

症例報告

Case Report

Growing teratoma syndrome の 1 例

¹⁾ 群馬大学医学部附属病院泌尿器科, ²⁾ 足利赤十字病院泌尿器科, ³⁾ 善衆会病院泌尿器科,
⁴⁾ 群馬大学医学部附属病院病理部病理診断科

馬場 恭子¹⁾ 関根 芳岳¹⁾ 栗原 聡太¹⁾ 小池 秀和¹⁾
松井 博¹⁾ 中里 晴樹¹⁾ 柴田 康博¹⁾ 伊藤 一人¹⁾
鈴木 和浩¹⁾ 西井 昌弘²⁾ 真下 透³⁾ 岡村 桂吾³⁾
平戸 純子⁴⁾

要旨:

精巣腫瘍における Growing teratoma syndrome の一例を報告する。症例は 25 歳男性。左精巣腫瘍に対し高位精巣摘除術施行し、pT1N0M0S1 Stage IS、精巣胚細胞腫瘍混合型(セミノーマ、未熟奇形腫)の診断であった。術後 4 カ月で alpha-fetoprotein (AFP) 再上昇と後腹膜リンパ節の腫大を認め、再発の診断となり BEP 療法を計 4 コース施行。腫瘍マーカーは正常化したものの、後腹膜リンパ節は増大を続けた。後腹膜リンパ節郭清を施行した結果、病理組織学的には成熟奇形腫の診断で Growing teratoma syndrome の診断基準を満たすものであった。

Growing teratoma syndrome に関する報告は国内外の論文で散見されるが、その発生機序に関する検討を行っているものは少ない。本症例の場合は、治療によりセミノーマの要素のみ消失し、未熟な要素の成熟分化が生じた可能性や、AFP 上昇を認めた点から、胎児性癌を経て発生した可能性が考えられ、Growing teratoma syndrome の発生機序についての文献的考察を加えて報告する。

(日泌尿会誌 107(2):115~120, 2016)

キーワード: growing teratoma syndrome, 発生機序

緒 言

Growing teratoma syndrome (GTS) は、以下の 3 点；①胚細胞性腫瘍における術後化学療法中に転移/再発病変が増大する、②腫瘍マーカーは正常化する、③病理組織学的には成熟奇形腫のみから構成される、から定義される病態である¹⁾。GTS に関する報告は国内外の文献に散見されるが、発生機序は未だ明らかでない。

今回、われわれは GTS の一例を経験し、発生機序を含め、GTS に関して文献的な考察を加えて報告する。

症 例

患者: 25 歳, 男性。
主訴: 無痛性陰嚢腫大。
既往歴: 小児喘息。
家族歴: なし。

現病歴: 無痛性陰嚢腫大を主訴に前医を受診。左精巣腫瘍の診断で左高位精巣摘除術を実施した。病理組織学的診断は精巣胚細胞腫瘍混合型(セミノーマ、未熟奇形

腫)であった(Fig.1)。病期診断は pT1N0M0S1, Stage IS (N0: 傍大動脈リンパ節の軽度腫大があったが有意な腫大ではなかった, S1: AFP 14.9ng/mL, human chorionic gonadotropin (hCG) 29.3mIU/mL, LDH 138U/L)。術後、腫瘍マーカーは正常化し、傍大動脈リンパ節の増大なく経過していたが、術後 4 カ月で AFP 17.2ng/mL と再上昇を認めた。更に CT で傍大動脈リンパ節の増大と、左性腺静脈リンパ節の腫大が出現し、追加加療目的に当院紹介となった。

入院時検査所見:

・血液生化学所見: AFP 17.2ng/mL, hCG 1.92mIU/mL, β -hCG ≤ 0.1 ng/mL, LDH 178U/L。

・CT 所見: 左精巣腫瘍摘除術後の術後領域に再発所見を認めず。傍大動脈リンパ節、左性腺静脈リンパ節(患側後腹膜リンパ節)の腫大を認めた。左性腺静脈リンパ節は内部に造影される隔壁構造を伴っていた(Fig.2-a, b)。

臨床経過: 精巣腫瘍術後再発に対し、BEP 療法を 4 コース行った。経過中、AFP 値は漸減傾向を呈したものの傍大動脈リンパ節は増大を続けた。BEP 療法終了時点

