症例報告

腹腔鏡下生検により診断し、早期に化学療法を開始できた卵黄嚢腫瘍の一例

群馬大学医学部附属病院 産科婦人科

中尾光資郎、岸 裕司、小松央憲、北原慈和、今井文晴、峯岸 敬

A case of a yolk sac tumor diagnosed using laparoscopic biopsy that allowed for early intervention with chemotherapy

Kohshiro Nakao, Hiroshi Kishi, Hisanori Komatsu, Yoshikazu Kitahara,
Fumiharu Imai, Takashi Minegishi

Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University Graduate School of Medicine

Abstract

Yolk sac tumors are found in approximately 1% of all ovarian malignancies. Many cases of yolk sac tumors develop at a young age. For the treatment of yolk sac tumors, early initiation of postoperative chemotherapy is effective. Generally, for good effects from postoperative chemotherapy for yolk sac tumors, surgery is performed to preserve the patient's fertility. We present a case of peritoneal dissemination, which was diagnosed as a yolk sac tumor using laparoscopic biopsy. The tumor developed postadnexectomy for a mature cystic teratoma and we were able to start early postoperative chemotherapy. A 16-year-old girl was hospitalized due to a sensation of abdominal fullness. Magnetic resonance imaging revealed a giant abdominal tumor that was suspected of being an immature teratoma. We performed left uterine adnexectomy and omentectomy using laparotomy, based on an intraoperative rapid diagnosis of an immature teratoma. The final pathological diagnosis was a mature cystic teratoma, so the patient did not receive any postoperative treatment. Seven months after surgery, she experienced lower abdominal pain. Computed tomography revealed peritoneal dissemination, and the serum alpha-fetoprotein level was 1938 ng/ml. We performed a tissue biopsy using laparoscopic surgery, and we made a diagnosis of a yolk sac tumor. We promptly administered BEP chemotherapy (bleomycin, etoposide, and cisplatin) after laparoscopic surgery, and treatment has been successful. This case shows that laparoscopic surgery could be a minimally invasive diagnostic method for patients who should start receiving chemotherapy soon after surgery.

Key words: ovary, yolk sac tumor, laparoscopic biopsy

緒 言

胚細胞腫瘍は全卵巣腫瘍のうち20%程度を占める腫瘍である。悪性腫瘍に分類されるものはデイスジャーミノーマ、卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌、絨毛癌、未熟奇形腫、悪性転化を伴う成熟嚢胞奇形腫があり、全悪性卵巣腫瘍の3%を占める。また、卵黄嚢腫瘍は悪性胚細胞卵巣腫瘍のうち18%に認められる比較的稀な腫瘍である¹⁾。多くは若年に発症し化学療法が奏功することから、妊孕性温存を希望する場合には患側付属器の摘出に留めるこ

とが一般的であり、引き続いての化学療法の早期開始が重要である。今回、成熟嚢胞奇形腫に対する付属器摘出術7か月後に腹膜播種を来し、腹腔鏡下生検により卵黄嚢腫瘍と診断でき、早期に化学療法を開始できた症例を報告する。

症 例

16歳 未経妊
主訴：腹部膨満感
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし

現病歴：1年半前から下腹部膨満感を自覚していた。近医内科で巨大な腹腔内腫瘍を指摘されたため、前医産婦人科を受診し、CT/MRIにより左卵巢未熟奇形腫が疑われた。精査加療目的に当院へ紹介となった。

初診時現症：身長 145cm、体重 48kg、体温 36.3℃、血圧 96/60mmHg、脈拍 70/分、SpO2 99%。腹部は全体的に膨隆、自発痛なし、圧痛なし。

検査所見：血液検査ではHb10.0g/dlと軽度の低下を認め、CEA 6.7ng/ml、AFP 31.2ng/ml、CA19-9 1796U/ml、CA125 463U/ml、SCC 4.5ng/mlはいずれも基準値を上回っていた（表1）。

