

心タンポナーデを来した 前縦隔原発混合型胚細胞腫瘍の1剖検例

堀尾哲郎^{1)*} 加藤正裕¹⁾ 関 千夏²⁾

伊藤信夫¹⁾ 重松秀一¹⁾

1) 信州大学医学部第1病理学教室

2) 信州大学医学部小児科学教室

An Autopsy Case of Acute Cardiac Tamponade Induced by Primary Anterior Mediastinal Mixed Germ-Cell Tumor

Tetsuro HORIO¹⁾, Masahiro KATO¹⁾, Chinatsu SEKI²⁾

Nobuo ITOH¹⁾ and Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾

1) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

We report an unusual autopsy case of a 4-year-old girl with acute cardiac tamponade resulting from a primary anterior mediastinal mixed germ-cell tumor that penetrated the pericardial sac. The patient was admitted for the evaluation of symptoms of nocturnal fever, cough, facial edema, and superior vena cava syndrome. She was found to have a large anterior mediastinal mass 10 cm in diameter on chest radiographs. Serological examination showed highly elevated serum alpha-fetoprotein with normal human chorionic gonadotropin. Immediately following admission she was treated with combination chemotherapy in addition to irradiation, but she developed sudden dyspnea and died 4 days later. At autopsy, histology of the large mass occupying the anterior mediastinum exhibited a combined germ-cell tumor of mature cystic teratoma and yolk-sac tumor with extensive hemorrhage and necrosis. Immunohistochemically, yolk-sac tumor elements were strongly positive for alpha-fetoprotein. Intrathoracic invasion and metastasis were observed in the pericardium, superior vena cava, and bilateral lungs. The sudden death was apparently due to acute cardiac tamponade following bleeding from the lesions of both pericardial invasion and heavy circulatory disturbance by yolk-sac tumor elements. *Shinshu Med J 47: 505-511, 1999*

(Received for publication April 8, 1999; accepted in revised form July 6, 1999)

Key words : cardiac tamponade, anterior mediastinal tumor, mature cystic teratoma, superior vena cava syndrome (SVCS), yolk sac tumor
心タンポナーデ, 前縦隔腫瘍, 成熟型嚢胞性奇形腫, 上大静脈症候群, 卵黄嚢腫瘍

I 緒 言

胚細胞腫瘍 (germ cell tumor) とは, 原始生殖細胞 (primordial cell) が胎生期から配偶子になるまでのある時期に発生する腫瘍の総称である¹⁾。その多くは性腺に発生するが, 小児では原始胚細胞の迷入遺残

により仙骨部, 縦隔, 後腹膜などの性腺外にもみられる¹⁾。胚細胞腫瘍はその機能形態よりセミノーマ (seminoma), 胎児性癌 (embryonal carcinoma), 卵黄嚢腫瘍 (yolk sac tumor), 絨毛癌 (choriocarcinoma), 奇形腫 (teratoma) とその混合組織型 (tumors of more than one histological type) に分類されており²⁾³⁾, 組織学的多彩性だけでなく発生部位にも年齢分布や性別に特徴がある。悪性胚細胞腫瘍は

* 別刷請求先: 堀尾 哲郎 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1病理

縦隔胚細胞腫瘍の約10%を占めるにすぎず¹⁾、過去30年間(1962年～1992年)の国立がんセンターにおける悪性縦隔胚細胞腫瘍60例ではそのすべてが青年層の男性例で、女性例は皆無である¹⁾。1980年代前半までは極めて予後不良であったが、その後、白金製剤(cisplatin)の登場により現在は5年生存率が50%に達している^{3,4)}。時に、縦隔成熟型奇形腫で心嚢腔や胸腔に穿孔を来して急死する症例も報告されているが、著者らの検索し得た限り、内外を含め10数例にすぎない⁵⁾。今回、前縦隔原発混合型胚細胞腫瘍の心嚢腔への穿孔により心タンポナーデを来した女兒の剖検を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患者：4歳、女児。

