

絨毛癌症候群が疑われた性腺外胚細胞腫瘍の1例

中村 昌史, 花井 孝宏, 三條 博之, 保田 賢吾
 高本 大路, 郷原 絢子, 寺西 淳一, 湯村 寧
 三好 康秀, 近藤 慶一, 野口 和美
 横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器科・腎移植科

A SUSPECTED CASE OF EXTRA-GONADAL GERM CELL TUMOR
COMPLICATED WITH CHORIOCARCINOMA SYNDROME

Masafumi NAKAMURA, Takahiro HANAI, Hiroyuki SANJYO, Kengo YASUDA,
 Daiji TAKAMOTO, Ayako GOHARA, Jun-ichi TERANISHI, Yasushi YUMURA,
 Yasuhide MIYOSHI, Keiichi KONDO and Kazumi NOGUCHI

*The Department of Urology and Renal Transplantation,
 Yokohama City University Medical Center*

Our patient was a 31-year-old man who presented with right flank pain. Computed tomography revealed multiple tumors in the liver and lungs, with marked elevation of serum human chorionic gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) levels. In addition, no testicular abnormalities were detected by palpation or ultrasonography. On the bases of these results, the patient was diagnosed with extra-gonadal germ cell tumor and was therefore started on chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP). However, the result of a subsequent blood test showed marked pancytopenia at the initial stage of treatment. We speculated that the cause of anemia was not only bone marrow suppression but also intratumoral hemorrhage, collectively termed choriocarcinoma syndrome. After conservative treatment involving blood transfusion and administration of granulocyte colony-stimulating factor, he recovered. After several chemotherapy sessions, the levels of all tumor markers returned to normal. Finally, the patient underwent hepatectomy for residual tumors; but, the resected specimen showed no viable cancer cells. Currently, the patient is free from disease since the last chemotherapy session, administered 5 months ago. (Hinyokika Kiyo 59 : 309-314, 2013)

Key words : Extra-gonadal germ cell tumor, Choriocarcinoma syndrome

結 言

絨毛癌症候群は絨毛癌成分を含んだ腫瘍の急速な増大, または, 化学療法による腫瘍細胞の急速な崩壊に伴い発症する出血を伴う生命を脅かす症候群である¹⁾. 多発肝転移を伴う性腺外胚細胞腫瘍に対して, 導入化学療法後に絨毛癌症候群の発症が疑われた症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 31歳, 男性

主訴 : 右側腹部痛

現病歴 : 2011年4月より右側腹部痛出現し, 近医を受診した. 腹部超音波検査で, 多発肝腫瘍指摘され, 当院消化器病センター紹介となった. 腹部症状の悪化あり, 精査加療目的で入院となった. 腫瘍マーカーでHCGおよびAFP異常高値を認めたため, 当科併診となった.

入院時現症 : 身長 181 cm, 体重 68.8 kg.

腹部膨満および右肋骨弓下に腫大した肝を触知し, 右側腹部および心窩部に圧痛を認めた. 左精巣上体にわずかな硬結を触知したが, 精巣は触診上異常所見を認めなかった.

入院時検査所見 : WBC 9,160/ μ l, Hb 13.4 g/dl, Plt 28.1万/ μ l, 生化学検査上(括弧内基準値) LDH 6,131 IU/l (116~199), ALP 1,989 IU/l (109~312), γ GT 536 IU/l (10~58) と高値を認めた. 腫瘍マーカーは HCG 133,518 mIU/ml (0.7以下), HCG β 170 ng/ml (0.1以下), AFP 2,380 ng/ml (10以下) と異常高値を認めた.

画像所見 : 造影 CT で肝全体は腫大し, 内部に多発した低吸収領域を認め, 傍大動脈リンパ節腫大を認めた. 両側肺野に多発結節影も認められた (Fig. 1).

治療経過 : 両側精巣に触診, 超音波検査で異常を認めず, HCG や AFP が異常高値であり, 性腺外胚細胞腫瘍, 多発肺転移, 多発肝転移, 傍大動脈リンパ節転移と診断した. 導入化学療法として BEP 療法 (bleomycin 30 mg; day 1, 8, 15, etoposide 100 mg/m²; day

