

●症 例

寛解導入後に血液悪性腫瘍を発症した縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍の2例

茂木 充^{a,b} 竹村 仁男^{a,b} 梅津 和恵^b
 黒岩 裕也^b 板井 美紀^a 中川 純一^a

要旨：縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍 (primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors : MNSGCTs) は約6%に胚細胞腫瘍関連血液悪性腫瘍 (hematologic malignancies associated with germ cell tumors : HMGCTs) を発症し予後不良となる。MNSGCTsの寛解導入後にHMGCTsを発症した2例を報告する。症例1は26歳男性で、MNSGCTs診断から9ヶ月後に骨髄異形成症候群を発症し全経過24ヶ月で死亡、症例2は16歳男性で、MNSGCTs診断から9ヶ月後に慢性骨髄単球性白血病を発症し全経過14ヶ月で死亡した。HMGCTs早期発見には、MNSGCTs診断時の骨髄検査・染色体分析と、診断後1年間の血液検査の注意深い監視が必要である。

キーワード：縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍, 胚細胞腫瘍関連血液悪性腫瘍, 骨髄異形成症候群, 慢性骨髄単球性白血病
 Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor (MNSGCT),
 Hematologic malignancy associated with germ cell tumor (HMGCT),
 Myelodysplastic syndrome (MDS), Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

緒 言

縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍 (primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors : MNSGCTs) は、経過中に血液悪性腫瘍 (hematologic malignancies : HMs) を発症しやすい¹⁾²⁾。これらHMsの発生起源は、MNSGCTs内の多能性胚細胞と考えられている^{3)~5)}。

症 例

【症例1】

患者：26歳，男性。

主訴：前胸部痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX年8月，前胸部痛が出現し，胸部CTで前縦隔腫瘍を指摘され当院へ紹介された。

初診時現症：バイタルサインに異常なく，貧血・黄疸なし。表在リンパ節を触知せず。胸部・腹部に異常はな

く，睾丸にも異常を認めなかった。

検査所見：白血球数は8,800/ μ Lで異型細胞を認めず，ヘモグロビン13.2g/dL，血小板数 34.5×10^4 / μ Lであった。LDHは230U/Lと軽度上昇， α -fetoprotein (α FP) は29,906ng/mLと異常高値を示した。 β -human chorionic gonadotropin (β hCG) は正常であった。胸部単純X線写真では，右肺門部に辺縁明瞭な腫瘤影を認め，胸部造影CT (Fig. 1) では，腫瘍は前縦隔に位置し，大きさは70 \times 48mmで，内部は不均一な造影効果を示した。

臨床経過：CTガイド下生検では悪性所見はなかったが，成熟型奇形腫成分を認め， α FPが異常高値を示したことから，MNSGCTsと診断した。9月より化学療法 [BEP療法；ブレオマイシン (bleomycin)，エトポシド



Fig. 1 Case 1. Contrast-enhanced CT scan reveals a heterogeneous mass arising from the right prevascular mediastinum.

連絡先：茂木 充

〒375-8503 群馬県藤岡市中栗須813-1^b

^a高崎総合医療センター呼吸器内科

^b公立藤岡総合病院呼吸器内科

(E-mail: m-motegi@fujioka-hosp.or.jp)

(Received 10 Dec 2020/Accepted 5 Mar 2021)

