

症例報告

妊孕能温存手術が奏効した未分化胚細胞腫の3症例

沼 文隆, 末岡幸太郎, 縄田修吾, 住江正大, 河崎恵子,
馬屋原健司, 尾縣秀信, 杉野法広

山口大学医学部分子制御系・産科婦人科学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 未分化胚細胞腫 (dysgerminoma), 妊孕能温存, cisplatin, vinblastine,
and bleomycin (PVB), bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP)

はじめに

卵巣の悪性胚細胞腫瘍は全卵巣癌の5%にも満たない稀な腫瘍であるが¹⁾, 10代, 20代の若年層に好発し, 急速に進行するため適切な診断が遅れる傾向にある。しかし, 早期に発見され, 適切な治療がされれば治癒も期待できる疾患である²⁾。

悪性胚細胞腫瘍の中で, 未分化胚細胞腫は男性のセミノーマに相当し, 10-15%程度に両側性発生し, 放射線感受性を有することが特徴とされている。しかし, 放射線治療は通常卵巣機能不全をきたすことから, 特に若年者ではその後の妊孕能を考慮すると現実的なものとはなりにくい。

この20年間で当科で経験した悪性胚細胞腫瘍は16例でそのうち未分化胚細胞腫は3例であったが, 今回我々はこれらの症例をretrospectiveに検討し, 若干の文献的考察を加えたのでここに報告する。

症 例

症例1 25才, 未婚女性

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

月経歴: 初経16才

主訴: 下腹部腫瘍感

現病歴: 昭和57年9月頃より, 時折疼痛を伴う下腹部腫瘍を認めていたが, 症状が軽快しないため, 昭和58年5月某医を受診。卵巣腫瘍疑いとのことで同

平成15年8月12日受理

6月当科紹介入院となる。超音波及びCT検査で10×13 cm大の右卵巣由来と思われる腫瘍を認めた。術前の検査では血中LDHが1331 U (130-240 U), AFPが1.1 ng/ml (<20 ng/ml), CEAが1.3 ng/ml (<5 ng/ml) とLDH高値を認めた他は特に異常を認めなかった。7月に開腹術施行。右卵巣腫瘍の診断のもと右付属器摘出術を施行, dysgerminomaの診断を受ける。左卵巣には異常はみられなかった。尚, 術前高値を示したLDHは術後2週間で正常化した。化学療法, 放射線療法の追加治療はなく, 患者はその後結婚し, 健康児2人を出産。平成15年4月現在, 再発を認めていない。

症例2 24才, 未婚女性

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

月経歴: 初経13才

主訴: 下腹部痛

現病歴: 平成9年5月頃より, 下腹部痛を感じはじめ, 7月に某医を受診。卵巣腫瘍を指摘され8月に当科紹介入院となる。

入院後経過: 術前の腫瘍マーカーは, CEA 0.8 ng/ml (<10 ng/ml), CA125 112 U/ml (<35 U/ml), CA19-9 32.9 U/ml (<37 U/ml), AFP 3.6 ng/ml (<15 ng/ml), LDH 3541 IU/l (115-217 IU/l) でCA125とLDHが高値を示した。超音波及びMRI検査にて径約15 cmの充実性腫瘍を認め, 同8月右卵巣腫瘍の診断のもとに右付属器切除術施行。術中迅速病理検査でdysgerminomaの診断を得たため腹腔内を注意深く検索し, stagingを行った

