59才男子に発症した肺原発絨毛癌の1例

九州大学医学部第一内科

中村 稔[◇] 丸山 俊博 梶山 憲治

九州大学医学部第一病理

井上 定三

神戸大学医学部産婦人科

西村隆一郎

A CASE OF PULMONARY CHORIOCARCINOMA DISCOVERED IN A MALE AGED 59

Minoru NAKAMURA, MD, Toshihiro MARUYAMA, MD and Kenji KAJIYAMA, MD
The First Department of Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka
Sadami INOUE, MD
The First Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka
Ryuichiro NISHIMURA, MD
Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kobe University, Kobe

概要 症例, 59才の男性で, 昭和54年8月, 女性化乳房が出現, 肺癌が疑われて同年10月当科入院。胸部X線写真では左上肺野に大腫瘍陰影, 両側肺野に多数の円形陰影が認められた。血清hCGが高値を呈したことからhCG産生肺癌の診断で抗癌薬多薬併用療法(METT)を行なつたが, 効果なく1カ月で死亡した。剖検では左肺上葉に原発巣と思われる小児頭大の腫瘍があり, 肺, 肝, 腎, 胃, S状結腸, 右腸腰筋, 前立腺, 脳に転移を認めた。組織学的には, 原発巣および転移巣は著明な出血, 壊死を伴い, Syncytium様細胞とLanghans様細胞よりなる2種類の細胞パターンを呈した。また免疫化学的に腫瘍細胞内にhCGが証明され, 血清, 胸水, 腫瘍組織のhCGは, それぞれ15800mIU/ml, 3100mIU/ml, 60800mIU/g wet tissueであつた。血清中のestrogen, progesterone, hPLも上昇し, 腫瘍抽出液をSephadex G-100によつてゲル濾過した検査結果から, 本腫瘍がauthentic hCGの他に, そのサブユニットであるfree hCG- α , hCG- β を産生し, かつ各サブユニットの大きさが異なることが分つた。生殖腺外原発絨毛癌はきわめて希な疾患で, 中でも肺原発の例は今までに数例しか報告されていない。その診断基準や組織発生については諸説があり, 今後症例を積み重ねて検討する必要がある。

緒 言

絨毛癌は妊娠と関連して発生することが多いが, まれに男子にも発生する。男子絨毛癌の大部分は睾丸に原発し, 生殖腺以外では後腹膜, 縦隔, 胃, 松果体などに発生した報告があるが¹⁾, 肺に原発したと思われる例はきわめて少ない。また, 未

分化の肺癌でその一部に絨毛癌様組織所見を示すものがあり²⁾, 肺絨毛癌は悪性腫瘍の組織発生を考える上で興味深い。このたび, 著者らは女性化乳房を初発症状とした肺原発と考えられる男子絨毛癌の1症例を経験したので, 内分泌学的ならびに組織化学的検討を加えて報告する。

症 例

患者: 59才, 男性, 鉄工所経営。

[昭和56年9月14日受稿]

主訴： 乳房の腫大，右下肢痛。

生活歴： 喫煙20～30本/日，40年間，その他特別に記すべきことはない。

家族歴，既往歴： 特に記すべきことはない。

現病歴： 昭和54年8月，両側の乳房が腫脹していることに気づき圧痛があつた。近くの医師を受診し，胸写で左上肺野に異常陰影を指摘された。同年9月には右下肢に痛みを感じはじめ，急速に増強したため，同年10月9日に当科入院した。

入院時現症： 栄養良，体格中等度，身長152 cm，体重45kg，体温37.2°C，脈拍88/分，整，緊張良好，壁硬化あり。血圧128/80mmHg。結膜に貧血や黄疸を認めず，頸部に甲状腺腫はなく，左肺上部に打診上濁音を呈する。腹部に抵抗，腫瘤を触れない。肝，脾，腎は触れない。睾丸に腫脹，圧痛はなく，四肢では右第3，4腰神経領域に知覚異常があり，右膝蓋腱反射の消失を認める。

入院時検査所見： Table 1に示すように，尿，便，末梢血に異常はなく，血沈が中等度亢進し，CRPが強陽性であつた。血液生化学ではLDHが476U/lと高値を示す他は正常であつた。入院時胸写（Fig 1（A））では左肺上野に直径約6 cmの境界鮮明な巨大腫瘤陰影があり，両側肺野にも多数

(A)

(B)

Fig 1. X-ray photographs of the chest at the time of admission (A) and immediately before the death (B).

