

精巣原発が示唆された精巣微小石灰化病変を有する 後腹膜胚細胞腫瘍の2例：後腹膜胚細胞腫瘍の 原発についての考察

旭川医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）
北原 克教，堀 淳一，徳光 正行，佐賀 祐司
橋本 博，金子 茂男，八竹 直

RETROPERITONEAL GERM CELL TUMOR WITH TESTICULAR CALCIFICATION INDICATING TINY TESTICULAR ORIGIN: CONSIDERATION OF THE ORIGIN OF RETROPERITONEAL GERM CELL TUMORS: REPORT OF TWO CASES

Katsuyuki KITAHARA, Junichi HORI, Masayuki TOKUMITSU, Yuji SAGA,
Hiroshi HASHIMOTO, Shigeo KANEKO and Sunao YACHIKU
From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Two cases of germ cell neoplasm retrospectively considered to have been of testicular origin are reported. Case 1. A 19-year-old male with brain, liver and retroperitoneal tumors was diagnosed with yolk sac tumor by retroperitoneal tumor biopsy. After multidisciplinary treatment, a region of calcification was detected in the left testis on scrotal sonography and left high inguinal orchiectomy was performed. Case 2. A 57-year-old male with neck, lung and retroperitoneal tumors was diagnosed with yolk sac tumor by supraclavicular biopsy. From initial examination, scrotal sonography revealed a small calcified lesion in the right testis. After chemotherapy, high inguinal orchiectomy and retroperitoneal lymphadenectomy were simultaneously performed. Pathologic evaluation of these testicular specimens revealed calcification and a fibrous scar in correspondence with the clinical diagnosis. These changes were considered as scars of the primary testicular tumor due to burned-out tumor or the result of reaction to chemotherapy. Since a primary tumor of testicular origin may exist in the extragonadal germ cell tumor, it is important to examine the intrascrotal contents in detail in the case of so-called extragonadal germ cell tumors with palpably normal testes. In such cases, there are two possible conditions, an occult testicular tumor and a burned-out testicular tumor. We briefly reviewed 42 such cases in the Japanese literature. It appears that there are very few true extragonadal germ cell tumors, and that the possibility of primary testicular origin metastasizing from viable occult testicular tumor or burned-out testicular tumor with spontaneous regression is high in retroperitoneal germ cell tumors.

(Acta Urol. Jpn. 49: 291-295, 2003)

Key words: Burned-out testicular tumor, Occult testicular tumor, Extragenital germ cell tumor

緒 言

後腹膜腔に胚細胞腫瘍が存在し、陰嚢内に明らかな腫瘍病変を認めない場合、原発性性腺外胚細胞腫瘍、潜在性精巣腫瘍および burned-out testicular tumor が考えられる。Burned-out testicular tumor とは、転移で発症した胚細胞腫瘍患者の精巣に壊死、瘢痕組織あるいは成熟奇形腫しか認められない場合のことを言う。前述の3者間の鑑別は臨床治療上、非常に困難なことがある。また診断時期により burned-out testicular tumor が自然消退によるものか、化学療法に対する反応として見られた変化なのかの判断も問題と

