

CASE REPORT

未診断の Klinefelter 症候群に合併した胚細胞腫瘍の 1 例

小泉達彦¹・金沢賢也^{1,2}・佐藤佑樹¹・
峯村浩之¹・谷野功典¹・柴田陽光¹

A Case of Germ Cell Tumor in a Patient with Undiagnosed Klinefelter Syndrome

Tatsuhiko Koizumi¹; Kenya Kanazawa^{1,2}; Yuki Sato¹;
Hiroyuki Minemura¹; Yoshinori Tanino¹; Yoko Shibata¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan; ²Clinical Oncology Center, Fukushima Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It has been reported that the incidence of Klinefelter syndrome is approximately 1 in 600 newborn males. However, there seem to be many people with Klinefelter syndrome who do not yet realize that they have the disease. In addition, it is often reported that Klinefelter syndrome is associated with malignancies. The incidence of malignant germ cell tumors among patients with this syndrome is also much higher than that in the general population. **Case.** An 18-year-old man presented with sudden-onset dyspnea and left chest pain. A massive mediastinal tumor was observed on computed tomography images, and core needle biopsies and blood test results led to a diagnosis of mixed germ cell tumor. In addition, we suspected Klinefelter syndrome in the patient because of his germ cell tumor, physical characteristics (tall and thin body, long arms and legs), and history of attention deficit hyperactivity disorder, all of which are strongly associated with the syndrome. Genetic examination results confirmed our suspicions, and the patient was diagnosed with Klinefelter syndrome. After completing his chemotherapy treatment, he underwent surgery. At the time of writing, the patient has had an uneventful postoperative course without recurrence for four years and two months. **Conclusion.** In males diagnosed with mediastinal germ cell tumor, an additional diagnosis of Klinefelter syndrome should be considered if the patient has the physical characteristics of said syndrome or a history of learning disability.

(JLCC. 2018;58:989-995)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Mixed germ cell tumor, Klinefelter syndrome

Corresponding author: Tatsuhiko Koizumi.

Received July 10, 2018; accepted October 14, 2018.

要旨 — **背景.** Klinefelter 症候群の頻度は男性の 600 人に 1 人程度といわれているが、自分が Klinefelter 症候群と知らずに生活している患者も多くいると推測される。また、Klinefelter 症候群と悪性疾患の合併はこれまでにもたびたび報告されており、悪性胚細胞腫瘍の合併の頻度も一般人口と比べてはるかに高い。**症例.** 診断時 18 歳男性。夜間突然の呼吸困難、左胸痛が出現し、胸部 CT で巨大な縦隔腫瘍を指摘され、経胸壁生検や血液検査などを経て混合性胚細胞腫瘍の診断となった。また、胚細胞腫瘍の発症リスクや体型(高身長、痩せ型、長い手足)、

注意欠如・多動性障害の既往などから Klinefelter 症候群を疑い、遺伝子検査を行い診断が得られた。混合型胚細胞腫瘍に対して化学療法後に手術を行い、これまでのところ術後 4 年 2 ヶ月間の無再発生存の達成が確認されている。**結論.** 男性縦隔胚細胞腫瘍で、特徴的な身体所見や学習障害の既往がみられた場合は、Klinefelter 症候群の可能性を考慮することが必要である。

索引用語 — 縦隔腫瘍、混合型胚細胞腫瘍、Klinefelter 症候群

¹福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座；²福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター。

論文責任者：小泉達彦。

受付日：2018 年 7 月 10 日，採択日：2018 年 10 月 14 日。

はじめに

Klinefelter 症候群 (KS : Klinefelter syndrome) は、男性の性染色体の X 染色体が 1 つ以上多いことで生じる疾患の総称で、性腺機能不全を主病態とするが、一方で悪性腫瘍の合併が多いことも報告されている。¹ 今回、縦隔胚細胞腫瘍の診断を契機に KS と診断された症例を経験した。

症例

症例：18 歳男性。

主訴：呼吸困難，左前胸部痛。

現病歴：20XX-1 年 6 月頃より時々左前胸部の違和感を自覚することがあった。20XX 年 1 月，夜間に突然の呼吸困難，左胸痛が出現し，近医へ救急搬送され緊急入院となった。胸部 CT で巨大な前縦隔腫瘍を指摘され，第

