

縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の1例

田中惣之輔^{1,3}・江川博彌^{1,2}・三戸晶子¹・立山義朗²

要旨 **背景**．縦隔に原発する胚細胞腫瘍は稀である．絨毛癌を含む混合性胚細胞腫瘍を経験したので報告する．**症例**．症例は31歳の男性で，前医にて胸水貯留を認められ，当院に紹介された．CT検査にて，前縦隔に巨大腫瘍を認め，同部の経皮針生検や腫瘍マーカーの検索の結果，肺転移を伴う縦隔原発の胚細胞腫瘍と診断した．シスプラチンを含む化学療法を3コース実施したが，十分な治療効果は得られず，全身への転移を来し，治療開始4ヵ月後に死亡した．剖検にて，縦隔原発の未熟型奇形腫と絨毛癌の混在する混合性胚細胞腫瘍と診断された．**結論**．縦隔原発の胚細胞腫瘍のうち，絨毛癌は殊に稀であるが，予後不良であり，有効な治療法の確立が望まれる．（肺癌．2005;45:41-46）

索引用語 縦隔腫瘍，混合性胚細胞腫瘍，絨毛癌，未熟型奇形腫

A Case of Primary Mixed-Type Germ Cell Tumor of the Mediastinum

Sounosuke Tanaka^{1,3}; Hiromi Egawa^{1,2}; Akiko Mito¹; Yoshiro Tachiyama²

ABSTRACT **Background.** Primary germ cell tumor cases of the mediastinum are rare. We report a case of primary mixed-type germ cell tumor of the mediastinum associated with choriocarcinoma. **Case.** A 31-year-old man was referred to our hospital due to pleural fluid accumulation. CT examination showed a huge tumor in the anterior mediastinum. After percutaneous needle biopsy and evaluation of tumor markers we made a diagnosis of primary germ cell tumor of the mediastinum with metastasis to the lung. Three courses of cisplatin-based chemotherapy were given, but no sufficient therapeutic results were obtained. With metastasis to the whole body, he died four months after the initiation of therapy. Autopsy revealed primary mixed-type germ cell tumor consisting of immature teratoma and choriocarcinoma. **Conclusion.** Among primary germ cell tumors of the mediastinum, choriocarcinoma is especially rare, and its poor prognosis requires the development of an effective therapeutic method. (*JJLC*. 2005;45:41-46)

KEY WORDS Mediastinal tumor, Mixed-type germ cell tumor, Choriocarcinoma, Immature teratoma

はじめに

縦隔に原発する胚細胞腫瘍は稀であるが，このうち絨毛癌の報告は極めて少ない．今回我々は，絨毛癌を含む混合性胚細胞腫瘍を経験したので報告する．

症例

症例：31歳，男性．
主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：父，胃癌．母，大腸癌．

喫煙歴：なし．

現病歴：平成13年1月初旬より乾性咳嗽を自覚し，徐々に労作時呼吸困難を来すようになった．1月25日に38度台の発熱を認め近医を受診した．胸部X線写真にて左胸水貯留を指摘され，当院紹介となった．

入院時現症：意識清明，脈拍133/分，血圧128/81 mmHg，呼吸数30回/分，体温38.5度．表在リンパ節触

広島市立安佐市民病院¹内科，²病理部；³JA 広島総合病院内科．
別刷請求先：田中惣之輔，JA 広島総合病院内科，〒738-8503
広島県廿日市市地御前1-3-3．

Department of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Hiroshima City Asa Hospital, Japan; ³Internal Medicine, JA Hiroshima General Hospital, Japan.

Reprints: Sounosuke Tanaka, Internal Medicine, JA Hiroshima General Hospital, 1-3-3 Jigozen, Hatsukaichi-shi, Hiroshima 738-8503, Japan.

