

破壊性胞状奇胎の治療およびその後の妊孕性に関する研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室

金沢 浩二 森 平 仁 広神 俊彦
半 藤 保 竹内 正七

Studies on Treatment of Invasive Mole and Subsequent Reproductive Performance, a Report of 39 Cases

Koji KANAZAWA, Hitoshi MORIDAIRA, Toshihiko HIROGAMI,
Tamotsu HANDO and Shoshichi TAKEUCHI

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

概要 昭和46～51年に当科において扱った破壊性胞状奇胎39例についてその治療、妊孕性保持と妊娠率、絨毛癌の続発などを検討し、以下の結果を得た。

1. 治療内容は手術療法のみもの8例、化学療法のみもの8例、両者を併用したもの23例であつた。手術療法は病巣摘出13例、子宮全摘18例であつた。
2. 手術症例計31例の病巣所見についてみると、病巣はいずれも子宮体部にあり、単一のもの29例、複数のもの2例であつた。病巣の深さは浅層1/3まで12例、中1/3まで12例、深層1/3まで7例であり、浸潤の深さと最終月経からの経過期間との間には有意の関係を見い出しえなかつた。肉眼的に奇胎のう胞を確認したもの17例、認めなかつたもの（組織的に絨毛組織を確認したもの）14例であつた。
3. 化学療法単独のもの8例では1～4コースの投与量であり、手術療法と併用した23例では1～6コースの投与量であつた。
4. 妊孕性を保存した計21例（うち2例は避妊中）の中から現在まで11例に延べ14回の妊娠が成立したが、2例の自然流産と1例の奇胎を経験した。
5. これら39例の破奇の治療後に2例の絨毛癌が続発した。これら2例はいずれも現在寛解中である。
6. 上記2例の絨毛癌を含めて全例とも健在である。

Synopsis Thirty-nine invasive mole patients, treated during the last 6 years (1971–1976) in our clinic, were studied concerning clinical management, reproductive performance after treatment, malignant sequela and prognosis. The data were summarized in the following items.

1. Surgical treatment was done in 31 cases (79.5%), and methods of operation were removal of focus in 13 cases and hysterectomy in 18. Chemotherapy was performed in 31 cases (79.5%).
2. In 31 operated patients, all of invasive lesions were in uterine bodies. A degree of chorial invasion into myometrium was shallow in 12 cases, medium in 12 and deep in 7. Molar vesicles were observed in 17 cases and trophoblastic tissues were microscopically confirmed in 14.
3. Anti-cancer agents, such as ACTD and MTX, were required 1–4 courses in 8 patients received chemotherapy alone and 1–6 courses in 23 patients received operation combined with chemotherapy.
4. Up to the present time, 14 pregnancies in 11 cases out of these patients occurred, but 2 of them ended in spontaneous abortion and one was molar pregnancy.
5. Malignant sequela, that is, choriocarcinoma was occurred in 2 cases. But, these 2 cases are in remission.
6. Thirty-seven patients, including 2 choriocarcinoma cases, are healthy at present.

Key words: Invasive mole•Treatment•Subsequent reproductive performance

はじめに

破壊性胞状奇胎（以下破奇と略す）が腫瘍であるか否か、もし腫瘍であるとしてもそれが悪性で

あるか否か、などその本態は未だ不明確であり、その臨床的把握や取り扱いはなお流動的である。前稿⁴⁾では、当科において入院加療した破奇39例

について既往歴、臨床症候、診断などについて分析した成績を紹介し、破奇の臨床的特徴、診断への過程、とくにその疑診への尿中 HCG の推移や PAG を中心とする特徴的所見などを考察した。

本稿では、さらにこれら破奇についてその治療、治療後の妊孕性の問題、絨毛癌の続発などを分析した。そして、これらの調査成績を総合検討し、破奇に対する適切な臨床的取り扱いをさぐり、加えてその本態を模索することを試みた。

対象および分析成績

1. 検討対象

昭和46～51年の6年間に当科において取り扱った破奇39例を対象とし、うち31例は最終的に開腹

所見により確定診断されたものであり、他の8例は PAG 所見および尿中 HCG の推移より臨床的に診断されたものである。

2. 分析成績

i. 治療

39例の治療内容を retrospective にふりかえてみると、表1のように、手術療法のみのももの8例(うち病巣摘出2例、子宮単摘6例)、化学療法のみのももの8例、両者を併用したものの23例(うち病巣摘出11例、子宮単摘12例)であつた。したがって、手術療法は31/39 (79.5%)、化学療法は31/39 (79.5%) の施行率であつた。

