

診断に苦慮した腹膜原発卵黄嚢腫瘍の一例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 露木, 大地, 山西, 優紀夫, 小嶋, 一司, 山本, 小百合, 笹ヶ迫, 奈々代, 山田, 香, 川村, 温子, 山西, 恵, 小阪, 謙三 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003521

診断に苦慮した腹膜原発卵黄嚢腫瘍の一例

A case of primary peritoneal yolk sac tumor presenting difficulty in diagnosis

静岡県立総合病院 産婦人科

露木大地、山西優紀夫、小嶋一司、山本小百合、笹ヶ迫奈々代、山田香、川村温子、山西恵、小阪謙三

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka General Hospital
Daichi TSUYUKI, Yukio YAMANISHI, Kazushi KOJIMA,
Sayuri YAMAMOTO, Nanayo SASAGASAKO, Kaori YAMADA,
Atsuko KAWAMURA, Megumi YAMANISHI, Kenzo KOSAKA

キーワード : Yolk Sac Tumor、extragonadal、Peritoneum

<概要>

卵巣の腫大を認めない腹膜原発卵黄嚢腫瘍を経験した。初回手術後は腹膜原発の明細胞腺癌ⅢC期の診断に至り、dose-dense TC療法 (ddTC : パクリタキセル/カルボプラチン) を施行した。一時は奏功したが、腫瘍の増大傾向を認めた。卵黄嚢腫瘍の可能性も考慮されたために組織の再評価を行い、腹膜原発の卵黄嚢腫瘍の診断に至った。BEP療法 (ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン) を施行し、緩解を得ている。

<abstract>

We experienced a case of primary peritoneal yolk sac tumor without ovarian enlargement. After initial surgery, stage IIIC clear cell adenocarcinoma of the peritoneum was diagnosed, and dose-dense paclitaxel-carboplatin chemotherapy was administered. Although the patient temporarily responded to the treatment, the tumor subsequently tended to grow. Considering the possibility of yolk sac tumor, histological examination was performed again. A

diagnosis of primary peritoneal yolk sac tumor was finally made. Bleomycin-etoposide-cisplatin chemotherapy was administered, and the patient has remained in clinical remission.

<緒言>

卵黄嚢腫瘍は稀な悪性胚細胞性腫瘍であり、女性においては一般的に卵巣から発生する。中でも約10%が卵巣外から発生し、さらに腹膜原発は極めて稀である¹⁾。卵黄嚢腫瘍は多彩な病理像を示し、さらに混合型の腫瘍を認めることもあるため、卵巣外発生や高齢の症例は診断が困難となることがある。

初回組織生検後に明細胞腺癌と診断されたが、再燃時の組織生検で腹膜原発の卵黄嚢腫瘍の診断に至った症例を経験したので臨床経過を報告する。

〈症例〉

26歳、0経妊。初経12歳、周期整。既往歴なし、内服歴なし。

腹部膨満感、上腹部痛を自覚したため、近医内科を受診した。経腹エコーにて多量の腹水貯留を認め、当院消化器内科を紹介受診された。腹部CT画像にて付属器腫大が疑われたため、同日に当科受診となった。

診察時、経膈エコーにて大量腹水とともに、左付属器領域に不整な形態の腫瘤像、さらにダグラス窩に3cmの腫瘤像を複数箇所認めた。

造影MRI(図1、2)にて左付属器に接する3cm大の不整な充実性腫瘤(T1低信号、T2淡い低信号、造影効果を伴う)、またダグラス窩腹膜に4cm、2cm大の腹膜播種を疑う腫瘤を認め、そのほか骨盤内腹膜を中心に1cm大の腫瘤を多数認めた。胸腹骨盤部造影CTでは、MRI所見に加えて、明らかなリンパ節腫大は認めなかったが、4cm大の大網腫瘤を認めた。その他の他臓器転移は認めなかった。

