

高 hCG 血症による甲状腺機能亢進症を 来した胚細胞腫瘍の 2 例

千原尉智¹, 新田 聡¹, 木村 友和¹, 神鳥 周也¹
河原 貴史¹, 和久 夏衣¹, 小島 崇宏¹, 常楽 晃¹
宮崎 淳¹, 岩崎 仁², 鈴木 浩明², 河合 弘二¹
西山 博之¹

¹筑波大学人間総合科学研究科腎泌尿器外科学（主任教授：西山博之）

²筑波大学人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科（主任教授：島野仁）

TWO CASES OF GERM CELL TUMORS WITH HYPERTHYROIDISM DUE TO HIGH SERUM hCG LEVELS

Ichiro CHIHARA¹, Satoshi NITTA¹, Tomokazu KIMURA¹, Shuya KANDORI¹,
Takashi KAWAHARA¹, Natsui WAKU¹, Takahiro KOJIMA¹, Akira JORAKU¹,
Jun MIYAZAKI¹, Hitoshi IWASAKI², Hiroaki SUZUKI², Koji KAWAI¹
and Hiroyuki NISHIYAMA¹

¹*The Department of Urology, The Department of Internal Medicine,
Doctoral Program in Clinical Sciences,*

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

²*The Division of Endocrinology and Metabolism, The Department of Internal Medicine,
Doctoral Program in Clinical Sciences,*

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

We reported two cases of hyperthyroidism that developed during induction chemotherapy for advanced germ cell tumors with high serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels. Case 1: An 18-year-old man with mediastinal choriocarcinoma complained of tachycardia and tremor. His pretreatment serum hCG level was 1.37 million mIU/ml. The free thyroxine (fT4) level measured on day 2 of the first course of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) was elevated to 7.8 ng/dl (< 1.7 ng/dl), whereas the thyroid-stimulating hormone (TSH) level was undetectable. We diagnosed the patient with hyperthyroidism and started oral propranolol and thiamazole. Subsequently, his tachycardia and tremor disappeared. On day 12 of the first course of BEP, his hCG level decreased to less than 50,000 mIU/ml. Also, his fT4 level returned to the normal range. Case 2: A 29-year-old man presented with a left scrotal mass. He was diagnosed with non-seminoma testicular cancer (embryonal carcinoma and choriocarcinoma) with multiple lung, liver and lymph node metastases. On the admission day, his serum hCG and fT4 levels were high; 3.23 million mIU/ml and 2.2 ng/dl, respectively. The TSH level was low at 0.011 mIU/ml. On day 3 of the first course of BEP, his hCG and fT4 levels increased to 4.5 million mIU/ml and 3.0 ng/dl, respectively. He complained of tachycardia, tremor and hyperhidrosis. He was started on propranolol and potassium iodide. After the treatment, his tachycardia, tremor and hyperhidrosis disappeared. His fT4 level normalized on day 17 of the first course of BEP. The TSH-like activity of hCG is considered to be responsible for paraneoplastic hyperthyroidism among germ cell cancer patients with high hCG levels. To our knowledge, this is the first report of such a case in Japan. However, this phenomenon is not rare among patients with extremely high hCG levels. Therefore, we should be careful of these patients.

(Hinyokika Kyo 62 : 489-493, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_9_489)

Key words : Germ cell tumor, Hyperthyroidism

緒 言

進行期胚細胞腫瘍，特に絨毛癌を含む症例では血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin: hCG）が高値となる．血中 hCG が著しく高値

な場合，hCG の甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone; TSH）様作用により，腫瘍随伴性の甲状腺機能亢進症がおこることが報告されており，臨床上注意を要する^{1,2)}．今回われわれは高 hCG 血症による甲状腺機能亢進症を来した胚細胞腫瘍の 2 例を

経験したので報告する.

症 例

患者 1 : 18歳, 男性.