なる。今回、われわれは2例の精巣原発が示唆された後腹膜胚細胞腫瘍を経験したので、本邦報告例とともに後腹膜胚細胞腫瘍の原発についてなどこれらの問題点を検討したい

症 例

症例 1

患者：19歳，男性

主訴：腹痛，腹部腫瘍

既往歴 家族歴：特記事項なし

現病歴：腹痛と腹部腫瘍があり，1990年7月19日当院第2内科入院。CTにて肝，後腹膜腫瘍を認め，生

検の結果 Yolk sac tumor であったため当科を紹介された。

現症：腹部に小児頭大の腫瘍を触れ、両側精巣は触診上、異常を認めなかった。

検査所見：血算異常なし。生化学検査で LDH 2,115 IU/l, AFP 3,671 ng/ml と高値であった。βHCG <0.2 ng/ml。

画像所見：CT 上左後腹膜腔に 10 cm 大の腫瘍、肝、肺に多発性の腫瘍を認めた。超音波検査では両側精巣とも異常はみられなかった。

以上より進行性胚細胞腫瘍と診断し、まず精巣は温存したまま化学療法を行うこととした。

経過：VIP 変法 (VP-16 100 $\text{m}^2 \times 5$; Ifosfamide 2 $\text{g} \times 5$; Cis-platinum 40 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$) を 4 コース施行し、肺、後腹膜病変は 90% 縮小し肝転移は消失、腫瘍マーカーは陰性化した。残存した病変に対し、1990年12月5日後腹膜リンパ節郭清術を施行し、病理学的には大部分壊死組織で少量の奇形腫成分があった。しかし、その後 AFP の再上昇、脳転移を生じ、頭部放射線照射 (32 Gy) と脳動注 (Cis-platinum 50 mg)、さらに BEP 療法を中心に全身化学療法を 4 コース追加した。これにより、出血の痕跡以外は、明らかな脳転移病巣は認めなくなり、腫瘍マーカーも再陰性化し、1991年7月17日退院した。その後外来での経過観察中、左精巣に超音波検査上、小石灰化像を認めるようになり (Fig. 1)、1993年1月11日に左高位精巣摘出術を施行した。

精巣病理組織所見：摘出標本で白色の硬い小腫瘍を認めた。病理組織標本では同部位は石灰化著しい変性組織をみるが、腫瘍細胞は認めなかった。この微小病変が化学療法により変性、あるいは自然退行した原発巣ではないかと考えた。

10年後、CT にて後縦隔にリンパ節腫大があり、2001年2月14日、腫瘍摘出し、病理学的には高分化型腺癌であった。消化管などに病変はなく、初回郭清範

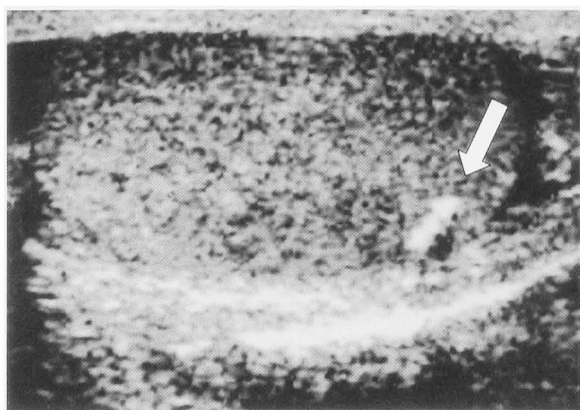


Fig. 1. Sonogram shows a calcified lesion within the left testicular parenchyma.

囲外に、少量残存した奇形腫成分による晩期再発ではないかと考えた。現在、外来にて経過観察中である。

症例 2

患者：57歳、男性

主訴：胸部X線異常陰影

既往歴・家族歴：特記事項なし

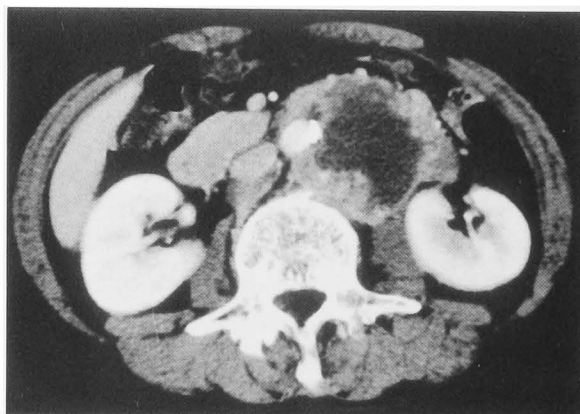
現病歴：検診で胸部X線異常陰影を指摘され2000年12月11日、当院第1内科入院。頸部リンパ節腫大、肺、後腹膜腫瘍があり、頸部生検の結果は Yolk sac tumor を主体とする mixed germ cell tumor と診断された。原発性性腺外胚細胞腫瘍として BEP 療法 4 コースが施行された。しかし、肺、後腹膜に残存腫瘍があり、腫瘍マーカーも正常化せず、当科を紹介され、2001年4月12日転科した。

現症：両側精巣は触診上、異常を認めなかった。頸部腫瘍は消失していた。

検査所見：第1内科初診時、血算異常なし。生化学検査で LDH 501 IU/l, AFP 3,036 ng/ml, βHCG 6,590 ng/ml と高値であった。転科時には、LDH 140 IU/l, AFP 5 ng/ml, βHCG 1.3 ng/ml であった。



A



B

Fig. 2. Chest computed tomography reveals several lung tumors (A). Abdominal computed tomography reveals a retroperitoneal tumor (B).

