

症 例

JEB(carboplatin, etoposide, bleomycin)療法を施行した
卵巣悪性胚細胞腫瘍の4例

横須賀とも子¹⁾, 田野島玲大¹⁾, 加藤 宏美¹⁾, 柳町 昌克¹⁾
 梶原 良介¹⁾, 薬袋 周¹⁾, 田中 文子¹⁾, 藤井 久紀¹⁾
 後藤 裕明¹⁾, 宮城 悦子²⁾, 山中 正二³⁾, 横田 俊平¹⁾

要 旨

4例の小児卵巣悪性胚細胞腫瘍に対し, carboplatin, etoposide, bleomycin による JEB 療法を施行した. 初発時の年齢は9歳から14歳, 腫瘍の病理組織診断は yolk sac tumor が2例, dysgerminoma が1例, mixed germ cell tumor が1例であった. 初発時から45~61か月現在, 全例が無病生存中である. 卵巣悪性胚細胞腫瘍に対して行われてきた BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法に比し JEB 療法は肺毒性や聴器毒性, 腎毒性が少なく, 安全に施行し得た. 晩期障害の点において JEB 療法は小児に有用な治療法であると考えられた.

Key Words: 卵巣腫瘍, 胚細胞腫瘍, 卵黄嚢腫瘍, 未分化胚細胞腫瘍

I はじめに

思春期少女の卵巣腫瘍は, 診断が困難であるが上に, 最初に婦人科を訪れることがまれであることから, 診断が遅れやすい¹⁾. 腹部膨満を主訴に小児科に受診し MRI や CT などでの診断がつく場合や, 急激な腹痛の後に茎捻転と診断される場合もあり, 小児期女児の救急における腹痛の鑑別に重要である^{2,3)}. 卵巣に原発する胚細胞腫瘍は, 全卵巣腫瘍の約20~25%を占めているが, そのうち悪性と診断される割合は3%程度である. しかし, 若年者では, 卵巣腫瘍の約70%が胚細胞腫瘍で, その約1/3が悪性である⁴⁾.

本邦での日本小児外科学会小児悪性腫瘍の予後追跡調査結果報告によれば, 1991年から1995年の胚細胞腫瘍登録症例は371例で, その内, 悪性胚細胞腫瘍は114例であった. 悪性胚細胞腫瘍の

臓器別の生存率のデータはないが, 全悪性胚細胞腫瘍の2年, 5年生存率はそれぞれ93.9, 87.4%で, 病期別5年生存率はI期93.0%, II期88.9%, III期90.5%, IV期66.7%であった⁵⁾と報告されている.

United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) は184人の小児悪性胚細胞腫瘍における治療成績を報告し, その中で, Stage II以上の症例に対して etoposide, carboplatin, bleomycin により構成される JEB 療法を行い, この群での5年生存率(OS)90.9%, 5年無病生存率(EFS)87.8%と報告している⁶⁾.

当科では2003年6月から4例の卵巣原発の小児悪性胚細胞腫瘍を経験し, UKCCSGの報告に準じて JEB 療法を施行したので, BEP 療法と比較しその効果と毒性について報告する.

II 症 例

2003年から2005年まで当院で経験した卵巣原発の悪性胚細胞腫瘍を対象とした. 対象となった

1) 横浜市立大学医学部附属病院小児科

2) 同 産婦人科

3) 同 病理部

(A)



(B)

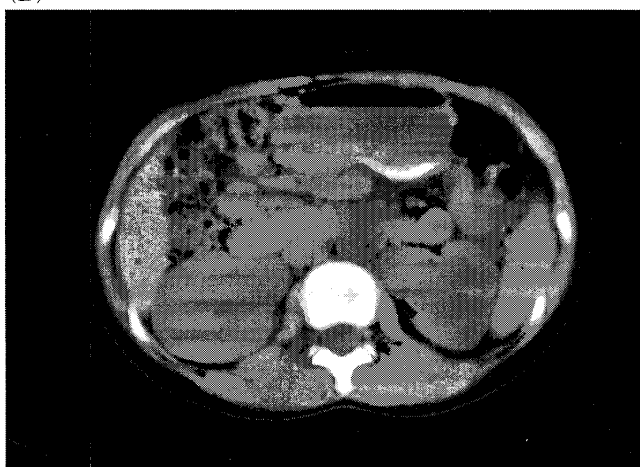


図1 (A), (B) 症例3の入院時CT画像
一部石灰化、嚢胞性病変を伴う、9×10×14cmの腫瘍が骨盤内を占拠している。腫瘍の圧排のため、腎盂、尿管の著明な拡張が見られ、左腎は萎縮している。