まず、手術療法についてみると、病巣摘出13/31 (41.9%)、単摘18/31 (58.1%) であつた。教室においては臨床的に破奇と診断された症例に対してはこれを適応として、また、化学療法の頻度ないし量を減らす意味でも、積極的に手術療法を試みてきた。まず、病巣摘出は妊孕性保持を目的として施行されたのであり、対象症例の年齢分布は20～30歳(平均24.8歳)であつた。これら13例の手術時点の所見を表2に示したが、局所々見としては

表1 破壊性奇胎の治療内容

手術療法のみ	8 例
{ 病巣摘出	2
子宮単摘	6
化学療法のみ	8 例
手術・化学療法併用	23 例
{ 病巣摘出	11
子宮単摘	12

表2 病巣摘出前の臨床所見

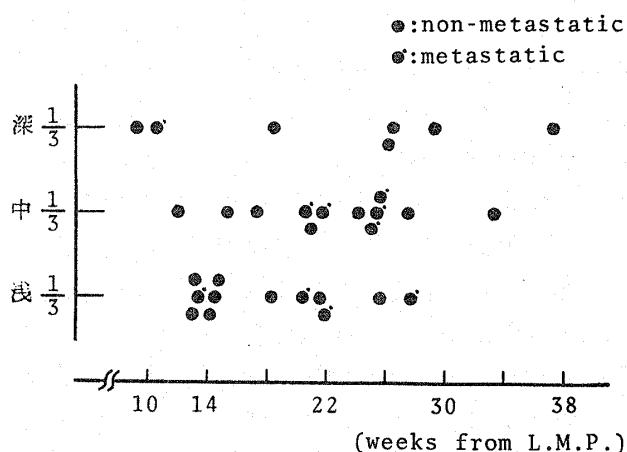
症 例	年 令	終経→手術 (週 数)	術前化学療法	尿中 HCG (IU/L)	転 移	病巣深さ	術後化学療法
1	20	26	ACTD 2	200	有	中 1/3	無
2	25	25	ACTD 1	800	無	中 1/3	ACTD 1
3	24	19	無	102,400	無	深 1/3	MTX 3
4	28	34	MTX 2	512	無	中 1/3	無
5	30	26	無	1,600	無	浅 1/3	無
6	28	21	無	320	無	中 1/3	無
7	22	30	MTX 2	320	無	深 1/3	無
8	23	22	無	1,280	無	浅 1/3	MTX 1
9	22	28	MMC 1 ACTD 1	1,000	有	浅 1/3	無
10	25	21	無	12,800	有	中 1/3	MTX 4
11	24	26	無	1,280	有	中 1/3	ACTD 4
12	27	21	ACTD 1	2,400	有	浅 1/3	ACTD 2 MTX 1
13	24	27	MTX 1 ACTD 2	4,000	無	深 1/3	MTX 1

表3 子宮単摘前の臨床所見

症 例	年 令	終経→手術 (週 数)	術前化学療法	尿中 HCG (IU/L)	転 移	病巣深さ	術後化学療法
1	42	11	無	140,000	有	深 1/3	MTX 4
2	31	14	MTX 1	368,000	有	浅 1/3	MTX 1 ACTD 1
3	26	10	無	1,500	無	深 1/3	MTX 1
4	44	13	無	120,000	無	中 1/3	ACTD 3 MTX 1
5	49	18	無	8,000	無	中 1/3	ACTD 2 END. 2 MTX 2
6	39	15	無	16,000	無	浅 1/3	ACTD 4
7	46	14	無	64,000	無	浅 1/3	ACTD 3 END. 1
8	41	19	無	256,000	無	浅 1/3	ACTD 3 END. 1
9	43	15	無	4,000	無	浅 1/3	無
10	43	15	無	128,000	無	浅 1/3	無
11	48	16	無	2,400	無	中 1/3	無
12	30	22	MTX 1	2,560	有	中 1/3	MTX 1
13	49	28	ACTD 1	1,600	無	中 1/3	MTX 2 ACTD 3
14	28	22	ACTD 1	160	有	浅 1/3	MTX 1
15	30	27	無	6,200	無	深 1/3	無
16	37	26	無	160	有	中 1/3	無
17	48	14	無	19,200	無	浅 1/3	無
18	22	38	MTX 1	3,200	無	深 1/3	無