画像所見: 転科時, 超音波検査上, 右精巣に小石灰化陰影を認め, CT では肺に7個の多発腫瘍病変, 後腹膜に6 cm 大の腫瘍病変を認めた (Fig. 2A, B).

経過: 転科後, VIP 療法とその変法をあわせて3コース追加し, 腫瘍マーカーは陰性化, 肺はごく微小な病変となったが, 後腹膜には残存病変を認め, 2001年11月14日, 後腹膜リンパ節郭清術を施行した. その際両側精巣は触診上, 異常はなかったが, 超音波検査上, 右精巣は結節状の小石灰化像, 左精巣には砂粒状の微小な高エコー像があったため, 精巣に残存する腫瘍の可能性などを説明し, 相談した結果, 両側高位精巣摘出術を施行することとなった.

精巣病理組織所見: 病理学的に右精巣は, 結節状の石灰化陰影を認めた部位に, 石灰化を伴った繊維組織がみられ, 腫瘍細胞は認めなかったが症例1と同様, これが化学療法による変性, あるいは自然退行した原発巣ではないかと考えた (Fig. 3A, B). 左精巣には異常所見はなかった. なお, 後腹膜の病理所見は壊死組織のみで, 微小な肺の残存病変については経過観察中である.

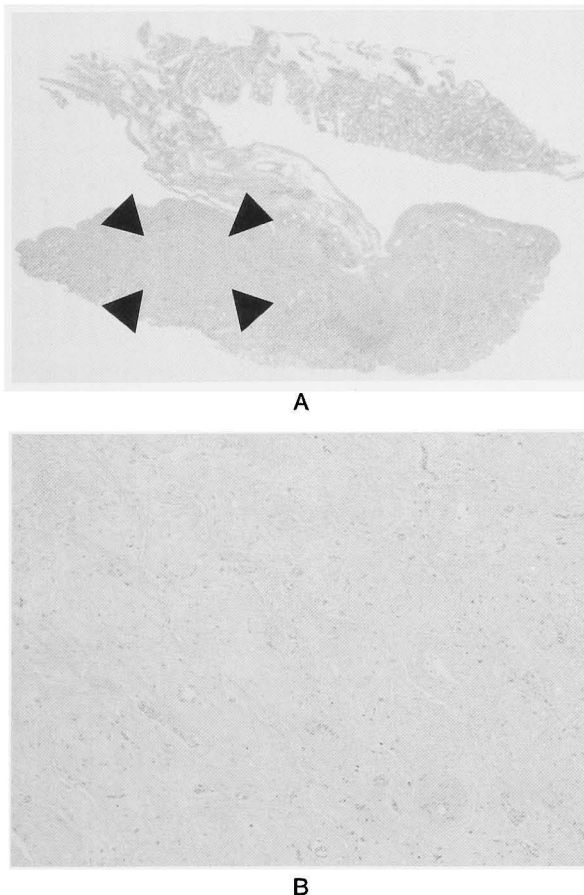


Fig. 3. Microscopic findings of the left testis show the burned-out tumor scar (A). This lesion reveals necrosis and calcification, but malignant tissue is not seen (B) (H & E stain).

考 察

精巣に腫瘍を認めず, 他の部位に胚細胞腫瘍を見た場合, ①原発性性腺外胚細胞腫瘍 (primary extragonadal germ cell tumor), ②潜在性精巣腫瘍 (occult testicular tumor), ③burned-out testicular tumor という3つの病態が考えられる¹⁾. ①は縦隔や後腹膜腔などに胚細胞腫を認めるものの, 全経過を通じて精巣腫瘍を認めないものである. 胎生期に misplacedされた totipotential cell の存在, あるいは器官形成期における yolk sac から性腺発生部位以外への②primordial germ cell の異常な migration により発生すると説明されている²⁾. ②も同じように肺や後腹膜などの腫瘍が胚細胞腫瘍と診断されるも, 精巣病変が触知しえないほど微小で, 偶然の機会に精巣の原発巣が発見されたものをいう. ③は精巣以外で発見された胚細胞腫瘍患者の精巣に, 何らかの機会に異常が認められるも, 組織上壊死, 瘢痕組織あるいは成熟奇形腫しか認められないものと定義され³⁾, 病態としては精巣内の原発巣が広汎な転移巣を形成した後に自然退縮したものと考えられており, 1927年 Prym がその最初の報告をしている⁴⁾. Burned-out testicular tumor の病理学的特徴は精巣内に viable な腫瘍細胞は認めず, 線維性瘢痕組織を認め, その中に硝子化した精細管, ハマトキシリン小体, 石灰化などを認めることであり⁵⁾, また精細管内胚細胞腫瘍の存在もみられることがある⁶⁾. 自然消退の機序として, 腫瘍細胞の代謝亢進による壊死化⁷⁾, 腫瘍の梗塞による退縮⁸⁾, 自己抗体による何らかの免疫学的反応の関与⁹⁾などが考えられているが不明である.

