症例報告

卵巣未熟奇形腫化学療法後腹腔鏡手術にて診断しえた

Growing teratoma syndromeの一例

大阪赤十字病院¹⁾、神戸市立医療センター中央市民病院²⁾安堂有希子¹⁾、川島直逸¹⁾、徳重 悠¹⁾、池田亜貴子¹⁾、高松史朗¹⁾、邨田裕子¹⁾、吉水美嶺¹⁾、野々垣多加史¹⁾、吉岡信也²⁾

A case of ovarian growing teratoma syndrome diagnosed and treated using laparoscopic surgery

Yukiko Ando¹⁾, Naotoshi Kawashima¹⁾, Yu Tokushige¹⁾, Akiko Ikeda¹⁾, Shiro Takamatsu¹⁾,Yuko Murata¹⁾, Mirei Yoshimizu¹⁾, Takafumi Nonogaki¹⁾, Shinya Yoshioka²⁾Osaka red cross hospital¹⁾, Kobe city medical center general hospital²⁾

Abstract:

Growing teratoma syndrome (GTS) is characterized by the enlargement of peritoneal implants containing only mature components during or after chemotherapy for malignant germ cell tumors.

We managed a case of GTS in a 19-year-old woman who was diagnosed and treated using laparoscopic surgery. At the initial laparotomy, we performed a right salpingo-oophorectomy, partial omentectomy, and biopsy of peritoneal disseminations, and the patient was diagnosed with grade3 stage2C immature teratoma, which was treated with four courses of BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) chemotherapy.

Postoperative magnetic resonance imaging (MRI) and Positron emission tomography (PET-CT) revealed new lesions on the bilateral uterosacral ligament, whereas no tumor marker levels were elevated. We laparoscopically resected the uterosacral lesions, GTS. No recurrent disease was observed after the second operation.

It is difficult to distinguish recurrence or metastasis of malignant germ cell tumors from GTS, therefore surgery should be considered. Recurrent GTS occurs in some cases following laparoscopic surgery, thus a minimally invasive method presents a good option for possible frequent surgeries. Moreover, laparoscopy is suitable to visualize details even when the lesion is deep within the pelvis.

In conclusion, laparoscopic surgery should be considered as an alternative strategy in some GTS cases.

Key words: immature teratoma, growing teratoma syndrome, laparoscopic surgery

緒 言

Growing teratoma syndrome (GTS) は、悪性胚細胞性腫瘍化学療法中または治療後に増大する腫瘍で、成熟奇形腫の成分のみで構成されるものをいう。近年その治療に腹腔鏡手術が有用という報告がなされている。今回我々は、初回手術時に認めた腹膜播種巣と同部位にGTSを発症し、腹腔鏡下手術で切除・診断しえた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者19歳、未婚

主訴 下腹部痛・腹部膨満感

家族歴、既往歴 特記事項なし

現病歴

下腹部痛・腹部膨満・発熱を主訴に前医受診、経腹超音波で腹部腫瘍と腹水貯留を指摘され、精査加療目的で当科紹介初診となった。当科初診時、経腹超音波で直径約20cmの充実成分を伴う嚢胞性腫瘍を認め、多量の腹水貯留を認めた。骨盤MRIで腹腔内腫瘍は内部に脂肪成分・石灰化成分

を伴っており（図1-A, B）、躯幹部CTでは明らかな遠隔転移は認めなかった。血液検査では、CA125 498.6U/ml、CA19-9 228.7 U/ml、AFP 1239.3ng/ml、SCC 3.0ng/mlと高値を認めた。以上より未熟奇形腫を疑い、開腹術を施行した。

開腹所見は、腹水が約2500ml貯留し、右卵巢は小児頭大に腫大し一部破綻していた（図1-C）。また、右仙骨子宮靱帯周囲の腹膜に発赤を認めた。右付属器切除術を施行し、術中迅速組織診で未熟奇形腫と診断し、妊娠性温存の希望があったため、大網部分切除術・骨盤腹膜生検を追加するのみで手術終了とした。肉眼的残存病変は認めなかった。病理組織診では、右卵巢腫瘍は皮膚・大脳・気管線毛円柱上皮・分泌腺・軟骨など多彩な組織を含み、広範囲にわたって細胞密度が高い未熟な神経組織のロゼット形成を認めた。（図1-D）。また、右骨盤腹膜生検標本においても、同様の未熟な神

経管様の構造を認め（図1-E）、卵巢未熟奇形腫 grade3 pT2BNXM0 II B期と診断した。

術後BEP療法（Bleomycine・Etoposide・CDDP）を施行し、2コース目終了時には腫瘍マーカーは陰性化したが（図2）、PET-CTで子宮背側腹膜に集積（SUVmax 3.836）を認めた。さらにBEP療法を2コース施行したところ、腫瘍マーカーは陰性化したままであったが、骨盤MRIで骨盤腹膜は肥厚し、同部位に造影効果を認め、PET-CTでもさらに集積の増強（SUVmax 4.709）を認めた（図3-A, B）た。腫瘍マーカーの上昇を認めなかったことからGTSが疑われたが、組織学的検索が必要と判断し、初回手術から5ヶ月後に手術を行う方針とした。腹腔鏡手術では播種病変の完全摘出は困難であり、摘出組織に悪性所見を認めた場合は再度開腹手術や追加化学療法が必要である事、利点としては低侵襲であり、腹腔内を詳細に