受付日: 2015 年 3 月 13 日, 受理日: 2015 年 9 月 14 日

馬場恭子: 群馬大学医学部附属病院泌尿器科 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]

E-mail: kobakyo+u@gmail.com

© 2016 The Japanese Urological Association

Fig. 1 精巣胚細胞腫瘍混合型 (セミノーマ, 未熟奇形腫)

a: H.E. 染色, $\times 200$. セミノーマ要素.b: H.E. 染色, $\times 100$. 未熟奇形腫: 未熟な要素. (未熟な円柱上皮と平滑筋細胞)c: H.E. 染色, $\times 100$. 未熟奇形腫: 分化した要素. (成熟した粘膜円柱上皮)

分化した要素も見られたが, 未熟あるいは不完全に分化した要素を含んでいたため未熟奇形腫と診断.

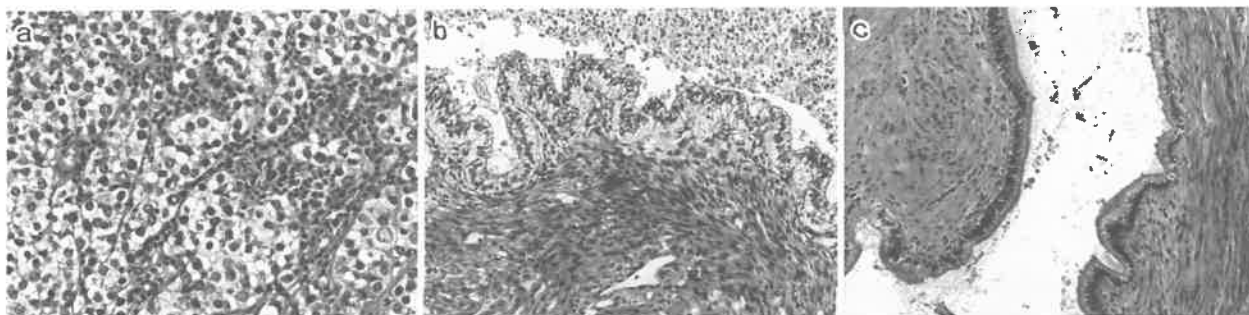
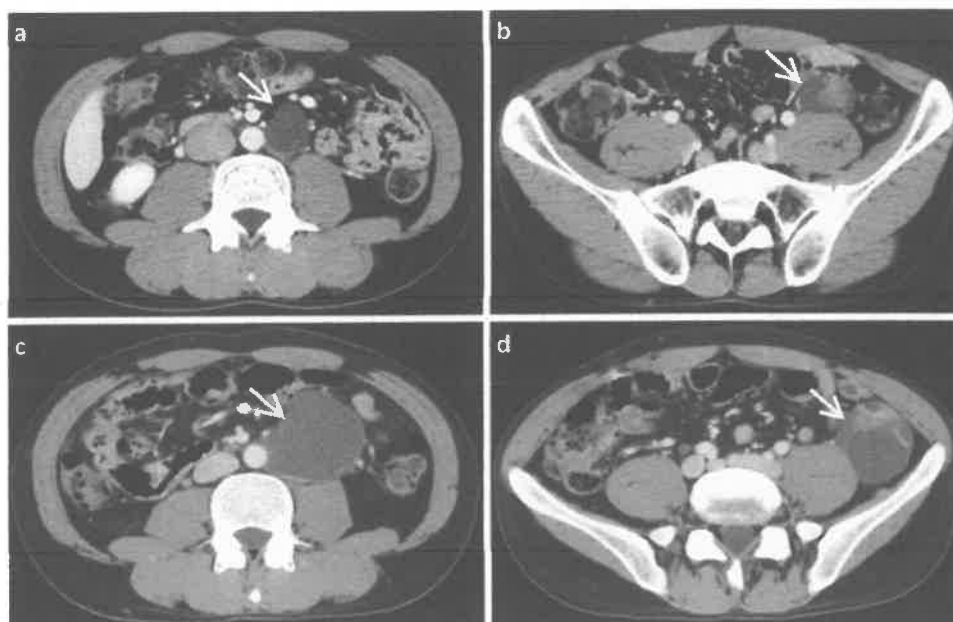


Fig. 2 入院時 CT で傍大動脈リンパ節 (a) と左性腺静脈リンパ節 (b) の腫大を認めた.