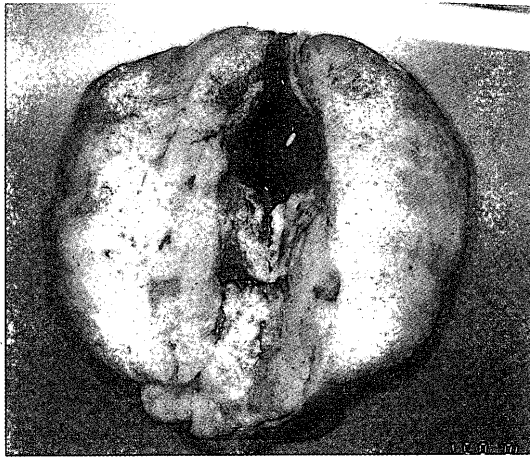


図1 A 15cm大の淡黄色の腫瘍で断面に粘液様物質を認める。

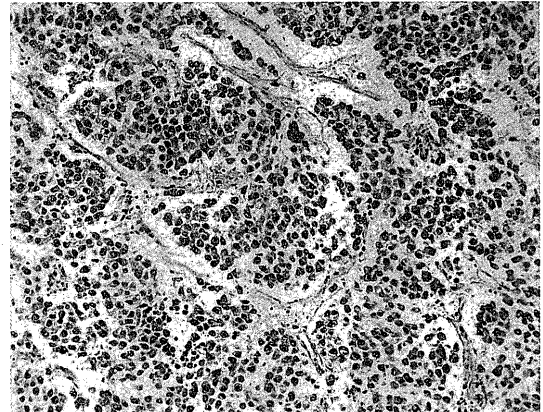


図1 B 大小不同の核をもち、胞体淡明な腫瘍細胞が集団をなし、結合織により不完全ながら胞巣状に区画されている。結合織にはリンパ球の浸潤がみられる。×100

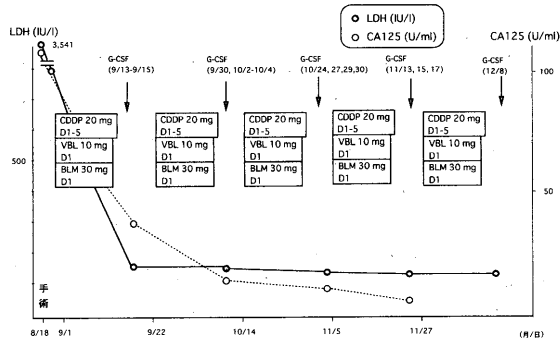


図2 症例2の臨床経過を示す。

(図1 A, B). 軽度腫大した傍大動脈リンパ節のサンプリングでは転移は認められなかった。対側の卵巣は肉眼的には異常なく、腹水細胞診はclass IVで臨床進行期はstage Icであった。術後2週間目よりPVB (cisplatin+vinblastine+bleomycin) 療法を開始し、計5コース施行した(図2)。

副作用としては1コース終了後にgrade 2の骨髄抑制がみられたが、G-CSFの使用で改善し、その他grade 1の軽度知覚異常(しびれ感)がみられたが、治療に支障をきたす程ではなかった。動脈血ガス分析、胸部X線写真でも異常を認めなかった。治療中、一時的に月経不順になったものの、治療後の月経周期に異常を認めていない。患者は平成15年5月現在健在で、未婚ではあるが、月経も整順である。

症例3 11才、女性

既往歴、家族歴：特記事項なし

月経歴：初経10才

主訴：下腹部腫瘤感

現病歴：平成12年9月頃より下腹部に腫瘤を触知し

ていたが、痛みがないため放置していた。同年12月、下腹部痛を感じはじめ某内科を受診し、超音波検査にて腹部腫瘤を指摘された。近くの総合病院産婦人科に紹介され、そこでのCT検査にて卵巣腫瘍が疑われたため、平成13年1月手術目的にて当科に紹介入院となった。

入院後経過：身長153 cm, 体重56 kg.

術前の腫瘍マーカーはCEA0.5 ng/ml (<10 ng/ml), CA125 19 U/ml (<35 U/ml), CA19-9 0.2 U/ml (<37 U/ml), AFP 2.4 ng/ml (<15 ng/ml), LDH 634 IU/l (115-217 IU/l), hCG 0.6 ng/mlでLDHが高値を示した。

超音波検査では境界明瞭で内部が充実性、分葉状の151×123×78 mm大の腫瘤を認めた。MRIではT1強調画像でiso intensity, T2強調画像でhigh intensityの境界明瞭な腫瘤を認め、dynamic studyでは著明な造影効果を認めた(図3)。CTでは上記腫瘤に加え傍大動脈リンパ節の腫大が認められた(図4)。

卵巣腫瘍(未分化胚細胞腫の疑い)の診断のもとに平成13年1月、開腹術施行。

開腹時所見としては、淡血清の腹水を少量認め、腫瘍は左卵巣由来で児頭大で弾性硬、表面に凹凸を認めた。左付属器摘出術を施行し、迅速病理検査でdysgerminomaと診断された。左腎静脈下縁に直径約5 cmに腫大したリンパ節を認めた。腹水細胞診class II.