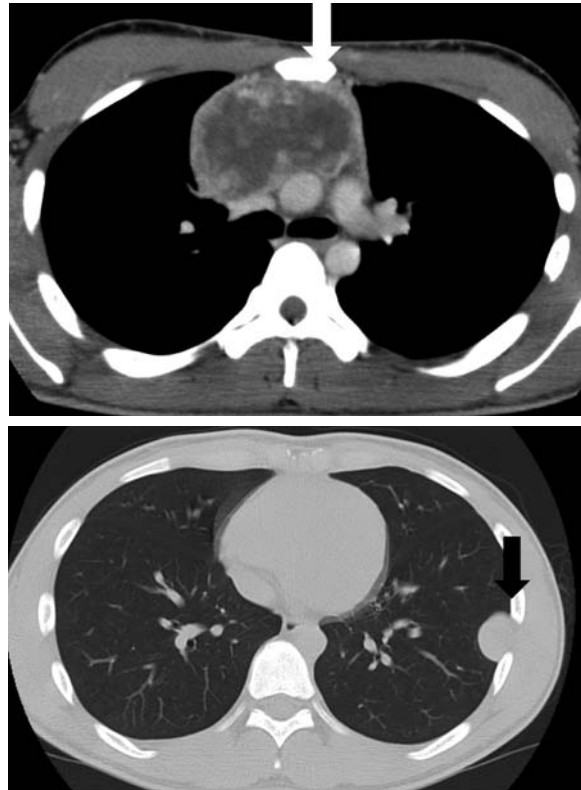


Fig. 1. Case 1. Enhanced chest CT showed anterior mediastinal tumor (⇨) and lung metastasis (⇨).

主 訴 : 咳嗽, 食欲不振

既往歴 : 特になし

家族歴 : 父, 姉 : ぜんそく

現病歴 : 就職前検診にて胸部異常陰影を指摘され, 近隣の総合病院呼吸器内科を受診した. 血液検査にて LDH 586 mIU/ml, AFP 5.2 ng/ml, hCG 92.4万 mIU/ml, と異常高値を認め, CT では Fig. 1 に示すように前縦隔に内部壊死を伴う 70 mm 大の腫瘍と多発の肺転移を認めた. 前縦隔腫瘍に対して CT ガイド下生検が施行され, 病理診断は絨毛癌であった. 縦隔原発絨毛癌, IGCCC 分類予後不良群と診断され精査加療目的に当院紹介受診. hCG 著明高値のため当日の入院を勧めたが事情により 5 日後に転院することとなった.

入院時現症 : 身長 168 cm, 体重 53.2 kg, 血圧 138/53 mmHg, 脈拍 115/分・整. 心音 : 整・過剰心音ないが頻脈, 頸部・腋窩・鼠径リンパ節触知せず.

入院時検査所見 : 血液生化学検査は, LDH 888 mIU/ml (106~211), AFP 2.0 ng/ml (0~7.0), hCG 137万 mIU/ml (0~0.5) と高値を認めた他は特記すべき所見を認めなかった.

入院後経過 : 入院翌日からブレオマイシン, エトボシドおよびシスプラチンの 3 者併用 (BEP) による導入化学療法を開始した. 入院時より頻脈 (120/分) と振戦を認めていたため, BEP 療法開始第 2 日に甲状腺機能検査を施行したところ ft4 は 7.8 ng/dl 以上 (正常上限 1.7), TSH は測定感度以下であり, 甲状腺機能亢進を認めた. 内科にコンサルトの上, 同日か