図1-A

図1-B

図1-A・B 術前MRI T2WI画像 内部に脂肪を含む、充実成分に富む腫瘍を認めた

図1-C 摘出右卵巢腫瘍
分葉状で柔らかい腫瘍で、一部破綻していた

図1-D 右卵巢腫瘍HE標本
大脳・気管線毛円柱上皮・分泌腺・軟骨など多彩な組織を含み、広範囲にわたって細胞密度が高い未熟な神経組織のロゼット形成を認めた。

図1-E 腹膜生検HE標本
右卵巢腫瘍と同様の未熟な神経成分を認めた。

観察できる点である事を本人・家族説明したところ、腹腔鏡手術を希望された。

腹腔内所見は、両側仙骨子宮靱帯に扁平な隆起性病変を認め（図4-A, B）、部分切除した。その

他に腹腔内播種病変は認めなかった。病理組織診で成熟神経膠細胞を認めるのみで悪性所見を認めず（図4-C）、Growing teratoma syndromeと診断した。以後無治療経過観察中であるが、2度目の手術から12ヶ月経過した現在まで再発所見を認めていない。

考 察

卵巢未熟奇形腫は、若年女性に好発する稀な腫瘍であり、化学療法の進歩により、妊孕性温存の上での長期予後が得られるようになっている。術後化学療法としてはBEP療法が標準治療とされており、不完全摘出例には腫瘍マーカー陰性後さらに1～2サイクルを追加することが推奨されている¹⁾。

今回診断に至ったGrowing teratoma syndrome (GTS) は、Logothetisら命名された症候群で、その特徴は①胚細胞腫瘍の化学療法中あるいは後

図2 化学療法2コース目以降、腫瘍マーカーは陰性化していた。

図3-AB PET-CT BEP4コース後、両側仙骨子宮靱帯周囲に集積（SUVmax 4.709）を認めた。

図4-A 右仙骨子宮靱帯周囲播腫病変

図4-B 左仙骨子宮靱帯周囲播腫病変

図4-C 病変切除後

図4-D 成熟神経こう細胞を主体とする成熟奇形腫成分のみ認める

表1 本邦でGTSを腹腔鏡手術で診断・治療した報告

著者	年齢	初回手術	組織型	病期	腫瘍マーカー	化学療法	GTS発症までの期間	GTSの部位	手術到達度	経過観察期間
真里谷ら(9)	30	RSO・膀胱子宮窩腹膜生検	不明	2B	AFP	BEP×3	26ヶ月	ダグラス窩	完全切除	不明
阿部ら(10)	37	RSO・左卵巢生検・大網生検	G3	2B	CA19-9 CA125 AFP	BEP×6	5ヶ月	仙骨子宮靱帯腹膜 壁側腹膜	不完全切除	7ヶ月
足立ら(11)	18	LSO・大網部分切除	G2	1A	AFP	BEP×3	36ヶ月	大網・ダグラス窩	完全切除	13年後再発 右卵巢完全 切除後1年
Matsushita et al(12)	30	RSO・POM・腹膜生検	G1	3A	CA19-9 CA125 AFP	BEP×4	92ヶ月	右腎臓	完全切除	6ヶ月
Shigeta et al(13)	20	LSO	G3	3B	CA125 AFP	BEP×3	17ヶ月	傍結腸溝・骨盤腹膜	完全切除	12ヶ月
本症例	18	RSO・骨盤腹膜生検	G3	2B	CA19-9 CA125 AFP	BEP×4	5ヶ月	骨盤腹膜	不完全切除	12ヶ月

に臨床的・画像的に腫瘍の増大を認める②化学療法前に上昇していた腫瘍マーカーは陰性化する③摘出標本の病理組織所見では成熟奇形腫の成分のみ認めるといものである²⁾。発生機序として、化学療法による悪性組織の選択的な排除、及び未熟組織から成熟組織への転換の可能性が挙げられている³⁾。GTSは非精細胞性胚細胞腫瘍での報告が多く、1.9-7.6%で発生するといわれており²⁾、他にも松果体由来の胚細胞腫瘍での報告も散見され⁴⁾、卵巣腫瘍での頻度はそれより低いとされていた。しかし、胚細胞腫瘍の12%に認めるとい報告もあり⁵⁾、今後病態の認識が進むにつれ、より高頻度であることが証明される可能性がある。

GTSと未熟奇形腫の転移・再発との鑑別は、後治療の必要性の有無を決定するために重要である。腫瘍マーカーや画像検索のみでは腫瘍内に悪性組織の混在を否定できず、手術による組織学的検索が必要となる。組織学的にGTSと診断した場合でも、成熟奇形腫自体の悪性転化する潜在性に加え、残存病変に未熟奇形腫成分がわずかに混入している可能性のため、3%では成熟奇形腫の成分が悪性転化するという報告もあり⁶⁾、診断確定後も長期の経過観察が必要である。

