

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

呼吸 (1991.11) 10巻11号:1348~1352.

AFP高値を呈した縦隔胚細胞腫瘍の1例

秋葉裕二、川辺淳一、長内 忍、石田 栄、中野 均、松本
博之、大崎能伸、飛世克之、小野寺壮吉、久保良彦、藤田
昌宏

症 例

AFP 高値を呈した縦隔胚細胞腫瘍の 1 例

秋葉 裕二¹⁾ 川辺 淳一¹⁾ 長内 忍¹⁾ 石田 栄¹⁾
 中野 均¹⁾ 松本 博之¹⁾ 大崎 能伸¹⁾ 飛世 克之¹⁾
 小野寺壮吉¹⁾ 久保 良彦²⁾ 藤田 昌宏³⁾

秋葉 裕二 川辺 淳一 長内 忍ほか：AFP 高値を呈した縦隔胚細胞腫瘍の 1 例，呼吸 10(11)：1348-1352, 1991

要旨 19 歳の男性。持続性の右前胸部痛と発熱のため入院した。胸部 X 線写真上，前縦隔から右胸腔を占める 16×14 cm の巨大な腫瘍陰影を認めた。血清 AFP が 15,584 ng/ml と高値を示した。経皮的穿刺生検により，yolk sac tumor と診断し，シスプラチン(CDDP)を含む化学療法を 3 コール施行後腫瘍摘出術を行った。手術標本では seminoma 様の細胞を主体とする複合型の病理組織像を呈していた。治療前後における組織像の差および，診断と治療の指針などについて考察した。

キーワード：前縦隔胚細胞腫瘍 アルファフェトプロテイン

はじめに

yolk sac tumor は胚細胞腫瘍のなかで卵黄嚢への分化を示し，特徴的な組織像を有する悪性腫瘍であり，また， α -fetoprotein (AFP) 産生腫瘍として注目される¹⁾。本腫瘍は主として性腺に発生し，性腺以外では仙尾部，後腹膜，松果体，縦隔などにも原発することが知られている。治療成績は CDDP 登場以来改善されつつあるが，その予後は極めて不良である。

今回我々は，AFP 高値を呈した縦隔原発の yolk sac

A case of mediastinum germ cell tumor with high alpha-fetoprotein

1) 旭川医科大学内科学第 1 講座

Yuji Akiba, Junichi Kawabe, Shinobu Osanai, Sakae Ishida, Hitoshi Nakano, Hiroyuki Matsumoto, Yoshinobu Osaki, Katsuyuki Tobise and Sokichi Onodera

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

2) 旭川医科大学外科学第 1 講座

Yoshihiko Kubo
First Department of Surgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

3) 旭川医科大学附属病院病理部

Masahiro Fujita
Center of Clinical Pathology, Asahikawa Medical College Hospital, Asahikawa 078, Japan

平成 2 年 8 月 27 日受付

tumor の 1 例を経験した。病例を呈示し，若干の文献的考察を加えたので報告する。

症 例

患 者：19 歳男性，学生

主 訴：右前胸部痛，咳嗽，発熱

既往歴：特記すべき事項なし

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：昭和 63 年 7 月末より，徐々に右前胸部鈍痛と乾性咳嗽が出現した。痛みは間歇的に生じ，咳嗽によって増強した。8 月中旬から 38 度台の発熱を生じ，右前胸部痛も持続的になってきたため，近医を受診した。胸部 X 線写真上の異常陰影を指摘され，9 月 6 日，当科に入院した。

入院時現症：身長 170 cm，体重 63 kg，栄養状態は良好，脈拍は 96 回毎分 整，呼吸数は 26 回毎分 努力性，血圧は 144/88 mmHg。貧血，チアノーゼ，浮腫なく，表在リンパ節を触れなかった。右上胸部にて打診上濁音を呈し，聴診上呼吸音は減弱していた。また，腹部に異常所見なく，両側睾丸に腫瘤を触れなかった。

入院時検査所見(表 1)：末梢血では白血球数が 9,610

/mm³, 血沈は1時間値 38 mm/hr, CRPは6+であった。生化学検査ではLDHが852 IU/lと上昇していた。

腫瘍マーカーにおいて, 血清AFPが15,584 ng/mlと著明な高値を呈していた。血清HCGは, そのβ-subunitとともに正常域で, また, 血清NSEは14.9 ng/mlと軽度上昇していた。