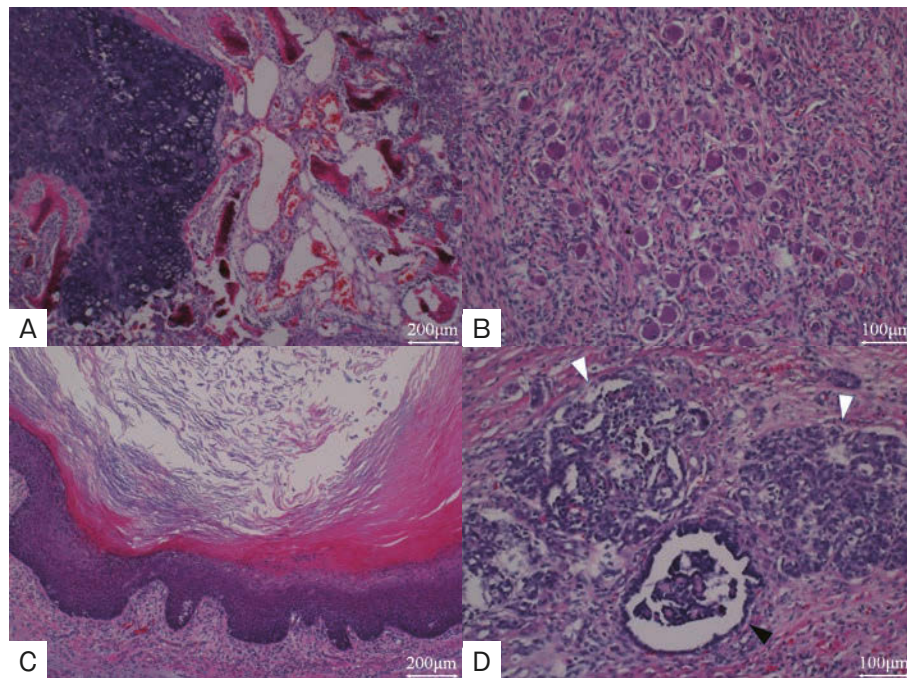


Fig. 2 Case 1. Microscopic findings of resected specimens after chemotherapy mostly show mature teratoma components (A, B, and C). (A) Bone (right field) and cartilage (left field) are present. (B) Ganglion tissue. (C) Stratified squamous epithelium with keratinization. (D) Residual viable yolk sac tumor cells (white arrowheads) and degenerated tumor cells (black arrowhead) are present in a small proportion of the excision specimens.

(etoposide), シスプラチン (cisplatin)] を4コース施行した。残存腫瘍は67×44mmで縮小効果は軽微であったが、 α FPは19ng/mL (正常値10ng/mL未満) に低下したため、腫瘍摘出術を施行した。病理所見 (Fig. 2) では、軟骨、骨、神経節、重層扁平上皮など成熟型奇形腫の成分が大半を占め、一部に変性した腫瘍組織と viable cellsを含む卵黄嚢腫瘍が残存していた。混合性胚細胞腫瘍 (非セミノーマ性胚細胞腫瘍+成熟型奇形腫) と診断した。腫瘍は完全切除され α FPは正常化したため完全寛解と判定した。術後、 α FPは正常値を維持していたが、血小板数は $13 \times 10^4/\mu\text{L}$ 前後であった。MNSGCTs診断から9ヶ月後、血小板数が $8.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少し、その半年後には $1.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ に激減した。骨髓検査では骨髓芽球を2.8%に認め、染色体G-band分析では [48, XY, +8, +marker] の染色体異常がみられ、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) と診断した。血液疾患専門病院へ転院し refractory anemia with excess of blasts (RAEB)-2 と診断され、治療された。同種造血幹細胞移植も行われたが奏効せず、MNSGCTs診断から24ヶ月 (MDS診断から9ヶ月) で永眠された。

【症例2】

患者：16歳、男性。

主訴：胸痛、呼吸困難。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：20YY年2月、胸痛が出現し近医を受診、胸部X線異常を指摘され、さらに呼吸困難がみられたため、当院へ紹介となった。

初診時現症：血圧130/66mmHg, 脈拍100回/分, SpO₂ 95%, 体温36.9℃。貧血・黄疸なし。表在リンパ節を触知せず。胸部では右肺呼吸音は減弱していた。腹部に異常なし。睾丸に異常はないが、女性化乳房を認めた。

検査所見：白血球数は $15,700/\mu\text{L}$ (好中球71.1%, リンパ球18.5%) で異型細胞を認めず、ヘモグロビン16.5g/dL, 血小板数 $25.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。CRP 3.4mg/dL, LDH 519U/Lと上昇し、 α FP 26,960ng/mL, β hCG 635ng/mLと異常高値を示した。胸部単純X線写真では右胸郭内は巨大腫瘍に占拠され、胸部造影CT (Fig. 3) では、腫瘍は前縦隔から右方に張り出し右胸壁に達し、大きさは16×15cmで、内部は不均一な造影効果を示した。

