Growing teratoma syndrome の1例

公立甲賀病院泌尿器科 (医長: 上田朋宏)

影 山 進 上 田 朋 宏

THE GROWING TERATOMA SYNDROME:

Report of a Case

Susumu Kageyama and Tomohiro Ueda

Department of Urology, Kouga Public Hospital

(Chief: Tomohiro Ueda)

A 32-year-old man presented with a swelling of the left testis, for which he underwent high inguinal orchiectomy. Histopathological examination of the specimen revealed teratocarcinoma. Further evaluation revealed no metastasis (stage I), and he was followed-up by monthly examination without prophylactic chemotherapy (surveillance).

Thirteen months after orchiectomy, AFP and hCG- β were elevated at 133.8 ng/ml and 0.8 ng/ml respectively. Abdominal CT scan revealed para-aortic masses of recurrent tumor. Although the AFP and hCG- β levels markedly declined after five courses of COMPE (CDDP, VCR, MTX, PEP, Etoposide) chemotherapy, the retroperitoneal masses had further enlarged and had undergone cystic change. Excision of the residual tumors was performed, and microscopic examination of specimens revealed mature teratoma without malignant components. The diagnosis of the growing teratoma syndrome was therefore made.

The growing teratoma syndrome occurs in nonseminomatous testicular germ cell tumors following chemotherapy and is characterized by enlargement of metastatic lesions with normal tumor marker levels. Total surgical resection of the mass yields good results, and tumor is unresponsive to chemotherapy. Early recognition of this syndrome is important for successful treatment.

Key words: testicular cancer, chemotherapy, teratoma

要旨: 32歳, 男性. 1994年12月, 病期I精巣腫瘍にて高位精巣摘除術施行. 病理診断は胎児性癌に未熟奇形腫の混在した奇形癌であった. 再発予防の化学療法は行わず, 無治療経過観察 (surveillance policy) としていた. 1996年1月, alpha-fetoprotein (AFP) が133.8ng/ml, hCG- β が0.8ng/ml と上昇, また腹部CTにて後腹膜リンパ節転移を認め再発と診断し, CDDP, VCR, MTX, PEP, Etoposide からなるCOMPE化学療法を行った. 5コース施行後にはAFPおよびhCG- β は陰性化したが生腫瘍は縮小せずむしろ増大したため, 同年5月22日, 残存腫瘍の摘出術を行った. 病理診断は成熟奇形腫で残存癌組織は見られず, 臨床経過からgrowing teratoma syndromeと診断した. 現在, 術後17カ月が経過しているが再発を認めていない.

精巣非セミノーマではAFPやhCG- β といった腫瘍マーカーの推移が腫瘍量をよく反映する. そのため画像上の腫瘍の大きさとともに治療効果の判定によく用いられ, 通常, マーカーの減少は腫瘍の縮小と相関する. しかし, ごく一部の症例では化学療法による腫瘍マーカー下降に相反して腫瘍増大が見られ, その組織では悪性成分を認めず成熟奇形腫のみがみられることがあり, Logothetisらはこの病態をgrowing teratoma syndromeと報告した. 治療に関しては摘出可能な大きさのうちに残存腫瘍の完全切除を行うことが第一とされており, 手術施行例では非常に良好な転帰が報告されている. Growing teratoma syndromeという病態を認識することは, 有転移非セミノーマの治療において手術時期を逸しぬ

ためにも重要であると思われる。

キーワード：精巣腫瘍，化学療法，奇形腫

緒 言

精巣腫瘍は固形癌のなかでも最も化学療法が効果的な癌種であり，多発転移とも言えども抗癌剤投与により complete response (CR) を経験することは多い。転移を有する非セミノーマでは alpha-fetoprotein (AFP) や beta-human chorionic gonadotropin (hCG- β) といった腫瘍マーカーの推移が腫瘍量をよく反映する。そのため画像上の腫瘍の大きさとともに治療効果の判定によく用いられ，通常マーカーの減少は腫瘍の縮小と相関する。しかしながら，ごく一部の症例では化学療法により腫瘍マーカーの陰性化を認めるにもかかわらず，画像診断では腫瘍の増大を認め，両者の解離をみることがある。それらの摘出標本では癌細胞はすでに無く，成熟奇形腫のみが認められる。1982年，Logothetis らはこの病態を“growing teratoma syndrome”と名付けた¹⁾。