BEP 療法 4 コース後には傍大動脈リンパ節は 7.4 倍に増大し (c), 左性腺静脈リンパ節は 3.8 倍に増大した (d).



で, 傍大動脈リンパ節の体積 ($V=4\pi abc/3$) は BEP 療法開始前の 7.4 倍, 左性腺静脈リンパ節は 3.7 倍に増大し, RECIST ガイドラインでの評価は progressive disease; PD であった (Fig. 2-c, d). 一方, AFP 5.2ng/mL と腫瘍マーカーは正常化し, 後腹膜リンパ節郭清術を実施した (Fig. 3). 左精巣が原発であり, 再発病変も左側であったため, 健側神経温存後腹膜リンパ節郭清術を施行した. 左精巣静脈は左腎静脈流入部および内単径輪まで全て摘除した. 傍大動脈リンパ節, 左性腺静脈リンパ節とも被膜を損傷することなく摘除した.

術後経過は良好であり術後 11 日目に退院となった. 術後 12 カ月現在, 再発なく通常の社会生活を送っている.

病理所見:

①原発巣 (左精巣)

精巣胚細胞腫瘍混合型 (セミノーマ, 未熟奇形腫); 奇形腫に関しては, 分化した要素も見られたが, 未熟あるいは不完全に分化した要素を含んでいたため未熟奇形腫の診断となった.

②転移巣 (傍大動脈リンパ節, 左性腺静脈リンパ節)

成熟奇形腫; 腫瘍組織では, 成熟した腸管上皮や粘液円柱上皮に類似した上皮から成る嚢胞や腺管が増生しており, 核の腫大や配列の乱れが認められるが, 未熟な要素は見られない. また, 軟骨組織も大型核が出現しているが, 未熟性は見られない. 以上より, 腫瘍組織に未熟性は見られず, 成熟奇形腫に相当する腫瘍と考えられた (Fig. 4).

Fig. 3 臨床経過

BEP療法計4コース施行。AFPは正常化したが後腹膜リンパ節は増大を続けた。後腹膜リンパ節郭清後AFP正常化を維持。

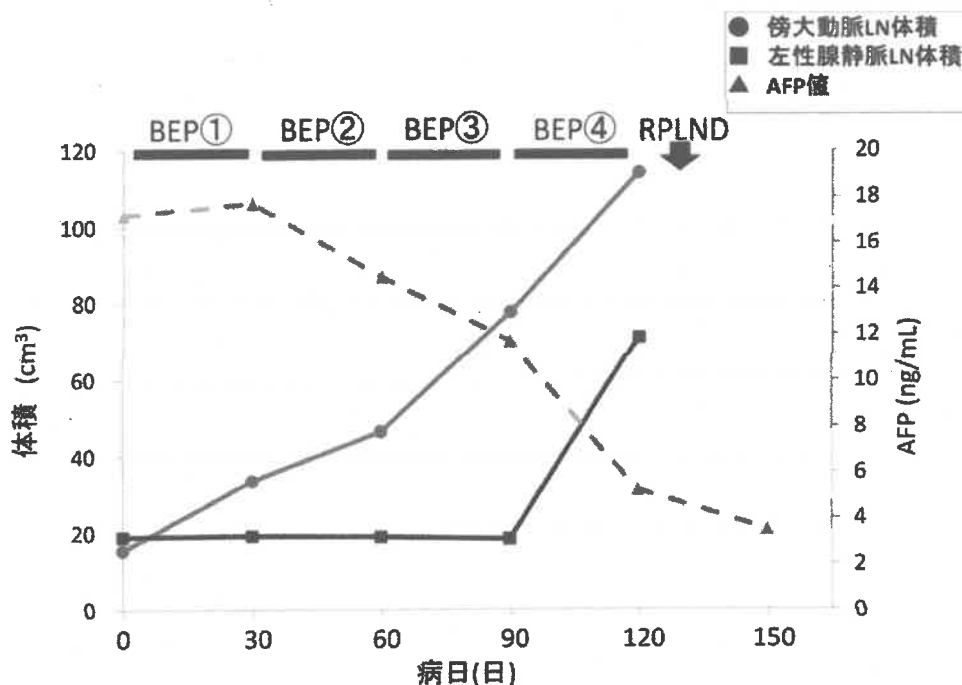
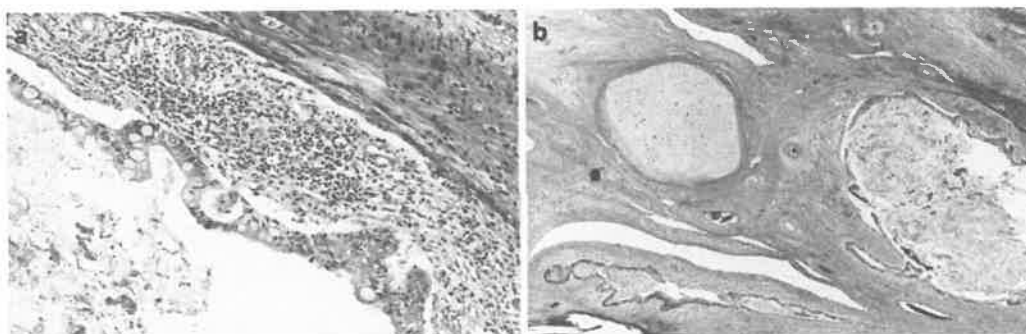


