

Case 32-2016 A 20-Year-Old Man with Gynecomastia

Dr. Laura E. Dichtel (内分泌学) : 20歳の男性が女性化乳房のために当院を訪れた。

患者は定期フォローの検査のために来院した。彼には、3年間に及ぶ乳汁分泌を伴わない両側乳房肥大の既往があった。彼は時折朝の勃起を経験していたが、性的に活発ではなく、自慰行為は行わなかった。この症状の約4年前より、喉の渇きや体液の消費が増加し、頻尿(1日4~5回、毎晩3回)がみられた。患者の両親は、糖尿病に罹患している可能性があるかと心配していたが、尿糖は陰性であった。ここ数ヶ月、排尿回数減少がみられ、喉の渇きは見られなかった。彼はまたここ数年視力障害があり眼鏡により矯正していた。複視はなく、運動後の頭痛が度々自覚されていた。思春期は正常に発来していた。この診察の約8ヶ月前より、髭剃りの頻度は週1から2週間に1回に減少していた。

患者が6歳から13歳の時(年2回、合計10~13回)、夜間の強直性間代性発作および右脚を中心とした限局性発作が生じた。カルバマゼピンは、患者が14歳になるまで処方され、その後発作の再発は見られなかった。7歳時に他院で行われた頭部MRIでは、頭部の異常は見られなかった。彼の親知らずは6ヶ月前に抜歯されていた。彼はここのところ便秘であり、慢性の幽門嚢胞を有している。内服はなく、アレルギーも有していなかった。彼は大学生で、両親と一緒に住んでいる。飲酒はほとんどなく、喫煙や麻薬の使用歴もなかった。父親には基底細胞癌があり、叔父は36歳で結腸癌になり、父方の祖父は結腸癌で亡くなり、母方の祖父は腎臓癌を患っていた。

診察時、顔の毛は薄く実年齢に比して若く見えた。血圧は98/62 mmHgで他のバイタルサインは正常であった。身長179cm、体重85kg、BMI26.5であった。

両乳房は、乳頭の収縮・腫瘤・乳汁分泌はなく、拡大していた。精巣は小さく長さは約2.5cmであった。肛門後部の亀裂と中心部に斑点を伴う尾骨部の腫瘤が見られた。その他の検査所見は正常であった。便中潜血は陰性であった。Hct値、Hb値、血小板数、および白血球数は正常であった。白血球は好中球37.3%(正常値40~62)、リンパ球49.3%(正常値27~40)、単球、好酸球および好塩基球の割合は正常であった。TP、Alb、グロブリン、T-Bil、ALP、およびALTの血中レベルは正常であった。他の試験結果を表1に示す。尿検査は正常であった。尿比重は1.008(正常値1.001~1.035)であった。追加の試験が行われた。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr. Nicole A. Sherry : この患者の2つの大きな特徴は、女性化乳房および精巣体積の減少である。女性化乳房は、多くの場合、テストステロンと比してエストロゲンの作用が増強することによって引き起こされる。女性化乳房と精巣体積の減少の両方の存在により、鑑別すべき疾患

を原発性または続発性性腺機能不全を生じうる疾患に狭めることができる。

性腺の障害

Klinefelter 症候群の患者に見られるような原発性性腺機能不全は、テストステロン産生の減少をもたらし、ネガティブフィードバックの減少によって黄体形成ホルモンが増加し、残存するテストステロンに対するエストロゲンの比率の増加をもたらす。しかし、Klinefelter 症候群の患者では、精巣はしっかりとしているが小さく、しばしば類宦官様の外観を呈する。二次性の性腺機能不全は、セルトリ細胞の刺激の減少によって精巣体積の減少がもたらされると同様に、Leydig 細胞の喪失によってテストステロンの産生が減少することで生じる。

最後に、機能性の性腺機能低下症を引き起こす性ステロイドホルモン製剤の使用は、患者が申告しないことが多く、他の潜在的要因よりも高い有病率を有するため見落としてはならない。外因性のアンドロゲンは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン、卵胞刺激ホルモン、および黄体形成ホルモンを阻害することによって機能性性腺機能低下症を引き起こし、これにより睾丸体積の減少およびテストステロンの内因性の生成をもたらす。多くのタンパク同化性アンドロゲン性ステロイドは芳香族性であり、エストロゲンの上昇およびアンドロゲンとエストロゲンの不均衡をもたらし、女性化乳房の発生をもたらす。

