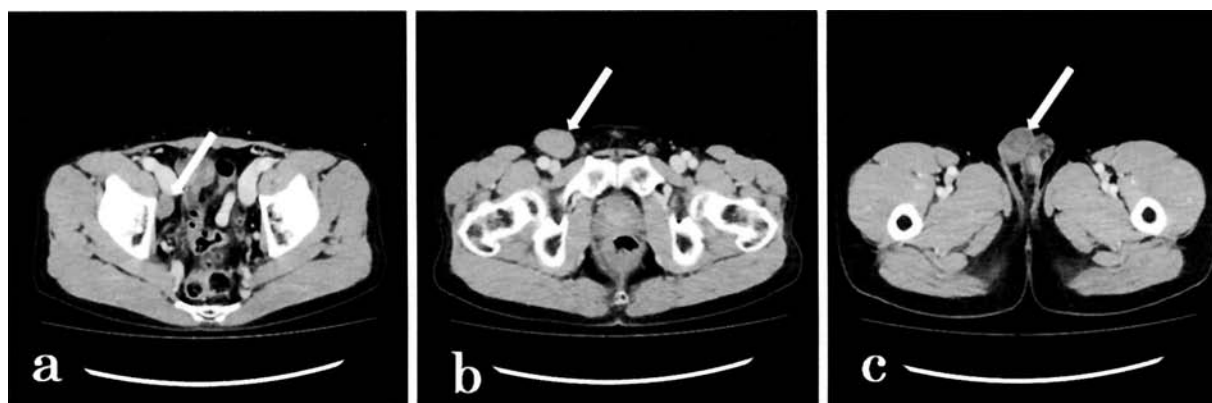


Fig. 2. Contrast enhanced pelvic CT. (a) Enlarged right external iliac lymph node. (b) Enlarged right inguinal lymph node. (c) Enhanced right testicular tumor. The diagnosis was testicular tumor (cT1, N2, M0, S0, and Stage of IIA).

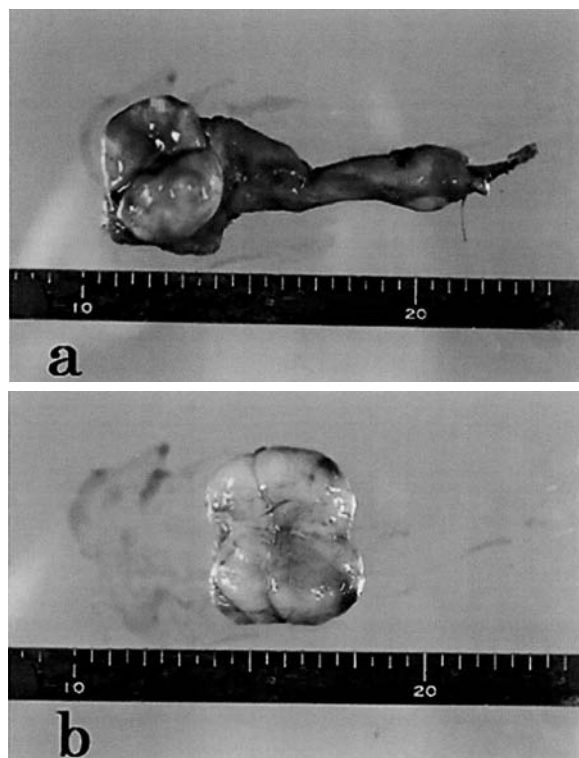


Fig. 3. (a) Resected testicular tumor was $40 \times 40 \times 30$ mm in size, and weighed 34 g. (b) Resected inguinal lymph node was $40 \times 40 \times 30$ mm in size, and weighed 21 g. The cut surfaces of both specimens were yellowish and solid, and the testicular tumor was localized in the testis.

