

診 療

卵巣未熟奇形腫 6 例の検討 —とくに妊孕性温存について—

福岡大学医学部産婦人科

福田 貴英 蜂須賀 徹 江口 冬樹
江本 精 瓦林達比古 白川 光一

Clinical Study on Six Cases of Immature Ovarian Teratoma with
Special Reference to the Preservation of Fertility

Takahide FUKUDA, Toru HACHISUGA, Fuyuki EGUCHI, Makoto EMOTO,
Tatsuhiko KAWARABAYASHI and Koichi SHIRAKAWA

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

Key words: Ovarian tumor • Immature teratoma • Chemotherapy • Fertility

緒 言

近年、化学療法の進歩に伴って悪性胚細胞性腫瘍の治療形態は大きく変化し、著しい予後の改善がみられるようになってきている^{1)~6)}。しかし若年者に多く発生し、比較的予後良好な未熟奇形腫患者の取扱い基準はいまだに確立されておらず、患者の妊孕性を温存する方向に向かってよいものか否かという問題も含め、従来の治療法を再考して見る必要がある。そこで我々が経験した6例の卵巣未熟奇形腫について臨床病理学的に検討し、その治療法について考察した。

症例と方法

昭和62年から平成6年までに当院で診断、治療された卵巣未熟奇形腫は6例であった。組織学的分化度はOConnor and Norrisの分類⁷⁾に従った。術後進行期分類はFIGO分類で行った⁸⁾。手術は妊孕性温存を考え患側付属器摘除術が基本であり、対側卵巣に腫瘍を認めたときは腫瘍のみを摘出し、正常部分は温存した。

Ia期でgrade 1以外の症例ではVAC療法を術後追加しており、基本的にはvincristine 1.2mg/m²を初日に1回、actinomycin-D 8μg/kg/dayとcyclophosphamide 5mg/kg/dayの5日間連日を1コースとしている。

結 果

6症例の臨床ならびに病理学的事項は表1に一括して示す通りである。年齢は9歳から29歳にわたっており、平均年齢は21歳であった。腫瘍マーカーは表2に示すように、AFPは6例中2例のみに陽性であり、最も陽性率が高かったのはCA-125とSCCであった。どのマーカーにも組織学的分化度との相関関係は認められなかった。手術所見は腫瘍は310gから3,000gまでであった。対側卵巣は3例で腫瘍が認められたが、最大直径はそれぞれ8cm(症例6)、5cm(症例1)、3cm(症例2)であり、すべて成熟奇形腫であった。他の3例はwedge resectionを行ったが組織学的に著変なかった。進行期はIa期4例、自然被膜破綻が認められたIc期が1例、ダグラス窩に転移を認めIIb期とした1例であった。組織学的分化度はgrade 1が2例、grade 2が3例、grade 3が1例であった。手術時採取された腹水細胞診および洗浄細胞診はすべて陰性であった。摘出されたリンパ節にも転移は認めなかった。6症例の治療と予後は表3に一括して示す通りである。

Ia期、grade 1の2例はそれぞれ7年および8カ月を経過しているが、再発を認めていない。Ia期、grade 2の2例はVAC療法を術後6コース追加し、2例ともに再発を認めていない。Ic期、

表1 症例のまとめ

症例	1	2	3	4	5	6
年齢	21	9	27	29	20	21
経妊経産	未妊	未妊	1妊1産	未妊	未妊	未妊
主訴	下腹部膨満感	下腹部膨満感, 下腹痛	続発無月経(妊娠)	下腹部膨満感	不正性器出血	下腹部膨満感
患側	右	右	右	左	右	左
大きさ	23×16×12cm ³	30×18×10cm ³	10×8×3cm ³	16×12×10cm ³	10×10×8cm ³	12×9.5×9cm ³
重量	3,000g	2,200g	420g	750g	310g	2,050g
被膜破綻	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
対側卵巣	Dermoid cyst	Dermoid cyst	normal	normal	normal	Dermoid cyst
腹水と その細胞診	class II*	2,500ml (非施行)	class II*	class II*	20ml class I	class I*
転移	(-)	ダグラス窩	(-)	(-)	(-)	(-)
stage	Ia	IIb	Ic	Ia	Ia	Ia
grade	1	2	3	2	2	1