骨盤部MRI：臍上に達する多房性左卵巢腫瘍を認めた。内部にT1強調像でhigh intensity、T1脂肪抑制像で抑制される脂肪成分を認めた。また、一部に隔壁の肥厚を認めたが、造影MRIでは明らかな造影効果を伴う充実性成分は認めず、拡散強調像では拡散低下も認めなかった（図1a）。

CT：臍上に及ぶ内部にhigh densityな石灰化成分を伴う多房性左卵巢腫瘍を認めた。明らかな播種性病変、リンパ節腫脹や他臓器転移は認めな

かった（図1b）。

初回手術経過：悪性腫瘍の可能性があり、また巨大な腫瘍であることから開腹手術を選択した。術中迅速病理診断により未熟嚢胞奇形腫が疑われ、妊孕能の温存を考慮し左付属器切除術および大網切除術とした。腹腔内には明らかな播種性病変は認めなかった。手術時間は3時間、出血量は86ml、術後在院期間は8日間だった。術後病理診断では左卵巢腫瘍に未熟成分は認めず成熟嚢胞奇形腫の診断であった。また、大網に播種病変を認めず、洗浄腹水にも悪性細胞を認めなかった。以上の結果から術後療法は必要とせず前医で経過観察をしていた。術後7か月に下腹部痛が出現し、当院を受診した。CTで上腹部から骨盤内に至るまで散在性に腹膜播種病変を指摘され、MRIでは温存した子宮、右子宮付属器に異常は認めなかった（図2a, b）。血液検査ではAFP 1938ng/mlと異常高値を認めた。悪性胚細胞腫瘍を疑い、初回摘出標本の病理組織学的な再評価を行うも悪性所見は認めなかった。組織診断を得るため以下3つの方策を提案した。1.腹腔鏡下での組織診断、

表1 初診時検査値

RBC	4.54	10 ⁶ /ul	T-Bil	0.5	mg/dl	CRP	0.92	mg/dl
Hb	10.0	g/dl	AST	17	U/L			
Hct	33.2	%	ALT	26	U/L	CEA	6.7	ng/ml
WBC	6.0	10 ³ /ul	LDH	169	U/L	AFP	31.2	ng/ml
Plt	339	10 ³ /ul	ALP	384	U/L	CA19-9	1796	U/ml
PT活性	77	%	γ-GTP	43	U/L	SCC	4.5	ng/ml
PT-INR	1.13		BUN	9	mg/dl	CA125	463	U/ml
APTT	37.8	sec	Cr	0.45	mg/dl			
Dダイマー	2.6	ug/ml	Na	140	mEq/l			
			K	4.2	mEq/l			
TP	8.6	g/dl	Cl	103	mEq/l			
Alb	4.3	g/dl	Ca	9.7	mg/dl			

a.

b.

図1 MRI/CT（初診時）

a. MRI（左T1、右T1-fs）

脂肪を含む巨大な多嚢胞性病変が腹腔内を占めている。

b. CT

石灰化を含む病変が散見される。播種や転移病変は認めない。

図2 MRI/CT (初回術後7ヶ月)
a. CT
上腹部、骨盤内右側に播種病変を認める。
b. MRI (左T1-Gd、右T2)
正常子宮、右卵巢を認める。骨盤壁に播種病変を認める。

図3 腹腔鏡手術所見
骨盤底右側と右上腹部に播種病変を認めた。

2.開腹下での組織診断、3.CTガイド下での組織診断。3.に関しては血流豊富な腹腔内播種病変であり、腹腔内出血の危険性がある点、2.に関しては侵襲が大きい点を考慮し、1.による組織診断を行うこととした。

