

卵巣 embryonal carcinoma (樋口・加藤) の臨床的検討

久留米大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 加藤俊教授)

西田 敬 加藤 俊 薬師寺道明

Clinical Aspects of Ovarian Endodermal Sinus Tumor

Takashi NISHIDA, Toshi KATO and Michiaki YAKUSHIJI

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

(Director: Prof. Toshi Kato)

概要 久留米大学産婦人科において管理した卵巣の embryonal carcinoma (樋口・加藤) 22例につき主として臨床的側面から検討を加えた。術後療法としては、1977年以前は放射線療法が主体であり、この期間の13例のうち2例のみが生存した。その後 combination chemotherapy による管理法へと変遷したが、これにより8例中6例が生存という明確な予後の改善傾向が認められた。

vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide による三者併用療法や、近年、卵巣腺癌に対しても有効性が認められている cis-diamminedichloroplatinum と vinblastine, bleomycin の combination は確実に効果を示す事が多く、今後とも使用されてよい薬剤と考えられた。しかし、今までに経験されなかつたこれらによる副作用もあり、更には治療経過中に出現するこれらに対する抵抗症例への対策などが解決されるべき問題として考えられた。

Synopsis To study the clinical characteristics of ovarian endodermal sinus tumor, 22 patients with this disease who were managed at the Kurume University Hospital from 1970 to 1983 are analysed retrospectively. Before 1977 the patients received mainly radiation therapy as a postoperative treatment, and only two of 13 patients during this period survived. After 1978, multi-drug combination chemotherapy brought a remarkable improvement in the prognosis showing six survival cases out of 8 patients, and four of them are still alive with no evidence of the disease.

Although the therapeutic efficacy of the combination of vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide, or cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin was evident as previously reported, half of the cases achieved a drug-resistance against these regimens during the first line therapy and this required a change in the program. Further, two drop out cases caused by the severe side effects of these aggressive treatment were noted.

The best treatment for malignant germ cell tumors is not yet known, and a more effective and acceptable program is demanded to attain the goal of chemotherapy.

Key words: Endodermal sinus tumor • Combination chemotherapy • Drug resistance • Second look operation

緒 言

embryonal carcinoma (樋口・加藤) の A 群は形態学的には主として Teilum (1965)²³⁾ が提唱した endodermal sinus tumor の表現形成をとり、これに dysgerminoma や teratoma の成分を混有する B, C 群は WHO (World Health Organization)²⁰⁾ に因れば germ cell tumor の mixed form として分類されよう。

本腫瘍は若年者に好発する最も予後の悪い卵巣癌としてよく知られているが、combination chemotherapy を主体とする管理法の進歩は僅か10年足らずの期間に本腫瘍のもつ臨床的な印象を

大きく変えてしまった感がある。

1976年、Kurman et al.¹¹⁾ による AFIP (Armed Forced Institute of Pathology) での endodermal sinus tumor の集計71例のうち follow up された65例では僅か9例 (13%) の2年生存例が記載されているに過ぎないが、その7年後の1983年には Gershenson et al.⁵⁾ が、M.D. Anderson Hospital における41例の経験例中21例 (51%) の治癒例を報告している。更に Kurman et al.¹¹⁾ の報告では全症例中5%のみが combination chemotherapy を受けたに過ぎないのに対し、Anderson Hospital では vincristine, actinomycin D, cyclophos-

phamide (VAC)が施行された22例のうち73%(16例)の生存率を認めた事により本腫瘍に対する術後 combination chemotherapy の有効性を Gershenson et al.⁵⁾は強調している。

我々は1978年以降、術後療法として多剤併用療法を導入して embryonal carcinoma (樋口・加藤)の治療に従事している。そこで今回の報告では当科において経験した全22症例につき、化学療法の変遷を中心として検討し、本腫瘍のもつ臨床的性格の一面を明らかにしたい。

材料と方法

久留米大学産婦人科教室において1970年から1983年10月までの間に経験した embryonal carcinoma (樋口・加藤) 22例を本検討の対象とした。

組織学的診断は全例、初回手術時の摘出物を再鏡検して確認し、疾患の臨床的な進行期は FIGO

(International Federation of Gynecology and Obstetrics)の臨床期別分類により表現した。病勢の判定や治癒の確認は second look operation や血清 alpha fetoprotein (AFP) 値の推移により判断した。なお、1981年より AFP 値は全例 RIA (radioimmuno assay) 法により測定している。

