

診 療

化学療法抵抗性を示した卵巢充実性奇形腫の2例

久留米大学医学部産婦人科学教室 (主任: 加藤 俊教授)

小田 高明 西田 敬 西田 富英 薬師寺道明

Key words: Ovarian solid teratoma • Chemotherapy • Tumor marker

緒 言

日本産科婦人科学会で中間群として分類されている卵巢充実性奇形腫は、組織学的成熟度と臨床的悪性度の相関性を示す報告が多いが⁵⁾⁹⁾¹⁴⁾、近年 α -Fetoprotein (AFP) や carcinoembryonic antigen (CEA) などの血清及び組織中での探索、証明法の進歩により、本腫瘍と他の extra embryonic type の胚細胞性腫瘍との mixed type の存在が注目されており、これら oncofetal antigen の tumor marker としての有用性も検討されはじめている¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

我々は、Thurlbeck et al. の分類¹⁴⁾で Grade 3 の卵巢充実性奇形腫2例に対し、諸種の化学療法を試み、1例は second look operation により、1例は剖検により組織所見からの制癌剤効果の検討を行つた。さらに治療中の AFP, CEA 値の変動を追跡し臨床経過との対比により、これらの tumor marker としての有用性も検討し、有意義な知見を得たので報告する。

症例ならびに経過

症例1. R.T. 15歳

昭和55年1月、他医にて両側付属器摘出術、術後診断: immature teratoma, FIGO stage II-c. cyclophosphamide, fluorouracil 等による術後化学療法が施行されたが、再び腹部膨隆してきたため、同年7月当科紹介、入院となった。

入院後の経過: AFP 6861ng/ml, 血沈1時間値125mm と高値を示したが、他の検査結果は特に異常を認めない。CEA は2.7ng/ml で、ほぼ正常値であつた。腹部は右季肋部腫瘍のために膨隆し、腹腔動脈造影や C.T. scan などの検索で肝右葉への転移性腫瘍と診断した。治療開始後の経過は表

1 に示した。AFP 値は ifosfamide や cis-platinum + Bleomycin の併用により下降し、その後の再上昇は認めない。CEA 値の上昇傾向は全入院期間を通じて持続し、VAC (vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide) や、cis-platinum + adriamycin などの化学療法 program を実施するも腫瘍の縮小は全く見られず、上腹部腫瘍の増大による圧迫症状強度となり、昭和56年8月、心肺不全により死亡した。

剖検所見: 血性腹水4000cc, 胸水1000cc の貯留と癌性腹膜炎の所見が認められ、殆ど肝右葉全体を占拠する腫瘍のため肝重量は9.3kg と増大していた。

腫瘍の断面では、小嚢胞を含む充実性腫瘍で分葉形成を示し、組織学的には様々の成熟度を示す肺、軟骨、骨、神経、皮膚なども認められたが、細胞質に乏しい glia 細胞類似の円形細胞は特に増殖傾向強く、著しい細胞異型や核濃染、核分裂像の頻出は単に未熟神経組織というより glioblastoma に類似していた(写真1)。また、化学療法の効果は組織学的には認め得なかつた。

症例2. Y.U. 13歳

昭和55年2月、他医にて右付属器摘出術、術後診断にて immature teratoma, FIGO stage II-c.

症例1と同様の化学療法後、再度下腹部腫瘍形成のため、同年5月、当科入院となる。

入院後の経過: AFP 2964ng/ml, CEA 2.3ng/ml, 下腹部及び上腹部に腫瘍を触知し、諸検査にて局所再発と肝転移、傍大動脈リンパ節転移と診断した。

