

孤発性腸骨転移を来した精巣腫瘍の1例

宮田 孟^{1,2}, 安部 崇重¹, 岩原 直也¹, 菊地 央⁵
 千葉 博基¹, 松本 隆児¹, 大澤 崇宏¹, 田中 博³
 森田 研⁴, 三橋 智子⁶, 篠原 信雄¹

¹北海道大学病院泌尿器科, ²函館中央病院泌尿器科, ³市立札幌病院泌尿器科

⁴市立釧路総合病院泌尿器科, ⁵手稲溪仁会病院泌尿器科, ⁶北海道大学病院病理診断科

A CASE OF TESTICULAR CANCER WITH SOLITARY ILIAC BONE METASTASIS

Hajime MIYATA^{1,2}, Takashige ABE¹, Naoya IWAHARA¹, Hiroshi KIKUCHI⁵,
 Hiroki CHIBA¹, Ryuji MATSUMOTO¹, Takahiro OSAWA¹, Hiroshi TANAKA³,
 Ken MORITA⁴, Tomoko MITSUHASHI⁶ and Nobuo SHINOHARA¹

¹The Department of Urology, Hokkaido University Hospital

²The Department of Urology, Hakodate Central General Hospital

³The Department of Urology, Sapporo City General Hospital

⁴The Department of Urology, Kushiro City General Hospital

⁵The Department of Urology, Teine Keijinkai Hospital

⁶The Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital

A 23-year-old male was aware of pain around his left hip joint and visited a nearby orthopedic clinic. Swelling of the right testis was pointed out, and a testicular tumor was suspected. He was referred to the urology department of a local hospital. Blood analysis showed an increase of α -fetoprotein (AFP) (3,620 ng/ml). Computed tomographic (CT)-scan revealed a left iliac bone metastasis and morbid fracture. Right radical inguinal orchiectomy was performed. The pathological examination revealed mixed germ cell tumor (embryonal carcinoma and immature teratoma : 70%, seminoma : 30%). The diagnosis was non-seminomatous germ cell tumor, stage IIIc, and poor risk on the International Germ Cell Consensus Classification. After one cycle of a bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) regimen, he was referred to our hospital. After a total of 4 cycles of BEP, AFP was normalized. Denosumab was also administered monthly. The CT-scan showed a reduction of bone metastasis and recovery of ossification. Bone biopsy did not show viable tumor cells. Because extirpation of the remaining mass would require resection of the left part of the pelvic bone with significant functional loss of the left limb, we performed close follow-up after an additional 2 courses of the etoposide and cisplatin regimen. The patient is currently alive without recurrence at 45 months after the last systemic chemotherapy.

(Hinyokika Kyo 69 : 259-264, 2023 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_69_9_259)

Key words : Testicular cancer, Solitary bone metastasis

緒 言

精巣腫瘍の骨転移の多くは、すでに他部位に転移巣が存在する進行例や、再発例に認められることが多いとされており、初診時に骨への単独転移を認めることは稀である^{1,2)}。

今回われわれは診断時から孤発性の腸骨転移を有する精巣腫瘍に対して、化学療法と骨修飾薬を併用し寛解を得た1例を経験した。本症例では、下肢機能の喪失の点から、いわゆる残存腫瘍の外科的切除を施行しなかった。文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 23歳, 男性

主 訴 : 左股関節痛, 右陰嚢腫大

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 20XX年3月頃より右精巣の腫大を自覚していたが、医療機関に受診しなかった。同年9月に左股関節周囲の痛みを主訴に近医整形外科を受診した。精巣腫瘍が疑われ前医泌尿器科へ紹介となった。同年9月下旬、前医泌尿器科を初診、陰嚢は小児頭大に腫大しており (Fig. 1A)、血液検査で、AFPは3,620 ng/mlと著明高値であった。hCGは1.0 mIU/ml以下であった。画像所見は、頭部造影CTで異常所見を認めず、頸胸腹部造影CTでは左腸骨転移と病的骨折を認めた (Fig. 1B)。引き続き右高位精巣摘除術が施行された。病理結果は mixed germ cell tumor (embryonal carcinoma and immature teratoma : 70%,