マの所見であり、他の成分は含まれていなかった。リンパ節はセミノーマの転移と診断された (Fig. 4)。

以上より、セミノーマ pT1, pN2, M0, S0, Stage IIA の精巣腫瘍と診断した²⁾。

術後化学療法として、2018年1月より BEP 療法1コース、EP (etoposide/cisplatin) 療法3コースを施行した。

化学療法後の CT では、右外腸骨リンパ節は臨床的完全緩解 (cCR) を示し、12カ月後の CT でも cCR

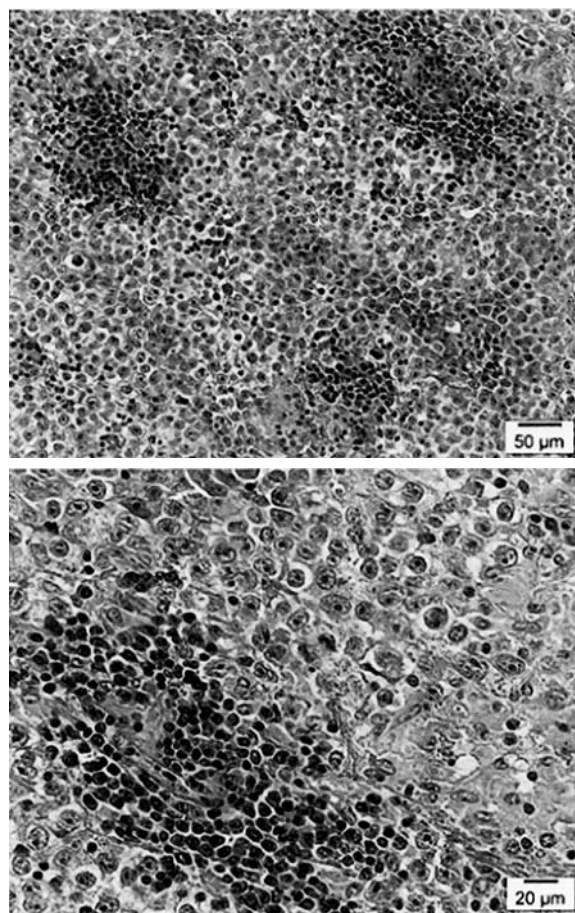


Fig. 4. Both the testicular tumor and inguinal lymph node presented with irregular cobblestone proliferation of germ cell-like atypical cells with clear nucleolus, with no vascular proliferation. Spermatic cord stump was negative, showing that this tumor was a classical seminoma.

状態を示している (Fig. 5)。

考 察

性腺外胚細胞腫 (extragonadal germ cell tumor : 以下 EGCT) は、全胚細胞腫の 3 ~ 7 % を占めており¹⁾,

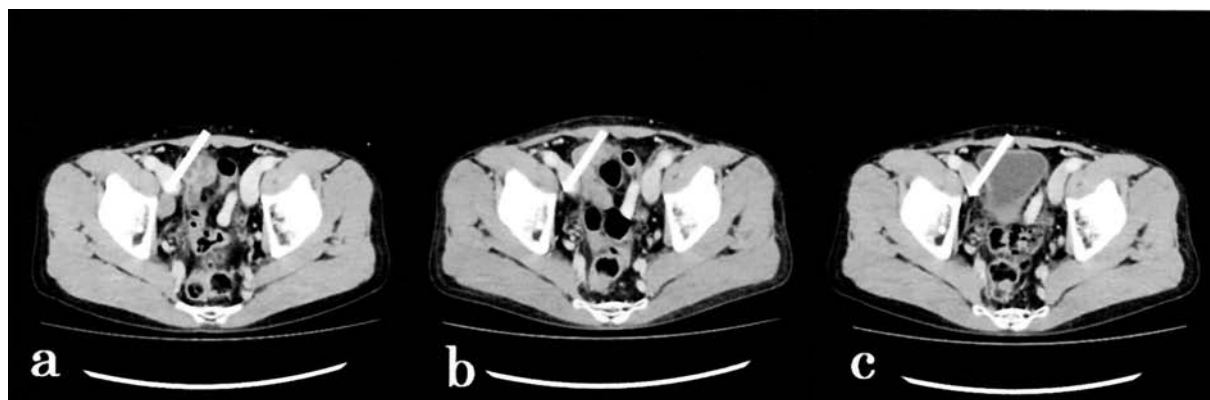


Fig. 5. Contrast enhanced pelvic CT images before chemotherapy. (a) Enlarged right external iliac lymph node. (b) Clinical complete response was confirmed after chemotherapy. (c) Clinical complete response continued 12 months after chemotherapy.

その発生機序として、胎芽発生期の原始胚細胞が尿生殖隆起まで移動する間に、縦隔や後腹膜を含む性腺外の部位に遊走し、その部位にとどまるためとする説や、血液学的・免疫学的な情報を運ぶ目的で、肝・骨髄・脳に生理的に分布している胚細胞に由来するとする説など諸説報告されている^{3,4)}。また、EGCT 症例で完全緩解 (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⁾。Bokemeyer ら⁵⁾は EGCT の治療後 CR となった 635 例中 16 例に MTT の発生が認められたと報告し、Hashimoto ら⁶⁾は 51 例中 5 例に発生したと報告している。

