トルコ鞍内 HCG 産生 germinoma の 1 例

伴野 悠士・兵頭 明夫・能勢 忠男・牧 豊

Human Chorionic Gonadotropin-producing Intraseellar Germinoma

Case Report

Yuji TOMONO, Akio HYODO, Tadao NOSE and Yutaka MAKI

Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki

Abstract

A 15-year-old female was hospitalized because of amenorrhea, loss of appetite, polyuria, and polydipsia that had persisted for 2 years. Endocrinological examination revealed a high serum level of human chorionic gonadotropin (HCG) (74 mIU/ml) and hyperprolactinemia. Computed tomograms showed an intrasellar mass lesion with limited suprasellar extension. A histological diagnosis of germinoma was made after surgery *via* the transsphenoidal route. The tumor responded well to radiation therapy and the serum HCG became negative within a short time. Immunohistochemical study involving the peroxidase-antiperoxidase technique demonstrated immunoreactive HCG not only in syncytiotrophoblastic giant cells but also in mononuclear cells, which could not be differentiated from epithelioid tumor cells. The neuroradiological and immunohistochemical peculiarities of this case are discussed.

Key words: germinoma, human chorionic gonadotropin, syncytiotrophoblastic cell, immunohistochemistry, transsphenoidal microsurgery

I はじめに

頭蓋内原発 germ cell tumor は多くは松果体部に発生し、また視交叉部にも少なからずみられるが、これがトルコ鞍内において発育することはまれであり、したがってトルコ鞍内 germinoma が手術前に診断されることは少ない。一方、頭蓋内腫瘍による性早熟症の原因として human chorionic gonadotropin (HCG) が注目され、現在では alpha-fetoprotein (AFP) とともに germ cell tumor の腫瘍マーカーとして有用なものとされている。HCG 産生腫瘍としては choriocarcinoma が代表的なものであるが、germinoma のうちでもこれを産生するものがあり、1973 年の高倉ら¹¹⁾の症例以来、いくつかの報告がある^{1,7,13-15)}。免疫組織化

学的に HCG の産生が証明された報告もみられる^{1,14)}が、頻度としてはきわめて少ない。

我々は、血中 HCG が高値を示した鞍内腫瘍に対して transsphenoidal approach により手術を施行し、組織学的に germinoma であることを確認、また免疫組織化学的に細胞内に HCG を証明し、その後の放射線照射により治癒せしめた症例を経験したので報告する。

II 症 例

<患者> 15才、女子

主訴：無月経、食欲低下、全身倦怠感、多飲多尿
家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：初潮は11才11ヵ月で正常範囲内であったが、2

筑波大学臨床医学系脳神経外科

Address reprint requests to: Y. Tomono, M.D., Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305.

受稿 1986年5月28日 受理 1987年7月6日

年後の1981年9月より突然無月経となった。1982年夏より食欲低下、全身倦怠感が生じ、徐々に進行した。同年11月に近医にて高プロラクチン血症(56 ng/ml)を指摘された。12月下旬より徐々に多飲多尿も加わり、1983年3月3日、当院内科に入院、CTにて異常を認められ、当科に転科となった。

入院時所見：身長156.5 cm、体重46 kgで栄養状態は良好であったが、顔面は蒼白で、皮膚はやや乾燥していた。体毛は正常、乳房の圧迫により乳汁の漏出を認めた。意識は清明で、視力・視野に異常はみられず、その他神経学的にも異常を認めなかった。

臨床検査所見：末梢血検査、血液生化学検査に異常を認めなかった。尿量は1日量3,500~6,500 mlと多尿であり、尿比重は1.002ないし1.003、また血清浸透圧の282 mOsm/kgに対して尿浸透圧は130 mOsm/kgと低値を示し、水制限試験の結果からも部分的尿崩症と確認された。内分泌学的には血清プロラクチンが61 ng/mlと高値であったが、TRH 負荷で約2倍の増加反応を示した。GH、TSHはそれぞれインスリン負荷試験、TRH 負荷試験で低反応、LHRH 負荷試験ではLHは前値7.2 mIU/ml、頂値21.2 mIU/ml、またFSHはそれぞれ4.5、5.9 mIU/mlと低値、低反応で、エストラジオールも10 pg/ml以下であった。また、血清HCG値が74 mIU/mlと高値を示していたが、AFPは正常であった。髄液の一般検査には異常所見なく、髄液細胞診でも異常細胞は認めなかった。