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Chemistry		Endocrine	
WBC	13200/ μ l \uparrow	TP	7.4 g/dl	LH	20.26 mIU/ml \uparrow
Ne	92% \uparrow	Alb	4.2 g/dl	FSH	36.92 mIU/ml \uparrow
Ly	5% \downarrow	AST	8 IU/l \downarrow	Estradiol	24 pg/ml
Mo	3%	ALT	5 IU/l \downarrow	Testosterone	3.52 pg/ml
Eo	0%	LDH	234 IU/l \uparrow		
Ba	0%	ALP	156 IU/l		
RBC	425×10^4 / μ l	γ -GTP	23 IU/l	Tumor markers	
Hb	12.6 g/dl \downarrow	T.bil	0.9 mg/dl	AFP	1399.8 ng/ml \uparrow
Ht	38.1% \downarrow	BUN	19 mg/dl	HCG	≤ 0.4 mIU/ml
Plt	29.8×10^4 / μ l	Cr	0.52 mg/dl \downarrow	β -HCG	≤ 0.1 ng/ml
		Na	136 mEq/l	CA125	49 U/ml \uparrow
		K	4.4 mEq/l	CEA	0.6 ng/ml
		Cl	102 mEq/l	SLX	27.1 U/ml
		CRP	4.98 mg/dl \uparrow	NSE	18.2 ng/ml \uparrow
				ProGRP	20.6 pg/ml
				SCC	0.8 ng/ml
				CYFRA	0.8 ng/ml
		AGA (O ₂ 6 l/min)			
		pH	7.44		
		PaCO ₂	36.8 torr		
		PaO ₂	52.7 torr \downarrow		
		HCO ₃ ⁻	24.3 mmol/l		
		BE	0.9 mmol/l		

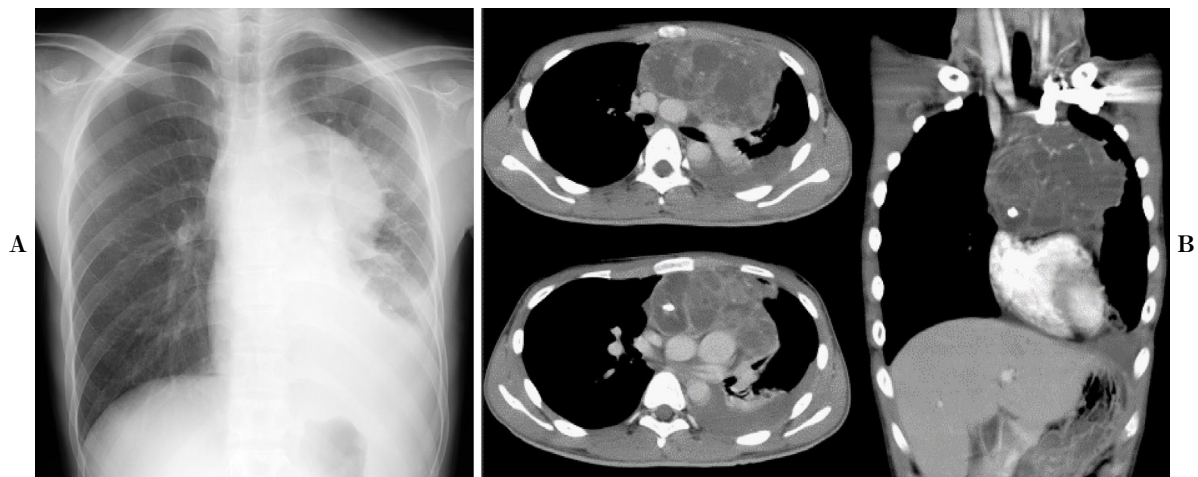


Figure 1. Chest radiological images of the patient. **A:** Chest X-ray on admission showed a massive tumor shadow in the left hilar region with left-sided pleural effusion. **B:** Chest contrast-enhanced computed tomography performed on admission showed a large tumor (12.3×7.4 cm) with partial calcification in the anterior mediastinum. The tumor compressed the left main bronchus and the right atrium.