治療開始直前の胸部X線写真正面像(図1 a)では, 縦隔側から右中肺野を占める, 径16 cm×14 cmの巨大な腫瘤陰影と右胸膜の肥厚像を認めた。

胸部CT(図2)では, 腫瘍は主として右胸腔を占めていた。内部構造は不均一で, 一部に腫瘍壊死像ないしはcysticな構造の存在をうかがわせる低吸収域を認めた。また, 右胸膜への播種および上大静脈(SVC)の圧排浸潤像を認めた。

なお, 腹部CT, 頭部CT, 骨シンチに異常所見なく, 明らかな遠隔転移の所見や他の原発巣も認められなかった。

これらの症状, 臨床経過, 諸検査所見から前縦隔原発の悪性腫瘍を考え, 経皮的穿刺生検を行った。生検病理組織像(図3 a)では, 立方形ないしは円柱上皮による不規則なendodermal sinus structureを呈し, このなかに, 糸球体類似構造物であるSchiller Duval bodyが認められ, yolk sac tumorと診断した。なお, 免疫組織学的検索では内皮様細胞の胞体内にAFPの局在は明らかでなかった。

本症例の場合, 一次的な手術による腫瘍摘出は困難と考えられ, CDDPを含む化学療法を3クール施行した。1クール目は睾丸腫瘍の治療に準じてCDDP, vinblastine, bleomycinによる3剤併用(PVB)療法を行い, 2, 3クール目はCDDP, etoposide, bleomycinを用いた。化学療法の1, 2クール目とも胸部X線写真上腫瘍の縮小がみられたが, 3クール目には明らかな陰影の変化を認めなかった。化学療法3クール終了後の胸部X線写真(図1 b)では, 腫瘍径による面積比で治療前と比べ約50%の縮小率であった。一方, 血清AFPは最大で21,319 ng/mlあったものが482 ng/mlまで低下し, 昭和63年12月27日, 腫瘍摘出術を行った。

手術所見では, 胸膜播種を主体とする胸腔内への浸潤が著明で, 心膜, 横隔膜にも一部浸潤が認められたため, reduction surgeryにとどまり治癒切除とはならなかった。腫瘍の切除固定標本断面は, 一部に壊死像と一部に被膜で境された充実性の腫瘍で, cysticな部分は明らかではなかった。

切除標本病理組織像(図3 b)では, 腫瘍組織の大部分は無構造で, 胞体が明るく核の大小不同の少ないseminoma様の細胞で占められていた。しかし, 他の切片で, 変性を伴いながらも一部yolk sac tumorおよびembryonal

表1 入院時検査所見

血液		GPT	42 IU/l
WBC	9,610/mm ³	LDH	852 IU/l
neut.	74 %	BUN	15 mg/dl
eos.	5	Creat.	0.8 mg/dl
baso.	1	Na	138 mEq/l
mono.	6	K	4.3 mEq/l
RBC	447×10 ⁴ /mm ³	Cl	98 mEq/l
Hb	12.7 g/dl	腫瘍マーカー	
Ht	36.9 %	CEA	0.8 ng/ml
Plat	52.8×10 ⁴ /mm ³	AFP	15,584 ng/ml
ESR	88 mm/hr	HCG	<1.0 IU/l
CRP	6+	β-subunit	<0.4 IU/l
生化学		NSE	14.9 ng/ml
T.P	7.8 g/dl	検尿	n.s
Alb	3.6 g/dl	検便	n.s
GOT	25 IU/l		

carciniomaを思わせる組織像を呈していた。

腫瘍摘出後血清AFP値は低下傾向を呈し, 術後10日目に101 ng/mlの最低値を示したが, その後再び上昇し始め, また, 術後に残存していた左側胸膜の不整肥厚像も増強し, 腫瘍性に増大してきた。この後, CDDP, etoposide, bleomycinによる化学療法を1クール施行し, 血清AFPは低下したものの, 術後の最低値にまではいたらなかった。また, 化学療法による骨髄抑制, 腎機能低下が強度となったため治療を中断し, 平成元年3月11日一時退院した。その後, 腰椎への転移による疼痛のために再入院し, 局所再発および肝転移による全身状態の急速な悪化を呈し, 5月10日死亡した。

