

# 当院における卵巣悪性胚細胞腫瘍の臨床的検討

京都第二赤十字病院 産婦人科

加藤 聖子 藤田 宏行 福山 真理  
 栗原 甲妃 谷垣 佳子 南川 麻里  
 岡島 京子 山本 彩 衛藤 美穂  
 福岡 正晃

**要旨：**悪性胚細胞腫瘍は悪性卵巣腫瘍の4%と稀な腫瘍である。当院で経験した過去15年間の20症例について後方視的に臨床的検討を行った。病理組織学的別には、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫(Mature cystic teratoma with malignant transformation, 以下 MCTMT)9例, デイスジャーミノーマ(Dysgerminoma, 以下 Dysg)6例, 卵黄嚢腫瘍2例, 未熟奇形腫1例, 混合型胚細胞腫瘍2例であった。進行期はI期が14例と最も多かった。平均年齢はDysgの20.2歳に対し, MCTMTでは55.8歳と高齢であった。初回治療は全例に手術療法を施行し, 40歳未満の12例には妊孕性温存手術を施行した。術後の化学療法は13例に施行した。MCTMT以外の組織型では, 進行症例・手術残存症例であってもBEP(bleomycin, etoposide, and cisplatin)療法が奏功し予後良好であり, 化学療法後の温存卵巣機能も回復している。MCTMTの9例中, I期5例の予後は良好であったが, II期以上の4例では原病死となり, うち1例は22歳と若年の症例であった。MCTMTの進行症例の予後は悪く, 成熟嚢胞性奇形腫については慎重な経過観察が必要である。

**Key words：**卵巣悪性胚細胞腫瘍, 妊孕性温存手術, BEP療法

## 1. はじめに

卵巣悪性胚細胞腫瘍は悪性卵巣腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍である<sup>1)</sup>。10~20歳代の若年層に好発する<sup>2)</sup>ため妊孕性温存が問題となる。1990年代にbleomycin, etoposide, cisplatinを用いたBEP療法が考案され, 術後にBEP療法を施行することで予後は飛躍的に改善した。約95%が片側性である<sup>3)</sup>ことから, 進行期に関わらず手術を患側付属器摘出術にとどめ健側卵巣の温存が可能である。当院で経験した過去15年間の悪性胚細胞腫瘍について検討した。

## 2. 対象と方法

2000年1月から2014年12月までの15年間に, 当院で初回治療を施行し卵巣悪性胚細胞腫瘍と診断された20例を対象とした。病理組織学的因子と治療および予後について診療記録を基に後方視的に検討した。

## 3. 結果

2000年1月から2014年12月までの15年間に当院で初回治療を施行した悪性卵巣腫瘍は291例であり, そのうち悪性胚細胞腫瘍と診断されたのは20例(6.9%)であった。全例が片側性であった。20例の病理組織学的分類の内訳を表1に示す。悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫(Mature cystic teratoma with malignant transformation, 以下 MCTMT)が9例(45%)と最も多かった。その組織型は扁平上皮癌が8例, 粘液性腺癌が1例であった。続いてデイスジャーミノーマ(Dysgerminoma, 以下 Dysg)が6例, 卵黄嚢腫瘍(Yolk sac tumor, 以下 YST)が2例, 未熟奇形腫 Grade 3(Immature teratoma, 以下 IT)が1例であった。混合型胚細胞腫瘍(Mixed germ cell tumor, 以下 Mixed)は2例あり, Dysg + MCT と Dysg + IT(Grade 3)であった。組織別の平均年齢と進行期について表2に示す。MCTMT症例の平均年齢は55.8歳であり, 他の組織型に比べ高齢であった。