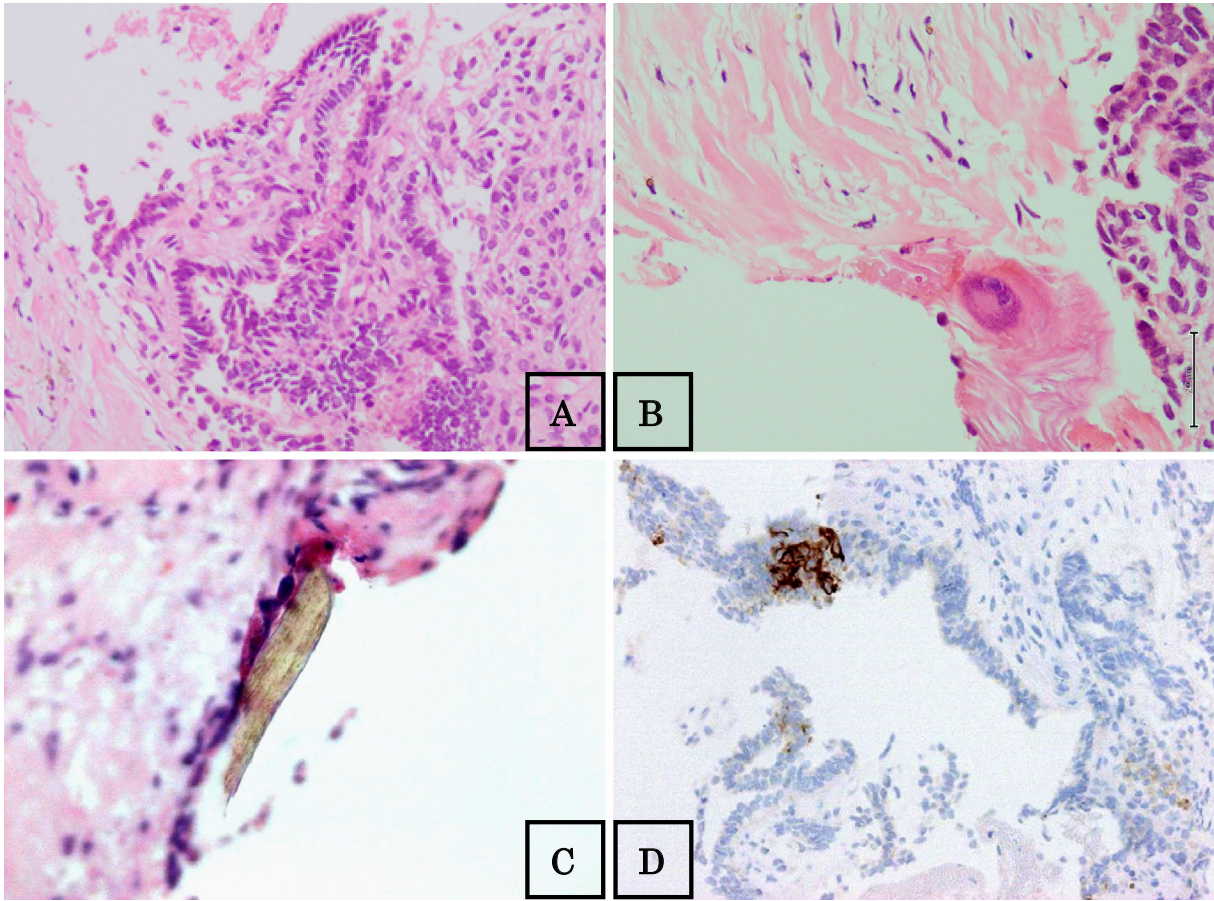


Figure 2. Pathological findings of the core needle biopsies. Pathological specimens of the mediastinal tumor were obtained by ultrasound-guided transcutaneous core needle biopsies before chemotherapy. In the specimens, the findings of glandular epithelia (A), bone-like tissue with eosinophilic amorphous material (B), and hair (C) were detected. Immunostaining of α -fetoprotein (AFP) revealed that AFP was partially positive in the glandular epithelia of the tumor (D). Hematoxylin and eosin staining.

