

診 療

子宮頸部腺癌再発の早期発見とその治療の試み

東京大学分院産婦人科

荷 見 勝 彦 小 林 拓 郎

埼玉がんセンター婦人科

松 沢 真 澄 高 橋 道 子

Key words: CEA・Chemotherapy・Cervical adenocarcinoma・Recurrence

緒 言

癌患者の治療後の follow-up は、癌再発の早期発見のためのみではなく、治療にともなう副障害の早期発見やその治療、日常生活への助言等のためにも重要であり、癌診療のうえでは初回治療以上に重要であるといつても過言ではない。我々は子宮頸癌の follow-up として、通常退院1カ月後に最初の検診を行い、その後半年間は1~2カ月毎、2年次までは2~3カ月毎、3~5年次は4カ月毎、それ以後は6カ月毎に検診を行つている。検診の内容は、内診・直腸診、腔拡大鏡診、細胞診、一般血液検査、赤血球沈降速度、血液生化学、検尿を毎回行う他に、DIPを年1回、胸部X線撮影を年1~2回定期的に施行している。

また我々は1978年より治療前にCEAが陽性であった例には再発の早期発見のため、検診時に毎回血清CEAの測定を行つている。しかし頸部扁

平上皮癌では、再発癌の血清CEA陽性率が低く、CEA測定は期待したほど再発の発見には役にたかない¹⁾。それに反し頸部腺癌では、再発例の大部分は早期よりCEAが陽性化することを見いだしたので報告する。またこの再発腺癌に対して、卵巣癌に著効を示す Adriamycin (ADR)+Cyclophosphamide (CYC) の二者併用化学療法と、これに Cis-platinum diammine dichloride (CPDD)¹⁰⁾を加えた三者併用療法を施行したので、その結果も合わせて報告する。

症例および研究方法

子宮頸部腺癌5例の臨床経過は表1にまとめてある。この5例の血清CEA値を治療前に1回、治療後は1~3カ月毎に測定した。

血清CEAの測定は、平井らにより開発された one step sandwich 法により測定し²⁾、2.5ng/ml以上を陽性とした。

表1 症例

症例番号	年齢	病期分類	初回治療	リンパ節転移	治療後の follow-up
1	56	IIb	広汎性子宮全剝術後外照射	+	16カ月後に再発
2	47	IIb	広汎性子宮全剝術後外照射	+	5カ月後に再発
3	53	IIb	広汎性子宮全剝	-	24カ月後に再発 34カ月後に再発
4	50	IIb	広汎性子宮全剝術後外照射	-	12カ月間再発なし
5	46	Ib	広汎性子宮全剝	-	10カ月間再発なし

表2 三者併用化学療法

1. 第1日目に Adriamycin 30 mg/m²と Cyclophosphamide 300 mg/m²を静注する。
2. 第1～5日目まで連日 Cis-platinum 15～20 mg/m²を20% マンニトール300 mlに溶解し30分間で点滴静注, その前後に乳酸加リンゲル液を500 ml/hの速度で1500 ml ずつ計3000 ml 投与する. この間適宜利尿剤を使用し, 尿量を100～150 ml/hに保つ。
3. この Regime を3～4週毎に施行。

再発癌には, ADR+CYCの二者併用化学療法, または ADR+CYC+CPDDの三者併用による化学療法をおこなった。二者併用化学療法は, ADR 30mg/m²と CYC 300mg/m²の静脈内投与を1クールとし, 原則として3～4週毎に施行した。三者併用の場合は表2に示したように, CPDD 15～20mg/m²を第1日目より第5日目まで5日間投与し, ADR 30mg/m²と CYC 300mg/m²は第1日目に静脈内に投与した。これを1クールとし, 原則として3～4週毎に施行した。白金製剤であるCPDD投与により, 白金が腎尿管へ沈着すると, 重篤な腎機能障害をきたす。それを防ぐため, 多量の輸液を行い十分な尿量を得るようにした。なおCPDD投与時にみられる嘔気・嘔吐の予防のため, ドンペリドン[®]をCPDD投与直前に使用した。

