

## 難治性小児悪性胚細胞腫瘍に対する治療法の検討 Treatment for refractory pediatric malignant germ cell tumors

高橋由紀子<sup>1)</sup>, 木下 義晶<sup>1)</sup>, 田尻 達郎<sup>1)</sup>, 東 真弓<sup>1)</sup>, 竜田 恭介<sup>1)</sup>  
宗崎 良太<sup>1)</sup>, 孝橋 賢一<sup>2)</sup>, 恒吉 正澄<sup>2)</sup>, 水田 祥代<sup>1)</sup>

Yukiko TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Yoshiaki KINOSHITA<sup>1)</sup>, Tatsuro TAJIRI<sup>1)</sup>

Mayumi HIGASHI<sup>1)</sup>, Kyosuke TATSUTA<sup>1)</sup>, Ryota SOUZAKI<sup>1)</sup>

Ken-ichi KOHASHI<sup>2)</sup>, Masazumi TSUNEYOSHI<sup>2)</sup>, Sachiyo SUITA<sup>1)</sup>

### 要 旨

本邦における小児の悪性胚細胞腫瘍の治療成績は近年改善してきたが、再発、再燃を来す難治例に対して現時点では有効な手段が確立されてはいない。当教室にて5例の難治例を経験し、補助療法後に再発腫瘍を全摘できた2症例は根治に至った。再発・再燃例の悪性胚細胞腫瘍の治療については補助療法だけでは根治性に乏しい可能性があり腫瘍の全摘が最も有効であると思われる。一方で、全摘不能な症例で現行の化学療法、放射線療法では効果不十分な難治例に対しては、今後、さらなる系統的治療の確立が望まれる。

**Key words :** 悪性胚細胞腫瘍, 卵黄嚢癌, 化学療法, AFP, 小児

malignant germ cell tumor, yolk sac tumor, chemotherapy, alpha-feto protein, child

### はじめに

本邦における悪性胚細胞腫瘍の治療成績は cisplatin, carboplatin などのプラチナ系の薬剤を組み入れたプロトコールの導入によって、近年著明に向上してきた。しかし、Stage IV 症例や再発症例に関しては未だ満足な治療成績は得られていない。

当科では、1978年から2004年の間に胚細胞腫

瘍を52例経験し、5例に再発、再燃を来した(表1)。これら5症例(表2)の治療経過を中心に検討し、難治性胚細胞腫瘍の治療戦略について考察した。

### 症 例

症例1(図1):生後1ヵ月時に胃原発未熟奇形腫(Norris分類Grade3)を摘出し、術後化学療法は施行せず経過観察としていた。2歳時にAFPが3,215ng/mlと急上昇し、肝に多発病変を認めため、生検を施行し、卵黄嚢癌の病理診断により化学療法を開始した。PVB療法(cisplatin, vinblastin, bleomycin)で一時的にAFP値は下がったが、再上昇を繰り返すためICE療法(ifosfamide, carboplatin, etoposide)やA1プロトコール(cyclophosphamide, vincristine, THP-

1) 九州大学大学院医学研究院小児外科

2) 九州大学大学院医学研究院形態機能病理

1) Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

2) Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

表1 当科における胚細胞腫瘍 52 例のまとめ

組織分類	症例数		再発例
成熟奇形腫	31 例		0 例
未熟奇形腫	6 例	* Grade 1 1 例 2 2 例 3 3 例	→ 2 例
悪性胚細胞腫瘍 (卵黄嚢癌, 胎児性癌 未分化胚腫, 精腫 絨毛癌)	15 例	Stage I 3 例 II 2 例 III 5 例 IV 5 例	→ 1 例 → 2 例 } 3 例

注：\*Grade は Norris 分類に従う

表2 再燃, 再発した 5 例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
初診時病理診断 (Norris 分類または病期)	未熟奇形腫 Grade 3	未熟奇形腫 Grade 3	卵黄嚢癌 Stage IV	卵黄嚢癌 Stage II	卵黄嚢癌 Stage IV
診断時年齢 (再発時年齢)	1 ヵ月 (2 歳)	6 生日 (1 歳 4 ヵ月)	4 歳 3 ヵ月 (4 歳 8 ヵ月)	1 歳 8 ヵ月 (3 歳)	2 歳 11 ヵ月 (4 歳 3 ヵ月)
性別	男	女	女	女	女
原発巣	胃	後腹膜	仙尾部	仙尾部	仙尾部
再発, 転移部位	肝	後腹膜	肺, 腸骨リンパ節	不明	仙尾部, 肺
手術	初回 全摘 再発後 生検	亜全摘 全摘	生検→全摘 リンパ節摘出	全摘 なし	全摘 全摘
化学療法	初回 なし PVB 再発後 ICE A1 ITEC	なし PVB	PVB ICE+ACD	PVB ICE+ACD	PVB ICE ITEC VAC A1
再発後放射線治療	15Gy 肝病巣	なし	90Gy 左腸骨領域	なし	80Gy 仙尾部
転帰	生存	生存	死亡	死亡	生存

