

●症 例

多発肺転移に絨毛癌症候群を合併し、急激な転帰をたどった精巣腫瘍の1例

東 盛志 古屋 直人 曾我美佑介
筒井 俊晴 柿崎有美子 宮下 義啓

要旨：症例は25歳、男性。腰痛、咳嗽、血痰を主訴に近医受診し、胸部X線写真で両側全肺野に多発する結節影を認めた。Human chorionic gonadotropin (hCG) が著明高値であり、単純CT画像で多発肺結節影、後腹膜腫瘍、左精巣腫瘍を認め、高位精巣摘除術で成熟奇形腫と診断され、絨毛癌成分を転移巣に含む burned-out tumor と考えた。BEP療法を施行したが、絨毛癌症候群を合併し、肺転移巣からの出血がコントロールできず、急速に呼吸不全が進行し死亡した。精巣腫瘍のうち hCG 高値例では絨毛癌症候群に留意する必要があると考えられた。

キーワード：精巣腫瘍、燃え尽き腫瘍、絨毛癌症候群

Testicular tumor, Burned-out tumor, Choriocarcinoma syndrome

緒 言

精巣腫瘍において、広範な転移巣を形成した後に原発巣が自然消退する燃え尽き腫瘍 (burned-out tumor) は広く知られており、絨毛癌に多いとされている¹⁾。hCG 異常高値例では転移巣に絨毛癌成分の存在が示唆されるため、絨毛癌症候群発症の可能性を念頭に置く必要がある²⁾。今回我々は、原発病巣の手術検体にて burned-out tumor と判明し、絨毛癌症候群の合併による肺転移巣からの出血に難渋し急激な転帰をたどった、精巣腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：25歳、男性。

主訴：腰痛。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：X年5月上旬に腰痛、下旬より咳嗽、血痰、微熱を認め、近医を受診した。胸部X線写真で両側全肺野に多発する結節影を指摘され当科を紹介受診し、精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長175.0 cm、体重61.7 kg、体温36.4℃、

血圧126/69 mmHg、脈拍85/分・整、動脈血酸素飽和度95% (室内気)、意識清明、顔面浮腫なし、結膜に貧血・黄疸なし、頸静脈怒張なし、表在リンパ節触知せず、正常肺呼吸音、心音異常なし、女性化乳房は認めない。左季肋部に手拳大の圧痛を伴わない腫瘤を触知する。四肢に浮腫を認めない。左精巣は鶏卵大で不整形、弾性硬であった。

入院時検査所見 (表1)：LDH、AST、ALTの上昇を認めた。hCGは高値であったが、 α -fetoprotein (AFP) は基準値内であった。

入院時画像所見：胸部X線写真では、両側肺に多発する結節影を認めた (図1A)。単純CT (図2) では両側肺全体に多発する結節影を認め、周囲に出血を疑うすりガラス影を伴っていた。左精巣はやや腫大し、内部は不均一で、左後腹膜に腫瘤影と肝臓に多発低吸収域を認めた。また、右前頭葉に脳転移を認めた。

入院後経過：精巣腫瘍による肺転移、後腹膜転移、肝転移、脳転移を疑い、泌尿器科に紹介し左高位精巣摘除術を施行した。切除された左精巣 (図3) は28×25 mmで、内部に多数の嚢胞が形成されていた。組織学的に、扁平上皮や消化管様の腺上皮に被覆される大小の管腔構造や平滑筋組織などの増生を認め、未熟成分の混在はなく、成熟奇形腫の所見であった。また、周囲の精細管については、精子形成がなく、明るい胞体を有する比較的大型の細胞が多数出現し、c-kitで染色され、精細管内にとどまる初期の段階の胚細胞腫瘍を指す intratubular malignant germ cells (ITMGC) の所見を認めたが、それ以外の胚細胞腫瘍成分は認めなかった。hCG著明高値

連絡先：東 盛志

〒400-0027 山梨県甲府市富士見1-1-1

山梨県立中央病院呼吸器内科

(E-mail: seishi.yamagata513@jcom.zaq.ne.jp)

(Received 17 Nov 2015/Accepted 22 Feb 2016)

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	10,700/ μ l	TP	6.4 g/dl	hCG	144,237 mIU/ml
Neut	90.0%	Alb	2.9 g/dl	AFP	1.0 ng/ml
Lym	8.0%	BUN	12 mg/dl	sIL-2R	788 U/ml
Eos	1.0%	Cr	0.82 mg/dl		
Hb	11.6 g/dl	Na	136.3 mEq/L		
Plt	26.4×10^3 / μ l	K	4.4 mEq/L		
凝固		Cl	103.6 mEq/L		
PT-INR	1.22	Ca	8.5 mg/dl		
APTT	39.4 s (29.0 s)	AST	62 IU/L		
Fbg	563 mg/dl	ALT	52 IU/L		
D-Dimer	14.0 μ g/ml	LDH	2,683 IU/L		
		T-Bil	1.01 mg/dl		
		γ -GTP	57 IU/L		
		ALP	311 IU/L		
		血清			
		CRP	14.4 mg/dl		

