

睾丸未熟型奇形腫の転移巣が成熟型 奇形腫であった1症例

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：秋元成太教授）

奥村 哲・大原 正雄・杉澤 裕

平澤 精一・坪井 成美・吉田 和弘

西村 泰司・秋元 成太

A CASE OF IMMATURE TERATOMA OF THE TESTICLE METASTASIZING AS COMPLETELY MATURE TERATOMA

Satoshi OKUMURA, Masao OHARA, Yutaka SUGIZAWA,
Seiichi HIRASAWA, Narumi Tsuboi, Kazuhiro YOSHIDA,
Taiji NISHIMURA and Masao AKIMOTO

*From the Department of Urology, Nippon Medical School
(Director: Prof. M. Akimoto)*

A case of immature teratoma of the testicle metastasizing as completely mature teratoma is presented.

A 23-year-old man underwent right inguinal orchiectomy for an immature teratoma of the testicle on September 14, 1982. At retroperitoneal lymphnode dissection, 12 lymphnodes were removed, all of which were negative for cancer. He was well until March 1983, when bloody sputum and left chest pain occurred. Since full lung tomography revealed two pulmonary nodules, he was treated with a course of VP-16 and three courses of vinblastine, bleomycin and CDDP. In September 1983, after completion of the combination chemotherapy, the two pulmonary nodules were noticed to be slightly enlarging. A thoracotomy was scheduled to remove these nodules, since they were believed to be his only remaining tumors. Pathologic examination of the extirpated nodules disclosed completely benign teratoma. Mediastinal lymphnodes had no metastatic involvement histologically.

It is our intention in this paper to emphasize, by means of several case reports, the frequently benign nature of these residual lesions and also to emphasize a recently recognized phenomenon—the apparent induction of benign teratomas by this intensive chemotherapy.

Key words: Benign transformation of testicular tumor

緒 言

睾丸胚細胞性腫瘍の転移巣が成熟型奇形腫になる現象に関する報告が欧米で最近増加しているが¹⁻⁶⁾、本邦

ではまだその報告が少ない⁷⁻⁹⁾。われわれは最近、原発巣が未熟型奇形腫であり、肺転移巣に対し化学療法施行後に摘除したところ成熟型奇形腫であった症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：坪○ 登，男，23歳

初 診：1983年4月14日

主 訴：血痰，左胸痛

家族歴：既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：1981年11月，右陰囊内容物の有痛性腫大に気付いたが放置。1982年9月の初旬，疼痛著明となり，近医受診し睾丸腫瘍の診断にて同年9月14日右高位除睾術と後腹膜リンパ節廓清術を受け退院。1983年3月に両肺への転移を指摘され，OK-432，PSK，cytarabineなどで治療を受けていたが，丸山ワクチンを希望し当科を受診した。

初診時現症：体格栄養は中等度で，表在リンパ節は触知しない。結膜に黄疸・貧血なく胸部は打聴診上異常ない。右下腹部に後腹膜リンパ節廓清術と高位除睾術による手術瘢痕を認めるが，触診上腹部に異常所見はない。

入院時検査所見（血液）白血球 $4,700/\text{mm}^3$ ，赤血球 $530 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン 16.5 g/dl，ヘマトクリット 48.3%，血小板 $30.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，GOT 12 u/l，GPT 14 u/l，LDH 182 u/l，Al-P 80 u/l，尿素窒素 11 mg/dl，クレアチニン 1.1 mg/dl，Na 140 mEq/L，K 4.6 mEq/L，Cl 102 mEq/L，AFP 9.6 ng/ml， β -HCG 0.46 ng/ml，CEA 2.9 ng/ml，血沈 2 mm/hr.（尿）PH6，比重 1.020，蛋白（-），糖（-），潜血（-），沈渣：正常範囲。

X線所見・胸部単純写真，全肺野断層撮影にて右

S4b，左 S3b にそれぞれ $2.6 \times 2.8 \text{ cm}$ ， $3.9 \times 2.9 \text{ cm}$ の腫瘍陰影を認めた。CTscanning にて脳，肝，縦隔リンパ節，後腹膜リンパ節に転移巣なく，右 S4b，左 S3b の腫瘍が再確認された。