4例の内訳は、年齢が9歳から14歳であり、初発症状は2例が腫瘍破裂に伴う腹痛、2例が腹部腫瘍であった。手術術式は3例（症例1,2,4）が片側付属器摘出、1例は片側付属器摘出と対側卵巢生検であった。UKCCSGからの報告に準じて、全例に対しJEB療法を基本とする化学療法を施行した。etoposide (120 mg/m²) を day 1-3 に、carboplatin (600 mg/m²) を day 2 に、bleomycin (15 mg/m²) を day 3 に投与する治療を1コースとして、3~4週の間隔をあけて繰り返した。UKCCSGの報告に準じ原則として、腫瘍マーカーが陰性化してから、さらに2コースを加えるまで治療を継続した。症例1, 2, 4では診断時に腫瘍摘出術（片側付属器摘出）を行い、FIGO分類は症例1, 2がStage Icと、症例4はStage IIcと診断した。症例3では、腫瘍が腹膜や腸管と癒着しており、一期的な腫瘍摘出が困難であったため、開腹生検と尿管ステント留置を行った（図1）。FIGO分類はStage IIcであった。病理組織診断は症例1, 2がyolk sac tumor, 症例3がdysgerminoma, 症例4がmixed germ cell tumorであった。

Ⅲ 結 果 (表1)

1. 治療期間

血清腫瘍マーカーは、症例1, 2においてAFP高値を認め、それぞれ治療開始前の値は18583

表1 症例のまとめ

症例	年齢	発症様式	AFP (ng/ml)	HCG-E (IU/l)	手術	腫瘍径 (cm)	stage	診断	施行 コース (course)	血液 毒性 (Grade)	入院 期間 (month)	無病生 存期間
1	9y	捻転 腫瘍 破裂	83760	—	右付属器摘出	20	I c	yolk sac tumor	5	3	4	60 m
2	10y	腫瘍	18583	—	右付属器摘出 大網切除	21	II c	yolk sac tumor	4	4	4	53 m
3	14y	腫瘍	9	—	①生検+ステント留置 ②左卵巢摘出、右卵巢 生検、子宮一部摘出、 左腎、尿管摘出	14	II c	dysgerminoma	7	4	10	61 m
4	13y	腫瘍 破裂 卵巢 出血	—	14000	右付属器摘出	6	I c	Mixed germ cell tumor	4	3	4	45 m

ng/ml, 83760 ng/ml であった。症例 4 では治療開始前の HCG-E が 14000 IU/l であった。症例 3 では、有意な腫瘍マーカーを認めなかった。

症例 1, 2, 4 は 2 コース終了後に腫瘍マーカーが陰性化したため、さらに 2 コースを追加して計 4 コースにて治療を終了した。症例 3 は根治術前に JEB 療法を 4 コース施行し、腫瘍縮小効果が得られた後、腫瘍全摘を行った。症例 3 では有意な腫瘍マーカーが無く、治療継続期間に関する判断基準がなかったが、肺障害に対する懸念から、bleomycin を除き carboplatin, etoposide による化学療法を術後に 3 コース施行して治療を終了した。初診時から 45~61 か月（中央値 55 か月）の現在、4 例全例が無病生存中である。

2. 血液毒性

症例 1, 4 では JEB 療法後に Grade 3 の血液毒性を認めたが、輸血は必要としなかった。症例 2 では Grade 4 の血小板減少が見られ、各コース終了後に血小板輸血が必要であり、計 5 回の輸血を行った。症例 3 では Grade 4 の血液毒性が見られ、治療終了までに計 27 回の赤血球輸血と計 25 回の血小板輸血を行い、G-CSF を各治療終了後に使用した。

3. 腎毒性

症例 1, 症例 2, 症例 4 においてはクレアチニークリアランス (Ccr) は年齢相当であり、腎機能低下は治療前に認めていない。JEB 療法によるクレアチニークリアランス (Ccr) の悪化は認められず、正常範囲のまま治療を終了し、悪化は見られていない。症例 3 では、発症時に腫瘍による圧迫のため尿管の著明な狭窄が見られ、腎シンチグラム (MAG3) では、左腎は無機能腎、右腎は排泄相が消失していた。治療前の Ccr は 17 ml/min/1.73 m² であったため carboplatin の量を Calvert の式により調節し、投与量 (mg/body) = target AUC × (GFR + 15 × 体表面積) にて算出された量を実際に用い⁷⁾、JEB 療法 1 コース後には Ccr 35 ml/min/1.73 m² と改善した。Carboplatin 量を減量したが、治療後の骨髄抑制が強く、尿管ステントを留置していたため血小板減少に伴い血尿を呈した。2 コースの JEB 療法