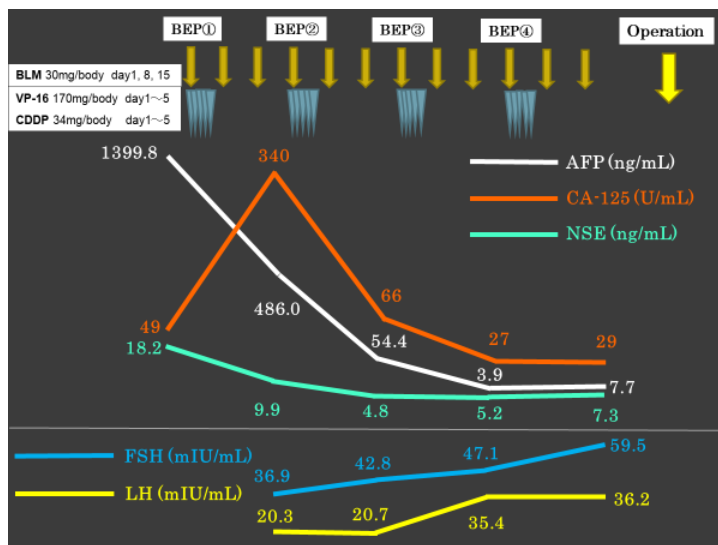


Figure 3. Transition of tumor markers (AFP, CA125, NSE) and hormone levels (FSH, LH). BLM: bleomycin, VP-16: etoposide, CDDP: cisplatin.

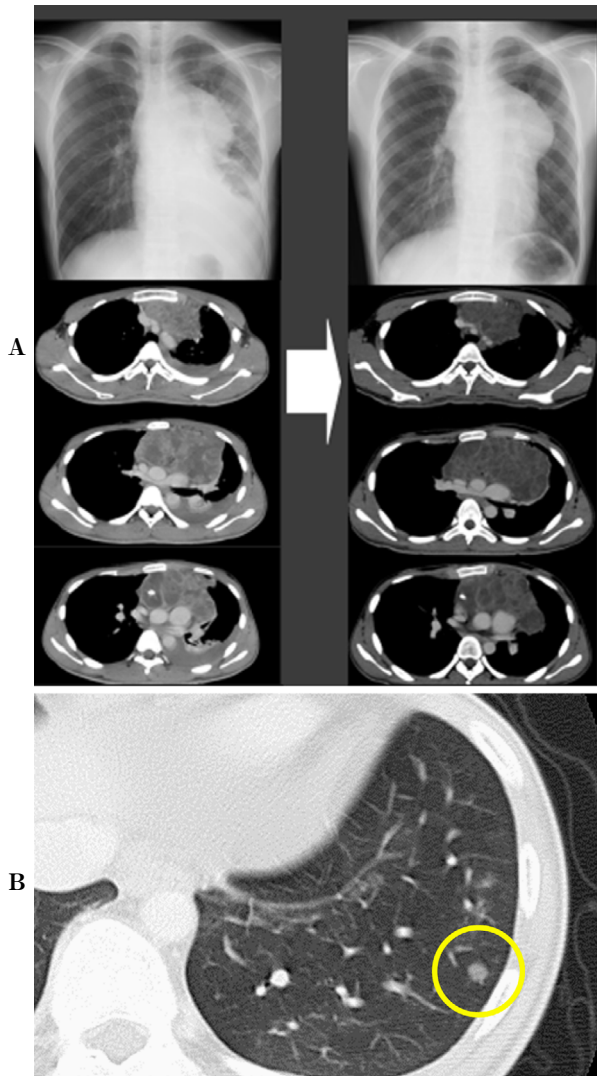


Figure 4. Changes in the radiological images of the patient after chemotherapy. **A:** Chest radiological images of the patient before (left) and after (right) chemotherapy are shown. The tumor had grown slightly after therapy, but the left-side pleural effusion had been absorbed, and the left lower lobe atelectasis had improved. **B:** Chest CT revealed a new small nodule (8 × 6 mm) appeared in the left S⁸ of the lower lobe after chemotherapy.

5 病日に精査加療目的で当科へ転院した。

既往歴：小児期に注意欠如・多動性障害 (ADHD)。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：通信高校 4 年。

生活歴：喫煙歴 (-)，飲酒歴 (-)。

現症：身長 185 cm，体重 53.1 kg，BMI 15.5 kg/m²，意識清明，体温 36.5°C，血圧 126/85 mmHg，脈拍 91/min・整，呼吸数 21/min，SpO₂ 95% (O₂ 6 l/min マスク)。

身体所見：〈頭頸部〉眼瞼結膜 貧血なし，頸部・鎖骨上

窩リンパ節 触知せず。〈胸部〉女性化乳房なし，呼吸音・左肺野で減弱，心音・異常なし。〈腹部〉平坦・軟，両側精巣の腫大・萎縮・圧痛なし (精巣超音波検査未施行)。〈四肢〉四肢細長，下肢浮腫なし。