結 果

全症例の概略を表1に示した。患者年齢は9歳から31歳に分布し、平均18.7歳であった。初回手術における FIGO stage 分類では I 期7例、II 期4例、III 期10例、IV 期1例で進行症例が大半を占めた。組織学的には group A が16例で、group B, C はそれぞれ2例と4例であり pure type が最も多かった。

初回手術療法をみると近年になつて両側付属器摘出術、単純性子宮全摘術を基本術式として適宜

表 1

Case	Age	Stage	Type	Operation method	Therapy	Prognosis	S.L.O.
1	9	Ia	A	USO	radiation	9y. 7m. NED	
2	31	Ia	A	USO	radiation	1y. Dead	2m.
3	23	Ic	C	BSO	FAM	3y. 4m. Dead	6m.
4	14	Ic	A	USO	radiation, CPA	5m. Dead	
5	22	IIa	A	USO	radiation, CPA	1y. 4m. Dead	
6	22	IIc	A	TAH, BSO	radiation, MMC	7y. 8m. NED	
7	11	III	A	USO	radiation, CPA	8m. Dead	
8	16	III	C	USO	radiation, CPA, MMC	5m. Dead	
9	13	III	A	USO	(-)	6m. Dead	
10	31	III	B	USO	CPA	1m. Dead	
11	25	III	A	TAH, BSO	CPA, 5Fu	1y. 4m. Dead	2m.
12	19	III	A	SA, BSO	radiation, FAM, METVFC	6m. Dead	
13	16	IV	C	USO, OMT	radiation, FT207	7m. Dead	
14	9	Ic	A	USO	ACD, CPA	4y. 6m. NED	
15	22	Ic	A	TAH, BSO, OMT	VAC	2y. 1m. NED	12m.
16	22	Ic	A	USO	VAC	drop out	
17	11	IIc	A	USO	ACD, MTX	5y. 3m. NED	9m.
18	27	IIc	B	TAH, BSO, OMT	PVB	11m. NED	8m.
19	19	III	C	TAH, BSO, OMT	CA, VAC, PVB, Vp-comb.	2y. 6m. E.D.	12m.
20	12	III	A	USO	VAC, CA, PVB, MAI	1y. 10m. Dead	11m.
21	22	III	A	TAH, BSO, OMT	VAC, PVB, MAP	1y. 2m. Dead	7m.
22	16	III	A	TAH, BSO, OMT	PVB, Vp-comb.	9m. E.D. drop out	

USO : unilateral salpingo oophorectomy, TAH : total abdominal hysterectomy
 BSO : bilateral salpingo oophorectomy, SA : supravaginal hysterectomy
 OMT : omentectomy, ACD : actinomycin D, CPA : cyclophosphamide
 VAC : vincristine, ACD, CPA, MXT : methotrexate
 CA : cisplatin(DDP), adriamycin, PVB : DDP, vinblastine, bleomycin
 MAI : MTX, ACD, ifosfamide, MAP : MTX, ACD, DDP

(1983. 10.)

大網切除術を併施している。

手術に続く化学療法剤の組み合わせを表1の
 下段に示した。当院での術後療法の変遷と予後とは
 関連性が深く、予後を述べる上では1977年までの
 放射線療法主体の13例と、1978年からの case 14
 以降の化学療法を行った8例とを別々に取り扱つ
 てみた。

1977年までの術後療法は放射線療法が主体であ
 り、化学療法としては使用薬剤に一定の傾向はみ
 られない。予後を見ると、13例中11例が不幸の転
 帰をとり、その11例中8例が1年以内に死亡し、
 stage I期でも予後不良であり、本腫瘍がいか
 に悪性であるかを物語つた。

combination chemotherapy が術後療法の主体
 となつた case 14 以降では予後の改善例が存在す
 るようになった。case 18 の second look opera-
 tion と AFP 値より9カ月で治癒判定の上、退院
 した1例を除くと follow up 7 例中全例が1年以
 上の生存期間を獲得し、そのうち6例は現在も生
 存中である。3例は長期にわたり no evidence of
 disease の状態が続き、III期症例の case 19 でも2
 年以上の寛解期間が得られた。このように combi-
 nation chemotherapy の導入により予後の改善、
 すなわち寛解率の向上と生存期間の延長がもたら
 されるようになった。

first line として主に使用した regimen は PVB
 または VAC である (表2, 3)。共に原法に準じ
 て、それぞれ4~5コース、12コース完遂を目標
 として使用している。これらの first line のみでの
 成功例を共に1例ずつ経験したが、その内訳は
 PVB, 5コース, VAC, 10コースである。なお、
 PVB で治癒した例は stage IIc の進行例の初回不

