

集学的治療を行った脳転移を伴う肺原発絨毛癌の1例

志村龍飛^{1,2}・戸島洋一¹・西脇 徹²・
阿部典文³・小檜山律³・松谷章司⁴

要旨 **背景**．絨毛癌は通常、女性で妊娠に関連して絨毛細胞から発生する腫瘍であり、稀に男性で睾丸腫瘍として発生する．肺原発絨毛癌はきわめて稀であり、報告例の多くは予後が不良である．**症例**．42歳男性．初発症状は脳転移による痙攣であったが、その2年前に胸部X線写真・CT写真にて右上葉に嚢胞壁に接する腫瘤が確認されており、同腫瘤が増大・分葉化していた．経皮的肺生検では巨細胞癌と診断された．脳以外に転移がなかったため、脳腫瘍摘出後、原発巣に対しても手術(右上葉・胸壁合併切除)を行った．術後の病理診断は絨毛癌であったため、睾丸も検索したが異常は認められなかった．肺絨毛癌は高率に転移再発することが知られているため、術後胸部放射線治療(40 Gy)とCDDP+VP-16による化学療法を4コース行った．術後1年6カ月間経過するが血清hCG値の再上昇、画像上の再発は認められない．**結論**．脳転移を伴いながら集学的治療により術後1年6カ月間再発を認めない男性肺原発絨毛癌症例を経験した．肺原発絨毛癌は稀な腫瘍であり、hCG産生巨細胞癌との異同について議論があるが、手術と術後補助療法によって予後が改善する可能性がある．(肺癌．2002;42:601-605)

索引用語 肺原発絨毛癌，男性，脳転移，外科手術

A Case of Primary Pulmonary Choriocarcinoma With Brain Metastasis Who Received Combined Modality Treatment

Ryuh Shimura^{1,2}; Hirokazu Tojima¹; Tetsu Nishiwaki²;
Norifumi Abe³; Ritsu Kohiyama³; Shouji Matsuya⁴

ABSTRACT **Background.** Choriocarcinoma most commonly occurs in the female genital tract associated with gestation, and in males, extragenital choriocarcinoma rarely occurs in the testis. Primary pulmonary choriocarcinoma (PCC) is an exceedingly rare and malignant tumor with a poor prognosis. **Case.** A 42-year-old man presented to our hospital with convulsion due to a metastatic brain tumor. Chest radiography and CT scan revealed a nodule in the right upper lobe, which had been detected adjacent to a bulla two years ago. The nodule increased in size and was diagnosed as giant cell carcinoma by percutaneous needle biopsy. Systemic screening for distant lesions showed no abnormalities except solitary brain metastasis. The patient underwent craniotomy and the metastatic tumor was removed after radiotherapy. Subsequently, he underwent right upper lobectomy with partial chest wall resection. The lesions of both the brain and the lung were pathologically diagnosed as being choriocarcinoma. No tumor was seen in the testis. Because pulmonary choriocarcinoma is known to be very aggressive and rapidly metastasizing, postoperative therapy is indispensable. Thoracic irradiation (40 Gy) and four cycles of chemotherapy with cisplatin and etoposide were given sequentially. At last follow-up the patient was alive with no evidence of recurrence 18 months after surgery. **Conclusion.** We report a male case of PCC with brain metastasis, who underwent combined modality treatment and who has been alive without recurrence 18 months after surgery. PCC is very rare and histologically difficult to distinguish from human cho-

¹ 東京労災病院呼吸器内科；² 千葉大学呼吸器内科；NTT 東日本関東病院³ 呼吸器科・肺外科，⁴ 病理診断科。

別刷請求先：戸島洋一，東京労災病院呼吸器内科，〒143-0013 東京都大田区大森南 4-13-2 (e-mail: htojima@tokyoh.rofuku.go.jp)。

¹ Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital, Japan; ² Department of Respiratory Medicine, Chiba University, Japan; Department of ³Respirology & Chest Surgery, ⁴Pathol-

ogy, NTT Kanto Medical Center, Japan.