臨床経過：CTガイド下生検で成熟型奇形腫成分を認め、 α FPと β hCGが異常高値を示したことから、MNSGCTsと診断した。家族の希望により小児腫瘍専門病院へ転院し、小児BEP療法が開始された。4コース後、腫瘍縮小効果は得られなかったが、 β hCGは正常化し、 α FPも69ng/mLに低下したため、腫瘍摘出術が施行された。腫

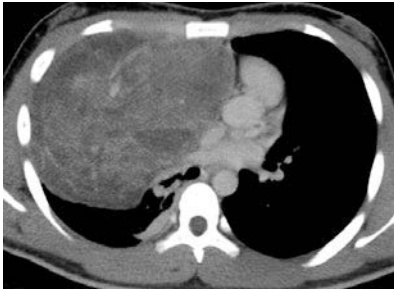


Fig. 3 Case 2. Contrast-enhanced CT scan reveals a huge heterogeneous mass extending from the right anterior mediastinum to the right chest wall.

瘍は22×20×10cm大で、病理所見では、軟骨、腺上皮、血管、脳組織など成熟型奇形腫成分がみられ、その他、粗大な壊死と線維化を認めたが、悪性腫瘍の残存はなかった。混合性胚細胞腫瘍と診断された。術後化学療法が1コース追加されたが、病理学的に完全寛解と診断され、計5コースで終了した。血液毒性の遷延はなく、 α FPと β hCGは正常化していたが、診断から9ヶ月後に高熱と歯痛が出現し当院を受診、白血球数は28,300/ μ Lと著増し、末梢血液像では大型単球様細胞が多数みられ白血病が疑われたため、小児腫瘍専門病院へ紹介した。慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia : CMMoL) と診断され、染色体G-band分析では [46, XY, dup(1)(q12q32), +8, -13 [20]] であった。芽球は巨核球様細胞が多いが、免疫組織学的に巨核芽球の増加はなかった。その後、芽球が増加し急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) に至り化学療法を行ったが寛解せず、MNSGCTs診断から14ヶ月 (CMMoL診断から5ヶ月) で永眠された。

考 察

MNSGCTsは、精巣や後腹膜など他の部位に発生する胚細胞腫瘍 (germ cell tumor : GCT) と異なり、経過中にHMsを発症しやすい¹⁾²⁾ ことから、これらは、化学療法に起因するものではなく、MNSGCTsにその起源を有するものと考えられ、胚細胞腫瘍関連血液悪性腫瘍 (hematologic malignancies associated with germ cell tumors : HMGCTs) という疾患概念が確立された^{1)~7)}。HartmannらのGCT 635例 (縦隔原発54%, 後腹膜45%) の報告⁶⁾ によれば、HMGCTsは全例が縦隔原発の非セミノーマからの発症で、後腹膜例からの発症はなかった。MNSGCTs 287例中HMsは17例 (5.9%) に発症し、MNSGCTs診断からHMs発症までの期間中央値は6ヶ月 (0~47ヶ月) で、うち2例は同時発症であった。平均年齢は23歳 (17~35歳) で、 α FP上昇は82%, β hCG上昇は41%にみられた。HMsの内訳では、AML 9例、MDS

5例であったが、AMLのうち5例は急性巨核芽球性白血病で、MDSのうち3例に血小板減少がみられ、異常巨核球が3例に認められた。染色体分析では13例中5例に同腕染色体12pを認め、trisomy 8が2例、Klinefelter症候群が1例みられた。

化学療法後には、二次性に骨髄異形成症候群 (therapy-related myelodysplastic syndrome : t-MDS) や急性白血病 (therapy-related acute myeloid leukemia : t-AML) を発症することがあり、治療関連骨髄性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms : t-MN) と呼ばれるが⁸⁾、Pedersen-Bjergaardらの報告では、化学療法からt-MN発症までの期間は12~540ヶ月で、1年以内の発症はなく⁸⁾、他の報告でもその期間は2年以上であった⁹⁾¹⁰⁾。染色体異常はt-MDSでは [-7, 7q-, 5q-, -5], t-AMLでは [11q23, 21q22, -5, -7] などがみられた⁸⁾。