このように発見当時の臨床所見は同じものに対し, 前述のように3つの病態に分類されるが, その鑑別はなかなか難しい. まず原発性性腺外腫瘍と原発性精巣腫瘍の区別 (つまり①と②, ③の区別) についてであるが, 初診時に精巣に病変を触れなかった症例のなかで, 経過中のいずれかの時期に潜在性精巣腫瘍あるいは burned-out testicular tumor scar の存在が病理組織学的に確認される率は高い. 高崎ら¹⁰⁾は文献集計の70例中31例 (44%), Comiter ら¹¹⁾は6例中5例 (83%), Scholz ら¹²⁾は25例中19例 (76%) であったと述べている. すなわち従来いわゆる原発性性腺外胚細胞腫瘍として報告されているもののなかには, 相当数の精巣原発の潜在性精巣腫瘍あるいは burned-out testicular tumor が含まれている可能性もある. それゆえ真の原発性性腺外胚細胞腫瘍と診断するには長期経過の観察により初めて確定出来るものであろう. そして原発性性腺外胚細胞腫か原発性精巣腫瘍かの病態を鑑別するためには触診以外の精巣の詳細な検討が必要であり, これには超音波検査が有用である^{11, 13)}.

Table 1. Burned-out testicular tumor and occult testicular tumor in Japanese literature

