

## 卵巣胚細胞性悪性腫瘍の臨床病理学的検討

久留米大学医学部産科婦人科学教室

\*久留米大学医学部第一病理学教室

片岡 明生 薬師寺道明 西田 敬  
小田 高明 神代 正道\*

### Clinicopathological Study of Malignant Ovarian Germ Cell Tumor

Akio KATAOKA, Michiaki YAKUSHIJI, Takashi NISHIDA,  
Takaaki ODA and Masamichi KOJIRO\*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume*

*\*First Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume*

**概要** 過去18年の久留米大学における、卵巣胚細胞性悪性腫瘍の臨床病理学的検討を行なった。

1) Yolk sac tumor (YST) 25例, Mixed form germ cell tumor (MF) 10例, Dysgerminoma (DYS) 36例, Immature teratoma (IT) 26例, Choriocarcinoma (CHO) 2例, Dermoid cyst with malignant transformation (DCMT) 13例の総計112例であった。

2) 平均発症年齢は, YST 25.9歳, MF 26.0歳, DYS 24.9歳, IT 19.2歳, DCMT 58.6歳で, DCMTを除き卵母細胞が活動を始めると考えられる初経時期と発症時期との密接な関係が示唆された。

3) 5年生存率は, YST 31.6%, MF 20.0%, DYS 76.7%, IT 60.0%, DCMT 50.0%で, いずれの組織においても臨床病期との関連が窺われた。しかし, DYSとITについては, 特異な経過をたどるものがあり, その予後判断についてはさらに検討の必要性があることが示唆された。

4) 胚細胞性悪性腫瘍においては, *in vivo*での分化能が認められ, とくにITでは, 神経系組織をふくむ未熟な組織と予後との関連が窺われた。

**Synopsis** In treating malignant germ cell tumors clinicopathologically at Kurume University Hospital, for 18 years, the total number of patients was 112, including 25 yolk sac tumors (YST), 10 mixed form germ cell tumors (MF), 36 dysgerminomas (DYS), 26 immature teratomas (IT), 2 choriocarcinomas (CHO) and 13 dermoid cysts with malignant transformation (DCMT). The average age of patients in each group was 25.9 years for DCMT patients. When DCMT cases were excluded, ages was closely related to the age of menarche in each patient.

The 5 year survival rate for each germ cell malignancy after the first operation was 31.6% for YST cases, 20.0% for MF, 76.7% for DYS, 60.0% for IT and 50.0% for DCMT cases. Despite currently used aggressive kinds of chemotherapy, the clinical stage still had a prognostic significance in all malignant germ cell tumors except dysgerminoma. Since histological maturation of the tumor tissue following treatment courses was observed in YST and IT cases, the possibility of a relationship between prognosis and the histogenetic process was shortly discussed.

**Key words:** Ovarian cancer • Germ cell tumor • Clinicopathological study

### 緒 言

卵巣における胚細胞性腫瘍は, その発生病理学的見地のみならず臨床的にもきわめて興味深い腫瘍である。本邦においても古くは, 樋口, 加藤<sup>2)</sup>を初めとして, 多数の報告がなされてきた<sup>1)</sup>。これに対して由来を同じくする睾丸においても, 手島ら<sup>3)</sup>の臨床病理学的検討が注目される。一方, 臨床

面においては, 近年の化学療法剤の出現や投与方法の工夫により胚細胞性悪性腫瘍の予後の改善も著しいものがある<sup>3,6)</sup>。しかしながら, 比較的稀な腫瘍であるため, その集積された臨床病理学的検討は, きわめて重要であると考えられる。

著者らは, 久留米大学病院ならびに, その関連施設において蒐集された卵巣胚細胞性腫瘍のう

ち、悪性、境界型悪性と診断されたものについて臨床病理学的に検討を行なった。

#### 材料と方法

1970年1月より1988年5月までの18年間に久留米大学において診断された卵巣胚細胞性腫瘍のうち、境界悪性、悪性腫瘍に属する112例について臨床病理学的に検討を行なった。組織分類はWorld Health Organization (WHO) 分類を用い、臨床的進行度はInternational Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) の臨床期別分類に従った。また、その臨床経過については可能な限り追跡調査を行ない、生存率はKaplan-Meyer法を用い腫瘍摘出日を起点として、1988年5月31日の時点で集計を行なった。組織診断に当たっては、Hematoxylin Eosin (HE) 染色、Periodic-Acid-Schiff (PAS) 染色、diastase 消化PAS染色、Meyer-mucicanin 染色を行ない、加えて、血中 $\alpha$ -fetoprotein (AFP) の上昇例については、peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法によるAFPの組織内局在の検討を行なった。

