

会 長 講 演

絨毛性疾患の臨床から学ぶ

名古屋大学医学部産科婦人科学教室

教授 友 田 豊

Valuable Lessons Obtained from Clinical Experience of Trophoblastic Diseases

Yutaka TOMODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

目 次

はじめに

1. 日本産科婦人科学会の絨毛性疾患への取り組み
2. 絨毛性疾患の地域登録, 管理
3. 絨毛癌の発症予防
4. 癌の予防は可能か
5. 化学療法の有効性
6. 転移病巣に対する治療法
7. 腫瘍マーカーの推移
8. 化学療法の効果を高める方法
9. 腫瘍マーカー (hCG) による寛解基準の設定
10. 集学的治療体系の確立

終わりに

はじめに

人は歴史から多くを学ぶ。それは数千年に及ぶ人類の営みの中にみられた経験, 努力, 成功, 失敗, 喜び, 悲しみを通して現存する人々が生き方を学ぶからであろう。疾患の興亡は社会の経済状況, 環境の変化, 医学の進歩に伴って起こってくる。今世紀は細菌性疾患がワクチンの発達, 抗生物質の登場によって衰退したが, 自己免疫疾患, ウイルスによる難治性疾患が出現した。絨毛性疾患は日本及び東南アジアに多くみられ, 第2次大戦後, 日本において研究, 診断, 治療が進み, その病態はほとんど解明されるに至った。この疾患の歴史から我々は今後の産婦人科学の発展に寄与できる多くを学び取れると思う。

1. 日本産科婦人科学会の絨毛性疾患への取り組み

表1は, 日本産科婦人科学会が設定した絨毛性疾患の分類であり, 各々の疾患は, 相互に密接な関係を有し疾患群を形成している。表2に示したFIGOの臨床進行期分類は簡明であり, 临床上, 大変有用である。日本産科婦人科学会は昭和31年以来, 絨毛性疾患に関する委員会を設置し, 病態の解明, 診断, 治療の向上のため, 多大な努力を払い今日に至っている(表3)。全学会員に代わり関係各位, 多くの先人に感謝したい。表4に示した厚生省がん研究助成課題には多数学会員が参加し, 絨毛性疾患の予後向上に貢献してきた。今日では, 竹内正七名誉会員の努力により発展的解消し, 絨毛性疾患研究会として活躍しているところ

表1 絨毛性疾患の分類

1. 全胎状奇胎	total hydatidiform mole
2. 部分胎状奇胎	partial hydatidiform mole
3. 侵入(又は破壊)奇胎	invasive (or destructive) hydatidiform mole
4. 絨毛癌	choriocarcinoma
5. 存続絨毛症	persistent trophoblastic disease

(絨毛性疾患取扱い規約)

表2 妊娠性絨毛性腫瘍の臨床進行期分類

FIGO, 1991

I 期	腫瘍が子宮体部に限局する
II 期	腫瘍が骨盤内に限局する
III 期	腫瘍の肺転移を伴う
IV 期	腫瘍の肺以外への遠隔転移を伴う

である。

2. 絨毛性疾患の地域登録、管理

名古屋大学医学部産科婦人科学講座の故石塚直隆教授は、昭和36年より地域での実態、疾患の相互関係、早期発見などを追求するため、地域登録管理方式を愛知県において開始した。その後、この地域登録は徐々に日本全国22地域、人口のおよそ48%に拡大され、各地域での統計は学会本部で集積されるようになった¹⁾。さらなる登録地域の

表3 日本産科婦人科学会の絨毛性疾患に関する委員会

期 間	委 員 会 名	委 員 長
昭和31年～39年	絨毛上皮腫委員会	長谷川敏雄
昭和39年～44年	絨毛性腫瘍委員会	長谷川敏雄
昭和45年～47年	絨毛性腫瘍委員会	野嶽 幸雄
昭和48年～55年	絨毛性腫瘍登録委員会	石塚 直隆
昭和56年～63年	絨毛性疾患登録委員会	竹内 正七
平成元年～	絨毛性疾患登録委員会	友田 豊
平成2年～4年	婦人科腫瘍委員会	友田 豊
平成5年～	婦人科腫瘍委員会	半藤 保

表4 絨毛性疾患に関する厚生省がん研究助成課題

年 度	研 究 課 題	班 長
昭和46年～48年	絨毛癌の原因とその適正取扱いに関する研究	竹内 正七
昭和49年～51年	絨毛性腫瘍の発症に関する基礎的研究並びに予後管理方式の確立	石塚 直隆
昭和52年～55年	絨毛癌の発症予防と治療基準の確率	竹内 正七
昭和56年～57年	絨毛癌の発症過程と予防管理体系樹立に関する研究	川島 吉良
昭和58年～現在	“絨毛性疾患研究会”に発展的解消	代表世話人 友田 豊