Dysgerminoma (stage IIIc) の診断のもとに術

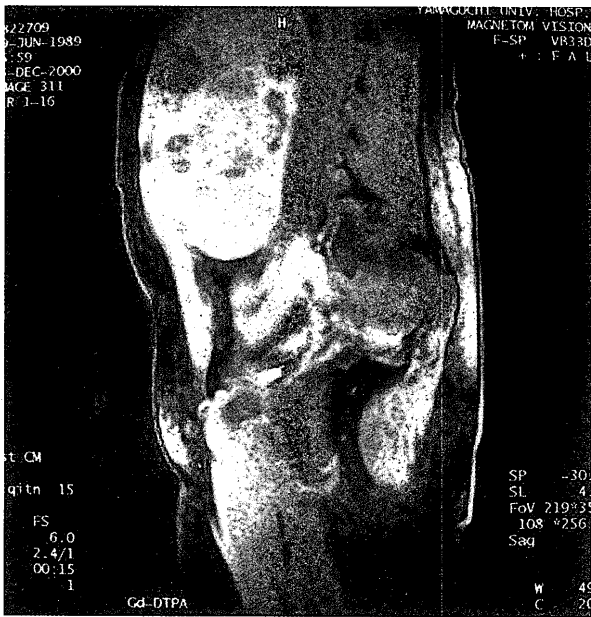


図3 症例3のMRI画像
T1強調画像でiso intensity, T2強調画像でhigh intensityの境界明瞭な腫瘤を認め, dynamic studyでは著明な造影効果が得られ,豊富な血流を認めた.

後BEP (bleomycin+etoposide+cisplatin) 療法を施行した. 図5に具体的なレジメを示すが, 1コース終了時にgrade 4の白血球減少を認めたため, 2コース目からVP-16の量を20%減量した. 白血病などの二次発癌が懸念されるVP-16の総投与量は1885 mgまでとし, 4コース目からはvinblastineを投与した. 重篤な肺繊維症を避けるべくbleomycinの投与も3コースまでとし, 総投与量は270 mgとした. CDDPの総投与量は870 mg, vinblastineの総投与量は21 mgであった. 副作用としては, grade 3-4の白血球減少症, grade 2の悪心嘔吐, grade 1の皮膚色素沈着を認めたが, その他は特記すべきものは認めなかった.

術前高値を示していたLDHも634 IU/lから下降し, 化学療法1コース終了後より正常化し, 以後横這いとなった. 傍大動脈リンパ節腫大も治療終了時には消失した(図6). 卵巣機能に関して治療中, 無月経となったが, 治療終了後速やかに月経は回復し, 以後順調である. 平成15年6月現在再発を認めない.



図4 治療前CT: 傍大動脈リンパ節の腫大が認められる.

