

卵巣未熟奇形腫の治療中に増大する腫瘍を認め、未熟奇形腫の増悪と growing teratoma syndromeとの鑑別に苦慮した1例

中村しほり・楠本 知行・寺林 博之・小嶋 一司・舩富 爽子・西村 智樹
原 理恵・田中 優・障子 章大・福原 健・中堀 隆・本田 徹郎・長谷川雅明

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

A case of growing teratoma syndrome during chemotherapy for ovarian immature teratoma

Shihori Nakamura · Tomoyuki Kusumoto · Hiroyuki Terabayashi · Kazushi Kojima
Sawako Funatomi · Tomoki Nishimura · Rie Hara · Yu Tanaka · Akihiro Syoji
Ken Fukuhara · Takashi Nakahori · Tetsuro Honda · Masaaki Hasegawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

悪性卵巣胚細胞性腫瘍は若年女性に好発するまれな疾患であり、化学療法が著効することが知られている。その治療中、または治療後に腫瘍マーカーは正常化しているものの、再発腫瘍が増大傾向を示すgrowing teratoma syndrome (以下GTS)という良性疾患が1982年に報告されている。今回我々は未熟奇形腫Grade3の術後化学療法中に増大する腫瘍を認め、未熟奇形腫の増悪とGTSとの鑑別に苦慮した1例を経験したので報告する。症例は24歳女性、下腹部痛を主訴に当院受診。腹部CTで新生児頭大の骨盤内腫瘍を認め、MRIで未熟奇形腫の破裂が疑われた。腫瘍マーカーはAFP=35464 U/ml, hCG=40.9 ng/mlと高値であった。左付属器切除術と大網部分切除術を実施し、病理診断は卵黄嚢腫瘍を伴う未熟奇形腫Grade3 stageIC3期であった。術後化学療法としてBleomycin, Etoposide, Cisplatinの3剤併用(以下BEP)療法を実施したが、2サイクル終了時点の診察でダグラス窩に腫瘤性病変を認めた。4サイクル終了時点でAFP=21 U/mlと低値になったものの、腫瘍は増大傾向であり未熟奇形腫の増悪が否定できないことから残存腫瘍摘出術を行った。腫瘍は直腸に浸潤しており、直腸低位前方切除を要した。初回手術では確認されなかった播種病変も認めたためすべて摘出した。病理組織は成熟奇形腫成分のみで構成されており、GTSと診断した。GTSは診断が遅れると切除困難となる症例も報告されている。胚細胞性腫瘍の治療経過中は定期的に診察または画像検査を行い、腫瘍マーカーが低下しているのに反し残存腫瘍の増大を認めた場合は、GTSを念頭に入れ手術を考慮すべきである。

Growing teratoma syndrome (GTS) is a rare benign complication of ovarian germ cell tumors. It is characterized by an increase in tumor size during or after chemotherapy with decreasing tumor markers, and is constituted by mature teratoma. We report a case of growing teratoma syndrome during chemotherapy for ovarian immature teratoma along with a literature review. A 24-year-old lady was diagnosed with Grade 3 stage 1C immature teratoma which was treated by left salpingo-oophorectomy. After two courses of BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) chemotherapy, the number of chemoresistant tumors increased, while tumor markers decreased. The tumor survived after four courses of chemotherapy, and we performed debulking surgery. Pathological findings revealed a mature teratoma. We diagnosed the tumor as GTS, and five months passed by without recurrence. It is difficult to distinguish recurrence or the metastasis of malignant germ cell tumors from GTS; therefore, surgery should be considered. Large GTS is difficult to excise surgically, and serious complications may occur. Clinicians should consider GTS during treatment of immature teratomas and not delay the treatment for GTS.