増加とより良い登録方式が望まれている。表5に示した全国及び愛知県の絨毛性疾患の総登録数は莫大であり、このような大規模の癌登録は世界的にもみられず、日本産科婦人科学会が誇りうる一大事業であり、これまでの先人の努力と功績を讀えたい。

3. 絨毛癌の発症予防

多くの教訓を登録管理により得たが、本日はその一部を示し、学会員の参考にしていただければ幸いである。胞状奇胎娩出後、順調な経過では血中hCGは経過順調型の範囲を推移し、およそ20週で0.5mIU/ml以下と下降するが、侵入奇胎では、hCG値は奇胎娩出後上昇又は横ばい状態を持続し経過非順調型を示す(図1)。問題となる絨毛癌はさまざまな先行妊娠を伴い、その中でも約50%は胞状奇胎を先行妊娠とする。したがって、胞状奇胎は絨毛癌の最大の危険因子であり胞状奇胎娩出後の管理方式をいかにするかが極めて重要である。我々は、幾多の変遷を終えて表6のごとく管理方式を定めた²⁾。この方式はhCG測定法の進歩によってhCG値が0.5mIU/mlまで測定可能となり、実現できた現在考える最良の管理方式で

表5 絨毛性疾患の全国及び愛知県登録数

	全国登録数	愛知県登録数
胞状奇胎	29,900	8,348
侵入奇胎	1,428	291
絨毛癌	801	207
存続絨毛症	1,584	403
臨床的侵入奇胎		325
臨床的絨毛癌		46
奇胎後hCG存続症		32

日本産科婦人科学会絨毛性疾患登録委員会 1974～1992
愛知県絨毛性腫瘍登録管理センター 1963～1993

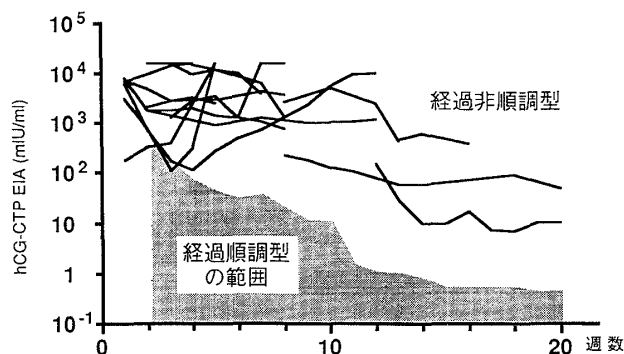


図1 経過非順調型の血中hCGの推移

表 6 胎状奇胎娩出後の管理方式

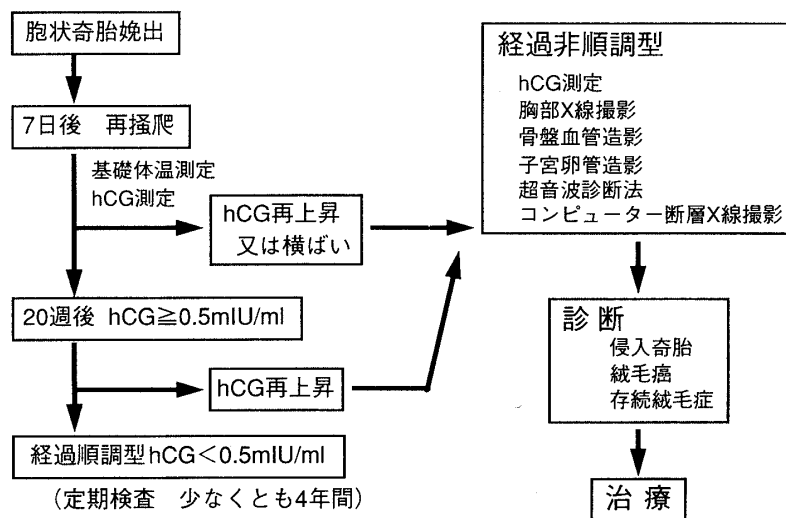
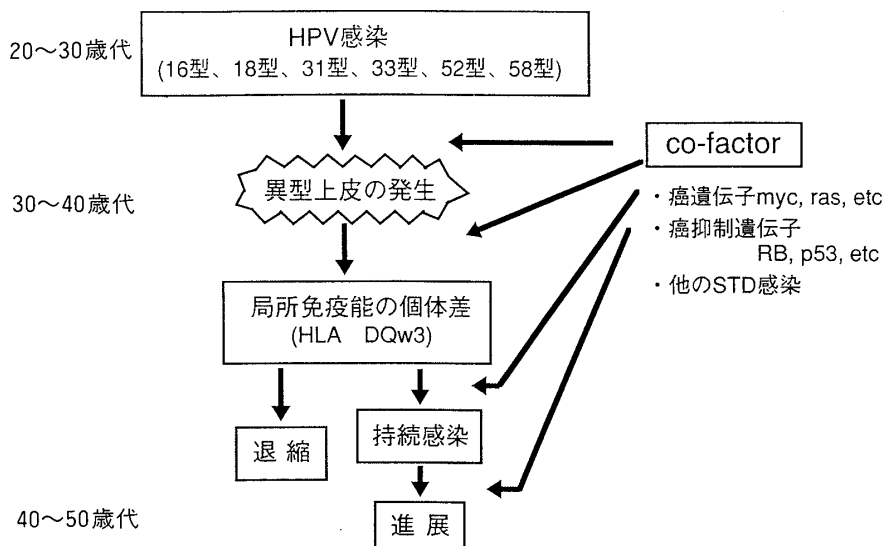


