

招請講演

卵巣癌の積極的な外科的治療

コーネル大学, スローン・ケタリング癌研究所

John L. Lewis, Jr.

卵巣癌は、いまやアメリカに於て婦人の骨盤内腫瘍による死因のトップを占めている。年間の卵巣癌患者は子宮内膜癌及び頸癌両者の3分の1で、18,000人に過ぎないが、死亡者数はそれらより多く年間11,400人に達している。

このような失望的な数字のために卵巣癌は多大の注目を浴びている。そこで、今回の講演では、この数字を改善しようと我々が試みている仕事のいくつかについて概要を示したいと思う。今回は、卵巣癌の治療における aggressive surgery の役割と手術時摘出した腫瘍に対する抗癌剤の感受性試験を用いた成績について示した。aggressive surgery とは、できる限りの腫瘍を摘出した後、癌による合併をとり除くということだけでなく、積極的に診断し、staging をするという点も含むという点を強調したい。

生存率を議論する場合重要なことは、まず最初にどのような因子が予後に影響するか見極め、更により重要なことは、我々産婦人科医が効果を発揮させることのできる因子について研究することである。個々の患者の治療成績に影響を及ぼす予後因子のうち我々が改善させることのできるものは、早期発見、適切な staging, aggressiveな腫瘍の摘出(“Debulking”),癌細胞を減少させること、患者の栄養状態、術後の治療法の選択及び処置である。この最後の項目には抗癌剤の変更、治療中止の決定、それから種々の適応により行なわれる第2次手術も含まれる。

今日お示しすることのほとんどは、日本も含めたくさんの方で現在行なわれていることかと思う。しかし、この講演の大部分が私自身の施設での研究に限られていることをお許し願いたい。

ニューヨークのスローンケタリング研究所附属病院では、婦人科は外科部門の一部で、学術的には通りの向いにあるコーネル大学医学部産婦人科教室と提携している。スローンケタリング研究所には、婦人科癌研究室もある。卵巣癌の治療と関係するので、診療概要につい

て手短かに述べると1980年のすべての入院患者中婦人科癌は606名で、292名は結局良性であつた患者で、鑑別不能の骨盤内腫瘍を有していた患者や非癌の更年期出血を含んでいる。これら898名はのべ1,206回入院している。1980年には117名の卵巣癌患者があつた。74名は既に他の施設で何らかの治療を受けているが、以前に入院したことのある患者は含んでいない。新患の63%が既に治療を受けていたということは、当科の第2次病院としての性格を反映している。これらのうち、最初から当科で治療したかと思う患者も少なくない。

過去12カ月間に行つた96例の卵巣癌患者の手術適応で、3例は2つ以上の適応を持っていた。卵巣癌に対して初回手術であつたものは33%のみであつた。6例は他施設での不十分な手術のあとで再手術された。他の例は第2次手術と考えられた。すなわち、通過障害改善手術や瘻孔の手術、化学療法に残存または増大した腫瘍の摘出例などであつた。幸いなことに17例の臨床的には癌の存在が認められず、化学療法の中止を決定するために手術した症例を含んでいる。これら69例の病理組織診断中14~15%が転移性卵巣腫瘍であつたことが判明した。このなかには、術前検査で付属器腫瘍と関係していた何人かの大腸癌患者が含まれていた。私達は常に注腸造影、直腸大腸鏡を行い、また術前に腸手術の準備をしているので、もし腸癌の卵巣転移や卵巣癌の腸転移が発見された時には、適切な手術が行いうる。

96例に行なつた術式中24例(1/4)が何らかの腸の手術を受けていたのに注目したい。腸症状を手術の適応とした18人の患者のうち、手術不能で生検をとつただけで終つた例は少なく、腫瘍塊をより多く摘出させる目的で、時には腸閉塞がなくとも、腸の手術が行われたことがわかる。

我々の成績をいかに改善しようとしているかをふり返つてみる時、卵巣癌が子宮に限局している時に診断することは、婦人の健康を守っている我々にとって主目的の1つである。第I期と正確に診断された患者の生存率

は、腫瘍の完全摘出後化学療法もしくは腹腔内アイソトープ投与が行なわれれば、90%であつた。問題は、我々すべてが承知しているように、診断される前に既に腹腔内に広く拡がっていることが多いということである。そこで、我々は本研究の協同研究者とともに卵巣癌の癌関連抗原もしくは特異抗原、もしくはその前駆物質を分離し、症状発見以前にRIAを用いてこの抗原もしくはそれに対する抗体をスクリーニングできるよう研究中である。この研究グループの主任はDr. Lloyd Oldで、現在日本へ帰られた高橋、稲村両博士も重要な役割を果たされていた。