主訴：咳嗽、夜間発熱。

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1996年11月、これまでの夜間発熱に加えて咳嗽が続くため近医を受診し、投薬されるも軽快せずに夜間の咳嗽が激しくなり38度台の発熱が持続し、肺炎・胸水貯留が疑われ、近医に入院となった。翌日より顔面・上肢浮腫、呼吸困難など上大静脈症候群が出現したため、信州大学医学部附属病院小児科に紹介入院となった。

入院時検査所見：血液検査ではRBC $377 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、WBC $10190/\mu\text{l}$ 、Hb 9.1g/dl、Ht 28.6%、Plt $29.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、GOT 21U/l、GPT 4U/l、LDH 550U/l、CRP 0.83mg/dl、CEA $>0.1\text{ng/ml}$ 、AFP 293219.3ng/ml(正常値20ng/ml以下)、hCG $>0.1\text{ng/ml}$ とAFPの高度上昇が認められた。凝固系検査ではPT 13.1sec、

APTT 53.2sec、フィブリノーゲン154mg/dl、AT III 72%、プラスミノーゲン90%、FDP-DD $13.5\mu\text{g/ml}$ であった。

なお、他の血清学的検査はすべて正常であった。胸部X線検査では、心は左方偏位を認め、胸腹部CTにて、右縦隔より右胸腔内を充滿する100mm大の腫瘍(Fig.1)を認めた。左から後方に圧迫して上大静脈は同定できず、気管・気管支も狭窄していた。腫瘍の内部は不均一で、一部で腫瘍内出血も疑われた。両肺野には転移巣を認めたが、肝および腹腔内には認めなかった。

入院後経過：AFPが高値であることから縦隔卵黄嚢腫瘍が疑われ、化学療法、放射線療法を行った。化学療法はシスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、VP-16 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、プレオマイシン $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与し、放射線は1回2 Grayを3回照射した。化学療法開始後、tumor lysis syndromeの発生を予防する目的で血液透析を導入した。その後、徐々に上半身の浮腫が軽減し呼吸数は安定し喘鳴も軽減したが、右肺野の含気不良は不変であった。第4病日に、突然、呼吸困難を訴えた。症状は改善せず、2時間後、心拍消失、血圧低下を来し、昇圧剤にも全く反応せず永眠された。病理解剖は死後約2時間30分で行われた。

III 剖 検 所 見

肉眼的所見：外表では主に顔面、後頭部、上胸部、上腕部に浮腫が認められた。胸壁は軽度に膨隆していた。開胸すると心嚢腔には400mlの血性内容を認め、胸腔内にも左320/右220mlの血性内容を認めた。前縦隔に主座のある腫瘍は $145 \times 115 \times 125\text{mm}$ 大で、剖面



Fig.1 Computed tomography imaging of a giant tumor with marginal cystic cavitations in the anterior mediastinum of the chest.

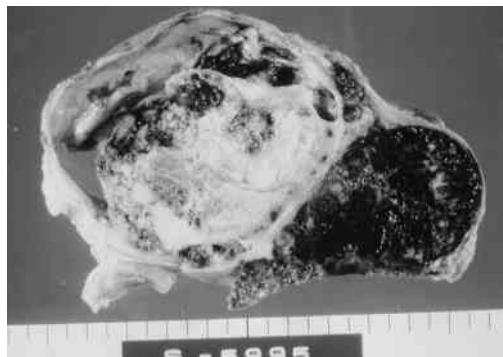


Fig.2 Sagittal cut surface of anterior mediastinal tumor. Central solid area with hemorrhage and necrosis, and marginal cystic cavities filled with bloody contents are noted.



Fig. 3 Frontal view of anterior mediastinal tumor measuring 145×115×125mm in size. Small tear (central area), 5mm across, is present at the perforation site of the parietal pericardium on the mediastinal side.