神経放射線学的所見：頭蓋単純撮影でトルコ鞍の拡大は認められなかったが、鞍底前部の軽度のdouble floorを認め、また断層撮影で鞍底の部分的膨隆とerosionを認めた。直接冠状断および矢状断再構成法によるCTでは、トルコ鞍内から軽度鞍上に突出するisodensityで、造影剤で強度に増強される腫瘍陰影を認めた。また、その上部ではmassが第三脳室底まで索状に延びており、あたかもpituitary stalkが腫大しているように見え、腫瘍のstalkに沿っての進展が示唆された(Fig. 1)。頸動脈撮影では異常所見は認めなかった。

手術所見：以上の検査成績から一部鞍上に進展する鞍内germ cell tumorを疑い、1983年5月17日、transsphenoidal approachにて手術を施行した。トルコ鞍底は非常に薄くなっており、一部には骨の欠損がみられた。硬膜を開くと菲薄化した正常下垂体があり、これを切開すると赤色で弾性のある腫瘍組織を認めた。腫瘍は筋肉様硬度であったが、一部灰白色のやや軟化した部分も含まれていた。術中の凍結切片による迅速検査によりgerminomaの診断が得られ、部分摘出で手術を終了した。

術後経過：5月31日より全脳に3,060 rad、局所に1,800

Fig. 1 Contrast-enhanced direct coronal computed tomography (CT) (A) and reconstructed midsagittal CT (B), showing an intrasellar enhanced mass with limited suprasellar extension resembling a swollen pituitary stalk.

rad、合計4,860 radの放射線照射療法を施行した。放射線治療に伴ってCT上の術後遺残腫瘍は急速に縮小し、照射終了時にはトルコ鞍はほとんどemptyとなり、正常のpituitary stalkも明らかとなった(Fig. 2)。血清HCGは放射線治療を開始するとともに速やかに陰性化し、プロラクチンも15 ng/mlと正常化した。また、LHRH 負荷によるLH、FSHはそれぞれ前値7.2、13.9 mIU/ml、頂値26.5、23.3 mIU/ml、エストラジオールも27 pg/mlと若干の改善を認めた。術後は尿崩症が増強したが、DDAVP点鼻にてコントロールされ、7月19日、退院した。治療後3年を経過しているが、現在までCT上およびHCG値において再発を認めていない。

組織学的所見：Fig. 3にみるように、組織上は類円形または多角形の胞体の大きな類上皮性細胞が主体で、その間質にリンパ球様細胞が浸潤した、いわゆるtwo-cell patternのgerminomaであった。Choriocarcinomaを疑わせる部分は認めなかった。抗HCG抗体を用いたPAP法による免疫染色では、胞体内にHCGを持った多核巨細胞(syncytiotrophoblastic giant cell: STGC)が線維性間質またはgerm cellの間に比較的高頻度に認められ、これらの細

Fig 2 Coronal CT after surgery and radiation therapy. The tumor disappeared and the normal pituitary stalk became visible

Fig 3 Photomicrograph of the surgical specimen showing two types of cells. Mitoses are evident (arrow) HE stain, ×400

胞が HCG を産生していることが確認された (Fig. 4A). さらに、少数ではあるが、周辺の germinoma cell に類似し、連続切片で単核であることが確認された細胞にも HCG が染色された (Fig. 4B). プロラクチン、AFP に対する免疫染色は陰性であった。

III 考 察

トルコ鞍部に発生する腫瘍には多種多様なものがあり、術前の鑑別診断が容易でないことも少なくない。そのうち小児から若年成人にみられる可能性のある主なものは、頭

蓋咽頭腫、視床下部神経膠腫、下垂体腺腫、そして germinoma などである。臨床的には術前に尿崩症が前面に出ることや下垂体前葉機能低下その他の視床下部症状が早期から強く出現することが浸潤性性格の強い germinoma の特色とされている¹⁰⁾。視力・視野障害もなく、これまで報告されてきた suprasellar germinoma と比較しても小さな腫瘍の本症例においても、早期から食欲低下、全身倦怠感、尿崩症などの視床下部症状が出現していたことは、まず suprasellar germinoma を強く示唆するものであった。