発見からの全経過は10ヵ月であった。

考 察

悪性胚細胞腫瘍のうち1959年, Teilmum¹⁾によって提唱されたendodermal sinus tumorは, その後, Huntingtonら²⁾によってyolk sac tumorと命名された。本腫瘍は約80%が性腺を原発とするが, 性腺以外では仙尾部, 後腹膜, 縦隔, 松果体などの主として身体の正中部に発生する。このうち縦隔原発のものは, 本邦の報告で約50例と稀な腫瘍である。発生年齢は, 本邦報告例についてみると, 平均25.2歳と若年者に多く, 1例を除き他の全例が男性である³⁾。

悪性胚細胞腫は, 病理組織学的にseminomaとnon-seminomatous germ cell tumor(以下NSGCT)および両者の複合型に大別される⁴⁾。本症例では, 治療開始前に経皮的穿刺生検によって得られた標本が, すべてyolk sac tumorの組織像を呈していた。それに対して, 化学療法後

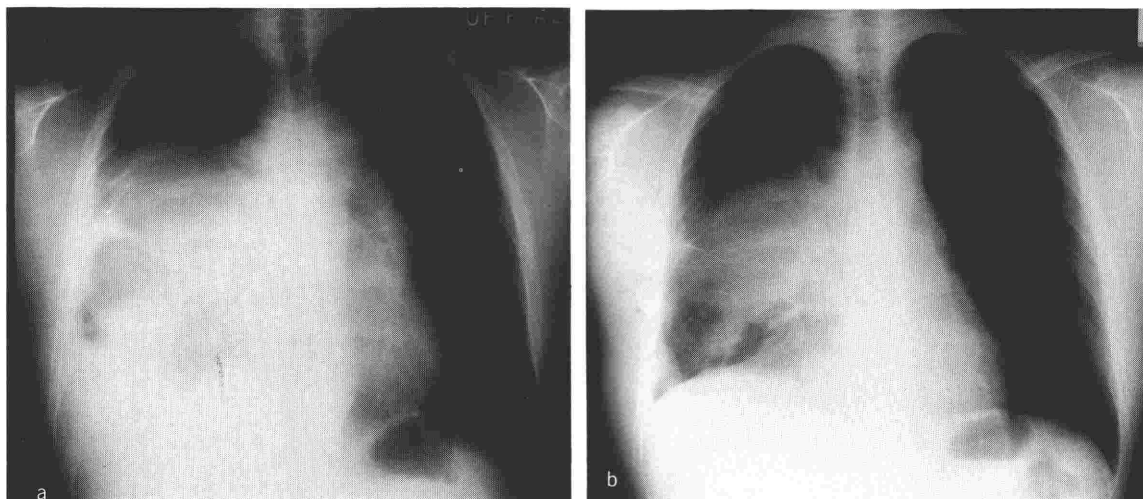


図1 胸部 X線写真正面像
a: 治療開始前, b: 化学療法3コース施行後

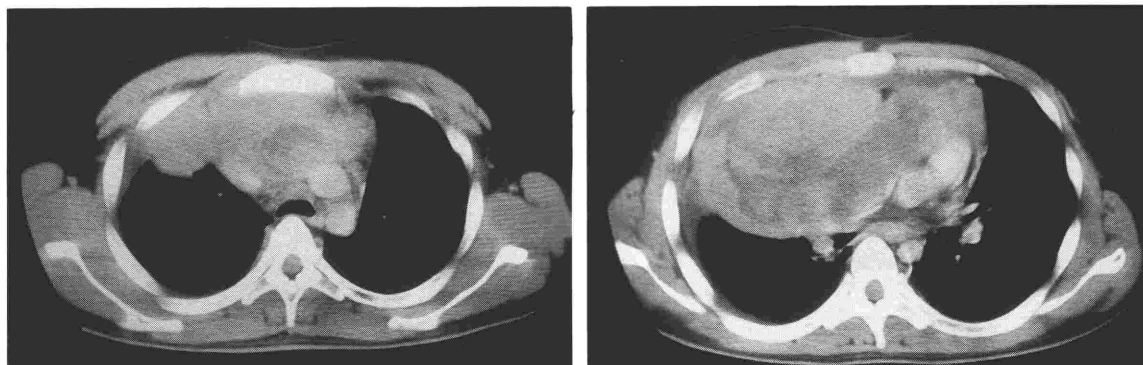


図2 胸部 CT スキャン(入院時)