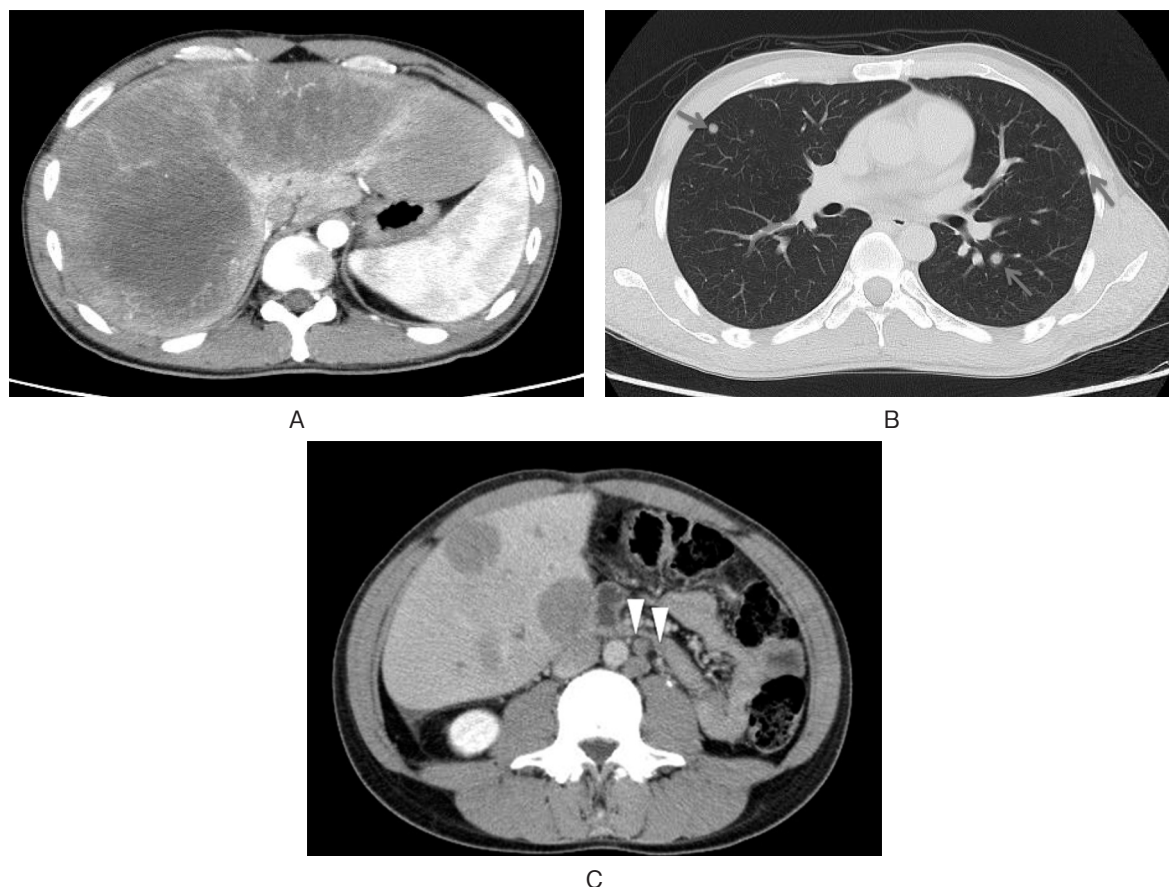


Fig. 1. CT revealed multiple liver tumors (A), multiple lung tumors (B), and para-aortic lymph node swelling (C).

1~5, cisplatin 20 mg/m²; day 1~5)を開始した。

BEP療法1コース目開始後に第9日目採血でWBC 1,240/μl, Hb 7.5 g/dl, Plt 1.5万/μlと著明な汎血球減少を認めた。急激な貧血の進行があることから化学療法による骨髄抑制のみではなく、腫瘍内部出血があるものと考えられた。軽度の腹部膨満感以外には腹膜刺激症状やバイタルサインに変化はなく、その後のCTでも明らかな出血源は同定できなかった。保存的に経過観察する方針とし、同日血小板輸血20単位施行し、翌日赤血球濃厚液4単位輸血施行した。白血球の低下に対してはG-CSF製剤の使用で対応した。BEP療法1コース第16日目にはWBC 12,810/μl, Hb 10.6 g/dl, Plt 11.2万/μlと回復を認め、第22日目よりBEP療法2コース目を減量や延期することなく開始した。

1コース目の血算の推移を占めす (Fig. 2)。

2コース目開始後も同様の汎血球減少が懸念されたが、血小板減少や貧血の進行、白血球低下を認めなかった。

経過中、腫瘍マーカー半減期が反応不良と判断し、4コース目はBEP療法からTIP療法 (paclitaxel 175 mg/m² day 1, ifosfamide 1.2 g/m²: day 2~6, cisplatin 20 mg/m²: day 2~6)へと変更した。TIP療法は2コース目までは21日周期で減量することなく施行可能であった。TIP療法3コース目以後はgrade 4の血小板

