

(B)

2. 卵巣癌治療後の妊孕性

東京大学医学部分院
産科婦人科助教授
滝沢 憲

座長：和歌山県立医科大学
産科婦人科教授
仲野 良介

はじめに

卵巣癌患者に保存手術をすることが、治癒率を損なうのではないかという懸念は、以前から議論されてきた。Munnell (1966) は、開腹時に片側に限局していた卵巣癌に対して、保存手術をした場合と、両側付属器摘出手術をした場合とで予後を比較した。その結果、粘液性腺癌では両者に差は無かったが、それ以外の組織型では、保存手術例の予後が十数%不良であり、その原因として、健常に見える卵巣に occult cancer があるためと考察した。最近まで、I 期といえども卵巣癌の予後が不良であったため、保存手術を施行するために、幾つかの条件が付けられ、もしこれが厳密に守られれば保存手術例は少ないはずであった。ところが、1) cisplatin (CDDP) の導入や手術療法の進歩により、卵巣癌の予後が改善し、I 期癌の5年生存率が90%以上になったこと、2) quality of life を良く保つことや informed consent を得ることの重要性が認識されたことなどのために、若年卵巣癌患者に保存手術を実施する機会が増加してきた。

一方、保存手術例が増加するにつれて、癌化学療法が、折角保存した性機能や妊孕性を損なうのではないかという懸念も増加してきた。Koyama et al. (1977) は、乳癌手術後の補助化学療法として、cyclophosphamide (CPM), mitomycin-C および 5-fluorouracil を用いて chemical castration (続発無月経・早発閉経) の頻度を検討した。その結果、1) CPM が有意にその発現が多いこと、2) 20歳、30歳、40歳と高齢化するにともない、より少ない量で chemical castration になったこと、3) そのような症例から摘出した卵巣には卵細胞を認めなかったことなどを明らかにした。

抗癌剤は、卵巣・卵胞・卵細胞を直接障害して、性機能を損なうことが推察されたが、ヒトに対する妊孕能障害については断片的で、とくに卵巣癌患者に対しては、少数の経験的報告を認めるにすぎない現状である。

マウスの卵細胞毒性と生殖毒性

C57BL/6 マウスに、生後6, 7週の2回抗癌剤を腹腔内投与して、マウスの卵細胞毒性を検討した結果、抗癌剤はマウス卵巣のすべての発育段階にある卵胞・卵細胞を用量依存性に障害することが判明した。ヒトに対する毒性は、マウス卵細胞の50%破壊量 (ED 50 (mg/マウス重量 g)) をその抗癌剤の常用使用量 (HUD (mg/ヒト体重 kg)) で除した値で評価できると思われた。12種類の抗癌剤のうち、原始卵細胞に対する毒性 (ED 50/ HUD) は、adriamycin 2.23, CPM 2.59, CDDP 5.19が小さく¹⁾、期せずしてCAP療法を構成する抗癌剤が、もつとも強い卵細胞毒性を示すことがわかった。

そこで、これら3種の抗癌剤を用いて生殖毒性を検討した。初めに、幼弱時にED 50量を投与して、50%の卵細胞が破壊されたマウスを作成し、生後11, 17, 26, 34, 43週の5回、雌4匹に対して雄2匹の割合で同居・交配・自然分娩させて生殖能力の変化を検討した (雌の合計8匹)。1) 生後11週齢では、生食液投与群に比較して抗癌剤投与群は、妊娠

母獣数の割合，総分娩仔数および1週間後の生育仔数のすべての指標で劣っていたこと，2) 生後17，26週齢では両群間に差はないこと，3) 生後43週齢になると，生食液投与群でも生殖能は失われるが，抗癌剤投与群，とくに CDDP 群ではより早く生殖能が失われることがわかった（表1）²⁾。

（表1）50%卵細胞破壊マウスの妊孕能

総分娩仔中の1週間後生育仔数(%)

投与薬剤	生食	ADM	CPM	CDDP
第1回交配 (11週)	34/43(79)	14/21(67)	17/30(57)	5/12(42)
第2回交配 (17週)	30/34(88)	31/38(82)	30/38(79)	36/37(97)
第3回交配 (26週)	33/34(97)	30/30(100)	24/26(92)	24/32(75)
第4回交配 (34週)	20/23(87)	19/27(70)	20/26(77)	0/4(0)
第5回交配 (43週)	0/8(0)	0/4(0)	0/4(0)	0/5(0)

抗癌剤が生殖能に及ぼす影響に関してより詳細に検討するため，ED 50，ED 80投与後のマウス6匹ずつを用意して，生後11，19週齢に交配させ，腔栓確認後19日目に帝王切開して胎仔を摘出した。生後11週の検討ではED 50，ED 80の各群で，IUFDと奇形の合計が高率であった（表2）。生後6，7週から5週間しか経ていない時期の交配では，抗癌剤に曝露された発育卵胞が成熟して受胎に用いられたことにより，異常妊娠がより多く発生したのではないかと考察された（マウスでは原始卵胞が発育・成熟して受胎に用いられるようになるまで65日を要する）。生後19週のED 50群については，生食液投与群に比べて差はなかったものの，ED 80群についてはIUGRが顕著に認められた（表3）。生後19週の