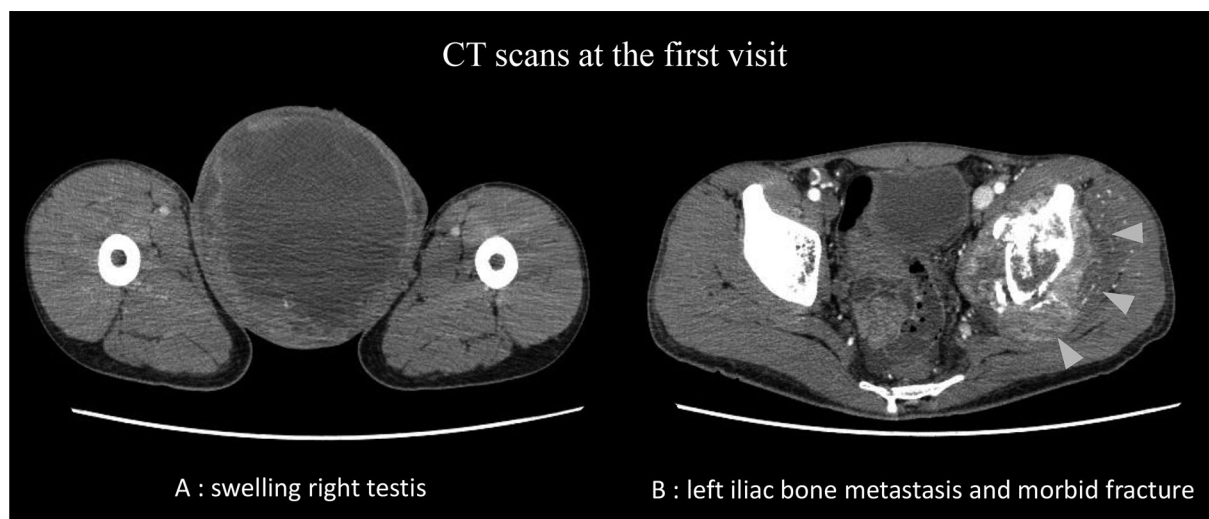


Fig. 1. CT scans at the first visit. A: Right testicular cancer swollen to the size of a child's head. B: Left iliac metastasis and morbid fracture.

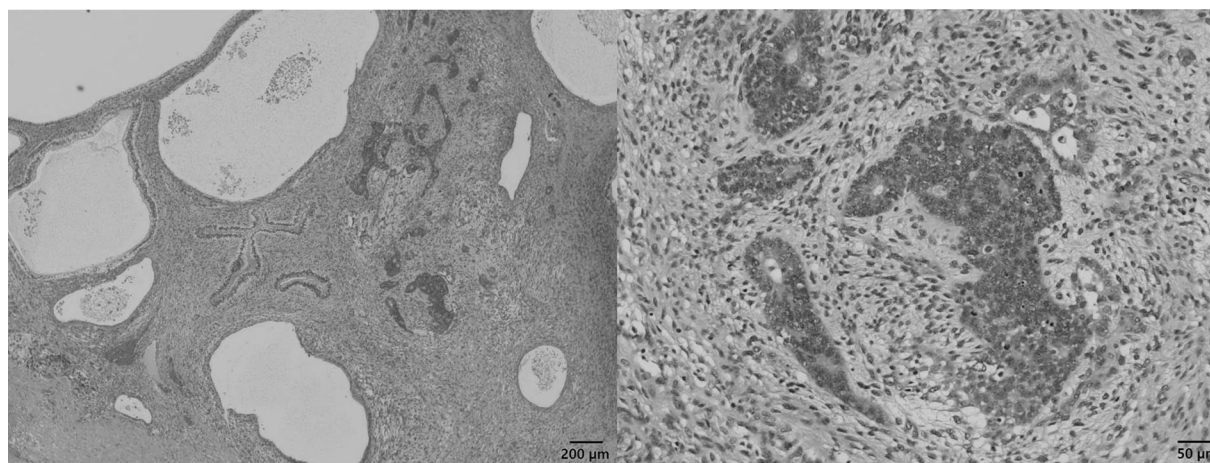


Fig. 2. Histological findings of the resected right testis indicated mixed germ cell tumor (HE stain). Atypical cells with deeply stained and crude nuclear chromatin are found to grow while forming fused gland tubular, papillary, and solid nests.

seminoma : 30%)であった (Fig. 2). 以上より, 病期分類は, non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT), stage IIIc, IGCCC poor risk と考えられた.