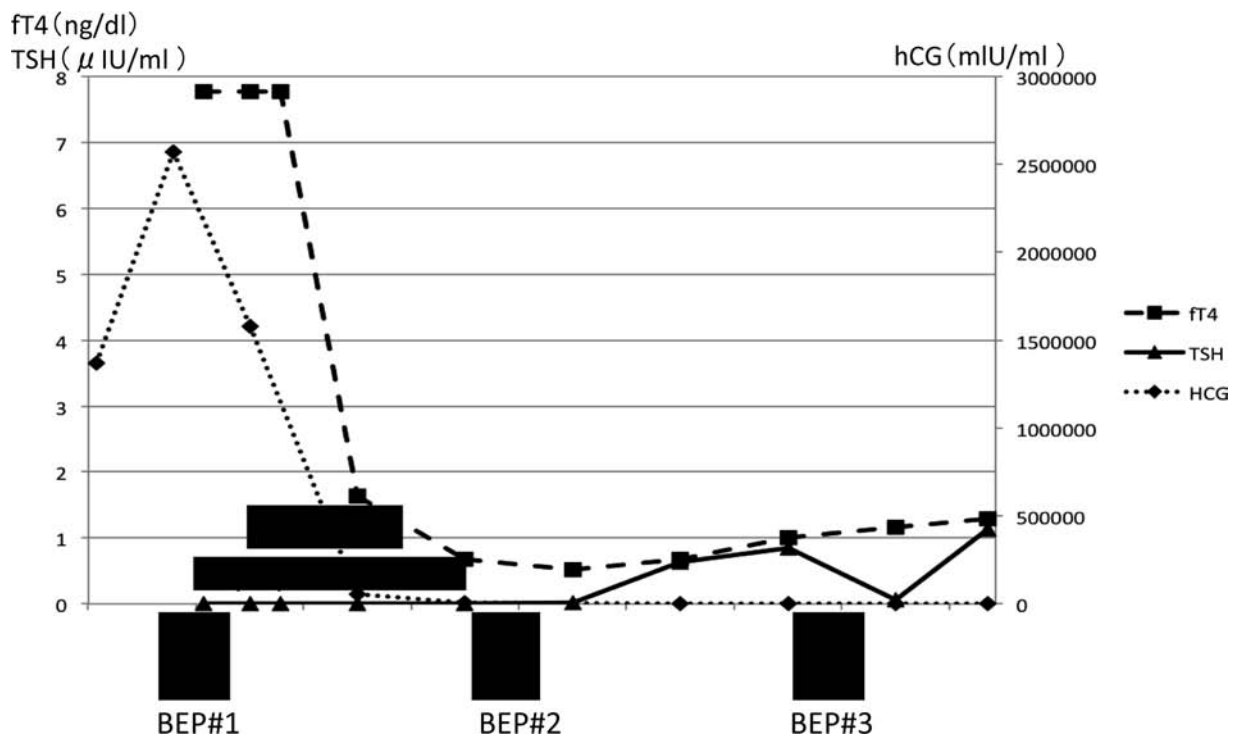


Fig. 2. Case 1. The change in the serum hCG, ft4 and TSH levels during the initial three courses of BEP.

らプロプラノロール 40 mg/日の内服を開始した。頻脈は改善傾向にあったが甲状腺クリーゼのリスクも勘案し、第6日からチアマゾール 10 mg/日も開始した。Fig. 2 に経過を示す。第12日に hCG が5 万以下に低下した時点で fT4 も正常値内に低下し、その後異常高値となることはなかった。頻脈および振戦も改善したため第14日にチアマゾール、第19日にプロプラノロールを中止した。TSH については BEP 療法第2コース開始以後に正常下限値ないしは正常値となっており、BEP 療法第3コース開始直後の TSH の一過性の低下の臨床的意義ははっきりしない。

患者2: 29歳, 男性。

既往歴: 特記なし

家族歴: 特記なし

現病歴: 1 年半前から無痛性の左陰嚢腫大を自覚していたが放置していた。1 カ月前より食欲不振、嘔吐を認め、著明な体重減少と陰嚢内容腫大を主訴に前医を受診した。精巣腫瘍の診断にて同日左高位精巣摘除術を施行、病理は胎児性癌および絨毛癌であった。CT にて Fig. 3 に示すように多発肺、肝、脳転移を認め、胎児性癌および絨毛癌、IGCCC 分類予後不良群と診断され精査加療目的に当院へ転院した。

入院時現症: 身長 173 cm, 体重 69 kg, 血圧 144/77 mmHg, 脈拍 133/分・整, 眼球結膜黄染あり, 心音: 整・過剰心音ないが頻脈, 腹部: 右季肋下肝腫大に一致して圧痛あり (Fig. 3)。

入院時検査所見: 血液・生化学検査では WBC



Fig. 3. Case 2. Enhanced CT showing multiple lung, liver and lymph node metastases.