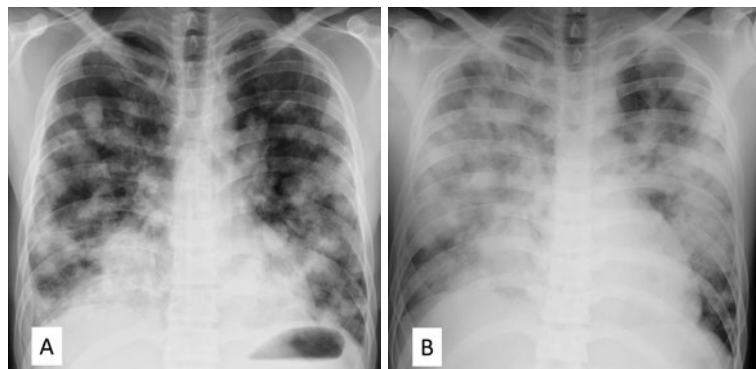


図 1 胸部X線写真。(A) 入院時、両肺に多発する結節影を認めた。(B) 第5病日、血痰を認め、胸部X線写真では主に浸潤影が増えていることから、肺出血の悪化が示唆された。

であり、原発巣である精巣は burned-out tumor で、転移巣に絨毛癌成分が含まれているものと考えた。精巣摘除術施行後、第5病日に血痰があり、呼吸状態悪化、胸部X線写真でも浸潤影の増悪を認め(図1B)、絨毛癌症候群による肺出血が合併したものと考えた。同日よりBEP療法 [ブレオマイシン (bleomycin) 30 mg : day 2, 9, 16, エトポシド (etoposide) 100 mg/m² : day 1~5, シスプラチン (cisplatin) 20 mg/m² : day 1~5] を開始したが、呼吸状態が悪化し、第8病日に気管挿管、人工呼吸器管理となった。第14病日にhCGは9,691 mIU/mlと減少したが、その後も血痰は続き呼吸状態は安定せず、さらに、化学療法による骨髄抑制、敗血症、播種性血管内凝固症候群を合併し、多臓器不全が進行して第20病日に死亡した。経過中、LDHは最大4,684 IU/mlまで上昇したが、尿酸、カリウム、リン、クレアチニン値などは正常範囲で推移し、腫瘍崩壊症候群の合併は考えにく

かった。病理解剖は家族が希望せず実施できなかったが、死亡時単純CTでは、後腹膜腫瘍は軽度縮小していたものの、肺転移巣の大きさは変化なく、周囲に肺出血と思われる consolidation が広がっていた。以上より、絨毛癌症候群による肺出血をコントロールすることができず、さらに化学療法による骨髄抑制、敗血症を合併したことが死因であると考えた。

考 察

精巣腫瘍は、人口10万人あたり1~2人とまれな疾患で、最大のピークが20~30歳である。若年者の精巣腫瘍のほとんどが胚細胞腫瘍であり、胚細胞腫瘍はセミノーマと非セミノーマ(絨毛癌、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫など)とに大別される³⁾。精巣腫瘍の約30%の症例は、転移を有する進行性精巣腫瘍として認められるが、cisplatinの導入以降、たとえ転移を認めても抗癌剤によ

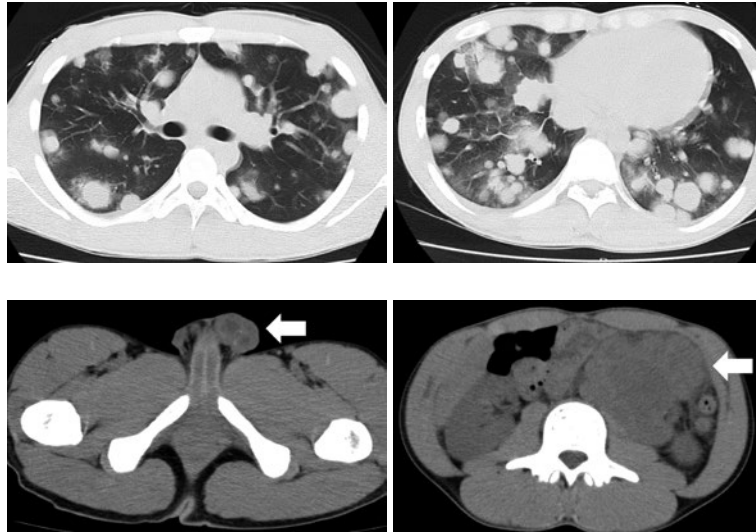


図2 単純CT. 両側肺全体に多発する結節影を認め、周囲にすりガラス影を伴っていた。左精巣は腫大し内部は不均一で、左後腹膜に10 cm大の腫瘤影を認めた(矢印)。