多飲症と多尿

この患者は、4 年間に及ぶ多尿症および多飲症の病歴を有していた。糖尿病は除外されていた。尿崩症はなかった。糖尿病性膀胱は、集合管におけるバソプレシンの作用が失われて水の再吸収が阻害されることによって引き起こされ、これにより水分保持が失われる。バソプレシンは、視床下部および視索上核で産生され、下垂体茎の管を介して下垂体後葉に輸送され、貯蔵され放出される。ゴナドトロピン放出ホルモンは同様に視床下部で産生される。したがって、鞍部の病変は、尿崩症と性腺機能低下症を引き起こしうる。病変の継続的な拡大は下垂体機能低下症になりうる。副腎および甲状腺ホルモンの欠乏は、糖尿病によって引き起こされる水の損失を防ぐことができ、多尿症および多飲症の症状の改善をもたらす。

糖尿病による口渇は、浸透圧の上昇によって生じる。この患者の血清ナトリウム濃度および浸透圧は非常に高値であった。これは、多飲症の欠如と相まって、無飲性尿崩症を引き起こす。無飲性尿崩症を呈する患者では、病変は視床下部の浸透圧受容体の細胞に位置する。これらの細胞が破壊されると、バソプレシンを産生し飲水を促す機能が失われる。この患者は、視床下部および下垂体の両方の破壊を示唆する、無飲性尿崩症の可能性が最も高い。

追加の試験により、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、テストステロン、遊離サイロキシ、甲状腺刺激ホルモンの低レベルが明らかになり、中枢性性腺機能低下症および甲状腺機能

低下症の診断が下された。コルチコトロピン、コルチゾール、および IGF-1 の値も低値であった。コルチゾールおよび IGF-1 の低値は、それぞれ副腎および成長ホルモン欠損を示唆する。甲状腺および副腎ホルモンの補充後、多尿症の症状がこの患者に発生する可能性は高くなる。多飲症も発症しなかった場合、これは無飲性尿崩症を示唆する。尿中浸透圧が高く血漿浸透圧が高いことにより尿崩症の診断が可能であり、無飲性尿崩症の有無を検査することができた。患者は病院に入院した。神経画像検査がおこなわれ、詳細な視力検査のために神経眼科の診察が行われた。

DR.NICOLE A.SHERRY'S DIAGNOSIS

下垂体機能不全を伴う中枢神経系（CNS）の進行性病変であり、中枢性尿崩症を起こし、糖尿病性尿毒症に進行した。

DIAGNOSIS TESTING

Dr. Adam B. Cohen：画像検査は、神経眼科的検査を行う前に行われた。しかし、私は病変の部位を示し診断の手がかりにするために画像から示す。

求心性検査

非対称に減少した視力（右眼で 20/40、左眼で 20/32）、重度の色盲、および両側視神経乳頭の蒼白化が見られた。色知覚欠損が視力に比例しない場合、視神経または視交叉、視神経管の異常が疑われる。対光反射は小さいが正常であった。視野検査では両側頭側の視野欠損を認めた。（Fig1）。

鞍上部には、脳下垂体漏斗、視床下部床、胚の残骸、血管、髄膜、および前部視神経および視交叉が含まれる。これらの解剖学的部位に関連する先天的な異常としては、髄膜および胚の残存組織の新生物や瘤が考えられる。

遠心性神経の検査

【眼】

眼球運動正常 眼瞼運動正常 対光反射は減弱しているが近見反応は残存
瞳孔径わずかに非対称 (右>左) 明るい中では増強し暗い中では軽減する

対光反射・近見反応の解離と明るい中での anisocoria の増強は、中脳背側にある動眼神経を含むような協調運動障害を示唆する。中脳背側症候群 (Parinaud 症候群) は松果体腫瘍の浸潤、新経路閉塞によって引き起こされる。中脳背側症候群は Parinaud 症候群の古典的な病態を内包している。すなわち垂直注視麻痺、縮瞳、対光反射・近見反応の解離 (偽 Argyll-Robertson 瞳孔) である。本症例では対光反射・近見反応の解離のみが見られた。本症例における 2 か所の病変の解剖学的局在性 (トルコ鞍上部、松果体-中脳) と患者の性別、年齢、進行速度から考えると胚細胞腫瘍が最も疑わしい。