No.	Author (year)	Reference	Age	Side	Ultrasound findings	Method of diagnosis	Testicular pathology	Site of tumor	Pathology	Note
1	井口 (1978)	日泌尿会誌	38	Lt.	unknown	orchiectomy	burned-out tumor, S	RP	S	
2	島田 (1981)	泌尿紀要	27	Lt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP	S, E	Post-Chemo
3	松瀬 (1985)	泌尿紀要	43	Rt.	unknown	orchiectomy	S (occult)	RP, N	S, E, Ch	
4	横山 (1985)	日泌尿会誌	26	Rt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP, P	E	Post-Chemo
5	小村 (1987)	日泌尿会誌	28	Rt.	unknown	orchiectomy	burned-out tumor, CIS	RP	S	
6	杉原 (1987)	内科	25	Rt.	unknown	autopsy	burned-out tumor, T	RP, B, P, L	E, Ch, T	Post-Chemo
7	新井 (1987)	関西電力医誌	40	Lt.	unknown	orchiectomy	S (occult)	RP	T	Testicular recurrence
8	小松原 (1987)	日泌尿会誌	28	Lt.	hypoechoic	orchiectomy	S (occult)	RP, N, P	Ch	
9	小松原 (1987)	日泌尿会誌	31	Lt.	normal	ouchiectomy	E (occult)	RP	S	
10	小松原 (1987)	日泌尿会誌	22	Rt.	hyperechoic (calcified)	autopsy	burned-out tumor	RP, M, N	E, Ch	
11	小松原 (1987)	日泌尿会誌	32	Rt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP, M, N, P	E, Ch	
12	原田 (1989)	泌尿紀要	37	Lt.	unknown	orchiectomy	burned-out tumor	RP	S	Lt. Retentio testis
13	岩田 (1989)	泌尿器外科	17	Rt.	hypoechoic	orchiectomy (partial)	burned-out tumor	RP, N, P	E, T	Testicular recurrence
14	品川 (1989)	病理と臨床	22	Lt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP, L	Y	
15	品川 (1989)	病理と臨床	23	Lt.	unknown	autopsy	E (occult)	RP, P, Mes	E, Ch	
16	品川 (1989)	病理と臨床	25	Rt.	unknown	autopsy	T (occult)	RP, B, N, P, L	E, Y, Ch, T	
17	品川 (1989)	病理と臨床	29	Lt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP, P	Ch	
18	品川 (1989)	病理と臨床	34	Rt.	unknown	autopsy	T (occult)	RP, P, L, VC	T	
19	品川 (1989)	病理と臨床	41	Rt.	unknown	autopsy	T (occult)	RP, B, P, L	T	
20	品川 (1989)	病理と臨床	31	unknown	unknown	orchiectomy	burned-out tumor	RP	S	
21	品川 (1989)	病理と臨床	32	Lt.	normal	orchiectomy	S, E (occultr)	RP, P, Ad, Kd, Pa, Bo	E, Y	
22	松浦 (1989)	広島医学	34	Rt.	hypoechoic	orchiectomy	burned-out tumor, S	RP	S	
23	高崎 (1990)	西日泌尿	25	Rt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy (partial)	E, T (occult)	RP	E	
24	味元 (1991)	日胸外会誌	61	Rt.	normal	orchiectomy	burned-out tumor	P	Ch	
25	伊藤 (1994)	日泌尿会誌	41	Lt.	normal	orchiectomy	burned-out tumor, S	RP, N	E	
26	村上 (1996)	太田病院年報	34	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP, M, N	T	
27	加宅田 (1996)	泌尿紀要	40	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor, CIS	RP, M, N, P	GCT	
28	高原 (1997)	日泌尿会誌	25	Lt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP, M, N, P, L, Ad, Kd, Ile	E, Ch	
29	市島 (1998)	病理と臨床	37	Rt.	unknown	autopsy	burned-out tumor	RP, N, P, L, Ad, Pa, Bo	GCT	
30	細木 (1998)	泌尿紀要	35	Lt.	unknown	orchiectomy	unknown (occult)	RP	GCT	Testicular recurrence
31	鐵原 (1999)	日臨床細胞会誌	53	Bil.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP	S	
32	鈴木 (1999)	日泌尿会誌	22	Rt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy (partial)	burned-out tumor	P	GCT	
33	山内 (1999)	日病理会誌	28	Rt.	unknown	autopsy	burned-out tumor, CIS	RP, N, L	GCT	Post-Chemo
34	永 (1999)	泌尿器外科	32	Rt.	unknown	orchiectomy (partial)	S, E, Ch (occult)	RP, M, N	E, Ch	Testicular recurrence
35	鯨島 (1999)	泌尿器外科	41	Rt.	hypoechoic	orchiectomy	burned-out tumor	RP, N	GCT	
36	常 (1999)	西日泌尿	52	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP	S	
37	杉山 (2000)	泌尿紀要	29	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP	E, Y, T	
38	笠井 (2001)	西日泌尿	22	Lt.	hypoechoic	orchiectomy	burned-out tumor	RP, M	Y	
39	古武 (2002)	泌尿紀要	37	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor, T	RP	GCT	Post-Chemo
40	橋本 (1989) (当教室)	西日泌尿	21	Rt.	normal	orchiectomy	burned-out tumor	RP, N	E	Post-Chemo
41	自験例		19	Lt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP, B, L	Y	Post-Chemo
42	自験例		57	Rt.	hyperechoic (calcified)	orchiectomy	burned-out tumor	RP, N, P	Y	Post-Chemo

S: Seminoma, E: Embryonal carcinoma, Ch: choriocarcinoma, Y: yolk sac tumor, T: teratoma, CIS: carcinoma in situ, GCT: germ cell tumor, RP: retroperitoneum, P: pulmonary, N: neck, B: brain, L: liver, M: mediastinum, Mes: Mesentery, VC: inferior Vena Cava, Ad: adrenal, Kd: kidney, Pa: pancreas, Bo: bone, Ile: ileum, Post-Chemo: diagnosis of the testis after the chemotherapy, Testicular recurrence: it recurred in the testis after the treatment.

精巣内の高エコー像, 低エコー像が精巣病変を反映し, それは病理学的にも証明されている. 原発性精巣腫瘍である潜在性精巣腫瘍あるいは burned-out testicular tumor の名称で報告され, 病理学的に精巣病変が診断されている例を自験例もあわせ42例集計したところ (Table 1), 超音波検査が22例に施行され, 所見があったのが17例 (77.3%)で, 内 Hyperechoic 12例, Hypoechoic 5例であり, それぞれ石灰化と線維性変化, 凝固壊死などを反映するようであった. 今後は超音波機器の精度の発達により一層の診断率の向上が期待される.