PAG 像上病巣が2～3個以内で限局性であること、肺など転移巣があつても比較的軽度で control しうること、尿中 HCG は少なくとも数万 IU/L 以内であること、などが条件となつている。したがつて、このような条件(要約)を満していない症例に対しては化学療法を先行し、条件が整つた後に手術が施行されている。手術にあたつては子宮への外圧を極力ひかえ、血管を可及的すみやかに遮断し、絨毛細胞の血管内遊出を防止するとともに、子宮頸部への Rubin's tourniquet を利用して出血を少なくするよう努力してきた。また、病巣摘出後の子宮壁修復には周囲筋層組織を十分 overlap して縫合するようにした。次に子宮単摘は妊孕性保持を必要としないものに施行されたので

図1 終経よりの経過期間と浸潤の深さとの関係



あり、対象症例の年齢分布は22～49歳(平均38.7歳)であつた。これら18例の手術時点の所見を表

3に示した。単摘の条件としては病巣摘出の条件と大差ないわけであるが、子宮病巣の限局性については考慮される必要はないと考えられる。また、卵巣は原則として温存の立場をとってきた。次に、これら開腹症例計31例の病巣所見についてみると、破奇病巣はいずれも子宮体部に存在し、隣接しているが複数であったものが2例（1例は3個、1例は2個）あった。病巣の大きさは最小 $0.4 \times 0.5 \times 0.5\text{cm}$ 、最大 $5.3 \times 6.0 \times 6.5\text{cm}$ 、病巣の深さは浅層1/3まで12例、中1/3まで12例、深層1/3まで7例であった。肉眼的に奇胎のう胞を確認したものの17例、認めなかつたもの（組織的に絨毛組織を確認したものの）14例であった。病巣の深さと最終月経からの経過期間との関係を見ると、10週および11週で既に深層1/3まで浸潤していたものが2例あったが、全体としては経過とともに浸潤が進行する傾向も否定しえなかつた（図1）。病巣の深さと転移の有無との間には特記すべき関係はなかつた。また、病巣が子宮腔と連続しているか否かと術前の出血の有無との関係を見ると、連続例では13/22（59.1%）非連続例では1/9（11.1%）の出血率であり、連続例に出血頻度の高いことが観察された。

つづいて化学療法についてみると、化学療法単独のもの8例、手術療法に併用したものの23例であった（表1）。化学療法単独8例はPAG所見上病巣の存在は確実であるが、いずれも小さな病巣であり、また、尿中HCGも $3,000 \sim 4,000\text{IU/L}$ 以内であり、手術の適応とならないと判定され、結果的にも化学療法のみで治療しえた症例であった。化学療法（ACTDあるいはMTX）は最高4コースまでであり、平均2.4コースであった。次に、病巣摘出に併用した化学療法は、表2のように、術前のみ施行したものの4例、術後のみ施行したものの4例、術前後とも施行したものの3例の計11例であった。術前化学療法はPAG所見上いまだ病巣陰影がび慢性あるいは非常に大きいため手術が困難と思われる症例や転移を伴った症例に行われた。術後化学療法は転移症例も含めて術後尿中HCGの低下が2週以上も緩慢なものに行われ

た。化学療法は最高4コースまでであった。非転移症例8例について術後尿中HCGがLHレベルに至るまでの期間をみると、最短2週、最長9週であった。次に、子宮単摘に併用した化学療法は、表3のように、術前のみ施行したものの1例、術後のみ施行したものの7例、術前後とも施行したものの4例の計12例であった。術前のみ化学療法施行の1例は重複子宮に発生した破奇でPAG所見からMTX1コース投与後に開腹したが、なお病巣の限局性が不十分のために患側子宮の摘出を行った。他の術前化学療法は転移を伴った3例および手術を望まなかつた患者1例に行われた。術後化学療法はやはり術後尿中HCGの下降が遷延するものに施行された。化学療法は最高6コースまでであった。非転移症例13例について術後尿中HCGがLHレベルに至るまでの期間をみると、術後に肺転移病巣が出現した4例を除外し、最短2週、最長15週であった。術後に肺転移病巣が出現した4例では最短4週、最長33週であった。

ii. 妊孕性保持

前項の治療内容からわかるように、結果的に病巣摘出を施行した13例と化学療法のみで加療した8例とを合わせた計21例に妊孕性が保持されたことになる。

病巣摘出例13例についてみると、治療により尿中HCGがLHレベルに至った後最短4週、最長16週、平均8.2週でBBTの正常化を観察した。希望により避妊中のもの2例を除いた11例のうち9例に延べ10回の妊娠が成立し、7例は正常児を出産（帝切2例）、1例は自然流産後に正常児を出産、1例は妊娠中である。残りの1例はBBT正常であるが不妊のため精査中であり、他の1例はその後の経過は不明である。帝切2例の適応はいずれもCPDであった。