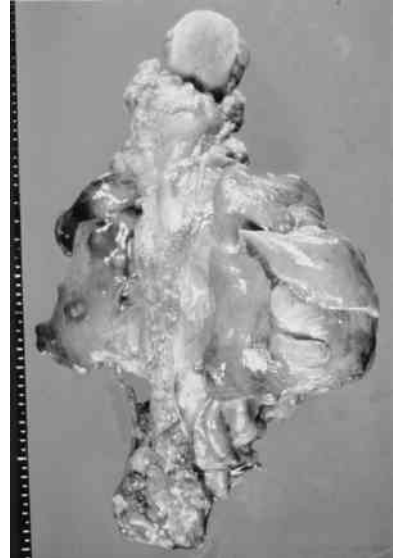


Fig. 4 Posterior view of anterior mediastinal tumor partly involving the right lung and metastatic nodules of the left lung.

では、中心部は充実性で広範な出血壊死を呈しており、辺縁部は血液を充満させた大小の嚢胞で占められている (Fig. 2)。心外膜内面に及ぶ浸潤が所々にみられた。また、縦隔側の心外膜内面に5mm程の穿孔がみられ、縦隔腫瘍と交通していた (Fig. 3)。同所から心嚢腔への血液の流入が認められた。心臓には穿孔は認められなかった。両肺全葉に転移性結節 (Fig. 4) がみられ、左肺気管上葉枝内腔、両肺肺門部、リンパ節、傍気管リンパ節にも転移を認めた。

組織学的所見：前縦隔腫瘍は卵黄囊腫瘍と成熟型嚢胞性奇形腫 からなり、主として前者は腫瘍中心部を、後者は腫瘍辺縁部を占めていたが、両者の境界は不明瞭であった。卵黄囊腫瘍は網目状 (Fig. 5a)、乳頭状、腺管状、充実性などの多彩な配列で増殖しており、腎糸球体に類似した Schiller-Duval body (Fig. 5b)、過ヨウ素酸シッフ反応 (PAS) 陽性の hyaline globule (Fig. 5c) も散見された。免疫染色において AFP は卵黄囊腫瘍細胞体に陽性であった (Fig. 5d)。卵黄囊腫瘍の内部には血管侵襲像が散見され、また、縦隔腫瘍に隣接している上大静脈では卵黄囊腫瘍の直接浸潤により静脈内腔に腫瘤が発育し閉塞していた。穿孔部を含む縦隔側心嚢壁には卵黄囊腫瘍が広範に直接浸潤しており、貫壁性浸潤もみられた (Fig. 6)。心嚢壁

内には高度の卵黄囊腫瘍細胞の血管侵襲像がみられ、新旧を混じえる腫瘍血栓が散見された。成熟型嚢胞性奇形腫は、表皮および皮膚付属器 (Fig. 7a)、脂肪組織、中枢神経組織、軟骨組織、睪組織および呼吸上皮などの3胚葉由来の成熟した組織からなり、未熟な胎児性成分は認められなかった。なお、睪組織は検索した限りでは腫瘍のごく一部にのみみられたが、心嚢に隣接した領域には認められなかった。ランゲルハンス島、腺房細胞、導管を有し、正常睪組織に近い構造を示すが、腺房細胞は比較的乏しかった。ランゲルハンス島に一致してインスリン陽性細胞がみられた (Fig. 7b)。なお、睪組織の周囲に融解、壊死などの所見は認められなかった。本来のものとみられる胸腺組織が上縦隔側の腫瘍内に残存していた。転移巣の組織はいずれも卵黄囊腫瘍の像であった。両卵巢、および後腹膜には胚細胞腫瘍は認められなかった。