表 7 子宮頸癌への進展過程



ある。今日までの経験では0.5mIU/ml以下に下降した症例では絨毛癌の発症を認めていない。一方、胎状奇胎娩出後に絨毛癌を発症した症例においてhCG値がどのレベルまで追跡されたかを検討した結果、最も良く追跡された症例でも2.0mIU/mlまでで、多くの症例ではhCGがかなりの高値にとどまっており、管理不十分と考えられる。したがって管理を徹底化すれば、胎状奇胎より絨毛癌への発症はほぼ防止できると結論付けることができよう。

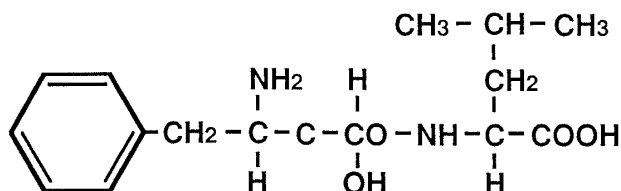
4. 癌の予防は可能か

胎状奇胎より絨毛癌への発症予防を示したが、

他癌でも可能性はあるであろうか。考える方法論を検討すると危険因子の抽出、早期発見の効率的な方法の確立、癌への進展過程の解明と予防法の発見が重要であろう。教室のデータによれば若年性子宮頸癌ではHLA DQw3の占有率が有意に高値であり、表7に示すような子宮頸癌への進展過程が考えられよう。この過程が実証されれば、子宮頸癌への進展を阻止する予防方法を見出すことが可能になると思われる。子宮体癌の危険因子も従来論議され、肥満、高血圧、糖尿病、HLA CW7, DRw8, 異型増殖症、K-ras 遺伝子の突然変異等が指摘されてきたが、今後の研究により進展

表 8 Bestatin の概要

- 低分子のため抗原性を有しない (M.W.: 308.38).
- 宿主の非特異的免疫担当細胞系を介して抗腫瘍効果を発現する。
- 免疫担当細胞表面に結合することにより免疫反応を修飾する。その結合部位は細胞表面に存在するアミノペプチダーゼである。
- 経口投与製剤であり、吸収が早く、吸収率が高い。



過程が明らかになることが望まれている。卵巢癌についてはまだ危険因子は不明であり、疫学的、分子生物的研究を含め今後の研究の発展が待たれる。最近、癌の化学予防の概念が報告されており、例えば強力ネオミノファーゲン C による C 型ウイルス肝硬変の肝癌への化学予防、気管支扁平上皮化生より肺癌への進展に対するビタミン B12、葉酸の予防的作用などが研究中であり、化学予防の可能性は、子宮頸癌、子宮体癌でも求められる。表 8 に免疫増進剤である bestatin の構造式及びその特徴を示すが、本剤は、絨毛細胞の増殖を抑制し絨毛性疾患における化学予防の役割を担う可能性が示唆されている。胞状奇胎、絨毛癌をモデルとして癌の危険因子と癌への進展を探り、予防の方法についても考えてきた。ここで抗癌剤による化学療法について触れてみたい。

5. 化学療法の有効性

米国の R. Hertz 博士は絨毛性疾患に対する Primary Chemotherapy の概念を提唱し、それは化学療法単独により治療する方針で開始、治療を完遂し、手術療法を施行しなかった場合の治療法としている。Primary Chemotherapy 群と手術、化学療法併用群との治療成績を比較しても両群の成績に差はみられず、化学療法の有効性が確立されている。Primary Chemotherapy は妊孕性温存を望む女性にとっても極めて有用で、これにより治癒しその後妊娠、分娩した症例は多数に上り³⁾⁴⁾、多くの女性が本法により健全な生児を得たことは誠に喜ばしいことである。最近、Neoad-

表 9 絨毛癌剖検症例の転移巣
1957～1977年 (43例)

部 位	例 数	%
肺	42	97.7
脳	27	62.8
肝 臓	16	37.2
腎 臓	14	32.6
脾 臓	11	25.6
小 腸	11	25.6
骨盤内	9	20.9
大 腸	7	16.3
腔	6	14.0
皮下, 胸膜壁	5	11.6
リンパ節	5	11.6
膀 胱	4	9.3
心 囊	3	7.0
脊 髄	1	2.3
脾 臓	1	2.3
卵 巢	1	2.3
その他		
腸間膜, 甲状腺, 鼻中隔, 筋,		
副腎, 副鼻腔, 歯齦		