入院後経過：睾丸腫瘍肺転移（stage IIIb）の診断で，1983年4月25日から VP-16 200 mg を連続5日間内服させたところ血痰，左胸痛は消失したが，右 S4b，左 S3b の腫瘍（Fig. 1）は縮小傾向を認めなかったため，同年5月15日から Einhorn et al.^{10）} の regimen にしたがって PVB 療法を3コース施行した（Fig. 2）。PVB 療法終了後，右 S4b，左 S3b の腫

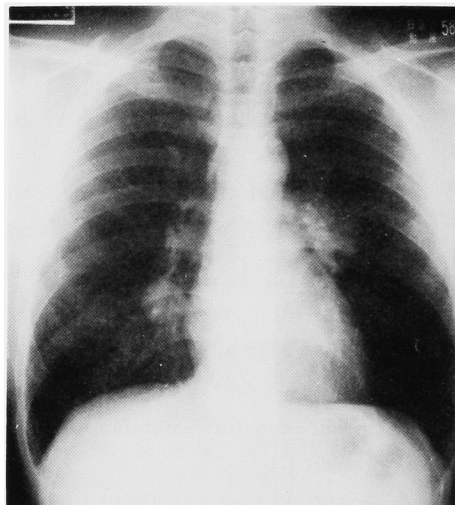


Fig. 1 Chest plain film: residual pulmonary nodules after a course of VP-16

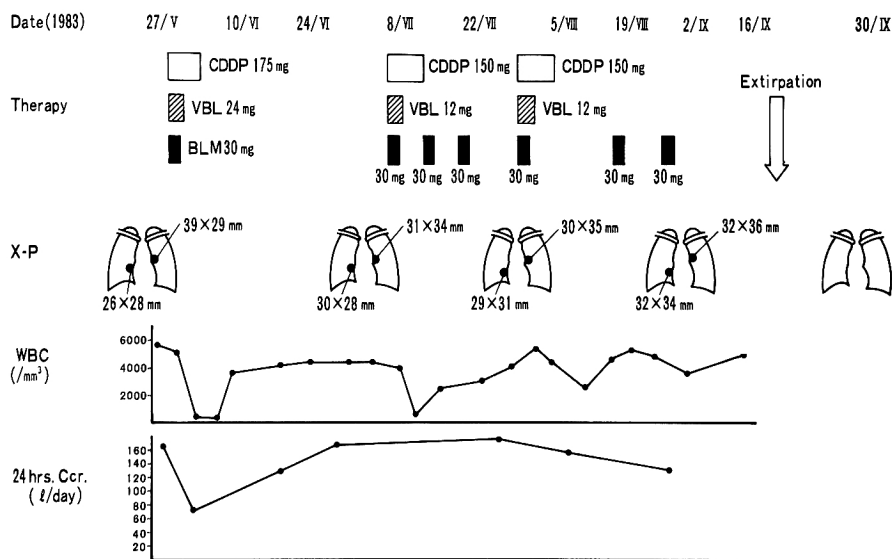


Fig. 2 Clinical course

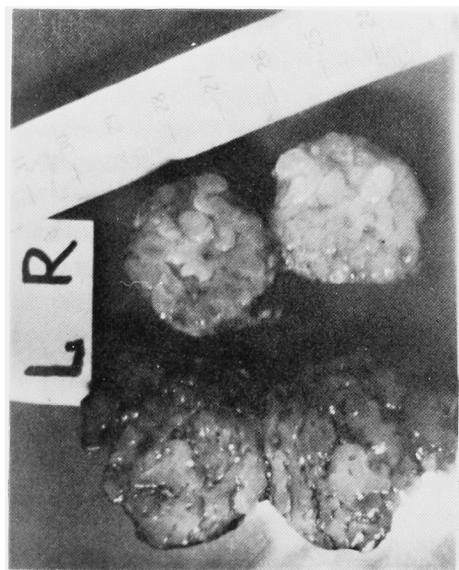


Fig. 3. Cut surface of extirpated pulmonary nodules

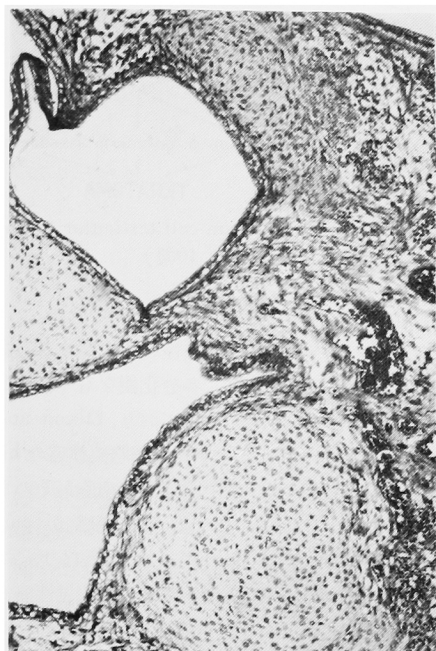


Fig. 4 Histological appearance of the primary tumor:
a nest of primitive cartilage

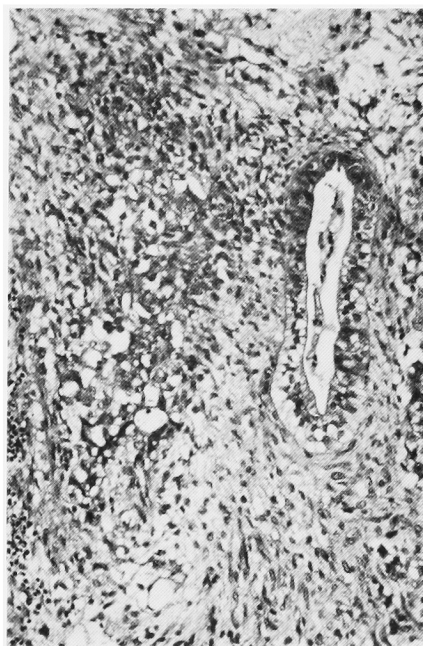


Fig. 5. Histological appearance of the primary tumor:
foci of embryonal carcinoma