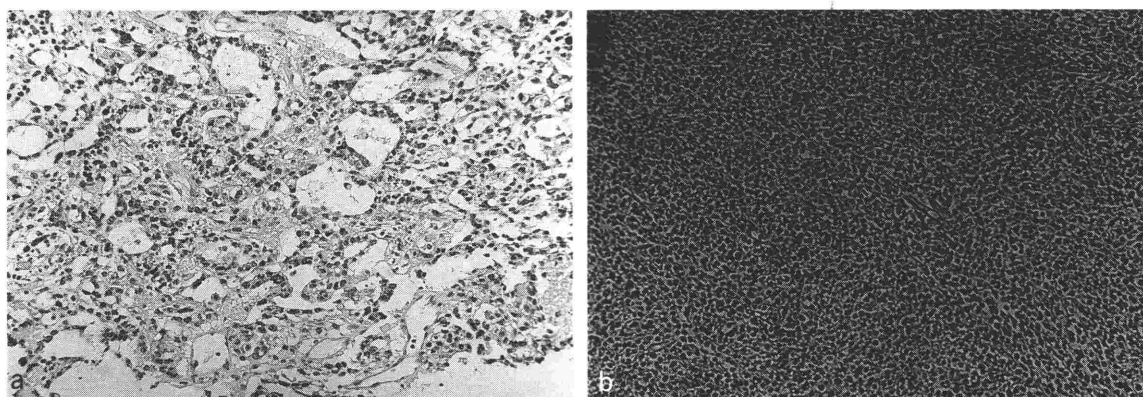


図3 腫瘍病理組織像(光顕, ×150)
a: 経皮穿刺生検病理組織(治療前), b: 手術摘出標本病理組織(化学療法後)

に手術によって摘出された腫瘍組織は seminoma 様の細胞を主体とする複合型の組織像を呈していた。

この理由の1つとして、術前の組織が偶然 yolk sac tumor の組織のみ採取されてきたことが考えられる。針生検にて採取された検体は小さすぎ、胚細胞腫においては複

数の構成成分からなることも少なくないため、単一の腫瘍と診断される可能性がある。例えば複合型の germ cell tumor が mature teratoma などに診断されたことも過去に報告されている。そのため、CT スキャンを用い、その最も悪性を示すと考えられる部位の肋軟骨部を切除し、前

方縦隔切開下生検を行うべきとの見解もある⁴⁾。

一方, teratocarcinoma が化学療法後に, mature teratoma に分化したとか, 精巣原発の embryonal carcinoma が転移部位では mature teratoma に分化していたという報告がある⁵⁾⁶⁾。また, choriocarcinoma がヌードマウスに継代移植を繰り返すことで embryonal carcinoma のみに変化していたなどの報告もある⁷⁾。従って治療による修飾や, あるいは腫瘍の増殖過程で構成成分の相互移行が生じた可能性も考えられた。

yolk sac tumor は AFP 産生腫瘍としても特徴づけられる。血清 AFP の半減期は約4日間といわれ, 比較的短く, 本症例においても治療効果や腫瘍の状態に平行し, あるいは先んじて変化を示しており, 本疾患における重要な腫瘍マーカーと考えられた。また, 本症例では血清 NSE が入院時上昇しており, 治療開始後, 腫瘍の縮小に伴って正常化した。三宅ら⁴⁾は免疫組織化学的に peroxidase antiperoxidase (PAP) 法で腫瘍組織の染色を行い, NSE が yolk sac tumor, embryonal carcinoma の有力なマーカーとなる可能性を報告しており, 本症例の結果はそれを支持するものと考えられた。

縦隔原発の yolk sac tumor の治療は早期に手術し, 腫瘍を摘除することが第1とされている。しかし, 大抵の場合, 発見時本例のように巨大腫瘍で, en bloc な完全摘出が不可能なことが多い。その予後は, 平均生存期間で約14ヵ月と極めて不良である⁴⁾。また, seminoma のような radiosensitive な腫瘍と異なり放射線による治療効果も期待できず, 治療法も確立されていないのが現状である。

一方, 精巣原発の NSGCT では CDDP による多剤併用化学療法の導入以来, 治療成績は大きく改善している。最も画期的なものは, 1977年の Einhornらによる VBL, BLM, CDDP の3者によるいわゆる PVB 療法である。現在ではこの PVB 療法と, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center による PVB に ACD と CPM を加えた5者による, いわゆる VAB-6 療法が代表である。その成績は CR 率 50~70%, 奏功率が 90~100% と優れたものである⁸⁾。