* : 腹腔内洗浄細胞診

表2 腫瘍マーカーの比較

症 例	1	2	3	4	5	6
AFP(ng/ml)	<1.0	<u>770</u>	6.6	<u>404</u>	7	7
CA-125(U/ml)	<u>320</u>	<u>790</u>	<u>130</u>	<u>132</u>	22.9	<u>46.2</u>
CA19-9(U/ml)	<u>700</u>		<u>43</u>	<u>75</u>	20	<u>243</u>
CEA(ng/ml)		<u>3.3</u>	<1.0	1.1	0.9	0.4
LDH(IU/l)	338	<u>441</u>	321	<u>478</u>	240	283
SCC(ng/ml)	<u>6.7</u>		0.6	<u>1.7</u>	<u>2.5</u>	<u>2.2</u>

アンダーライン：陽性

表3 治療と予後

症例	1	2	3	4	5	6
初回治療日	S62.9.25	H1.4.20	H1.6.12	H2.9.21	H4.1.17	H6.6.29
治療	右付属器摘除 左卵巣嚢腫摘出 大網切除	右付属器摘除 左卵巣嚢腫摘出	右付属器摘除 <u>PVAC(6)</u>	左付属器摘除 大網切除 骨盤内リンパ節郭清 <u>VAC(6)</u>	右付属器摘除 大網切除 <u>VAC(6)</u>	左付属器摘除 右卵巣嚢腫摘出 傍大動脈リンパ節生検
再発日	(-)	H1.7.21	(-)	(-)	(-)	(-)
再発部位		腹腔内				
再発治療		腫瘍摘出 <u>VAC 他</u>				
治療後妊娠	2回(正常)	(-)	1回(正常)	(-)	(-)	(-)
予後	生存(7年)	生存+腫瘍 (6年)	生存(5.8年)	生存(4.5年)	生存(3.2年)	生存(0.8年)

PVAC: VAC療法+CDDP

アンダーライン：陽性

grade 3の症例3は術中に腹腔内にCDDP 100mgを投与後、VAC療法+CDDP 50mg/m²を6コース行っている。さらにsecond look operationにて腫瘍の残存を認めていない。その後1回の出産があり、現在も再発を認めていない。症例2は初回手術として右付属器摘除術と左卵巣囊腫摘出術を行った。開腹時、ダグラス窩には3cm大の囊腫を数個認めたが、術中迅速病理検査で成熟奇形腫であったため、1個のみの生検としている。Ia期、grade 2と判断したが、両親の強い希望がありVAC療法は行わなかった。3カ月後に腹腔内再発を認め、15cm大、400gの骨盤内腫瘍、大網の小腫瘍および肝被膜下の腫瘍を摘出し、組織学的には未熟奇形腫であった。このとき、初回摘出されたダグラス窩腫瘍を精査した結果、未熟神経上皮を認めたため、IIb期と変更した。その後VAC療法が行われたが、2年後画像診断上腫瘍の増大を認め再々開腹された。右横隔膜下、脾臓の左側、肝被膜下面に12cmから7cm大の腫瘍を摘出し、これらも未熟奇形腫であった。この経過中においても肉眼的に左卵巣ならびに子宮には著変なく妊孕性を温存した。その後CDDPとetoposideの併用ならびにifosfamide単剤による化学療法を追加し現在6年経過しているが、骨盤内と肝被膜下に腫瘍を認めているものの、腫瘍の増大はない。VAC療法中に初経を迎え、その後月経も正常周期であり何ら支障なく学生生活を送っている。

考 案

OConnor and Norris⁷⁾の未熟奇形腫244例の検討では平均年齢は20.6歳、198例がI期であるが、それらはすべてIa期とIc期であり、両側発生のIb期症例は認めておらず、対側卵巣には9%に成熟奇形腫を認めている。その他の報告でも対側卵巣のみに転移巣を認めた例はない³⁾。我々の症例でも手術時の年齢はほぼ同様に9歳から29歳までであり、平均年齢は21歳であった。対側卵巣には6例中3例に成熟奇形腫を認めているが、転移巣は認めておらず、手術時に対側卵巣腫大があるとき、それを転移巣又は両側発生と考え手術を拡大しないようにすることが重要と考えられた。