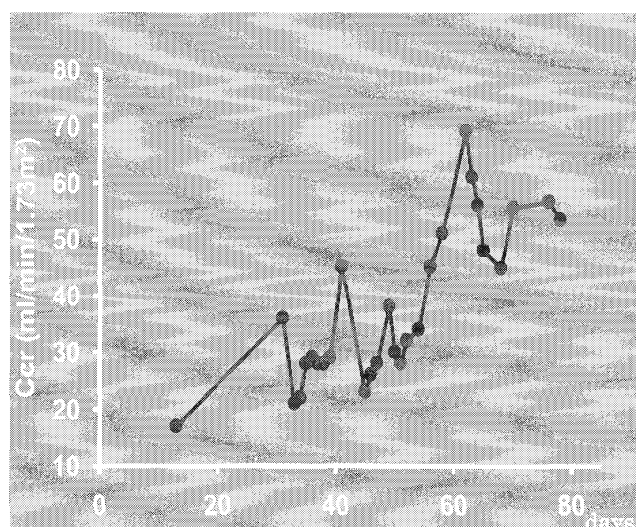


図 2 症例 3 のクレアチニークリアランスの推移

を行ったのち Ccr は 57 ml/min/1.73 m² と上昇し、退院時には 90 ml/min/1.73 m² に改善した (図 2)。

4. 聴器毒性

治療終了時に、全例にオーディオメトリーを施行した。250~8000Hz 領域で純音測定を行ったが、高音域を含めた感音性難聴などの聴力低下は認められなかった。

5. 肺毒性

bleomycin を使用したため、間質性肺炎を懸念し、退院前に全例に肺野 CT を施行したが、間質性変化は見られなかった。また、呼吸機能検査を全例に施行したが、治療前後で 1 秒率、肺活量が低下した例はなく、正常範囲である。

6. 卵巣機能障害

治療終了後 4 例中 3 例に月経が見られており、LH、および FSH は正常範囲内であった。症例 3 では健側卵巣の萎縮、先天的な子宮欠損を認めており、治療終了後から Kauffman 療法を行い、5 年後の現在も継続している。

IV 考 察

成人領域の胚細胞腫瘍に対しては 1977 年に Einhorn らにより PVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin) による治療成績が報告された⁸⁾。その後 Williams らが腹腔内に播種した悪性胚細胞腫瘍に対し BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) を行い、PVB と比較し末梢神経毒性、生存

率ともに勝っていると発表し⁹⁾以降, BEP が標準的に行われている。

小児の卵巣原発に限った悪性胚細胞腫瘍での化学療法のデータは乏しいが, 頭蓋外原発の胚細胞腫瘍では, 様々な報告がなされてきた。

Pediatric Oncology Group (POG)/Children's Cancer Group study (CCG) は Stage I/II の 74 人の性腺原発の胚細胞腫瘍において BEP を 4 コース施行しており 6 年 EFS 95%, OS は 95.7% と報告している¹⁰⁾。UKCCSG は Stage II 以上の頭蓋外原発の胚細胞腫瘍の症例で cisplatin を carboplatin におきかえた JEB を行い, 腫瘍マーカーが陰性化したあと 2 コースを追加する方法をとり, 5 年 EFS 93.2%, OS 87.8% と報告している⁶⁾。その後, POG/CCG では Stage III/IV の胚細胞腫瘍 299 人に対し BEP 療法を行っている。大量 cisplatin と標準量 cisplatin を比較し, OS は改善したものの大量 cisplatin は治療関連死亡と, 聴力障害が増えたため, 適応に限ったほうが良いと述べられている¹¹⁾。

4 症例のうち, 血液毒性は Grade 3 が 2 例で Grade 4 が 2 例であった。UKCCSG の JEB 療法の報告⁶⁾, POG/CCG の標準 cisplatin 群の BEP 療法の報告でも Grade 3/4 の好中球減少が 36% と報告されている¹¹⁾。症例 3 では Grade 4 の血液毒性が見られ, 治療終了までに計 27 回の赤血球輸血と計 25 回の血小板輸血を行い, G-CSF を各治療終了後に使用した。症例 3 では診断時の腎機能障害に伴い Calvert の式で carboplatin の量を減量して治療を行ったが, 我々の経験した他の 3 例に比べて骨髄抑制が顕著であった。carboplatin の腎機能障害時の換算式については様々な報告がされている¹²⁾。今回私たちは Calvert の計算式⁷⁾ 投与量 (mg/body) = target AUC × (GFR + 15 × 体表面積) を用いたが本式では目標とした AUC の ±20% 程度の誤差が生じることが言われており¹³⁾, 結果的に治療量が過剰となり, 骨髄抑制が遷延した可能性があると考え。carboplatin の適切な投与量についてはさらなる検討が必要である。