キーワード：卵巣未熟奇形腫, 化学療法中

Key words : growing teratoma syndrome, immature teratoma, chemotherapy

I 緒言

悪性卵巣胚細胞性腫瘍は好発年齢が若年であるまれな腫瘍であり、化学療法が著効することから、進行期であっても妊孕性温存手術の後にBleomycin, Etoposide,

Cisplatinの3剤併用(以下BEP)療法を行うことで予後の改善が見込まれる疾患である¹⁾。卵巣あるいは精巣胚細胞性腫瘍において、化学療法中または化学療法後に、腫瘍マーカーは正常化しているものの、再発腫瘍が増大傾向を示し、病理学的には成熟奇形腫で構成されている

growing teratoma syndrome (以下GTS) という病態が1982年に報告された²⁾。組織学的には良性であるが、化学療法に抵抗性であり、治療には手術を要する²⁾。今回未熟奇形腫の化学療法中に低下する腫瘍マーカーに反し増大する腫瘍を認め、未熟奇形腫の増悪とGTSの鑑別に苦慮した1例を経験したので、文献的考察も加え報告する。

II 症例

症例：24歳女性
主訴：下腹部痛
家族歴：なし
妊娠歴：未妊妊

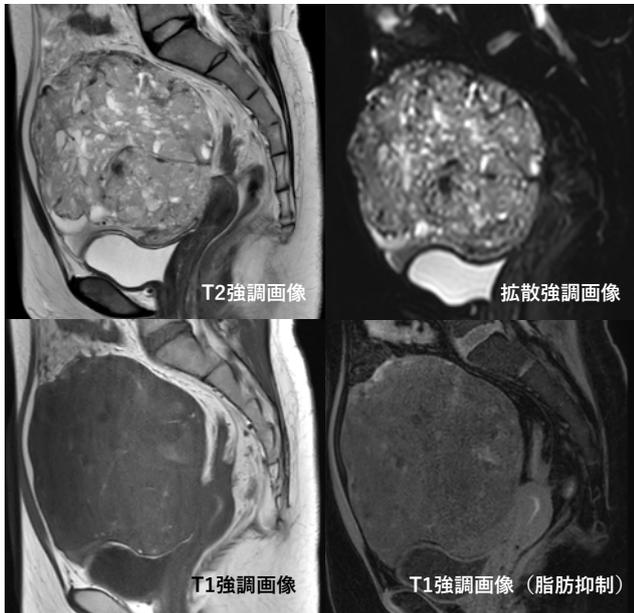


図1 骨盤部MRI所見 (初回手術前)

骨盤内に18 cm大の腫瘤を認め、腫瘤内部には嚢胞成分や脂肪抑制像で信号低下を呈する脂肪成分が散在していた。

既往歴：心房中隔欠損症、脂肪肝

現病歴：X年8月下腹部痛を主訴に救急外来受診した。その際に撮像されたCTで骨盤内腫瘤を認め当科紹介となった。

入院時現症：血圧125/73 mmHg, 脈拍83回/分・整, 体温36.3度, 臍下2横指まで腹部腫瘤を触れ, 圧痛を認めた。経腔超音波で子宮背側に新生児頭大の充実性腫瘤をみとめた。

検査所見：〈腫瘍マーカー〉AFP 35464 U/ml, hCG 40.9 ng/ml, CEA 2.9 U/ml, CA125 172 U/ml, CA19-9 191.6 U/ml

造影CT検査所見：左付属器に接して12 cm×10 cm×16 cmの腫瘤を認め、腫瘤内部には石灰化や脂肪成分を含んでいた。腫瘤腹側や大網に脂肪織濃度上昇を認め、造影効果を伴うダグラス窩腹膜肥厚を認めることからgliomatosis peritoneiや播種が疑われた。血性腹水を認め、腫瘍の破裂が疑われた。リンパ節転移は認めなかった。

単純MRI検査所見：T1強調画像で筋肉と等信号, T2強調画像で軽度高信号, 拡散強調画像で淡い高信号の充実部分を主体に, 嚢胞成分や脂肪成分が散在していた(図1)。

以上から左卵巢未熟奇形腫の破裂と術前診断した。若年であること, 未熟奇形腫が疑われることから迅速検査は行わず妊孕性温存手術(左付属器切除術+大網部分切除)をおこなった。

手術所見：子宮背面に18 cm大の腫瘤を認め、腹腔内には血性腹水と腫瘍組織を認めた。腫瘍はダグラス窩と子宮背面に強固に癒着していた。腫瘍壁は癒着面で破たんし露出していた。骨盤内に明らかな播種病変は認めなかった。左付属器切除術と大網部分切除術を施行した。右卵巢と子宮は温存した(図2)。手術時間は2時間20