今回，われわれは，growing teratoma syndrome の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：32歳，男性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年12月21日，左陰嚢内容の腫大にて初診。触診にて小鶏卵大に腫大した硬い精巣を認め精巣腫瘍と診断し，同日，左高位精巣摘除術を行った。病理診断は胎児性癌に一部未熟奇形腫の成分を認める奇形癌で，腫瘍深達度は pT1 であった(図1)。また脈管

図1 原発巣(左精巣)の病理標本。胎児性癌部分を示す。H.E. 染色，100倍。

侵襲を認めた。術前の腫瘍マーカーは AFP が182.9 ng/ml (基準値：<20) と著明に上昇，hCG- β も0.3ng/ml (基準値：<0.1) と軽度上昇していた。胸腹部 CT で明らかな転移巣を認めず，また AFP，hCG- β も精巣摘除術後すみやかに陰性化したため病期 I と診断した。患者の選択のもとに予防的化学療法は行わず surveillance policy とした。

以後，1995年11月上旬まで再発の兆候なく経過していたが，同年11月14日に脳炎を発症し他院を経て当院内科に入院した。約1カ月の昏睡状態が続いた後，徐々に回復し12月末にはほぼ全快した。内科入院時の頭部 CT では腫瘍性病変は認めず，髄液所見からウイルス性脳炎と診断された。また髄液の細胞診でも異型細胞は認めなかった。1996年1月6日，当科受診し腫瘍マーカーを測定したところ AFP は133.8ng/ml，hCG- β は0.8ng/ml と上昇していた。転移巣検索目的の腹部 CT では左腎門部付近に傍大動脈リンパ節転移を認めた(図2A)。肺，縦隔，骨などには転移はなく，再発病期 IIA と診断した。1月12日，転移巣に対する治療のため，当科に転科となった。

治療経過：1月22日より CDDP，VCR，MTX，PEP，Etoposide よりなる COMPE 療法²⁾を開始した。hCG- β は2コース終了後に，AFP は3コース終了後に陰性化した。CT では腫瘍内部は cystic となり内部壊死を思わせたが，縮小傾向は認めず治療開始時とほぼ同じ大きさであった。さらに2コースの追加投与を行ったところ，腫瘍マーカーは陰性のままであったが，腫瘍径は増大(二方向測定で+154%)していた(図2B)。腫瘍マーカーの経過から化療効果は十分あったものと考え，5月22日，残存腫瘍摘除術を行った。後腹膜リンパ節郭清の範囲は limited RPLND とした。左腎門部に4.5cm 大と2.5cm 大，下腸間膜動脈根部に4cm 大の残存腫瘍が認められ，これらを摘出した。摘出標本の内部は嚢胞状となっており，内溶液の AFP は280.5ng/ml と高値であった。組織標本では癌細胞を認めず成熟奇形腫のみであった(図3)。治療終了から17カ月が経過したが再発は認めていない。

考 察

CDDP の導入以後，精巣腫瘍の治療成績は飛躍的に向上し，多くの症例で治癒可能となった。非セミノーマの転移巣に対する治療はまず induction chemother-

図2 A; 化学療法前の後腹膜リンパ節転移巣のCT像。B; 化学療法後の後腹膜リンパ節転移巣のCT像。内部は均一な low density を示し、嚢胞状となっている。

図3 切除した残存腫瘍の病理標本。軟骨、平滑筋、円柱上皮細胞など、よく分化した細胞が見られ、成熟奇形腫と診断した。H.E. 染色、40倍。

apy を行い腫瘍マーカーの減少や画像診断上の腫瘍の縮小の割合から治療効果を判定し、(1) CR ならば経過観察、(2) 腫瘍マーカーが陰性化するものの残存腫瘍がある場合にはそれらを積極的に切除、(3) 初回治