IV 考 察

小児では、性腺外の場所に原発する胚細胞腫瘍が多く見られる⁴⁾⁷⁾⁻¹⁰⁾。胚細胞は卵黄囊内胚葉から移動する過程で、分裂し、細胞数を増加していくが、そのすべてが生殖隆起に到るとは限らず、移動する途中で進む方向を換え、仙骨部、後腹膜、縦隔などの性腺外組

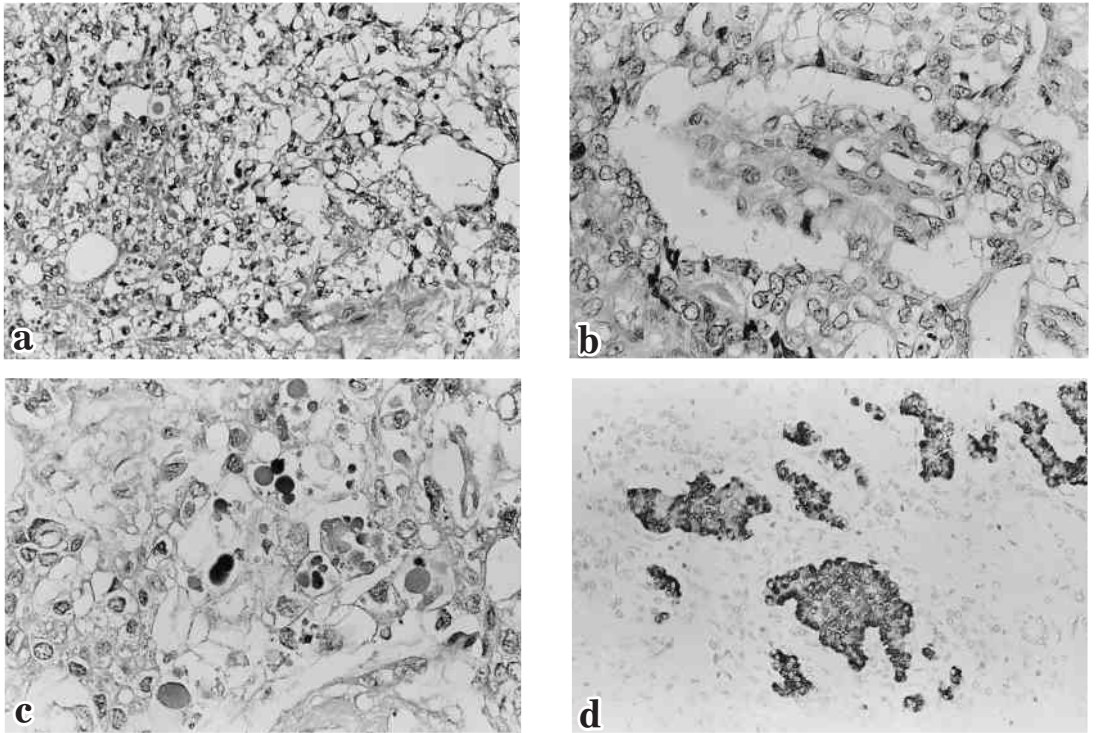


Fig.5 Yolk sac tumor component of the tumor

- (a) Reticular pattern of the tumor cells (HE stain, ×200)
- (b) Schiller-Duval body, glomeruloid structure of the tumor cells (HE stain, ×400)
- (c) Hyaline globules in and around tumor cells (PAS stain, ×400)
- (d) Most of the tumor cells are positive for Alfa-fetoprotein (PAP stain)