腹腔鏡下手術経過：子宮および右子宮付属器は正常だった。肝下面から骨盤内にかけて米粒大から鶏卵大までの散在する腹膜播種、腸管や腸間膜表面にも同様に播種病変を認め、病変の一部を切除した（図3）。手術時間は1時間36分、出血量は少量、術後在院期間は2日間であった。最終病理診断は卵黄嚢腫瘍 pT3cNxM0 StageⅢCであり（図4）、術後9日目からBEP療法（Bleomycine, Etoposide, Cisplatin）を施行した。BEP療法施行後より、AFPは減少傾向となり、BEP4コース施行後には陰性化し、6コースまで治療を継続した。6コース施行後のCTで寛解を確認し、現在は経過観察を行っているが再発は認めていない（図5 a, b）。また、BEP療法終了後2ヶ月で月経は再開しており、卵巢機能は維持されていると考えられる。

図4 病理組織所見、および免疫組織化学染色所見
a. 腫瘍細胞が網目状に増殖している。(HE 弱拡大)
a. Schiller-Duval bodyがみられる。(HE 強拡大)
b. 腫瘍細胞の核が陽性である。(SALL4 強拡大)
c. 腫瘍細胞の細胞質が陽性である。(AFP 強拡大)

図5

- a. 腫瘍マーカー
AFPが治療後著名に減少している。
BEP療法4コース後には準備値内となった。
- b. CT (BEP療法6コース後)
BEP療法6コース後には寛解した。

考 察

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会による2014年度患者年報では胚細胞腫瘍が179例、そのうち卵黄嚢腫瘍は32例の報告があった。さらに、第57回治療年報（2009年治療開始例）によると卵黄嚢腫瘍は31例の報告があり、Ⅰ期が22例、Ⅱ期が1例、Ⅲ期が8例であり、70%程度がⅠ期症例であると報告されている¹⁾。卵黄嚢腫瘍は若年者に好発し、腹部膨満感を主訴に受診した際に骨盤内腫瘍として発見されることが多い。また、卵巣茎捻転や腫瘍の破裂などで急性腹症を生じ、緊急手術をした結果として初めて診断されることも少なくない²⁾。AFPが高値を示すことも特徴的な所見である。多くは片側性に生じ、標準治療は外科的切除とそれに引き続く化学療法である。化学療法としてはシスプラチンをkey drugとしたBEP療法が用いられており、治療効果判定としては前述したAFPが鋭敏なマーカーとして用いられている³⁾。すなわち、卵黄嚢腫瘍の治療に際しては手術、化学療法によるAFPの基準値内への低下を目指すこととなる。

現在、良性卵巣腫瘍に対しては腹腔鏡下手術が開腹手術と同様に推奨され標準的な治療となっている。一方、一般には悪性卵巣腫瘍に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術の比較試験が行われておらず生存率に関する情報不足から推奨されていない。しかし、産婦人科内視鏡ガイドラインには腹腔内観察・組織採取を目的とした腹腔鏡下手術は、開腹手術に替わる選択肢になりうる、と示されており、腹腔鏡は試験開腹を回避して早期の化学療

法導入に対しては有用と考えられる^{4,5)}。また、早期卵巣癌に対する根治術に関しては生存率に差がないとの報告もある⁶⁻⁸⁾。しかしこれらには技術的な問題から根治性を損なう可能性やPrimary debulking surgeryを避け、安易なNeoadjuvant chemotherapyへの選択を増加させてしてしまう可能性もあり、適切な判断が必要となる。

非上皮性悪性卵巣腫瘍に関する腹腔鏡下手術を行った症例検討は2報の報告がなされている。Shim SHらによると、28例のⅠ期非上皮性悪性卵巣腫瘍（20例が性索間質性腫瘍、8例が胚細胞腫瘍）において、腹腔鏡下手術は治療効果を損なわずに安全に行うことができることを示している。そのうち5例が術後化学療法を施行されており、中央値として術後14日（2-21日）での治療を可能としている⁹⁾。さらにAnne-Sophie Gremeauらは20例（4例が性索間質性腫瘍、16例が胚細胞腫瘍）の検討を行い、腹腔鏡下手術が開腹手術の代替手段になり得る可能性を示している。入院期間は腹腔鏡下手術群で有意に短く 3.1 ± 1.5 日、開腹手術群では 6.9 ± 4.9 日だった。腫瘍径は開腹手術群で有意に大きかった。進行期は両群で有意差は認めないものの、腹腔鏡下手術群ではⅠ期5例、Ⅱ期1例、Ⅳ期1例であった。Ⅳ期症例は組織生検目的の絨毛癌の1例であり、基本的には骨盤部に限局する病変に対する症例であった。一方、開腹手術群ではⅠ期6例、Ⅱ期4例、Ⅲ期2例、Ⅳ期1例であり、より進行した症例が含まれている傾向があった。腹腔鏡下手術群でⅣ期の1例に死亡例を認め、開腹手術群では2例の再発例を認めている¹⁰⁾。これら報告からは早期例には腹腔鏡下手術