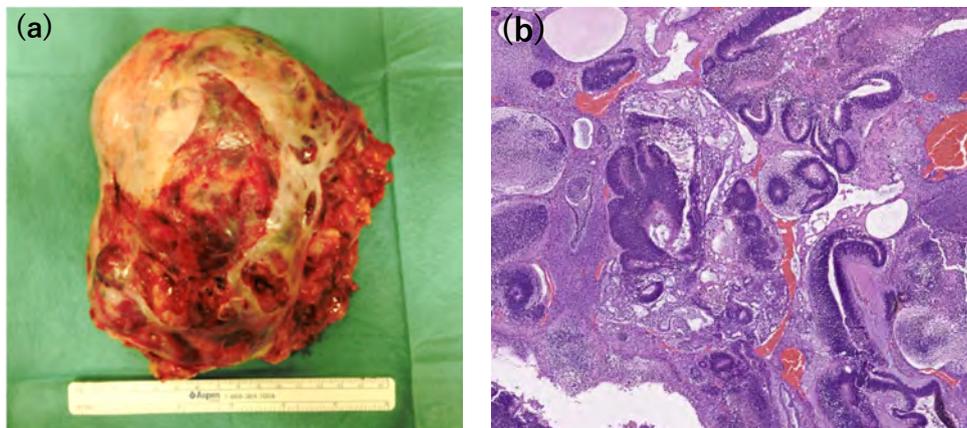


図2

- (a) 手術標本：左卵巢原発と考えられる成人頭大の腫瘤であり一部壁破綻を認めた。原発巣は子宮左背側とダグラス窩に固着していたが、明らかな播種病変は認めなかった。
(b) 病理学的検査所見 (HE60倍)：胎児期の未熟組織に類似した組織を多く認め、神経管様未熟な神経組織を多く含む標本において、低倍率(対物4×)で3視野以上に同成分を認めた。

分、出血量は1149 mlであった。

病理組織学的所見：腫瘍内では、未熟な神経組織が目立ち、未熟な、軟骨や骨、間葉組織、腸管様の構造、肝様組織を認めた。一部に微小なyolk sac tumor成分も混在していた。未熟な神経組織を多く含む標本において、低倍率（対物×4）で3視野以上に同成分を認めることから、卵黄嚢腫瘍を伴う未熟奇形腫Grade3と診断した。大網には明らかな播種病変を認めなかったが腹水細胞診では腫瘍細胞を認めた。

以上の結果より左卵巣原発未熟奇形腫Grade3 stageIC3期（pT1cNXM0）と診断した。術後22日目よりBEP療法（Bleomycin 30 mg/body + Etoposide 100 mg/m² + Cisplatin 20 mg/m²）を行った。2サイクル終了時点の経膈超音波で子宮体部左背側（未熟奇形腫の強固な癒着を認めた部位）に3 cm×2.3 cm×2.8 cm 腫瘍性病変を認めた。BEP 1 サイクル目～2 サイクル

目でのAFP低下が半減期を考慮するとやや乏しかったが、予定通りBEP療法を継続した（図3）。3サイクル終了時点でBEP療法の継続または手術について検討した。産婦人科領域では悪性胚細胞性腫瘍の症例数が多い、泌尿器科、小児科を含む、放射線科、外科、腫瘍内科など多方面の医師が集まる院内のオンコロジーボードで方針相談した。結果、BEP療法は4サイクルまで行い、腫瘍残存を認めた場合は手術を考慮する方針とした。

4サイクル終了時点でAFP=21 U/mlと低値になったものの、MRI検査では再発を疑う充実性腫瘍は増大傾向であり、周囲直腸への浸潤が疑われた（図4）。初回手術から113日目に残存腫瘍切除、組織確認目的に再開腹手術を行った。