Reprints: Hirokazu Tojima, Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21 Omori-minami, Ota-ku, Tokyo 143-0013 Japan (e-mail: htojima@tokyoh.rofuku.go.jp)

Received May 13, 2002; accepted June 27, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

rionic gonadotropin-producing giant cell carcinoma of the lung. We obtained a good outcome in this case of PCC by combined treatment including surgery and adjuvant therapy. (*JJLC*. 2002;42:601-605)

KEY WORDS Primary pulmonary choriocarcinoma, Male, Brain metastasis, Surgery

はじめに

絨毛癌は通常、女性で妊娠に関連して絨毛細胞から発生する腫瘍であり、稀に男性で睾丸腫瘍として発生する。男性例で、しかも肺原発の絨毛癌はきわめて稀で、英語文献では2001年までに13例の報告¹があるにすぎない。そしてそれらの多くは予後不良で1年以内に死亡している。今回われわれは、肺腫瘍影を発見されてから2年後に脳転移で発症、転移巣、肺原発巣とも摘出術を施行し、さらに放射線治療、化学療法を追加して、術後1年6カ月間再発を認めない症例を経験したので報告する。

症 例

症例：42歳，男性。

主訴：左顔面の痙攣発作。

既往歴：31歳，虫垂炎切除術。

家族歴：母親，高血圧。

喫煙歴：40本/日，20年間。

現病歴：平成10年5月に腹痛のため当院外科を受診。胸部X線，CTで右上葉に結節影が認められ，経過観察を指示されたが，その後受診しなかった。平成12年7月24日，左顔面の痙攣発作があり，救急外来を受診。頭部CTで脳腫瘍が疑われ，入院となった。

入院時身体所見：意識清明，血圧120/64 mmHg，脈拍数124/分，体温37.2。表在リンパ節触知せず。女性化乳房なし。呼吸音・心音異常なし。腹部触診異常なし。浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査では白血球数13,400/ μ l(好中球76%)と上昇，肝機能ではGPT73 IU/L， γ GTP139 IU/Lと軽度上昇，腫瘍マーカーではCYFRAのみが4.4 ng/mlと軽度に上昇していた。頭部MRI (Figure 1)で右側頭葉に径1.8 cmの腫瘍性病変を認め，周囲に強く浮腫を伴っていた。胸部X線写真 (Figure 2)では右上肺野で胸膜に接して径4 cmの腫瘍を認めた。平成10年5月の胸部CT (Figure 3A)では右上葉胸膜下に嚢胞と接する腫瘍を認め，今回入院時 (Figure 3B)ではその腫瘍は明らかに増大し，分葉状を呈していた。肺門・縦隔のリンパ節腫大は認められなかった。

入院後経過：転移性脳腫瘍による痙攣と診断し，ジアゼパム静注後，抗浮腫薬，ステロイド，抗痙攣薬を開始した。胸部X線写真などから肺癌が疑われたので，右上

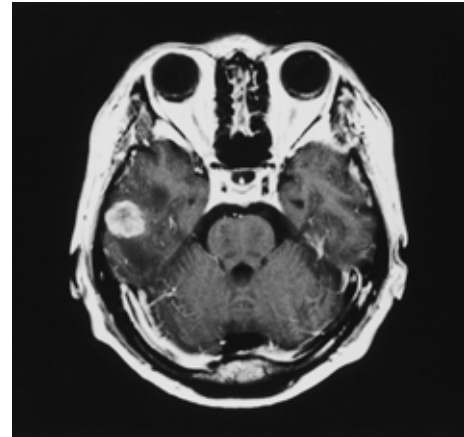


Figure 1. Brain MRI showing a mass lesion in the right temporal lobe on the T1-weighted image.



Figure 2. Chest X-ray film on admission shows a lobulated nodular opacity in the right upper lobe.