織に迷入することがある。迷入した胚細胞は、その周囲の体細胞と影響、干渉しあいながら異常な方向へと成熟・分化し、腫瘍化すると考えられている¹⁾³⁾。縦隔卵黄囊腫瘍では胸腺組織を含むことが比較的多いため、胸腺内の迷入胚細胞と腫瘍発生との関連が指摘されている^{11)~14)}。本例では性腺および後腹膜には胚細胞腫瘍やその痕跡は認められず、前縦隔に原発した胚細胞腫瘍とするのが妥当であろう。縦隔卵黄囊腫瘍は、著者らが検索した範囲では、アメリカ合衆国で38例¹⁵⁾、本邦では17例が報告されており¹⁴⁾、20歳代の男性に多いという特徴を持つ^{15)~18)}。小児縦隔胚細胞腫瘍では、奇形腫単独症例が圧倒的に多く¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾、本例の如く成熟奇形腫を併合した縦隔卵黄囊腫瘍は極めて稀である。悪性腫瘍を合併する奇形腫はアメリカ合衆国においては女性では2例¹⁵⁾、本邦では過去30年間(1962~1992年)にわたる国立がんセンターによる縦隔腫瘍症例の集計では、58歳男性の1例のみであった¹⁾。また縦隔に発生する卵黄囊腫瘍をはじめとする悪性胚細胞腫瘍



Fig.6 Direct invasion of yolk sac tumor into pericardium (HE stain, ×100)

のその殆どが成人男性例で、検索した限りでは女兒例は皆無であった^{1)20)~22)}。近年、縦隔腫瘍と性染色体異常との関連が注目されている¹⁾³⁾。縦隔奇形腫とKlinefelter症候群との合併症例は23例が報告されている⁴⁾。また、XXY染色体異常と縦隔悪性胚細胞腫瘍

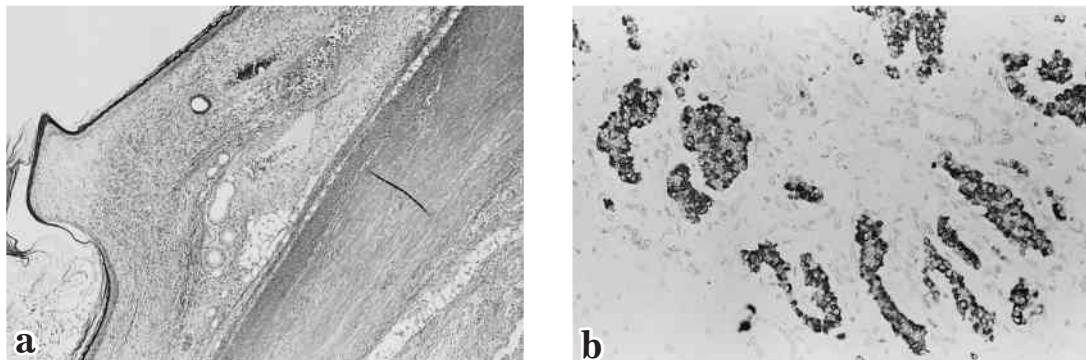


Fig.7 Mature cystic teratoma component in the tumor

- (a) Cystic structures lined by stratified squamous epithelium, skin and its appendages, namely sebaceous gland, hair sheath, hair folliculus and sweat gland (HE stain, $\times 100$)
 (b) The cells are positive for insulin in the islets of Langerhans of the teratomatous pancreatic tissue (PAP stain)

瘍との合併症例も若干の報告がある¹⁾³⁾²³⁾。外見上、女兒で、縦隔悪性胚細胞腫瘍を合併した場合、性染色体異常の存在が疑われるが、本症例では染色体分析は施行されていない。

縦隔腫瘍は上大静脈症候群を合併することが比較的多い。上大静脈症候群の一般的な症状として、頸部、上腕、胸壁の静脈怒張、顔面および上肢の浮腫がみられ、呼吸困難を伴うことが知られている²⁴⁾。本例では、前縦隔の巨大腫瘍による上大静脈の圧迫に加え、直接浸潤による静脈内腔への発育が静脈還流障害を招き発症したものと考えられる。縦隔成熟型奇形腫が心嚢腔へ穿孔し、急性心タンポナーデを起こした症例が10数例報告されている^{4)~6)}。これらの症例では、奇形腫に含まれる膵組織外分泌部由来の酵素群が関与した消化性穿孔と考えられている⁹⁾。縦隔奇形腫では約半数の症例に膵組織がみられるとされている¹⁰⁾。本例では、心嚢壁に隣接しては膵組織を含む奇形腫成分は認められず、卵黄嚢腫瘍自体の高度の循環障害に伴う多量の出血が心嚢壁への貫壁性浸潤による穿孔部を通して心嚢腔へ流入した²⁵⁾と考えられる。急性心タンポナーデを起こした症例のほとんどが急死しており、循環器の中心臓器に隣接する前縦隔腫瘍は、局所的な要因で重大な生命危機を招くものと考えられる²⁵⁾。