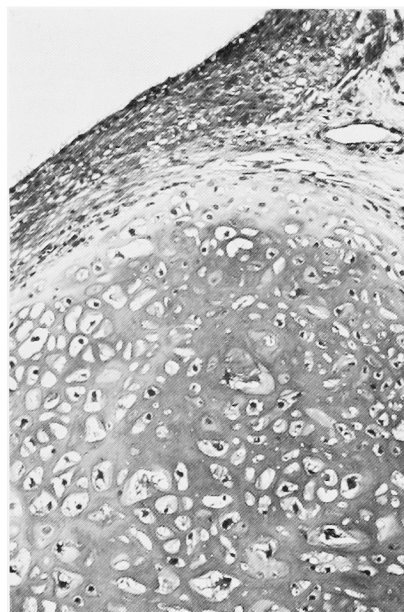


Fig. 6. Histological appearance of the metastatic tumor:
completely mature teratoma

瘤陰影は、それぞれ 3.2×3.4 cm, 3.2×3.6 cm と増大傾向を示したので、転移性肺腫瘍摘除術目的で当院胸部外科へ転科した。同年9月13日、胸骨正中切開にて開胸し、臓側胸膜直下に存在している右 S4b と左 S3b の腫瘍を摘除し、縦隔リンパ節廓清術も施行した。

摘除腫瘍の肉眼的所見：右 S4b, 左 S3b の腫瘍はそれぞれ 2.5×3.0 cm, 3.5×3.3 cm であり、軟骨様硬度を有し表面は凹凸不整であった。剖面 (Fig. 3) を見ると、軟骨様組織が蜂巢状に分歧し、島状に白色のゼラチン状物質の存在が認められた。

組織学的所見：原発巣の主体は軟骨組織と平滑筋で構成され、軟骨細胞は細胞相互の境界が不明瞭 (halo の形成の欠如) であり未熟型軟骨組織の像を呈していた (Fig. 4)。その周囲を間葉細胞が取り巻き、この間葉細胞が軟骨細胞に移行する潜在性を有していることが示唆された。また一層の高円柱細胞が形成する成熟した腺管構造が多数認められたが、一部に核が大きく細胞質が密で腺管形成を認める胎児性癌と判断される部位が観察された (Fig. 5)。後腹膜リンパ節、縦隔リンパ節には組織学的に転移は見当たらなかった。転移巣 (Fig. 6) においては、好塩基性の細胞質を有し、halo の形成が認められる成熟型軟骨組織が主体であり、ところどころに低円柱性の成熟した腺管が散在していた。悪性像はまったく認められなかった。