表 1 病理組織学的分類の内訳

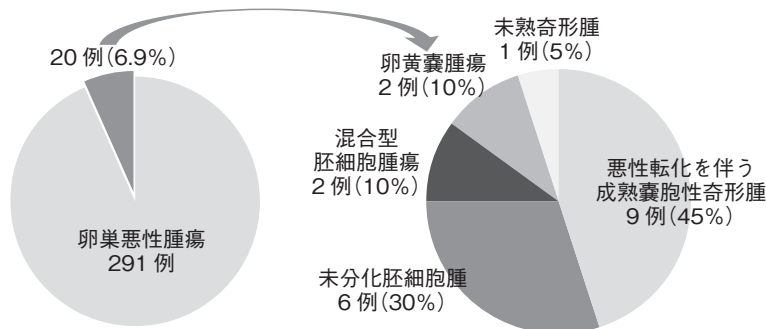


表 2 組織型別の平均年齢と進行期

組織型	平均年齢(歳)	I 期	II 期	III 期	IV 期	計
MCTMT	55.8	5	1	2	1	9
Dysg	20.2	5	0	1	0	6
YST	19.5	1	0	1	0	2
IT	24.0	1	0	0	0	1
Mixed	38.5	3	0	0	0	2
計		14	1	4	1	20

MCTMT: Mature cystic teratoma with malignant transformation

Dysg: Dysgerminoma

YST: Yolk sac tumor

IT: Immature teratoma

Mixed: Mixed tumor

進行期では I 期が 14 例 (70%) と最も多かった。

初回治療として全例に手術療法を施行し、術後化学療法は 13 例に施行した。術後化学療法を施行しなかったのは、Dysg I a 期の 3 例と 75 歳以上の高齢者の 3 例および化学療法の同意が得られなかった MCTMT I a 期の 1 例であった。レジメンは BEP 療法が 10 例、TC (taxol and carboplatin) 療法 2 例、carboplatin 療法 1 例であった。40 歳未満の症例は 12 例あり、それらの治療内容と予後を表 3 に示す。12 例全例に妊孕性温存手術を施行し、10 例で術後化学療法を施行した。症例 4 では、腫瘍が大腸粘膜下まで浸潤し通過障害を来していたため、S 状結腸切除術および人工肛門造設術を施行することになったが、BEP 療法施行後に人工肛門閉鎖術を施行した。症例 2 は BEP 療法が奏功せず TC 療法へ変更した。症例 3 は etoposide にアレルギーが生じたため、1 コースで中止した。症例 4 は bleomycin による口

内炎のため、etoposide + carboplatin によるレジメンへ変更した。その他重篤な副作用は認めなかった。症例 2 のみ原病死となったが、その他の 11 症例では 5~184 (中央値 77.5) ヶ月の観察期間内に再発を認めていない。初回治療が腫瘍摘出術のみであった症例 1 は、妊孕性温存の希望がなかったため、化学療法後に根治術を施行した。化学療法を施行した 10 例全例で月経が再開した。2 例 (症例 5, 7) で妊娠を、うち 1 例で正期産での正常経産分娩を確認している。化学療法後の二次発癌は認めていない。40 歳以上の症例は 8 例あり、それらの治療内容と予後を表 4 に示す。8 例中 7 例が MCTMT の症例であり、3 症例で現病死となった。I a 期症例 (症例 15, 17, 18, 20) については根治術は施行せず経過観察としたが、I c 期の症例 19 は術後化学療法後に根治術を施行した。

予後については、MCTMT 以外の組織型では、進行症例・手術残存症例であっても BEP 療法が奏功し、5~184 (中央値 79) ヶ月の観察期間内に再発を認めていない。化学療法後の温存卵巣機能も回復している。MCTMT の 9 例中、I 期 5 例は 8~94 (中央値 42) ヶ月の観察期間内に再発は認めなかったが、II 期以上の 4 例では原病死となった。4 例のうち、初回手術時の残存腫瘍が 1 cm 以上の Suboptimal 手術となった症例 2, 13, 14 は、平均 6 ヶ月で死亡した。残存腫瘍が 1 cm 未満である Optimal 手術ができた症例 16 は、術後化学療法を施行するも初回治療より 12 ヶ月後に傍大動脈リンパ節領域に再発した。その後集学的治療を施行したが再発を繰り返し、初回治療より 44 ヶ月後に死亡した。一方で、MCTMT 以外の組織型で Suboptimal 手術となった症例 4, 10 は、術後