次に、化学療法のみを施行した8例についてみると、尿中HCGがLHレベルに至った後最短4週、最長11週、平均5.5週でBBTの正常化を観察した。避妊中のもの1例を除いた7例のうち2例に延べ4回の妊娠が成立し、1例は奇胎（反復奇胎）であり、他の1例は自然流産後に正常児

を2回出産した。残りの1例はやはり BBT 正常であるが不妊のため精査中であり、他の4例はその後の経過が不明である。したがって、破奇の加療後に11例に妊娠(延べ14回)を経験し、うち2例の自然流産と1例の奇胎を経験した。

iii. 絨毛癌の続発、予後

今回対象とした39例の破奇のうち現在まで2例の絨毛癌が発生した。

第1例(表3の症例1)は4妊1産の主婦である。昭和46年9月奇胎掻爬後のPAG所見で破奇病巣を指摘され、子宮単摘を施行し、深1/3まで浸潤した肉眼的にのう胞を認める破奇を確認した。術前後から肺転移病巣を認めた。術後MTX 4コース投与し、尿中HCGのLHレベルを確認して退院、外来follow upとした。昭和49年夏頃より尿中HCGがLHレベルを前後する不穏状態となり、昭和50年になつて尿中HCGは次第に上昇し、X線写真上右下肺野にcannon ball型の陰影が出現し、胸水貯留を伴つた。本症例は化学療法および肺病巣摘出(組織的に絨毛癌)を行い、現在寛解状態にある。第2例(表3の症例11)は7妊4産の主婦である。昭和49年10月奇胎掻爬後のPAG所見で破奇病巣を疑われ、年齢も考慮し、子宮単摘を施行し、中1/3まで浸潤した破奇を認め、組織的に絨毛組織を確認した。肺転移病巣は認めず、また、術後尿中HCGが順調に下降し、そのLHレベルを確認して退院、外来follow upとした。化学療法は行わなかつた。昭和51年12月頃より尿中HCGの上昇傾向があり、昭和52年4月にいたりX線写真上右中肺野に円形陰影が出現した。本症例は化学療法により一時寛解状態を得たが、再び尿中HCGの上昇があり、化学療法を追加後に肺病巣の摘出(組織的に絨毛癌)を行い、現在寛解中である。

これら39例は上記の2症例を含めてすべて健在である。当科においては現在まで破奇の死亡例を経験していない。

考 案

破奇に対する治療は少なくとも臨床レベルで破奇を絨毛癌から明確に区別して認識することに始

まるといえよう。もちろん奇胎排出後の管理が不十分であつたような症例では両者の臨床的鑑別が困難なこともあるが、多くは既往歴、現病歴を詳細に検討することによつてどちらかであるかの目安をつけることは可能である。破奇であつても絨毛癌であつてもその治療方法は同じであるから臨床的にいつしよに取り扱つても差しつかえないとする考えは誤りである。たとえば、破奇と絨毛癌との予後の間には明確な相違があり²⁾⁷⁾、従来の臨床成績から少なくとも非悪性とみなされる破奇に対して危険な副作用を伴う抗癌剤を画一的に投与することはさしひかえるべきである。また、破奇に対して妊娠性保持を目的とした病巣摘出が行われてきたことはとりもなおさず破奇が非悪性疾患であることを前提としているものである。

さて、今回の39例の治療内容は手術療法と化学療法とがちょうど半々の施行率であつた。教室においては臨床的に破奇と診断された症例に対しては積極的に開腹してその確定診断を行うことを方針としてきており、このことは抗癌剤の投与量を最小限としてとどめることにも結果するところである。絨毛癌の治療はいうまでもなく化学療法が主であり、手術療法を含めた他の治療方法は補助的であり、この点で破奇の治療と絨毛癌の治療とは対照的であろう。

妊娠性保持のための子宮温存手術、すなわち、病巣摘出は既に各機関で試みられてきた⁹⁾が、教室においても積極的に症例を重ねてきた。病巣摘出の条件としては病巣が限局性であること、遠隔転移が無いこと、あつても軽度であること、尿中HCGが極度に高くないこと、などがあげられる。もちろん、このような症例に対しても化学療法を行うべきであるという見解もあるであろうが、我々は抗癌剤の危険な副作用を経験してきており⁸⁾、また、卵巣機能への影響、病的卵や病的妊卵発生の危険性¹⁰⁾¹¹⁾をも考慮し、手術療法を優先する立場をとつている。