Received July 15, 2004; accepted December 1, 2004.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	453 × 10 ⁴ /μl	T-Bil	1.0 mg/dl	CRP	10.9 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	AST	23 IU/l	IgG	2242 mg/dl
Ht	39.3%	ALT	23 IU/l	IgA	595 mg/dl
WBC	15400/μl	LDH	1326 IU/l	IgM	96 mg/dl
neut	84.8%	ALP	73 IU/l	Tumor marker	
lym	6.6%	TP	6.9 g/dl	CEA	1.7 ng/ml
PLT	33.4 × 10 ⁴ /μl	BUN	11 mg/dl	SCC	0.5 ng/ml
Coagulation		Cre	0.7 mg/dl	NSE	29 ng/ml
PT	62%	Na	135 mEq/l	AFP	13440 ng/ml
aPTT	32.7%	K	4.2 mEq/l	βhCG	639000 mIU/ml
Fbg	730 mg/dl	Cl	102 mEq/l		
		FBS	90 mg/dl		

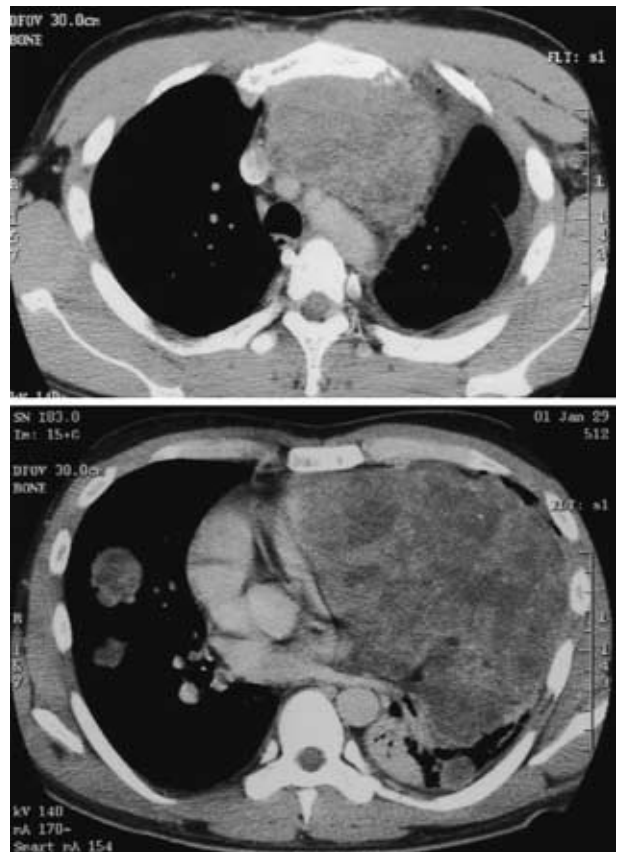
**Figure 1.** Chest X ray film on admission showed left pleural effusion and multiple tumor shadow in right lung fields.

知せず。女性化乳房あり。左胸部の呼吸音減弱。心音異常なし。腹部・四肢に特記事項なし。睾丸に異常を認めず。

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血では白血球が 15400/μl と増加し, CRP は 10.9 mg/dl と上昇していた。生化学検査では LDH が 1326 IU/l と上昇し, 腫瘍マーカーでは AFP が 13440 ng/ml, βhCG が 639000 mIU/ml と著明に上昇していた。

入院時胸部 X 線所見 (Figure 1): 左肺野の透過性は著しく低下し, 気管は右側に偏移していた。右中下肺野には 2~4 cm 大の腫瘤影を数個認めた。

胸・腹部 CT 所見 (Figure 2): 前縦隔から左胸腔の大部分を占める 15 × 11 cm 大の充実性腫瘍を認めた。腫瘍の内部濃度は不均一だが, 石灰化, 嚢胞形成は認めなかった。腫瘍により心臓は右側へ高度に圧排されていた。右

**Figure 2.** Chest CT on admission showed a huge tumor in the anterior mediastinum.

肺に多発性の結節影, 腫瘤影を認めた。腹部臓器には特記事項を認めなかった。

入院後経過: 左胸水貯留に対し, 持続胸腔ドレナージを施行した。胸水中 CEA は 14.3 ng/ml, ヒアルロン酸は 37100 ng/ml と高値であった。胸水細胞診は class II であった。胸部 CT にて縦隔に腫瘍を認めたため, エコー下