減少を認め、抗癌剤の減量はしなかったものの、投与期間は延長せざるをえなかった。TIP療法を計7コース施行し、腫瘍マーカーの正常化を認めた (Fig. 3)。

化学療法で肺転移および傍大動脈リンパ節は消失し、残存した肝転移巣 (Fig. 4) に対して、拡大右葉切除、外側区域切除、尾状葉部分切除術施行した。病理学的検査ではviable cellなしの診断であった。摘除した瘢痕状病変には、線維性間質を背景に出血とヘモジデリンの沈着があり、腫瘍内出血があったと推測された。最終化学療法後5カ月の時点で腫瘍マーカーの上昇や画像上再発を認めず、現在嚴重経過観察中である。

考 察

転移を有する進行性胚細胞腫に対する治療成績は、cisplatinを含む化学療法の導入により、劇的に改善された²⁾。しかし、導入化学療法で根治に導きえない症例が依然として約20~30%存在している³⁾。進行性胚細胞腫瘍に対しては診断後速やかに化学療法を施行することが望ましいが、腫瘍量が多い場合には腫瘍崩壊症候群や⁴⁾、HCG異常高値症例では絨毛癌症候群の発症が報告されており^{1,5,6)}、十分な対策が必要である。絨毛癌症候群とはHCG高値を示す症例で、絨毛癌成分を含む転移巣からの出血により引き起こされる