化学療法の効果の判定は, 固形がん化学療法直接効果判定基準³⁾により, 著効 (complete response), 有効 (partial response), 不変, 進行の4段階に分け記載した。

結 果

I. 頸部腺癌再発とCEA

5例のCEA値の推移を図1に示す。治療前のCEA値は5例全て陽性であったが, 治療後は全例陰性化した。これら5名は治療後8～32カ月 follow-upされているが, うち3名(症例1～3)がCEA陽性となった。しかし検診時のルーチンの診察や検査(内診・直腸診・血算・血液生化学・尿検・赤沈・腔拡大鏡診・細胞診)では, 異常を認めなかった。そこで全身の理学的診察・骨シンチ・Ga腫瘍シンチ・肝シンチ・骨盤部CT・胸部X線撮影・DIP・直腸鏡・膀胱鏡等よりなる精査を施行

図1 再発例の血清CEA値の推移 (Pre:治療前, R:再発確認)

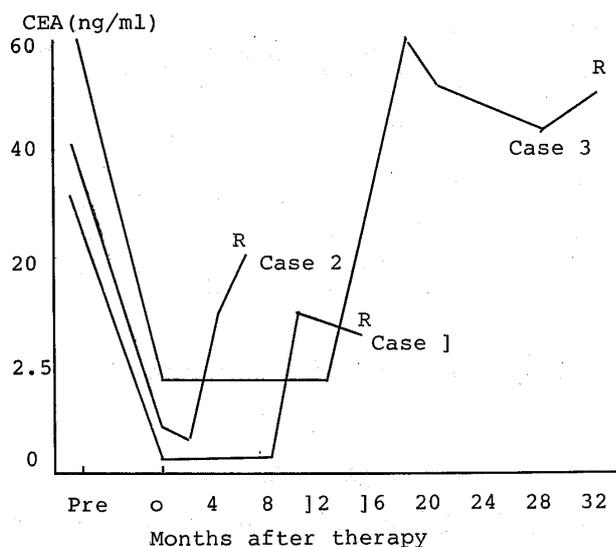
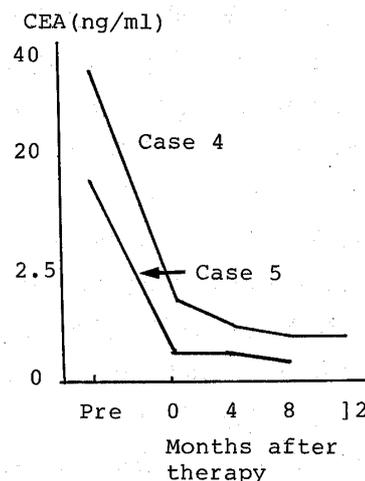


図2 非再発例の血清CEA値の推移 (Pre:治療前)



した。

症例1では, 精査によっても再発は発見されなかったが, CEA陽性化後6カ月して右乳房の皮膚に3×3×3 cm大の発赤を伴う硬結が出現した。生検の結果, 転移巣と判明した。

症例2では, 精査により高度の左水腎症と左尿管拡張がみられたので, 左骨盤内再発を強くうたがったが, 確認できなかつた。1カ月後に下腹部皮膚の手術創痕部に2×2×3 cm大の膿瘍が出現してきた。念のため穿刺細胞診を施行したところ腺癌細胞が発見されたので, この膿瘍は皮膚転移巣に感染がおき, 膿瘍を形成したものと判明した。

表3 二者併用化学療法*の効果と副作用

症例番号	治療開始時の再発部位	施行クール数	治療の効果	副作用
1	右乳房	2	進行	中等度の骨髄障害
2	下腹壁 骨盤内	2	進行	脱毛, 軽度の骨髄障害
3	鼠径リンパ節	2	進行	脱毛