さて、私達がみるもつともありふれたまちがいは、子宮筋腫と卵巣腫瘍を混同することである。送られてくる患者の多くにこのような症例をみることから、私達は、子宮筋腫が大きくてこれが正常卵巣の触診を不可能にしている場合に、子宮筋腫を新しい手術適応とすることを推奨している。

卵巣癌患者における初回手術療法のプログラムの概略を示すと、手術療法を施行するすべての患者に、一般入院検査に加えて、注腸造影、直腸大腸鏡、腸管の準前処置およびIVPを行つた。胃腸症状や腹水のある例では、上部腸管造影も行つた。閉塞のある例では、長い腸管チューブを入れて、水様性の造影剤を注入し腸管の造影を行つた。低栄養の状態の患者では、術前に完全静脈栄養を行つた。

必要最少限度の手術手技を示すと、麻酔下で、膀胱鏡や分割試験掻爬を行う。膀胱壁への腫瘍浸潤があるかどうかを知ることは有益である。内膜掻爬を行うことは、子宮内膜癌の卵巣の転移があるのか重複癌であるのかを区別するのに重要である。重要なことは、大きな縦腹壁切開を加えることで、これにより上腹部が充分観察でき、もしそこに腫瘍があれば切除しうる。

腹腔内に入つてまずなすべきことは、腹水を採取し、生理的食塩水で骨盤腔や側腹溝を洗浄することである。これらの標本の採取が遅れると、中胚葉細胞に変化がおき悪性細胞との鑑別が難しくなる。腹腔内および腔内臓器をくまなく観察した後、初期(I or II)として、あるいは進行期として取り扱うかを決定する。stage IあるいはII期なら、肉眼的に見え得る腫瘍をとり、しばしば微小転移のみられる、三つの重要な場所、横隔膜、後腹膜リンパ節(骨盤ルート靱帯が入る腎血管の高さのリンパ節)、大網に腫瘍がないことを確かめることである。一般的に手術は、腹式子宮単純全摘術、両側付属器切除

術、大網切除術と各部の生検および腹腔内洗浄である。

一般的にIII期では、安全でかつ可能な限りの腫瘍を摘出することである。私思うに、これらの患者において最も重要なことは、経験と注意深い観察である。閉塞のない腸管を切除するかどうか決めるのは大変難しい。一般的には、一部の腸管を切除することで、腫瘍の大部分を摘出できるのであれば、腸管を切除する。最近の合衆国での5つの報告によれば、手術後に残された腫瘍の量と術後の治療効果は逆相関し、でき得る限り腫瘍を摘出すべきであるとされている。

術後の治療効果は、腫瘍の進行期と残存している腫瘍の量に左右される。術後化学療法はほとんどの症例で行われ、通常、Cyclophosphamide, Adriamycin と Cisplatinum を併用している。

Dr. Ron Natale は、患者の腫瘍に対する抗癌剤の効果を決するため、軟寒天培地における stem cell inhibition assay を行っている。この発表の終りに卵巣癌における我々の研究成績を示した。

多くの患者が単純子宮全摘除術の他に別の外科的手術を必要とすることから、卵巣癌の積極的な手術療法を検討する時に、第2次外科手術をここで議論することが適当である。初回外科治療の完遂度に関してみると、試験開腹で生検のみを行つた後、化学療法のため紹介される進行癌患者をしばしば経験する。適確に準備し、根気よく手術を行えば、通常は、腫瘍の大部分を摘出できる。しかしながら、初回の積極的手術療法とその後の化学療法が行われた後で、第2次外科手術を行つた場合、腫瘍塊縮小に成功することは難しくなる。再発癌の一つのプロトコールでは、腫瘍塊縮小のための再手術、およびC-Parvumの非特異的免疫賦活剤と化学療法の併用を行っている。わずか40%に手術が可能であると判断され、その内の半数(全体の20%)にのみ、残存腫瘍の半分以上を摘出できただけであつた。進行卵巣癌患者における腸管閉塞の外科的手術による治療成績を示すと、17例中13例(76%)が外科的治療で改善した。これらの患者は退院でき、経口的に栄養の摂取が可能となつた。完全静脈栄養を行う前の同様の研究では、外科的療法はそういう患者のわずか50%にしかできなかつた。外科的治療は小腸や大腸の切除後、バイパスや再吻合を行う型のものが大部分であつた。