葉^{S1}の病巣に対し気管支鏡下生検を施行したが確診に至らず，経皮的肺生検を行った。病理組織診断は巨細胞癌であった。他臓器への転移検索を行ったところ，明らかな転移は脳内に1カ所のみであり，T3N0M1(T3；胸壁浸潤) stage IVと診断した。若年者で全身状態は良好であり，転移は脳の1カ所のみであったため，原発巣，脳転移巣とも外科的切除が可能と判断した。脳転移巣に対

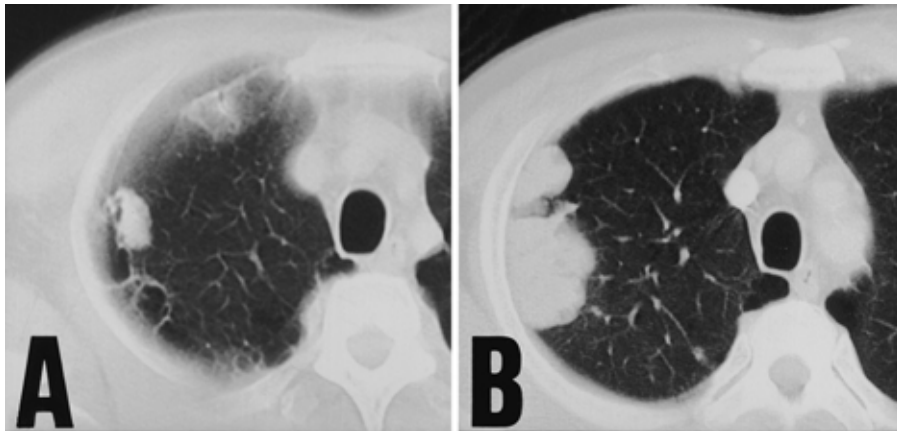


Figure 3. A. Chest CT scan obtained two years previously shows a round opacity adjacent to a bulla. B. Chest CT scan on admission demonstrated mass opacities increased in size in the right upper lobe.



Figure 4. Specimen of the resected lung. The tumor was yellow-to-white colored on the cut surface, measuring $7.5 \times 7 \times 1.5$ cm in size, and its boundary was distinct. Marked necrosis was seen in the tumor.

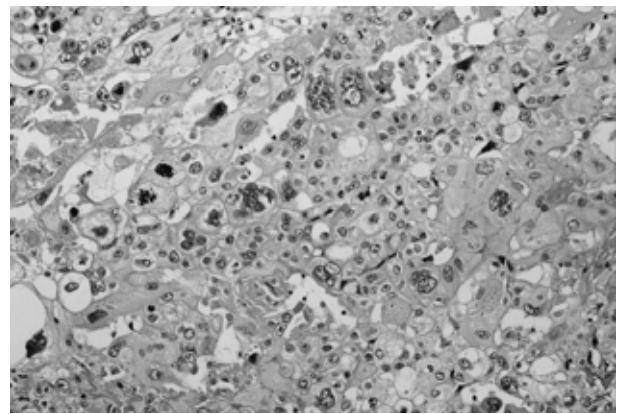


Figure 5. Histology of the pulmonary tumor showed choriocarcinoma comprised of syncytiotrophoblastic and cytotrophoblastic cells.

し 8 月 17 日ガンマナイフ施行後, 8 月 22 日 NTT 関東病院脳神経外科において開頭腫瘍摘出術を, 9 月 8 日同院呼吸器外科において右肺上葉・胸壁合併切除術 (ND2a) を行った。郭清したリンパ節に転移はなく, 術後の病期も術前と同じ T3N0M1 であった。

肺病理所見: 肉眼所見 (Figure 4) で腫瘍の大きさは $7.5 \times 7 \times 1.5$ cm で, 肺胸膜外に突出し, 切除した第 3, 4 肋骨を腫瘍周囲の線維結合織が巻き込んでいる (p3)。腫瘍の断面は黄白色調で境界明瞭, 圧排性に増殖し, 内部の壊死が著明であった。組織学的には (Figure 5) 腫瘍は胞巣状, 索状構造をとり, 単核ないし多核で, 好酸性または淡好酸性の豊かな細胞質をもった bizarre な腫瘍細胞を多数認める。腫瘍細胞は多核の巨細胞 (合胞性栄養膜細胞) と未分化な細胞性栄養膜細胞の 2 種が存在し,

免疫組織化学では hCG α , hCG β , hPL が陽性であった。以上より絨毛癌と診断した。脳転移巣の病理組織所見も同様で絨毛癌と診断した (Figure 6)。