ADR, cisplatin) を施行し, さらに放射線療法, THP-ADR の動注療法を併用したところ徐々に AFP 値は正常範囲で安定していき, 治療開始より 10 ヵ月目には画像上転移巣は消失した. さらに ITEC (ifosfamide, carboplatin, THP-ADR, etoposide) を計 6 クール行い, 化学療法終了より 3 ヵ月間, また画像上転移消失より 6 ヵ月間, AFP 値の上昇がないことを確認して治療終了とした.

症例 2: 胎児超音波にて腹部腫瘤を指摘されており, 出生 6 生日に手術施行. 腫瘍は後腹膜原発

であり, 下大静脈を一部巻き込んでいたため亜全摘となった. 病理診断は未熟奇形腫 (Norris 分類 Grade 3) であったため術後化学療法は施行しなかった. 術後 1 年 4 ヵ月時に AFP 値の上昇傾向が認められ悪性転化を疑われ, 残存腫瘍摘出術を施行したところ病理診断は卵黄嚢癌合併未熟奇形腫であった. 術後 PVB 療法を 2 クール施行し, 以後再発を認めていない.

症例 3: 4 歳時に臀部打撲後に仙尾部の腫脹を認め, 精査施行したところ仙尾部骨盤内腫瘍および肺転移を認めたため, 腫瘍生検し, 病理診断は

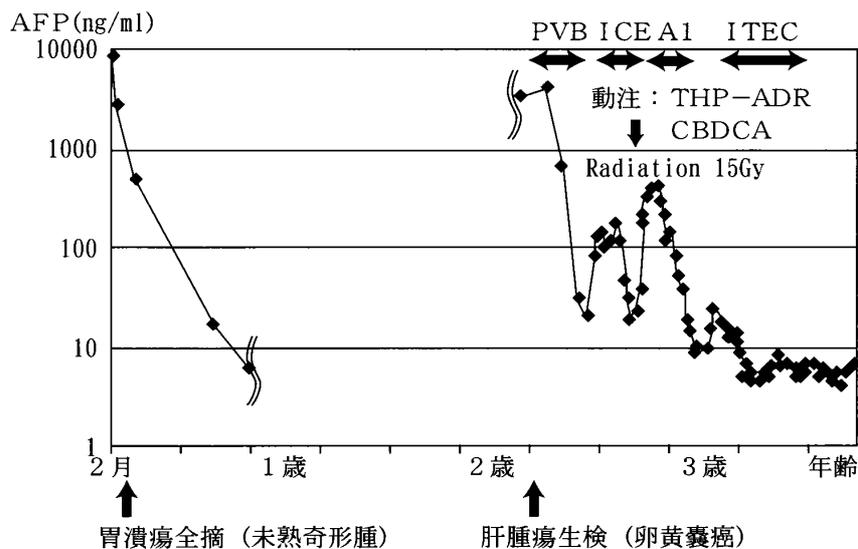


図1 症例1経過図

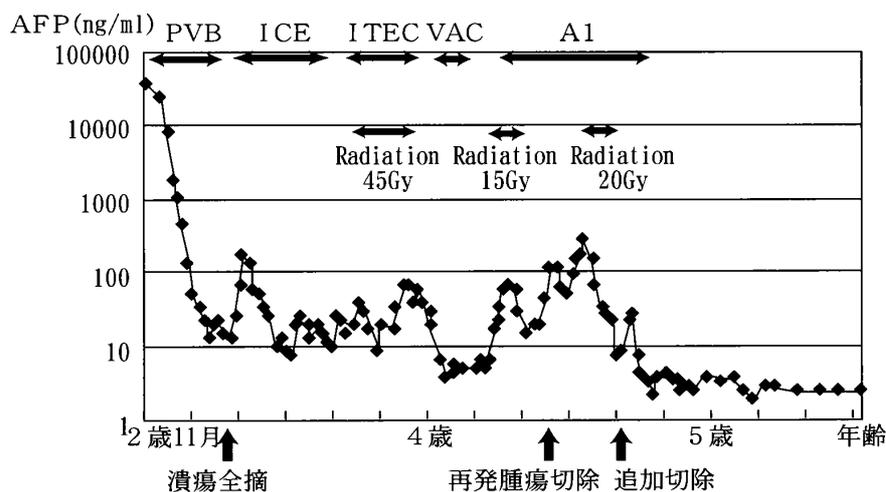


図2 症例5経過図

卵黄囊癌であった。術後PVB療法3クール施行し、縮小後腫瘍全摘術を施行した。経過中に画像上、腸骨リンパ節転移が認められたため、リンパ節摘出術と放射線療法を施行した。化学療法をICE療法に変更したが、再度腸骨リンパ節腫脹を認め、Actinomycin Dを併用し放射線療法を追加したが奏効せず、AFP値も上昇を続け、家族の希望により外来経過観察中、腸骨リンパ節が増大し、肺転移巣出現により腫瘍死した。

症例4:1歳時入浴中に臀部の左右差に気付かれ、精査にて骨盤内腫瘍を指摘された。腫瘍全摘術を

施行し病理診断は仙尾部原発卵黄囊癌であった。PVB療法、維持療法後、治療終了した。術後2年半頃より、画像上再発は認めなかったが、AFP値が上昇してきたためICE療法を開始し、Actinomycin Dを併用したところAFP値は陰性化したため治療は終了としたが、3ヵ月後に画像上フォーカスは不明なままAFP値が再上昇し、AFP値が上昇を始めて6ヵ月時に他病死した。

症例5 (図2):2歳時に尾骨部痛および排便時痛がみられ、精査にて骨盤内巨大腫瘍、肺転移性病変を指摘された。初診時AFP 37,900ng/mlで