#### 結果

対象とした112例はDysgerminoma (DYS) 36例、Immature teratoma (IT) 26例、Yolk sac tumor (YST) 25例、Choriocarcinoma (CHO) 2例、Mixed form germ cell tumor (MF) 10例およびDermoid cyst with malignant transformation (DCMT) 13例に分類されたが、MF 10例はすべてYolk sac tumorの成分が認められた(表1)。

年齢分布および平均発症年齢は、以下のごとく

表1 卵巣胚細胞性悪性腫瘍(久留米大学1970~1988)

Dysgerminoma	36
Immature teratoma	26
Choriocarcinoma	2
Yolk sac tumor	25
Mixed form germ cell tumor	10
Yolk sac tumor+Dysgerminoma	(2)
Yolk sac tumor+Immature teratoma	(6)
Yolk sac tumor+Choriocarcinoma	(2)
Dermoid cyst with malignant transformation	13
Total	112

であつた。DYSは、10~76歳に分布し平均24.9歳であつた。ITは1~54歳で平均19.2歳、YSTは9~59歳で平均25.9歳、MFは11~61歳で平均26.0歳であつた。またCHOの2例はそれぞれ30歳、34歳で、DCMTは43~78歳に分布し平均58.6歳であつた。

初経との関係については、DYSは、初経後の発症が34例(94.4%)に認められ、ITでは22例(84.6%)で、YSTは19例(76.0%)で、MFは9例(90.0%)が、CHO、DCMTは、全例が初経後の発症で、とくにDCMTでは、閉経後の発症が9例に認められた(図1、表2)。

発生部位についての検討では、DYSが左側14例、右側11例、両側2例、不明4例であつた。ITで左側5例、右側13例、両側5例で、YSTは左側7例、右側14例、両側1例、不明3例、MFは左側

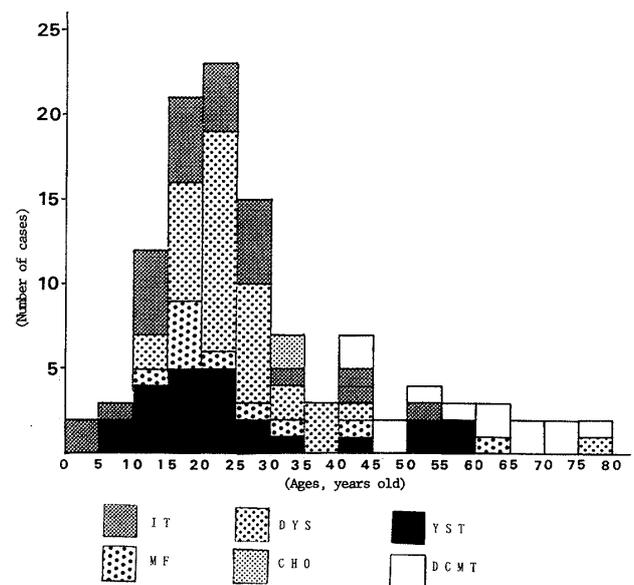


図1 Malignant germ cell tumorsの年齢分布図

表2 卵巣胚細胞性悪性腫瘍の年齢分布と初経との関係

	平均年齢	年齢分布	初経前	初経後(閉経後)
DYS	24.9	10~76	2例	34例 (1)
IT	19.2	1~54	4例	22例 (1)
CHO	32.0	30~34		2例
YST	25.9	9~59	5例	19例 (4) 不明1
MF	26.0	11~61	1例	9例 (1)
Subtotal	27.9	1~76	12例	86例 (7) 不明1
DCMT	58.6	43~78		13例 (9)

3例, 右側4例, 両側3例, DCMTは左側3例, 右側7例, 両側2例であつた. 総計では, 左側37例, 右側50例, 両側13例, 不明12例の発生が認められたことになる(図2).

腫瘍の大きさは鶏卵大から超成人頭大で多様であり, 最大5,700gのものが認められた.

