

CASE REPORT

高齢男性に発症し孤立性肋骨転移をきたした 縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の1例

石橋史博¹・椎名裕樹¹・松井由紀子¹・
守屋康充¹・飯笹俊彦¹

A Case of Primary Mixed-type Germ Cell Tumor of the Mediastinum with a Solitary Rib Metastasis in an Elderly Patient

Fumihiko Ishibashi¹; Yuuki Shiina¹; Yukiko Matsui¹;
Yasumitsu Moriya¹; Toshihiko Iizasa¹

¹Division of Thoracic Diseases, Chiba Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary germ cell tumors of the mediastinum are rare. **Case.** A 68-year-old man presented to our department with a chest CT revealing an anterior mediastinal mass and tumor of the left 6th rib. Although we suspected a rib metastasis from a thymoma or thymic cancer, a biopsy of the 6th rib tumor was non-diagnostic and the mediastinal tumor could not be biopsied. The patient therefore underwent video-assisted thoracoscopic surgery for diagnostic purposes and to determine a treatment strategy. The examination of an intra-operative frozen section of the left 6th rib tumor revealed a malignant tumor. The mediastinal tumor was removed and an *en bloc* partial resection of the left upper lobe of the lung was performed. The mediastinal tumor was diagnosed as a primary mixed-type germ cell tumor consisting of a seminoma, a mature teratoma, and an embryonal carcinoma; the rib metastasis originated from a component of the mediastinal tumor. Four courses of chemotherapy (cisplatin, etoposide, and ifosfamide) were administered. **Conclusion.** Primary germ cell tumors of the mediastinum are primarily found in young men. There are few reports of their occurrence in elderly patients. We herein reported a rare clinical event involving a primary mixed-type germ cell tumor of the mediastinum with an unusual bone metastasis.

(JLCC. 2016;56:27-32)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Mixed-type germ cell tumor, Solitary metastasis, Bone metastasis

Reprints: Fumihiko Ishibashi, Division of Thoracic Diseases, Chiba Cancer Center, 666-2 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba 260-8717, Japan (e-mail: fishibashi22@yahoo.co.jp).

Received September 17, 2015; accepted December 8, 2015.

要旨 — **背景.** 縦隔を原発とする胚細胞腫瘍は比較的稀である。**症例.** 症例は68歳男性。健診での胸部CTにて前縦隔に腫瘤影を認め、精査加療目的に当院紹介受診された。胸部CT上、縦隔腫瘍と同時に左第6肋骨頭にも腫瘍性病変がみられた。胸腺腫もしくは胸腺癌からの肋骨転移が疑われ、針生検を施行したが確定診断は得られなかった。縦隔腫瘍への生検も困難であり、確定診断および治療目的に手術を行うこととした。胸腔鏡補助下に手術を施行、左第6肋骨腫瘍の生検を行い迅速病理で悪性腫瘍の診断、縦隔腫瘍は左上葉の一部に浸潤してい

たため腫瘍摘出および左肺部分切除を施行した。最終病理にて縦隔原発の精上皮腫、成熟型奇形腫、胎児性癌の混在する混合性胚細胞腫瘍、肋骨転移と診断され、シスプラチン、エトポシド、イホスファミドによる化学療法を4コース施行された。**結論.** 縦隔型胚細胞腫瘍は高齢男性の発症例の報告は少ない。また、本症例のように孤立性の肋骨転移を伴うことは稀な進展形式と思われ、貴重な症例と考えられた。

索引用語 — 縦隔腫瘍、混合性胚細胞腫瘍、孤立性転移、骨転移

¹千葉県がんセンター呼吸器外科。

別刷請求先：石橋史博，千葉県がんセンター呼吸器外科，〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2 (e-mail: fishibashi22@yahoo.co.jp)。

jp)。

受付日：2015年9月17日，採択日：2015年12月8日。

はじめに

縦隔を原発とする胚細胞腫瘍は全胚細胞腫瘍の中でも少なく、予後も不良とされる。若年男性に発生することが多く、また転移部位として骨転移例は稀ではないが、その多くは多臓器転移を伴った進行例である。¹今回、高齢男性に発症し孤立性肋骨転移をきたした縦隔原発混合型胚細胞腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：68歳、男性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

