

診 療

若年に発生した原発性卵巣線維肉腫の一例

兵庫県立西宮病院産婦人科

伊藤 公彦 清塚 康彦 田守 陳哉

芝産婦人科医院

八木 秀満

A Case of Primary Ovarian Fibrosarcoma
Occurring in a 17-Years-Old Girl

Kimihiko ITO, Yasuhiko KIYOZUKA

and Nobuya TAMORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Hyogo

Hidemitsu YAGI

Shiba Obstetrics and Gynecology Clinic, Hyogo

Key words: Ovarian fibrosarcoma • Chemotherapy • MTT assay

緒 言

原発性卵巣線維肉腫は年齢40歳以上に好発する非常に稀な腫瘍であるとともに、有効な治療法は報告されておらず、予後は非常に不良とされている。今回、我々は17歳という若年に発症した原発性卵巣線維肉腫 (Stage III) の症例を経験した。その診断過程及び臨床経過につき報告する。

症 例

患者：○藤○美，17歳6カ月，学生。

主訴：下腹部痛，右下肢痛，下腹部腫瘍。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

月経歴，妊娠歴：初経14歳，35～37日周期，0回妊娠。

現病歴：1989年3月より下腹部痛あり，4月初旬より右下肢痛出現，4月末に下腹部膨満感著明となり，近医及び当院内科を経て下腹部腫瘍の診断により，当科紹介初診となる。

入院時所見：一般的理学所見に異常を認めず。内診にて下腹部全体を占める表面平滑の超成人頭大の弾性硬の腫瘍を認めるが，子宮及び付属器の判定は不能であつた。超音波断層法及び腹部CT所見より卵巣悪性腫瘍を疑った(写真1)。血液検査ではLDHが1,610IU/Lと高値を示し，腫瘍マーカーはIAPが995 μ g/ml，CA125が440U/mlと上昇していた。

5月25日の開腹時所見では，腹腔内に灰白色を呈する右卵巣原発の大部分が充実性，一部嚢胞性の成人頭大の弾性硬の腫瘍を認め(写真2A)，これと連続して右閉鎖腔に骨盤壁と強固に癒着した超手拳大の腫瘍が存在した。また腸間膜にも転移を疑う腫瘍を認めた。

術中迅速診断より，卵巣間質系悪性腫瘍(Stage III)と判明したため，可及的腫瘍部分摘除術及び腸間膜転移巣部分摘除を施行した(写真2B)。子宮，左付属器は温存し，閉腹時Cisplatin 150mgの腹腔内投与を行った。

病理組織学的には，HE染色ではエオジン好性の不鮮明な細胞質縁を有する紡錘形ないし類円形の腫瘍細胞がinterlacingに，またはherring bone様に配列しながら増成する(写真3A)。また，類円形の小型腫瘍細胞間に多核巨細胞ないしbizarrr cellの混入が著しく多彩な細胞像を呈する(写真3B)。その核は異型性，大小不同に富み，その核分裂像は10高倍率視野あたり平均25を数えた。Zudan染色でのlipid componentは観察されず，Azan・PTAH及び銀染色では組織間を縦走する豊富な膠原・細網線維が認められた。電顕所見では未分化な腫瘍細胞像を呈するが細胞質内に線維成分を認めない。Avidin Biotin affinity法を用いた免疫組織染色では，デスミン・Creatinine