予後について検討してみると, DYSは76.7%, IT 60.0%, YST 31.6%, MF 20.0%, CHO 0%, DCMT 50.0%の5年生存率であつた(図3). このうちDYSでは, 4例に1年以内の死亡例を認め, 1例に7年後の再発を認めた. また, ITでは,

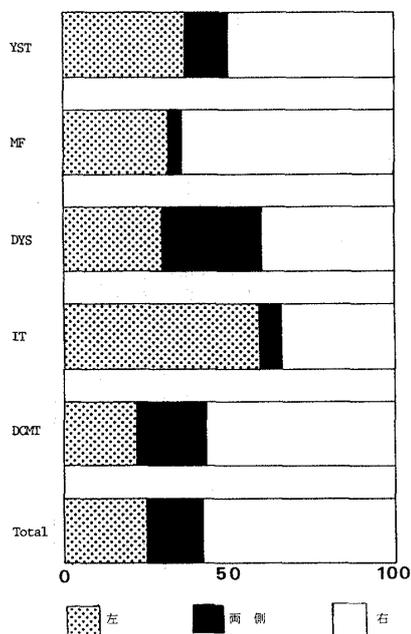


図2 Malignant germ cell tumorsの左右発生頻度

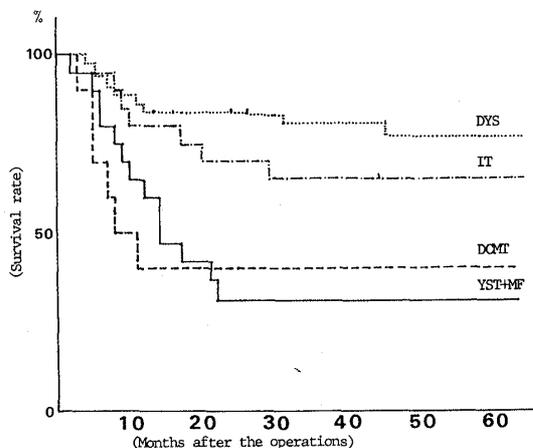


図3 Malignant germ cell tumorsの5年生存率曲線

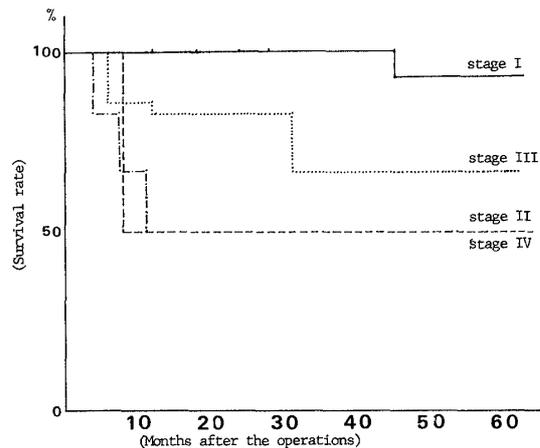


図4 Dysgerminomaのstage別5年生存率曲線

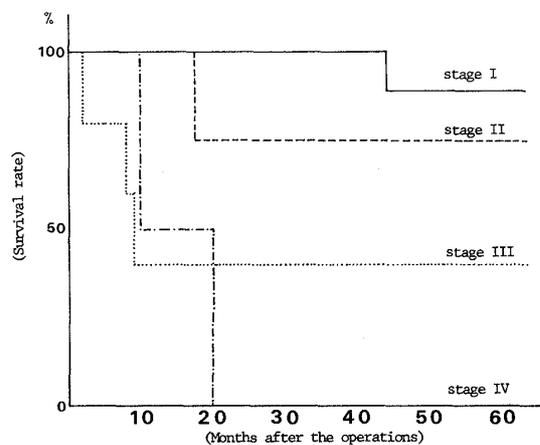


図5 Immature teratomaのstage別5年生存率曲線

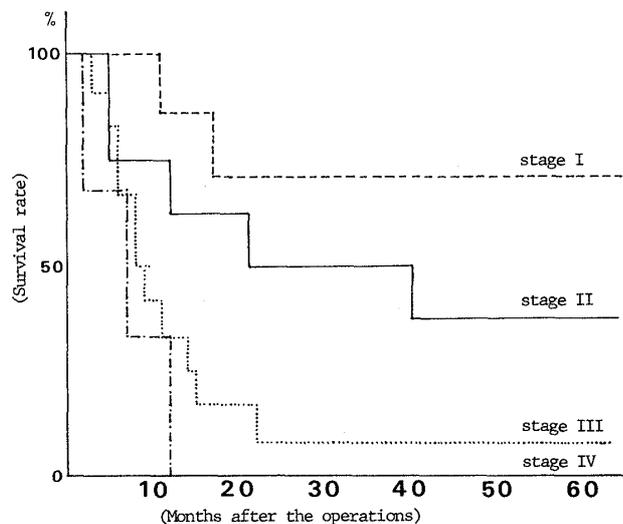


図6 Yolk sac tumorとMixed form germ cell tumorのstage別5年生存率曲線

2例に glial implantation を認めたが、予後は良好であった。