術後経過：開胸術30日後に患者は退院した。現在術後8カ月経過しているが再発なく、外来にて観察中である。

考 察

1 組織学的考察

分化した奇形腫は通常外胚葉由来の組織である扁平上皮や神経組織と、内胚葉由来の組織である消化器、呼吸器、泌尿生殖器成分および中胚葉由来の組織である骨、軟骨、筋、リンパ組織とで構成されている¹¹⁾。もっとも頻繁にみられる組織学的所見としては前述した組織が嚢胞の壁に存在した形態をとっている¹¹⁾。

睾丸胚細胞性腫瘍が多分化能を有するという事実が、1個のマウス胎児性癌から分化したさまざまな組織を持つ奇形腫を作り出すことにより証明された¹²⁾。またマウス可移植性奇形癌から幾多の clonal cell line が作製されている。このマウスの奇形癌は *in vivo* および *in vitro* において分化が可能で、分化した組織は奇形腫の単一成分であったり、数種類の成分であったりとされている¹³⁻¹⁶⁾。これらの分化した組織は、ノイロン、神経膠、平滑筋、骨格筋、心筋、軟骨、骨、扁平上皮、線維芽細胞、脂肪織、色素細胞、間葉

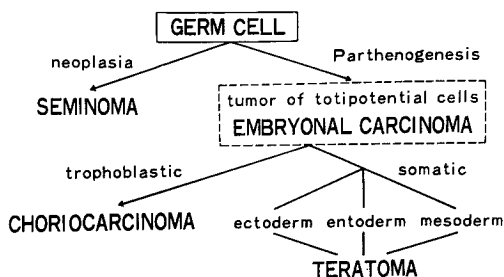


Fig. 7. Histogenesis of germ cell testicular tumor (Dixon and Moore¹⁷⁾ 1953)

上皮、腺上皮であったと報告されている¹³⁻¹⁶⁾。

2. ヒト睾丸胚細胞性腫瘍の良性転化に関する考察

ヒトの睾丸胚細胞性腫瘍は、多分化能をもつ細胞が腫瘍化したものであると考えられており、Dixon and Moore¹⁷⁾ は Fig. 7 のごとく睾丸胚細胞性腫瘍の histogenesis を述べている。精上皮腫は胚細胞がそのまま腫瘍化したものであり、いっぽう、胚細胞が parthenogenesis により totipotent cell となり、この totipotent cell が腫瘍化したものが胎児性癌であり、さらに totipotent cell が trophoblastic, somatic な方向へ腫瘍化したものがそれぞれ絨毛癌、奇形腫であると説明している。

この仮説は睾丸胚細胞性腫瘍の40%が単一組織型でないこと¹²⁾、転移部位が原発巣と異った組織型になっていることがまれではないこと^{11,17)}、成人の成熟型奇形腫でも転移によって死亡することがあること^{11,18)}、睾丸成熟型奇形腫の転移部位もまた成熟型奇形腫であった例^{19,20)}の存在とよく符合する。

Dixon and Moore の仮説にもとづき、自験例を考えてみる。患者が右睾丸の腫大に気付いてから高位除辜術を受けるまでに10カ月、両肺への転移を指摘されてから転移性肺腫瘍の摘除を受けるまでに6カ月経過していることから、原発巣が totipotent cell から大部分が未熟型奇形腫と成熟型奇形腫に、一部分が胎児性癌となり、かつ totipotent cell が肺へ転移し6カ月の間に成熟型奇形腫に分化したと想像できる。現在化学療法や放射線療法による転移巣の良性転化の報告¹⁻⁹⁾が増加しており、この原因に関し4通りの考え方が示されている。

