

インターフェロンを中心とした集学的療法で 長期コントロールが可能であった Growing teratoma syndrome の1例

吉川 武志, 植垣 正幸, 小林 恭
根来 宏光, 山崎 俊成, 清川 岳彦*
賀本 敏行**, 神波 大己, 小川 修
京都大学大学院医学研究科泌尿器科学

A CASE OF GROWING TERATOMA SYNDROME ; LONG-TERM CONTROL ACCOMPLISHED BY SYSTEMIC INTERFERON THERAPY WITH ADEQUATE LOCAL THERAPIES

Takeshi YOSHIKAWA, Masayuki UEGAKI, Takashi KOBAYASHI,
Hiromitsu NEGORO, Toshinari YAMASAKI, Takehiko SEGAWA,
Toshiyuki KAMOTO, Tomomi KAMBA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 31-year-old man came to our hospital with chest pain and was diagnosed to have a left testicular tumor with metastasis to the lung, and cervical, mediastinal, and retroperitoneal lymph nodes. Left orchiectomy was performed, and histological diagnosis was seminoma. Serum tumor markers were normalized after 3rd-line chemotherapy, but lymph node metastases were still enlarged. Then the cervical lymph node was excised, and histologically diagnosed as mature teratoma. Based on these results, we diagnosed this case as growing teratoma syndrome. Since the whole metastasis was too large to be completely excised, we started systemic interferon alfa-2b (Intron® A) administration. The metastasis initially responded to the therapy by 20% reduction in size and remained stable thereafter. However, the mediastinal lesion caused obstructive pneumonia, which was bronchoscopically resected. At the time of 12 years after the initial presentation, the tumors are well controlled with stable disease or only modest increase.
(Hinyokika Kyo 61 : 163-166, 2015)

Key words : Growing teratoma syndrome, Interferon, Multidisciplinary approach

緒 言 症 例

Growing teratoma syndrome (以下 GTS) は胚細胞腫瘍に対する化学療法施行中あるいは施行後に、腫瘍マーカーが陰性化しており、組織に悪性細胞がない成熟奇形種であるにもかかわらず、腫瘍の増大を認めるものと定義されている。頻度は低いが、腫瘍の発生部位、大きさによっては腫瘍による圧迫、閉塞などによる症状が出現し、手術による摘除が困難な場合は治療に難渋する。今回われわれは完全摘除が困難な GTS を、Interferon (以下 IFN) による全身療法と適切な局所療法を組み合わせることで長期コントロールが可能であった症例を経験したので、報告する。

患者 : 31歳, 男性
主 訴 : 胸痛
既往歴 : 虫垂炎, 中耳炎
現病歴 : 2002年5月胸痛を自覚し, 近医を受診。精査目的で当院呼吸器外科紹介され, 多発肺腫瘍を認め, さらなる全身検索にて左精巣腫瘍, 多発転移と診断された。初診時の血液腫瘍マーカーは, LDH 338 IU/l, AFP 3.0>ng/ml陰性, HCGβ 304,666 mIU/mlであった。またCTでは肺野, および頸部, 縦隔, 後腹膜リンパ節に転移を認めた。2002年5月に左高位精巣摘除術を施行した。病理診断はセミノーマ, pT1N3M1aS3, 病期 IIIC で, IGCCC のリスク分類では good risk 群であった。術後4日目より化学療法開始。施行した化学療法のレジメンと転移巣のサイズの経過を Fig. 1 に示す。