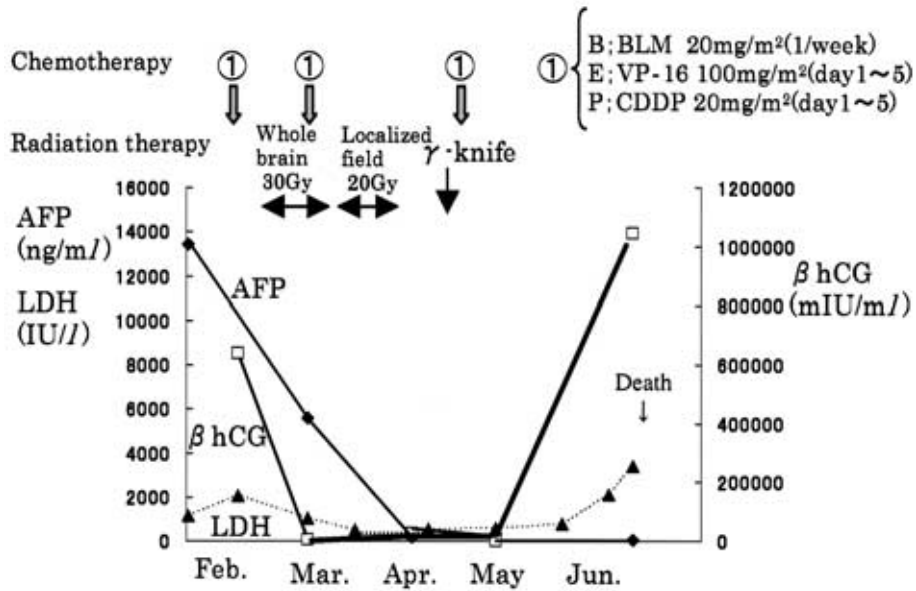


Figure 3. Clinical courses.



Figure 4. Chest X-ray film after chemotherapy (3 courses)

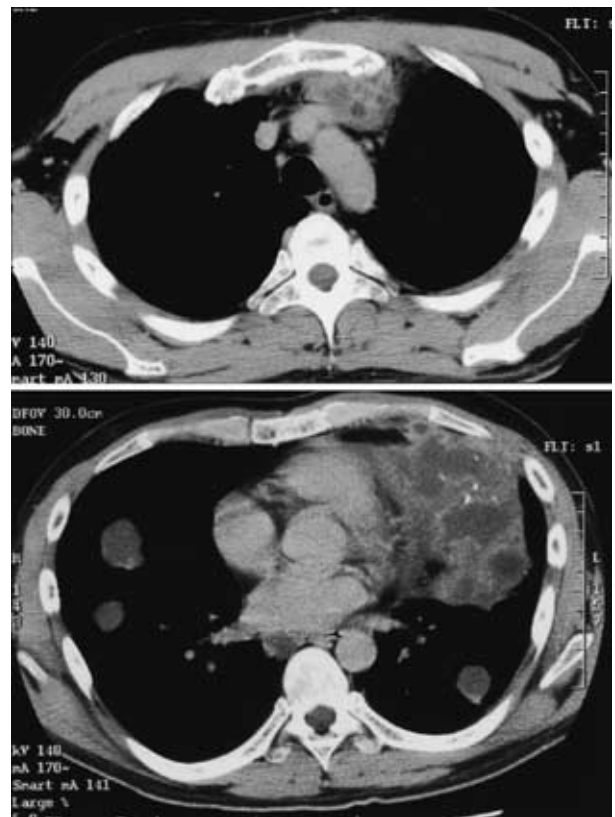


Figure 5. Chest CT after chemotherapy (3 courses)

に経皮的縦隔腫瘍針生検を施行した 病理組織学的には、悪性の胚細胞腫瘍と考えられ、免疫染色では AFP, hCG が一部で陽性であった。触診ならびに超音波検査では、精巣に異常を認めなかったこと等から、縦隔原発胚細胞腫瘍と診断した。2月14日より BEP 療法 (CDDP : 20 mg/m² × 5 日, VP-16 : 100 mg/m² × 5 日, BLM : 20 mg/m² 1 回/週 × 3) を 3 コース施行した (Figure 3)。また、頭部 CT にて多発性脳転移を認め、2月26日より計 30 Gy の全脳照射、ならびに 20 Gy の局所照射を施行した。さらに残存腫瘍に対し、他院にてガンマナイフ治療を追

加した。これらにより腫瘍の縮小 (Figure 4, 5), ならびに AFP (33.4 ng/ml), β hCG (1400 mIU/ml) の低下を認めたが、腫瘍の消失には至らなかった。6月初旬、閉塞性



Figure 6. Cut surface of the primary tumor with massive necrotic and hemorrhagic change.