既往歴：38歳胆石にて胆嚢摘出術、高血圧、逆流性食道炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：50本/日×15年間。

現病歴：健診での胸部CTにて前縦隔に腫瘤影を認め、精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長167cm、体重60kg、血圧155/92mmHg、脈拍73/分、表在リンパ節触知せず、心音・呼吸音に異常認めず、その他特記すべき所見なし。

血液検査所見：血液生化学検査において異常を認めず、腫瘍マーカー（CEA、AFP、HCG-β、IL-2レセプター）も正常範囲内であった。

初診時胸部X線検査：左肺門部の腫大および左横隔膜の挙上を認めた。

初診時胸部CT検査：前縦隔に径5cm大の腫瘤影を認め（Figure 1A）、左第6肋骨頭の骨破壊像を認めた（Figure 1B）。

PET-CT：前縦隔の腫瘤に異常集積（SUVmax：3.48）を認め（Figure 2A）、左第6肋骨頭の腫瘤にはさらに強い集積（SUVmax：4.59）を認めた（Figure 2B）。その他の部位には異常集積はみられなかった。また、頭蓋内病変の検索のため頭部MRIを施行したが、異常所見はみられなかった。

以上の所見からは、胸腺腫もしくは胸腺癌からの肋骨転移が疑われた。ただし、縦隔腫瘍に関しては、胸骨、左肺が重なっており、CTガイド下生検は困難であった。また、当院整形外科にて左第6肋骨より針生検を行うも、確定診断には至らなかった。以上の理由から胸腔鏡補助下での腫瘍切除および肋骨生検を行う方針とした。

手術所見：アプローチは胸腔鏡補助下に左第5肋間に小開胸をおいて行った。左第6肋骨頭周囲の壁側胸膜は肥厚しており、毛細血管の増生がみられた（Figure 3A）。同部より生検を行い術中迅速組織診にて悪性腫瘍の診断を得たが、詳細な組織型は不明であった。縦隔腫瘍は左肺上葉の一部に浸潤していたが（Figure 3B）、肺動脈への浸潤はみられず摘出可能と判断した。縦隔腫瘍および左肺上葉部分切除を施行、横隔神経は腫瘍に巻き込まれていたため合併切除した。

病理組織所見：肉眼的に60×33×28mm大で、内部は出血壊死を伴う白色～灰白色の充実性腫瘍であった。白色腫瘍部では大型で核小体明瞭な腫瘍細胞が小リンパ球の浸潤を伴って集簇していた（Figure 4A）。免疫染色にてplacental alkaline phosphatase（PLAP）が陽性であり、精上皮腫と診断された（Figure 4B）。胸腺脂肪組織内にはgoblet cellを持つ腺上皮が腺管構造を形成した場所もあり、成熟奇形腫の成分と考えられた（Figure 4C）。脂肪組