表 3 40 歳未満の症例

症例	年齢 (歳)	組織型	進行期	術式	腫瘍 残存	化学療法	観察 期間 (月)	予後
1	39	MCTMT	I C	Right ovarian cystectomy →ATH + BSO + OMT + PLN 生検	-	BEP × 3	94	NED
2	22	MCTMT	III B	LSO + PLN 生検 + R-cystectomy	+	BEP × 2 →TC × 1	7	DOD
3	22	Dysg	I C(2)	RSO + OMT	-	BEP × 1	97	NED
4	22	Dysg	III C	LSO + OMT + S 状結腸切除術 + 膀胱部分切除術 + 人工肛門造設術	+	BEP × 1 → etoposide + carboplatin × 1	63	NED
5	25	Dysg	I C(2)	RSO	-	BEP × 3	104	NED
6	12	Dysg	I A	LSO	-	なし	66	NED
7	19	Dysg	I A	LSO	-	なし	42	NED
8	21	Dysg	I C(b)	RSO	-	BEP × 3	5	NED
9	19	YST	I A	RSO	-	BEP × 3	98	NED
10	20	YST	III C	RSO + OMT + Tumor volume reduction	+	BEP × 3	184	NED
11	24	IT	I C(b)	LSO	-	BEP × 3	34	NED
12	18	Mixed (Dysg + ITG3)	I A	LSO	-	BEP × 3	61	NED

ATH : abdominal total hysterectomy

BSO : bilateral salpingo-oophorectomy

RSO/LSO : right/left salpingo-oophorectomy

PLN : pelvic lymph nodes

OMT : omentectomy

NED : no evidence of disease

DOD : dead of disease

表 4 40 歳以上の症例

症例	年齢 (歳)	組織型	進行期	術式	腫瘍 残存	化学療法	観察 期間 (月)	予後
13	55	MCTMT	IV	ATH + BSO	+	carboplatin × 3	5	DOD
14	88	MCTMT	III C	BSO + 小腸・結腸部分切除術 + 人工肛門切除術	+	なし	6	DOD
15	76	MCTMT	I A	RSO	-	なし	60	NED
16	45	MCTMT	II C	TAH + BSO + PLN 生検 + 低位前方切除術	+	TC × 6	44	DOD
17	48	MCTMT	I A	LSO	-	なし	42	NED
18	82	MCTMT	I A	ATH + BSO	-	なし	42	NED
19	47	MCTMT	I C	LSO →TAH + LSO + OMT + PEN 廓清 + 小腸部分切除術	-	TC × 6	8	NED
20	59	Mixed (Dysg + MT)	I A	ATH + BSO	-	なし	61	NED