入院時血液検査：Table 1 に示す。CA125，NSE が高値であり，特に AFP (α-fetoprotein) が著明に高値であった。

入院時胸部 X 線：左肺縦隔側に extrapleural sign 陽性の巨大腫瘤影を認めた。左中下肺野の透過性は低下していた (Figure 1A)。

入院時胸部 CT：前縦隔に 12.3 × 7.4 cm 大の巨大腫瘤を認め，心臓や左主気管支を圧排していた。下方では一部石灰化を伴い，分葉状構造にもみえた。左胸水と心嚢液貯留があり，左下葉が一部無気肺となっていた (Figure 1B)。

エコーガイド下経胸壁生検病理所見：扁平上皮，腺上皮，毛髪，線維性結合織，骨様の好酸性無構造物質の形成などが観察された。複数の胚葉成分の混在から，奇形腫の構成組織の所見と考えられた。その他の胚細胞腫瘍組織は明らかではないが悪性病変の存在の可能性は否定できず，ごく少数の上皮細胞は AFP 陽性であったが，明らかな卵黄嚢腫瘍の成分は観察されなかった。以上より未熟/成熟が不確かな奇形腫と診断された (Figure 2)。

経過：20XX 年 1 月夜間突然の呼吸困難，左胸痛で発症した縦隔腫瘍の症例であった。AFP 1430 ng/ml と高値であり，臨床的に非精上皮腫 (非セミノーマ) と判断した。呼吸状態が悪く早期の治療導入が必要と考え，入院第 2 病日より BEP 療法 (bleomycin, 30 mg/body, day 1, 8, 15; etoposide 100 mg/m², day 1~5; cisplatin 20 mg/m², day 1~5; 以上を 3 週毎) を開始した。

経胸壁生検の結果からは奇形腫の成分のみであったが，AFP，CA125 高値などから混合型胚細胞腫瘍が考えられた。経過中の有害事象は，CTC-AE ver. 4.0 による Grade (以下 G) 1 の食欲不振，G4 の好中球減少，G1 の貧血および血小板減少を認めたが，G-CSF 支持療法や抗菌薬併用により dose intensity を保った治療を継続することが可能であった。化学療法開始後，胸部圧迫感や SpO₂ は改善傾向であり，腫瘍マーカーも低下傾向であったが (Figure 3)，胸部 CT では主病巣はむしろ増大傾向であった (Figure 4A) ことから growing teratoma syndrome を考えた。

なお，小児期に ADHD の既往があり，高身長で痩せ型の体型から，何らかの先天性染色体異常の可能性が疑われた。治療と並行してホルモン検査並びに染色体検査を施行したところ，LH・FSH 高値で 47XXY であり，KS の診断に至った (Figure 5)。