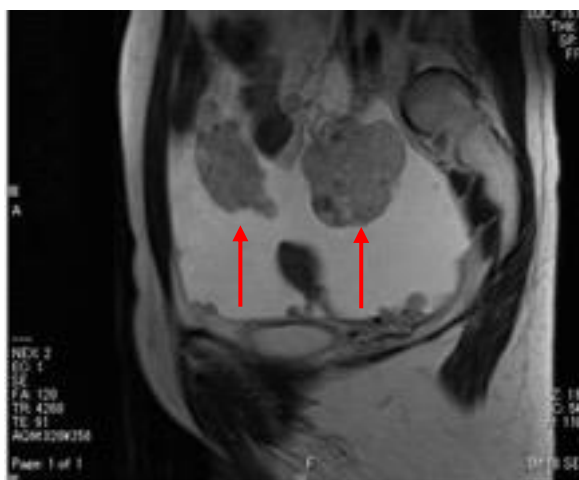


図1: 初診時造影MRI 矢印は播種腫瘤



図2: 初診時造影MRI 矢印は正常大卵巣

下部内視鏡検査では腹腔内からの腸管圧迫のためファイバーがS状結腸部より口側への通過が困難であった。上部内視鏡、注腸造影を施行したが明らかな粗大な腫瘤病変は認めなかった。治療前は腫瘍マーカーCA125: 320U/ml、AFP: 52251ng/mlを認めた。左卵巣原発の卵巣腫瘍を疑い、試験開腹術を施行した。術中腹腔内所見では明らかな子宮、付属器の腫大は認めなかった。腹膜に散在する結節、大網腫瘍(10cm大: omental cake)、肝表面にも腫瘍を認めた。腹水は黄色透明で4Lの貯留があった。大網腫瘍は巨大かつ腹壁への癒着も強く、易出血性であったため完全な摘出は困難であり腹膜、大網腫瘍の一部組織生検を行った。

術後病理結果にて、細胞質が淡明な異型細胞、また乳頭状増殖像を認めたため、AFP陽性の明細胞腺癌の診断に至った(図3、4)。腹膜癌(明細胞腺癌)、stage III C期と診断し、dose-dense TC(ddTC: パクリタキセル80mg/m²、カルボプラチン6AUC)療法を開始した。

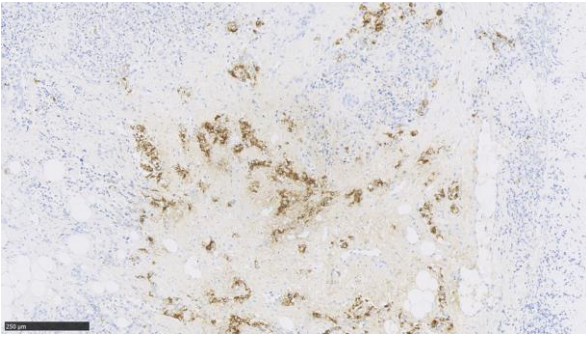


図 3: AFP 一部陽性

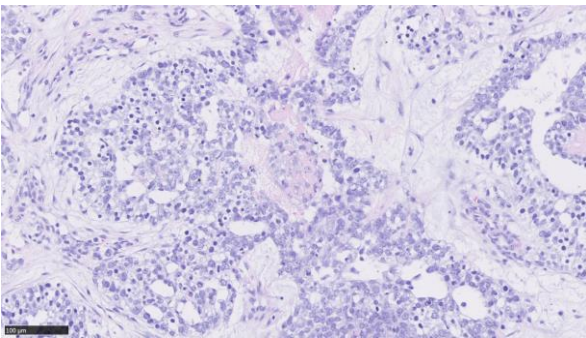


図 4: 淡明細胞、Eosinophilic hyaline bodies

ddTC 療法を 5 コース施行し、PET-CT、造影 CT の画像検査では腫瘍の消失を認めるとともに、AFP 値は 22ng/ml と著明な低下を認めた。しかし、陰性化に至らなかったために、ddTC5 コース実施後（病日 6 ヶ月）に Interval Debulking Surgery(IDS)目的に開腹手術を施行した。

術中所見では腹膜、腸間膜に砂粒状の結節を認めたが、子宮、卵巣の表面は平滑で明らかな腫大はなく、腸間膜・大網の粗大な腫瘤性病変の摘出のみを行った。摘出標本からの術後病理結果は壊死組織を認めるのみで viable cancer は認めなかった。

その後も、腫瘍マーカーの陰性化には及ばなかったため、ddTC 療法をさらに 5 コース（計 10 コース）を継続したが、徐々に AFP 値の上昇を認めた。CT 画像検査では腫瘍の増大を認めたため、レジメンをイリノテカン/シスプラ