表 2

VAC Protocol	
Vincristine : 1.5 mg/m ² body surface area i.v.	
every wk × 10-12 wk	
Actinomycin-D : 0.5 mg/day i.v. × 5 days every 4 wk	
Cyclophosphamide : 5-7 mg/kg/day i.v. × 5 days every 4 wk	
Treatment repeated every 4 weeks as tolerated for 2 years.	
Smith, J.P. et al. 1975	

表 3

PVB Protocol	
Platinum : 20 mg/m ² i.v. × 5 days every 3 wk (3-4 courses)	
Vinblastine : 0.2 mg/kg i.v. × 2 every 3 wk (4 courses)	
Bleomycin : 30 units i.v. push weekly × 12	
Vinblastine : 0.3 mg/kg monthly × 21	
Einhorn, L.H. et al. 1977	

完全摘出例であり特記すべきであろう。stage III
 の進行症例では VAC が3例に用いられたが、一
 時的には反応を示したものの、やがて血中 AFP
 値の再上昇を認め PVB に変更している。この場
 合、PVB に対しても一時的にはあるが反応を示
 しており、これらの combination 間の cross
 resistance は無いと考えられ、共に first line とな
 るばかりでなく second line としても有用であ
 り、これらの交互使用が進行症例における生存期
 間延長の要因となつた。

副作用に目を向けると、drop out した症例を2
 例経験しているが、いずれも VAC や PVB によ
 る消化器症状、全身倦怠感、更には脱毛といった
 身体的苦痛が原因で治療を忌避したものである。
 これらの症状は dose limiting factor と見做され
 なかつただけに、制癌剤投与時の患者管理の重要
 性を思い知らされた経験となつた。

second look operation は近年になり殆んど
 の例で施行された。second look は初回手術より1
 年以内に行われており、時期の設定については血
 中 AFP 値の推移や他覚的所見が深く関与してい
 る。また、本法の目的としては治癒確認の為、す
 なわち、遺残腫瘍の探索や腹腔内洗浄細胞診を施
 行したものが4例であり、再発腫瘍の reduction
 surgery を目的としたものが2例であつた。前の
 4例のうち1例は second look 直後に AFP 再上
 昇を認めた為、VAC から PVB へ変更し、現在で
 も治療継続中である。後者の2例はいずれも生存
 し得なかつたが second look operation と本腫瘍
 の患者の予後との関連性を求めるには未だ、的確
 な証拠がなく検討中である。

考 案

一般に癌組織内における腫瘍細胞の輪廻や
 population の不均一性を考慮すれば、作用期間や

機点の異なる個々としても有効な薬剤を組み合わせ使用することは合理的である。胚細胞系腫瘍においても同様で、単一薬剤による治療効果は、一時的には認められてもそれが1年以上持続する事は極めて稀であると Samuels et al.¹⁹⁾もその限界を既に指摘している。

性腺の胚細胞系腫瘍に対する combination としては、1960年の Li's regimè (methotrexate, actinomycin D, chlorumbucil)¹²⁾が初期のものであり、その後 VAC (Jacobs E.M. 1970)⁸⁾や Samuels et al.¹⁹⁾の VB (vinblastine, bleomycin) といずれも睾丸腫瘍に対して相続いで報告されている。これらの薬剤は現在でも胚細胞系腫瘍に対する regimen の中核を成している。中でも Smith et al.²²⁾により卵巣胚細胞系腫瘍に用いられた VAC や、睾丸腫瘍に対しての PVB³⁾は endodermal sinus tumor の予後の image を劇的に変えてしまったと考えられ、これらを用いての良好な成績の報告は少なからず見うけられる⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁸⁾²¹⁾。また、このように embryonal carcinoma (樋口・加藤) に対する薬剤は睾丸腫瘍の治療に由来するものが多く、同じ性腺の胚細胞系腫瘍として、どちらにも共通した薬剤効果が歴史的にも期待できるものと思われる。

当院において、1970年代後半までは我々は embryonal carcinoma (樋口・加藤) を悲惨な転帰をとるものとして取り扱い、患者の末期をただ茫然と見送るにしか過ぎなかつた。しかし、こうした時期に登場した VAC や PVB は冴えた切れ味を見せ、医療従事者、患者およびその家族に大いに希望をもたせるに至つた。