卵黄嚢癌を疑われPVB療法開始し、4ヵ月後腫瘍の縮小が認められ、尾骨合併腫瘍切除術を施行した。術後画像上は再発、転移を認めなかったが、AFP値の再上昇を認め、ICE療法をはじめITEC、VAC (vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide)、A1プロトコル施行、また再発巣を仙尾部の原発部位と考え放射線療法を3回併用した。経過中AFP値は放射線療法施行に合わせある程度の低下傾向が認められたが10-30ng/mlの範囲であり、正常化しなかった。またPETで仙尾部に陽性所見があり、同部位の腫瘍の存在が示唆されたため再手術、さらに広汎腫瘍切除術を追加したところ、AFP値は正常化し、A1プロトコル施行後治療終了とし、以後再発を認めていない。

## 考 察

本邦では現在まで悪性胚細胞腫瘍に対するグループスタディによる治療が規定されてはならず、各施設に一任されているのが現状であり、難治性のものに対して有効な治療 regimen が現時点では確立されていない。

一方、グループスタディが行われている諸外国では、化学療法別の治療成績が報告されている。United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) の報告では JEB (carboplatin, etoposide, bleomycin) 療法にて、5年 event-free survival rate (EFS) が stageIII: 84.8%, IV: 78.0% であった<sup>1)</sup>。腫瘍残存例や腫瘍マーカーが正常化しない例などのハイリスク胚細胞腫瘍を対象とした Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group (POG/CCG) の報告では PEB (etoposide, bleomycin, cisplatin) 療法と cisplatin を倍量 (40mg/m<sup>2</sup>) にした HDPEB 療法を用いており、治療成績は6年 EFS が PEB 療法では 80.5%、HDPEB 療法では 89.6% であった<sup>2~5)</sup>。

本邦における悪性胚細胞腫瘍に対する化学療法としては、1970年代はVAC療法が主体であったが、治療成績は不良であり、1980年代に入ってPVB療法の導入によって改善してきた。1986年から1990年治療開始症例の予後が日本小児外科

学会悪性腫瘍委員会から報告されているが、5年生存率はStageIIIでは91.7%であるのに対して、StageIVは59.1%と有意に予後不良であった<sup>6)</sup>。

九州地区小児固形悪性腫瘍スタディグループの報告ではstageIII,IV期症例での化学療法別の5年生存率はPVB療法で83.9%、VAC療法では66.7%とPVB療法が有意に良好であった<sup>7)</sup>。

当科における悪性胚細胞腫瘍の治療方針は、性腺外原発または肺肝転移を伴う腫瘍で亜全摘にとどまったものは high-risk group とみなし、手術と複数の抗癌剤治療を組み合わせた regimen による治療を行うこととしている。化学療法としては、PVB療法を第一選択とし、再発、再燃症例に対してはICE療法を第一選択としてきた。また、局所のコントロールには放射線療法も併用している。