卵黄嚢腫瘍単独では進行が速く⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾、奇形腫を合併し卵黄嚢腫瘍の占める割合が低い症例では進行が遅く、比較的予後が良好である¹⁾⁴⁾²⁸⁾。従って、予後を左右する因子として、卵黄嚢腫瘍成分の多寡が重要である。本例では、卵黄嚢腫瘍成分が浸潤性に発育・増大して最終的に奇形腫成分を凌駕したことが死の転帰に

大きく関与したと考える。AFPは卵黄嚢腫瘍の診断、治療の指標となる腫瘍マーカーである²⁴⁾。前縦隔に原発したAFP産生性の未熟奇形腫の若年者例が報告されており²⁹⁾、小児においても1%程度の率で未熟奇形腫が縦隔にみられることから¹⁰⁾²⁹⁾³⁰⁾、卵黄嚢腫瘍とAFP産生性の未熟奇形腫とは臨床診断上、鑑別を要する。免疫組織学的に、上昇した血中AFPの由来は、未熟奇形腫では、その内胚葉成分である肝細胞や腺上皮であると考えられている²²⁾²⁹⁾。本症例では成熟型奇形腫の成分には肝細胞は含まれておらず、成分中の腺上皮細胞ではAFPは陰性であることから、このAFPは成熟型奇形腫ではなく卵黄嚢腫瘍が産生したと考えられる。