VAC や PVB 療法を行うと殆んど全ての症例で血清 AFP 値は一時的に著減を示す。AFP 値が 10ng/ml 以下になれば臨床的には勿論、血清学的にも寛解状態と判定され、更に12週以上持続すればそのまま治癒してしまふ例も経験される¹⁵⁾。ところが、いつたん下降した AFP 値が再上昇する例や正常域を少し越えて存続する場合も経験され、このような薬剤抵抗症例には VAC もしくは PVB はもはや通用しないと考えられる。抵抗症例に遭遇した時我々は、third line あるいは forth

line として MAP や MAI を応用してみた。しかしながら十分に良好な結果は得られなかつた。

制癌剤であれ放射線療法であれ Primary therapy が失敗した後では、その後の治療成績が低下する事が一般に信じられている¹³⁾²⁴⁾²⁵⁾。その原因としては癌細胞自体の変化や、最早、目的の dose の投与が無理な事と、更には血流障害に起因する薬剤到達性の低下などが考えられる。我々の症例でも VAC から PVB への変更で一時的な AFP 値の低下は認められてもいずれも再燃しており、first line 失敗後に NED の状態を得た例は経験していない。

既に述べたように、本腫瘍のような胚細胞系腫瘍に対して VAC や PVB は確かに優れた combination であり、いずれを最初に用いるかは問題となるところである。文献的にはどちらも70%近い治癒率も報告されている²⁾³⁾⁵⁾¹⁰⁾²¹⁾。しかし共に残りの30%に対してはいずれは無効となつており、薬剤の変更には迫られている。我々の経験で組織型別にみても pure type と mixed type での薬剤感受性の差は明らかでなく、共に使用してみるまで治療成功の予測がつかないところが combination chemotherapy の弱みと考えられる。初回治療の成否が患者の予後を大きく左右するとすれば、first line regimen の選択は極めて慎重に行うべきである。Gershenson et al.⁵⁾は VAC 失敗後の PVB 成功例を報告しながらも両者の優劣の比較は困難であると記載している。

ところで、今から何百年も前にアメリカインディアンが下剤として用いていた podophyllin は Podophyllum 樹脂であるが、近年、その主成分の Podophyllotoxin 誘導体である VP16-213 は chorionic disease や胚細胞系腫瘍に対しての有効性が報告され¹⁴⁾、特に combination で用いた場合の有用性が記載されている⁷⁾¹⁴⁾。1980年 Newlands et al.¹⁵⁾はこの VP16-213 を含む ACE (VP16-213, cyclophosphamide, actinomycin D) と cis-diamminedichloroplatinum (DDP) を含む POMB (DDP, vincristine, methotrexate, bleomycin) の合計7剤におよぶ多剤を、両者の交互投与方法として発表している。彼らは、この se-

quential combination therapy の優れた点として、投与間隔の短縮化、薬剤抵抗性が出現し難い、副作用の減少をあげ⁶⁾¹⁶⁾、PVBと比較した結果、PVBはこの種の腫瘍の standard regimen として認められないと述べ、3年後の1983年には2/3の進行症例と17例の前回治療失敗例を含む69例の胚細胞系腫瘍に対する POMB/ACE 療法の成績として実に83%の生存率を記載している¹⁷⁾。我々もこの POMB/ACE 療法を PVB 失敗後の2例に使用してみたが、1例は前述の如く開始直後に drop out し、他の1例もその効果を評価するまでには至っていない。

このように、性腺の胚細胞系腫瘍に対しての combination chemotherapy は現在も進歩しつつあり、embryonal carcinoma (樋口・加藤) を治療するにあたっては、比較的稀な腫瘍である事と、術後組織像からは薬剤感受性が判定出来ない事や初回治療のもつ意味の重要性を考慮した場合、現在の時点では first line regimen の standard 化は時期尚早と考えられる。

本腫瘍における AFP 値の変動は tumor marker の中でも病勢に忠実なものとして知られている。特に、RIA 法による AFP 値の微量定量は治療後の follow up に不可欠だけでなく、second look の時期決定にも重要である。ところで case 19 は false negative の second look 例である。second look operation のもつ問題点は既に提起した¹⁾ので省略するが、本腫瘍の様に reliable な marker をもつものでは mixed form が疑われない限り安易な実施は慎むべきであり、少なくとも AFP 値の陰性化が12週以上にわたって継続した例では治癒判定の目的で行えると考えている。

当科における放射線治療の成績は惨憺たる結果を示し endodermal sinus tumor に対しては放射線療法は効果がないという通念⁵⁾を裏づけてしまった。ところが、1979年 Jereb et al.⁹⁾は化学療法は effective であるが curable ではないと考え、stage III 以上の endodermal sinus tumor 9例に化学療法との併用で radiation therapy を施行し、7例の2年以上の NED 例、残りの2例も2年以上は生存したという驚くべき成績を報告してい