再手術時の所見：腫瘍はダグラス窩を閉鎖するように子宮左側背面と直腸に強固に癒着していた。骨盤壁には

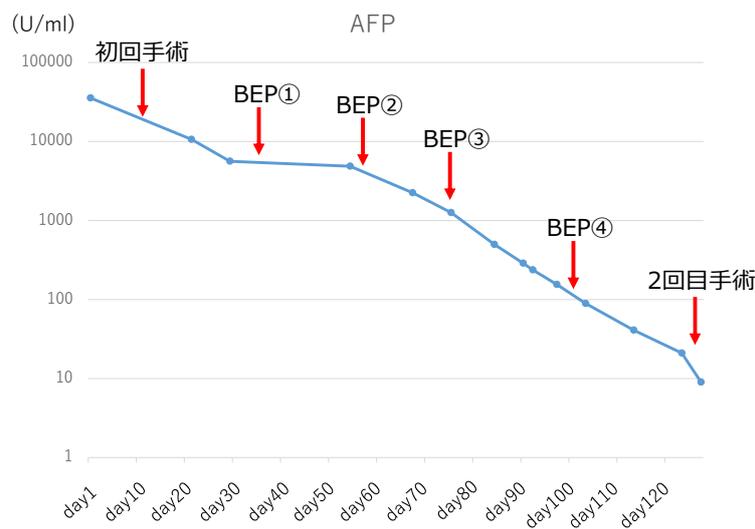


図3

AFP推移：BEP 1～2コースでは一時腫瘍マーカー低下が緩徐であったが、以降は指数関数的に減少を認めた。

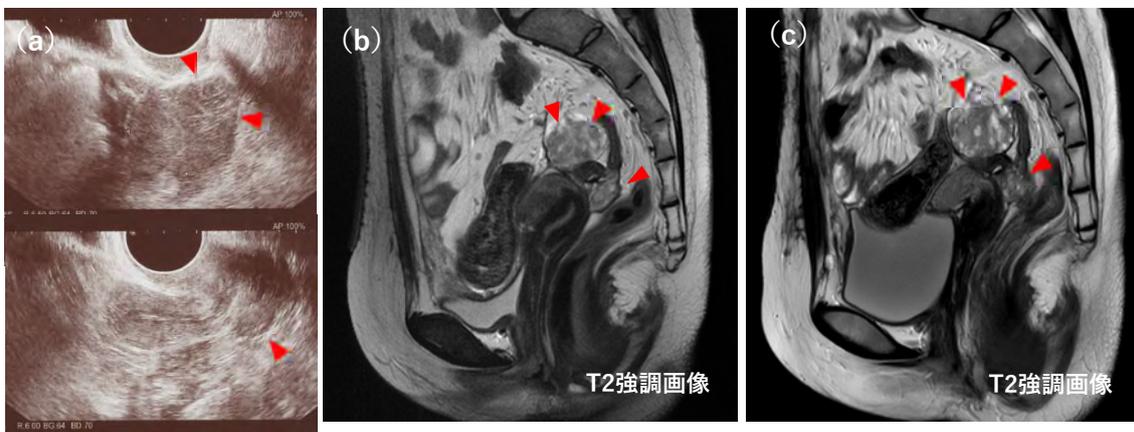


図4 経膈超音波・MRI所見

(a) BEP 2 コース終了時点経膈超音波 (b) BEP 2 コース終了時点MRI (c) BEP 4 コース終了時点
原発腫瘍が強固に癒着していた子宮左背側より嚢胞性病変 (△) を認め増大傾向であった。

米粒大～5 mm大の播種を疑う白色結節を複数個所認めた。右卵巢は萎縮し腫瘍と一部癒着していた。直腸と腫瘍の癒着は剥離困難であったため、外科医師に応援いただき、直腸低位前方切除を施行した。播種病変も確認できたものはすべて切除した。右卵巢と子宮は切除することなく腫瘍を完全切除することができ、妊孕性は温存できた。手術時間は6時間48分、出血量は506 mlであった。

病理組織学的所見：腹水細胞診は陰性であり、腸管と合併切除した腫瘍と腹膜播種病変からは成熟した重層扁平上皮、線毛上皮、腺上皮などに裏打ちされた嚢胞や、神経組織、軟骨、骨を認め、未熟奇形腫とする成分や悪性転化した成分は認めなかった(図5)。摘出標本はmature teratomaとの診断であり、臨床経過から本疾患はGTSと診断した。