また、GTSは増大して周囲組織を圧排し、尿管閉塞・腸閉塞・胆管閉塞・腫瘍塞栓を引き起こすという報告や^{7,8)}、化学療法・放射線療法抵抗性であり、初回手術から10年以上経過してから腫瘍の増大を認め、GTSと診断された報告もある⁵⁾。早期に組織学的診断をすることで、不必要な化学療法や放射線治療を回避できること、経過観察中に増大傾向があれば周囲臓器への影響を考えると、手術療法が必要となる。完全切除が望まれるが、完全切除が困難な症例も散見され、部分切除では72-83%で再発を認めるともいわれている⁶⁾。このような場合、将来的に複数回の手術が必要となる可能性がある事を考慮すると、低侵襲で術後癒着も少なく、腹腔内を詳細に検索できる腹腔鏡手術が診断・治療に有用と考えられる。

これまでに国内外でGTSを腹腔鏡手術で診断・治療した報告は複数例認め^{9-12,14)}。本邦での報告は本症例をあわせて6例であり、いずれも術前にGTSと胚細胞腫瘍の再発・再燃と鑑別できず、腹腔鏡手術を施行したものである。4例が完全切除、2例が部分切除であるが、経過観察期間は半年から1年である。足立らの症例は、初回手術後にBEP療法を施行し、その約3年後に腫瘍を認め、GTSと診断されている。さらに13年後に腫瘍を認

め、再度手術にてGTSと診断されている。このように長期的には再発してくる症例も想定され、全ての症例で大きな周術期・術後合併症なく終了していることから、腹腔鏡手術が支持されるといえる。

画像検索としてCT・MRI・PET-CTが上げられるが、悪性度を予測するものは確立していない。PET-CTで集積を認めた報告もあるが^{8,10,13)}、腫瘍内部にある神経細胞のグルコース代謝によるといわれており、悪性組織が存在するかの検索には適さないとされている。本症例でもPET-CTで集積を認め、摘出標本にも多数のglia細胞を認めた事は、これを支持する所見であった。一方、GTSは肝臓内や上腹部、胸郭内で発生する場合もあり、CT・MRIで腹膜の肥厚と評価しうる部位にFDG集積を認め、腹腔内検索の指標となったことから、術前の全身検索の一環としては有用といえる。

結 語

今回Growing teratoma syndromeに対し腹腔鏡下手術で診断・治療し得た症例を経験した。詳細な腹腔内検索を行うことが可能であるため、腹腔鏡手術も選択肢の一つになりうると考えられた。また、本症例ではFDG-PETで集積を認めたため、手術中に病変部位を検索するため指標になりうると考えられた。

この論文の要旨は、第54回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。

文 献

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版. 日本婦人科腫瘍学会編 127-143, 2010
- 2) Logothetis CJ, et al.: The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-1635.
- 3) DiSaia PJ, et al.: Chemotherapeutic retroconversion of immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 346-350.
- 4) Oya S. et al.: The pathogenesis of intracranial growing teratoma syndrome: proliferation of tumor cells or formation of multiple expanding cysts? Two case reports and review of the literature. *Childs nerv syst* 2014; 30: 1455-1461
- 5) Zagame L. et al.: Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors. *obstet Gynecol*, 2006; 108: 509-514.
- 6) Andre F. et al.: The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33

- patients. European Journal of cancer 2000 ; 36 : 1389-1394.
- 7) 多賀谷 光、他. 化学療法中にGrowing teratoma syndromeを呈した卵巣未熟奇形腫の1症例. 日産婦関東連会報, 2003 ; 40 :11-16.
 - 8) Kikawa S et al.: Growing teratoma syndrome of the ovary: A case report with FDG-PET findings. J Obst gynecol, 2011 ; 37 : 926-932.
 - 9) 真里谷 奨 他. 卵巣未熟奇形腫の治療後に発生したGrowing teratoma syndromeに対し腹腔鏡下病巣切除を施行した一例. 日本産科婦人科内視鏡学会誌, 2013 ; 29 ; 58-162.
 - 10) 阿部彰子 他. 卵巣未熟奇形腫術後化学療法中に生じたGrowing teratoma syndromeを腹腔鏡下手術で診断し得た一例. 日本産婦人科内視鏡学会誌, 2012 ; 28 : 521-525.
 - 11) 足立和繁 他. 腹腔鏡手術下で腫瘍切除を行ったGrowing teratoma syndromeの1例. 日本産婦人科内視鏡学会誌, 2010 ; 26 ; 370-373.
 - 12) Matsumoto H. et al.: Growing teratoma syndrome of the Ovary after fertility sparing surgery and successful pregnancy. Gynecol obstet invest, 2010 ; 69 : 221-223.
 - 13) Hariprasad R. et al.: Growin teratoma syndrome of ovary. int J Clin Oncol, 2008 ;13 : 83-87.
 - 14) Shigeta N. et al: Laparoscopic excisional surgery for growing teratoma syndrome of the ovary : case report and literature review