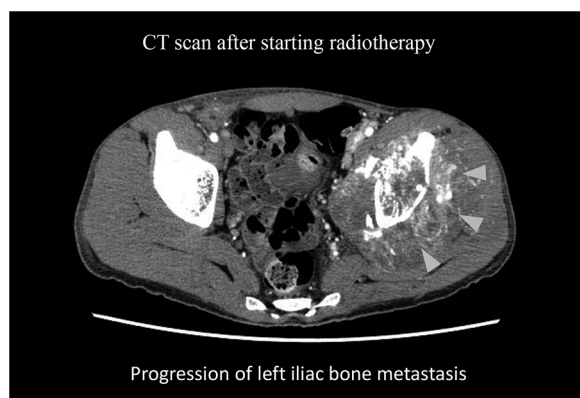
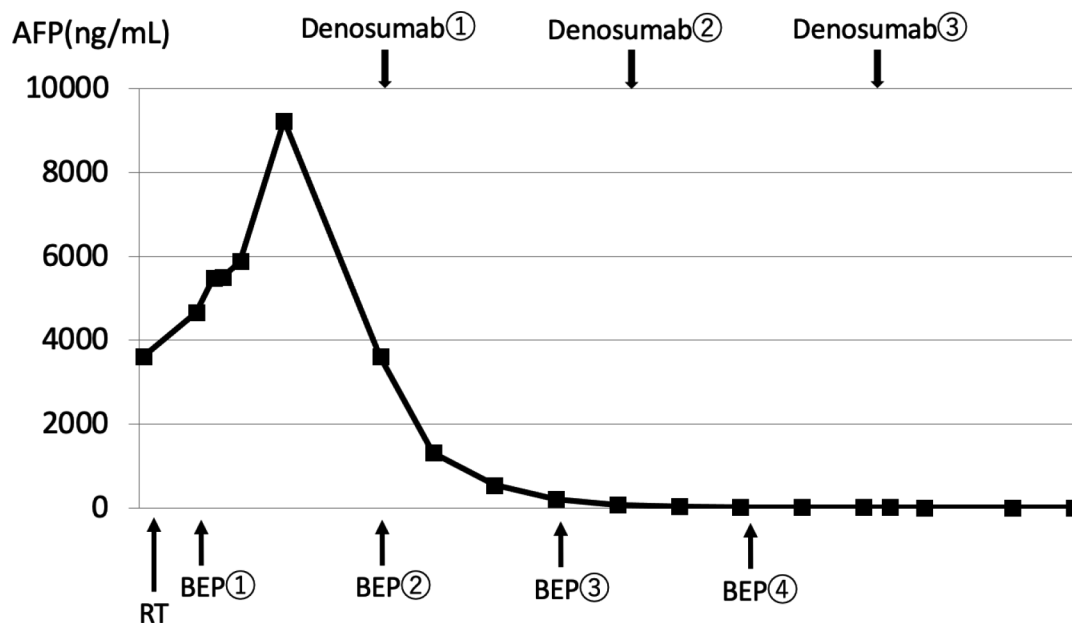


Fig. 3. CT scan after starting radiotherapy. Progression of left iliac bone metastasis was confirmed after starting radiotherapy.

前医では, 骨転移に対して放射線治療を行い, 引き続き化学療法を行う方針が計画された. 術後4日目, 左腸骨転移に対して定位放射線照射 (42.5 Gy 予定) が開始された. 7.97 Gy 照射終了時点で AFP のさらなる上昇 (4,660 ng/ml), CT で骨転移の増悪を認めた (Fig. 3). 放射線治療を中止し, 左腸骨病変部の骨生検が施行された. 病理結果は metastasis of mixed germ cell tumor of the testis の診断であった. 20XX年10月初旬から BEP 療法が開始された. Day 8 の時点で AFP 9,240 ng/ml と上昇を認め, 治療困難症例と判断され, 当科へ紹介・転院となった.