表2に示した如く Ifosfamide 投与にて臨床症状の改善認めず、腫瘍の Debulking を目的として

表 1

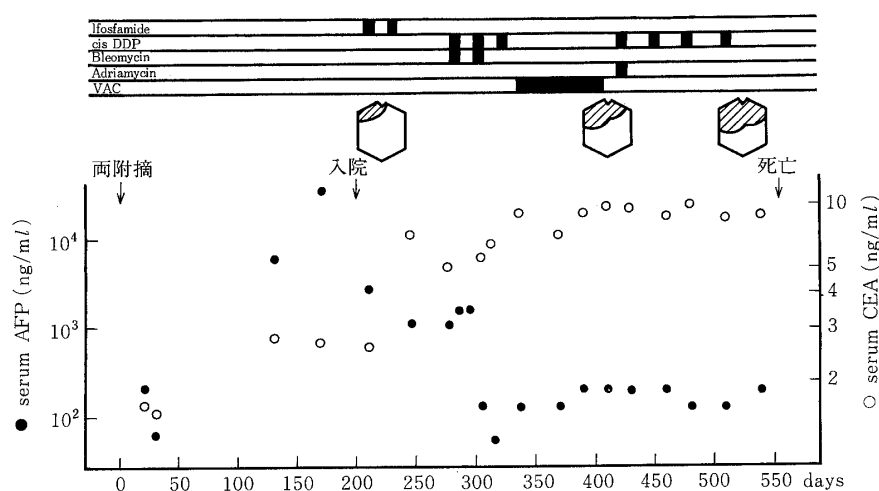
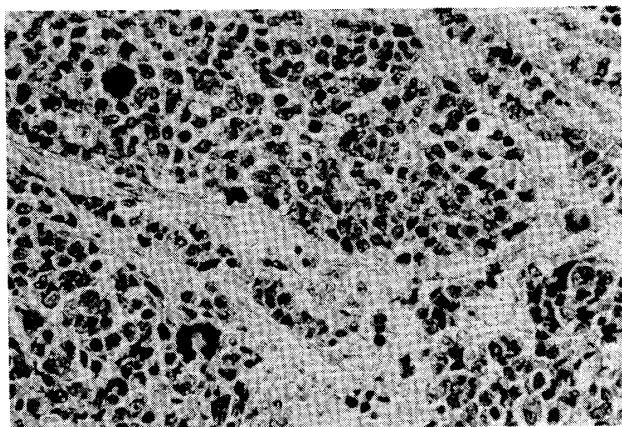


写真 1



second look operation を 7 月に施行した。

術中所見及び術後経過：内性器と一塊を成す超手拳大の腫瘍が骨盤腔を占拠していた。また、癌性腹膜炎の他、肝右葉に新生児頭大の転移巣も認

められたが、単純性子宮全摘術、大網切除術のみ施行した不完全摘出術に終った。術後組織像は局所再発部、転移巣ともに共通しており、多彩な三胚葉成分の他、写真 2 に示したように未熟神経組織も多量に存在し、Grade 3 と考えた。Ifosfamide による抗腫瘍効果は認めなかった。表 2 に示した化学療法 program を施行したが肝転移巣は増大傾向が持続し、CEA 値もそれに伴って上昇した。AFP 値は比較的早期に陰性化し再上昇は認めなかった。second look operation から約 1 年後、希望退院し、昭和 56 年 11 月他医にて死亡、剖検は行えなかった。