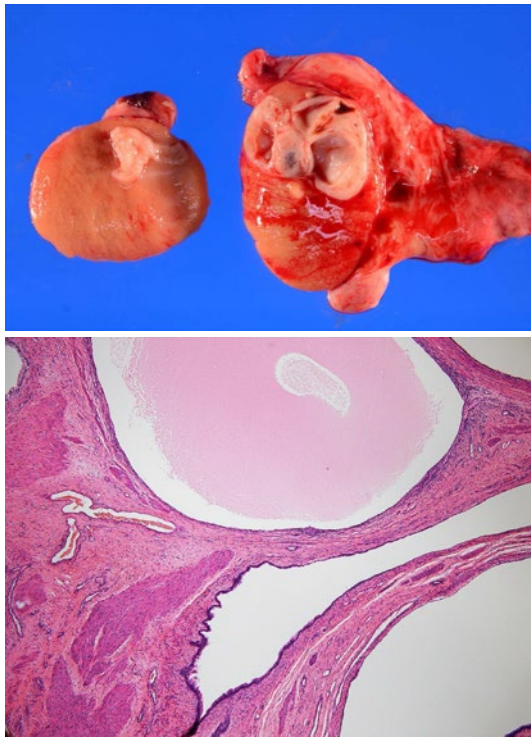


図3 切除された左精巣の内部には多数の嚢胞が形成されており、組織学的に扁平上皮や腺上皮に被覆される管腔構造を認め、成熟奇形腫の所見であった。

る化学療法が著効し、転移のある症例の約80%を治癒に導くことができるようになった。しかし、一部には導入化学療法に抵抗性で、治療において非常に難渋する例も散見される。一般的に International Germ Cell Consen-

sus Classification (IGCCC) によって予後分類がなされ、本症例は、肺以外への臓器転移、 $hCG > 50,000 IU/L$ を認める予後不良 (poor prognosis) に相当する。予後不良群の5年非再発率41%、5年生存率48%と報告されており、予後不良群には、BEP療法4コースが標準的な導入化学療法として推奨されている⁴⁾。

また、本症例のように、広範な転移を伴う胚細胞腫瘍で精巣に壊死、瘢痕組織または退縮した成熟奇形腫しか認められない場合をburned-out tumorと呼び、組織型は絨毛癌が多いとされている¹⁾。我が国でも複数例が報告され、本症例では認めなかったが、CTで微小な石灰化が検出されることもあることが報告されている⁵⁾。胚細胞腫瘍は精巣の検索が必須であり、精巣原発が疑われれば高位精巣摘除術が必要である。

hCG は絨毛癌で著明に上昇し、そのほか胎児性癌、セミノーマの一部で産生される。一方、AFPは卵黄嚢腫瘍、胎児性癌、未熟奇形腫で産生される。血清の hCG 高値例は、転移巣に絨毛癌成分が多く含まれている可能性が示唆される⁶⁾。本症例では入院後急激な呼吸状態悪化のため気管支鏡検査は施行できず、剖検も行っていないので病理組織学的には明らかではないが、肺出血が著明であったことから、転移巣に絨毛癌成分を含んでいた可能性が高いものと考えている。

絨毛癌症候群とは hCG 高値を示す症例で、絨毛癌成分を含む転移巣からの出血が引き起こされる病態であり、腫瘍の急速な進展に伴い起こる場合や、初回化学療法導入後、腫瘍崩壊に伴い起こる場合が多いとされるが、発症原因の詳細は不明である⁷⁾。本症例のように肺転移巣

での肺胞内出血や胸腔内出血により呼吸不全となり⁸⁾⁹⁾、出血のコントロールがつかず死亡する例も多数報告されている¹⁰⁾。そのほか、肝転移巣や小腸転移巣より出血をきたした症例や、後腹膜リンパ節転移巣から腹腔内出血をきたした症例も報告されている¹¹⁾¹²⁾。肺転移巣からの出血のコントロールのため、肺切除¹³⁾や気管支動脈塞栓術¹⁴⁾が施行された例も報告されており、手術された例では、手術検体より出血、壊死を伴う絨毛癌が検出されている。