外科手術に関連した卵巣癌の治療法において、新しい可能性のありそうな発達についてみてみたい。1年ほど経て臨床的に disease free となつた患者が近年増加し

ており、これらの患者にさらに追加の抗癌剤が必要であるかどうかは問題のあるところであるが、これらの患者に対して新しい抗癌剤投与法を検討するというのである。アルキル化剤の長期使用と急性リンパ球性白血病の発症 risk の増加とは明らかに関連性があり、可能な時期に抗癌剤を中止することは大切なことである。この適切な時期に関して、私達は多剤併用患者は1年、アルキル化剤単独例は1年半から2年と認めている。この方式は、臨床的にも、レントゲン学的にも disease free の状態の患者、および手術的に癌のことが明らかで化学療法が中止しえと判断された患者に対してのみである。手術操作の主な内容を示すと、初回手術の患者の時と同様な術前検査の後、全身麻酔下で診察し膀胱鏡検査を行う。腹部は大きめの上下切開で入る。腹腔内洗浄を行って細胞診を行う。そしてすべての腹腔内臓器と膜腔表面を肉眼で観察し触診する。すべての癒着部より生検をとり、骨盤ロート靱帯断端、腔断端よりも生検をとる。最後に旁大動脈リンパ節を含めた後腹膜リンパ節より病理標本をとるようにする。

このようにして取扱われた私達の92症例の結果を示した。病巣を発見できるかどうかはもともとの stage に深く関連している。最初の stage がIであつたものが disease free であつた頻度は88%であつた。stage II であつたものは69%、そして stage III, IV であつたものはわずか50%のみが disease free の結果であつた。全体的に67%が、disease free であり、その後の治療が中止された。62症例のうち4人(6%)がその後に再発した。

stage とは別に、腫瘍の最初の組織像—grade が重要であることが示されている。組織分化度の低い腫瘍ほど腫瘍の残存を認めることが多い。

手短かに話を別な分野に向けてみたい。それは、各患者の腫瘍を用い in vitro assay の薬剤感受性テストを利用して卵巣癌患者の成績を向上させようとする試みについてである。軟寒天培地で stem cell を発育させる方法は1960年代に開発され、今日アリゾナ大学の Dr. Sidney Salmon によつてポピラー化されており、彼によつて継続した workshop がもたれている。私達の研究所では

R. Natale, C. Welander 両博士が各種の腫瘍について研究した。ここでは卵巣癌についての結果についてだけ述べる。

測定法の根拠とする基本的理論は、それぞれの腫瘍においては無限に増殖する能力を保有する各種の腫瘍細胞があるということである。腫瘍細胞のひとつの特殊性は、軟寒天培地に浮遊させ、その下の培地に接触させると、増殖性をもつたコロニーを形成することである。腫瘍細胞を各種濃度の化学療法剤に短時間接触させると、in vivo で反応するかどうかを in vitro で予測できる。薬剤の各種濃度の効果はコロニー形成の阻止度を測定することによつて、対照としての生理食塩水におけるものとの比較によつてなされる。ついで、これらは macrophage rich の寒天層の上に移される。単独の腫瘍細胞より形成された特徴的なコロニーを示した。使用された薬剤濃度は、ヒトにおいて臨床的に使用される血清濃度のそれを基にした。薬剤濃度はその一桁上と一桁下の濃度まで使用した。薬剤の感受性の判定基準を示すと in vitro の感受性というのは臨床的に使用される濃度においてコロニー形成を少なくとも70%阻止することである。in vitro 感受性というのは腫瘍塊を少なくとも50%以上縮小させ、これを少なくとも1カ月以上持続させることである。

最後に、スライド21は過去2年間における卵巣癌患者についての私達の結果を示した。培養成功例は34例であり、14例において腫瘍は in vitro と in vivo において感受性があつた。3例においては in vitro では感受性があるが、in vivo では感受性がなかつた。1例においてのみ in vitro では抵抗性で in vivo では感受性があつた。16例においては両方において抵抗性であつた。

総合してみると、in vitro の測定が感受性を示した時には82%において in vivo で有効であり、そして in vitro で抵抗性を示した時は94%において in vivo でも抵抗性であることが予測できることが判つた。

私達には、卵巣癌についてのこれらの問題が今後とも大きなチャレンジであるということがはつきりしている。日本における研究成果の進歩を楽しみにしている。