転移病巣に関してみると, その42例の内40例 (95.2%) とそのほとんどが後腹膜リンパ節病変を有していた. 一方 Kaneko らの本邦における原発性性腺外胚細胞腫瘍110例の集計によると81例 (73.6%)は縦隔内で発見され, 後腹膜腔に見られたもの26例 (23.6%)に比し明らかに多い¹⁴⁾ これらから縦隔胚細胞腫瘍を見た場合は原発性性腺外胚細胞腫瘍, 後腹膜胚細胞腫瘍を見た場合は精巣原発である可能性が高いと考えられ, このことが鑑別の一助になりうるかもしれない.

つぎに潜在性精巣腫瘍と burned-out testicular tumor の鑑別についてであるが, 1978年井口らは瘢痕組織をともなう潜在性精巣腫瘍の報告を行い, 精巣組織内の微小な腫瘍細胞巣が瘢痕組織内の中央部に存在する点, 瘢痕組織内の血管の不規則な増加や壁の肥厚, 腫瘍内への結合組織の増生, リンパ球浸潤などの事実より精巣内の瘢痕組織は腫瘍が自然退縮した結果であると述べている¹⁵⁾ このように, 両者の移行期と考えられる症例も存在し, これらは精巣腫瘍の自然消退傾向を示す一連の病態なのかもしれない. また化学療法などの治療後に病理学的に瘢痕組織のみを認め, 腫瘍がみられない, われわれの報告例や今回の42例の集計結果に見られる数例の報告例のように化学療法後に burned-out testicular tumor と考えられる症例を経験することもある. これらは発見の時期次第では潜在性精巣腫瘍として認識された可能性もあり, それゆえこの両者の厳密な分類は難しく, 臨床的にはあまり意味がないのかもしれない. すなわち後腹膜胚細胞腫瘍の多くは精巣原発であることが予想され, これらは精巣腫瘍の自然消退傾向を示す一連の同様の病態ではないかと思われる.

結 語

後腹膜胚細胞腫瘍においては真の原発性性腺外胚細胞腫瘍は非常に少なく, viable な腫瘍を有する潜在性精巣腫瘍やそれが自然消退する burned-out testicular tumor からの転移すなわち, 精巣原発である可能性が高いと考えられた.

本論文の要旨は第346回日本泌尿器科学会北海道地方会 (札幌市, 2002年) において報告した.

文 献

- 1) Wacksman J, Case G and Glenn JF: Extragenital gonadal neoplasia and testicular tumor. *Urology* **5**: 221-223, 1975
- 2) Fuchs E, Hatch T and Seifert A: Extragonadal germ cell tumor: the preoperative urological evaluation. *J Urol* **137**: 993-995, 1987
- 3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理 精巣腫瘍取り扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1997
- 4) Prym P: Spontanheilung eines bosartigen wahrscheinlich chorionepitheliomatösen Gewasses im Hoden. *Virchows Arch Pathol Anat* **265**: 239-258, 1927
- 5) Azzoparidi JG and Hoffbrand AV: Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. *J Clin Pathol* **18**: 135-141, 1965
- 6) Trias I, Algoba F and Hocsman H: Intratubular germ cell tumor. *Eur Urol* **19**: 81-84, 1991
- 7) Azzoparidi JG, Mostofi FK and Theiss EA: Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. *Am J Pathol* **38**: 207-225, 1961
- 8) Powell S, Hendry WF and Peckman MJ: Occult germ-cell testicular tumors. *Br J Urol* **55**: 440-444, 1983
- 9) Bohle A, Studer UE, Sonntag W, et al.: Primary of secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* **135**: 939-942, 1986
- 10) 高崎 登, 金原裕則, 榊原敏彦, ほか: いわゆる性腺外精細胞腫瘍の3例. *西日泌尿* **52**: 1594-1598, 1990
- 11) Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, et al.: Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* **156**: 85-88, 1996
- 12) Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al.: Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* **13**: 121-124, 2002
- 13) Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, et al.: Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* **154**: 1367-1369, 1995
- 14) Kaneko K, Suzuki T and Takasaki E: Primary retroperitoneal extragonadal germ-cell tumors: a case report and review of the Japanese literature. *Dokkyo J Med Sciences* **19**: 175-182, 1992
- 15) 井口正典, 金子茂男, 郡 健二郎, ほか: 潜在性辜丸腫瘍の1例. *日泌尿会誌* **69**: 117-123, 1978

(Received on October 21, 2002)

(Accepted on February 14, 2003)