(1) 化学療法・放射線療法により長期生存例が増加したため、悪性細胞が分化していく過程に要する時間的余裕ができた。

(2) 良性転化の認識が高まり、化学療法・放射線療法後、転移巣の積極的な外科的摘除が施行されるようになった。

Table 1 Published frequency of teratoma occurrence following combination chemotherapy (Vogelzang and Stenlund¹⁾ 1983)

Reference	Institution	No. of Surgical Explorations	Types of Operative Findings		
			Teratoma	Fibrosis-Scarring	Cancer
Einhorn et al.	Indiana	61	24 (40%)	15	22
Bracken et al.	M. D. Anderson	50	11 (22%)	21	18
Garnick	Sidney Farber	38	14 (37%)	13	11
Vugrin et al.	Memorial-SK *	37	8 (21.5%)	18	11
Stoter et al.	Netherlands	17	1 (5%)	13	3
Peckham et al.	Royal Marsden	15	2 (13%)	9	4
Bosl et al.	Minnesota	5	1 (20%)	3	1
Samson et al.	SWOG **	18	5 (28%)	3	10
Total		241	66 (27.4%)	95 (39.4%)	80 (33.2%)

*Memorial-Sloan Kettering.

**Southwest Oncology Group.

(3) 化学療法・放射線療法により選択的に悪性細胞の破壊が起こり、分化した組織のみが残った。

(4) 化学療法・放射線療法がなんらかの機序で分化促進に働いた。

いずれも仮説に過ぎないが、最近良性転化という現象が増加している原因を(1)~(4)の1項目だけでは求めえない。未治療の転移巣にこの現象がみられた報告²¹⁾を考慮すると(3)の仮説だけでなく、腫瘍細胞自身が治療と関係なく分化している点を考えなくてはならないので、(1)の仮説も充分うなずける。また化学療法の発達により縮小した転移巣を外科的に摘除し disease freeにしようとする認識が高まり、こういった症例が増加しつつあることも事実であろう²²⁻²⁴⁾。Table 1は併用化学療法後外科的に摘除された辜丸胚細胞性腫瘍の転移巣の組織像を Vogelzang and Stenlund¹⁾が集計したものである。これによると転移巣の27.4%が成熟型奇形腫であった。

3. 臨床的意義

進行性辜丸胚細胞腫瘍に対し充分なる化学療法や放射線療法を施行したにもかかわらず残存腫瘍が存在する場合は外科的に摘除し組織学的検索が必要である。この外科療法と組織学的検索の目的は、残存する腫瘍細胞の完全摘除と、良性転化、壊死、線維化症例に対する転移巣の不必要な治療の省略化にある。Einhorn et al.²²⁾によると、腫瘍が残存しているか、良性転化、壊死、線維化を来しているのかをX線学的に鑑別するのは不能であり、HCG や AFP が上昇している症例は残存腫瘍が必ず存在するが、tumor marker が陰性であった症例でも50%以上に残存腫瘍の存在が認められている。

転移巣が充分な化学療法後に摘除され disease free となり、かつ組織学的に成熟型奇形腫か壊死、線維化の場合は予後が良く、その後の化学療法は不必要であるとされている。Einhorn et al.²²⁾によると31例中89%が長期に disease free であり、Hong et al.⁵⁾は12例中癌死は1例もなかったと報告している。残存腫瘍が存在していた場合はさらに後療法として CDDP を中心とした多剤併用療法が必要になってくる^{5,22)}。

結 語

1. 23歳の辜丸未熟型奇形腫の症例において、肺転移巣に対し VP-16 を1,000 mg 内服させた後、PVB療法を3コース施行したにもかかわらず、肺陰影の縮小が得られなかったのをこれを摘除したところ、軟骨組織が中心をなす良性成熟型奇形腫であった1例を報告した。

2. 辜丸胚細胞性腫瘍の転移巣の良性転化に関し組織学的および臨床的意義を述べ、化学療法後の残存腫瘍摘除の必要性に関し言及した。

本論文の内容の要旨は第422回日本泌尿器科学会東京地方会(1983年12月)にて発表した。稿を終るにあたり本症例の転移巣摘除に御協力を頂いた本学胸部外科学教室の小泉潔、笹井巧、武井裕助手と貴重な症例をお紹介下さいました西湘病院外科・原敬造先生(小田原市扇町)に深謝いたします。