画像検査

入院時 MRI を Fig.3 に示す。トルコ鞍及び鞍上部を含む高信号域があり、終板槽および視交叉上部まで進展している。そのほか松果体、左視床、左脳梁膝が高信号である。T2 強調画像ではそれらの高信号域の周辺性病変も高信号になっている。拡散強調画像では異常抑制は見られず、リング状 enhancement が見られた。(嚢胞、壊死を示唆する)

鑑別診断としては胚細胞腫瘍、毛様星細胞腫、松果体腫瘍、悪性リンパ腫などが考えられる。頭蓋内胚細胞腫は鞍上部、松果体のどちらにも現れうるが、18%の症例で両方に出現する。鞍上部および松果体の病変、患者の年齢、下垂体の病変の存在から考えると腫瘍の中では胚細胞腫瘍がもっとも疑われる。組織球増殖疾患では Langerhans 組織球症、Erdheim-Chester 病、Rosai-Dorfman 病、黄色肉芽腫が鞍上部病変をきたしうる。しかし松果体病変の合併はまれである。まれではあるが、結核の中樞神経病変は鞍上部および松果体部に結節性病変をきたしうる。しかし同時発症例の報告はない。小児の中樞神経サルコイドーシスは多くないが、24%の症例で腫瘍性病変を形成する。鞍上部と松果体病変の合併は大人で 1 症例のみ報告がある。

病理学的議論

経蝶形骨洞脳生検が施行された。下垂体の中で鞍上部の組織は紫がかっている。生検組織は下垂体前葉組織と紫がかった鞍上部の組織を含んでいた。鞍上部の組織を観察すると、小さく成熟したリンパ球と、輪状の核と豊富に透明な細胞質を持つ大きな非典型的な細胞が散在する炎症浸潤が見られた (Fig.4A)。免疫染色では OCT4 と PLAP (胚細胞腫瘍のマーカー) が陽性であった (Fig.4B Fig.4C)。組織学的所見と免疫染色からはジャーミノーマの診断となった。下垂体前葉は正常所見であった。本症例と同様に、ジャーミノーマでは浸潤しているのがリンパ球なのかリンパ形質細胞なのか肉芽腫なのかはっきりしない

ことが多い。このため組織学的評価は難航し、炎症性疾患やサルコイドーシス、結核のような疾患との鑑別が難しい。それゆえに OCT4、PLAP、CD117 (c-kit) が確定診断に有効となる。

治療についての議論

中枢神経原発の胚細胞腫瘍はまれで、小児の中枢神経原発腫瘍の 5%未満であり成人では 1%未満である。原発巣は鞍上部や松果体、または本症例のように両方である。松果体腫瘍は男性に発生しやすいが、鞍上部腫瘍は性差が見られない。

胚細胞腫瘍は多彩な症状を引き起こす。鞍上部病変では中枢性尿崩症や小児期の発育遅延、その他内分泌異常をきたしうる。また視交叉への浸潤・圧迫により視野狭窄をきたす。松果体病変では一般に中脳蓋の上丘の閉塞による Parinaud 症候群や脳水道の閉塞による水頭症をきたす。

中枢神経原発胚細胞腫瘍に対する一般的なワークアップには脳・脊髄の MRI と脳脊髄液の腫瘍マーカー測定 (AFP、hCG を含む) が含まれる。また脳脊髄液の細胞診も行う。脳生検はジャーミノーマ以外の胚細胞腫瘍の腫瘍マーカーが見られるときに限り行われる。純粋なジャーミノーマは中枢神経原発胚細胞腫瘍の 60% を占める。米国小児がんグループ (COG) の発表では髄液、血清の hCG の閾値は 100mIU/ml である。

hCG > 100mIU/ml の場合、非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍が疑われる。ジャーミノーマの場合 AFP は上昇しない。ジャーミノーマは非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍と比較して予後良好であり、治療強度も低い。本患者では腫瘍マーカーの上昇が見られないことや生検組織の組織学的診断からジャーミノーマと確定診断された。

ジャーミノーマのステージ分類はシンプルである。すなわち限局しているか播種しているかである。限局性の場合通常鞍上部または松果体に単一の脳腫瘍として見つかる。正中線から発生する複数の腫瘍や鞍上部・松果体の同時発生についても限局性とする。播種の定義としては経血流、経髄液的に不連続な腫瘍の拡大が起きていることである。本症例では画像検査の結果血流的に不連続な病変を認めており、鞍上部及び松果体原発の播種性ジャーミノーマである。