チン(CPT11:60mg/m²、CDDP:60mg/m²)に変更し 2 コース施行した。腫瘍は CT 画像上 SD であるがその後も腫瘍マーカーは上昇した。

治療効果は乏しく、再度の組織評価をするため、病日 13 ヶ月に腹腔鏡下観察組織生検を施行し腹膜播種病変を生検した。腹腔内所見は、明らかな子宮、付属器腫大は認めず、下腹部前壁腹膜に 1cm の結節、粟粒大結節の散在を認めた。

腹膜結節を組織生検し HE 染色では、Schiller dubal body、endodermal sinus pattern を認め、卵黄嚢腫瘍と考えられた。免疫染色では AFP、Glypican3、PAX8、c-kit、AE1/3、CAM5.2 が陽性、CK7、EMA、WT-1、ER、p53、Oct3/4 は陰性であり、卵黄嚢腫瘍に矛盾しない結果であった。(図 5、6)

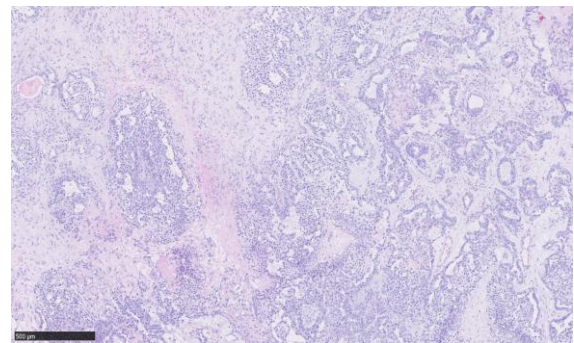


図 5: schiller dubal body

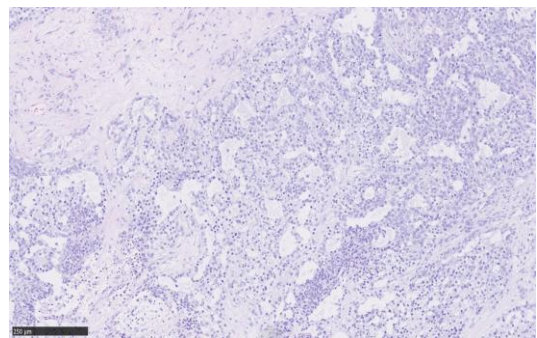


図 6: endodermal sinus pattern

腹膜原発の卵黄嚢腫瘍と診断後、BEP 療法(ブレオマイシン 29mg/body、エトポシド 100mg/

m²、シスプラチン 25mg/m²)を5コース施行し、腫瘍マーカーの陰性化を認めたために化学療法を終了した。1コース終了後に、強い骨髄抑制(好中球減少)、発熱性好中球減少症を認めたため、エトポシド 20%減量を行った。BEP5コース終了前に乾性咳嗽を認めたが、間質性肺炎は否定的であり自然軽快した。そのほか有害事象として、脱毛、嘔気・嘔吐 grade3、ヘモグロビン値低下 grade3、好中球減少の副作用は grade4 まで認めたが赤血球輸血や G-CSF 製剤投与で症状改善を図り、BEP 療法はエトポシドは 2 コース目以降を 20%減量したがスケジュールを変更することなく 5 コース終了した。レジメン終了時にはブレオマイシン、エトポシドの総投与量はそれぞれ計 435mg/body、2925mg になった。(図 7)

その後、腫瘍マーカーは陰性化のままである

が、病日 20 ヶ月目 (BEP 療法終了後 1 ヶ月時) のフォロー造影 CT でダグラス窩に腹膜播種結節 1cm 大を認め、PET-CT でも FDG 集積を伴っていた。播種病変の可能性も否定できなかったため、開腹腫瘍摘出術を施行し、術後病理結果は fibro necrotic tissue であった。その後は化学療法を施行せず、BEP 療法 5 コース終了後、現在 9 ヶ月経過し明らかな再発は認めていない。

初回の術後化学療法 (ddTC) 後から、無月経となったが、BEP 療法終了後は、カウフマン療法 (エストラーナテープ、ルトラル錠) を 3クール施行し、以降は周期的な月経を認めている。