の円形陰影を認めた。左肺上葉より気管支鏡下擦過細胞診およびpunched biopsyを行ない，未分化扁平上皮癌または未分化大細胞癌が疑われた。上

Table 1. Laboratory data.

Urine		Blood chemistry	
protein	(-)	T. P.	7.5g/dl
sugar	(-)	Albumin	3.4g/dl
urobilinogen	(N)	Na	135mEq/l
occult blood	(-)	K	4.7mEq/l
sediment	n.p.	Ca	4.4mEq/l
Stool		P	2.9mEq/l
occult blood	(-)	GOT	23U/l
ova	(-)	GPT	22U/l
ESR	58mm/1hr	LDH	476U/l
Peripheral blood		ALP	81U/l
Hb	14.5g/dl	Acid Phos.	0.57U/l
Ht	48%	α -Feto	2.0ng/ml
RBC	$426 \times 10^4/\text{mm}^3$	CEA	2.3ng/ml
WBC	$7400/\text{mm}^3$	Immunology	
Th	$12 \times 10^4/\text{mm}^3$	CRP	(8+)
		RA-T	(1+)
		LE-T	(-)
		ANF	(-)

Table 2. Endocrinological data

Serum		Normal value (male)
LH	500 mIU/ml	6.5—34.5
FSH	8.5 mIU/ml	1.9—21.8
ACTH	53 pg/ml	15—85
PTH	0.3 ng/ml	—0.5
hCG	15,800 mIU/ml	—6.6
hPL	0.04 µg/ml	not detectable
TSH	7.2 µU/ml	—12
Estron (E1)	76.7 pg/ml	28—102
Estradiol (E2)	218 pg/ml	20—64
Estriol (E3)	5.0 pg/ml	—10
Progesterone	4.8 ng/ml	0.1—0.4
Testosterone	580 ng/dl	300—850
Cortisol	18.7 µg/dl	4.9—14.7
DHEA	0.2 ng/ml	1.2—7.5
DHEA-S	291 ng/ml	400—1500
T3	0.4 ng/ml	0.7—1.8
T4	5.9 µg/dl	4.6—12.2
Urine		
Estron (E1)	24.4 µg/d	2.5—10.0
Estradiol (E2)	30 µg/d	0.9—3.0
Estriol (E3)	114 µg/d	1.5—10.0
17-KS	6.2 mg/d	4.2—12.4
17-OHCS	6.2 mg/d	3.1—8.7
Immunological test for pregnancy		
Oct.17, 1979: negative, Nov. 8, 1979: positive		
Tumor		
hCG	60,800 mIU/g wet tissue	
hPL	38.0 ng/g wet tissue	
Pleural fluid		
hCG	31,100 mIU/ml	

部消化管透視、腫瘍シンチ、体部CTスキャンなどの検査の結果、肺以外に腫瘍は認められなかった。女性化乳房の所見や胸写所見からホルモン産生肺癌または絨毛癌を疑い、内分泌検査を行なった (Table 2)。胎盤系ホルモンでは、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) が15800mIU/mlと著明に上昇し、ヒト胎盤性ラクトゲン (hPL) も0.04µg/mlと上昇していた。estrogen, progesteroneも高値を示した。LHは500mIU/mlと高値を示したがhCGとの交叉反応のためと考えられた。FSH, ACTH, TSH, PTHなどのペプチドホルモンや、cortisol, testosterone, DHEAなどのステロイドホルモンはいずれも正常範囲であつた。尿妊娠反応は入院時陰性であつたが、死亡直前には陽性と

なつた。

入院後経過： hCG産生肺癌との診断で10月27日より抗癌薬多薬併用療法 (METT療法) を行なつた。しかし腫瘍陰影は急速にその数と大きさを増し (Fig 1(B))、11月初めには血痰、Horner症候群が出現し、同12月呼吸不全のため死亡した。

剖検所見： 左肺上葉に胸壁に浸潤した小児頭大の軟らかい腫瘍があり、内部に顕著な出血と壊死が認められた (Fig 2)。両側肺、肝、両側腎、胃、S状結腸、右腸腰筋、前立腺、脳には転移巣と思われる境界明瞭な円形の腫瘍が認められた。しかし全身リンパ節に転移はなく、松果体、縦隔、睪丸にも腫瘍は認められなかった。組織学的には、腫瘍は高度の出血壊死を伴い、明るい細胞質と核小体が明瞭で泡沫状の核を持つ円形または多角形のLanghans様細胞と、好酸性で暗調の細胞質と染色質に富む多核のSyncytium様細胞からなつていた (Fig 3(A))。胚細胞腫、胎児性癌などの絨毛癌以外の奇形腫成分の混在は認められなかった。睪丸については、左右それぞれ6ブロックを光学

Fig 2. A cut face of the lungs—macroscopic figure—Main tumor located at the left upper lung, associated with many metastatic deposits.