開腹症例計31例の病巣所見について、まず病巣の数が3個のものと2個のものとが1例ずつあつた。子宮筋層への絨毛浸潤は原則として妊卵の着

床部におこると考えられるので、破奇病巣がいくつも存在することは少ないはずである。今回の2例は複数であつたが、いずれも隣接しており、筋層への浸潤にともなつて分離していつたものとも解釈される。肉眼的に奇胎のう胞を認めたものは17/31 (54.8%)であつたが、特に子宮単摘例に多く、手術施行時期が早いことによると推測された。病巣の深さと最終月経からの経過期間との関係は経過とともに浸潤が進行する傾向も否定しえないが、既に早期に深くまで浸潤しているものもあつた。このことは子宮筋層への絨毛浸潤の深さは時間的因子に影響されていることも否定できないが、絨毛組織と宿主との免疫的關係に左右されていることも推測される。破奇における絨毛浸潤はあたかも正常妊娠における Placenta accreta, Placenta increta, Placenta percreta に相当するものとも考えられ、このような意味からも奇胎と破奇とは絨毛浸潤の深さの spectrum であり、連続した病態とみなしうるであろう。

破奇の化学療法は絨毛癌の化学療法とは内容的に類似しているが、その意義は根本的に異なるものである。すなわち、破奇に対する抗癌剤の投与は安全な方法で行われるべきであり、その副作用を軽減ないし防止するための努力も大いになされるべきである。今回の化学療法施行例計31例の内容をみると、最高6コースを要したものもあつたが、多くは3～4コースであつた。休薬期間を十分におき、不必要な化学療法を行わないよう検討すべきである。

妊孕性保持をはかつた計21例のうち実際に児を望んでいるものは13例であつたが、現在までに11例に妊娠(延べ14回)を経験した。残りの2例は不妊状態にあるが、原因不明である。また、2例の自然流産と1例の奇胎を経験したことは注目に値する。既に我々は奇胎娩出後の妊娠、分娩について自然流産や反復奇胎の発生率を報告し、反復奇胎の発生率が高いことを指摘した¹⁾³⁾。さらに、近時化学療法を受けた患者では異常妊娠や異常児の多いことが示唆されており¹⁰⁾¹¹⁾、今後この点については十分な検討がなされる必要がある。

今回の破奇39例も含め昭和46～51年に当科において登録管理し、尿中 HCG の LH レベルを確認した奇胎は総計680例であるが、絨毛癌の続発はこの2例のみであつた。従来数名とされてきた続発率に比較すれば少ないものであるが、なお現行の尿中 HCG の LH レベルの確認という手段ではおちこぼれがあつたことであり、今後の懸案として残された問題である。絨毛癌の2例がともに破奇に続発したことは単純奇胎より転移性奇胎や破奇の方が絨毛組織がより長期に persist しやすいことを示していることになろう。

破奇の予後は100%良好である。従来破奇の死亡例が報告されているが⁵⁾⁶⁾、いずれも合併症によるものであり、いわゆる腫瘍死と考えられるものはないであろう。

本論文の要旨は第15回日本癌治療学会総会(福岡市, 1977)において発表した。

文 献

1. 半藤 保, 岡田圭三, 小幡憲郎, 大野雅弘, 竹内正七: 反復奇胎について. 日産婦誌, 24: 1175, 1972.
2. 石塚直隆: 絨毛性腫瘍の臨床における問題点. 第24回日産婦総会講演集, 43, 1972.
3. 金沢浩二, 岡田圭三, 竹内正七: 奇胎娩出後の妊娠分娩. 産と婦, 43: 1171, 1976.
4. 金沢浩二, 広神俊彦, 森平 仁, 竹内正七: 破壊性胎状奇胎の臨床症候, 診断経過に関する研究. 日産婦誌, 31: 1787, 1979.
5. 真下昌光: 絨毛上皮腫の予後に関する研究. 日産婦誌, 11: 417, 1959.
6. 酒井英二: いわゆる破壊性胎状奇胎に関する臨床的ならびに病理学的研究. 産婦世界, 14: 1281, 1962.
7. 鈴木健治, 押切問之, 石塚孝夫, 野嶽幸雄: 教室で行っている癌化学療法の実際. 産婦治療, 25: 181, 1972.
8. 須田稲次郎, 半藤 保, 竹内正七: 絨毛性腫瘍に対する化学療法の問題点. 産と婦, 41: 605, 1974.
9. 竹内正七: 破壊性胎状奇胎の保存的手術療法. 臨婦産, 21: 448, 1967.
10. Ross, G.T.: Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. Cancer, 37: 1043, 1976.
11. Walden, P.A.M. and Bagshawe, K.D.: Reproductive performance of women successfully treated for gestational trophoblastic tumors. Am. J. Obstet. Gynec., 125: 1108, 1976.

(No. 4547 昭54・6・11受付)