術後3日目にはAFP値は9 U/mlと正常化していた。2回目の手術以降は追加治療なく経過した。治療終了から5か月経過したが、明らかな腫瘍の増大は認めていない。

Ⅲ 考 察

悪性卵巢胚細胞性腫瘍は全悪性卵巢腫瘍の5%に満たないまれな腫瘍であるが、好発年齢が若年であり、中でも未熟奇形腫Grade3は92%が40歳未満で発症している。若年発症が多いという臨床背景と化学療法が奏功することから妊孕性温存手術を行なうことが多い¹⁾。卵巢癌治療ガイドラインによると妊孕性温存手術後に術後化学療法としてBEP療法を行うことで予後の改善が指摘されている¹⁾。しかし、化学療法中に腫瘍の増大を認めた場合には未熟奇形腫の増悪かGTSか判断に苦慮する場合も多い。

GTSは1982年にLogothetis et al.により報告された病態であり、非精細胞性胚細胞性腫瘍において①化学療法

中あるいは化学療法後に転移巣の増大がみられる、②高値であった腫瘍マーカーが正常化する、③組織学的に成熟奇形腫のみで構成されており悪性細胞を認めない、の3項目を定義としている²⁾。発症頻度は非精細胞性胚細胞性腫瘍の1.9-7.6%と言われている。もともとは精巣腫瘍由来の疾患概念であるが、卵巢未熟奇形腫の12%にみられたとの報告もある¹⁾。

Djordjevic et al.の34症例の検討によると卵巢のGTSは5歳から38歳(平均20歳)で発症し、初回化学療法からの2年以内(平均8か月)で発症している³⁾。悪性卵巢胚細胞性腫瘍におけるGTSの発症場所は骨盤、腹部、または後腹膜に多く、腹部以外の臓器への転移は稀であった³⁾。遠隔転移が一般的な精巣腫瘍におけるGTSでは遠隔転移の報告があることから、GTSの発症箇所は元の腫瘍性病変を認めた箇所に発症することが推測される。

GTSの発症機序としては2つ説があり、①腫瘍内に混在している成熟成分と未熟成分のうち、化学療法により感受性の高い未熟成分が消失した後、残存した成熟成分が増殖をきたす説と、②化学療法により全能性悪性胚細胞が良性成熟奇形腫に分化する説が挙げられている^{1) 4) 5)}。GTSのリスク要因としては、①進行期がⅢ期であること、②初回手術による腫瘍減量が不十分であること、③化学療法により腫瘍が縮小しないこと、④原発腫瘍が未熟奇形腫成分を伴っていることなどが知られている²⁾。

本症例のように原発腫瘍が未熟奇形腫Grade3であり、初回手術で大半は切除できたものの、腫瘍と固着していた腹膜が残存する不完全手術であった症例は発症リスクが高いと思われる。

GTSの治療方法としては化学療法に抵抗性であることから手術が標準治療となる。Andréf et al.の精巣原発のGTSの手術症例の報告では、完全切除例24名と部分切除

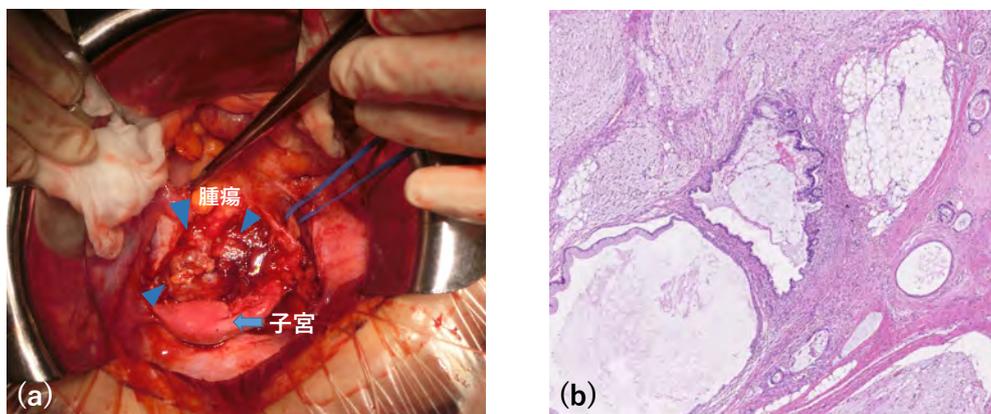


図5

- (a) 手術所見：子宮(矢印)背面左側に腫瘍性病変(△)を認め、腸管と強固に癒着していた。
 (b) 病理検査(HE染色60倍)：重層扁平上皮、線毛上皮、腺上皮などに裏打ちされた嚢胞や、神経組織、軟骨、骨などを認めた。未熟奇形腫とする成分や悪性転化を疑う成分は認めなかった。