Suprasellar germinoma がトルコ鞍の拡大を示すことはまれである¹²⁾。Baskin ら²⁾はトルコ鞍拡大を示し、transphenoidal surgery により摘除した鞍内 germinoma の 2 例を報告しているが、これまで germinoma が鞍内に存在したという報告は、開頭手術の際、視交叉部あるいは視床下部の大きな腫瘍がトルコ鞍内まで進展しているのを術者が偶然発見したとするものが多い^{8,9)}。また、剖検時に鞍内 germinoma が確認された報告もあるが、そう多いものではない^{3,5)}。本症例でも CT 上、鞍内の mass の所見ととも

Fig. 4 Immunohistochemical staining for human chorionic gonadotropin (HCG) ×400 A: Giant cells stained positively for HCG B: Mononuclear epithelioid cell verified by serial sectioning with immunoreactive HCG.

に、これに連続した pituitary stalk の腫大を思わせる所見を示しており、腫瘍が鞍内から発生し、上部に進展したもののか、漏斗部から発生し、stalk に沿って鞍内に進展したもののかは議論のあるところであろう。これまで鞍内のみに限局した germinoma の報告がごく少ないことからみて後者の可能性が強いが、このように鞍内に存在する部分が主体を占める例はいずれにせよまれであり、したがって本例のように transsphenoidal surgery の対象となることも少ない。トルコ鞍部に対する high-resolution coronal CT、さらには MRI の普及、発達により、今後、より早期の suprasellar germinoma が発見されると思われるが、トルコ鞍拡大を示すような鞍内に存在する germinoma の場合には、その他の鞍部に好発する腫瘍との神経放射線学的鑑別は容易ではなく、尿崩症その他の視床下部症状などの臨床像や腫瘍マーカーを参考にしなければなるまい。

我々の症例では術前に血清 HCG 値が高値を示し、診断に大きな寄与をした。Testicular germ cell tumor と同様、頭蓋内原発の germ cell tumor においても高頻度に HCG の産生が認められ、近年、腫瘍マーカーとして診断、治療に応用されてきている。基本的には HCG 産生を示すのは choriocarcinoma とされている⁸⁾が、種々の型の腫瘍の混在があること¹⁷⁾のほかに、germinoma にも絨毛組織の HCG 産生細胞である syncytiotrophoblast と類似の STGC の混入が認められる例が確認されており¹⁴⁾、testicular germ cell tumor を免疫組織化学的に分類した Kurman ら⁸⁾も HCG を産生する seminoma として“seminoma with STGC”を分類に加えている。本症例でも酵素抗体法で HCG 陽性の STGC と思われる多核巨細胞が多数見出されており、この分類によれば“germinoma with STGC”というカテゴリーに属すべきものである。しかし、連続切片上で単核細胞と確認された類上皮様細胞にも HCG 陽性のものがあった。巨細胞に関する記載はないものの、germinoma の大型細胞に HCG を認めたという馬場ら¹⁾の報告があり、小出⁶⁾も germinoma cell と鑑別不能な単核細胞にも HCG が観察されることがあると述べている。実際に germinoma cell もまた HCG を産生することがあるのか、形態的に鑑別ができておらず、実はこれも STGC なのか、またはこれらの二者間で transformation がありうるのかなどの議論が残る。Zaloudek ら¹⁶⁾は ovarian dysgerminoma において STGC と周囲の germinoma cell の核の近似性から STGC のあるものは germinoma cell またはその precursor から派生する可能性もあると述べているが、これは今後に残された問題であろう。さらに、STGC が腫瘍の生物学的悪性度に関与するかどうかについては諸説があるが、choriocarcinoma などでも血中 HCG 値は放射線治療によく反応

するとされ¹⁵⁾、我々の症例でも放射線治療で HCG 値は速やかに低下し、その後再発をみていない。おそらくは germinoma cell と同程度の放射線感受性を有するものと思われる。前出の Zaloudek ら¹⁶⁾は dysgerminoma with STGC と choriocarcinoma とを混同すべきではないと述べているが、頭蓋内原発 germinoma においても STGC の混入と choriocarcinoma の混在とは明確に区別すべきものであらうと考える。