11,900/ μ l (4,000~9,000), Hb 8.4 g/dl (12~16), T-Bil 4.0 mg/dl (0.3~1.2), D-Bil 2.7 mg/dl (0~0.4), γ -GTP 149 U/l (8~38), ALP 612 U/l (104~338), fT3 3.6 ng/dl (2.3~4.0), fT4 2.2 ng/dl (0.9~1.7), TSH 0.011 μ IU/ml (0.5~5.0), LDH 5,577 mU/ml, AFP 2,722.0 ng/ml, hCG 324万 mIU/ml であり、貧血、肝機能障害、甲状腺機能亢進および腫瘍マーカーの上昇を認めた。

入院後経過: 当院入院時の hCG 値は324万 mIU/ml

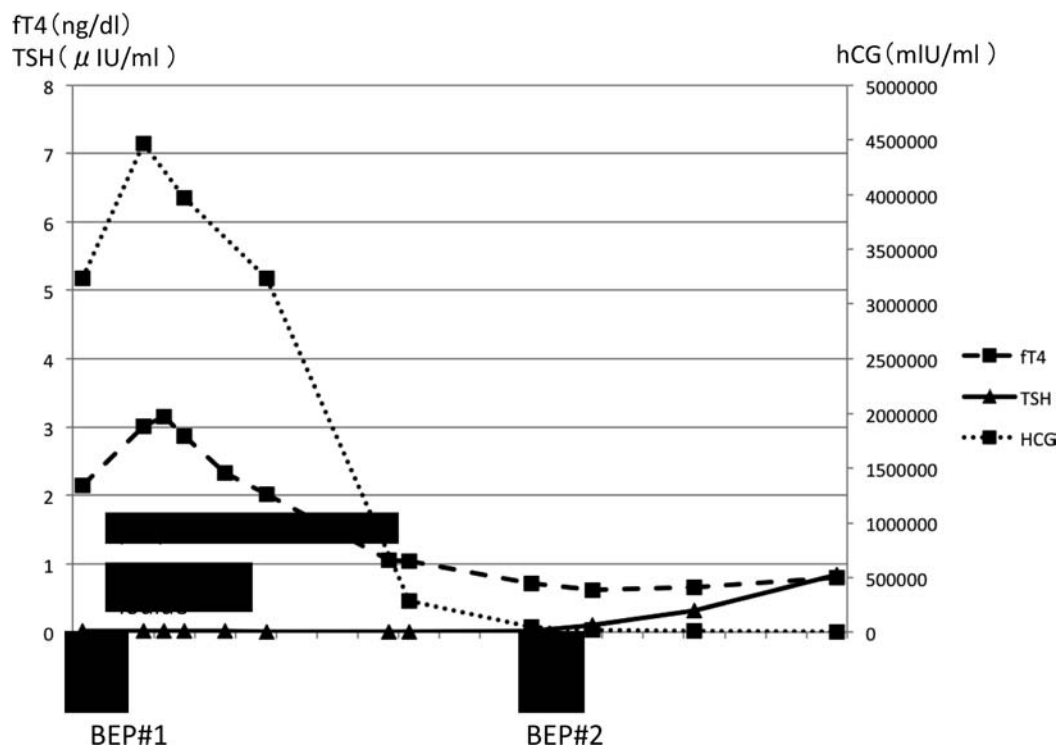


Fig. 4. Case 2. Change in the serum hCG, fT4 and TSH levels during the initial two courses of BEP.