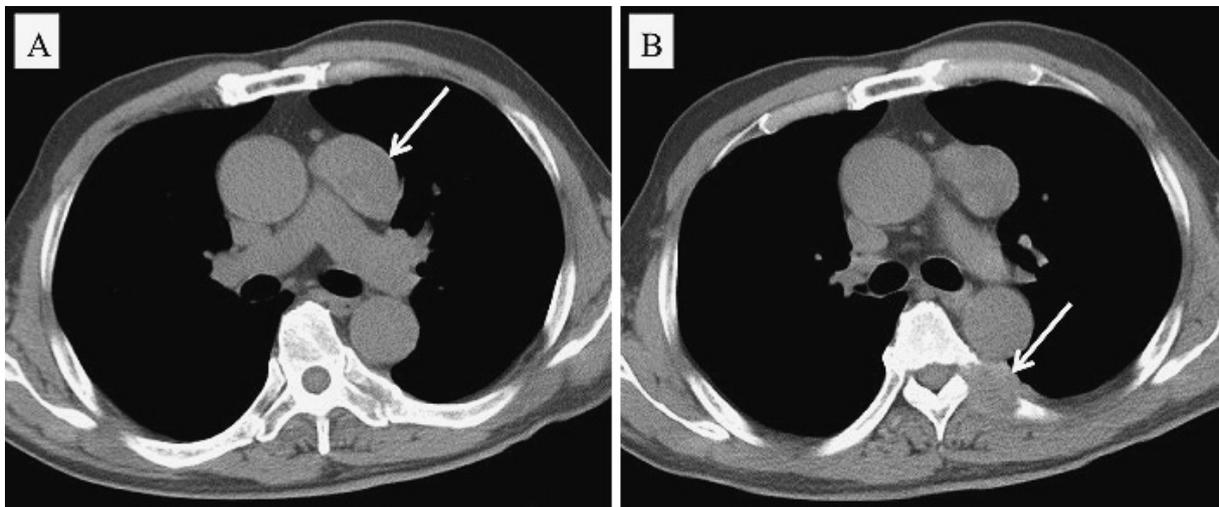


Figure 1. Chest CT shows a mass in the anterior mediastinum (arrow) (A) and a tumor shadow of the left 6th rib (arrow) (B).

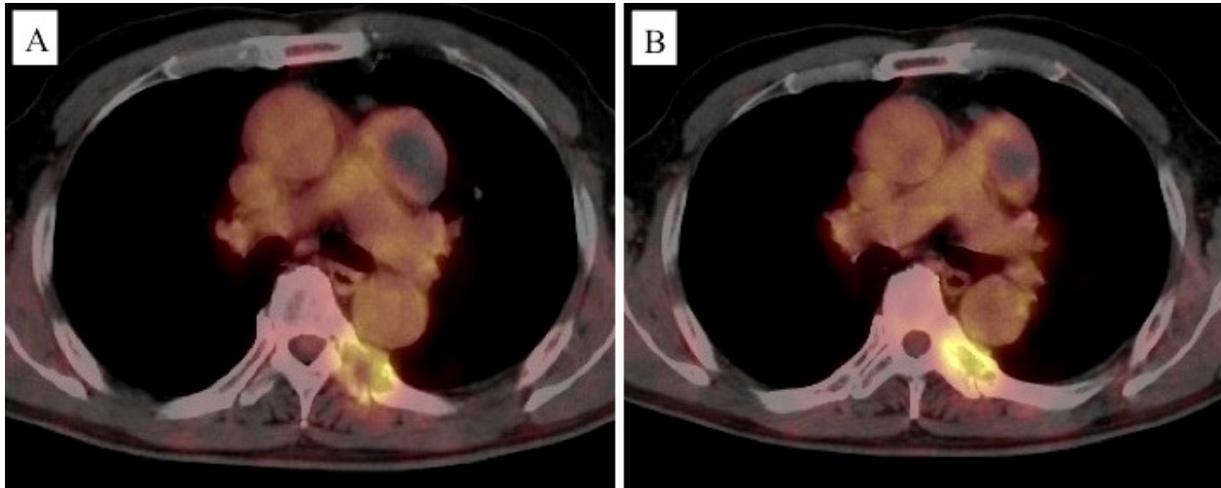


Figure 2. PET-CT shows abnormal accumulation in the anterior mediastinal tumor (SUVmax: 3.48) (A) and in the tumor of the left 6th rib (SUVmax: 4.59) (B).