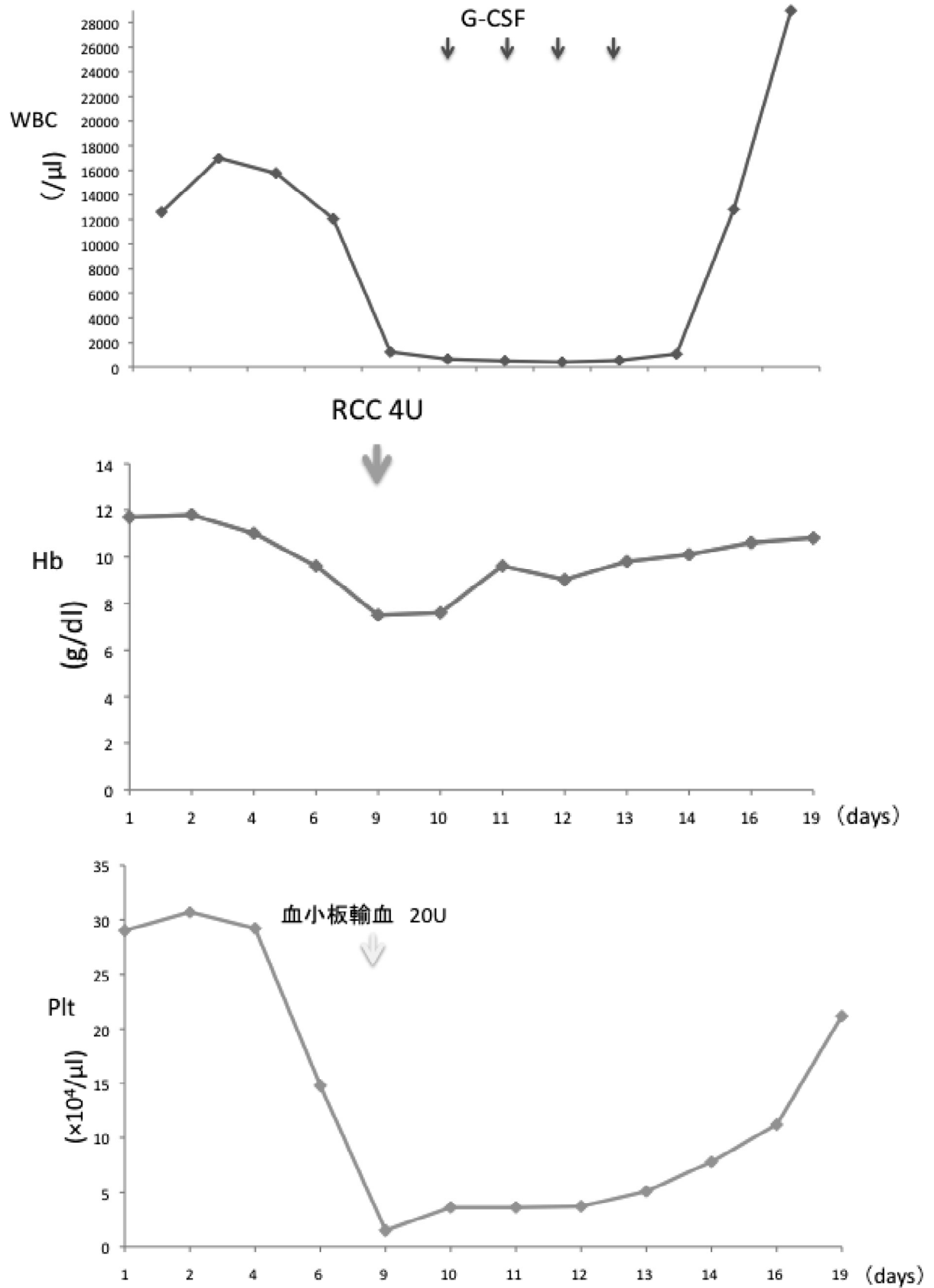


Fig. 2. Changes in blood count of the first course of chemotherapy.

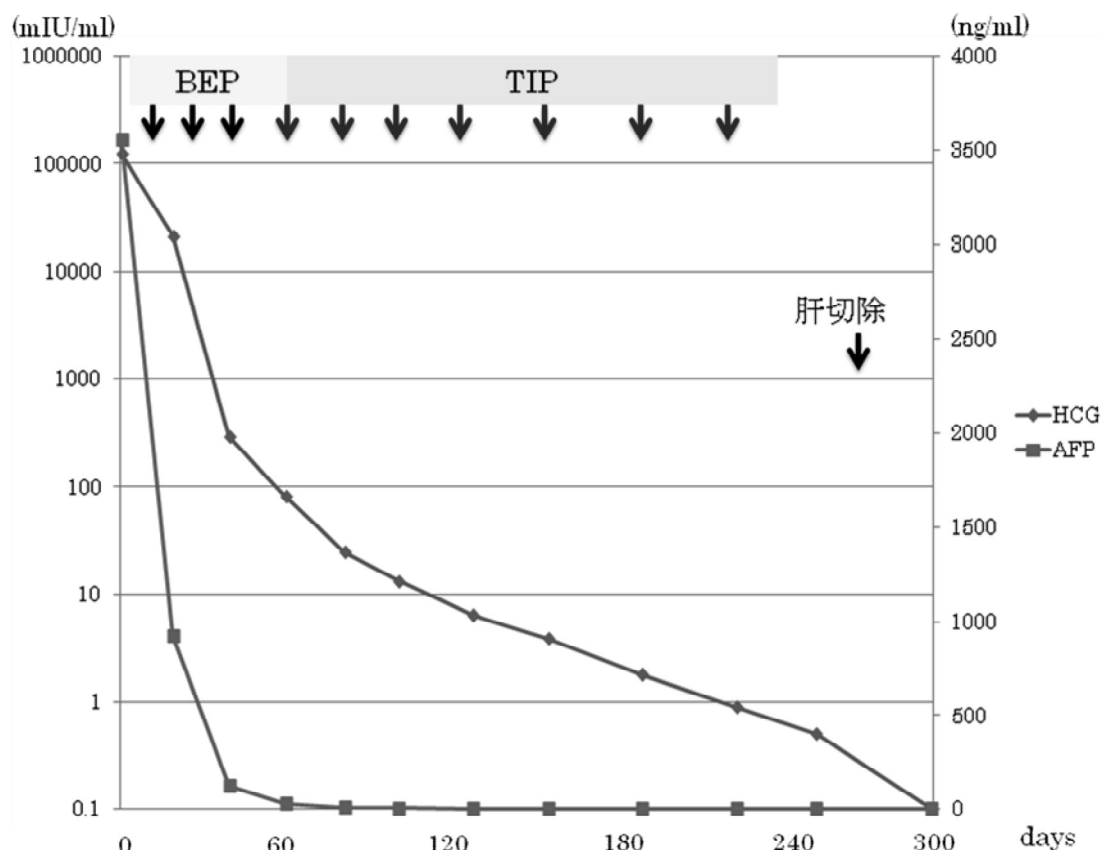


Fig. 3. The clinical course with serum HCG and AFP level of the patient.