術後経過: 脳腫瘍摘出術後に測定した血清 hCG, hCG β 値はそれぞれ 6.8 mIU/ml (基準値 1 mIU/ml 以下), 1.0 ng/ml (同 0.2 ng/ml 以下) と軽度上昇していた。胸壁浸潤もあったことより, 術後の補助療法を目的として, 10 月 2 日当院東京労災病院へ転院した。睾丸が絨毛癌の原発巣である可能性もあるので, 泌尿器科で CT を含め精査したが異常は認められなかった。切除した第 3, 4 肋骨を中心に 40 Gy (2 Gy/日, 20 日間) の胸部照射を施行した。10 月 18 日に測定した血清 hCG 値が 14 mIU/ml と, 肺腫瘍摘出後にもかかわらず肺手術前の値より上昇していたため他臓器への転移も考慮し, 胸部照

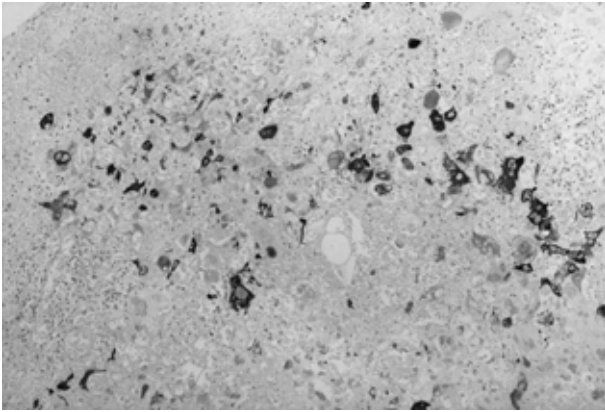


Figure 6. Immunohistochemical findings of the brain tumor for hCG. Syncytiotrophoblastic cells were positively stained with hCG α and cytotrophoblastic cells also showed weak positive staining.

射終了後、全身化学療法を追加した。平成12年11月～13年3月の間に、化学療法はCDDP + VP-16で計4コース（最初の2コースはCDDP 50 mg/m²: d1 + VP-16 70 mg/m²: d1～5, 続く2コースはCDDP 50 mg/m²: d1 + VP-16 100 mg/m²: d1～5)で施行した。2コース終了時にhCG, hCG β 値は基準値以下となり、平成14年4月現在再上昇していない。またCT画像上、肺病変の再発は認められない。

考 察

絨毛癌は絨毛細胞からなる悪性腫瘍で、組織学的には合胞性栄養膜細胞と細胞性栄養膜細胞、中間型栄養膜細胞とが絡みあった二相性増殖を特徴とする。量的にはこれらの栄養膜細胞の割合はさまざまであるが、絨毛構造はみられない。免疫組織学的にhCG (human chorionic gonadotropin) とhPL (human placental lactogen) を産生することの証明も診断に役立つ。絨毛癌は妊娠性絨毛癌と非妊娠性絨毛癌とに分類され、後者はさらに、胚細胞性腫瘍の一種として発生する胚細胞性絨毛癌と他の癌の分化異常によるものとに分類される。² 胚細胞性絨毛癌は卵巣、精巣、前縦隔、松果体などに発生し、絨毛癌以外の胚細胞腫瘍(奇形腫、セミノーマなど)との合併としてみられることが多いとされている。男性絨毛癌で最も多いのは睾丸腫瘍である。睾丸の胚細胞由来の腫瘍の中で、絨毛癌は最も悪性度が高く、出血性、壊死性で、早期に肺、肝、脳、後腹膜リンパ節などに転移を起こす。一方、肺原発の絨毛癌は男女を問わず、きわめて稀とされている。肺に絨毛癌が原発する、あるいはそうと思われる理由として、以下の三つの説がある。^{3,4} 1. 胎生期に肺に迷入した胚細胞から発生する、2. 生殖器に発生した絨毛癌が肺に転移し、原発巣が自然に消退する、あるいは