考 案

当症例が 2 例共に、種々の治療法に対し抵抗性を有したのは、Thurlbeck et al.¹⁴⁾が云うように組

表 2

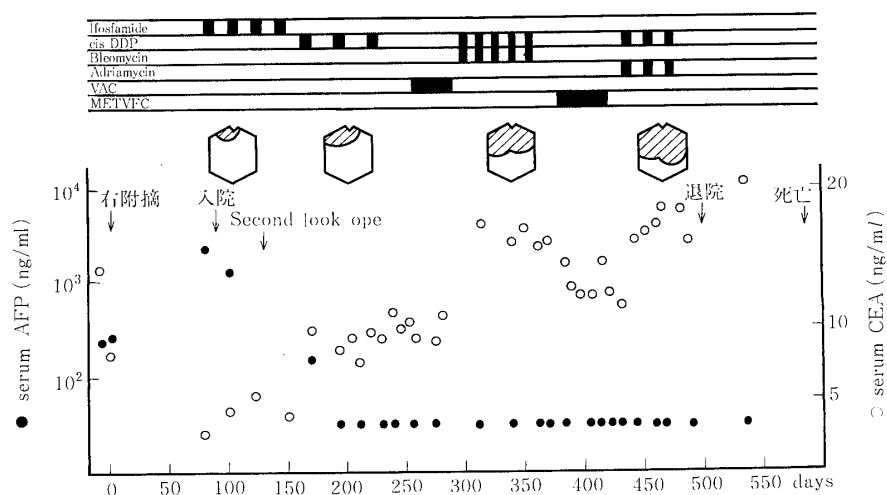
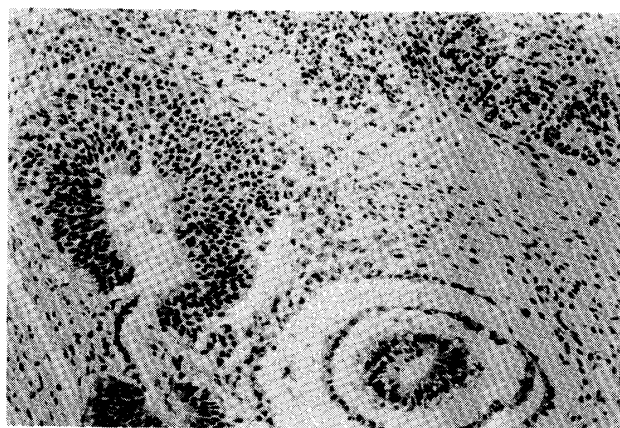


写真 2



組織学的に未熟なものの程予後不良であるということに裏づけされていると思われる。注目すべきことは症例 1 のように原発あるいは転移巣の中に Glioblastoma 類似組織が混在していたことである。奇形腫における神経組織としては、未熟神経管や Glial implantation は好んで Grading の評価対象とされるところであるが、Glioblastoma 類似の組織の存在に着目した報告は極めて少なく Thurlbeck et al.¹⁴⁾ が 1 症例を紹介しているにすぎなく、その患者は 6 カ月後に死亡している。Glioblastoma を有する奇形腫は予後不良であることを物語っている。Glioblastoma はいわゆる胎生組織の未熟成分というより、むしろ悪性腫瘍の範疇に属するものであるから予後不良の因となつていと我々は推測している。これらの症例では、卵巣癌に対して時に劇的な効果を示す新薬 Ifosfamide を first line として用いているが、一般に充実性奇形腫においては術後の放射線療法やアルキル化剤単独の化学療法は効果がないと言われ¹⁾、近年になつて胚細胞系腫瘍の治療として用いられている VAC 療法 (Vincristine, Act-D, Cyclophosphamide) により、充実性奇形腫でも生存率の向上が報告されている⁴⁾¹⁶⁾。ただ VAC 療法による寛解率は未だ 100% とは言えず、VAC 療法に抵抗性を有す奇形腫には、他の化学療法の併施も行つた方がよいと思われる。例えば男性の奇形腫に用いられている PVB 療法²⁾⁶⁾ (Cis-DDP, Vinblastine, Bleomycin) の併用も試みる価値があるだろう。当 2 症例は VAC 療法をはじめ種々の化

学療法で腫瘍縮小効果はなく、second look 及び剖検により組織学的効果もないことが確認された。但し、化学療法が全く延命効果をもたらさなかつたとは著者らは断定しておらず、根気よく化学療法を続ければわずかでも延命効果が期待できると信じている。化学療法の直接腫瘍効果の判定は、腫瘍の縮小率や組織変化によつて表現されるが、必ずしも容易ではない。その点、適切な tumor marker の追跡は、治療効果判定や再発の予知により有利であり、予後に対する予言性も高められる。AFP は embryonal carcinoma (樋口—加藤) に於いては、診断や治療の parameter として利用されているが¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、充実性奇形腫における血中 AFP の上昇例は若干の報告があるとしても、腫瘍内での AFP の産生部位については一定の見解が得られていないのが現状である³⁾⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾。本症例では AFP は 2 例共に下降したが、その理由として、化学療法による AFP 産生細胞の破壊または機能の抑制が起きたことが最も考えられるが、Pearse⁸⁾ が言うように奇形腫内の stem cell は良性体組織に分化していくという考えを基にすると、腫瘍内の AFP 産生を行つている Yolk sac element が成熟して良性体組織に分化した結果、AFP 産生が抑えられたという推測も全く否定できないと思われる。但し本症例の場合は、AFP 値が下降しても臨床的には全く寛解は得られておらず、AFP は腫瘍のパラメーターとしては不適當とするのが妥当であろう。2 症例に認められた血中 CEA 値の上昇は、病勢の進行によく相関していると思われる。卵巣腫瘍と CEA に関してはムチン性腫瘍で上昇することが知られているが、これらの奇形腫における CEA 上昇は腫瘍内のムチン性腺構造や腸上皮成分の関与というより、Seppälä et al.¹²⁾ が指摘した如く癌の進展の程度を反映したものと考えられた。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師加藤俊教授に深謝致します。