入院後経過: 当院では BEP 療法の継続に加え, 骨転移に対して, 4週ごとのデノスマブの投与を開始した. BEP 1コース目が終了した時点で AFP は 3,608 ng/ml へ低下した. BEP 療法を引き続き継続した. BEP 4コース終了時, AFP 9.8 ng/ml と正常化した (Fig. 4). BEP 1~4コースの間の有害事象としては



RT: Radiotherapy, BEP: Bleomycin+Etoposide+Cisplatin,

Fig. 4. Treatment progress and AFP transition. AFP began to decline from the middle of the first course of BEP and dropped to the normal range at the end of the fourth course.

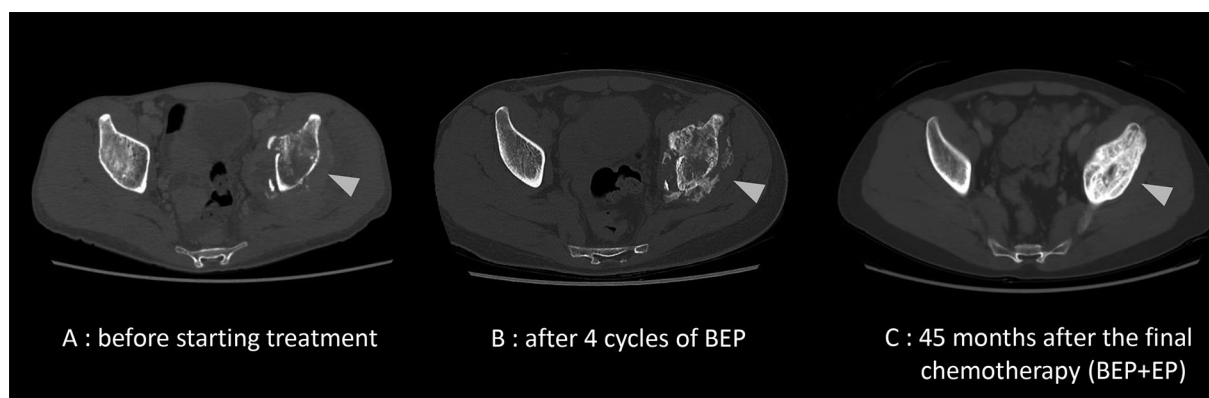


Fig. 5. CT scans show reduction of bone metastases and progression of ossification after chemotherapy and administration of denosumab. A: Before starting treatment. B: After 4 cycles of BEP and administration of denosumab for 3 months. C: Forty-five months after the final chemotherapy (BEP + EP) and administration of denosumab for 2 years.

好中球減少 (Grade 4), 貧血 (Grade 3), 血小板減少 (Grade 1) に加えて, BEP 4 コース目に薬剤性肺炎 (Grade 1) が出現したが経過観察のみで改善を認めた。

BEP 4 コース後の CT では, 骨転移巣の縮小と骨化の改善を認めた (Fig. 5B)。治療中, あらかじめ残存病変の切除の可否・リスクに関して, 整形外科にコンサルトしていたが, 「手術は, 左腸骨の摘除, 障害として左下肢機能の全廃, 骨外腫瘍まで摘除した場合には膀胱・直腸の合併切除の可能性」との見解であった。

BEP 4 コース目終了後に, 左腸骨転移巣の骨生検を放射線科に依頼し, 18 G 穿刺針で計 6 本採取した。

病理では, 生存腫瘍細胞の残存を認めなかった。残存病変の切除のメリット・デメリットに関して, 患者・家族と相談し, 左腸骨の切除は行わない方針とした。その後, EP 療法 2 コースを地固め療法として施行した。杖歩行の状態で退院した。

退院後, 約10カ月の時点で, 松葉杖歩行であるが, 日常動作は問題なく行える ADL まで回復し, 再就職した。退院後, 約20カ月の時点で, 補助具なしでの歩行が可能となった。デノスマブは計 2 年間投与し終了した。治療終了後45カ月現在の CT 所見を示す (Fig. 5C)。骨転移巣の縮小と骨化のさらなる改善を認めており, 再発は認めていない。