EGCT 後の MTT の成因については不明であるが、

Daugaard ら⁷⁾は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 % に精細管内胚細胞腫瘍 (germ cell neoplasia in situ : 以下 GCNIS) が存在していたことから、同一 origin のものである可能性があるとして報告している。自験例では EGCT と診断された後に、BEP 療法 3 コースが施行されていたのに加え、今回も BEP 療法および EP 療法による化学療法で臨床的 CR が得られた。同一 origin であれば、前回の化学療法施行後に GCNIS も消失した可能性が高く、EGCT 診断時に精巣生検が行われていないため GCNIS の存在を完全に否定することは出来ないが、われわれは同一 origin ではないと考えている。

Table 1. Summary of previously reported cases of retroperitoneal extragonadal germ cell tumor patients who later developed metachronous testicular 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	追加治療	再発
1	Quintela ⁹⁾	44	sem	84	non-sem	—	—	—
2	Lokich ¹⁰⁾	22	non-sem	168	sem	—	—	不明
3	Hayashi ¹¹⁾	18	non-sem	84	sem	—	—	—
4	Gerl ¹²⁾	不明	non-sem	35	sem	—	—	—
5	Gerl ¹²⁾	不明	non-sem	42	sem	—	—	—
6	Gerl ¹²⁾	不明	non-sem	77	sem	+	化学療法	—
7	Aiiaway ¹³⁾	22	non-sem	84	sem	+	化学療法	—
8	Daniel ¹⁴⁾	24	sem	60	non-sem	—	—	3 カ月後再発
9	Daniel ¹⁴⁾	23	non-sem	23	non-sem	不明	放射線療法	—
10	Hartmann ¹⁾	28	non-sem	74	sem	+	化学療法	—
11	Hartmann ¹⁾	33	non-sem	30	non-sem	+	化学療法	—
12	Hartmann ¹⁾	40	non-sem	100	sem	+	化学療法	—
13	Hartmann ¹⁾	49	non-sem	88	sem	—	—	—
14	Hartmann ¹⁾	29	non-sem	30	non-sem	—	—	—
15	Hartmann ¹⁾	22	non-sem	48	sem	—	—	—
16	Hartmann ¹⁾	23	non-sem	14	sem	—	—	—
17	Hartmann ¹⁾	34	non-sem	35	sem	—	—	—
18	Hartmann ¹⁾	不明	non-sem	102	sem	—	—	—
19	Hartmann ¹⁾	30	non-sem	42	sem	+	化学療法	—
20	Hartmann ¹⁾	34	non-sem	78	sem	—	—	—
21	Hartmann ¹⁾	22	non-sem	39	non-sem	—	—	—
22	Mindrop ¹⁵⁾	42	non-sem	50	non-sem	—	—	不明
23	Kuroda ¹⁶⁾	32	non-sem	48	sem	—	—	—
24	Yamada ¹⁷⁾	30	non-sem	96	sem	—	—	—
25	川村 ¹⁸⁾	33	不明	91	non-sem	—	—	—
26	Hashimoto ⁵⁾	27	non-sem	120	sem	不明	不明	—
27	Hashimoto ⁵⁾	30	sem	96	sem	不明	不明	—
28	Hashimoto ⁵⁾	38	non-sem	64	non-sem	不明	不明	—
29	Hashimoto ⁵⁾	32	non-sem	15	sem	不明	不明	—
30	Hashimoto ⁵⁾	47	non-sem	21	non-sem	不明	不明	—
31	Present case	49	non-sem	248	sem	+	化学療法	—

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

谷尾ら⁸⁾は, EGCT 治療後に MTT が発生した本邦・海外の37例をまとめて報告している. EGCT の発生部位は原発巣不明であった4例と, 縦隔の4例を除き, 後腹膜が原発であった症例は29例と最も多かった. われわれが検索しえた限りで, 後腹膜原発 EGCT における MTT 発生は, 自験例を含め, 31例報告されていた. これらを Table 1 にまとめる^{1,6,9-18)}. 年齢は18~49歳, 中央値は30歳, 後腹膜原発 EGCT の組織型は大部分が non-seminoma であった. 一方 MTT の組織型は seminoma が大部分を占めていた. 自験例も同様に異なる組織型を示しており報告例の大多数と一致する. MTT 発生までの期間としては, 14~248カ月で中央値が64カ月と比較的長期間経過した後に発生することが多い. 自験例は検索しえた中で最も長期間経過してから発生であり, 後腹膜原発 EGCT 治療20年後であった. MTT 診断時, 転移なしが18例, 転移ありが自験例を含め7例であった. 治療は全例に高位精巣摘除術が施行され, 転移があった症例には術後に化学療法が施行されていた. 予後は良好で記載のある症例では再発した1例を除き28例で再発なく生存していた.