奇胎妊娠時に絨毛細胞が肺塞栓をおこす、3. 通常の肺癌細胞が絨毛細胞に変化(分化)する、というものである。絨毛癌と腺癌が同一病巣内に混在している症例も数例報告^{1,5} されており、こういった症例は3の説を裏付けるものかもしれない。一方、妊娠性絨毛疾患の既往がある女性に発生する肺絨毛癌は2の説が疑われ、この場合は化学療法に対する反応性が良好である。

本症例は、脳転移で発症する2年以上前に肺の同部位に腫瘍が確認されている。当初より腫瘍は嚢胞に接しており、嚢胞壁から発生した可能性がある。この時点での組織は不明であるが、2年間で腫瘍が成長し、脳に転移を起こしたと考えられる。肺原発の絨毛癌の報告例をみると進行が速く、予後が不良な例が多い。本例のように2年間も症状を呈さなかった例は他に報告はなく、腫瘍の性質が経過中に変化した可能性も否定できない。

本例は肺生検の段階では巨細胞癌と診断されたが、hCGを産生する巨細胞癌と絨毛癌の鑑別はしばしば困難である。両腫瘍の鑑別についてはIkuraらの論文⁶ に詳しいが、彼らの結論は二つの腫瘍を区別することは病理医にとって困難であり、臨床医にとって意味がないというものである。この立場に立てば、hCG産生巨細胞癌と診断された症例は絨毛癌として分類し直されることになる。血清hCG値の上昇の程度が両者では異なる(絨毛癌の方が高い)ともいわれるが、これは腫瘍細胞(特に合胞性栄養膜細胞)の量に依存するものであり、根本的な相違点にはならないと考えられる。肺生検で巨細胞癌と診断された場合、血清hCG, hCG β を測定する必要がある。

肺原発絨毛癌の治療は転移がない孤立性病変であれば手術療法が第1選択である。遠隔転移によって死亡する例が多いことより、術後の化学療法も行われる。播種性胚細胞腫瘍に対するレジメンとして、プレオマイシン + シスプラチン + ビンブラスチン(PVB)、プレオマイシン + シスプラチン + エトポシド(BEP)が報告⁷ されている。ハイリスクの妊娠性絨毛癌に対する標準的化学療法としてはメソトレキセート + アクチノマイシンD + サイクロフォスファミド(MAC)、エトポシド + メソトレキセート + アクチノマイシンD/サイクロフォスファミド + ビンクリスチン(EMA/CO)療法が知られている。⁸ しかし、男性の肺原発絨毛癌に対して標準的レジメンは確立しておらず、化学療法に対する反応のよい妊娠性絨毛癌と同様に考えることはできない。今回われわれの行った治療(CDDP + VP-16)が最適かどうかはわからないが、血清hCG値を低下させ、現在までのところ再発を認めていないので、一定の効果はあったものと考えられる。病理学的には同じ絨毛癌であっても、妊娠性か否か、男性か女性かによって生物学的特性が異なっており、抗癌剤の選択も症例に応じて考えていく必要がある。

REFERENCES

- 1 . Chen F, Tatsumi A, Numoto S. Combined choriocarcinoma and adenocarcinoma of the lung occurring in a man. *Cancer*. 2001;91:123-129.
- 2 . 日本産科婦人科学会・日本病理学会 編集 絨毛性疾患取扱い規約 . 東京 : 金原出版 ; 1988.
- 3 . Hayakawa K, Takahashi M, Sasaki K, et al. Primary choriocarcinoma of the lung: case report of two male subjects. *Acta Pathol Jpn*. 1977;27:123-135.
- 4 . Pushchak MJ, Farhi DC. Primary choriocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:477-479.
- 5 . Adachi H, Aki T, Yoshida H, et al. Combined choriocarcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Acta Pathol Jpn*. 1989;39:147-152.
- 6 . Ikura Y, Inoue T, Tsukuda H, et al. Primary choriocarcinoma and human chorionic gonadotropin-producing giant cell carcinoma of the lung: are they independent entities ? *Histopathology*. 2000;36:17-25.
- 7 . Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*. 1987; 316:1435-1440.
- 8 . Granai CO, Gajewski WH, Lagare RD. Gynecologic cancer. In: Skeel RT ed. *Handbook of Cancer Chemotherapy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:299-306.