臨床病期別についてはDYSでI期92.8%，II期50.0%，III期66.7%，IV期50.0%，ITは、I期88.9%，II期75.0%，III期20.0%，YSTとMFについては症例数が少ないため、合せて集計したが、I期37.5%，II期71.1%で、III期、IV期では最長37カ月で5年生存を認めなかつた（図4，5，6）。

組織学的には、DYSにおいては、写真(1a, 1b)のごとく、大小2種類の two cell pattern を基本的構造とするも予後良好例については、核小体の明瞭な円形大型細胞とリンパ球様の小型細胞からなり、予後不良例については核クロマチン量の増加した、ややいびつで小型の細胞から成るとい

つた軽度の変化が認められた。

ITの症例においては、未熟な組織としては神経

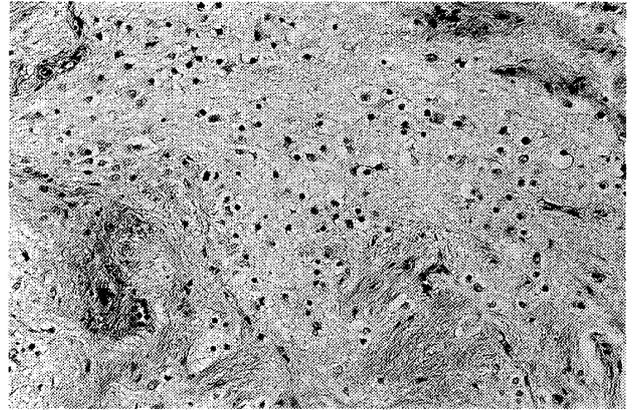


写真2 Immature teratoma (×100). 大網に認められた glial implantation.

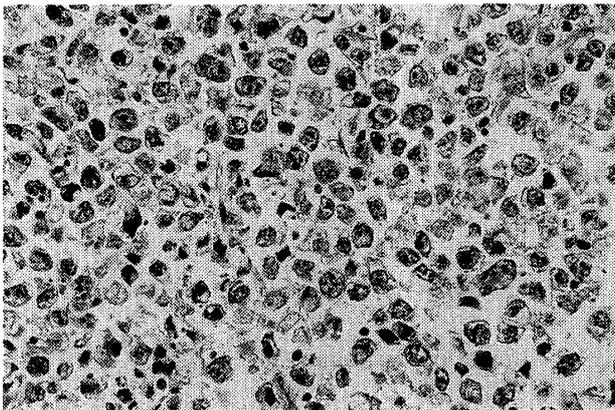


写真1a Dysgerminoma 予後良好例(×200). 核小体明瞭な円形大型細胞と小型リンパ球の two cell pattern を認める。

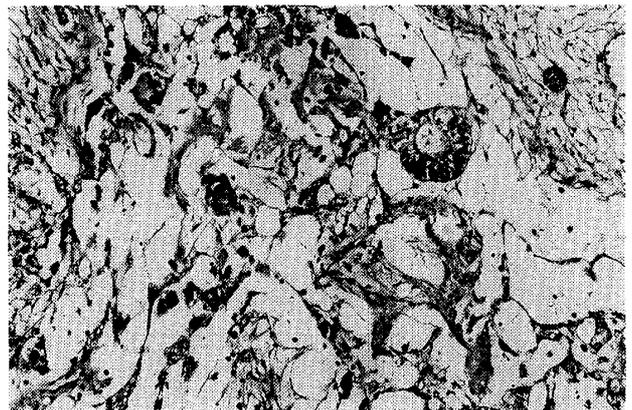


写真3a Yolk sac tumor (×100). vitelline structure. hyaline globuleとともに intestinal epithelium への分化が認められる。