Table 1. Summary of reported cases of testicular cancer with solitary bone metastasis (Since 2000)

症例	報告者	年	年齢	組織型	Treatment	骨転移部	骨転移出現	Salvage treatment	治療効果
1	刈谷ら ⁶⁾	2000	34	Seminoma	OE	胸椎	1カ月後	BEP (2) + RT	CR
2	佐藤ら ⁷⁾	2003	43	Seminoma	OE	大腿骨	12カ月後	BEP (3) + RT + Surg	CR
3	渡辺ら ⁸⁾	2004	32	Seminoma	OE + RT	肋骨	24カ月後	BEP (2) + HDCT + Surg	CR
4	Spearmon ら ⁹⁾	2004	35	Seminoma	OE + RT	頭蓋骨	18カ月後	CT	CR
5	三宅ら ¹⁰⁾	2005	41	Seminoma	OE	胸椎, 右坐骨	14カ月後	PEP (2) + RT + HDCT	CR
6	Uygun ら ¹¹⁾	2006	43	Non-seminoma	OE + RT + BEP (3)	頭蓋骨	初診時	—	Died of disease
7	河内ら ¹²⁾	2007	31	Seminoma	OE	頸椎, 腰椎, 肋骨	7カ月後	BEP (3) + RT	Unknown
8	富崎ら ¹³⁾	2008	44	Seminoma	OE	肋骨	31カ月後	BEP (3) (on going)	Unknown
9	Cyrus ら ¹⁴⁾	2010	44	Non-seminoma	OE + BEP (4) + Surg	頭蓋骨	初診時	—	CR
10	千葉ら ¹⁵⁾	2011	40	Seminoma	OE	胸椎	79カ月後	BEP (3) + RT	CR
11	Kitsada ら ¹⁶⁾	2013	53	Seminoma	OE + RT	上腕骨頭	48カ月後	BEP (4) + RT	CR
12	Dipti Rani Samanta ら ¹⁷⁾	2015	22	Non-seminoma	OE	肩甲骨	4カ月後	BEP (4) + EP (1) + RT	CR
13	K C Biebighauser ら ⁵⁾	2017	37	Non-seminoma	OE + BEP (2) + TIP (3) + HDCT	仙骨	初診時	—	Unknown
14	自験例		23	Non-seminoma	OE + BEP (4) + EP (2)	腸骨	初診時	—	CR

OE: Orchiectomy, RT: Radiotherapy, HDCT: High dose chemotherapy, CT: Chemotherapy, BEP: Bleomycin + Etoposide + Cisplatin, PEP: Peplomycin + Etoposide + Cisplatin, EP: Etoposide + Cisplatin, TIP: Taxol + Ifosfamide + Cisplatin, Surg: Surgery, CR: Complete response, (): Number of courses.

Table 2. Summary of reported cases of testicular cancer with solitary bone metastasis

n = 14 (自験例を含む)		
年齢	中央値39歳 (範囲: 22-53歳)	
組織型	Seminoma	9例
	Non-seminoma	5例
骨転移出現時期	再発時	10例 (初診時より中央値16カ月)
	初診時	4例
骨転移部位 (重複あり)	脊椎	4例
	肋骨	3例
	頭蓋骨	3例
	肩甲骨	1例
	上腕骨	1例
	大腿骨	1例
	坐骨	1例
	仙骨	1例
	腸骨	1例 (自験例)
骨転移に対するアプローチ (重複あり)	化学療法	14例 (全例)
	放射線	8例
	外科的切除	3例
	超大量化学療法	3例
	地固め化学療法	1例 (自験例)
予後	完全奏功	10例
	治療中	3例
	死亡	1例

考 察

精巣腫瘍は15～34歳の男性にみられる悪性腫瘍の中で最も頻度が高いとされている³⁾が、骨転移を有する症例の頻度は低く、さらに初診時から骨単独の転移を有する症例は非常に稀である^{4,5)}。