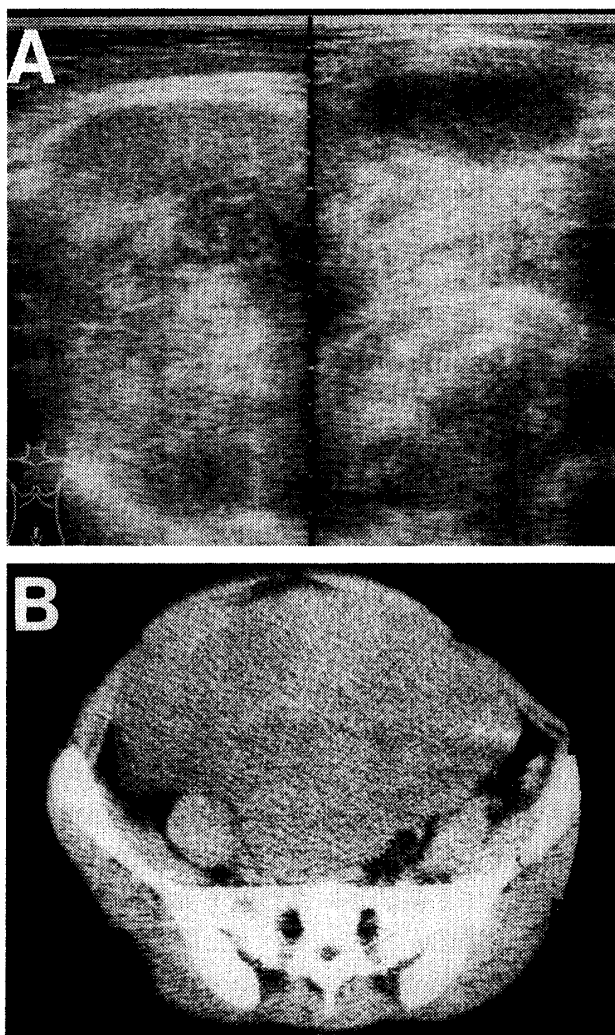


写真1 初診時超音波断層像 (A) と腹部 CT (B)
腹腔内を占拠する大部分充実性、一部嚢胞性の巨大な混合性腫瘍である。

Kinase-MM 型が陽性、ビメンチン・ミオグロビン・アクチン・ミオシン・ビオチンは陰性であった。以上より、本症例を原発性卵巢線維肉腫と診断した。残存腫瘍に対して術後4日目より Dacarbazine, Cyclophosphamide, Cisplatin, Adriamycin, Vindesine の5剤併用 DCPAV 療法を開始し、これを約4週間隔で行った (図1)。3クール終了時には LDH, IAP, CA125 も正常化し、CT 上残存腫瘍の縮小率51%、奏功期間11週持続したため PR と判定されたが (写真4)、6クール終了後腫瘍の増大傾向を認め、12月26日に左右内腸骨動脈より Cisplatin, Adriamycin の動注療法を行った。しかし、さらに腫瘍の増大及びマーカーの上昇を認めたため、1990年1月24日 tumor reduction を兼ねて second look operation を施