文 献

1. Curry, S.L., Smith, J.P. and Gallagher, H.S.: Malignant teratoma of the ovary: Prognostic factors and treatment. Am. J. Obstet. Gynecol., 131: 845, 1978.

2. *Einhorn, L.H. and Donohue, J.* : Cis DDP, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.*, 87 : 293, 1977.
3. *Esterhay, R.J., Shapiro, H.M., Sutherland, J.C., McIntire, K.R. and Wiernik, P.H.* : Serum alpha fetoprotein concentration and tumor growth dissociation in a patient with ovarian teratocarcinoma. *Cancer*, 31 : 835, 1973.
4. *Kahan, B. and Levine, L.* : The occurrence of a serum fetal alpha-protein in developing mice and murine hepatomas and teratomas. *Cancer Res.*, 31 : 930, 1971.
5. *Norris, H.J., Zirkin, H.J. and Benson, W.L.* : Immature (malignant) teratoma of the ovary. *Cancer*, 37 : 2359, 1976.
6. *Newlands, E.S., Begent, R.H.J., Kaye, S.B., Rustin, G.J.S. and Bagshawe, K.D.* : Chemotherapy of advanced malignant teratomas. *Br. J. Cancer*, 42 : 378, 1980.
7. *Norgaard-Pedersen, B. and Teilum, G.* : Serum alpha-fetoprotein as a marker for endodermal sinus tumor (Yolk sac tumor) or a vitelline component of "teratocarcinoma". *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A.*, 83 : 573, 1975.
8. *Pearce, G.B.* : Teratomas and Differentiation. (ed. by M.I., Sherman and D, Solter), Academic Press, New York, 1975.
9. *Robboy, S.J. and Scully, R.E.* : Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. *Human Path.*, 1 : 643, 1970.
10. *Romero, R. and Schwartz, P.* : Alpha-fetoprotein determinations in the management of endodermal sinus tumors and mixed germ cell tumors of the ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141 : 126, 1981.
11. *Sakashita, S., Tsukada, Y., Nakamura, K., Tsuji, I. and Hirai, H.* : Experimental yolk-sac tumors produced by fetectomy without virus infection in rats. *Int. J. Cancer*, 20 : 83, 1977.
12. *Seppälä, M., Pinko, H. and Ruoslahti, E.* : Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract. *Cancer*, 35 : 1377, 1975.
13. *Slayton, R.E., Hreshchysyn, M.M., Silverberg, S.G., Shingleton, H.M., Park, R.C., Desai, P.J. and Blessing, J.A.* : Treatment of malignant ovarian germ cell tumor. *Cancer*, 42 : 390, 1978.
14. *Thurlbeck, W.M. and Scully, R.E.* : Solid teratoma of the ovary. *Cancer*, 13 : 804, 1960.
15. *Teilum, G., Albrechtsen, R. and Norgaard-Pedersen, B.* : The histogenetic-embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A.*, 83 : 80, 1975.
16. *Talerman, A., Pompe, W.B., Haije, W.G., Baggerman, L. and Boekestein-Tjahjadi, H.M.* : Alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in germ cell neoplasms. *Br. J. Cancer*, 35 : 288, 1977.
17. *Talerman, A., Haije, W.G. and Baggerman, L.* : Serum alpha-fetoprotein in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites. *Cancer*, 46 : 380, 1980.

(No. 5119 昭57・7・9 受付)