2000年以降に報告されている骨単独の転移を有する精巣腫瘍の症例は検索しえた限りで自験例を含めて14例報告されており (Table 1), それらの概要を表にまとめた (Table 2)。初診時から骨転移を認めた症例は自験例を含めて4例のみで、すべて non-seminoma であった。骨転移部位としては脊椎が4例と多かった。骨転移巣に対する治療内容としては全例で化学療法を施行していた。追加治療としては、seminoma・non-seminoma のどちらの症例でも放射線治療、外科的切除を含めた集学的治療が行われていた。本症例のように化学療法が奏効した後にさらに地固め化学療法のみで寛解を得た症例は自験例のみであった。また、本症例において地固め化学療法中、または化学療法後に増悪を認めた際には Dipti Rani Samanta ら¹⁷⁾のように放射線治療の追加も検討された。予後に関しては治療中の症例を除けば11例中10例で完全奏効しており、比較的良好であった。

Non-seminoma においては、化学療法後に腫瘍マーカーが陰性化した場合、残存腫瘍の切除がすすめられる。本症例では外科的切除の侵襲の大きさと術後 QOL の著しい低下が問題となった。BEP 4 コース施行後の骨生検では、腫瘍を認めなかった。残存腫瘍切除を行わなかった場合のリスクとして、以下の内容を患者・家族と相談した。第一に骨生検 (針生検) では十分なサンプルが得られておらず、偽陰性のリスクを説明した。第二に奇形腫の残存、将来的な Growing teratoma syndrome (以下 GTS) の可能性を説明した。GTS とは、化学療法中または化学療法後に腫瘍マーカーは正常化しているにも関わらず転移または再発病変が増大することを特徴とし¹⁸⁾、non-seminomatous germ cell tumor の1.9～7.6%に発生するとされる稀な疾患である¹⁹⁾。治療は化学療法や放射線治療には抵抗性であるとされ、手術による完全切除が原則である²⁰⁾。Logothetis らの基準で病理組織学的に成熟奇形腫のみから構成されると定義されている¹⁸⁾が、馬場らの報告では成熟奇形腫を含まない GTS 発症例も複数報告されており、また未熟奇形腫が化学療法によって成熟奇形腫に分化し GTS を発症する可能性についても示唆している²¹⁾。

以上、手術を施行しなかった場合のリスクを十分説明し、本症例においては、残存腫瘍の切除を施行しない方針とした。EP 療法 2 コースを施行、退院後もデノスマブを継続した。デノスマブ関連顎骨壊死発症の

リスクを考慮し²²⁾、デノスマブは2年間投与し終了した。治療終了後、45カ月現在、再発なく経過中である。今後も GTS 発症の可能性も考慮し、慎重に経過観察を行う予定である。

本症例においては骨腫瘍生検で viable cell を認めなかった点と、手術を行った場合の機能的損失・QOL の著しい低下を考慮し、骨残存病変の手術を行わない方針とした。

Non-seminoma における化学療法後の残存腫瘍に対しては、手術が原則とされている。理由としては残存腫瘍の大きさでは viable cell の残存を予測できないためである²³⁾。また先にのべたように、奇形腫の残存ものに Growing teratoma などの問題を生じる可能性がある。

現在、viable cell の残存予測因子として期待されているのが miRNA である。Ricardo らは、miRNA が化学療法や後腹膜リンパ節郭清の治療反応性や再発に関連すると報告している²⁴⁾。miRNA を測定することにより化学療法後の残存腫瘍の組織を線維化/壊死組織・奇形腫と viable cell を含む残存癌に区別することが可能となると述べている。一方、線維化/壊死組織と奇形腫を区別することは困難であるとの課題も指摘しており、今後のさらなる検討が期待される。

注 記: 本症例は2018年以前に診断された症例であるため本文中に「immature teratoma」と記載しているが、2018年8月の精巣腫瘍取扱い規約改訂にて未熟奇形腫と成熟奇形腫の亜分類を行わないことになっている。

結 語

初診時から孤発性の腸骨転移を有する精巣腫瘍に対して、化学療法と骨修飾薬を併用し寛解を得た1例を経験した。残存腫瘍切除による機能的損失がきわめて大きく、残存腫瘍の外科的切除を行わず経過観察中である。今後も再発や GTS 発症に注意して経過観察を行っていく必要がある。