る。我々は、1978年以降は embryonal carcinoma (樋口・加藤) に対して行っていないが、血行に因らない制癌剤として、もしくはメスを使わない外科的療法としての放射線のもつ利点を再考すべき時期かもしれない。特に今後、重要な問題となるであろう頑固な制癌剤抵抗症例に対しては、増感作用を有する hyperthermia や他の薬剤との併用効果を期待してもよいと考えられる。

文 献

1. 加藤 俊, 西田 敬: 卵巣悪性腫瘍の臨床—最近の問題点一. 日産婦誌, 35: 851, 1983.
2. 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.
3. Einhorn, L.H. and Donohue, J.: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann. Intern. Med., 87: 293, 1977.
4. Gallion, H., Van Nagel, J.R., Donaldson, E.S. and Hanson, M.: Therapy of endodermal sinus tumor of the ovary. Am. J. Obstet. Gynecol., 135: 447, 1979.
5. Gershenson, D.M., Junco, G.D., Herson, J. and Rutledge, F.N.: Endodermal sinus tumor of the ovary: The M.D. Anderson Experience. Obstet. Gynecol., 61: 194, 1983.
6. Goldie, J.H., Coldman, A.J. and Gudauskas, G.A.: Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. Cancer Treat. Rep., 66: 439, 1982.
7. Issell, B.F.: The podophyllotoxin derivatives VP16-213 and VM26. Cancer Chemother. Pharmacol., 7: 73, 1982.
8. Jacobs, E.M.: Combination chemotherapy of metastatic testicular germinal cell tumors and soft part sarcomas. Cancer, 25: 324, 1970.
9. Jereb, B., Wollner, N. and Exelby, P.: Radiation in multidisciplinary treatment of children with malignant ovarian tumors. Cancer, 43: 1037, 1979.
10. Julian, C.G., Barrett, J.M., Richardson, R. and Greco, F.A.: Bleomycin, vinblastine and cisplatin in the treatment of advanced endodermal sinus tumor. Obstet. Gynecol., 56: 396, 1980.
11. 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.
12. *Li, M.C., Whitmore, W.F., Golbey, R. and Grabstald, H.* : Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *J.A.M.A.*, 174: 145, 1960.
 13. *Lopez, J.A., Kirkorian, J.G. and Dias, S.F.* : Cis-platinum-hexamethylmelamine therapy of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 11: 64, 1981.
 14. *Newlands, E.S. and Bagshawe, K.D.* : Epipodophyllin derivative (VP16-213) in malignant teratomas and choriocarcinomas. *Lancet*, ii: 87, 1977.
 15. *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.
 16. *Newlands, E.S., Begent, R.H.J., Rustin, G.J.S. and Bagshawe, K.D.* : Potential for cure in metastatic ovarian teratomas and dysgerminomas. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 89: 555, 1981.
 17. *Newlands, E.S., Begent, R.H.J., Rustin, G.J.S., Parker, D. and Bagshawe, K.D.* : Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites. *Lancet*, i: 948, 1983.
 18. *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.
 19. *Samuels, M.L., Holoye, P.Y. and Johnson, D. E.* : Bleomycin combination chemotherapy in the management of the testicular neoplasia. *Cancer*, 36: 318, 1975.
 20. *Serov, S.F., Scully, R.E. and Sobin, L.H.* : Histological typing of ovarian tumors. *International Histological Classification of Tumors*, No. 9, Geneva, World Health Organization, 1973.
 21. *Slayton, R.W., Hreshchysyn, M.M., Silverberg, S.G., Shingleton, H.M., Park, R.C., DiSaia, P.J. and Blessing, J.A.* : Treatment of malignant ovarian germ cell tumours. *Cancer*, 42: 390, 1978.
 22. *Smith, J.P. and Rurledge, F.* : Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. *Cancer*, 36: 669, 1975.
 23. *Teilum, G.* : Classification of endodermal sinus tumors (mesoblastoma vitellium) and so-called "embryonal carcinomas" of the ovary. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 64: 407, 1965.
 24. *Vogl, S.E., Berenzweig, M., Kaplan, B.H., Moukhtar, M. and Bulkin, W.* : The CHAD and HAD regimens in advanced ovarian cancer: Combination chemotherapy including cyclophosphamide, hexamethylmelamine, adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat. Rep.*, 63: 311, 1979.
 25. *Vogl, S.E., Greenwald, E., Kaplan, B.H., Moukhtar, M. and Wollner, D.* : Ovarian cancer. Effective treatment after alkylating-agent failure. *J.A.M.A.*, 241: 1908, 1979.

(特別掲載 No. 5428 昭58・12・22受付)