（表2）抗癌剤によるC57BL/6マウスの妊孕能障害

生後11週の妊娠母数1匹当たりの奇形およびIUFD比率	
対照群	0±0
CDDP ED50投与群	3.7±3.0
ADM ED50投与群	23.2±10.4(p<0.1)
CPM ED50投与群	4.2±3.4
CDDP ED80投与群	0±0
ADM ED80投与群	0±0
CPM ED80投与群	8.1±2.7(p<0.05)

（表3）抗癌剤によるC57BL/6マウスの妊孕能障害

生後19週交配群における生仔平均体重(g)	
対照群	0.92±0.04
CDDP ED50投与群	1.07±0.01
ADM ED50投与群	1.03±0.03
CPM ED50投与群	1.05±0.02
CDDP ED80投与群	0.69±0.02(p<0.01)
ADM ED80投与群	0.68±0.06(p<0.01)
CPM ED80投与群	0.89±0.05

ED 80群の交配では、抗癌剤曝露にもかかわらず遺残した少数の原始卵胞（計算上正常の20%）が recruit して発育・成熟して受胎に用いられたはずである。その際、詳細は不明であるが、ED 80という大量に投与された抗癌剤が、他の要因にも作用して胎仔の発育環境を損なったのではないかと考察した。

卵巣癌保存手術後の妊孕能

東大の神保・吉川らは、1960～1994に保存手術した上皮性悪性腫瘍26例について詳細に検討し、1) 妊娠を try した16例中14例が妊娠したので妊娠率は損なわれていないこと、2) 分娩した16例中13例は正常であったが、3例は poor obstetric results であったことを報告した。その3例中1例はFAMT療法後で外性器の奇形を認め、他の2例はIUFDであったが、これら3例の比率を多いとみるか少ないと考えるかは今後の検討課題であろう。東京女子医大の最近10年間の保存手術後の分娩成績については、境界悪性7例中5例と悪性5例中2例であったが、後者の2例中1例がIUGRであった以外には異常を認めなかった³⁾。

おわりに

悪性卵巣腫瘍の寛解率は、胚細胞性腫瘍で著しく改善した(表4)。Gershenson(1993)によれば、アルキル化剤単独の悲惨な成績から、VAC、PVB、BEPと治療法の進歩とともに、寛解率が飛躍的に向上したことがわかる。そしてMunnell以来、Ia期で高分化型に限られるとした卵巣癌保存手術の基準も、最近は表5のように、Ic期にも適用してよいのではないかとの見解もでてきた。とくに、胚細胞性についてはII期以上でも片側卵巣が健常なら保存手術を試みるとの少数意見もでてきた。いずれにしろ、informed consent を得て慎重に適応を決定すべきと考える。

(表4) 悪性胚細胞性腫瘍に対する化学療法の進歩

レジメン	年 度	寛解(維持)率
アルキル化剤単独	～1970	5～20%
VAC 療法	1970～	72% (完全切除例) 32% (不完全切除例)
PVB 療法	1977～	97% (Stage I) 67% (All Stages)
BEP 療法	1977～	96% (All Stages)

D.M. Gershenson 1993

(表5) 悪性卵巣腫瘍の保存手術の適応について

境界悪性群；I期のみ
Ib期では片側をcystectomy
II期以上は？
悪性群；胚細胞性；Ia期とIc期のみ
Ib期は？
II期以上は？
上皮性；Ia期のみ
Ic期は？

化学療法をするかしないかの判断は困難な場合が多いが、境界悪性や粘液性腺癌を除き、原則として化学療法を行うべきと考える(表6)。胚細胞性腫瘍は化学療法の有効性が高いのでIa期でも省略すべきではない。その際には、中等量を短期間で実施することが望ましいと思う。数年にわたるcyclic chemotherapyや経口投与は卵細胞減数の半減期を短縮させる恐れがあるので好ましくない。化学療法中に卵細胞を保護する目的でAngiotensin IIやGnRHを併用する試みもあるが確立されたものではない。

(表6) 悪性卵巣腫瘍の保存手術後の管理

1) 抗癌化学療法をするか否かの厳密な判断
2) 抗癌剤は、通常量を短期間で投与する
3) 抗癌剤による卵細胞毒性の予防
a. Angiotensin II の併用
b. GnRHアナログの併用
4) 抗癌化学療法後の妊娠について
a. 抗癌化学療法後4ヵ月したら妊娠許可
b. 妊孕能の早期消失が懸念されるので避妊しない
c. 妊娠中はIUGRに注意する

妊娠については、ヒトの原始卵細胞が発育・成熟して受胎するまでの期間、すなわち120日を経過すれば許可してよいのではないかとと思われる。妊孕能の早期消失が懸念されるので、長期の避妊よりむしろ積極的に妊娠を努力させる方がよいと思われる。なお、妊娠したら、IUGR、IUFDに注意して管理すべきと考える。

《参考文献》

- 1) 滝沢 憲, 横尾郁子, 島由美子, 稻生由紀子, 佐藤美枝子, 井口登美子, 武田佳彦. 抗癌剤の腹腔内投与によるマウス卵巣卵細胞破壊・毒性の定量的研究. 日産婦誌 1989; 41: 715-722
- 2) 滝沢 憲. 女性性器癌に対する抗癌剤の選択と卵巣機能に及ぼす影響. Oncology and Chemotherapy 1993; 19: 11-15
- 3) 滝沢 憲. 生涯教育シリーズ—癌化学療法と卵巣機能. 産と婦 1995; 62: 1149-1157