病態で、腫瘍の進行に伴い治療と関連なく起きる場合や、初回化学療法後、腫瘍崩壊に伴い起こる場合がある¹⁾。転移部位のどこでも発症しうるが、典型的には肺転移巣での肺胞内出血や胸腔内出血による呼吸不全の頻度が多い^{7,8)}。その他、肝転移巣や小腸転移巣より出血を来した症例や^{5,9)}、後腹膜リンパ節転移巣から腹腔内出血を来した症例も報告されている¹⁰⁾。当症例では導入化学療法後まもなく、著明な血小板低下とヘモグロビン濃度の低下を認めており、2コース目以後には起きなかったことから、骨髄抑制による汎血球減少のみではなく、化学療法に反応した腫瘍の崩壊に伴う腫瘍内出血が原因ではないかと推測され、また残存腫瘍切除標本でも腫瘍内の出血を示唆する所見があったことから、絨毛癌症候群の1つの病態と考えられた。組織学的に絨毛癌成分を認めない場合であっても、HCG異常高値例では転移巣には絨毛癌成分の存在が示唆されるため、絨毛癌症候群発症の可能性を念頭におき、治療を開始する必要がある¹¹⁾。Kirchらは化学療法開始後に急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症し、ICU 管理が必要であった非セミノーマ16例の検討で、HCG 高値例 (30,000~41,300 IU/l) は9例認めたと報告している¹²⁾。ARDSに至った16例中9例が死亡しており、特に $\text{PaO}_2 \leq 70$ の症例では速やかに集中治療室 (ICU) にて管理をすべきであるとしている。絨毛癌症候群や ARDS の発症を回避する

ために、初回導入化学療法の減量もしくは投与日数を少なくし、重篤な合併症の発症リスクを軽減するという考え方もある^{13,14)}。軽減化学療法の適応に明確な基準がないが、HCG が異常高値で、肺転移巣が大きく、呼吸状態の悪化している症例などには考慮しうる治療法と考えられる。

本症例では腫瘍崩壊症候群や絨毛癌症候群の発症の懸念はあったが ICU などのバックアップ体制も十分であったことから、治療前からの十分な補液やバイタルサインの厳重な観察のもとに、初回化学療法を減量せず行う方針とした。肺転移巣が多発であったものの比較的サイズが小さかったため、重篤な呼吸不全がおきなかったことや腫瘍内出血がおそらく肝臓内の限局した部位のみにとどまったことが保存的な治療のみで対応可能であった要因と推測された。

絨毛癌症候群のリスクが高い症例では導入化学療法早期に重篤な副作用が生じうるため、ICU などの緊急事態に速やかに対応できる体制の整った施設での治療管理が非常に重要と考えられた。