に施行した BEP 療法が奏功し、症例 4 では 5 年間、症例 10 では 15 年間の無病生存を確認している。

22 歳と若年で MCTMT と診断され、集学的治療が奏功せず原病死となった症例 2 について経過概略を提示する。

#### [症例 2]

患者：22 歳 未婚 未妊

既往歴：特記すべきことなし

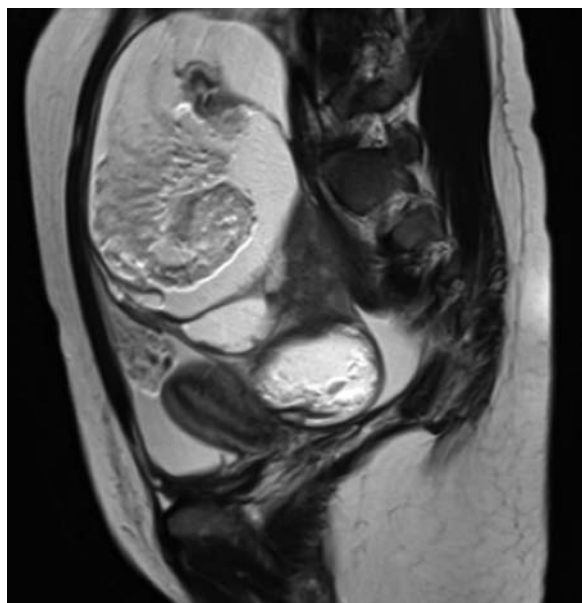
現病歴：2 ヶ月前から下腹部痛を自覚し、腹痛の増強を認めたため当院外来を初診された。超音波断層法では臍高に達する超小児頭大の嚢胞性成分と充実性成分が混在する下腹部腫瘤を認めた。初診後以降、急激な腫瘍の増大と腹痛の増強を認めた。骨盤単純 MRI では、左付属器領域から腹腔内を占拠する脂肪成分を含んだ  $16 \times 14 \times 9$  cm の腫瘤を認めた。T2 強調像では中間信号の不整な充実成分を含み、壁外への浸潤が疑われた。内部には高信号域が混在しており、嚢胞成分あるいは変性・壊死が疑われた。腹水貯留、腹膜肥厚、大網ケーキを認めており、腹膜播種が示唆された(図 1)。腫瘍マーカーは CA 19-9: 308 U/ml, CA 125: 182 U/ml, SCC: 2.0 ng/ml と高値であり、CEA: 1.5 ng/ml, AFP: 1 ng/ml は正常域であった。左卵巢悪性胚細胞腫瘍を疑い、開腹手術を施行した。

手術所見：腫大していたのは左卵巢であり、腫瘍の頭側部分は成熟嚢胞性奇形腫を呈し、尾側左側より不整形の腫瘤が発育し後腹膜への浸潤が著明であった。子宮・膀胱・大網にも浸潤していた。妊孕性温存のため、左付属器摘出術+骨盤リンパ節生検+右卵巢腫瘍摘出術を施行した。傍大動脈リンパ節には明らかに腫大したリンパ節は認めなかったため、生検は施行しなかった。1 cm 以上の腫瘍残存を認める Suboptimal 手術であった。

摘出標本：肉眼的には嚢胞内部に毛髪や脂肪成分を認める成熟嚢胞性奇形腫と同様の構造をしていたが、嚢胞性成分と連続して充実性成分の発育を認めた(図 2)。

病理組織学的所見：汗腺・毛髪・皮脂腺を伴う皮膚組織や成熟脂肪組織から成る成熟嚢胞性奇形腫の部分に連続して、しばしば明瞭な角化を伴って

矢状断



冠状断

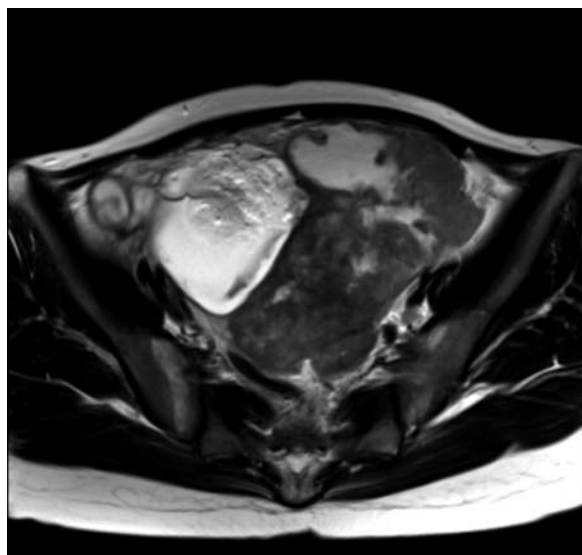


図 1 単純 MRI T2 強調像

脂肪成分を含む腫瘤は中間信号の不整形な充実性成分を含み、壁外への浸潤が疑われた。

浸潤性に発育する扁平上皮癌を認めた(図 3)。以上より、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化、pT3bN0M0 と診断された。