例6名における再発率は、完全切除例で4%、部分切除例で83%と部分切除例で有意に再発率が高かった。また、GTSの5年生存率は89%であり、中には術後合併症や切除困難例による死亡も報告されている⁶⁾。このことからGTSは可能な限り完全切除を目指す必要がある。

GTSの早期発見のため化学療法2サイクル終了ごとに定期的な画像検査を行うことを推奨している報告もある^{4) 7)}。本症例では2サイクル終了時点の超音波検査で腫瘍を確認しており、その後MRIで経時的に評価した。定期的な診察を行っていたことで早期発見ができたと考える。悪性卵巣性胚胞性腫瘍におけるGTSは前述にあるように骨盤内発生が多いことを考慮すると、経膈超音波は早期発見に有用であると思われる。腫瘍マーカーの測定だけでなく、術後の化学療法中であつたとしても経膈超音波を含め画像検査を定期的に行うことが望ましい。

慎重な経過観察を行っていても腫瘍マーカーの上昇を伴わない悪性成分の再発やFDG-PETで集積を認めるGTSが知られていることから⁸⁾、GTSと未熟奇形腫再発の鑑別は困難である。腫瘍マーカーや画像検索のみでは悪性腫瘍の混在が否定できないため、手術での病理組織確認が必要となる。未熟奇形腫の再発に関しては二次腫瘍切除術の意義について一定の結論は得られていない。しかし良性のGTSであっても発見が遅れるとより病変はより広範囲にわたり、隣接臓器損傷のリスクが高くなるだけでなく、切除困難となることも少なくない。切除が可能であるならば妊孕性温存の許す限りで、病理学的診断確定のためにも手術が望ましいと思われる。

本症例のGTSは直腸合併切除を要したものの、早期に発見したことで完全切除を得られている。しかし再発を繰り返す症例も報告されており、慎重な経過観察が必要である。現在は約2か月ごとの診察とAFPを中心とした腫瘍マーカーのfollowを行っている。治療終了5か月時点では再発は認めない。

本症例のように胚細胞性腫瘍の治療経過中に腫瘍マーカーが低下しているのに反し、残存腫瘍の増大を認めた場合は、未熟奇形腫の増悪とGTSの判断に苦慮することがある。しかし良性疾患であるGTSであっても診断が遅れた場合は切除困難となる可能性があることを念頭に入れ、定期的な診察・画像検査を行うことで、手術時期を逃さないことが肝要である。

文 献

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン 2015年版 日本婦人科腫瘍学会編, 東京: 金原出版株式会社, 2015: 163-165.
- 2) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-1635.
- 3) Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1913-1918.
- 4) Gorbatiy V, Spiess PE, Pisters LL. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol* 2009; 25: 186-189.
- 5) DiSaia PJ, Saltz A, Kagan AR, Morrow CP. Chemotherapeutic retroconversion of immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 346-350.
- 6) Andréf F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, Terrier-Lacombe M, Théodore C. The growing teratoma syndrome: Results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1389-1394.
- 7) Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA, Tu SM, Tannir NM, Pisters LL. Surgical Management of Growing Teratoma Syndrome: The M. D. Anderson Cancer Center. Experience *J Urol* 2007; 177: 1330-1334.
- 8) Kikawa S, Todo Y, Minobe S, Yamashiro K, Kato H, Sakuragi N. Growing teratoma syndrome of the ovary: a case report with FDG-PET findings. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(7): 926-932.

【連絡先】

中村しほり

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1-1

電話: 086-422-0210 FAX: 086-421-3424

E-mail: snakamura49@kuhp.kyoto-u.ac.jp