肺炎の合併，ならびに腎転移による肉眼的血尿を認めた．その後急速に全身状態が不良となり，6月18日に永眠した．

剖検所見

肉眼的所見：前縦隔より左胸腔内を占拠する16×7×5 cmの出血壊死が高度な腫瘍を認めた(Figure 6)．心嚢や横隔膜などの周囲組織への直接浸潤に加え，両肺，肝臓，両側腎臓，大脳に多発性転移を認めた．転移巣はいずれも原発巣と同様に出血壊死が高度であった．尚，精巣には腫瘍は認めなかった．

組織学的所見：胸腺組織から連続する腫瘍組織ならびに未熟な腺上皮組織を認めた．この他に幼若な神経組織や，扁平上皮肉腫，肝組織，軟骨組織などを認めた．これらは未熟奇形腫の像と考えられた．また，原発巣における出血壊死部には cytotrophoblastic cell (細胞性栄養細胞) と syncytiotrophoblastic cell (合体性栄養細胞) からなる絨毛癌の像を認めた(Figure 7)．しかし多数の組織切片の検索を行ったが，免疫染色にて AFP 陽性像や，卵黄嚢癌ならびに胎児性癌の組織像は認めなかった．以上から本例は絨毛癌と未熟型奇形腫を構成成分とする混合性胚細胞腫瘍と診断した．転移巣はいずれの部位でも絨毛癌の成分のみであった．

考 察

性腺外に発症する胚細胞腫瘍は1~5%と推定され，最も多い発生部位は縦隔で，次いで後腹膜，仙尾骨領域，

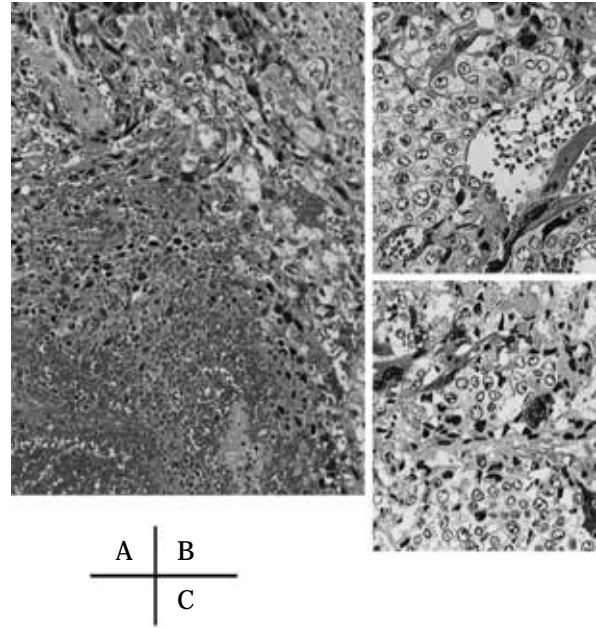


Figure 7. Microscopic appearance of primary tumor. **A.** Tumor shows prominent hemorrhagic feature(HE stain, × 50). **B.** Choriocarcinoma with both cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts (HE stain, × 100). **C.** Immunohistochemical staining for hCG positively stained in syncytiotrophoblasts (× 100)

松果体が続く^{1,2}

一方，縦隔腫瘍のうち胚細胞腫瘍の割合は約10~20%を占め，そのうち絨毛癌の割合は約2%と報告されている³．但し，純粋な絨毛癌は少なく，多くは本例の如く他の胚細胞腫瘍との混在型⁴のようである！

胚細胞腫瘍の分類については，種々の分類があり統一されたものはない．Moranら⁵の分類に拠れば悪性成分を含む奇形腫のうちI型(他の胚細胞腫瘍を伴うもの：本例では絨毛癌)に相当する．

縦隔に発症する胚細胞腫瘍の組織発生に関しては，胎生期に迷入した原始胚細胞由来とする説が一般に信じられているが，一定の見解はない⁶．

文献上，1988年から2002年までの15年間における，本邦での縦隔原発絨毛癌の報告は少ない．我々が収集し得た症例のうち，組織学的検討がなされた症例は34例(自検例を含む)であった(Table 2)．その平均年齢は31歳で，91%が男性であった．男性例31例のうち女性化乳房を6例(19%)，Klinefelter syndromeの合併を5例(16%)認めた．また，原発巣の摘出術や，剖検され十分に組織学的検討がされたと考えられる30例中，奇形腫との合併例は11例(成熟型3例，未熟型6例，不明2例)であった．一方，純粋な絨毛癌と記載された症例は6例で，