HCGβ は三次化学療法の後陰性化をみたが, 画

* 現 : 京都市立病院泌尿器科

** 現 : 宮崎大学泌尿器科

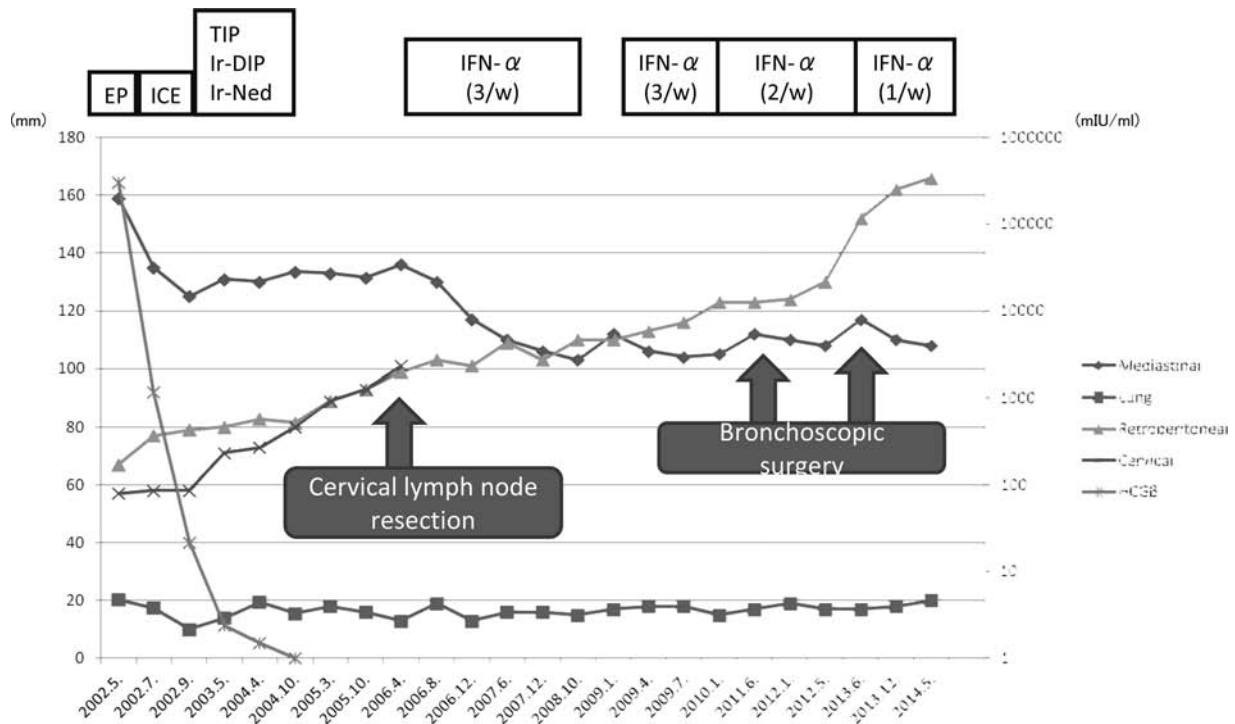


Fig. 1. Time course of the size of metastasis. EP: etoposide and cisplatin, ICE: ifosfamide, carboplatin, and etoposide, TIP: paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin, Ir-DIP: irinotecan-docetaxel, ifosfamide, and cisplatin, Ir-Neda: irinotecan and nedaplatin.

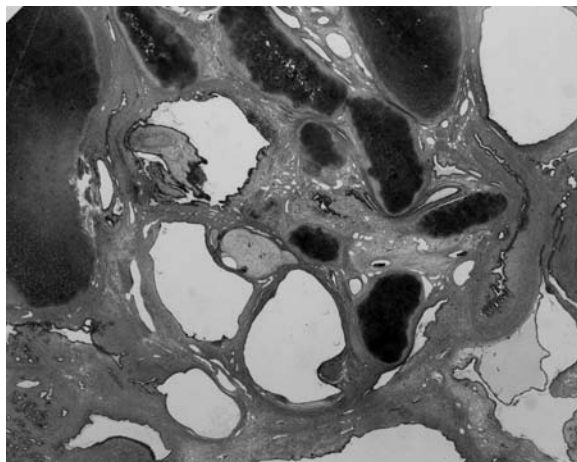


Fig. 2. HE stain of the cervical lymphnode; mature cartilage, mucinous epithelium and smooth muscle components were seen. Immature component or other histologic types of germ cell tumor were not identified in the specimen.