BEP 療法を 4 コース行ったのち，主病巣はさらに増

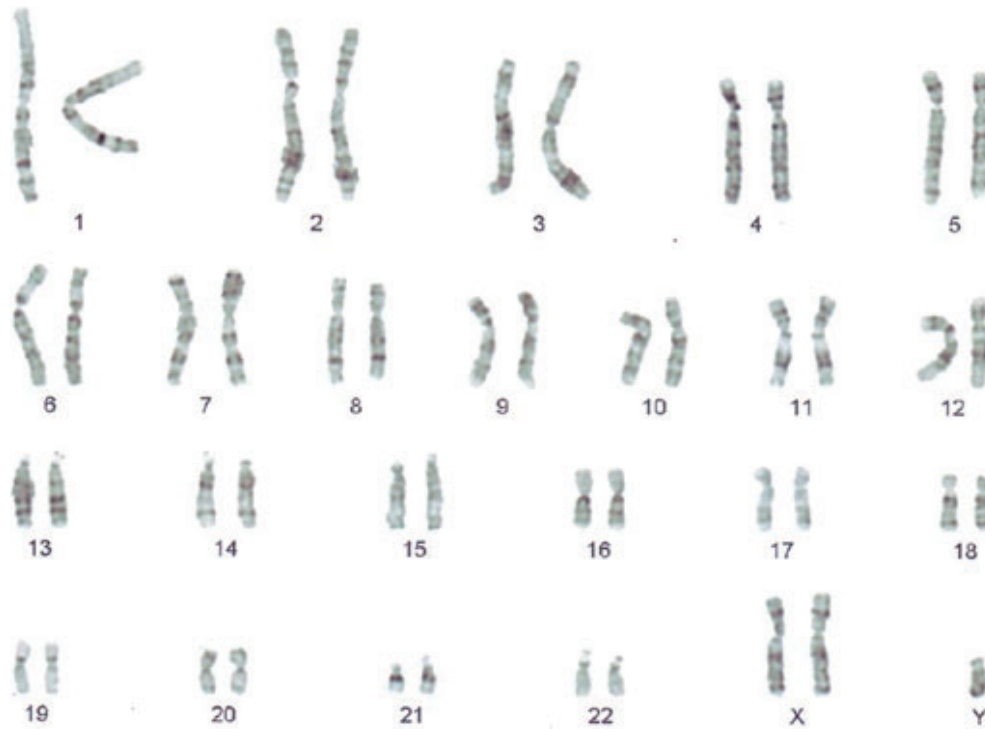


Figure 5. Images from the karyotype analysis. 47XXY was detected, and the patient was diagnosed with Klinefelter syndrome.

大、左下葉に転移性病変を否定できない小結節の出現 (Figure 4B) もみられたため、外科的切除の方針となり、同年5月に腫瘍摘出+心膜合併切除・心膜再建+左腕頭静脈合併切除+上大静脈合併部分切除+横隔神経合併切除+左下葉部分切除術を行った。縦隔腫瘍および左下葉の摘出検体はいずれも成熟奇形腫の診断であった (Figure 6)。手術から4年2ヶ月が経過した現在でも、再発なく経過している。

考 察

胚細胞腫瘍は性腺のみならず、仙骨尾骨部、後腹膜、縦隔のような正中線上領域、さらに正中線から離れた眼窩、頸部、胃、胎盤などにも稀に発生し、これらは性腺外胚細胞腫瘍と総称されている。胚細胞腫瘍は発生する臓器によらず共通点が多いものの、臓器によって異なる点もみられる。特に、縦隔胚細胞腫瘍は、奇形腫の悪性転化例が多いこと、KSや血液系悪性腫瘍を合併する頻度が高いことなど、性腺原発胚細胞腫瘍や他の性腺外胚細胞腫瘍と比べても異なった生物学的、臨床病理学的特徴を有している。胚細胞腫瘍の約3%を占める性腺外胚細胞腫瘍のうち、縦隔型がその50~70%を占め、^{2,3} 縦隔型の5年生存率は45%と性腺 (90%以上) や後腹膜

(62%) と比較しても予後不良である。²⁴

胚細胞腫瘍には良性と悪性のものがあり、良性は成熟奇形腫と未熟奇形腫に分類され、悪性は精上皮腫 (セミノーマ) と非精上皮腫 (非セミノーマ) に分類される。さらに非精上皮腫には絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌、混合型胚細胞腫瘍がある。悪性胚細胞腫瘍は、肺、骨、肝、脳などへの血行性転移や播種性転移をきたすことが多く、発見時にはすでに進行病期にあることも稀ではない。また、腫瘍増大に伴う近接臓器への圧迫が進行すると、呼吸困難、胸痛、咳嗽などがみられる。

縦隔腫瘍で β -HCG または AFP が 500 ng/ml 以上上昇していた場合、非精上皮腫性胚細胞腫瘍の可能性が高い。本症例では当科初診時、すでに呼吸不全を呈していたことも踏まえ、生検結果を待たず早期に治療を開始した。AFP が異常高値を示しており、年齢的には非典型であるが肝芽腫縦隔転移も鑑別として考えた。BEP 療法導入数日後に判明した生検結果は奇形腫であったことから、最終的に混合型胚細胞腫瘍と診断した。

縦隔の悪性胚細胞腫瘍は稀であり、治療に関しては evidence level の高い研究は見当たらないが、精巣発生の胚細胞腫瘍における知見が参考となる。⁵ 「精巣腫瘍診療ガイドライン」⁶ によると、化学療法前に International