呈示例の再発をきたした未熟奇形腫は2例とも Norris 分類 Grade3 であった。症例1は原発腫瘍の病理診断が未熟奇形腫であったため術後化学療法は施行せず経過観察としていたが、卵黄嚢癌の肝多発転移で再発したことより、初回手術時に肝微小転移巣が存在し、原発腫瘍に多潜性の成分が含まれている可能性が示唆された症例であった。症例2は初回手術時に亜全摘にとどまった症例であるが、病理診断が未熟奇形腫であったため術後化学療法は施行しなかった。術後にAFP値の上昇を認め残存腫瘍摘出術を施行したところ病理診断は卵黄嚢癌合併未熟奇形腫であった。これら2症例は初回手術時の病理診断は未熟奇形腫であったがいずれも卵黄嚢癌として再発しており、それぞれ胃、後腹膜原発であることより悪性胚細胞腫瘍の high-risk group に相当する症例であると考えられた。

未熟奇形腫は全摘できれば術後化学療法は必要ないとの意見は優勢を占め、当教室でも同様の方針であるが、その原発部位、組織像によって化学療法が必要とする報告も散見される<sup>8) 9)</sup>。呈示の2例は性腺外の原発で病理学的に Norris 分類 Grade3 であり、かつ1例は初回手術が亜全摘にとどまっており、再発のリスクが高かったと思われる。しかし、これらのリスクを有する全て

の症例に対して予防的に化学療法を行うことは現実的ではなく、現時点では原発巣の病理標本の詳細な検討と術後の AFP 値、画像での嚴重な経過観察に頼らざるを得ない。再発した場合は悪性胚細胞腫瘍に準じた治療を施行すべきであり、症例 1 は PVB 療法に抵抗性を示し再発腫瘍は全摘できなかつたが、ICE 療法をはじめ A1 プロトコール、肝転移巣に動注療法を行うなどいろいろな治療法を駆使することで寛解へもっていくことができ、また、症例 2 は再発腫瘍の全摘と PVB 療法にて寛解が得られた。

また再発をきたした卵黄嚢癌 3 例は、発生部位が性腺外の原発であり、2 例は肺転移を伴う stage IV であり、high-risk group として治療した。再発後の化学療法に関しては、いずれも PVB 療法に抵抗性を示し、ICE 療法あるいは他剤を組み合わせ、また局所再発巣に放射線療法を併用し治療を行った。経過中に再発巣が同定でき、局所放射線療法の併用により再発巣の全摘ができた症例 5 は治癒状態を得られたが、全摘できなかつた症例 3 は再発リンパ節より肺転移をきたし、症例 4 は結果的には他病死ではあったが肺転移をコントロールすることができなかつた。

原発腫瘍が卵黄嚢癌の場合、再発腫瘍の完全摘出ができたかどうか予後を決定する結果となった。腫瘍残存が疑われたものは治療に難渋し、複数種の化学療法を施行することで一時的に効果を得ているが、化学療法のみでの根治性は乏しく、また放射線療法も一時的な局所コントロールには有効であったが、最終的な根治には至らなかつた。

以上より、再発・再燃例の悪性胚細胞腫瘍に対する治療においては、化学療法、放射線療法等の補助療法だけでは根治性に乏しい可能性があり、原発巣はむろん再発巣を含めた腫瘍の全摘が最も有効であると考えられた。また一方で、全摘不能

な症例で現行の化学療法、放射線療法では効果不十分な難治例に対しては今後、系統的治療の確立が望まれる。

## 文 献

- 1) Mann JR, et al: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: Carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 18: 3809-3818, 2000
- 2) Rescorla F et al: The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882). *J Pediatr Surg*, 36: 12-17, 2001
- 3) Billmire D, et al: Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg*, 36: 18-24, 2001
- 4) Billmire D et al: Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg*, 38: 315-318, 2003
- 5) Rescorla F et al: The effect of neoadjuvant chemotherapy and surgery in children with malignant germ cell tumors of the genital region: a pediatric intergroup trial. *J Pediatr Surg*, 38: 910-912, 2003
- 6) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍 5 腫瘍の予後追跡調査の報告—1991 年～1995 年度登録症例について—, *日小外会誌*, 39: 677-706, 2003
- 7) Suita S, et al: Malignant germ cell tumors: Clinical characteristics, treatment, and outcome. A report from the study group for pediatric solid malignant tumors in the kyushu area, Japan. *J Pediatr Surg*, 37: 1703-1706, 2002
- 8) 今泉了彦, 他: 進行期悪性奇形種に対する外科治療. *小児がん*, 36: 198-202, 1999
- 9) Gobel U, et al: Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol*, 31: 8-15, 1998