であった。症例1の経験から最初からfT4を測定したところfT4 2.2 ng/dlと軽度上昇していた。入院翌日からブレオマイシン、エトポシドおよびシスプラチンの3者併用(BEP)による導入化学療法を開始した。BEP療法開始第3日にhCGは450万 mIU/mlとさらに上昇し、fT4も3.0 ng/dlに上昇した。同日より頻脈の増悪や手指振戦、発汗過多を認めたため、プロプラノロール 30 mg/日、ヨウ化カリウム 50 mg/日の投与を開始した。Fig. 4に経過を示す。第15日にfT4も正常値内に低下し、その後軽度低値ないしは正常値となった。プロプラノロール、ヨウ化カリウム内服後より頻脈および振戦も改善。hCGが低下傾向となったため第10日にヨウ化カリウム中止、fT4が正常化したため第17日にプロプラノロールを中止した。TSHについてはBEP療法第3コース開始以後に正常値となり、その後は正常値から軽度低値で推移している。

考 察

hCGは下垂体性腺刺激ホルモンやTSHと同一の α サブユニットと、hCGに特有であるが黄体形成ホルモン(LH)と類似した β サブユニットの2つのサブユニットより構成されており、TSH様活性を持つことが知られている。このため甲状腺ホルモンが過剰分泌され、フィードバックによりTSH自体は低下することになる。産婦人科領域では、正常妊娠9～11週のhCGのピークにともなってTSHの低下がみられることや、hCGが著明な高値を示す胎状奇胎や絨毛癌など絨毛性腫瘍の患者に腫瘍随伴性甲状腺機能亢進症が合併することが知られている^{1,2)}。

一方で、胚細胞腫瘍における腫瘍随伴性甲状腺機能亢進症については産婦人科腫瘍ほどには知られていない。海外文献では1964年に第1例が報告されているが、われわれが検索した限りでは本邦での報告はみられず本症例は本邦報告第1例と思われる。Voigtら¹⁾は2009年に26例の精巣胚細胞腫瘍の症例報告を集計しているが、その内hCG値が記載されている23例では中央値58.4万 mIU/ml (305～0.6万 mIU/ml)ときわ

めてhCGが高い症例であった。自験例2例でも化学療法前のhCG値が137万および323万と著明高値であった。特に症例2では化学療法開始後のhCGのフレアアップに伴いさらにfT4が上昇し、その時点で甲状腺機能亢進症状が顕在化した。hCG著明高値例では治療開始後にhCGが低下傾向を示すまでは臨床症状や必要に応じて甲状腺機能をモニターする必要があることが示唆された。また、報告されている胚細胞腫瘍における腫瘍随伴性甲状腺機能亢進症の多くは化学療法により腫瘍制御が得られるにしたがい改善しているが、少なくとも2例では甲状腺機能亢進症が早期の死亡に関連したと筆者らは推測しており注意を要する^{3,4)}。

胚細胞腫瘍における腫瘍随伴性甲状腺機能亢進症に関して、実際にどのような症例で甲状腺機能を測定すべきかが問題となる。この点について2つの臨床試験をまとめた(Table 1)。Giraltら⁵⁾の報告は後方視的な検討であるがhCGが5万 mIU/ml以上の17例のうち7例(41%)でfT4が異常高値であり、これら7例のhCG値は14.3万～305.8万 mIU/ml(中央値24.3万 mIU/ml)であった。fT4の上昇を認めた7例のうち臨床症状を認めたのは3例で、そのうち1例のみがヨード剤を投与されていた。絨毛癌の占める割合は甲状腺機能亢進症を認めた症例で71%、甲状腺機能正常の症例で33%であったが、有意差はなかった。一方、Oostingら⁶⁾は143例の転移性の非セミノーマ症例について前向き検討にて甲状腺機能を測定した。その結果、全体に占める甲状腺機能亢進症合併例は5例(3.5%)に留まった。しかし、その頻度はhCG値で著しく異なり、hCGが5万 mIU/ml以上の症例に限ると10例中5例と約半数の症例で臨床症状を伴う甲状腺機能亢進症を認めたとしている。5万 mIU/ml未満の139例ではfT4異常高値例はなかった。これらのことからhCG 5万 mIU/ml以上の症例では甲状腺機能亢進症を約40～50%に認める可能性があり、症状がなくとも甲状腺機能を測定しておくことが重要と思われる。一方、Voigtら¹⁾の集計では26例中1例がhCG 5万 mIU/ml未満でも甲状腺機能亢進症を認めてい

Table 1. Reported prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with germ cell cancer