Fig. 4 病理所見

腫瘍組織に未熟性は見られず、成熟奇形腫に相当する腫瘍と考えられた。

a: H.E.染色, $\times 100$. 成熟した腸管上皮や粘液円柱上皮に類似した上皮から成る嚢胞や腺管が増生。核の腫大や配列の乱れが認められるが未熟な要素は見られない。

b: H.E.染色, $\times 200$. 軟骨組織も大型核が出現しているが未熟性は見られない。



考 察

GTSは、以下の3点から定義される病態である¹⁾。①胚細胞性腫瘍における術後化学療法中に転移/再発病変が増大する、②腫瘍マーカーは正常化する、③病理組織学的には成熟奇形腫のみから構成される。GTSは非精上皮性胚細胞性腫瘍 (nonseminomatous germ cell tumor) の1.9~7.6%に発生するとされるが²⁾、発生機序は未だ明らかでない。

治療は手術による切除が第一選択とされる。Andre Fらの報告によると、完全切除例における非再発率は80%であり、予後改善も期待できる一方、不完全切除例では

全例が再発したとの結果が示され、完全切除の重要性が示唆されている²⁾。術後の再発検索にはCTが有用とされ、FDG-PETの有用性については否定的な意見が多い。成熟奇形腫ではFDGの取り込みが乏しい点、3cm未満の小病変は見逃されることが多い点が理由として挙げられる^{3,4)}。

GTSは比較的稀な疾患だが、Dennis J Leeらは自験例15例について、臨床経過を詳細に検討している⁵⁾。本症例は同文献に示されたGTSの特徴(原発巣の組織型、初発時の病期、転移巣の出現部位、転移巣の増大速度、化学療法後かつ後腹膜リンパ節郭清術前の時点での腫瘍マーカー値、嚢胞成分の有無など)に合致しており、本症例

Table 1 GTS と診断された症例の原発巣に関する報告

原発巣の病理組織学的所見	報告数
成熟奇形腫を含むもの	
yolk sac tumor + mature teratoma	1 ⁴⁾
immature teratoma with malignant neural elements mixed with benign teratoma	1 ⁵⁾
mixed germ cell tumor (immature teratoma + mature teratoma + yolk sac + seminoma)	1 ²⁰⁾
non-seminomatous germ cell tumor + mature teratoma	24 ²⁾
immature teratoma (Grade 2, 3)	10 ¹²⁾ ~ 19) 24) 25)
mature teratoma mixed with immature elements	1 ²¹⁾
contained mature teratoma	6 ⁶⁾
成熟奇形腫を含まないもの	
embryonal carcinoma	6 ⁷⁾
embryonal carcinoma + choriocarcinoma	1 ⁷⁾
embryonal carcinoma + seminoma	1 ⁷⁾
seminoma	3 ⁶⁾ 7)
詳細不明のもの	
embryonal carcinoma + teratoma + choriocarcinoma	1 ⁷⁾
embryonal carcinoma + teratoma + seminoma	1 ⁷⁾
embryonal carcinoma + teratomatous component	1 ¹⁾
embryonal carcinoma + immature teratoma	1 ¹¹⁾
teratocarcinoma (Dixon-Moore II, IV)	5 ¹⁾
teratocarcinoma (Dixon-Moore IV) + choriocarcinoma	1 ¹⁾
immature teratoma	1 ²⁶⁾
immature teratoma component + yolk sac tumor component	1 ²³⁾
contained yolk sac	6 ⁶⁾
non-seminomatous germ cell tumor	18 ²⁾ 6) 10) 22)
hemorrhagic mass with necrosis	1 ⁶⁾