療が無効と考えられる場合には salvage chemotherapy へ変更、とするのが一般的である。残存腫瘍について Loehrer らの327例の集計によれば、切除標本において壊死が39%、奇形腫が40%、癌の残存が19%で認められ、前二者では転帰良好なのにに対し後者では不良で³⁾、術後化学療法の追加等を考慮しなければならない。

有転移非セミノーマでは投与した抗癌剤が有効であれば腫瘍の縮小と腫瘍マーカーの減少が認められる。しかしながら、ごく一部の症例では腫瘍マーカーが減少する一方で腫瘍の増大を見ることがあり、摘出した残存腫瘍の病理診断ではもはや癌細胞は見られず成熟奇形腫のみを認める場合がある。この点に着目した Logothetis らはこのような病態を“growing teratoma syndrome”と命名し報告した¹⁾。以後、いくつか同様の報告がなされ、growing teratoma syndrome の発生頻度は非セミノーマの転移巣に対する化学療法施行例のうち1.9~7.6%と報告されている¹⁴⁾。Growing teratoma syndrome の診断基準として Jeffery らは、化学療法中または後に画像診断で明らかな転移巣の増大を認めること、その後腫瘍摘除を行っていること、摘出標本に成熟奇形腫が優位であること、としている⁴⁾。Ravi はこれに加え、化学療法後の腫瘍マーカーが正常化していること、腫瘍に嚢胞状の変化を認めること、を挙げている⁵⁾。

文献上検索しえた35例^{114)~12)}を見てみると、腫瘍の部位としては後腹膜リンパ節 (RPLN) のみが21例 (60%) と最も多く、肺のみが7例 (20%)、RPLN+肺が3例 (8.6%) とつづき、以下、縦隔のみ、肺+縦隔、RPLN+縦隔、RPLN+縦隔+鎖骨上リンパ節がそれぞれ1例ずつであった。原発巣の組織型については記載のないものが多く特徴は見出せない。画像上の変化を記載してある報告では、すべて cystic change と記されていた。治療は全例でリンパ節郭清ないしは腫瘍切除が行われていたが、1例で再発を繰り返し、手術不能となりインターフェロンにより治療されていた⁹⁾。この1例を除き、他の症例の転帰はすべて癌なし生存中とあり、根治的切除により予後良好であると示唆された。

化学療法後の残存腫瘍に成熟奇形腫が認められる原因について、胎児性癌細胞が自然に奇形腫へ分化するため、抗癌剤により腫瘍が奇形腫へと分化誘導されるため、あるいは、他の悪性成分が化学療法によって消退した後もともと腫瘍内に混在した成熟奇形腫のみ

が残存するため、などが考えられているが明らかにされていない¹¹⁾¹³⁾。自験例では原発巣に胎児性癌および奇形腫の成分も認めており、上記のいずれの仮説にも合致する特徴を持っていた。成熟奇形腫は基本的に抗癌剤が無効なため、これが治療中に著しく増大し続けた場合に growing teratoma syndrome として認識されるものと思われる。

化学療法後の残存腫瘍としての成熟奇形腫に対し摘除を必要とする理由について Logothetis らは腫瘍の増大により周囲臓器を圧排し様々な障害を惹起するためとしているが¹⁾、Nativ らは奇形腫の DNA aneuploidy を示し、悪性化の potential が存在することも警告している¹⁴⁾。術前の画像診断から腫瘍内部の組織を完全に予見することは事実上不可能であるという臨床的な面を考慮しても、残存腫瘍切除は積極的に行うべき治療手段であると思われる¹⁵⁾。成熟奇形腫は本質的に全身の統制からはずれて持続的に増殖する腫瘍¹⁶⁾でもあることから、非セミノーマの化学療法においてマーカーの下降にもかかわらず腫瘍の増大を認める場合には、癌の残存以外にも本疾患の可能性も念頭におき、決して手術時期を逸することのないよう治療計画を立てるべきであると思われる。