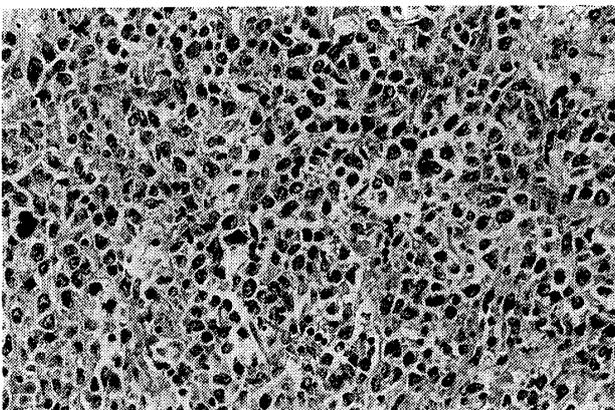


写真1b Dysgerminoma 予後不良例 (×200). 写真1a に比べやや小型で核クロマチンに富む細胞が密に認められる。

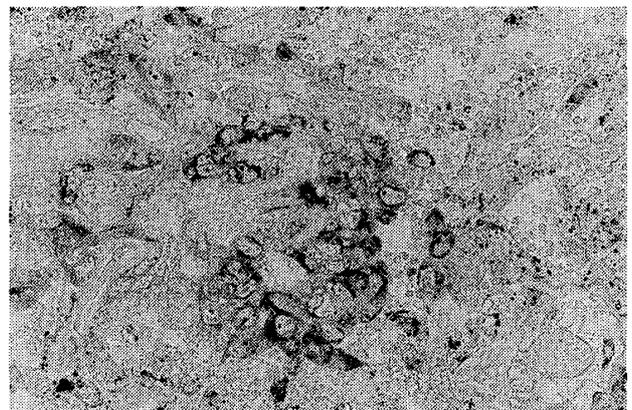


写真3b Yolk sac tumor. AFP, PAP法 (×200). intestinal epithelium へ分化した細胞の胞体に AFP 陽性像が認められる。

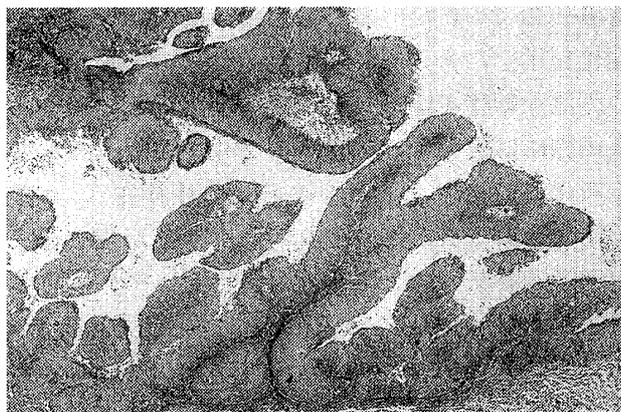


写真4 Dermoid cyst with malignant transformation (×20). inverted papilloma の所見を呈し部分的に扁平上皮癌の像が認められる。

管の存在を認めるものがほとんどであった。しかしながら成熟組織である glial tissue の implantation を2例の症例に認めた(写真2)。また、死亡剖検症例において、未熟な組織成分は全く認めないものの、骨盤内および肝臓を中心とした広汎な転移を示した症例も認められた。

YST においては、Viteline な yolk sac 類似の組織を含むものが多数であったが、それ以外にも乳頭状構造、Schiller-Dübal body および消化管様の分化および肝細胞様の分化を示す症例も認められた。また diastase 抵抗性 PAS 陽性の hyaline globule は AFP 高値例に多数認められ AFP 陽性であった(写真3a, b)。また、1例に、剖検時 carcinosarcoma への変化が見られた。

DCMT ではいずれも扁平上皮癌であったが、I 期症例においては inverted papilloma 様の部や、CIS 様の変化を示す前癌病変からの移行も認められた(写真4)。