(A) Fig 3. (A) Neoplastic tissue of the left upper lung showing marked tendency of hemorrhage and necrosis. HE stain, $\times 78$. (B) The tumor of prostate showing typical two cell pattern. HCG was demonstrated in syncytium-type cells and some of the Langhans-type cells (arrows) with immunoperoxidase method. PAP, $\times 250$. (B)

顕微鏡で観察した結果、腫瘍、線維化、瘢痕などは認められなかった。また睾丸は全体として萎縮状で、Leydig cellの過形成像が認められた。

一方、免疫酵素学的に腫瘍内にhCGが証明された。hCGは主にsyncytium様細胞に認められ、わずかなではあるが、Langhans様細胞にも認められた (Fig 3(B))。

腫瘍組織抽出液中のhCG免疫活性は、60800 mIU/g wet tissue, hPLは38.0mg/g wet tissueであった。さらに同抽出液をSephadex G-100ゲル濾過で分析し、各溶出分画についてそれぞれhCGおよびそのサブユニットであるhCG- α 、hCG- β をRIA法で測定した結果、hCG免疫活性が正常妊娠由来であるauthentic ^{125}I -hCGの溶出部位にはほぼ一致して一峰性のピークを示したのに比し、hCG- α 、hCG- β の免疫活性はそれぞれのauthentic hCG- α 、hCG- β の溶出部位以外にも大量かつ広範囲に認められ、両サブユニットにはいろいろと分子量が異なるものが存在すると推定された。とくに大分子量のhCG- α の免疫活性が大量に存在していた (Fig 4)。

Fig 4. Elution patterns of chromatography of hCG and its subunits on Sephadex G-100 column. Tumor extract was applied on a column of Sephadex G 100 (1.5 $\times$ 90cm) and was eluted with 50 mM phosphate buffer, PH 7.4, 2.5ml aliquots were collected at a flow rate of 12ml/h. The elution points of authentic hCG and its subunits were shown with arrows.

考 案

一般に絨毛癌には、(1) 正常または異常絨毛細胞 (胞状奇胎、破壊性胞状奇胎)が癌化したもの、(2) 卵巣、睾丸に奇形腫の一部またはその一型として発生したもの、(3) 生殖腺以外に発生したものがあり、生殖腺外原発と診断するには、原発巣を確認

するとともに、上述の(1), (2)を否定する必要がある。

男子の絨毛癌は睾丸に原発することが多く、転移を起こした後に原発巣が退縮または線維化することが知られている³⁾。1962年Fineら³⁾は生殖腺外原発男子絨毛癌の診断基準として、詳細な睾丸の検索でも睾丸に瘢痕、嚢胞、良性腫瘍が認められないことをあげ、それまでに報告された109例を検討し17例のみを生殖腺外原発として容認できるとしている。肺原発として報告された3例は上記の診断基準に適合しないという理由から、“unacceptable case”としている。

その後、生殖腺外原発男子絨毛癌の報告は縦隔、後腹膜、松果体、胃などに散見⁴⁾されるが、肺原発例の報告は著者らの調べ得た限りでは、1977年Hayakawaら⁵⁾の2例、近藤ら⁶⁾の1例があるにすぎない。

本症例は睾丸の詳細な検索から睾丸原発は否定され、原発巣としては左肺上葉の他に右腸腰筋、前立腺なども考えられたが、1個体に見い出された腫瘍中最大であり、胸壁に浸潤している点から、左肺上葉の腫瘍を原発巣と推測した。また、発症年齢が59才と、後腹膜や縦隔などに発生する絨毛癌の好発年齢(30~40才)に比し高令であり、肺癌の好発年齢に一致することも左肺上葉が原発巣であることを支持する所見と思われる。

1966年Fuscoら²⁾は、初めてhCG産生肺癌の4例を報告したが、その内の3例は部分的にLanghans様細胞とSyncytium様細胞の2細胞パターンを呈し、絨毛癌にきわめて類似している。しかし、男子絨毛癌の好発部位である睾丸、後腹膜、縦隔などに腫瘍を認めなかつたことから肺原発未分化大細胞癌として報告している。本腫瘍は形態学的にFuscoらの報告したhCG産生未分化大細胞癌に類似しているが、転移巣を含めた腫瘍組織がLanghans様細胞とsyncytium様細胞の2細胞パターンを呈すること、免疫酵素学的にhCGの腫瘍内局在を証明したこと、血中または腫瘍組織中にhCG, hPL, estrogen, progesteroneなどの胎盤系ホルモンが高値を示したことから絨毛癌と診断した。