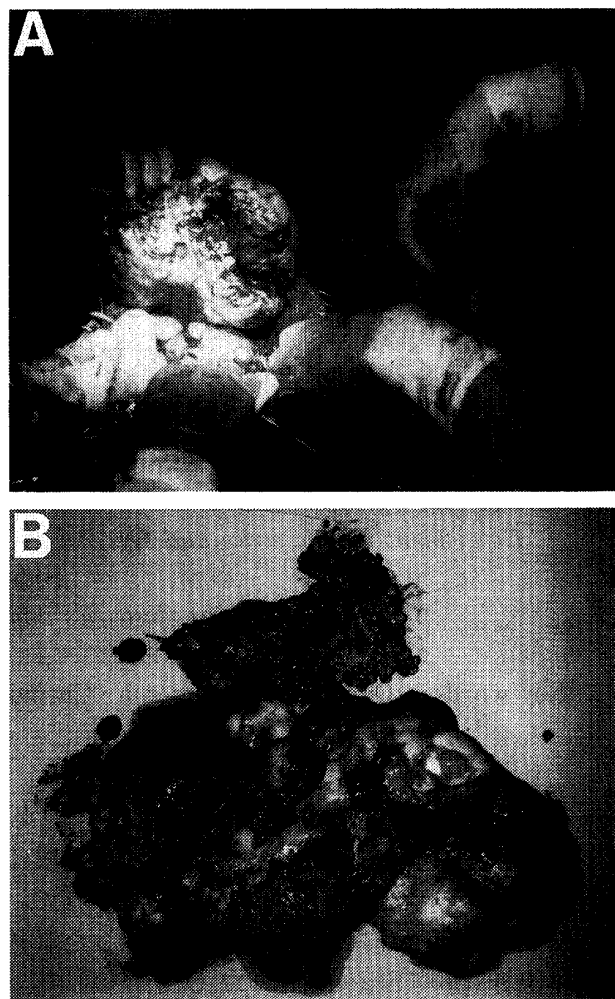


写真2 開腹時所見 (A) と摘出標本 (B)
(A) 腹腔内の腫瘍を腹腔外に起こしたところ、(B) 卵巢腫瘍の断面は灰白色を呈し比較的弾性硬で一部嚢胞性部分あり。壊死巣は認めず。腸間膜転移巣も部分摘除す。

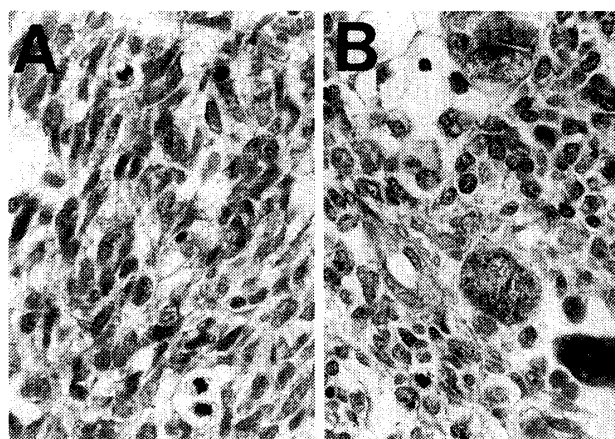


写真3 病理組織像。HE 染色。×400

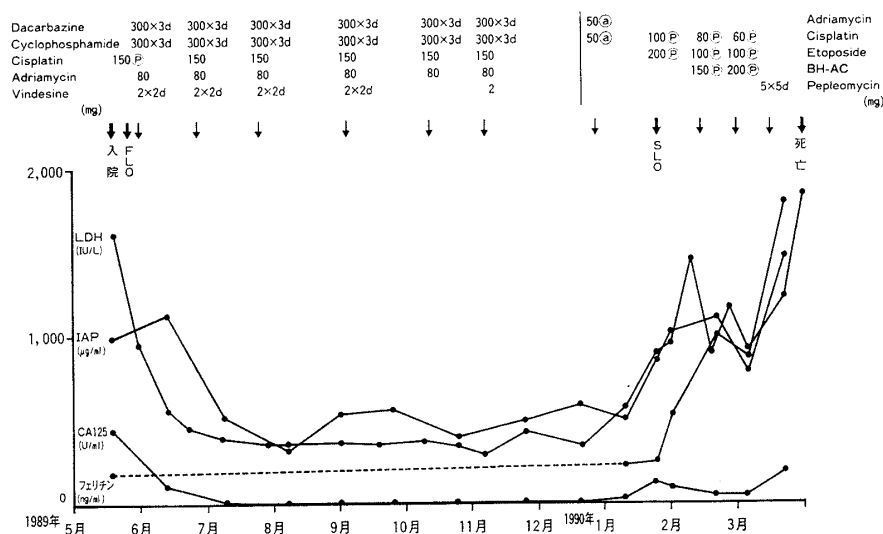


図1 臨床経過と腫瘍マーカーの推移

行した。開腹時、腹腔内全体に大小種々の腸間膜転移巣を認め、これらを可及的に摘除するが、右閉鎖腔の前回残存腫瘍は超手拳大で今回も摘出不能であった。子宮、左付属器は肉眼的に正常所見を呈した。手術時、ダグラス窩に先端を置く形に完全皮下埋め込み式カテーテルを留置し、術後より第1回目 Cisplatin, Etoposide の腹腔内投与を開始した。腫瘍増大スピードの低下及びマーカーの低下傾向を認めたため、さらに BH-AC も加えた腹腔内化学療法を2クール追加した。3月8日、腫瘍の圧迫による水腎症に基づく尿毒症のため、経皮的尿路変更術施行後、3月16日より Peplomycin 静注療法を行うも反応に乏しく、しだいに cachexia が進行し、3月30日、発症より1年、初回手術より10カ月にて死の転帰をとつた。