#### 考 案

胚細胞性腫瘍は、原始生殖細胞が配偶子に成熟する過程のいずれかの時期に発生する腫瘍と定義されている。その病理学的報告は、1800年代までさかのぼり、組織発生を同じくする睾丸と卵巣について手島ら<sup>7)</sup>を初めとして臓器における多様性を報告したものも多い<sup>14)</sup>。しかしながら、その絶対数が少ないこともあつて yolk sac tumor に関しては Kurman et al.<sup>10)</sup>の71例を筆頭とする多数

例の臨床病理的検討も見られるとはいえ、多施設における症例の集積が必須とされていた。しかし、単一施設におけるような既往歴、月経歴を含む詳細な臨床病理的検討は困難であるのが実情である。これまでに年齢分布上、本腫瘍群の臓器特異性が、しばしば論議されてきた。とくに、卵巣においては胚細胞が胎生期に卵母細胞となり減数分裂を開始し、思春期までの静止期では胚細胞性腫瘍の発生は少ないことがその年齢分布より判明し、腫瘍は第一次減数分裂双糸期以降の腫瘍であると推定されてきた。今回著者らの得られた成績のうち、初経との関係では、DCMT を除いても90%近くが初経以降の発症であった。このことは初経以前より腫瘍が存在していたことも否定できないが、本腫瘍群の性格から、腫瘍化は少なくとも長期間に増大したとは考えにくい。したがって発症時期は、生後しばらく休止期にあつた原始生殖細胞が再び活動を始める時期、すなわち、初経時期との関連が深く、これまでの仮説を支持するものと考えられる。発症年齢および平均年齢に関してはいずれも諸家<sup>6)7)</sup>の報告と著差を認めないが、著者らの症例では IT で1歳、3歳にそれぞれ1例ずつの発症を認めている。手島ら<sup>7)</sup>の報告では4歳以下には胚細胞性腫瘍の発生を認めておらず、また寺島ら<sup>6)</sup>の報告でも DYS と CHO を1例ずつに認めるのみであった。この点に関し乳幼児期では尾仙部および後腹膜に、これらの腫瘍の報告を見るだけであり、卵巣における原始生殖細胞からも腫瘍の発生を示唆する貴重な症例と考えられる。

腫瘍の発生側について見ると、DYS のみが左側優位が窺われたが、全体としては右側優位となつた。この点は今までに明らかにした論文は少なく、睾丸で0～4歳までは右側優位であったと報告しているものもあるが<sup>6)7)14)</sup>、その関連については明らかでない。

胚細胞性腫瘍の予後については、教室の西田ら<sup>3)</sup>が報告してきた。1977年以前の放射線療法を主体とした時代と、近年の白金誘導体を主体とした時代の予後には当然のことながら差があり一括して述べることは困難であ

るが、あえて組織別と臨床期別にかけて検討を行なつてみた。境界型悪性腫瘍とされてきた DYS と IT については60~80%の5年生存率を得た。しかしながら、1年以内のごく短期間に死亡した症例や7年後に再発を示した症例や、IT で glial implantation を示したが予後良好な症例など多彩であつた。これに対して、大浜<sup>9)</sup>は IT の染色体分析の結果より、第一減数分裂終了後の胚細胞性腫瘍は予後良好であつたのに対して第一減数分裂終了前の胚細胞性腫瘍は予後不良で、起源細胞が第一減数分裂開始前から終了後早期の胚細胞は悪性化しやすいのではないかと推測している。しかし、IT の症例数が少なくいまだ明らかな結論を得ていない。YST と MF については MF がより予後不良でその組織分化度の低さが予後を悪くしているのではないかと考えられてきた<sup>9)</sup>が、著者らも YST で5年生存率31.6%、MF で20.0%で、同様の傾向は窺われた。一方、予後と臨床病期の関係について DYS、IT で I 期で90%前後の高い5年生存率を示し、II、III、IV期では明らかに5年生存率の低下を示すものの、DYS ではIV期の5年生存例を認めている。これは DYS の放射線感受性に加え化学療法の進歩によるものと考えられた。しかし、YST、MF においてはIII、IV期の5年生存例を認めず、化学療法の進歩した今日でも依然として予後不良の疾患であり<sup>14)</sup>、加えて、DCMT では I 期と II 期以降の予後において極端な差を認め早期発見の重要性を再認識した。