像上、頸部、縦隔、後腹膜に大きな腫瘍は残存した。一旦経過観察としたが、頸部リンパ節腫大が次第に増大し、圧迫症状と美容的な観点から、2006年4月耳鼻科にて右頸部リンパ節切除術施行したところ、病理診断が mature teratoma with no viable cell であったため GTS と診断した (Fig. 2, 3A)。

肺野および縦隔、後腹膜リンパ節の残存腫瘍の体積が大きく、外科的完全切除は困難と判断し、しばらく経過をみたが、腫瘍は増大したため、9月 IFN 600万

単位 (商品名: イントロン®A)・週3回を開始したところ、腫瘍はいったん縮小したのち増大を認めなかった (Fig. 3B~D)。

2年間病勢安定が得られたため、IFNを休薬すると3カ月で腫瘍の増大を認めた。IFNを再開すると、腫瘍の増大は抑えられた。

また残存腫瘍のうち、縦隔腫瘍の気管支への浸潤による閉塞性肺炎を来したため、気管支鏡下腫瘍切除術を行った (Fig. 4)。

初診から12年が経過した現在、IFNα 600万単位・週1回を継続しており、残存腫瘍の増大はコントロールできている (Fig. 3B~D)。

考 察

GTS は Logothetis らにより1982年に最初に提唱された疾患であり、①化学療法後に腫瘍の増大を認めること、②血液腫瘍マーカーが陰性であること、③病理診断で悪性細胞を伴わない奇形腫であることが診断基準とされている¹⁾。頻度は2~7%とされており^{1,2)}、卵巣腫瘍の治療後にも発生の報告がある³⁾。標準的治療は腫瘍の外科的完全切除であり、不完全切除の場合、高頻度に再発、再増大するとされている⁴⁾。しかし腫瘍の大きさ、部位によっては完全切除が困難であることも珍しくない一方、手術に次ぐ、確立された治療選択肢は存在しない。

Rustin らは10例の奇形種患者に対し IFNα を投与し、そのうち未分化奇形種の患者のみ病勢安定~部分



Fig. 3. CT images of metastasis; arrows indicate metastases. A) Neck lymph node; Left, at diagnosis; right, at excision. B) Lung metastasis; left, at diagnosis, middle, before interferon, right, at present. C) Mediastinal metastasis; left, at diagnosis, middle, before interferon, right, at present. D) Retroperitoneal metastasis; left, at diagnosis, middle, before interferon, right, at present.

奏功を得られたと報告している⁵⁾。GTS に対し IFN α が有効であったという報告はその後散見し⁶⁻⁸⁾、いずれも完全奏功は得られていないが、1～3 年以上に渡り安定が得られたと報告されている。

本症例においては初診時から完全切除が困難と思われる転移巣を有しており、化学療法施行後も腫瘍が残存、増大を認めていたが、IFN α 投与後、約 8 年にわ

たり安定が得られている。一方、腫瘍の浸潤による気管支閉塞に起因する閉塞性肺炎の合併症があったが、気管支鏡下切除術で現在はコントロールできている。これは治療開始時点で完全切除が困難と思われる GTS 症例においても、全身療法である IFN α に加えて、有症状への局所療法を適宜併用することで、長期の安定および生存を期待できる可能性を示唆している