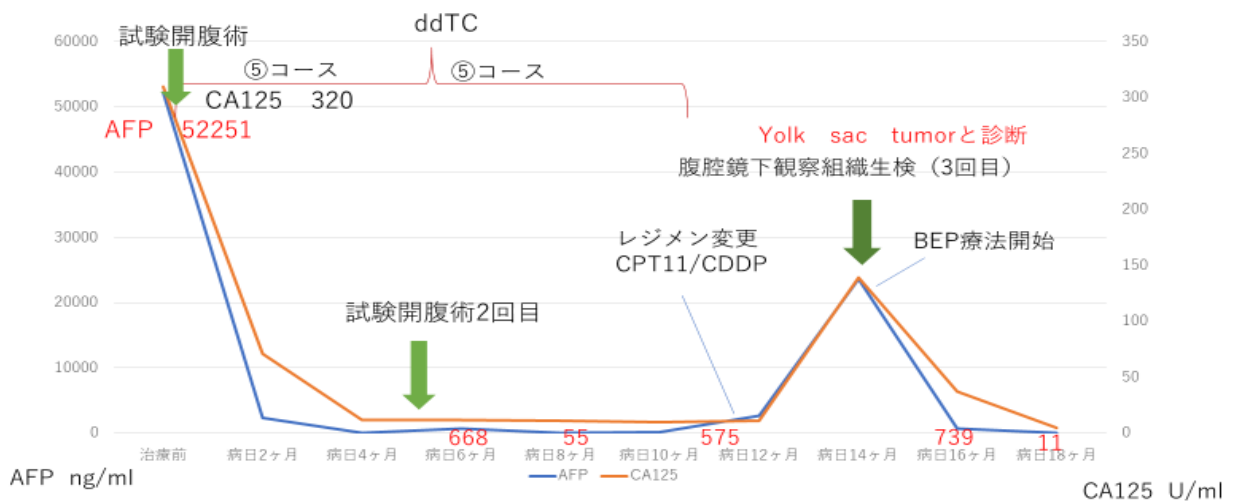


図 7 本症例の経時的変化を示す

ddTC:dose dense TC CPT11/CDDP : イリノテカン/シスプラチン BEP:ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン

〈考察〉

全悪性卵巣腫瘍のうち約 5%が胚細胞性腫瘍とされ、そのうち約 25%が卵黄嚢腫瘍とされる。卵黄嚢腫瘍の中で性腺が原発ではないものは 10~20%で、仙骨部、縦隔、膣、脳、後腹膜等の正中部位に発生し易いとされ、頭頸部、大網、腹膜、膵胆管、胃、膀胱、子宮、外陰からの報告もある¹⁾。英語、日本語文献において、卵巣原発ではない骨盤内発生卵黄嚢腫瘍は 15 例、そのうち腹膜原発の卵黄嚢腫瘍は 8 例 (図 8)^{2~10)}の報告であった。しかし、大網原発、腹膜原発、骨盤内原発とされているものは進行例となればさらにそれぞれの区別が困難となる。本症例は腹膜の最大腫瘍と大網に多発する腫瘍を認めたために腹膜原発と判断した。

卵黄嚢腫瘍は若年者 (10~29 歳 平均 19 歳) に多く認め、進行期であっても化学療法 (ブレオマイシン/エトポシド/シスプラチン) は奏功し、I~II 期で 66-95%の 5 年生存率、III~IV 期で 5 年生存率 70%以上との報告がある^{11,12)}。このため、組織診断は極めて重要となる。しかし、H-E 染色において、淡明な細胞は明細胞腺癌との鑑別を要すことで知られている。Ravishankar¹³⁾らは、性腺以外が原発の卵黄嚢腫瘍の 14 例中、13 例が卵黄嚢成分を誤診、誤分類されていたとし、卵巣以外が原発または高齢の卵黄嚢腫瘍の病理診断の難しさを報告している。さらに、15 例のうち、免疫染色 SALL4 14 例中 13 例、CDX2 12 例中 10 例、AFP14 例中 7 例、glypican3 10 例中 9 例、cytokeratin20 9 例中 5 例で免疫染色陽性を認め、診断の一助となる事が報告されている。