胚細胞性腫瘍について病理学的に考えると組織発生を除外して考えられないことは前述した。しかしながら組織の分化についてはこれまで本山らが *in vitro* で、大川らが *in vivo* による YST、EC の分化について検討し、いずれも非上皮性成分への変化を述べている。また、Ulbright et al.<sup>14)</sup>は YST の治療後の rhabdomyosarcoma 様の non-germinomatous な変化に着目している。Prat et al.<sup>12)</sup>は YST における、肝細胞様分化について、Ulbright et al.<sup>14)</sup>は YST の消化管への分化について検討している。さらに、Damjanov et al.<sup>8)</sup>は、AFP 陽性の YST から AFP 陰性の YST への変化を示した症例について生物学的検討を加えた。

著者らも YST で解剖時に carcinosarcoma への変化を示したもの、IT で解剖時には成熟組織のみの広汎な転移を認めた症例などを経験しており、胚細胞にはあらゆる組織への分化能を有するものと考えている<sup>9)</sup>。このように胚細胞性腫瘍は、比較的稀な腫瘍であるが、分化能を有するが故に分子生物学的興味の的とさえ言われており<sup>14)5)7)</sup>、化学療法や second look operation の普及した今日ではさまざまな分化を伴う変化を認める<sup>9)</sup>機会も増えるものと考えられ、今後は YST、MF、DYS、IT、DMCT の各組織ごとの分化と予後について検討を行なう必要があると考えられる。

#### 文 献

1. 秦 順一, 藤本純一郎: ヒト胚細胞腫瘍の分化能。病理と臨床, 5: 29, 1987.
2. 加藤 俊: いわゆる卵巣未解決腫瘍群(樋口) —embryonal carcinoma—について。産婦の世界, 12: 729, 1960.
3. 西田 敬, 加藤 俊, 薬師寺道明: 卵巣 embryonal carcinoma (樋口・加藤) の臨床的検討。日産婦誌, 36: 415, 1984.
4. 大浜絃三: 胚細胞腫瘍の染色体。病理と臨床, 5: 18, 1987.
5. 大川 清, 天崎博文, 小池清彦, 中島康治, 桜井伝吾, 寺島芳輝: 人胚細胞系腫瘍のヌードマウス移植 主に形態学的変化について。日産婦誌, 31: 97, 1979.
6. 寺島芳輝, 佐々木寛: 卵巣胚細胞腫瘍の問題点。病理と臨床, 5: 42, 1987.
7. 手島伸一, 下里幸雄: 胚細胞腫瘍, とくに組織発生と形態発生について。病理と臨床, 5: 10, 1987.
8. Damjanov, I., Amenta, P.S. and Zarghami, F.: Transformation of an AFP-positive yolk sac carcinoma into an AFP-negative neoplasm, evidence for *in vivo* cloning of the human parietal yolk sac carcinoma. Cancer, 53: 1902, 1984.
9. Davey, D.D., Ulbright, T.M., Loehrer, P.J., Einhorn, L.H., Donohue, J.P. and Williams, S. D.: The significance of atypia within teratomatous metastases after chemotherapy for malignant germ cell tumors. Cancer, 59: 533, 1987.
10. Kurman, R.J. and Norris, H.J.: Endodermal sinus tumor of the ovary —A clinical and pathologic analysis of 71 cases—. Cancer, 38: 2404, 1976.
11. Motoyama, T., Watanabe, H., Yamamoto, T.

- and Sekiguchi, M.* : Human testicular germ cell tumors in vitro and in athymic nude mice. *Acta Pathol. Jpn.*, 37 : 431, 1987.
12. *Prat, J., Bhan, A., Dikersin, G.R., Robboy, S.J. and Scully, R.E.* : Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (Endodermal sinus tumor with hepatoid differentiation). *Cancer*, 50 : 2355, 1982.
13. *Perrone, T., Steeper, T.A. and Dehner, L.P.* : Alpha-fetoprotein localizatin in pure ovarian teratoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 88 : 713, 1987.
14. *Ulbright, T.M., Roth, L.M. and Brodhecker, C. A.* : Yolk sac differentiation in germ cell tumor. *Am. J. Surg. Pathol.*, 10 : 151, 1986.  
(No. 6553 平 1 • 2 • 7 受付)
-