は GTS として典型的な経過と考えられた。

GTS の発生機序として、①化学療法により未熟な悪性細胞のみが死滅し成熟した良性の成分のみが残存する、

②自然に、あるいは治療によって悪性胚細胞の細胞分化能が変化し、成熟細胞に分化する²⁾、などが考えられている。①を発生機序と考えた報告では、原発巣に成熟奇形腫が含まれていたことを根拠として示しているが²⁾⁵⁾、GTS と診断された症例の中には原発巣に成熟奇形腫を含まない例も少なからず報告されている^{1)2)4)~7)9)~26)} (Table 1)。

次に、②についてだが、Hong らは、化学療法により転移巣の組織が胎児性癌から成熟奇形腫へ変化した症例を報告している⁷⁾。非セミノーマの腫瘍形成経路については、精細管内胚細胞腫瘍からセミノーマを経て連続的・多段階的に非セミノーマに進展するという説と、セミノーマ・非セミノーマが各々、精細管内胚細胞腫瘍から直接進展する説が知られており⁸⁾、前者の説は原発巣がセミノーマのみから成る症例など、原発巣に成熟奇形腫を含まない GTS 症例の発生機序も説明し得ると考える。

本症例の場合、原発巣はセミノーマと分化した要素を含む未熟奇形腫から成り、転移巣の病理像は、典型的な成熟奇形腫ではなく異型性のある像を呈していた。仮に発生機序①のように、原発巣に含まれた分化した要素のみが後腹膜リンパ節に転移し、成熟奇形腫として増大したのであれば、化学療法後に残存する成熟奇形腫の成分は異型のない成熟奇形腫の病理像を呈するはずであり、

転移巣において核の腫大や配列の乱れを有する成熟奇形腫の像を呈していた本症例に関しては、発生機序が①のみとは考えにくかった。一方で、発生機序②のように、未分化の悪性胚細胞が成熟奇形腫へ分化した可能性、すなわち原発巣に含まれた未熟奇形腫が転移後、化学療法によって成熟奇形腫へ分化した可能性は本症例の転移巣の病理像に矛盾しないと考えられた。また、本症例では原発巣に胎児性癌は証明されなかったが、AFP 上昇を認めた点からは胎児性癌を経て発生した奇形腫の存在が示唆された。

同様の理由で原発巣に含まれたセミノーマが化学療法により胎児性癌を経て成熟奇形腫に分化した可能性も否定はできないが、セミノーマの大半が化学療法で消失することを考慮すると、本症例の場合、原発巣のセミノーマ成分は後腹膜リンパ節には転移しなかった、もしくは化学療法によって消失した可能性が高いと考えた。

以上より、本症例における GTS 発生機序としては、化学療法によりセミノーマの要素のみ消失し、未熟な要素の成熟分化が生じた可能性が示唆された。

われわれは GTS の一例を経験し、その発生機序として、化学療法による未熟奇形腫から成熟奇形腫への分化誘導の可能性や、AFP 上昇を認めた点から、胎児性癌を経て発生した可能性が推察された。