V 結 語

上大静脈症候群で発症した前縦隔原発混合型胚細胞腫瘍(成熟型嚢胞性奇形腫併合卵黄嚢腫瘍)で、卵黄嚢腫瘍成分の高度な循環障害に伴う多量の出血性内容が直接浸潤により脆弱化した心嚢壁の穿孔を通して心嚢腔へ流入し、心タンポナーデを来して急死した4歳女兒の極めて稀な1剖検例を報告した。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、貴重な資料を御提供下さいました信州大学医学部附属病院小児科、放射線科の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) 手島伸一, 下里幸雄, 清水興一, 森川征彦: 小児の胚細胞腫瘍の病理. 病理と臨床 3 : 389-394, 1985
- 2) Shimosato Y, Mukai K : Tumors of mediastinum, Atlas of tumor pathology, Third series, Fascicle. 21, pp 183-206, Armed Forces Institute of Pathology, Wasington DC, 1997
- 3) 吉竹 毅, 鈴木 毅, 糸山進次: 縦隔原発胚細胞腫瘍. 日胸外会誌 9 : 699-706, 1997
- 4) 久喜邦康, 松山郁生, 森山昌樹, 浅野伍朗, 秋丸琥甫, 庄司 佑: 前縦隔に発生した卵黄嚢癌併合奇形腫の1例. 病理と臨床 3 : 330-334, 1985
- 5) 藤野茂樹, 渡辺洋宇, 佐藤日出夫, 岩 喬, 松原藤継, 北川正信: 心タンポナーデを呈した良性縦隔腫瘍奇形腫の1治験例. 日胸疾会誌 18 : 649-653, 1980
- 6) Thompson DP, Moore TC : Acute thoracic distress in childhood due to spontaneous rupture of a large mediastinal teratoma. J Pediatr Surg 4 : 416-423, 1969
- 7) Kuzur ME : Endodermal sinus tumor of the mediastinum. Cancer 50 : 766-774, 1982
- 8) Moran A, Suster S : Germ cell tumors of the mediastinum. Adv Anat Pathol 5 : 1-15, 1998
- 9) Truong LD, Harris L, Mattioli C : Endodermal sinus tumor of the mediastinum. A report of seven cases and review of the literature Cancer 58 : 730-739, 1986
- 10) Knapp RH, Hurt RD, Payne WS : Malignant germ cell tumors of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg 89 : 82-89, 1985
- 11) Teilman I, Kassis H, Pietra G : Primary germ cell tumor of the anterior mediastinum with features of endodermal sinus tumor (mesoblastomaitellium). Acta Pathol Microbiol Scand 70 : 267-278, 1967
- 12) Hirokawa K : Primary embryonal carcinoma of the anterior mediastinum. Acta Pathol Jpn 19 : 409-418, 1969
- 13) 沼野藤江, 松本容秋, 下門顕太郎: 縦隔に発生した胚細胞腫瘍 (Yolk sac tumor) の1例. 日内会誌 68 : 1442-1448, 1979
- 14) 清水信義, 古谷四郎, 小林大平: α -Fetoprotein と絨毛性ゴナドトロピンを産生した前縦隔悪性奇形腫の1例. 癌の臨床 25 : 703-711, 1979
- 15) Moran CA, Suster S : Primary germ cell tumors of the mediastinum : I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer 80 : 681-690, 1997
- 16) Scully RE : Tumor of the ovary and maldeveloped gonads. 2nd series, pp 233-241 Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1979
- 17) Serlo WS, Heikkinen E : Cardiac tamponade caused by mediastinal teratoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 17 : 323-325, 1983
- 18) Sandhaus L, Strom R, Mukai K : Malignant germ cell tumor of the mediastinum in a female. Lab Invest 42 : 147-148, 1980
- 19) Moran CA, Suster S, Koss MN : Primary germ cell tumors of the mediastinum III. Cancer 80 : 699-707, 1997
- 20) Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B : Germ cell tumors of the mediastinum. A 30 year experience. Cancer 72 : 1894-1901, 1993
- 21) Gooneratne S, Keh P, Sreekanth S : Anterior mediastinal endodermal sinus (yolk sac) tumor in a female infant. Cancer 56 : 1430-1433, 1985
- 22) Lack EE, Weinstein HJ, Welch KJ : Mediastinal germ cell tumors in childhood. J Thorac Cardiovasc Surg 89 : 826-835, 1985
- 23) 小林 登, 堀川玲子, 橋本伸子: 思春期早発症後発見された前縦隔腫瘍の男子例. 小児内科 23 : 1479-1490,

1991

- 24) Markman M : Common complications and emergencies associated with cancer and its therapy. Cleve Clin J Med 61 : 105-114, 1994
- 25) Mouratidou DK, Bishiniotis TS, Andreadis CG, Litos A : Cardiac tamponade due to neoplastic pericarditis in a patient with ovarian yolk sac tumor. Ann Oncol 4 : 896-897, 1993
- 26) Dehner LP : Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. Hum Pathol 14 : 493-511, 1983
- 27) Mukai K, Adams WR : Yolk sac tumor of the anterior mediastinum. Am J Surg Pathol 3 : 77-83, 1979
- 28) Moran A, Suster S : Yolk sac tumors of the mediastinum with prominent spindle cell features. Am J Surg Pathol 21 : 1173-1177, 1997
- 29) Carter D, Bibro MC, Touloukian RJ : Benign clinical behavior of immature mediastinal teratoma in infancy and childhood : report of two cases and review of the literature. Cancer 49 : 398-402, 1982
- 30) Francis D : Oncofetal antigen in sacrococcygeal teratoma. Arch Pathol Lab Med 14 : 493-511, 1983

(H 11. 4. 8 受稿 ; H 11. 7. 6 受理)