(名古屋大学 産科婦人科教室)

juvant Chemotherapy (術前化学療法) が子宮頸癌、卵巢癌に取り入れられ本日の教育講演で平林博士が報告された。将来、本法は Primary Chemotherapy の役割を担い子宮頸癌、卵巢癌において化学療法だけで治療する日もくるだろうと予想し期待される。

6. 転移病巣に対する治療法

ここで癌の治療に関わる集学的治療法について考案したい。表 9 にみられるように、絨毛癌は全身に転移するため、絨毛癌の治療は表 10 のごとく化学療法を中心とし、外科的療法、時として放射線療法を加えた集学的治療体系が最適の方法である。癌は転移病巣を制御すれば治癒の可能性もあり癌の転移にどのように対応するかを絨毛癌の肺転移を例に検討した⁵⁾。転移病巣に対する手術療法は手術の可能性、その時期、術後の機能保存を考えなければならない。肺転移に対して外科的療法は表 11 のごとく適応を厳密にすれば良好な成績が得られ、手術施行例が増加するにつれて、転移症例の生存率も向上した。最近、他癌でも同様の成績が期待されている。我々が脳転移巣に対する外科的療法を提唱した際、反対意見もあったが、

表10 絨毛癌の集学的治療法

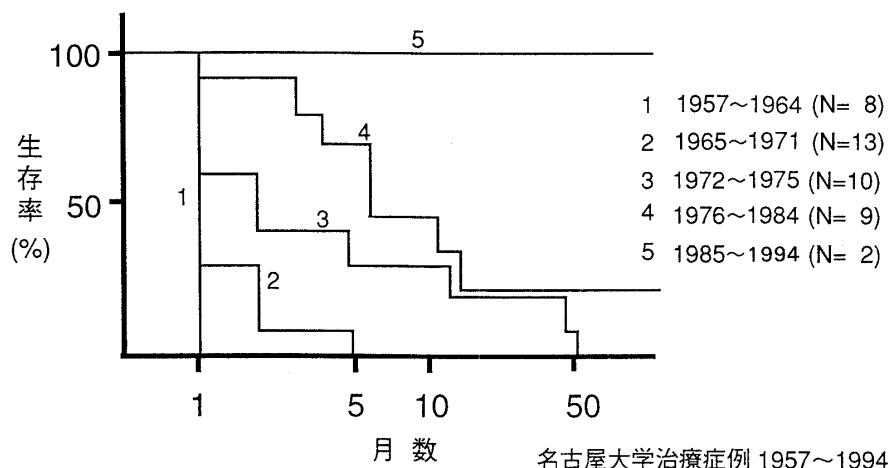
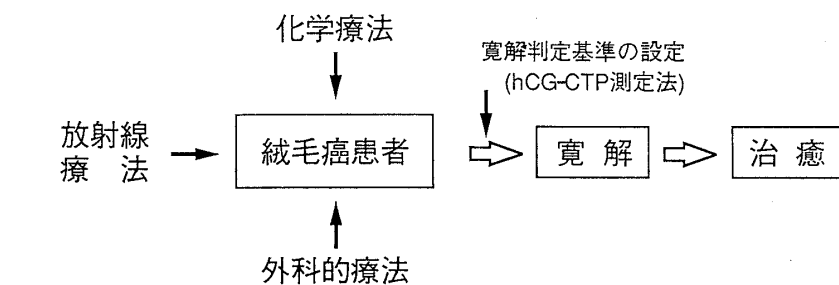


図2 絨毛癌脳転移症例の時代別生存曲線

表11 肺転移手術療法の適応

1. 転移巣が化学療法によって制御されているが、寛解に至らない
2. 肺手術の侵襲に耐えられる
3. 他の部位に病巣がない
4. 転移巣が一回の手術で摘除可能である

今日では放射線療法と並び有効な治療法と認められており、生存率向上に大きく寄与した⁶⁾。図2に脳転移症例の治療成績の向上を示した。

7. 腫瘍マーカーの推移

癌の治療経過を絨毛癌の優れた腫瘍マーカーである hCG の推移によって検討したところ、第1は治療に反応せず死亡する症例であり、第2は一旦反応し著しく腫瘍は縮小するが再び拡大し死亡する症例、第3は治療によりそのまま寛解治癒に至る症例、と3型に分類される(図3)。この現象は卵巣癌においても同様であり、 α -fetoprotein を腫瘍マーカーとして卵黄嚢腫瘍の治療経過をみると、図4に示すごとく寛解例では α -fetoprotein