文 献

- 1) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A and

- Johnson DE: The growing teratoma syndrome. *Cancer*, **50**, 1629—1635, 1982.
- 2) Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J-P, Taupin P, Lhomme C, Terrier-Lacombe M-J and Theodore C: The growing teratoma syndrome: results of therapy and long term follow-up 33 patients. *Eur. J. Cancer*, **36**, 1389—1394, 2000.
 - 3) Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, Kliesch S, Mueller S, Krege S, Heicappell R, Bares R, Bokemeyer C and de Wit M: [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous Germ Cell Tumors After Chemotherapy: The German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 5930—5935, 2008.
 - 4) 斉藤 純, 高山仁志, 角田洋一, 宮川 康, 辻畑正雄, 西村和郎, 野々村祝夫, 奥山明彦: Growing teratoma syndrome の1例. *日泌会誌*, **97**, 796—800, 2006.
 - 5) Nimkin K, Gupta P, Mccauley R, Gilchrist BF and Lessin MS: The growing teratoma syndrome. *Pediatr Radiol*, **34**, 259—262, 2004.
 - 6) Lee DJ, Djaladat H, Tadros NN, Movassaghi M, Tejura T, Duddalwar V and Daneshmand S: Growing teratoma syndrome: Clinical and radiographic Characteristics. *Int. J. Urol*, **21**, 905—908, 2014.
 - 7) Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, Cvitkovic E, Whitmore WF and Golbey RB: The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumor. *Cancer*, **40**, 2987—2992, 1977.
 - 8) de Jong B, Oosterhuis JW, Castedo SM, Vos A and te Meerman GJ: Pathogenesis of adult testicular germ cell tumors: A cytogenetic model. *Cancer Genet Cytogenet*, **48**, 143—167, 1990.
 - 9) Boukettaya W, Hochlaf M, Boudagga Z, Ezairi F, Chabchoub I, Gharbi O, Ben Fatma L, Sriha B, Mokni M, Kraim CH and Ben Ahmed S: Growing Teratoma Syndrome After Treatment of a Non-seminomatous Germ Cell Tumor: A Case Report and a Review of Literature. *Urol Case Rep*, **2**, 1—3, 2014.
 - 10) 宇山 攻, 先山正二, 松岡 永, 鳥羽博明, 滝沢宏光, 丹黒 章: 肺転移巣において growing teratoma syndrome を呈した胚細胞腫瘍の1例. *日臨外会誌*, **70**, 3532—3538, 2009.
 - 11) 影山 進, 上田朋宏: Growing teratoma syndrome の1例. *日泌会誌*, **89**, 730—733, 1998.
 - 12) 多賀谷光, 笠井 剛, 本多つよし, 小林洋子, 萩原俊太郎, 小室真祐子, 藤江道子, 端 晶彦, 平田修司, 星 和彦: 化学療法中に Growing Teratoma Syndrome を呈した卵巣未熟奇形腫の1症例. *日産婦関東連会報*, **40**, 11—16, 2003.
 - 13) 砂川真輝, 加藤岳人, 鈴木正臣, 柴田佳久, 平松和洋, 篠原 剛: 右横隔膜下に再発した卵巣未熟奇形腫原発 growing teratoma syndrome の1例. *日臨外会誌*, **68**, 1816—1820, 2007.
 - 14) 足立和繁, 渡辺正洋, 金山智子, 緒方誠司, 雨宮京夏, 横井 猛, 森重健一郎: 腹腔鏡手術下で腫瘍摘出を行った Growing teratoma syndrome の1例. *日産婦内視鏡会誌*, **26**, 370—373, 2010.
 - 15) Kikawa S, Todo Y, Minobe S, Yamashiro K, Kato H and Sakuragi N: Growing teratoma syndrome of the Ovary: A case report with FDG-PET findings. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **37**, 926—932, 2011.
 - 16) 頼 英美, 赤木武文, 羽山友成, 岩本俊之: 卵巣未熟奇形腫より生じた growing teratoma syndrome の1例. *産と婦*, **71**, 816—820, 2004.
 - 17) 森田照美, 政廣聡子, 小池浩文, 平野由紀夫, 坂口幸吉, 仁熊健文: 腹腔鏡下に摘出が可能であった未熟奇形腫原発 Growing Teratoma Syndrome の一例. *現代産婦人科*, **63**, 95—99, 2014.
 - 18) 阿部彰子, 宇津木久仁子, 野村秀高, 的田真紀, 尾松公平, 加藤一喜, 竹島信宏: 卵巣未熟奇形腫術後化学療法中に生じた growing teratoma syndrome を腹腔鏡下手術で診断し得た一例. *日産婦内視鏡会誌*, **28**, 521—525, 2012.
 - 19) 古堂俊哉, 長島 香, 片桐 博, 中佐藤利一: Growing Teratoma Syndrome と Pseudo-Meigs syndrome を呈した卵巣未熟奇形腫の1例. *産と婦*, **71**, 1243—1247, 2004.
 - 20) 山岸智子, 清水克彦, 中田昌男, 宮地禎幸, 永井 敦, 鹿股直樹, 森谷卓也: 肺転移巣において Growing Teratoma Syndrome を呈した精巣原発胚細胞腫瘍の1例. *癌と化療*, **39**, 1579—1581, 2012.
 - 21) Yagi K, Kageji T, Nagahiro S and Horiguchi H: Growing Teratoma Syndrome in a Patient With a Non-germinomatous Germ Cell Tumor in the Neurohypophysis. *Neurol. Med. Chir.*, **44**, 33—37, 2004.
 - 22) 米山高弘, 山本勇人, 岡本亜希子, 今井 篤, 盛 和行, 橋本安弘, 古家琢也, 神村典孝, 大山 力: 大動脈合併切除を施行した growing teratoma syndrome の1例. *腎移植・血管外*, **19**, 77—80, 2007.
 - 23) Itani Y, Kawa M, Toyoda S, Yamagami K and Hiraoka K: Growing teratoma syndrome after chemotherapy for a mixed germ cell tumor of the ovary. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **28**, 166—171, 2002.
 - 24) 藤本英夫, 山本雅子, 澤崎 隆, 内藤博之: 卵巣未熟奇形腫 (G3) の化学療法に伴う growing teratoma syndrome (GTS) の1例. *日産婦中国四国会誌*, **54**,