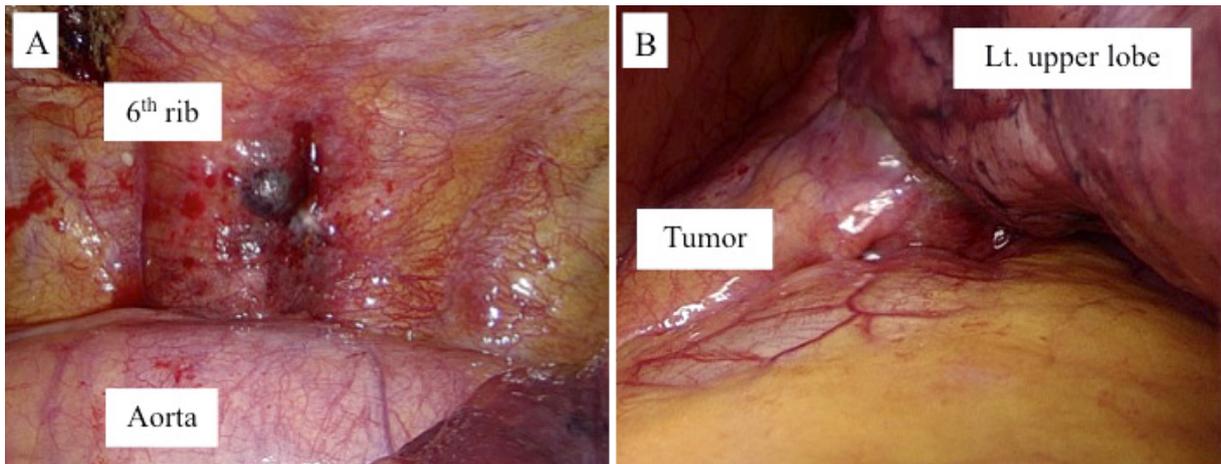


Figure 3. The intraoperative findings included pleural thickening around the left 6th rib with hypervascularity (A). The mediastinal tumor was observed to have invaded the left upper lobe (B).

織に関しては内部に Hassall 小体がみられたため、奇形腫由来ではなく胸腺由来と考えられた。精上皮腫や奇形腫の成分と離れた場所では、リンパ球が減少し核の腫大や不整が目立つ異型性の強い腫瘍細胞の増生がみられた (Figure 4D)。免疫染色では c-kit が一部陽性を示した以外は AFP, HCG- β , CD30 はいずれも陰性であり、また、CK19 や AE1/AE3 などのサイトケラチンもいずれも陰性であったが、組織像から胎児性癌の成分と診断した。生検した左第 6 肋骨においては、クロマチンが増量し、腫大、不整のある異型核を持つ腫瘍細胞の増殖がみられた。免疫染色では c-kit が一部陽性を示した以外は AFP, HCG- β , CD30 はいずれも陰性であり、また、CK19 や AE1/AE3 などのサイトケラチンもいずれも陰性であったが、組織像は胎児性癌の成分と類似しており、胎児性

癌が転移したものと考えられた (Figure 5)。

以上の所見より、精上皮腫・成熟奇形腫・胎児性癌からなる混合性胚細胞腫瘍、肋骨転移と診断された。

経過：精巣病変の検索のため当院泌尿器科にて精査を行ったが、病変は認められなかった。当院腫瘍血液内科にて VIP 療法 (シスプラチン、エトポシド、イホスファミド) を 4 コース施行し、術後約 5 ヶ月が経過した現在、再発を認めていない。

考 察

全胚細胞腫瘍の中で性腺外発生は 1~2% と稀であるが、縦隔は後腹膜とともに発生頻度が高く、その他の発生部位としては仙尾骨領域、松果体などがある。²³ 縦隔原発の胚細胞腫瘍は若年男性に好発し、約 25% で小児期