中枢神経原発ジャーミノーマの診断の遅れ

小児において、症状の発現から中枢神経腫瘍の診断に至るまでの期間の中央値は 7 週間であるが、胚細胞腫瘍についてはさらに延長し、6 か月程度となる (2-72 か月)。本患者では症状発現から診断までに 4 年を要した。この診断までの遅れの原因としては以下のような要因が考えられる。

- ・ 症状が多彩である
- ・ 症状がわかりにくく、重篤でないため見逃されやすい
- ・ 症例数が少ないために、一般の医師は一生に一例程度しか経験がない

また、鞍上部や鞍上部・松果体部両方のジャーミノーマの患者ではさらに診断までの期間が長いことが統計的に示されている。本患者もジャーミノーマで鞍上部病変がある。

補足の Figure.S1 には症状の持続期間の中間値が示されている。

発育不全：27 か月（最長）

尿崩症：18 か月

本患者では診断までの4年で多汗・多尿が増強してきた。迅速な診断を可能にする症状（特に1か月以内の）としては頭痛、嘔気・嘔吐、複視などがあり、これらは中枢神経の異常を疑わせるものである。胚細胞腫瘍の診断がつく前に疑われるほかの鑑別診断には糖尿病、妊娠、精神疾患などが含まれる。

症状発現から診断までに6か月以上を要した胚細胞腫瘍の小児患者では播種の高リスク（34% vs 6%）、広範囲放射線療法を要する可能性が高い（オッズ比 10.4）。上記の通り本患者は播種をきたしていた。しかし、ジャーミノーマは病気に関係なく治癒率が高いため、本患者においても3年 PFS（無増悪生存）率はほかの患者と差がない。とはいえ、広範囲の放射線照射と診断の遅れによる腫瘍の増大は、早期診断された患者と比べた場合に QOL の低下と長期合併症の確率の上昇をもたらす。

腫瘍の治療

頭蓋内ジャーミノーマは放射線と化学療法の両方に感受性が高い。化学療法単剤の治療が奏功し、予後良好ではあるが、近年は化学放射線療法が合併症を減少させるかどうかという点に着目している。

No.3

この患者では病変が広範であるため多量の放射線が必要となりうるため化学療法が考慮された。国際共同試験はファーストラインの治療として単独の化学療法を行い、化学療法後の再発の人には放射線療法がなされた。80%の患者では化学療法が奏功したが、50%の腫瘍が再発した。患者の90%以上が結局放射線をしており、化学療法後の再発は高い。

現在、放射線療法の合併症を軽減しつつ高い治癒率のための方法を決定するために国際的な共同グループ試験が実施されている。この試験では化学療法と放射線療法が順次になされ、化学療法後に腫瘍反応に合わせて放射線量を調整した。化学療法の薬はシスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ製剤、シクロホスファミドやイホスファミドなどのアルキル化薬、エトポシド、トポイソメラーゼ1阻害薬である。小児腫瘍学の現在の胚細胞種の治療はカルボプラチンとエトポシドの4コースが使用されており、アルキル化薬による2つ目の癌や不妊症のリスクを減らす。カルボプラチンは腎毒性の強いシスプラチンより補液の量が少なくていい。尿管症の患者では体液管理が困難なため、カルボプラチンの毒性に注意することは特に重要である。

この患者はカルボプラチンとエトポシドの4コースで加療された。彼は治療に反応があり、化学療法2コースで治った。

放射線腫瘍学

Dr.Nancy J. Tarbell 放射線単独療法は依然として胚細胞種の治療の選択肢として考えられているが、小児科界では化学療法とその後の治療反応に基づいてなされる用量での放射線療法が好まれている。この患者のように、ほとんどの患者では2,4コースの化学療法で完全奏功を示している。側脳室、第3・4脳室の残存病変はわずかであり、治療される。造影検査で同定されている既知の病変は鞍上部か松果体部、もしくはその両方であり、より高い線量で治療される。この症例と同様にもし病変が散布されていたなら、脳および脊髄が含まれる。