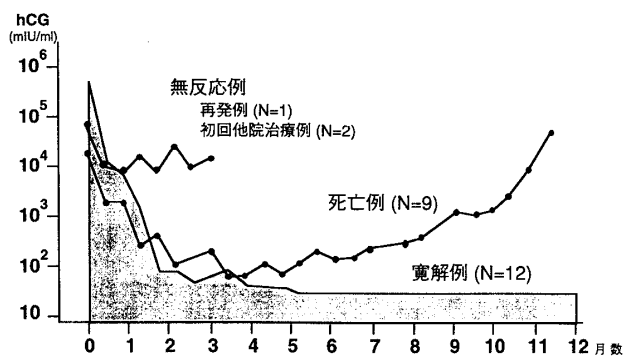


図3 絨毛癌死亡例における hCG の推移

は測定感度以下に下降し寛解、治癒に至る。これに反して図5は、一旦は α -fetoprotein は陰転化するが、再び上昇し再発する例を示している。上皮性卵巣癌でもこのような経過が共通して認められている。

8. 化学療法の効果を高める方法

絨毛癌では低単位 hCG 期といわれ腫瘍がほとんど消失した時期から、寛解さらに治癒へと導くことができ、治療成績は大幅に向上した。他固型

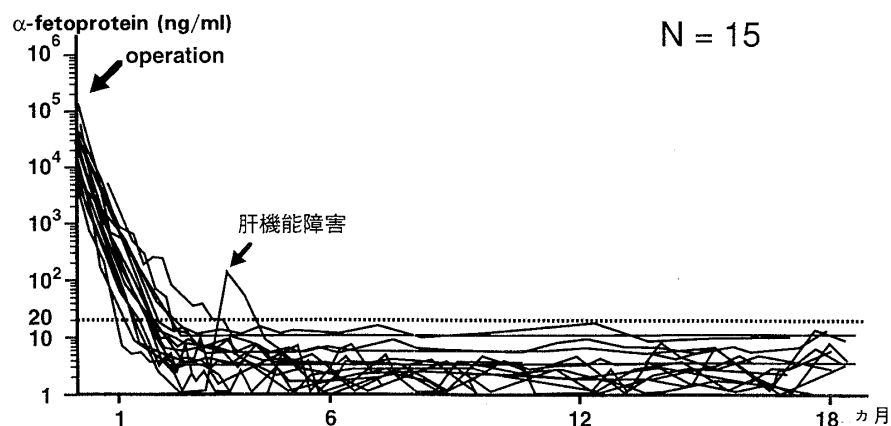


図4 卵黄囊腫瘍, 多胎芽腫 (Yolk sac tumor, Polyembryoma) 寛解例における α -fetoprotein の推移

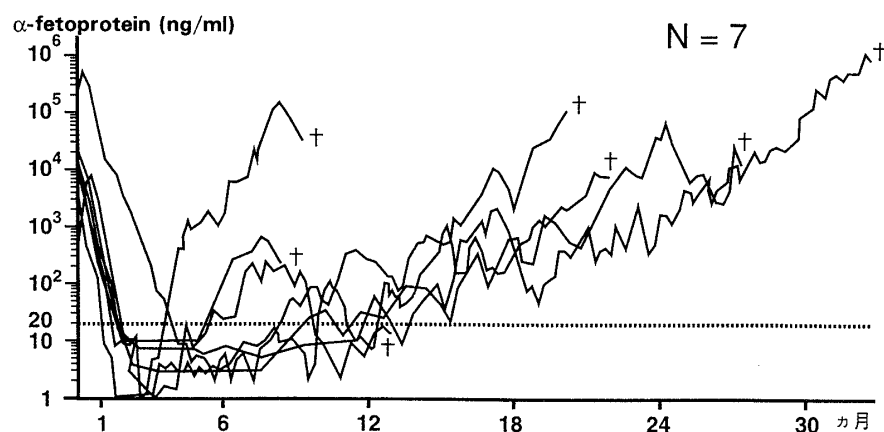


図5 卵黄囊腫瘍, 胎児性癌 (Yolk sac tumor, Embryonal carcinoma) 再発例における α -fetoprotein の推移

癌でもこの時期の対応策として, 1. 微小病巣を発見し切除する, 2. 化学療法の効果を高める, 3. 免疫療法の導入, が考えられる。中でも抗癌剤の効果を高める方法は G-CSF, 新しい抗癌剤の登場により可能性があり, また薬剤感受性を高める方法も種々研究され報告されている。絨毛癌においては bestatin が絨毛癌細胞の増殖を抑制することを我々は報告している⁷⁾。図6は bestatin の試験管内における細胞増殖抑制効果を示している。すなわち本剤は通常臨床に用いられる使用量で有効な血中濃度が得られ, in vivo でも効果が得られると考えられる。試験管内で bestatin と ACTD を併用しても相加効果が認められ, 実際の臨床症例においても hCG の下降が遅延する症例に本剤を投与すると図7に示すように hCG は下降し有効