生殖腺外原発絨毛癌の組織発生については、primordial germ cellやtotipotent germ cell由来とする説と、腫瘍がmalignant transformationの過程でretrodifferentiationを起こし、形態学的、機能的に絨毛癌になったとする“choriocarcinoma mimicry”説が知られている⁷⁾。一般にgerm cell由来の腫瘍は、発生学的見地から、正中部に生じやすく、後腹膜や縦隔などに奇形腫の一型として発生したと考えられる絨毛癌の組織発生の説明には都合がよい。他方、食道⁸⁾、胃⁹⁾、膀胱原発絨毛癌¹⁰⁾などについては、一部に腺癌や移行上皮癌などの上皮性悪性腫瘍を混在するものがあること、発症年齢が奇形腫の好発年齢より明らかに高く、同部の他の上皮性悪性腫瘍の好発年齢に一致することから、“choriocarcinoma mimicry”説が考えられている。本症例では、発症年齢が59才と比較的高令であり、肺癌の好発年齢に一致すること、原発部位と考えられる左肺上葉は正中線上にないこと、また肺癌の一部に絨毛癌様組織を認めたという報告²⁾があり、肺癌と絨毛癌との間に移行の様相がみられることなどから、本症例の組織発生については“choriocarcinoma mimicry”説の方が理解しやすい。

hCGは α , β 二つのサブユニットからなる糖蛋白ホルモンであり、hCG生合成はサブユニットを介して行なわれるものと考えられているが、絨毛細胞の腫瘍化に伴い、これらの産生、分泌に不均等化が生ずることが推定されている¹⁰⁾。本腫瘍では、腫瘍組織中にhCGだけではなく、 α , β 両サブユニットの免疫活性も存在し、ゲル濾過の成績から各サブユニットの分子量が種々に異なることが証明され、癌化に伴いhCG生合成様式に変化が生じていると考えられる。

従来、男子絨毛癌は女性の胎盤性絨毛癌に比し、きわめて予後不良とされているが、Sickleら¹¹⁾はmethotrexateを中心とした化学療法で寛解した症例を報告し、早期発見、早期治療の重要性を指摘している。本症例のごとく女性化乳房を伴う悪性腫瘍に遭遇した場合には、hCGその他の胎盤系ホルモンの測定を行なうことは、絨毛癌の早期診

断にはきわめて重要と思われる。

結 語

生殖腺外原発絨毛癌はきわめて希であり、さらに肺原発絨毛癌の報告は世界に数例しかない。59才の男性に発症した肺原発絨毛癌の症例について、内分泌学的、組織学的に検討を加えて報告し、その組織発生について若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 村中日出夫, 他: 男子悪性絨毛上皮腫の1例と本邦例の臨床統計的観察, 内科 25: 537, 1970.
- 2) Fusco FD, et al: Gonadotropin producing anaplastic large cell carcinoma of the lung. *New Engl J Med* 275: 508, 1966.
- 3) Fine G, et al: Primary extragenital choriocarcinoma in the male subject. *Amer J Med* 32: 776, 1962.
- 4) Johnson DE, et al: Extragonadal germ cell tumors. *Surgery* 73: 85, 1973.
- 5) Hayakawa K, et al: Primary choriocar-

cinoma of the lung. *Acta Path Jap* 27: 123, 1977.

- 6) 近藤哲夫, 他: 若年男子にみられた肺原発と考えられる悪性絨毛上皮腫の1例, 癌の臨床 24: 49, 1978.
- 7) Mckechnie JC, et al: Choriocarcinoma and adenocarcinoma of the esophagus with gonadotropin secretion. *Cancer* 27: 694, 1971.
- 8) Jindrak K, et al: Primary gastric choriocarcinoma. Case report with review of world literature. *Hum Pathol* 7: 595, 1976.
- 9) Kawamura K, et al: Choriocarcinoma and undifferentiated cell carcinoma of the bladder with gonadotropin secretion. *J Urol* 121: 684, 1979.
- 10) Vaitukaitis JL, et al: Evidence for altered synthesis of human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 1048, 1976.
- 11) Sickles EA, et al: Primary mediastinal choriocarcinoma in the male. *Cancer* 33: 1196, 1974.