文 献

- 1) Bredael JJ, Vugrin D and Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **50**: 548-551, 1982
- 2) Hitchins RN, Philip PA, Wignall B, et al.: Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours. *Br J Cancer* **58**: 793-796, 1988
- 3) Baird DC, Meyers GJ and Hu JS: Testicular cancer: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* **97**: 261-268, 2018
- 4) Jamal-Hanjani M, Karpathakis A, Kwan A, et al.: Bone metastases in germ cell tumours: lessons learnt from a large retrospective study. *BJU Int* **112**:

- 176-181, 2013
- 5) Biebighauser KC, Gao J, Rao P, et al.: Non-seminomatous germ cell tumor with bone metastasis only at diagnosis: a rare clinical presentation. *Asian J Urol* **4**: 124-127, 2017
 - 6) 仮屋眞吾, 川原 誠, 谷本 功, ほか: 髄液中 HCG β が高値を示し, 硬膜内浸潤が疑われた転移性脊椎硬膜外セミノーマの1例. *臨神経* **40**: 722-725, 2000
 - 7) 佐藤元昭, 成田 知, 長沼慎二, ほか: 化学療法後外科的切除を行った精巣腫瘍骨転移例. *臨泌* **57**: 63-65, 2003
 - 8) 渡辺美保, 釜井隆男, 増田聡雅, ほか: 術後2年目に孤立性に肋骨転移を来したセミノーマの1例. *泌尿紀要* **50**: 505-509, 2004
 - 9) Spermon JR, Oyen WJG, Strijk SP, et al.: Solitary skull recurrence from stage I seminomatous germ cell tumor of testis. *Urology* **64**: 377-379, 2004
 - 10) 三宅牧人, 平山暁秀, 松下千枝, ほか: 精巣摘除後に骨単独転移で再発した Seminoma の1例. *泌尿紀要* **51**: 825-829, 2005
 - 11) Uygun K, Karagol H, Kocak Z, et al.: Isolated bone metastasis in testicular germ cell tumors: a case report and review of the literature. *Onkologie* **29**: 93-95, 2006
 - 12) 河内啓一郎, 大石智子, 佐古真一, ほか: 精巣 Seminoma stage I 術後半年後に FDG-PET/CT にて骨転移を認めた1例. *西日泌尿* **69**: 220, 2007
 - 13) 富崎一向, 山田陽司, 藤本直浩, ほか: 孤立性肋骨転移を来したセミノーマの1例. *西日泌尿* **70**: 222-223, 2008
 - 14) Chargari C, MacDermid D and Védrine L: Symptomatic solitary skull bone metastasis as the initial presentation of a testicular germ cell tumor. *Int J Urol* **17**: 100, 2010
 - 15) 千葉量人, 黒住 顕, 関山和弥, ほか: 術後6年目に脊椎孤立性転移を来した Seminoma の1例. *泌尿紀要* **57**: 517-520, 2011
 - 16) Wudhikarn K, Colling CW, Robinson RA, et al.: Solitary bony metastasis in seminoma. *J Clin Oncol* **31**: e259-261, 2013
 - 17) Samanta DR, Bose C, Krishnappa R, et al.: Mixed germ cell tumor of testis with isolated scapular metastasis: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol* doi:10.1155/2015/205297
 - 18) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al.: The growing teratoma syndrome. *Cancer* **50**: 1629-1635, 1982
 - 19) André F, Fizazi K, Culine S, et al.: The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* **36**: 1389-1394, 2000
 - 20) Kataria SP, Varshney AN, Nagar M, et al.: Growing teratoma syndrome. *Indian J Surg Oncol* **8**: 46-50, 2017
 - 21) 馬場恭子, 関根芳岳, 栗原聰太, ほか: Growing teratoma syndrome の1例. *日泌尿会誌* **107**: 115-120, 2016
 - 22) 川西博晃, 横関仁志, 星山英泰, ほか: 泌尿器癌患者における骨吸収抑制剤関連顎骨壊死の発生頻度の検討. *泌尿紀要* **68**: 1-6, 2022
 - 23) Albers P, Weissbach L, Krege S, et al.: Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* **171**: 1835-1838, 2004
 - 24) Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al.: Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor. *J Urol* **200**: 126-135, 2018

(Received on January 10, 2023)

(Accepted on April 11, 2023)