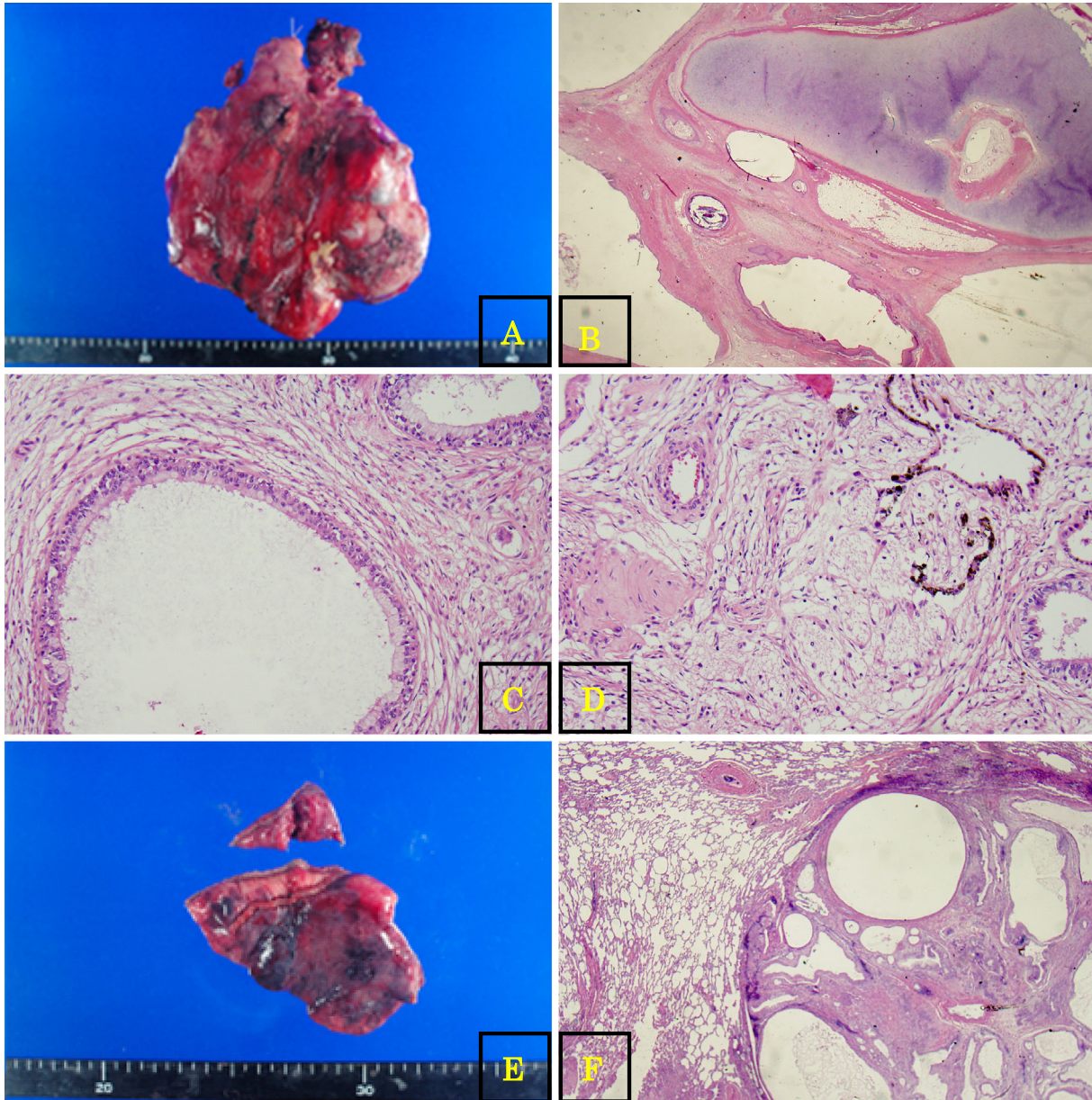


Figure 6. Pathological findings of the tumor surgically resected. The mediastinal tumor (A) and left lower lobe nodule (E) were surgically resected. In the pathological specimens of mediastinal tumor (A), chondrocytes and cysts that line the squamous epithelial cells (B), ciliated columnar epithelia (C), and nerve tissue composed of glia cells with a partial melanin component (D) were detected. In the pathological specimens of the left lower lobe (E), cysts with mucous cells and ciliated cells were detected (F). Both the mediastinal tumor and left lower lobe lung tumor were composed of mature teratoma.

Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) に準じて予後分類を行い、その分類に応じて導入療法を選択するよう推奨されている。縦隔原発の非精上皮腫は poor prognosis 群に該当し、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。

本症例では BEP 療法 4 コース施行後、腫瘍マーカーは完全に陰性化した。腫瘍自体は増大傾向であった。奇

形腫を含む混合型では、本症例のように抗癌剤感受性の高い悪性腫瘍成分が縮小後、治療抵抗性の奇形腫成分が増大することがあり (growing teratoma syndrome)、しばしば再発との判断に苦慮する。奇形腫成分の発育と分泌物の貯留によるもので、一般に腫瘍マーカーの上昇を認めない。⁷

成熟奇形腫に対し化学療法は無効であり、化学療法終

了後に腫瘍マーカーが陰性化したにも関わらず腫瘍増大がみられた場合、手術が検討される。さらに今回、左下葉に転移を否定できない小結節影が出現したこともあり、手術を行う方針となった。摘出された縦隔腫瘍と左下葉結節はいずれも成熟奇形腫であった。左下葉結節に関しては縦隔腫瘍内の immature な部分が左下葉に転移し、そこで分化し成熟奇形腫となった可能性を考えた。

一方 KS は、1942 年に Klinefelter ら⁸が女性化乳房、倭小睾丸、無精子症などを特徴とする 9 症例を報告したことにより、男性の性機能不全を引き起こす 1 つの独立した疾患として認められるようになった。その後 Jacobs らによって、本症候群が 47XXY の異常性染色体をもつことが明らかにされた。⁹ その体型は特徴的で、身長が高く体重の少ない細長型を示し、女性化乳房が 20~30% でみられ、恥毛の発育に乏しく、睾丸もきわめて小さい。幼少時期には停留精巣の罹患率が高いことや言語機能発達遅延、学習障害が認められることがあり、この知能障害は X 染色体の異数性が増すにつれて顕著となる。思春期前にはほぼ正常の二次性徴を発現するため外見上見過ごされ、その診断は 10% にも満たず、通常は成人となり男性不妊の原因精査でみつかることが多い。

染色体異常と悪性腫瘍との関係はこれまでも多く報告されている。KS に合併する代表的な悪性腫瘍としては乳癌が有名であるが、縦隔胚細胞腫瘍の合併頻度も高く、縦隔胚細胞腫瘍の男性患者の 8% が KS を合併していたとも報告されている。¹⁰ KS に悪性腫瘍を伴う原因として、KS 患者の線維芽細胞では健常者と比べ、ウイルスによるトランスフォーメーションが高頻度に生じることや、XXY 細胞自体に悪性化要因があること、また、内分泌環境の異常として、エストロゲンの過剰分泌やテストステロンの低値、FSH や LH が上昇することなどが報告されている。¹¹

さらに、精巣胚細胞腫瘍患者家系の連鎖解析から、染色体 Xq27 に精巣胚細胞腫瘍感受性遺伝子 (TGCT1) の存在が推測されており、KS では X 染色体の重複による TGCT1 の倍化が胚細胞腫瘍発生に関係している可能性も示唆されている。¹²

結 語

今回、若年の縦隔胚細胞腫瘍の診断を契機に判明した KS の 1 例を経験した。特に若年男性の胚細胞腫瘍患者については、KS の可能性も念頭に身体特徴にも注意を

払うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, Peña YR, Palma I, Kofman-Alfaro S, et al. Extragenital germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol*. 2006;37:477-480.
2. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl*. 2012;35:616-625.
3. Trama A, Mallone S, Nicolai N, Necchi A, Schaapveld M, Gietema J, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48:159-169.
4. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1864-1873.
5. 日本胸腺研究会, 編集. 臨床・病理縦隔腫瘍取扱い規約, 第 1 版. 東京: 金原出版; 2009:36-38.
6. 日本泌尿器科学会, 編集. 精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版. 東京: 金原出版; 2015:46-48.
7. Kesler KA, Patel JB, Kruter LE, Birdas TJ, Rieger KM, Okereke IC, et al. The "growing teratoma syndrome" in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: criteria based on current practice. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:438-443.
8. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F Jr. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942; 2:615-627.
9. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959;183:302-303.
10. Pradhan D, Kaman L, Dhillon J, Mohanty SK. Mediastinal mixed germ cell tumor in an infertile male with Klinefelter syndrome: A case report and literature review. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:1034.
11. 楊 継紅, 四方伸明, 仙崎英人, 植村芳子, 斎藤幸人, 泉春暁, 他. FSH 陽性細胞をみる縦隔原発未熟奇形腫を合併した Klinefelter 症候群の 1 剖検例. 病理と臨床. 1999; 17:753-758.
12. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R, et al. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet*. 2000;24: 197-200.