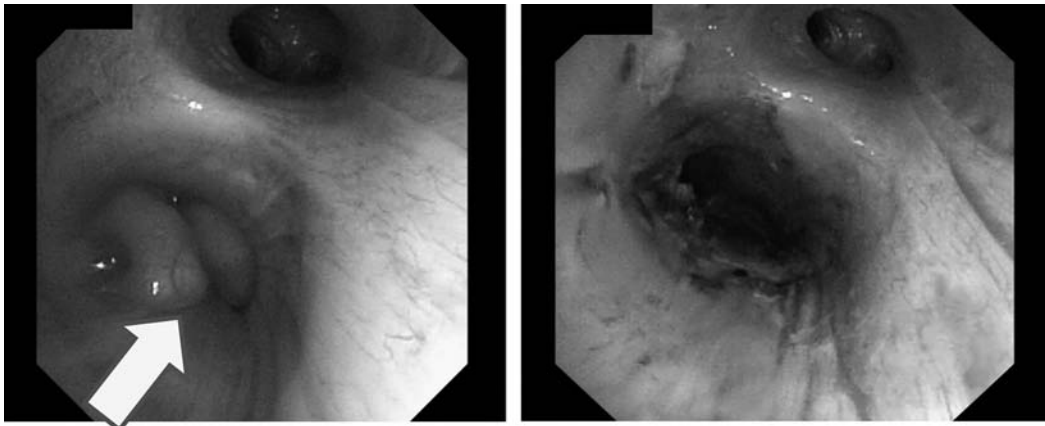


Fig. 4. Images during bronchoscopic surgery; left, before excision; right, after excision. The arrow indicates obstruction.

と考える。

また前述の van der Gaast らの報告同様、本症例においても IFN α の中断に伴い、腫瘍の再増大が見られた。IFN α も多彩な副作用を有するが、許容できる範囲で投与は継続するほうが望ましいと思われる。

IFN は種々の悪性腫瘍に対して有効であると報告されているが、その抗腫瘍効果のメカニズムは抗ウイルス作用、免疫賦活作用、細胞分化促進作用、抗血管新生作用などが指摘されているが、実際にはそれらの作用は複雑なもので、相対的重要性などははっきり解明されていない⁹⁻¹¹⁾。成熟奇形腫は、その特性や多様性のため、基礎研究の対象となりにくいと考えられる。本症例においても肺野、縦隔リンパ節の転移は比較的コントロールできているものの、後腹膜リンパ節の転移は少しずつ増大しており、同一症例においても反応が異なっている。後腹膜リンパ節転移の増大に関しては、外科的完全切除以外に有効な対処法は現在見いだせていない。薬物療法として、現在は bevacizumab, CDK4/6 inhibitor などの薬剤も GTS に対して有効であったとの報告もあるが^{12,13)}、いずれも完全奏功は得られていない。これらの薬剤を含めて成熟奇形腫をコントロールしうる薬物療法が確立されることが待たれる。

結 語

IFN を中心として、適切な局所への対応を含めた集学的治療で長期コントロールが可能であった growing teratoma syndrome の 1 例を報告した。

文 献

- 1) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al.: The growing teratoma syndrome. *Cancer* **50**: 1629-1635, 1982
- 2) Jeffery GM, Theaker JM, Lee AH, et al.: The growing teratoma syndrome. *Br J Urol* **67**: 195-202, 1991
- 3) Tonkin KS, Rustin GJ, Wignall B, et al.: Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased. *Eur J Cancer Clin Oncol* **25**: 1739-1743, 1989
- 4) Andre 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
- 5) Rustin GJ, Kaye SB, Williams CJ, et al.: Response of differentiated but not anaplastic teratoma to interferon. *Br J Cancer* **50**: 611-616, 1984
- 6) van der Gaast A, Kok TC and Splinter TA: Growing teratoma syndrome successfully treated with lymphoblastoid interferon. *Eur Urol* **19**: 257-258, 1991
- 7) Hsieh YL and Liu CS: Progression from an immature teratoma with miliary gliomatosis peritonei to growing teratoma syndrome with nodular gliomatosis peritonei. *Pediatr Neonatol* **50**: 78-81, 2009
- 8) Inoue M, Hisasue S, Nagae M, et al.: Interferon-alpha treatment for growing teratoma syndrome of the testis. *Case Rep Nephrol Urol* **3**: 40-45, 2013
- 9) Trotta PP: Preclinical biology of alpha interferons. *Semin Oncol* **13**: 3-12, 1986
- 10) Folkman J: Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* **333**: 1757-1763, 1995
- 11) Kirkwood JM and Ernstoff MS: Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* **2**: 336-352, 1984
- 12) Mego M, Reckova M, Sycova-Mila Z, et al.: Bevacizumab in a growing teratoma syndrome: case report. *Ann Oncol* **18**: 962-963, 2007
- 13) Vaughn DJ, Flaherty K, Lal P, et al.: Treatment of growing teratoma syndrome. *N Engl J Med* **360**: 423-424, 2009

(Received on September 29, 2014)
(Accepted on December 2, 2014)