放射線単独療法の場合、微視的疾患への線量は通常24Gyであり、重篤疾患には45-50Gyである。化学療法後に放射線療法がなされる場合、微視的疾患への線量は21Gyであり、全体への照射量は30-36Gyである。この患者は脳と脊髄に21Gy照射し、鞍上部と松果体部とその他のところに36Gy照射した。小児腫瘍学グループの現在の試験では化学療法による完全奏功の患者の放射線照射量をさらに減量している。

従来の光子線が使用されるとき、心臓、肺、胃腸系を含む椎体前方への放射線により引き起こされる脳脊髄照射の副作用を最小限にするために陽子線が使用される。陽子線は初期のグロス病の領域外にある脳への高線量を減少させる。

病理医 Dr.Dichtel Cohen Ebb、この患者はどうなりましたか。

Dr.Dichtel この患者のアジピン性尿管症はデスマプレシンと補液で管理された。その後、経口のデスマプレシンに変更され、口渇感がなかったので毎日飲むべき量を指定され退院した。Na値をみるために頻繁に検査がなされた。汎下垂体機能低下症はプレドニゾンとレボフロキサシンで管理された。後でテストステロン補充がなされた。時々口渇感は胚細胞種の治療後1年後に治った。Na正常～高値で口渇感があることを訴えたので、規定された飲水量のガイドラインを使用するかわりに口渇感によって飲水可能となった。彼のNaレベルはデスマプレシンによってコントロールされている。彼の内分泌に関連する症状はこのレジメンで十分に管理されてい

る。

Dr.Cohen 年に一度の神経眼科的経過観察では視力症状はない。検査では、視神経麻痺および背側中脳機能に問題なかった。

Dr.Ebb 現在、治療が終わってから3年経っており、臨床的にも画像的にも再発はない。6ヶ月ごとに身体所見、検査、MRIを行っていく。また、彼は汎下垂体機能低下症があるため内分泌内科にも見られている。化学療法と放射線療法の急性期合併症の治療から回復したにもかかわらず、彼は不安と社会的孤立などに苦しんでいた。家族と多くの科からのサポートによって、現在は独立した成人となった。彼は大学を1年間休学したが、商業学科を卒業し、就職している。

Dr.Harris 他に質問は？

Dr.Jay S.Loeffler 放射線科 胚細胞腫の人は必ず生検する必要がありますか？例えば、正中線上に病変が多発し、軽度にhCGが上昇した12歳の子供の場合は、鑑別疾患が他になく、松果体生検または蝶形骨洞生検をすることは珍しくない。

Dr.MacDonald hCGの軽度上昇と正中線上の腫瘍のある子どもでは生検を行わずに胚細胞腫の治療をすることは合理的だ。我々は複数の正中線上腫瘍があり、hCGまたはAFPの上昇のない患者で生検を行うことを提唱しているが議論の余地がある。純粋な胚細胞腫は鞍上部や松果体病変が認められる場合に最もありうる診断であるが、非セミノーマ胚細胞腫瘍の可能性もある。複数の正中線上腫瘍とhCGが100を超えるまたはAFPの上昇を有する患者では生検は必要なく、患者は非セミノーマ胚細胞腫瘍の治療を受けるべきである。

Dr.Ronald Kleinman 小児科医 胚細胞腫のリンパ球浸潤の病態生理を知っていますか。

Dr.Oakley 胚細胞腫の炎症の原因と役割はほぼ理解されていない。胚細胞腫のB細胞は胚中心を形成し、アイソタイプ転換が起き、体細胞超変異が起き、クローン増殖および変異を経て抗原駆動反応が起こる。局所腫瘍特異抗原が炎症を引き起こす可能性があることを示唆しているが、B細胞クローンによって標的化されるエピトープは未知のままである。腫瘍の浸潤したリンパ球の密度は頭蓋内または頭蓋外胚細胞腫と関連していない。

Dr.Harris リンパ球および肉芽腫の浸潤の存在は、リンパ球およびホジキンリンパ腫の可能性を高める可能性がある。胚細胞腫はホジキンリンパ腫に典型的なマーカーであるCD15およびCD30の両方を発現しうる。私はこれらの特徴に基づいて古典的なホジキンリンパ腫として最初に誤診された2つの胚細胞腫をふたつみた。OCT4およびPLAPの染色の臨床的疑念の後に正しい診断が確立された。

解剖学的診断

頭蓋内胚細胞腫瘍