Ⅳ ま と め

トルコ鞍内 HCG 産生 germinoma の 1 例を報告した。患者は 15 才女子で、無月経、多飲多尿、食思不振を主訴として来院、血中 HCG が高値であり、CT 上、トルコ鞍内に mass を認め、transsphenoidal operation を施行した。組織学的には two-cell pattern を示す germinoma で、酵素抗体法では多核巨細胞に HCG が確認され、“germinoma with STGC”の分類に属するものと考えられた。鞍内を主体とする germinoma の場合、神経放射線学的所見のみならず、症候や腫瘍マーカーを参考に診断を下すことが肝要である。

文 献

- 1) 馬場泰人, 垣田照雄, 山本弘之助, 吉本祥生, 井村裕夫, 京極方久, 池内春樹, 能勢真人: 神経性食思不振症に類似した病像を呈し診断困難であった HCG 産生異所性松果体腫瘍の一部検例. 最新医 31: 346-353, 1976
- 2) Baskin DS, Wilson CB: Transsphenoidal surgery of intrasellar germinomas. *J Neurosurg* 59: 1063-1066, 1983
- 3) Dayan AD, Marshall AHE, Miller AA, Pick FJ, Rankin NE: Atypical teratomas of the pineal and hypothalamus. *J Path Bact* 92: 1-28, 1966
- 4) Ghatak NR, Hirano A, Zimmerman HM: Intrasellar germinomas: A form of ectopic pinealoma. *J Neurosurg* 31: 670-675, 1969
- 5) Kageyama N, Belsky R: Ectopic pinealoma in the chiasma region. *Neurology (Minneapolis)* 11: 318-327, 1961
- 6) 小出 紀: 松果体部腫瘍—病理組織分類—. *Neurosurg* 4: 69-76, 1985
- 7) 久保長生, 山崎直美, 上条裕朗, 天野恵市, 喜多村孝一, 出村黎子: 思春期早発症を呈した HCG 産生異所性松果体腫瘍の女児例. 脳神経外科 5: 363-369, 1977
- 8) Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmann TA, Javadpour N: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor markers. *Cancer* 40: 2136-2151, 1977
- 9) Simson LR, Lampe I, Abell MR: Suprasellar germinomas. *Cancer* 22: 533-544, 1968

- 10) Sklar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Conte FA: Hormonal and metabolic abnormalities associated with central nervous system germinoma in children and adolescents and the effect of therapy: Report of 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 9-16, 1981
 - 11) 高倉公朋, 三木啓全, 久保長生, 小川信子, 松谷雅生, 瀬戸輝一, 下里幸雄, 阿部 薫, 石川七郎, 田苗綾子, 日比逸郎: Gonadotropin 産生 pinealoma. 最新医 28: 1866-1868, 1973
 - 12) Takeuchi J, Handa H, Otsuka S, Takebe Y: Neuroradiological aspects of suprasellar germinoma. *Neuroradiology* 17: 153-159, 1979
 - 13) 峠本勝司, 玉木紀彦, 大洞慶郎, 中井清彦, 佐藤博美, 朝田雅博, 松本 悟, 古本祥生, 井村裕夫: 頭蓋内 human chorionic gonadotropin (HCG)産生腫瘍 内分泌学的所見と病理組織学的検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 16 [Part II]: 411-418, 1976
 - 14) 富永 格, 西川喜作, 川上 仁, 加藤雄司, 松山春郎, 亀谷 徹: 酵素抗体法により HCG の証明された鞍上部腫瘍の剖検例. *脳と神* 30: 165-169, 1978
 - 15) 魚住 徹, 森信太郎, 渡部 優, 滝本 昇, 最上平太郎, 橋本琢磨, 大西利夫, 宮井 潔, 熊原雄一, 谷沢 修, 松本圭史: 頭蓋内 HCG 分泌腫瘍の臨床内分泌学的研究. *脳と神* 27: 717-723, 1975
 - 16) Zaloudek CJ, Tavassoli FA, Norris HJ: Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells: A histologically and clinically distinctive subtype of dysgerminoma. *Am J Surg Pathol* 5: 361-368, 1981
 - 17) Zülch KJ: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Geneva, World Health Organization, 1979, pp 19-62
- 〔別刷請求先: 〒305 茨城県つくば市天王台1-1-1, 筑波大学臨床医学系脳神経外科, 伴野悠上〕