術後経過：術後に BEP 療法 2 コース施行するも奏功せず、TC 療法へ変更し 1 コース施行した。急激に全身状態が悪化したため、化学療法は中止し緩和療法を行い、初回治療より 7 ヶ月後に原病死となった。

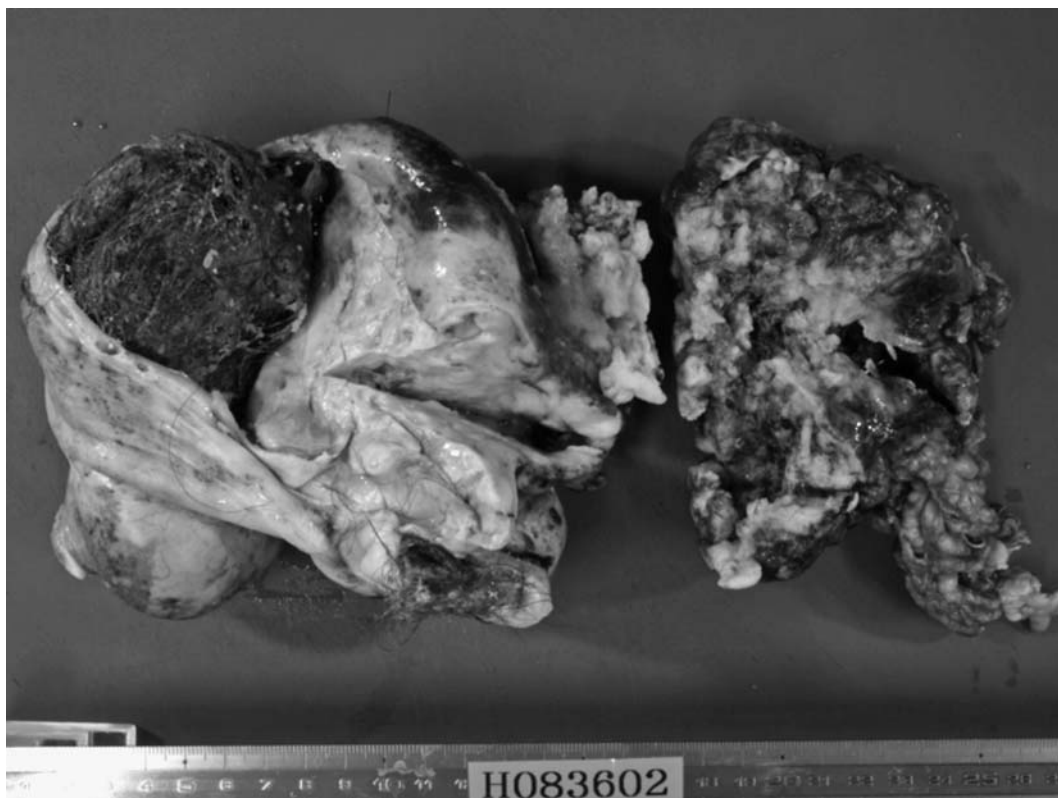


図2 摘出標本

毛髪や脂肪成分を認める嚢胞成分と連続して、充実性腫瘍の発育を認めた。

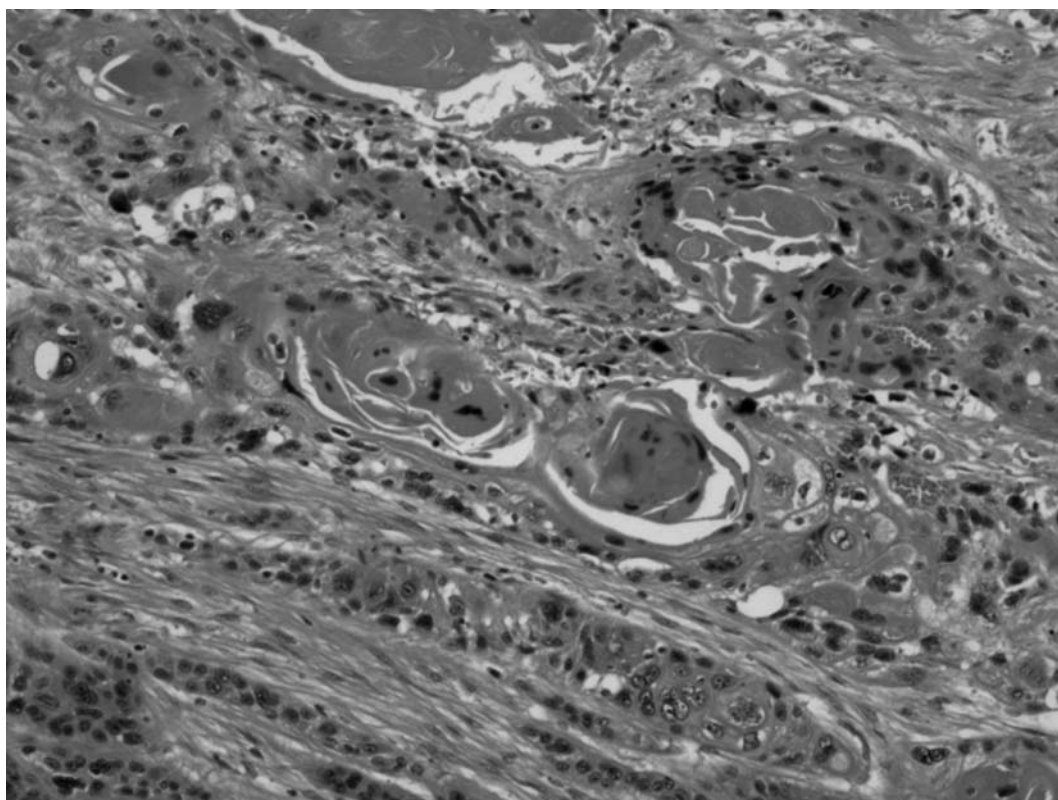


図3 病理組織像

角化を伴う扁平上皮癌の浸潤性増殖を認める。  
HE染色×40

#### 4. 考 察

卵巣悪性胚細胞腫瘍は悪性卵巣腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍であり<sup>1)</sup>、本邦では日本産科婦人科学会腫瘍委員会の統計(2001年~2010年)によると悪性卵巣腫瘍の4%である。当院においては悪性卵巣腫瘍全体の6.9%と、やや多い傾向にあった。

悪性胚細胞腫瘍に対する手術療法については、妊孕性温存が不要な場合には、上皮性悪性腫瘍に準じ両側付属器摘出術+子宮全摘術+大網切除術といった根治術が基本となる。しかし、悪性胚細胞腫瘍は10~20歳代の若年層に好発する<sup>2)</sup>ため、妊孕性温存手術が必要とされることが多い。妊孕性温存が必要な場合には、患側付属器摘出術+大網切除術+腹腔内精査を行い、術後化学療法を行う。また、悪性胚細胞腫瘍は術後早期の化学療法の開始が必要であり、化学療法の開始を遅らせる原因となる系統的リンパ節廓清や泌尿器あるいは消化器の合併切除といった侵襲の大きな術式は避けるべきとされている<sup>3)</sup>。症例4では、腫瘍が大腸粘膜下まで浸潤し通過障害を来していたため、やむを得ずS状結腸切除術および人工肛門造設術を施行することになったが、BEP療法施行後に人工肛門閉鎖術を施行し、5年間の無病生存を確認している。