精巣からのリンパ管は精索を通り傍大動脈リンパ節および傍大静脈に流入することは良く知られており, リンパ節転移部位は後腹膜リンパ節が圧倒的に多くその割合は88%と報告されている¹⁹⁾. しかし, 自験例は鼠径および外腸骨リンパ節転移が認められた. 精巣腫瘍が所属リンパ節ではない鼠径リンパ節転移を起こす原因についてJerome ら²⁰⁾は, 1) 精巣上体, 精索, 陰嚢皮膚に腫瘍の浸潤が見られた場合, 2) 鼠径部もしくは陰嚢の外科手術の既往があった場合, 3) 後腹膜リンパ節転移からの逆行性転移, 4) 残存した精索からの直接浸潤が原因となる場合が多いと述べている. 本邦での精巣腫瘍取り扱い規約においても陰嚢や鼠径部の手術の既往があれば骨盤内リンパ節, 鼠径部リンパ節も所属リンパ節に含まれるとされている²⁾. 自験例も18年前に右陰嚢水腫根治術の既往があり, そのためリンパの流れが変わりこれが鼠径および外腸骨リンパ節転移を来した原因であると考えられる. 鼠径部もしくは陰嚢の外科手術の既往がある精巣腫瘍では, 鼠径部および骨盤内リンパ節転移も念頭に置き診療に当たる必要があると考える.

前述のごとく後腹膜原発 EGCT の MTT は予後良好である傾向を示している. これは MTT に seminoma が多いこと, また, 比較的長期間経過観察した後に発生する傾向があり, 生物学的に悪性度の低い性質の胚細胞腫瘍である可能性も考えられる. しかし, MTT 診断時, 自験例のようにすでに転移を有し, また, 20年後に発生する症例も存在することを念頭におきながら診療に当たることが重要であると考えられ

た.

結 語

後腹膜原発性腺外胚細胞腫治療20年後に精巣腫瘍の発生を認めた1例を経験した. 性腺外胚細胞腫治療後の精巣腫瘍は, 比較的長期間経過した後に発生する傾向があり, 診断後長期の経過観察や精巣の自己検診の必要性を説明した上で, 精巣腫瘍の発生については十分注意して診療していく必要があると思われる.

本論文の要旨は, 第70回西日本泌尿器科学会総会において報告した.

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) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編; 精巣腫瘍取り扱い規約 (第4版), 2018
- 3) Friedman NB: The function of the primordial germ cell in extragonadal tissues. *Int J Androl* **10**: 43-49, 1987
- 4) Chaganti RS and Houldsworth J: Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res* **60**: 1475-1482, 2000
- 5) 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
- 6) Hashimoto K, Fujimoto H, Kouno T, et al.: The incidence and management of metachronous testicular germ cell tumors in patients with extragonadal germ cell tumors. *Urol Oncol* **30**: 319-324, 2012
- 7) Daugaard G, Rørth 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, 1992
- 8) 谷尾 信, 青木芳隆, 横井聡始, ほか: 性腺外胚細胞腫の治療8年後に発生した精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **61**: 173-176, 2015
- 9) González Quintela A, López Bonet E, Román J, et al.: Testicular germ cell tumor seven years after a retroperitoneal germ cell tumor. *Eur Urol* **19**: 336-338, 1991
- 10) Lokich J: Metachronous gonadal and extragonadal primary germ cell tumors: two case reports. *Cancer Invest* **12**: 406-408, 1994
- 11) Hayashi T, Mine M, Kojima S, et al.: Extragonadal germ cell tumor followed by metachronous testicular tumor: a case report. *Urol Int* **57**: 194-196, 1996
- 12) Gerl 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

- 13) 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
- 14) Daniel C, Fizazi K, Culine S, et al.: Metachronous gonadal and extragonadal primaries, or late relapse of germ cell tumor? *Urol Oncol* **6**: 49-52, 2001
- 15) Mindrup SR and Konety BR: Testicular recurrence from "primary" retroperitoneal germ cell tumor. *Urology* **64**: 1031, 2004
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 川村憲彦, 山本圭介, 吉岡 巖, ほか: 性腺外胚細胞腫完全緩解 7 年後に異時性精巣腫瘍を認めた 1 例. *泌尿紀要* **55**: 635-638, 2009
- 19) von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al.: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* **29**: 1931-1934, 1993
- 20) Jerome PR and Graeme SS: Neoplasms of the testis. In: *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retrik AB, et al. 8th ed **4**: 2882-2883, 2002

(Received on October 21, 2019)
(Accepted on March 4, 2020)