明細胞腺癌の内 30%程で AFP 陽性を認めることもあるが SALL4 は明細胞腺癌の場合 90%以上で陰性であり、卵黄嚢腫瘍では強陽性を認めることがほとんどである。CK7、EMA は卵黄嚢腫瘍で陰性だが明細胞腺癌で陽性を認めることが多いとされている^{14,15)}。本症例は、AFP 一部陽性であったが HE 染色所見から明細胞腺癌と初期診断された。しかし、腹腔鏡下観察組織生検での標本、また初回標本も併せて追加免疫染色も行ったところ AFP、Glypican3 陽性で、CK7、EMA が陰性であり、卵黄嚢腫瘍に矛盾しなかった。

腫瘍マーカーでは AFP 陽性であれば胚細胞腫瘍 (卵黄嚢腫瘍) である可能性が高いが、AFP 陽性の明細胞腺癌の報告も散見され、また胚細胞悪性腫瘍には混合型の報告もあるために診断は慎重を要する^{15~20)}。正確な診断のためには、詳細な臨床経過の病理医との共有や初回手術時の十分な組織採取が必須であり、稀な症例の場合は病理医との十分なカンファレンスを行う必要があると考えられた。卵黄嚢腫瘍は BEP 療法により全進行期において 80%以上で寛解となりうる。化学療法は AFP 値の陰性を確認後、2 コース施行が望ましいとされている。本症例では初回化学療法として ddTC を施行し、一時的に CT 上の寛解を得ることができた。廣瀬ら²⁰⁾、内藤ら²¹⁾によると TC 療法も奏功するという報告もあるために BEP 療法が使用しにくい症例 (副作用やブレオマイシンやエトポシドの使用上限量超過症例) においては選択肢の一つとなる可能性がある。

著者 (報告年)	年齢 性別	腫瘍マーカー	手術	化学療法	治療後経過
Park (1999)	45歳 女性	AFP 2050 ^a CA125 WNL	ATH、BSO、OMT	BEP4コース	6年再発なし
Yang (2004)	3歳 男児	AFP 1210 ^a	OMT	Neoadjuvant ^e	記載なし
Germiniani (2005)	46歳 女性	AFP 21550 ^a	ATH、BSO、OMT 全結腸切除、回腸瘻造設	BEP6コース	記載なし
Sang-Wook (2009)	37歳 女性	AFP 2980 ^b CA125 374	ATH、BSO、OMT PeN、PAN、虫垂切除	BEP4コース	1年再発なし
Haibin (2010)	44歳 女性	AFP 27612 ^a	ATH、BSO、OMT	BEP4コース	7ヶ月再発なし
Harano (2012)	35歳 男性	AFP 7144 ^a	開腹生検→化学療法後 に大網切除	Neoadjuvant ^d	6ヶ月再発なし
Baba (2012)	36歳 女性	AFP 441611	右付属器切除、膀胱、 回腸表面腫瘍減量	BEP6コース	記載なし
Seon (2013)	32歳 女性	AFP 11576 ^a CA125 364	ATH、BSO、OMT、 PeN、PAN 生検、虫 垂切除	BEP6コース	4年再発なし
Jomen (2014)	37歳 女性	AFP 6757 ^a CA125 479	大網切除、骨盤内腫瘍 切除	ddTC1コース ^e BEP6コース	10ヶ月再発なし
Ravishankar (2017)	41歳 女性	陽性	手術施行 (詳細不明)	化学療法 (詳細 不明)	86ヶ月再発なし
本症例	27歳 女性	AFP 52251 ^a CA125 320	大網切除	ddTC10コース、 CPT11/CDDP2コー ス、BEP5コース	9ヶ月再発なし

表1: 大網原発の卵黄嚢腫瘍の報告

WNL: within normal limit ATH: abdominal total hysterectomy BSO: bilateral salpingo-
oophorectomy OMT: omentectomy PeN: Pelvic Lymphadenectomy PAN: para-aortic
lymphadenectomy ddTC: dose denseTC BEP: Bleomycin Etoposide Cisplatin

単位: AFP ng/ml、CA125 U/ml

a:術前 b:術後 c:シクロフォスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン d: mFOLFOX6
2cycles→BEP4cycles e:術後病理診断が確定するまで