悪性胚細胞腫瘍に対する化学療法の第一選択はBEP療法である。早期例での治癒率は100%に近く、進行例でも少なくとも75%に達する<sup>5)</sup>。今回術後化学療法を施行した13例のうち、MCTMT以外の組織型ではすべてBEP療法を施行したが、進行期に関わらず奏功した。抗癌剤の多くは卵巣皮質の線維化と卵胞数の減少および卵胞成熟障害を来すことが証明されている<sup>6)</sup>が、BEP療法の卵巣への毒性は低く<sup>7-9)</sup>、80~90%で化学療法後に正常月経へ回復するとされている<sup>7)</sup>。今回の検討でも妊孕性温存手術後にBEP療法を施行した10例で月経が再開し、2例で妊娠を確認している。etoposideによる白血病発症リスクの上昇が指摘されている<sup>10)</sup>が、これらの症例では二次発癌は認めない。また、Dydg I a期とIT(Grade 1) I期では術後化学療法を省略できる<sup>11)</sup>とされており、Dydg I a期である症例6, 7, 20には術後化学

療法は施行しなかったが、再発は認めていない。

長期予後については、1997年~2003年に術後化学療法が施行されたIc期~IV期または臨床進行期不明の悪性胚細胞腫瘍で5年、25年生存率がそれぞれ83%、81%と報告されている<sup>12)</sup>。この症例群で再発する場合は、大多数が8年以内に再発していた<sup>12)</sup>。予後因子としては、年齢、進行期、卵黄嚢腫瘍が独立した予後不良因子となっており<sup>13)</sup>、これらに該当する症例では5年を超える長期間のフォローが必要と考える。

MCTMT以外の組織型では、進行症例やSuboptimal手術となった症例であってもBEP療法が奏功し予後良好であったのに比し、今回の検討ではMCTMTのII期以上の症例は原病死となった。この予後の違いは、胚細胞腫瘍に分類されるMCTMTの主成分が扁平上皮癌などの上皮性悪性腫瘍であり、化学療法および放射線療法に抵抗性であるためである。成熟嚢胞性奇形腫は全卵巣腫瘍の約10~20%を占める良性疾患で若年女性に好発するが、MCTMTは成熟嚢胞性奇形腫の0.17~2%と極めて少ない<sup>14)</sup>。森脇らの自験例の検討では、成熟嚢胞性奇形腫のも平均年齢38.8歳に対し、MCTMTの平均年齢は53.5歳であり、成熟嚢胞性奇形腫が悪性転化するまでには20~30年の長い歳月を要すると考えられている<sup>15)</sup>。一方で若年症例の報告も稀にあり<sup>16)</sup>、これは通常の悪性転化症例は複数の遺伝子異常が長い年月を経て蓄積されることで癌が発生する多段階発癌に相当するのに対し、若年症例ではde novo発生に近い機序で発癌する可能性が示唆されている<sup>17)</sup>。MCTMTの手術療法については、進行症例においては子宮全摘術+両側付属器切除+リンパ節廓清術を含む腫瘍完全摘出が予後の改善につながるとされている<sup>16)</sup>。術後化学療法については確立されていないが、タキサン系薬剤とプラチナ製剤が有効であったという報告がある<sup>17, 18)</sup>。MCTMTの予後について本邦ではI期:75.7%、II期:33.8%、III期:20.6%、IV期:0%症例と報告があり<sup>19)</sup>、今回の検討でもOptimal手術ができたII期の症例16は、Suboptimal手術となった症例2, 13, 14に比べ生存期間は長く、年齢、進行期および初回手術時の残存腫瘍の有無が予後因子とされている報告<sup>14, 16, 19)</sup>に一致した。