が代替手段となり得ると考えられる。しかし、これら報告は稀な腫瘍であることから、少数例の検討かつ、どちらも20年間程度の長期間に渡る後方視的検討であり、様々な因子が結果に影響を与えている可能性を考慮せねばならない。

本症例では初回手術における術中迅速診断で未熟奇形腫の疑いがもたれたため、妊孕性温存を考慮し左付属器切除と大網切除を施行した。最終病理診断では成熟嚢胞奇形腫と診断されていたが、術後7か月に腹膜播種病変の出現を来したものである。播種病変出現時にはAFP高値から卵黄嚢腫瘍が強く疑われた。原発巣と想定される左卵巣は既に摘出されており、卵黄嚢腫瘍にはBEP療法が奏功するため、早期化学療法の開始を目指し、腹腔鏡下による低侵襲な組織診断を行った。組織診断が確定するまで数日を要したが、術後速やかに化学療法を施行でき、治療は奏効している。本報告のように初回の手術で良性卵巣腫瘍と診断された症例においても、術後に播種病変を生じ悪性卵巣腫瘍の存在が改めて診断される報告は散見される¹¹⁻¹³⁾。その際には症例を適切に選択する必要があるが、腹腔鏡による診断も有用な選択肢の一つとなり得ると考えられる。

結 語

腹腔鏡下手術を選択し、術後早期から化学療法を開始でき良好な結果を得られている。低侵襲な腹腔鏡手術の有用性を示せた一例であった。

本論文の要旨は第56回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科学会編: 婦人科腫瘍委員会報告, 日本産科婦人科学会婦人科学会雑誌, 2016; 68(3): 1117-1231.
- 2) De Backer A, et al.: Ovarian Germ Cell Tumors in Children: A Clinical Study of 66 Patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2006; 46: 459-464.
- 3) Williams S, et al.: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1995; 56: 2756-2761.
- 4) 日本産科婦人科内視鏡学会編: 産婦人科内視鏡ガイドライン 2013年版, 金原出版.
- 5) Chereau E, et al.: External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res*, 2011; 31: 4469-4474.
- 6) Fagotti A, et al.: Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 199: 642.e1-6.
- 7) Nezhat FR, et al.: Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *Am J Obstet Gynecol*; 2009; 200: 83.e1-6.
- 8) Jung US, et al.: Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *J Obstet Gynecol Res*, 2009; 35: 113-118.
- 9) Shim SH, et al.: Laparoscopic management of early-stage malignant nonepithelial ovarian tumors: surgical and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 249-255.
- 10) Anne-Sophie Gremeau, et al.: Surgical management of non-epithelial ovarian malignancies: advantages and limitations of laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol*, 2014, 172: 106-110.
- 11) Anteby EY, et al.: Germ cell tumors of the ovary arising after dermoid cyst resection: a long-term follow-up study. *Obstet Gynecol*, 1994; 83(4): 605-608.
- 12) 石垣展子、他: 卵巣腫瘍茎捻転で手術直後に多発腹腔内再発をきたした卵巣未熟奇形腫の1例、産科と婦人科、2015; 9: 1047-1051.
- 13) 門上大祐、他: 良性と考えられた卵巣嚢胞性腫瘍摘出後に大量腹水・腹腔内播種巣を認めた1例、産婦の進歩、2016; 68(1): 13-19.