<結論>

今回、腹膜原発の極めて稀な卵黄嚢腫瘍を経

験した。卵巣外発生の卵黄嚢腫瘍は臨床的な診断予想が難しく、病理組織 (HE 染色) が明細胞腺癌と類似することがある。

若年女性の腫瘍で腫瘍マーカーAFP を測定することは必須であり、上昇を認める場合は悪性胚細胞腫瘍の可能性を念頭におき病理医と検討することが重要である。

本論文の内容は平成 29 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した

〈参考文献〉

- 1) Park NH, Ryu SY, Park IA, et al. case report primary endodermal sinus tumor of the omentum. *Gynecologic Oncology* 1999; 72: 427-430
- 2) Kim SW, Park JH, Lim MC, et al. Primary yolk sac tumor of the omentum. a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 189-192
- 3) Pasternack T, Shaco-Levy R, Wiznitzer A, et al. Extraovarian pelvic yolk sac tumor: case report and review of published work. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34: 739-744.
- 4) Yang X, Gu Weizhong. endodermal sinus tumor of the omentum in a child *Pediatr Radiol.* 2004; 34: 985-987
- 5) Germiniani ML, Panetta A, Pajetta V, et al. case report. *Tumori* 2005; 91: 563-566
- 6) Haibin Z, Yue J, Yaxian X, et al. Primary yolk sac tumor of the omentum. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 682-684
- 7) Harano K, Ando M, Sasajima Y, et al. Primary Yolk Sac Tumor of the Omentum: A Case Report and Literature Review. *Case Report Oncology* 2012; 5: 671-675
- 8) Seon HL, Yon HK, Ga WY, et al. Primary omental yolk sac tumor. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56: 412-415
- 9) 定免裕子, 古田祐, 中郷賢二郎 他. 大網原発の yolk sac tumor の 1 例. *北海道産婦人科誌* 2014 ; 58 : 30-34
- 10) Baba T, Su S, Umeoka S, et al. advanced extragonadal yolk sac tumor serially followed up with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computerized tomography and serum alpha-fetoprotein. *J, Obstet. Gynaecol* 2012; 38: 3605-3609
- 11) Anita AN, Rushdon MN. Reproductive Function after Treatment of Ovarian Germ Cell Malignancy. *Med J Malaysia* 2012; 67: 71-76
- 12) Kojimahara T, Nakahara K, Takano T, et al. Yolk sac tumor of the ovary: A Retrospective Multicenter Study of Japanese Women by Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Tohoku exp Med* 2013; 230: 211-217
- 13) Ravishankar S, Malpica Anais, Ramalingam P, et al. Yolk sac tumor in extragonadal pelvic sites. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1-11
- 14) Kurman RJ, Ronnett BM, Ellenson LH. Blaustin's pathology of the female genital tract 2010; *Germ Cell Tumor of the Ovary*: 855-863
- 15) Dengfeng C, Shuangping G, Robert W, et al. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell carcinoma. *Am J pathol* 2009; 33: 894-904
- 16) Meguro S, Yasuda M, et al. α -Fetoprotein-

producing ovarian tumor in a postmenopausal woman with germ cell differentiation. *Annals of Diagnostic Pathology* 2013; 17: 140-144

17)Xiu-Jie Y, Lin Z, Zai-Ping Y, et al. Ovarian malignant mixed germ cell tumor with clear cell carcinoma in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol*,2014; 7: 8996-9001

18)Cetin A, Bahat Z, Cikesiz P, et al. ovarian clear cell adenocarcinoma producing alpha-fetoprotein: case report. *EurJ.Gynaec. Oncol* 2007; 3: 0392-2936

19)Morimoto A, Sudo T, Sakuma T, et al. Alpha-protein-producing ovarian clear cell adenocarcinoma simulating fetal gut in a postmenopausal woman. *Gynecologic Oncology Reports* 2014; 8: 24-26

20)廣瀬佑輔, 杉山将樹, 大瀬寛子, 他. 卵巣癌術後病理が明細胞腺癌であったが、その後病理再検討により卵黄嚢腫瘍と診断された症例 関東連合産科婦人科学会誌. 2013 ; 50 : 372

21)内藤喜樹, 井上卓也, 徳重誠, 他. 妊娠中に化学療法を施行した卵巣卵黄嚢腫瘍の一例 産婦の進歩 2011 ; 63 ; 121-126