本論文の要旨は第159回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Logothetis, C.J., Samuels, M.L., Trindade, A. and Johnson, D.E.: The growing teratoma syndrome. *Cancer*, **50**, 1629—1635, 1982.
- 2) Yamauchi, T. and Kawai, T.: "COMPE" chemotherapy, consisting of vincristine, peplomycin, methotrexate, cisplatin and etoposide, for testicular cancer. in *Cancer Chemotherapy: Challenges for the future*, Vol. 4, p241—247, Excerpta Medica, Tokyo, 1989.
- 3) Loehrer, P.J., Hui, S., Clark, S., Seal, M., Einhorn, L.H., Williams, S.D., Ulbright, T., Mandelbaum, I., Rowland, R. and Donohue, J.P.: Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: A clinicopathological correlation. *J. Urol.*, **135**, 1183—1189, 1986.
- 4) Jeffery, G.M., Theaker, J.M., Lee, A.H.S., Blaquiere, R.M., Smart, C.J. and Mead, G.M.: The growing teratoma syndrome. *Brit. J. Urol.*, **67**, 195—202, 1991.
- 5) Ravi, R.: Growing teratoma syndrome. *Urol. Int.*, **55**, 226—228, 1995.
- 6) Berdah, J.F., Nouyrigat, P., Rouillet, B. and Olivier, J.P.: Re: The growing teratoma syndrome. G.M. Jeffery, et al. *Br. J. Urol.*, **67**, 195—202, 1991 [Correspondence]. *Brit. J. Urol.*, **69**, 107—108, 1992.
- 7) Chen, L., Chen, C. and Hwang, W.: The growing teratoma syndrome. A case of primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor treated with chemotherapy and radiotherapy. *Chest*, **98**, 231—233, 1990.
- 8) Basheda, S.G., Gephardt, G. and Meeker, D.P.: The growing teratoma syndrome. *Chest*, **100**, 259—260, 1991.
- 9) van der Gaast, A., Kok, T.C. and Splinter, T.A. W.: Growing teratoma syndrome successfully treated with lymphoblastoid interferon. *Eur. Urol.*, **19**, 257—258, 1991.
- 10) Coscojuela, P., Llauger, J., Perez, C., Germa, J. and Castaner, E.: The growing teratoma syndrome: Radiologic findings in four cases. *Eur. J. Radiol.*, **12**, 138—140, 1991.
- 11) Tongaonkar, H.B., Deshmane, V.H., Dalal, A. V., Kulkarni, J.N. and Kamat, M.R.: Growing teratoma syndrome. *J. Surg. Oncol.*, **55**, 56—60, 1994.
- 12) Shimmonds, P.D., Mead, G.M. and Whitehouse, J.M.A.: A complicated cases of metastatic teratoma. Growing teratoma syndrome and cerebral metastasis. *Ann. Oncol.*, **6**, 181—185, 1995.
- 13) Mostofi, F.K. and Sesterhenn, I.A.: Anatomy and pathology of testis cancer. in *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*, 1st ed., p953—967, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
- 14) Nativ, O., Shajrawi, I., Leibovitch, I. and Moskovitz, B.: The malignant potential of post-chemotherapy residual mature teratoma for disseminated nonseminomatous testicular tumors. *Eur. Urol.*, **26**, 216—218, 1994.
- 15) 上田朋宏, 山内民男, 河合恒雄, 大野芳正, 川上理, 米瀬淳二, 立花裕一: 化学療法後の肺残存腫瘍について—肺転移を有する Stage III 非セミノーマ精巣腫瘍の 4 例—. *日泌尿会誌*, **85**, 350—353, 1994.
- 16) 中島伸夫: 奇形腫. 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス睾丸, 第一版, p54—60, 文光堂, 東京, 1992.

(1997年4月23日受付, 1998年2月5日受理)