考 察

原発性卵巣線維肉腫は非常に稀な疾患であり¹⁾、明確な文献的考察がなされているものは、過去に海外において9例⁴⁾⁶⁾⁷⁾、本邦で2例³⁾⁵⁾報告されているのみである。発症年齢は12歳の症例が1例報告されている⁵⁾ほか、すべて35歳以上であり好発年齢が40歳以上と推定されている点でも、17歳という若年に発症した本症例は希有な例と考えられる。

良性の卵巣線維腫との鑑別点として、Prat and Scully はその臨床病理学的検討から10高倍率視野中平均4個以上の核分裂像が認められるものを悪性所見の基準とすべきであると提案しているが、本症例では10高倍率視野中平均25個の核分裂

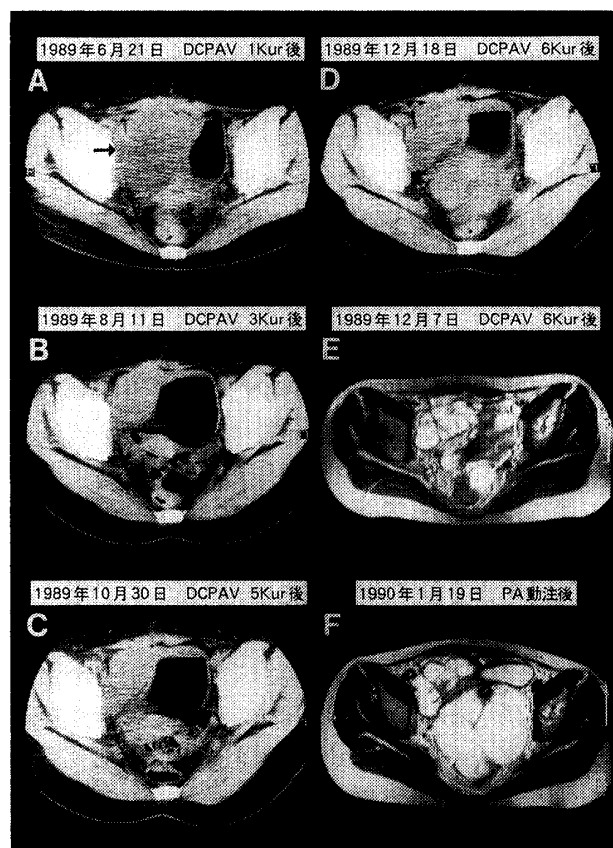


写真4 CT及びMRI所見の経時変化

(A) DCPAV 療法1クール後のCT像で矢印の残存腫瘍が3クール後には(B)のように縮小、縮小率51%でこの状態は(C)のように11週間持続しPRと判定された。(D)が6クール後のCT像で腫瘍の増大がわかる。(E)同時期のMRI像では分葉化など腫瘍の内部構造がより鮮明である。(F)動注後のMRIでは、S状結腸付近の大きな腸間膜転移巣が認められる。

像が観察されたことから、その強い悪性度がうかがわれる。また有効な治療方法は知られておらず、その予後は非常に悪い。現在まで救命し得たとする報告は1例も見られない。

卵巣線維肉腫に対する化学療法に関しては、田村らの Cisplatin と Adriamycin による2剤併用化学療法を術後2クール行うも、術後7カ月で死亡した1例と、Prat et al.の術後 Cyclophosphamide 静注療法を行うも2カ月と4年で死亡した各1例ずつ、計3例が報告されているにすぎない。