Table 2. Reported Cases of Primary Mediastinal Choriocarcinoma in Japan (1988-2002)

No	Age	Sex	Metastatic sites on admission	Combined histologic types	Chemotherapeutic regimens	Surgical resection (Yes/No)	Outcome (survival time)	Reference
1	22	M	Lung	None	CDDP, ADR, MTX, BLM, VLB, CPA etc.	No	Dead (5 months)	Ogihara et al. 1988
2	15	M	None	IT, YST	CDDP + PEP + VLB	Yes	Dead (7 months)	Noguchi et al. 1988
3	32	M	Lung	None	None	No	Dead (25 days)	Namiki et al. 1988
4	47	M	Lung, Cervical LN	None	PVP16P	No	Dead (7 months)	Saeki et al. 1990
5	16	M	None	T, EC	PVB	No	Dead (13 months)	Hattori et al. 1990
6	25	M	Lung	None	PVB, EP ↔ VAB-6	No	Dead (3 months)	Narushima et al. 1990
7	18	M	Lung	None	Not reported	Not reported	Dead (4 months)	Otohata et al. 1991
8	12	M	Lung	MT	PVP16P, MTX(+ VCR) VP-16	Yes	Alive (36 months)	Kino et al. 1992
9	22	M	Lung	None	MTX + ACT-D + CPA + CDDP + VP-16	No	Dead (3 months)	Kakazu et al. 1992
10	26	M	Lung, Cervical LN	None	PVeBV, CBDCA + VP-16 + PBSCT	Yes	Alive (24 months)	Hirayama et al. 1993
11	62	F	Lung	None	Not reported	Not reported	Dead	Ayada et al. 1993
12	21	M	Brain, Lung	Not reported	CDDP + VP-16 + ADM	No	Dead (16 days)	Aoki et al. 1994
13	21	M	Not reported	T, YST, Se	Not reported	Yes	Not reported	Miyazaki et al. 1994
14	77	M	Lung, Liver	None	None	No	Dead (3 weeks)	Takahashi et al. 1994
15	28	M	None	IT	PVP16P etc.	Yes	Dead (16 months)	Adachi et al. 1995
16	71	M	Not reported	None	CDDP + ACT-D	No	Dead (4 months)	Shinada et al. 1995
17	19	M	Not reported	IT	Not reported	Yes	Not reported	Nishizaki et al.1995
18	32	M	Lung	None	Not reported	Yes	Alive (8 months)	Nakamura et al.1995
19	14	M	Brain, Lung	Not reported	BEP	Yes	Alive	Ijichi et al. 1995
20	27	M	None	None	BEP, MAC, VIP, CBDCA + VP-16 + CPA + PBSCT	Yes	Dead (9 months)	Nakahara et al.1997
21	10	M	Brain, Lung	None	PVeBV, VIP, CBDCA + CPA + TEPA + PBSCT etc.	No	Dead (10 months)	Horita et al. 1998
22	17	M	None	IT, YST, EC	VAB-6	Yes	Dead (21 months)	Sekine et al. 1998
23	77	M	Lung, Liver	None	None	No	Dead (24 days)	Minashi et al. 1998
24	25	M	Lung	None	BEP	No	Dead (3 months)	Nakamura et al. 1999
25	47	F	None	None	BEP, CPPD + VDS, CPT-11	No	Dead (14 months)	Ohshima et al. 1999
26	17	M	Lung	MT	PVB	Yes	Alive	Ueda et al. 1999
27	44	M	Brain	Not reported	ADM-PVB	Yes	Alive (39 months)	Kojima et al. 1999
28	37	M	Lung, Cervical LN	None	BEP (B ↔ ADM), CPA + ADM + VCR, CDDP + VP-16	No	Dead (9 months)	Hattori et al. 2000
29	67	F	Lung	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Ogasawara et al. 2000
30	10	M	None	MT	BEP	Yes	Alive (24 months)	Iwamaru et al. 2001
31	31	M	None	YST	ADR + VP-16 + CBDCA, BEP	Yes	Alive	Okamoto et al. 2002
32	32	M	Lung	None	PVB, BEP	No	Alive (10 months)	Nakagawa et al. 2002
33	14	M	Not reported	IT, YST	Not reported	Yes	Not reported	Tanaka et al. 2002
34	31	M	Brain, Lung	IT	BEP	No	Dead (4 months)	The present case