HMGCTsの発生機序については、Oraziらにより、HMs発症前の卵黄囊腫瘍内にCD34陽性骨髄芽球が確認され⁵⁾、また、通常HMsではみられない同腕染色体12pの染色体異常がMNSGCTsとHMsの双方でしばしば確認されることから、これらは同一クローン由来であると考えられる^{3)~5)}。本2症例では、MNSGCTsに対する化学療法開始から9ヶ月以内にMDS、CMMoLを各々発症した。2例とも縦隔腫瘍での染色体分析は施行していない。化学療法がHMsの発症を促進した可能性はあるが、t-MNが1年以内に発生することは稀であり^{8)~10)}、本2症例のHMsの発症はMNSGCTsに起因したものと考え、HMGCTsと診断した。HMGCTsの予後はきわめて悪く、Hartmannらによれば、HMs診断からの生存期間中央値は5ヶ月 (0~16ヶ月) で全例死亡している⁶⁾。HMGCTsの治療成功例の報告は少なく^{11)~13)}、長期生存 (30ヶ月以上) の報告は2例のみである¹²⁾¹³⁾。HMGCTsの早期発見と早期治療介入のためには、MNSGCTs診断時の骨髄検査・染色体分析と、診断後1年間の血液検査の注意深い監視が必要である。

本稿の要旨は、第55回日本呼吸器学会学術講演会 (2015年4月、東京) において報告した。

謝辞：血液学的見地から助言をいただいた、公立藤岡総合病院血液内科 石川哲也先生 (現群馬大学医学部附属病院血液内科) に深謝します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Nichols CR, et al. Hematologic malignancies associated with primary mediastinal germ-cell tumors.

- Ann Intern Med 1985; 102: 603–9.
- 2) DeMent SH, et al. Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 23–30.
 - 3) Nichols CR, et al. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 1990; 322: 1425–9.
 - 4) Nichols CR. Malignant hematologic disorders arising from mediastinal germ cell tumors. A review of clinical and biologic features. *Leuk Lymphoma* 1991; 4: 221–9.
 - 5) Orazi A, et al. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 3873–81.
 - 6) Hartmann JT, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 54–61.
 - 7) Zhao GQ, et al. Hematologic malignancies associated with germ cell tumors. *Expert Rev Hematol* 2012; 5: 427–37.
 - 8) Pedersen-Bjergaard J, et al. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 3542–52.
 - 9) Kollmannsberger C, et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3386–91.
 - 10) Inoue Y, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among refractory germ cell tumor patients. *Int J Urol* 2018; 25: 678–83.
 - 11) Christodoulou J, et al. Myelodysplastic syndrome (RARS) with +i(12p) abnormality in a patient 10 months after diagnosis and successful treatment of a mediastinal germ cell tumor (MGCT). *Ann Hematol* 2004; 83: 386–9.
 - 12) Hiramatsu H, et al. Successful treatment of a patient with Klinefelter's syndrome complicated by mediastinal germ cell tumor and AML (M7). *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 907–8.
 - 13) Sowithayasakul P, et al. Hematologic malignancies associated with mediastinal germ cell tumors: 10 years' experience at Thailand's National Pediatric Tertiary Referral Center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40: 450–5.

Abstract

Two cases of hematologic malignancies developed after complete remission of primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors

Mitsuru Motegi^{a,b}, Masao Takemura^{a,b}, Kazue Umetsu^b,
Yuya Kuroiwa^b, Miki Itai^a and Junichi Nakagawa^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Fujioka General Hospital

Approximately 6% of patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors (MNSGCTs) develop hematologic malignancies associated with germ cell tumors (HMGCTs), resulting in a dismal prognosis. We report two patients who developed HMGCTs after complete remission of MNSGCTs. They underwent four cycles of chemotherapy and surgical resection of the residual mediastinal mass, resulting in complete remission of the MNSGCTs. Patient 1 (case 1) was a 26-year-old man who developed myelodysplastic syndrome with thrombocytopenia nine months after the diagnosis of MNSGCTs. Despite treatment with chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, he died 24 months after the onset of MNSGCTs. Patient 2 (case 2) was a 16-year-old man who developed chronic myelomonocytic leukemia 9 months after MNSGCT diagnosis. Despite treatment with chemotherapy, he died 14 months after the onset of MNSGCTs. For early detection of HMGCTs, bone marrow examination and chromosomal analysis should be performed at the time of MNSGCT diagnosis, and hematological examination should be carefully monitored, especially for the first year after the diagnosis.