今回我々は残存腫瘍に対して、advanced soft tissue sarcoma 21例に化学療法を行い、CR 2例、PR 6例の奏効率38%が得られたという Rouesse et al.の報告⁸⁾を参考に、術後5剤併用 DCPAV 静注療法を行い、3クール終了時にはPRと判定された。その後、6クール終了時腫瘍の増大を認めため、5剤のうち特に間質系腫瘍に対する感受性が高いという報告の多い Adriamycin, Cisplatin の腫瘍組織内濃度を上昇させる目的で、左右内腸骨動脈より両抗癌剤の動注療法を施行したが反応に乏しかったことより、この時点である程度の薬剤耐性を獲得していた可能性が高い。従来、我々は上皮性卵巣癌のCAP療法耐性症例に対する second lined chemotherapy として、BH-AC・Etoposide・Cisplatin の3剤併用腹腔内投与法(BEC-ip)を提唱しある程度の奏功を得ている²⁾ため、本症例に対しても second look operation 施行の際、完全皮下埋め込み式カテーテルを留置し、BEC-ip 療法を試みた。結果、一時NCの判定を得るも腫瘍増大に伴う水腎症等の合併症のため、追加療法は不可能となり、奏功判定は不十分なまま終了した。最終的には、Pepleomycin 静注療法にもかかわらず miserable な経過を示したことより、卵巣間質系悪性腫瘍に対する化学療法の困難さが改めて痛感された。

今回データは示さないが、second look operation 時の腫瘍組織より樹立した培養細胞株を用いた MTT assay による抗癌剤感受性試験の結果、first line, second line で使用した Adriamycin

が特に有効であつたこと(IC50/PPC=0.1)、また first line で使用した Cyclophosphamide (IC50/PPC=2.5)、second line で使用した Etoposide (IC50/PPC=2.9) が比較的有用であつたことが、retrospective に推定されたことを付け加える。

結 語

17歳という若年に発症した原発性卵巣線維肉腫の非常に希有な症例を経験した。可及的腫瘍部分摘除術にひきつづき、静注、動注、完全皮下埋め込み式カテーテルを利用した腹腔内投与と積極的な化学療法を施行し、一時PRとなるも発症より1年の経過にて死の転帰をとつた。今後、このような線維肉腫を含めた卵巣悪性腫瘍の症例にたいしては、MTT assay 等により有効な抗癌剤を選択したうえで、症例ごとに個別化された化学療法を行うことを基本として、さらに検討を重ねることが重要であると言える。

文 献

1. 細川 勉：卵巣腫瘍の病理組織学的診断の手引。産婦の実際、32：115, 1983.
2. 野田恒夫, 奥 正孝, 清塚康彦, 丸山雅代, 安達進, 赤田 忍, 岡村義郎, 一條元彦：N-behenoyl-1- β -arabinofuranosyl cytosine (BH-AC) 腹腔内投与における生体内動態。癌と化療、15：2929, 1988.
3. 田村 元, 山本 弘, 神田雄司, 工藤隆一：先端巨大症に併発した卵巣線維肉腫の1症例。産と婦、54：89, 1987.
4. Azoury, R.S. and Woodruff, J.D. : Primary ovarian sarcomas. Obstet. Gynec., 37 : 920, 1971.
5. Katabuchi, H., Miyamura, S., Okamura, H. and Takahashi, K. : A case of ovarian fibrosarcoma occurring in a 12-year-old girl. J. Clin. Electron Microscopy, 20 : 751, 1987.
6. Miles, P.A., Kiley, K.C. and Mena, H. : Giant fibrosarcoma of the ovary. Int. J. Gynecol. Pathol., 4 : 83, 1985.
7. Prat, J. and Scully, R.E. : Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary. Cancer, 47 : 2663, 1981.
8. Rouesse, J.G., Friedman, S., Sevin, D.M., Chevalier, T.L., Spielmann, M.L., Contesso, G., Sarrazin, D.M. and Genin, J.R. : Preoperative induction chemotherapy in the treatment of locally advanced soft tissue sarcomas. Cancer, 60 : 296, 1987.

(No. 6948 平3・2・4受付)