IT: Immature teratoma, T: Teratoma, YST: Yolk sac tumor, EC: Embryonal carcinoma, MT: Mature teratoma, Se: Seminoma, PVP16P: CDDP/VP-16/PEP, PVB: CDDP/VLB/BLM, EP: VP-16/CDDP, VAB-6: VLB/ACT-D/BLM/CPA/CDDP, PVeBV: CDDP/VP-16/BLM/VLB, BEP: BLM/VP-16/CDDP, MAC: MTX/ACT-D/CPA, VIP: VP-16/IFM/CDDP.

その他の報告例については絨毛癌以外の組織学的所見が不明確であった。

本症例は治療前に AFP が異常高値を示し、卵黄嚢腫瘍の合併も考えられた。しかし剖検時には腫瘍の大部分が

壊死に陥り、その存在を確認できなかった。同腫瘍は化学療法にある程度の感受性が有る事、¹ 生検時僅かながら AFP 陽性組織が見られ、臨床経過上 AFP 値は著明に改善している事より、本例では化学療法により卵黄嚢腫

瘍の成分が消失した可能性は否定し得ないと考えられる。⁶

一般に、胚細胞腫瘍のうちセミノーマは放射線療法や化学療法への反応が良く、比較的予後良好であるが、非セミノーマ型胚細胞腫瘍は予後不良とされてきた。しかし、シスプラチンを主体とした強力な多剤併用化学療法の開発と、残存腫瘍摘出術によって予後の改善を認めている。^{1, 7-10} 近年の治療成績はCRが53~66%で、長期生存率は40%前後との報告がある。^{7, 8} また、難治症例においては自己末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用大量化学療法が試みられている。¹¹ しかし、本例のように絨毛癌を構成成分とする症例は、他の組織型より成る性腺外胚細胞腫瘍に比し治療抵抗性であり、早期に全身に血行性転移を来し予後不良である。^{1, 12} 我々が収集した本邦例のうち、2年以上の生存が明らかな例は4例のみであり、その全例とも化学療法後に手術がなされていた。IGCCCGによる胚細胞腫瘍の予後分類¹³でも、縦隔原発、多発性転移、腫瘍マーカー(AFP, β hCG, LDH)異常高値を満たす症例は予後不良例であり、本症例はそれに一致すると考えられた。本例ではBEP療法3コース、ならびに頭部への放射線療法を施行したが、腫瘍の縮小効果は充分ではなく、腫瘍マーカーも正常化しなかった。追加治療も検討したが、肺炎や新たに生じた腎転移などにより急激に全身状態が悪化し、施行し得なかった。

今後、胚細胞腫瘍の治療上、従来の治療に抵抗性の高い絨毛癌に対するより効果的な治療法の確立が望まれる。

REFERENCES

1. 吉竹 毅 縦隔原発胚細胞腫瘍 胸部外科 .1990;43:582-592.
2. 保坂義雄 .精巢外胚細胞腫瘍 .癌と化学療法 .2000;27:536-541.
3. Weidner N. Germ-cell tumors of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol.*1999;16:42-50.
4. Rosai J. *Histological typing of tumours of the thymus.* 2nd ed. New York, Berlin: Springer; 1999:5-7.
5. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer.*1997; 80:681-690.
6. 森永正二郎 .縦隔胚細胞腫瘍の病理 .病理と臨床 . 2002; 20:593-601.
7. Ganjoo KN, Rieger KM, Kesler KA, et al. Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer.* 2000;88:1051-1056.
8. Fizazi K, Culine S, Droz J, et al. Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.*1998;16:725-732.
9. Vuky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol.*2001;19:682-688.
10. 岡村菊夫,高士宗久,日比初紀,他 .Poor-risk 非セミノーマ胚細胞腫瘍の臨床的検討 . 泌尿紀要 . 1998;44:265-272.
11. 松浦 浩,桜井正樹,有馬公伸 .自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法にて完全寛解を得た進行性性腺外胚細胞腫の1例 . 日泌尿会誌 . 1999;90:521-525.
12. Hainsworth JD, Einhorn LH, Williams SD, et al. Advanced extragonadal germ-cell tumors. *Ann Intern Med.*1982;97: 7-11.
13. The International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.*1997;15:594-603.