と思われた。本剤は副作用もなく, 抗癌剤との併用療法は抗癌剤の効果を高めることができ, このような薬剤感受性を高める方法が追求されるべく重要課題となってくる。

9. 腫瘍マーカー (hCG) による寛解基準の設定

絨毛癌の治療成績を年代順に解析すると図8のごとくなる。生存率向上のためには腫瘍がほとんど消失した症例の再発防止が重要であり, 最も可能性のあるアプローチであろう。幸いにも絨毛癌では, 優秀な腫瘍マーカーである hCG 測定法がより高感度に, より特異的になるに従い表12のごとく寛解基準の改正が進み, それを厳密に守ることにより再発防止が可能となった⁸⁾。この事実は腫瘍マーカーの重要性を明示しており, 上皮性卵巣癌の腫瘍マーカーである CA125 について検討す

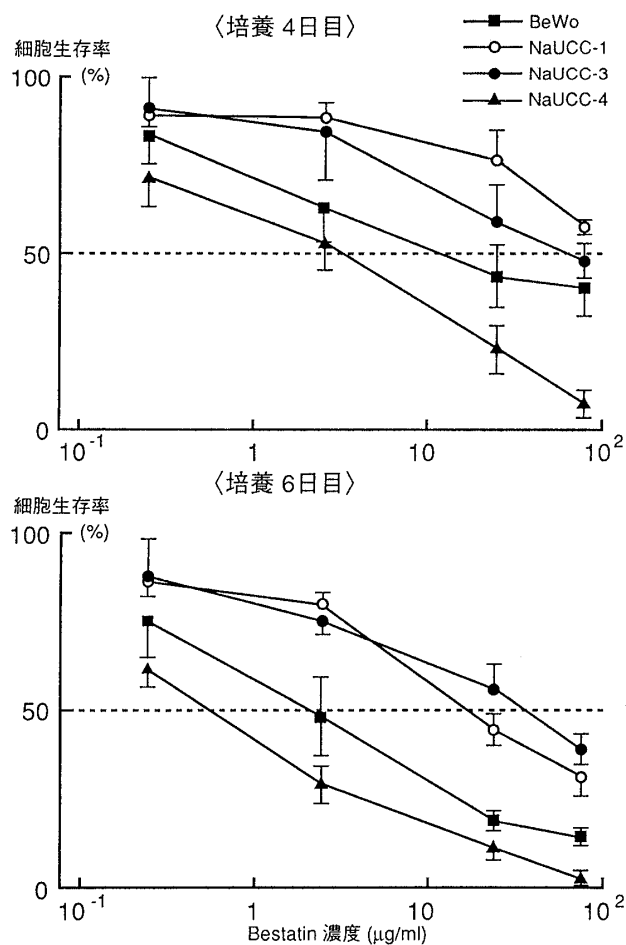


図6 絨毛癌株に対する bestatin の増殖抑制効果

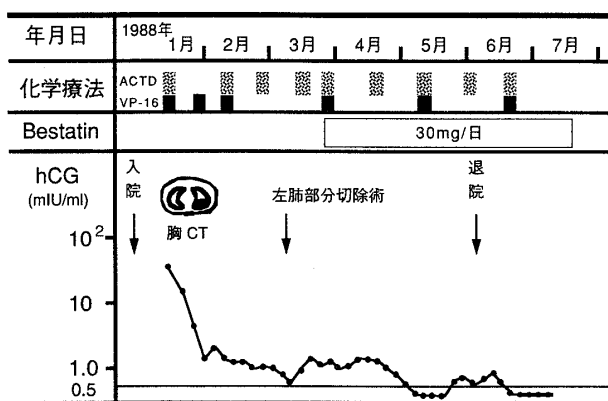
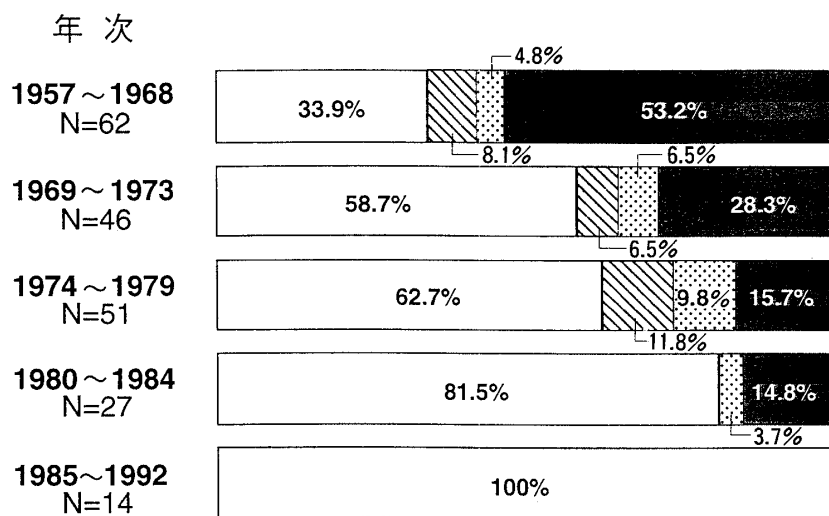


図7 Bestatin 投与症例

ると(図9), CA125のレベルが低い群ほど無病率が高く再発率が低下し, CA125の場合も, できるだけ低値まで追跡し治療する必要性を示している。今後卵巣癌においても寛解基準設定と再発防止対策が極めて重要課題となる。