文 献

- 1) Vogelzang NJ and Stenlund R: Residual pulmonary nodules after combination che-

- motherapy of testicular cancer. *Radiology* 146: 195~197, 1983
- 2) Willis GW and Hajdu SI: Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma: report of five cases. *Am J Clin Path* 59: 338~343, 1973
- 3) Bains MS, McCormack PM, Cvitkovic E, Golbey RB and Martini N: Results of combined chemosurgical therapy for pulmonary metastases from testicular carcinoma. *Cancer* 41: 850~853, 1978
- 4) Merrin C, Takita H, Weber R, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy GP: Combination radical surgery and multiple sequential chemotherapy for the treatment of advanced carcinoma of the testis (stage III). *Cancer* 37: 20~29, 1976
- 5) Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, Cvitkovic E, Whitmore WF and Golbey RB: The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. *Cancer* 40: 2987~2992, 1977
- 6) Stechmiller B, Wirnik PM, Shin M and Satterfield J: Metastatic teratocarcinoma following chemotherapy. Maturation to a mass pathologically indistinguishable from a mediastinal enteric cyst. *Chest* 69: 697~700, 1976
- 7) 吉田隆夫・石橋道男・長船匡男・古武敏彦・水谷修太郎: 睾丸腫瘍の転移に関する考察—後腹膜腫瘍の1例を中心に—. *泌尿紀要* 23: 483~488, 1977
- 8) 小松原秀一・峰山浩忠・阿部礼男: 睾丸悪性腫瘍の転移巣が成熟型奇形腫に分化した2症例. *西日泌尿* 44: 107~112, 1982
- 9) 国方聖司・井口正典・栗田 学: 進行性睾丸腫瘍の外科的治療. *西日泌尿* 42: 997~1001, 1980
- 10) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diammine-dichloro-platinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Int Med* 87: 293~298, 1977
- 11) Mostofi FK: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic and pathologic features. *Cancer* 32: 1186~1201, 1973
- 12) Kleinsmith LJ and Pierce GB Jr: Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Research* 24: 1544~1551, 1964
- 13) Martin GR and Evans MJ: Differentiation of clonal lines of teratocarcinoma cells: formation of embryoid bodies in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 1441~1445, 1975
- 14) Rheinwald JG and Green H: Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma. *Cell* 6: 317~330, 1975
- 15) Iles SA: Mouse teratomas and embryoid bodies: their induction and differentiation. *J Embryol exp Morph* 38: 63~75, 1977
- 16) Vandenberg SR, Herman MM, Ludwin SK and Bignami A: An experimental mouse testicular teratoma as a model for neuroepithelial neoplasia and differentiation. I. Light microscopic and tissue and organ culture observations. *Am J Pathol* 79: 147~161, 1975
- 17) Dixon FJ and Moore RA: Testicular tumors. A clinicopathological study. *Cancer* 6: 427~454, 1953
- 18) Pugh RCB and Smith JP: Teratoma. *Brit J Urol* 36 Suppl: 28~44, 1964
- 19) Kedia K and Fraley EE: Adult teratoma of the testicle metastasizing as adult teratoma: case report and review of literature. *J Urol* 114: 636~639, 1975
- 20) Wogalter H and Scofield GF: Adult teratoma of the testicle metastasizing as adult teratoma. *J Urol* 87: 573~576, 1962
- 21) Snyder RN: Completely mature pulmonary metastasis from testicular teratocarcinoma. Case report and review of literature. *Cancer* 24: 810~819, 1969
- 22) Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I and Donohue JP: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 48: 904~908, 1981
- 23) Vugrin D, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Bains M, Herr HW and Golbey RB: Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ-cell tumors. *Cancer*

- 47: 2228~2231, 1981
- 24) Samson MK, Fisher R, Stephens RL, Rivkin Sr, Pipari M, Maloney T and Groppe CW: Vinblastine, bleomycin and cis-diamminedichloroplatinum in disseminated testicular cancer: response to treatment and prognostic correlations. *Europ J Cancer* 16 : 1359~1366, 1980

(1983年11月29日受付)