これに対し, 縦隔原発の NSGCT の PVB および VAB に対する response は低く, 宮沢ら⁹⁾によれば, それぞれ

CR 率が 18%, 10% とされる。しかし, Rusch ら¹⁰⁾は CISCA-VB 療法にて治癒できた数例の報告をしている。また, Vogelzang ら¹¹⁾は CDDP, etoposide, BLM, ADM による強力な CEBA 療法とそれに引き続く手術にて, 5人中4人の長期生存を得たと報告している。

我々の症例では1クール目は PVB 療法を, 2クール目以降はいわゆる CEBA 療法に準じた (ADM を除く) regimen を施行し, 腫瘍の縮小と血清 AFP 値の低下を認めた。

縦隔原発の NSGCT は一期的な手術による摘出が困難な例が多い。このため多くの場合, 治療指針としては CDDP を含む強力な化学療法を先行し, 化学療法の最大有効時に adjuvant surgery を行うことが必要と考えられた。

文 献

- 1) Teilum G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. *Cancer* 12: 1092-1105, 1959
- 2) Huntington RW, Bullock WK. Yolk sac tumor of extragonadal origin. *Cancer* 12: 1368-1376, 1969
- 3) 磯辺真 中川喜一郎 西村寛ほか. 女性に発症した縦隔原発 teratoma with yolk sac tumor の1治験例. *肺癌* 28: 513-519, 1988
- 4) 三宅正幸 伊藤元彦 光岡明夫ほか. 縦隔原発の malignant germ cell tumor の臨床的検討. *日外会誌* 35: 340-347, 1987
- 5) Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of testis. *Cancer* 45: 1735-1754, 1980
- 6) Merrin C, Baumgartner G, Wajsman Z. Benign transformation of testicular carcinoma by chemotherapy. *Lancet* 4: 43-44, 1975
- 7) 三宅正幸 伊藤元彦 瀧敏彦ほか. 縦隔原発の non-seminomatous germ cell tumor の治療法の検討. *日胸外会誌* 33: 1142-1148, 1985
- 8) 古武敏彦. 睪丸腫瘍の集学的治療戦略の肺癌治療への導入: 太田和雄 西條長宏, 編, *肺癌化学療法—将来への挑戦—*, 癌と化学療法社, 東京: pp89-100, 1988
- 9) 宮沢直人 呉屋朝幸 土屋了介ほか. 胚細胞性腫瘍 (germ cell tumor) のいままでの治療成績と今後の可能性. *日胸外会誌* 36: 183-186, 1988
- 10) Rusch VW, Logothetis CJ, Samuels ML. Endodermal sinus tumor of the mediastinum. *Chest* 86: 745-747, 1984
- 11) Vogelzang NJ, Anderson RW, Kennedy BJ. Successful treatment of the mediastinal germ cell/endodermal sinus tumors. *Chest* 88: 64-69, 1985

Abstract

A case of mediastinum germ cell tumor with high alpha-fetoprotein

Yuji Akiba ¹⁾, Junichi Kawabe ¹⁾, Shinobu Osanai ¹⁾, Sakae Ishida ¹⁾, Hitoshi Nakano ¹⁾, Hiroyuki Matsumoto ¹⁾, Yoshinobu Osaki ¹⁾, Katsuyuki Tobise ¹⁾, Sokichi Onodera ¹⁾, Yoshihiko Kubo ²⁾ and Masahiro Fujita ³⁾

1) First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

2) First Department of Surgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

3) Center of Clinical Pathology, Asahikawa Medical College Hospital, Asahikawa 078, Japan

A 19-year-old man had continuous right anterior chest pain and intermittent fever (38 °C). Chest radiograph showed an anterior mediastinal large mass, and serum alpha-fetoprotein (AFP) presented high level (15,584 ng/ml). First we diagnosed the tumor as a pure yolk sac tumor histologically by percutaneous punch biopsy, and performed three courses of combination chemotherapy (including cisplatin). Then the size of the tumor and the level of serum AFP decreased evidently, and cytoreductive surgery was done. Despite this treatment, local relapse, bone metastasis and liver metastasis occurred, and the patient died 10 months after first admission. Histological examination of the tumor after operation revealed that the greater part of seminomatous tissue with degenerating changes, and the small amount of both yolk sac tumor and embryonal carcinoma like tissues. The differences of the histological findings between pretreatment and post-treatment were discussed. The diagnostic approach and the management of the extensive disease of mediastinal germ cell tumor was discussed.