10. 集学的治療体系の確立

絨毛癌の治療法は表13のごとく進歩した。現在の治療法は, 最下段に示す集学的治療法であり, 表14にその詳細を記述したが⁹⁾, 優れた治療成績を得るためには多くの経験をもち習熟した医師が治療にあたらねばならない。今後, 日本の数地域に絨毛性疾患治療センターとでも呼称する施設が



名古屋大学治療症例 1957~1992

□: 完全寛解 ▨: 再発後生存 ▩: 再発後死亡 ■: 初回治療死亡

図8 絨毛癌における治療成績の解析

表12 絨毛性疾患の寛解判定基準

年 代	測 定 法	判 定 基 準
1957～1968	フリードマン反応 赤血球凝集阻止反応	50家兎単位(尿)未満 1IU/ml(尿)未満
1969～1973	hCG-放射免疫測定法	20IU/日(尿)未満 LH ピークあり
1974～1979	hCG-β-放射免疫測定法	16mIU/ml(尿)未満 5mIU/ml(血清)未満 細胞効果の消失を2コース以上にわたって確認
1980～1987	hCG-β-放射免疫測定法	5mIU/ml(血清)未満 細胞効果の消失を5コース以上にわたって確認
1988～	hCG-β-CTP-測定法	0.5mIU/ml(血清)未満を5コース以上にわたって確認

表13 絨毛癌に対する治療法の進歩

時 期	主 な 治 療 法
1958～1964	NMO, MMC
1965～1971	MTX 又は ACTD
1972～1976	MTX, ACTD 転移病巣に対する手術
1977～1982	MTX, ACTD 転移病巣に対する手術 照 射(脳)
1983～1993	MTX, ACTD, VP-16, Bestatin, G-CSF 転移病巣に対する手術 照 射(脳)

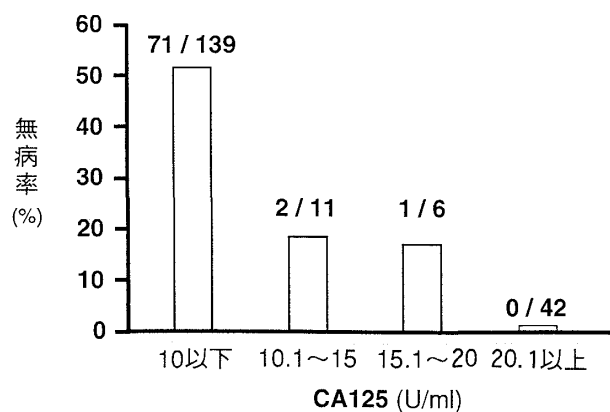


図9 CA125最低値による無病率

表14 絨毛癌の治療方針

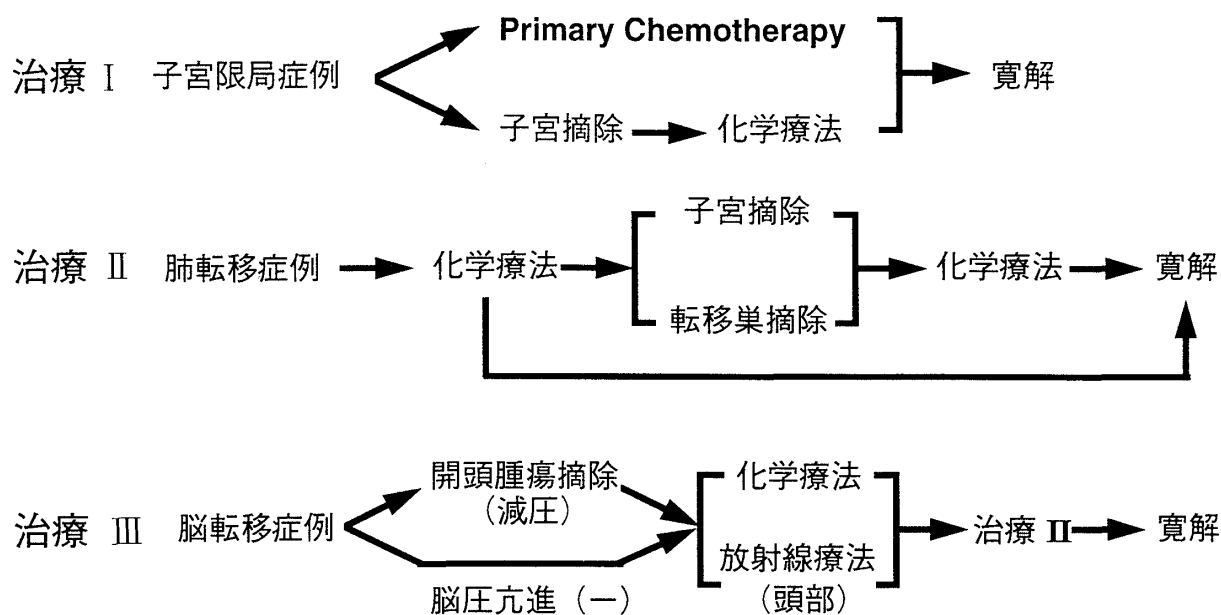


表15 歴史的記述

婦人科学各論 昭和30年 5 月 改訂 安藤 晝一著 本腫瘍の進行ははなはだ迅速で、平均の生存期間は出血開始より約6～9カ月である。 Surgery, Gynecology and Obstetrics 1910, 10, 366 James R. Ewing この病気の人で生存者はいない。	