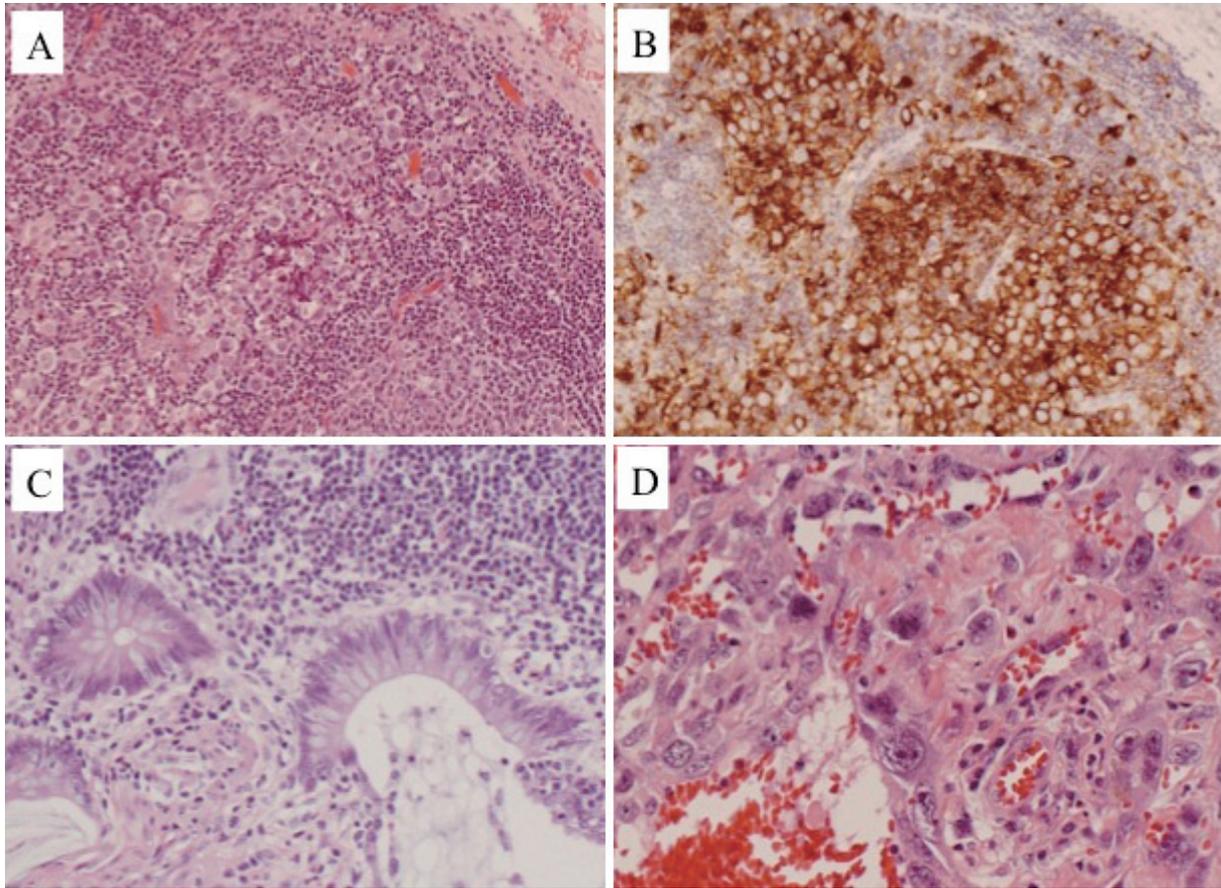


Figure 4. The microscopic findings of the resected mediastinal tumor. (A) The seminoma component. The tumor consists of epithelioid cells with large prominent nuclei. Small lymphocytes infiltrate the background (HE staining; $\times 100$). (B) An immunohistochemical examination revealed placental alkaline phosphatase (PLAP) positivity. These findings suggest a seminoma. (C) The mature teratoma component. Glandular epithelium with goblet cells and adipose tissue are present (HE staining; $\times 100$). (D) The embryonal carcinoma component. Highly atypical cells with large vesicular nuclei and large nucleoli are seen (HE staining; $\times 100$).