MCTMT の妊孕性温存については、挙児希望がある場合には I a 期であれば妊孕性温存手術は許容できるとする報告もある<sup>16)</sup>。ただし、先述した腫瘍委員会の 10 年間の統計では 40 歳未満の MCTMT は 86 例のみの報告と少なく、I a 期以外の妊孕性温存手術の可否判定は困難であり、今後の検討が望まれる。ただし、MCTMT の進行症例は予後不良であるため、若年であっても根治術が必要と考える。

## 5. 結 語

悪性胚細胞腫瘍の MCTMT 以外の組織型では、進行症例・手術残存症例であっても BEP 療法が奏功し予後良好であり、化学療法後の温存卵巣機能も回復している。MCTMT の進行症例の予後は悪く、稀に若年発症例もあり、成熟嚢胞性奇形腫については慎重な経過観察が必要である。

本論文の要旨は第 57 回日本婦人科腫瘍学会において発表した。

開示すべき利益相反状態はない。

## 参 考 文 献

- 1) Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1977. *CA Cancer J Clin* 1997; **47**: 5-27
- 2) Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 111-116
- 3) Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011; **105**: 493-497
- 4) NCI. Ovarian Germ Cell Tumors treatment (PDQ) Health Professional Version: <http://www.cancer.gov/types/ovarian/hp> [accessed 2015-9-30]
- 5) Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. 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) Nicosia SV, MatusRidley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985; **55**: 2364-2372
- 7) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; **89**: 391-398
- 8) Low JJH, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; **26**: 347-355
- 9) Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000; **23**: 244-248
- 10) Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, et al. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl cancer Inst* 1993; **85**: 36-40
- 11) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2938-2943
- 12) Murugaesu N, Schmid P, Dancy G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4862-4866
- 13) Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; **21**: 1414-1421
- 14) Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, et al. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary; a case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; **105**: 321-324
- 15) 森脇昭介, 日浦昌道, 野河孝充, 他. 卵巣奇形腫の臨床的病理的検討-年齢・大きさ・構成組織との関係-. *日婦腫瘍会誌* 2000; **18**: 236-243
- 16) Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; **9**: 1173-1180
- 17) 谷本博利, 横山貴紀, 高尾祐子, 他. 若年発症した悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫の 1 例. *現代産婦人科* 2012; **61**: 55-58
- 18) 佐久間道子, 渡辺 洋, 田勢 亨, 他. 成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化に対する治療法に対する後方視的検討. *産婦の実際* 2010; **59**: 813-818
- 19) Mori Y, Nishii H, Takabe K, et al. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; **90**: 338-341

## Clinical analysis of ovarian malignant germ cell tumors during the past 15 years

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital  
Seiko Kato, Hiroyuki Fujita, Mari Fukuyama, Koki Kurihara,  
Keiko Tanigaki, Mari Minagawa, Kyoko Okajima, Aya Yamamoto,  
Miho Eto, Masaaki Fukuoka

### **Abstract**

Ovarian malignant germ cell tumors are rare. We retrospectively reviewed 20 cases of ovarian malignant germ cell tumors that were primarily treated in our hospital between 2000 and 2014. The histological subtypes were nine mature cystic teratomas with malignant transformation (MCTMT), six dysgerminomas, two yolk sac tumors, one immature teratoma and two mixed germ cell tumors. We operated on all cases as the initial treatment, of which 12 cases younger than 40 years of age underwent fertility-sparing surgery. Adjuvant chemotherapy was added in 13 cases. Four cases died, all of which were cases of MCTMT. The prognosis was good in the cases with stage I tumors, regardless of the histological subtype. BEP (bleomycin, etoposide, and cisplatin) therapy is successful in both progressed cases and suboptimal surgery cases. In histological types other than MCTMT, ovarian functions can be restored. Because the prognosis of MCTMT is poor, a careful follow-up is necessary even in the cases of mature cystic teratomas.

**Key words** : Ovarian malignant germ cell tumors, fertility-sparing surgery, BEP chemotherapy