本症例では、化学療法前より血痰と単純CTで肺出血を疑う浸潤影を認め絨毛癌症候群を合併していたが、化学療法導入後、腫瘍縮小に伴い絨毛癌症候群が悪化した可能性がある。さらに、抗癌剤による血小板減少、敗血症、播種性血管内凝固症候群を合併し、出血傾向が助長された。また、全身状態が悪く、さらに肺転移巣が広範であったため、肺出血に対する塞栓術などの介入は困難であった。本症例では標準治療であるBEP療法を選択したが、広範な肺転移巣をもち絨毛癌症候群が危惧される場合は、bleomycinによる肺毒性を考慮して、代替療法としてVIP療法 [etoposide, イホスファミド (ifosfamide), cisplatin] やmodified BEP療法 (bleomycin 30 mg : day 10, etoposide 100 mg/m² : day 1, 2, 3, 10, 11, cisplatin 20 mg/m² : day 1, 2, 3, 10, 11) が有効であることが報告されており¹⁵⁾、本症例でも考慮すべきであったと考える。

一般的に精巣腫瘍は化学療法感受性が良好であり、転移があっても根治を目指すことができる。しかし、本症例のようなhCG高値例で絨毛癌症候群による出血のコントロールがつかないことがあり、急激な転帰をたどる例があるため注意が必要である。

本論文の要旨は第216回日本呼吸器学会関東地方会(2015年9月、前橋)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Lopez JJ, et al. Burned-out tumour of the testis presenting as retroperitoneal choriocarcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 549-53.
- 2) McKendrick JJ, et al. Nonseminomatous germ cell tumor with very high serum human chorionic go-

- nadotropin. *Cancer* 1991; 67: 684-9.
- 3) 日本泌尿器科学会. 精巣腫瘍取扱い規約第3版. 2005; 39-41.
- 4) 日本泌尿器科学会. 精巣腫瘍診療ガイドライン. 2015; 1-9.
- 5) 三木田馨, 他. MD-CTにより精巣内石灰化を検出しえた転移性胚細胞腫瘍の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 722-5.
- 6) Logothetis CJ, et al. Choriocarcinoma syndrome. *Cancer Bulletin* 1984; 36: 118-20.
- 7) Motzer RJ, et al. Hemorrhage: a complication of metastatic testicular choriocarcinoma. *Urology* 1987; 30: 119-22.
- 8) 大島純平, 他. Choriocarcinoma syndromeを来した性腺外胚細胞腫瘍に対してModified BEPレジメンによる導入化学療法が奏効した1例. *泌紀* 2014; 60: 183-7.
- 9) Chen CH, et al. Aggressive treatment of testicular choriocarcinoma with lung metastasis and pulmonary hemorrhage. *J Urol* 2000; 11: 18-22.
- 10) Kobatake K, et al. Advanced testicular cancer associated with life-threatening tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 62-4.
- 11) 中村昌史, 他. 絨毛癌症候群が疑われた性腺外胚細胞腫瘍の1例. *泌紀* 2013; 59: 309-14.
- 12) Moore K, et al. Massive hemorrhage from spontaneous rupture of a retroperitoneal lymph node in patient with metastatic mixed germ cell tumor. *Urology* 2010; 76: 159-61.
- 13) Tatokoro M, et al. Successful management of life-threatening choriocarcinoma syndrome with rupture of pulmonary metastatic foci causing hemorrhagic shock. *Int J Urol* 2008; 15: 263-4.
- 14) Gardner F, et al. Male choriocarcinoma with pulmonary and liver metastases, choriocarcinoma syndrome, and brain metastasis. *Ann Hematol Oncol* 2014; 1: 1-3.
- 15) Massard C, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* 2010; 21: 1585-8.

Abstract

A case of a testicular germ cell tumor with life-threatening choriocarcinoma syndrome

Seishi Higashi, Naoto Huruya, Yusuke Sogami, Toshiharu Tsutsui,
Yumiko Kakizaki and Yoshihiro Miyashita

Division of Respiratory Medicine, Yamanashi Prefectural Central Hospital

A 25-year-old man presented with back pain, cough, and bloody sputum. Chest X-ray film showed multiple lung nodules. Computed tomography demonstrated multiple lung nodules, a retroperitoneal large mass, multiple liver nodules, and a left scrotal swelling. He was referred to the urology department with a suspected testicular germ cell tumor. Histological findings by high orchiectomy revealed mature teratoma. On day 5, he was complicated by hemoptysis requiring support in the intensive care unit. Because of marked elevation of the serum human chorionic gonadotropin level, he was suspected of having a burned-out tumor and pulmonary hemorrhage associated with choriocarcinoma syndrome. Treatment of BEP therapy (bleomycin, etoposide, and cisplatin) was not effective, and he died of hemoptysis and sepsis caused by myelosuppression.