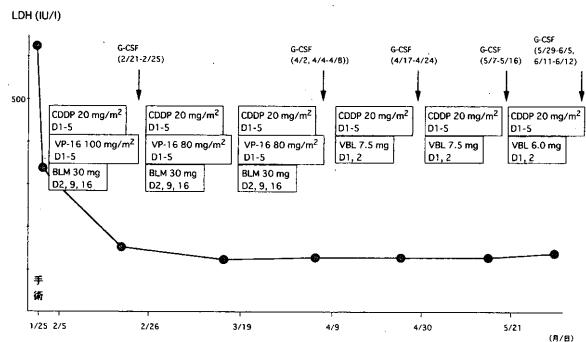


図5 症例3の臨床経過を示す

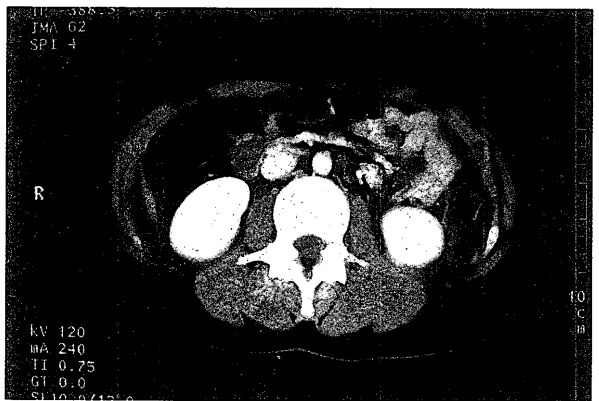


図6 化学療法後CT: 傍大動脈リンパ節腫大は消失

考 案

今回呈示した症例の主訴はいずれも下腹部腫瘤感や下腹部痛であり, 特徴的な症状に乏しい. 文献的には骨盤内あるいは腹部腫瘤を伴う腹痛が胚細胞腫瘍の典型的な初発臨床症状とされ, 稀に被膜破綻や莖捻転をきたし, 発見されることもあると報告されている³⁾. また, 発見時にはすでに腫瘍はいずれも巨大なものとなっており腫瘍の進行の速さが伺える.

診断に際して腫瘍マーカーは有用である。胚細胞腫瘍の腫瘍マーカーとしてはAFP, hCGがあるが、未分化胚細胞腫瘍では特異的ではないもののLDHがしばしば上昇し、同時にAFPが正常であることが診断にさいして重要である。この際、hCGの上昇は診断に関係ない²⁾。

まれな本腫瘍では無作為化比較試験はないが、本腫瘍は化学療法で治癒が期待できるので、手術とそれに続く併用化学療法が標準的である。手術はI, II期では通常腹式単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術が行われ、III, IV期では可及的転移巣摘出術が行われる。ただし、Ia期、すなわち一側の卵巣に限局している場合は患側付属器摘出術を施行する。術後の癒着や卵巣機能不全による不妊症を惹起しかねないので他側の卵巣の不必要な生検は避ける^{2, 4)}。最近では機能温存手術が予後に影響を及ぼさないと考えられ^{2, 5, 6)}、若年者では卵巣機能や妊孕能を積極的に温存する傾向にある。リンパ節の評価は上皮性卵巣癌に準じるが、完全な郭清術や侵襲の大きな手術は避け、生検やサンプリングに留める傾向にある^{2, 4)}。

化学療法はこの20年間で劇的な進歩を遂げた。その進歩は胚細胞腫瘍の発生が卵巣よりはるかに高頻度である精巣胚細胞腫瘍での治療成績によるところが大きい。術後の化学療法としては1970年代にはVAC療法(vincristine+actinomycin D+cyclophosphamide)の有効性が示され、その後PVB療法(cisplatin+vinblastine+bleomycin)が標準とされた²⁾。現在では、無病生存率や末梢神経障害の比較よりvinblastineをetoposideに置き換えたBEP療法がgolden standardとなっている⁷⁻⁹⁾。投与コース数に関して確立したものはないが、通常は3-4コースが一つの指標とされている¹⁰⁾。

症例1は卵巣腫瘍臨床進行期分類(FIGO, 1988)でIa期であったと考えられる。当時は婦人科癌治療において化学療法は黎明期ともいう時期であり、カルテの記載からは追加治療として化学療法よりも放射線治療が考慮されていたようだが、若年者でもあり家族と相談の上、嚴重な経過観察の方針が取られていた。症例2, 症例3では化学療法として各PVB療法, BEP療法が施行されているが、治療後の再発もなく月経周期も順調である。東らはPVB/BEP療法のdose intensityを厳格に守ることが重要であると報告している¹¹⁾。すなわち、治療開始