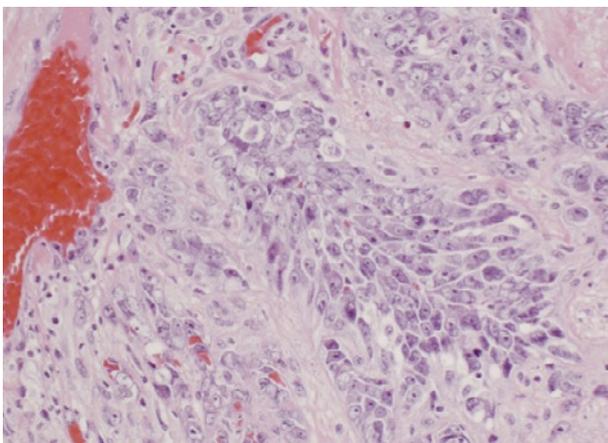


Figure 5. Microscopic specimens of the left 6th rib. The tumor shows the proliferation of severe atypical cells and findings similar to the resected mediastinal tumor, with a predominance of embryonal carcinoma cells (HE staining; $\times 100$).

に発症するが、本症例のように60歳以上での発症は稀とされている。⁴

胚細胞腫瘍の組織型は奇形腫、精上皮腫、非精上皮腫(絨毛癌、卵黄囊腫瘍、胎児性癌)に大別され、成熟奇形腫のみが良性と考えられている。これらのうち複数の組織型が混在するものが混合性胚細胞腫瘍とされ、Moranは322例の縦隔原発胚細胞腫瘍のうち13%が混合性胚細胞腫瘍であったと報告している。⁴ 本症例では精上皮腫、成熟奇形腫、胎児性癌の3成分の混在がみられたことから、混合性胚細胞腫瘍と診断した。

本症例は自覚症状はなく、健診にて偶然発見された。術前の血液検査や画像所見からは前縦隔腫瘍は胚細胞腫瘍や悪性リンパ腫より、胸腺腫もしくは胸腺癌を疑った。肋骨病変に関しては縦隔腫瘍からの肋骨転移、あるいは縦隔腫瘍とは独立して発生した腫瘍である可能性も考慮した。適切な治療法を決定するためには確定診断を得ることが必須と考えたが、肋骨病変に対する針生検では診

断が得られず、また縦隔腫瘍に対してはCTガイド下生検など体表からの生検を行うことが困難であった。このため、確定診断を得ることを目的とした手術を施行した。肋骨病変の生検も行う必要性があったことから、アプローチは胸腔鏡補助下での左側方小開胸を選択し、縦隔腫瘍に関しては拡大胸腺摘出術ではなく腫瘍切除を施行した。胸腺腫であっても腫瘍の減却の意義がある⁵と考え、縦隔腫瘍の一部を生検するのではなく腫瘍切除を行った。最終的に縦隔原発胚細胞腫瘍からの肋骨転移と診断されたが、前縦隔に腫瘍がみられた場合は胚細胞腫瘍の可能性も念頭におき、慎重に手術ないしは生検の適応を検討する必要があると考えられた。

胚細胞腫瘍の転移部位は肺が最多で、以下リンパ節、肝、脳、骨とされている。¹しかし、骨転移症例の大半は多臓器転移を伴った進行例である。¹⁶癌の骨転移は大循環による肺型血行性が主と考えられているが、肺や肝臓に転移をみず、椎骨や肋骨あるいは頭蓋に転移をみる症例に対しては椎骨静脈叢を介した転移経路の存在が指摘されている。⁷この静脈叢は脊椎を取り囲む弁を持たない静脈のネットワークである。奇静脈、半奇静脈、気管支静脈、肋間静脈などと多くの吻合を作っており、胸腔内や腹腔内圧の変化による逆行性の血流に乗り腫瘍が転移すると考えられている。⁷本症例のように孤立性に骨転移をきたしたのは、この静脈叢より肋間静脈を経て転移した可能性が考えられる。もう一つの可能性としては、腫瘍が肺に浸潤していたことから胸腔内に播種し胸膜を破って転移をきたしたことが考えられる。精巣腫瘍で孤立性に骨転移をきたした報告例については散見されるが、今回我々が検索した限りでは、縦隔原発胚細胞腫瘍の孤立性骨転移は本邦内外において報告がなく、自験例は稀な進展形式と考えられた。