腎毒性においては, POG/CCG 標準 cisplatin

群の BEP 療法の報告では Grade 3/4 の腎性の低 K 血症が 2 人 (1%) に発症している¹¹⁾。それに比較し UKCCSG の JEB 療法では Grade 1 の短期間の腎機能障害が 1 例に見られたのみであり, Grade 3/4 の腎毒性は見られていない⁶⁾。

肺障害は UKCCSG の BEP 群と, POG/CCG 標準 cisplatin 群の JEB 療法の毒性を比較すると, BEP では 4% (6 人) に Grade 3-4 の肺障害がみられているが¹¹⁾, JEB では奇形を認めた一例以外には肺障害は認められなかった⁶⁾。

聴器毒性については, JEB では中耳出血を呈した Grade 3 の 1 例を除きすべて回復している⁶⁾が, POG/CCG の BEP 群では大量 cisplatin 群で主観的, 客観的聴力障害を含め 17% と報告されている¹¹⁾。標準量 cisplatin を用いた群での聴器毒性は見られていないが¹¹⁾, cisplatin の聴器毒性は累積投与量に関連することが知られており^{13,14)}, cisplatin を carboplatin におきかえた JEB を用いることで聴器毒性は軽減されていると考えられる。

V 結 語

4 例の小児卵巣悪性胚細胞腫瘍に対し JEB 療法を行った。肺毒性や聴器毒性, 腎毒性は見られず, 安全に治療を遂行し得た。長期生存が期待される小児期悪性腫瘍患者では晩期障害を考慮して治療法を選択するべきであり, JEB 療法は従来の BEP 療法より小児にとって適切な治療法であると考えられた。

文 献

- 1) 増澤秀幸, 他: 思春期前女児卵巣腫瘍茎捻転の診断と, 卵巣温存に関する考察. 日本不妊会誌, 49: 264, 2004
- 2) 高橋健太郎, 栗岡裕子: 当科における 10 代少女の卵巣腫瘍の統計学的検討. 思春期学, 22: 398-403, 2004
- 3) 川口文夫, 他: 急性腹症としての卵巣のう腫. 小児外科, 27: 71-76, 1995
- 4) Gershenson DM, et al: Update on malignant ovarian germ cell tumors. Cancer, 71: 1581-1590, 1993

- 5) 黒岩実：精巣，卵巢腫瘍，奇形腫群腫瘍（胚細胞腫瘍）小児内科，38：57-58 増刊号，2006
- 6) Mann JR, et al: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. J Clin Oncol, 18 : 3809-3818, 2000
- 7) 原純一：【固形腫瘍の新しい治療】胚細胞腫の治療．小児科診療，67：627-632，2004
- 8) Einhorn LH, et al: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors. Cancer, 60 : 570-573, 1987
- 9) Williams SD, et al: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med, 316 : 1435-1440, 1987
- 10) Rogers PC, et al: Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. J Clin Oncol, 22 : 3563-3569, 2004
- 11) Ozols RF, et al: A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. J Clin Oncol, 6 : 1031-1040, 1988
- 12) Ozols RF, et al: Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. Cancer, 51 : 1803-1807, 1983
- 13) Thomas H, et al: Prospective validation of renal function-based carboplatin dosing in children with cancer: A United Kingdom Children's Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol, 18 : 3614-21, 2000
- 14) Marina NM, et al: Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. J Natl Cancer Inst, 86 : 544-548, 1994

JEB (carboplatin, etoposide, bleomycin) therapy for malignant ovarian germ cell tumor in childhood

Tomoko YOKOSUKA¹⁾, Reo TANOSHIMA¹⁾, Hiromi KATO¹⁾, Masakatsu YANAGIMACHI¹⁾
 Ryosuke KAJIWARA¹⁾, Amane YAKUTAI¹⁾, Fumiko TANAKA¹⁾, Hisaki FUJII¹⁾
 Hiroaki GOTO¹⁾, Etsuko MIYAGI²⁾, Syoji YAMANAKA³⁾, Shumpei YOKOTA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Yokohama City University*

2) *Department of Gynecology Yokohama City University*

3) *Department of Pathology Yokohama City University*

We reported the outcomes of 4 children with malignant ovarian germ cell tumors who were treated with JEB chemotherapy consisting of carboplatin, etoposide, and bleomycin. Their age at diagnosis was 9 to 14 years old. The diagnosis was as follows: yolk sac tumor: 2, dysgerminoma: 1, and mixed germ cell tumor: 1. All patients have not presented with tumor recurrence at 45 to 61 months after diagnosis. JEB regimen was considered to be the suitable therapy for pediatric patients, since it has been reported to be associated without significant long-term complications (ototoxicity, pulmonary dysfunction and renal toxicity) compared with BEP, which has been more commonly used for ovarian germ cell tumors.

Key Words: Ovarian tumor, germ cell tumor, yolk sac tumor, dysgerminoma