結 語

導入化学療法後に絨毛癌症候群が疑われたが、厳重な全身管理により導入化学療法を遅らせることなく、遂行できた症例を経験したので報告した。

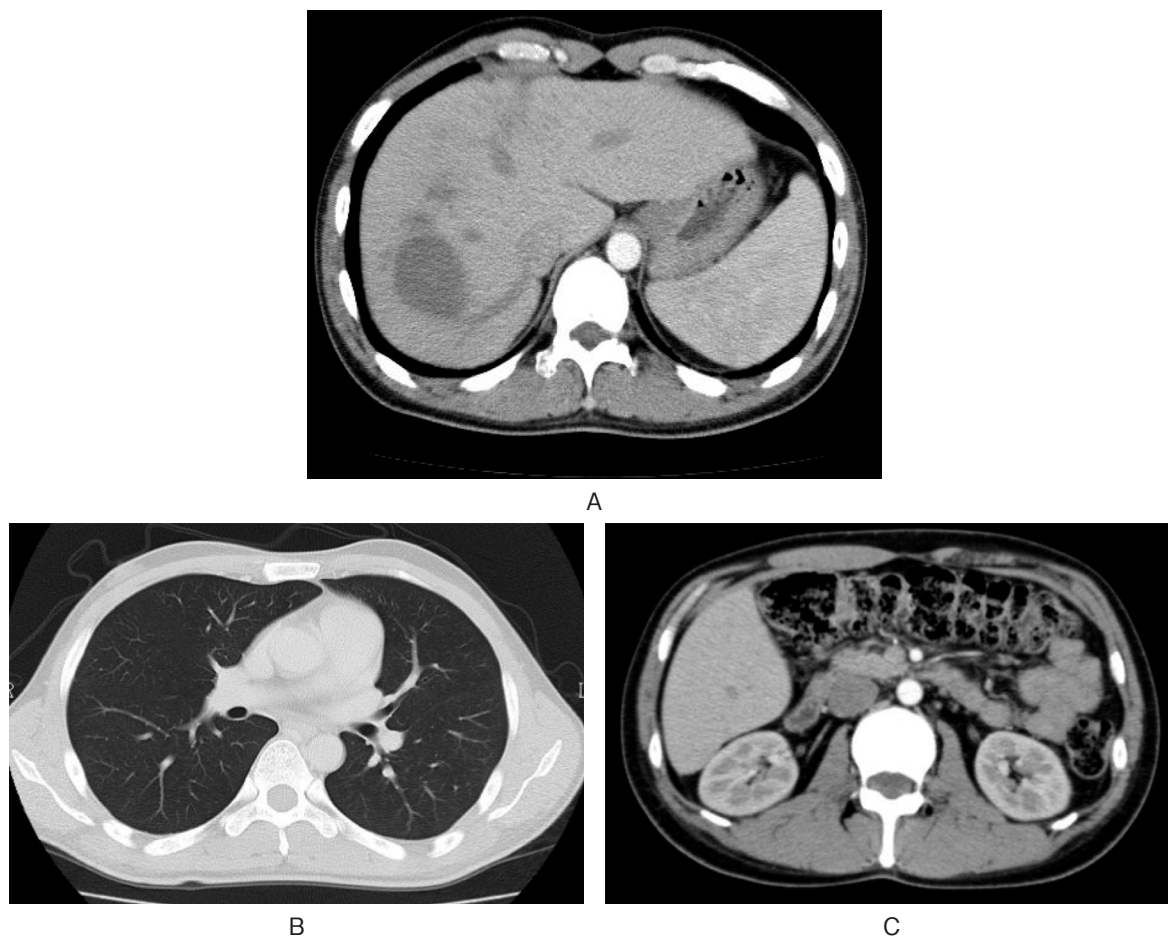


Fig. 4. Post-chemotherapy CT revealed reduction in size of the liver tumors (A), the lung tumors and para-aortic lymph nodes disappeared (B, C).

文 献

- 1) Motzer RJ and Bosl GJ : Hemorrhage : a complication of metastatic testicular choriocarcinoma. *Urology* **30** : 119-122, 1987
- 2) Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. : Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* **299** : 672-684, 2008
- 3) 石岡淳一郎, 影山幸雄, 井上雅晴, ほか : 進行性胚細胞腫瘍治療成績の検討 IGCCC 分類とマーカー半減期による予後予測, 救済化学療法早期導入の意義. *日泌尿会誌* **101** : 539-546, 2010
- 4) Pentheroudakis G, O' Neill VJ, Vasey P, et al. : Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours : report of two cases. *Support Care Cancer* **9** : 554-557, 2001
- 5) Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. : Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors : results with 100 patients. *Am J Med* **81** : 219-228, 1986
- 6) Kawai K, Takaoka E, Naoi M, et al. : A case of metastatic testicular cancer complicated by tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Jpn J Clin Oncol* **36** : 665-667, 2006
- 7) Tatokoro M, Kawakami S, Sakura M, et al. : Successful management of life-threatening choriocarcinoma syndrome with rupture of pulmonary metastatic foci causing hemorrhagic shock. *Int J Urol* **15** : 263-264, 2008
- 8) Kandori S, Kawai K, Fukuhara Y, et al. : A case of metastatic testicular cancer complicated by pulmonary hemorrhage due to choriocarcinoma syndrome. *Int J Clin Oncol* **15** : 611-614, 2010
- 9) Shariat SF, Duchene D, Kabbani W, et al. : Gastrointestinal hemorrhage as first manifestation of metastatic testicular tumor. *Urology* **66** : 1319.e21-24, 2005
- 10) Moore K, Imbeault A, Roy G, et al. : Massive hemorrhage from spontaneous rupture of a retroperitoneal lymph node in patient with metastatic mixed germ cell tumor. *Urology* **76** : 159-161, 2010
- 11) McKendrick JJ, Theaker J and Mead GM : Nonseminomatous germ cell tumor with very high serum human chorionic gonadotropin. *Cancer* **67** : 684-689, 1991
- 12) Kirch C, Blot F, Fizazi K, et al. : Acute respiratory distress syndrome after chemotherapy for lung metastases from non-seminomatous germ-cell tumors. *Support Care Cancer* **11** : 575-580, 2003
- 13) 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
- 14) Gillessen S, Powles T, Lim L, et al.: Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol* **21**: 1589–1593, 2010
- (Received on September 10, 2012)
(Accepted on December 21, 2012)