日の白血球数の値に関わらず治療間隔は正確に21日毎とし、cisplatinを減量しないことが重要と強調している。今回の我々の投与スケジュールも同様であった。

多くの抗癌剤により卵巣皮質の線維化と卵胞数の減少および卵胞成熟の障害をきたすことが知られている¹²⁾。中でもcyclophosphamideは臨床的に卵巣毒性が強いことで知られているが、一般に抗癌剤の卵巣機能への影響としては薬剤の種類、総投与量、治療期間、患者の年齢が重要である。患者の年齢と無月経との関係は、卵胞数の絶対量の違いによると推測されている。

ただし、胚細胞腫瘍で用いられるPVBやBEPでの卵巣機能障害は少ないと報告され、実際、治療後に妊娠し、健常児を得た報告も増えている¹³⁻¹⁶⁾。

ま と め

極めて稀な未分化胚細胞腫瘍の3症例に妊孕能温存手術を施行し、良好な成績を得た。3例中2例は未婚で、妊娠はしていないものの卵巣機能は維持されており、放射線療法に感受性のある未分化胚細胞腫瘍の進行例でも化学療法を第一選択として問題がないことが確認された。

文 献

- 1) Abu-Rustum N and Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998; **25**: 235-242.
- 2) Williams SD. Ovarian germ cell tumors: An update. *Semin Oncol* 1998; **25**: 407-413.
- 3) Bjorkholm E, Lundell M, Gyftodimos A, Silfversward C. Dysgerminoma. The radiumhemmet Series 1927-1984. *Cancer* 1990; **65**: 38-44.
- 4) NCI. PDQ(R) Treatment Health Professionals. Ovarian germ cell tumor, 2002
- 5) Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; **55**: S62-S72.
- 6) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F,

- Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors : 10 Years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995 ; **86** : 367-372.
- 7) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 1435-1440.
- 8) Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, Silva EG, Wharton JT. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990 ; **8** : 715-720.
- 9) Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma : trials of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1991 ; **9** : 1950-1955.
- 10) 婦人科腫瘍委員会 「卵巢癌の治療の基準化に関する検討小委員会」報告. 日産婦誌2000 ; **52** : 1321-1341.
- 11) 東 政弘, 金澤浩二. 胚細胞腫瘍治療後の妊孕性. *ONCOLOGY & CHEMOTHERAPY* 1999 ; **15** : 251-256.
- 12) Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985 ; **55** : 2364-2372.
- 13) Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988 ; **6** : 270-275.
- 14) Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K, Hacker N, Friedlander ML. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies : the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994 ; **12** : 378-384.
- 15) Mitchell PL, Al-Nasiri N, A'Hern R, Fisher C, Horwich A, Pinkerton CR, Shepherd JH, Gallagher C, Slevin M, Harper P, Osborne R, Mansi J, Oliver T, Gore ME. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1999 ; **85** : 2232-2244.
- 16) Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, Mitchell MF, Silva EG, Wharton JT. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** : 2670-2675.

Conservative Surgery to Preserve Ovarian Function in Patients with Ovarian Dysgerminomas. 3 Case Report

Fumitaka NUMA, Kohtaro SUEOKA, Shugo NAWATA, Masahiro SUMIE,
Keiko KAWASAKI, Kenji Umayahara, Hidenobu OGATA, Norihiro SUGINO

*Dept of Obstetrics and Gynecology, and Reproductive, Pediatric and Infectious Science,
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

Pure ovarian dysgerminoma, a rare tumor accounts for approximately 2% of all ovarian malignancies. During these 20 years, three patients with pure ovarian dysgerminoma were treated at our institution. All patients underwent initial surgery: unilateral salpingo-oophorectomy alone in 1 patient, unilateral salpingo-oophorectomy followed by the combination of cisplatin, vinblastine, and bleomycin (PVB) in 1 patient, and unilateral salpingo-oophorectomy followed by the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) in 1 patient. Three pregnancies have occurred in 1 patient with surgery alone. She had two full-term pregnancies. The other two patients had irregular or absent menses during chemotherapy but regained normal menstrual function promptly after chemotherapy. Median follow-up time was 70 months (range, 29 to 261 months). All patients have remained continuously disease-free with maintenance of normal reproductive function.