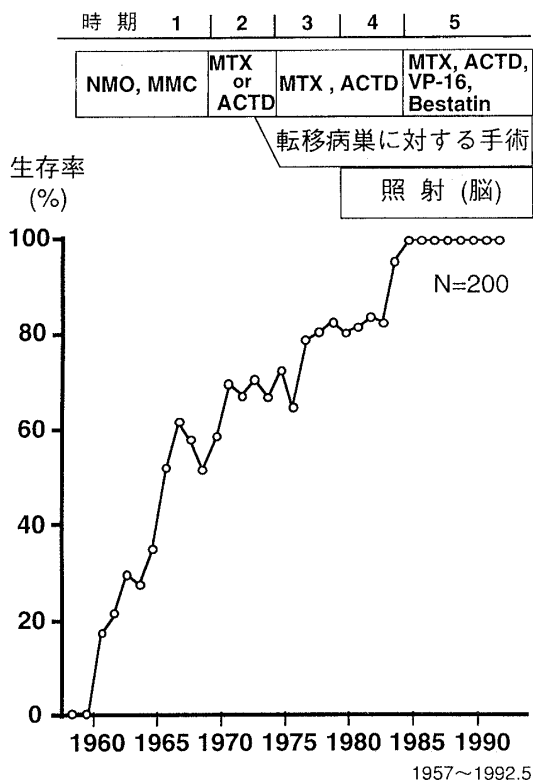


図10 治療法の進歩に伴う生存率の向上

望まれる。

終わりに

表15は、安藤晝一先生の教科書の中の記述とEwing博士の記載であり、絨毛癌は必ず死亡する疾患であった。図10は、昭和30年代から今日までの治療成績を示したもので、治療法が進歩するに伴い、少しずつ生存率は向上し今日死亡数を0とすることができ、絨毛癌は20世紀に治癒する癌になった。この癌の診断、治療に携わった臨床医として大きな喜びである。絨毛癌が治癒するようになったのは、科学技術の進歩に負うこと大であるが、臨床医が一つ一つの症例を大切にし、そこか

ら多くの教訓を学び次の医療に生かしたことも大きく寄与した。今後、絨毛性疾患の研究、診療から得られた教訓が他の婦人科癌、さらにすべての固型癌の診療に良き助言者の役を果たすことを期待している。昭和30年代悲惨であった初期治療の成績、患者、医師の悲しみは現在全員治癒生存できるようになり、患者と医師が共に喜ぶことができるようになった。我々臨床医は、患者の悲しみと喜びを医の原点とし昨日よりは今日、今日よりは明日とより良い医療を目指し、最善を尽くすようしなければならない。これが臨床医に求められた責務である。

謝 辞

座長の労をおとりいただいた横浜市立大学水口弘司教授に深謝致します。また、これまで絨毛性疾患の研究と診療に携わった名古屋大学医学部産科婦人科学講座の関係各位に感謝致します。

文 献

1. 婦人科腫瘍委員会報告（絨毛性疾患地域登録成績）。日産婦誌 1993；45：957—961
2. 石塚隆夫。胞状奇胎の管理。日産婦誌 1990；42：N-155—N-158
3. Suzuki I, Goto S, Yamada A, Tomoda Y. Pregnancy after chemotherapy for trophoblastic diseases and psychosomatic development in the progeny. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1993；19：407—415
4. 友田 豊，後藤節子，鈴木孝信，加藤紀子。絨毛癌と妊娠能温存。産婦人科の実際 1994；43：679—682
5. Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, Asai Y, Gotoh S, Suzuki T, Kondoh T, Imaizumi M. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. Cancer 1980；46：2723—2730
6. Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T. Intracranial metastasis of choriocarcinoma. Cancer 1983；52：1896—1903
7. Ino K, Goto S, Okamoto T, Nomura S, Nawa A, Isobe K, Mizutani S, Tomoda Y. Expression of aminopeptidase N on human choriocarcinoma cells and cell growth suppression by the inhibition of aminopeptidase N activity. Jpn J Cancer Res 1994；85：927—933
8. 友田 豊，後藤節子，那波明宏。絨毛癌と腫瘍マーカー。産婦人科治療 1992；64：463—467
9. Ishizuka N, Tomoda Y. Gestational Trophoblastic Disease. The University of Nagoya Press 1990；127—129