一般に、胚細胞腫瘍のうち精上皮腫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、非精上皮腫性胚細胞腫瘍は予後不良とされている。International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)による胚細胞腫瘍の予後分類⁸でも、縦隔原発、多発性転移、腫瘍マーカー (AFP, HCG- β , LDH) 異常高値であることは各々単独で poor prognosis 群の条件を満たす。本症例では、腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であったが縦隔原発であることから、poor prognosis 群に該当する。

治療は化学療法が第一選択で、シスプラチンベースのPVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin), BEP (cisplatin, etoposide, bleomycin), VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) などが行われる。^{9,10}化学療法後に腫瘍の残存があれば切除が行われ、組織内に viable cell がある場合には術後化学療法が追加される。¹¹また、術前診断がつか

ずに手術された症例に対しては、術後に化学療法もしくは放射線療法を追加することが多い。¹¹本症例では手術の結果、縦隔原発胚細胞腫瘍および肋骨転移の診断が得られたため、シスプラチンベースの化学療法を施行した。なお、化学療法のレジメンはプレオマイシンによる肺合併症を懸念してVIP療法を選択した。しかし、縦隔原発胚細胞腫瘍の5年生存率は約50%と予後不良であり、¹¹今後さらなる有効な治療法の確立が望まれる。

結 語

孤立性肋骨転移をきたした縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の1例を経験した。稀な進展形式であるが、本症例のような病態も念頭におき診断および治療にあたるべきと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に際し御指導を賜りました当院臨床病理部杉山孝弘先生、伊丹真紀子先生、昭和大学横浜市北部病院呼吸器センター増永敦子先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第173回日本肺癌学会関東支部学術集会(2015年7月、東京)にて発表した。

REFERENCES

1. Toner GC, Geller NL, Lin SY, Bosl GJ. Extragonadal and poor risk nonseminomatous germ cell tumors. Survival and prognostic features. *Cancer*. 1991;67:2049-2057.
2. 青山晃博, 坂東 徹, 大久保憲一, 和田洋巳. 縦隔疾患に対する外科的アプローチ 7. 縦隔原発胚細胞性腫瘍の外科治療方針. *日外会誌*. 2006;107:284-287.
3. 吉竹 毅. 縦隔原発胚細胞腫瘍. *胸部外科*. 1990;43:582-592.
4. Moran CA. Germ cell tumors of the mediastinum. *Pathol Res Pract*. 1999;195:583-587.
5. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:878-885.
6. Jamal-Hanjani M, Karpathakis A, Kwan A, Mazhar D, Ansell W, Shamash J, et al. Bone metastases in germ cell tumours: lessons learnt from a large retrospective study. *BJU Int*. 2013;112:176-181.
7. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg*. 1940;112:138-149.
8. 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.
9. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or

etoposide. *N Engl J Med*. 1987;316:1435-1440.

10. 吉田哲也, 米瀬淳二, 塚本哲郎, 吉川慎一, 金 泰正, 前田康秀, 他. VIP を導入療法とした進行性胚細胞腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌. 2000;91:55-61.
11. 吉村誉史, 和田洋巳. 主要疾患—病態・診断・治療 縦隔胚細胞性腫瘍. 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹, 編集. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患—state of arts 2003-2005. 東京: 医歯薬出版; 2003:612-615.