腫瘍マーカーとしてはGershenson et al.¹⁾の報

告では31%、Bonazzi et al.⁹⁾は50%に血清AFP陽性であったとしているが、両報告ともに血清AFPが高い場合には、yolk sac腫瘍などの他の腫瘍の混在の有無を検討すべきであると述べている。血清AFPの腫瘍マーカーとしての意義は今後さらに検討を要すと思われた。また我々の症例ではCA-125が6例中5例に、SCCが5例中4例に陽性であり、陽性率が高かった。

1970年代後半からの術後VAC療法の導入以来、I期でgrade 2ないしgrade 3の未熟奇形腫の生存率が飛躍的に向上したことが報告されている³⁾。さらにCDDPをベースとしたBVP (bleomycin, vinblastine and cisplatin)療法又はBEP (bleomycin, etoposide and cisplatin)療法はより短期間にVAC療法以上の治療効果があることも報告され^{4)~6)}、悪性胚細胞性卵巣腫瘍でもI期症例であれば90%以上の5年生存率が報告されるようになった。我々は未熟奇形腫I期症例でgrade 1のものは後療法を行っておらず、かつ症例1のように長期間経過観察された例でも再発を認めていない。このような症例は患側付属器摘除術のみで術後化学療法が必要ないことは大方の意見であると思われる⁶⁾。I期でgrade 2ないしgrade 3の症例にはVAC療法を中心として術後化学療法を行ってきたが、現在まで再発を認めていない。しかしGershenson et al.の報告¹⁾にあるように、初回手術で残存腫瘍を認めた例(症例2)はVAC療法後も再発している。今後は、VAC療法より有効性が高いと考えられるBEP療法を中心として検討を加えていく必要があると考えられる。また初回手術では未熟奇形腫でも残存腫瘍をできるだけ少なくする必要性が再確認された。さらにBonazzi et al.⁹⁾のようにI期とII期でgrade 1およびgrade 2の症例でも手術療法のみで術後化学療法は、施行せず、腫瘍死を認めなかったとする報告もみられ、今後の検討に値するものと考えられる。

術後化学療法が患者の妊孕性に与える影響については、我々の症例ではVAC療法を行った4例中3例で基礎体温上排卵が確認されており、そのうち1例は生児を出産している。また症例2では治療中に初経を迎え、現在月経は正常周期である。

この点では VAC 療法はよい治療法であると考えられる。

有効な化学療法が開発され、また著しい生殖技術の進歩があること、未熟奇形腫は両側発生への報告がなく、症例 2 のように再発しても子宮や対側卵巣のみに再発した例はないと報告されていることを考慮すると、近年試みられているように⁹⁾¹⁰⁾進行例においても腫瘍摘出術の妨げにならないかぎり、妊孕性を希望する患者には、初回手術時に対側卵巣と子宮は温存するべきと考えられる。

文 献

1. Gershenson DM, Junco GD, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 624-629
2. 関谷宗英, 大崎達也, 高見沢裕吉. 未熟奇形腫の臨床的検討. *Oncology & Chemotherapy* 1987; 3: 308-313
3. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A gynecologic oncology group study (A final report). *Cancer* 1985; 56: 243-248
4. Williams S, Blessing JA, Moore D, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin in Advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the gynecologic oncology group. *Ann Int Med* 1989; 111: 22-27
5. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with Cisplatin, Etoposide, and Bleomycin: A trial of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701-706
6. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 1581-1590
7. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 283-289
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cancer Committee. Staging announcement. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 383
9. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantu MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 598-604
10. Lee RB, Kelly J, Elg SA, Benson WL. Pregnancy following conservative surgery and adjuvant chemotherapy for stage III immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 853-855

(No. 7694 平7・9・11受付)