- 134—139, 2006.
- 25) Hariprasad R, Kumar L, Janga D, Kumar S and Vijayaraghavan M: Growing teratoma syndrome of ovary. *Int. J. Clin. Oncol.*, **13**, 83—87, 2008.
- 26) 真里谷奨, 西川 鑑, 沼田佳苗, 川俣あかり, 二瓶岳

人, 齋藤 豪: 卵巣未熟奇形腫の治療後に発生した Growing teratoma syndrome に対し腹腔鏡下病巣切除を施行した一例. *日産婦内視鏡会誌*, **29**, 158—162, 2013.

A CASE OF GROWING TERATOMA SYNDROME

Kyoko Baba¹⁾, Yoshitaka Sekine¹⁾, Sota Kurihara¹⁾, Hidekazu Koike¹⁾, Hiroshi Matsui¹⁾, Haruki Nakazato¹⁾, Yasuhiro Shibata¹⁾, Kazuto Ito¹⁾, Kazuhiro Suzuki¹⁾, Masahiro Nishii²⁾, Toru Mashimo³⁾,

Keigo Okamura³⁾ and Junko Hirato⁴⁾

¹⁾*Department of Urology, Gunma University Hospital*

²⁾*Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital*

³⁾*Department of Urology, Zensyukai Hospital*

⁴⁾*Department of Pathology, Gunma University Hospital*

Abstract:

A 25-year-old man with a left testicular tumor underwent a high inguinal orchiectomy. Histopathological examination of the resected specimen revealed tumors of more than one histological type, mixed forms (seminoma, immature teratoma). Further evaluation revealed no metastasis (pT1N0M0S1 Stage IS).

Four months after orchiectomy, alpha-fetoprotein (AFP) was elevated. CT scan revealed retroperitoneal masses of recurrent tumor. Although the AFP returned to normal level after four courses of BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin), the retroperitoneal lymph nodes continued to grow. He underwent excision of the retroperitoneal lymph node dissection. Histopathological examination of the resected specimen revealed mature teratoma.

Few reports examined about the development mechanism of growing teratoma syndrome (GTS). We considered that the development mechanism of GTS in this case is induction of differentiation. In this case report, we discuss the development mechanism of GTS based on bibliographical consideration.

(*Jpn. J. Urol* 107(2): 115-120, 2016)

Keywords: growing teratoma syndrome, developmental mechanism

Received: March 13, 2015, Accepted: September 14, 2015

© 2016 The Japanese Urological Association