報告者	Giralt, et al.	Oosting, et al.
デザイン	Retrospective	Prospective
対象	hCG 5万 mIU/ml 以上	Prospective hCG 5万 mIU/ml 以上 hCG 5万 mIU/ml 未満
甲状腺機能亢進 (fT4 異常高値)	7/17 (41%)	5/10 (50%) 0/139 (0%)
fT4 高値例の hCG 中央値 (mIU/ml)	24.3万	63.2万 —
甲状腺機能亢進症状を認めた症例	3/17 (18%)	5/10 (50%) —
甲状腺機能亢進症状の内訳	頻脈 3 例 高血圧 1 例	体重減少 5 例 頻脈 5 例 発汗過多 3 例 —

る。また、われわれの症例2のように化学療法開始後のフレアアップも起こりえることから、hCG 5万 mIU/ml 未満の症例では必ずしもルーチンに甲状腺機能を測定する必要はないが、臨床症状から同病態が疑われた場合は甲状腺機能の測定を追加すべきと考えられる。

一般に甲状腺機能亢進症の臨床像は、頻脈、体重減少、手指振戦、発汗過多など非特異的なものであり、特に進行した胚細胞腫瘍では腫瘍自体による全身状態悪化との区別はつきにくい。二次性の甲状腺機能亢進症の場合、基本的には原疾患の治療による甲状腺機能の正常化が優先される。しかし、甲状腺クリーゼを来すような重症の頻脈や頻脈性の心房細動出現時には β 遮断薬の投与を検討するとされている⁷⁾。また抗甲状腺薬は副作用に無顆粒球症があり、症例1では甲状腺クリーゼのリスクを懸念し併用せざるを得なかったが、化学療法との併用には注意が必要である⁸⁾。

これらのことより、hCG 5万 mIU/ml 以上の症例では、治療開始時には自覚症状に乏しくとも同病態の可能性を考慮し甲状腺機能を測定するべきと考えられる。そして異常値であった場合には症例ごとに内科専門医にコンサルテーションのうえ、臨床症状や甲状腺機能のフォローアップ方法、甲状腺機能亢進症の治療について相談し、総合的に判断していく必要があると考えられた。

結 語

著しく高値な高 hCG 血症に伴う腫瘍随伴性の甲状腺機能亢進症は文献上も報告されている。まとまった報告例は約30例程度だが致死例も報告されており、症状が非特異的なため診断にいたらない症例も多いとされている。甲状腺機能亢進の症候は非特異的であり、

しばしば腫瘍自体の症状として見落とされがちである。hCG 5万 mIU/ml 以上の症例の40~50%では甲状腺機能が亢進している可能性があり、甲状腺機能検査および臨床症状の観察が重要と考えられる。

文 献

- 1) Voigt W, Maher G, Wolf HH, et al.: Human chorionic gonadotropin-induced hyperthyroidism in germ cell cancer—a case presentation and review of the literature—. *Onkologie* **30**: 330–334, 2007
- 2) Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, et al.: Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* **67**: 74–79, 1988
- 3) Cain HJ, Pannall PR, Kotasek D, et al.: Choriogonadotropin-mediated thyrotoxicosis in a man. *Clin Chem* **37**: 1127–1131, 1991
- 4) Tilbrook LK, Slater J and Blainey AD: Testicular germ cell tumour presenting as thyrotoxicosis. *Ann Clin Biochem* **41**: 248–249, 2004
- 5) Giralt SA, Dexeus F, Amato R, et al.: Hyperthyroidism in men with germ cell tumors and high levels of beta-human chorionic gonadotropin. *Cancer* **69**: 1286–1290, 1992
- 6) Oosting SF, de Haas EC, Links TP, et al.: Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* **21**: 104–108, 2010
- 7) 日本循環器学会 HP: 心房細動治療(薬物)ガイドライン, 2013年改訂版
- 8) 日本甲状腺学会編: パセドウ病治療ガイドライン 2011. 第1版, 南江堂, 東京, 2011

(Received on February 17, 2016)

(Accepted on May 18, 2016)