*ADR+CYC

表4 三者併用化学療法*の効果と副作用

症例番号	治療開始時の再発部位	施行クール数	治療の効果	副作用
1	右乳房, 右下腹壁	4	有効	高度の骨髄障害, 軽度の腎障害
2	下腹壁, 肺, 骨盤内	2	有効	中等度の骨髄障害, 軽度の腎障害, 悪心
3	鼠径リンパ節	1	有効	中等度の骨髄障害, 悪心

*ADR+CYC+CPDD

症例3では、精査によつても再発は発見されなかつたが、CEA陽性化後6カ月で再発と思われる左骨盤内腫瘍が出現した。またCTにより大動脈節の腫大も発見されたので、全骨盤と腹部大動脈節領域へ外照射5,000radを施行した。しかしその後もCEA値は下らず高値を示すので、要注意として観察していたところ、外照射終了後8カ月して左鼠径リンパ節に転移が出現した。同時にCTにより再び大動脈リンパ節の腫大が発見された。

II. 化学療法の効果

再発のため二者(ADR+CYC)および三者化学療法(ADR+CYC+CPDD)を行つた3例(症例1~3)における、化学療法の効果と副作用を、表3と表4にまとめてある。

症例1では、左乳房の皮膚の再発巣は、二者併用療法には反応を示さず、かえつて別の転移巣が左側腹部皮膚に出現した。そこでCPDDを加え三者併用療法に切りかえたところ、第1および第2クールで、乳房と左側腹部皮膚の転移巣は共に約1/3にまで縮小し、その効果は4週間持続したので“有効”と判定した。しかし第3、第4クールには反応をほとんど示さず、不変の状態であつた。

症例2では、下腹壁と左骨盤内に再発があつたので、左尿管皮膚瘻造設後にADR+CYCによる二者併用療法を2クールおこなつたが、再発巣は

縮小せずかえつて右肺転移が出現したので、CPDDを加え三者併用療法を施行した。第1クールにより下腹壁腫瘍と肺転移巣は1/2にまで減少し、効果は5週間持続した。しかし高度の白血球減少・血小板減少のため第2クールを延期していたところ、7週後には両病変共に元の大きさまで増大した。次いで行われた第2クールにより両病変は再び1/2まで縮小したが、放射線晩発障害による腸穿孔のため死亡した。

症例3は、三者併用により鼠径部の腫瘍は1/2にまで縮小し、効果は約5週間持続した。しかし患者の希望により退院したので、三者併用療法は中止し、外来で二者併用を施行したが反応はなく、かえつて左大腿部皮膚に多発性の転移巣が出現した。

考 察

子宮頸部扁平上皮癌では、再発例においても、CEA陽性率は低く20%位で、follow-up中の血清CEA測定は、再発の早期発見のためのmarkerとしては期待されたほどの価値がない。

しかるに頸部腺癌では、今回の症例のうち再発の確認された3例全例において、治療後陰性化したCEA値が再発確認時に陽性化している。さらに他院で治療され、再発のため我々に紹介されてきた3名においてもCEAは陽性であつた。即ち、頸部腺癌患者で再発が確認された6名全例が、その時点でCEA陽性であつたことになる。さらに、我々によりfollow-up中に再発を発見された3例では、再発確認の1~6カ月前にCEA値が陽性化している。

それ故に子宮頸部腺癌においては、治療後のCEA連続測定は、再発の早期発見のために、欠くべからざるものといえる。

もちろんCEA値が、頸部腺癌のfollow-up中に陽性化しても、かならずしも頸部腺癌の再発とはかぎらない。大腸・胃・膵・肺・乳腺・卵巣等の腫瘍、喫煙、腸炎、肝疾患でも、CEA値が陽性となることがある。しかし、頸部腺癌のfollow-up中CEAが陽性化した場合、上記のCEAを陽性化させうる疾患の存在が除外できれば、再発の可能性が非常に高いので、例え再発が確認できなくと

も、化学療法を開始することが許される。

子宮頸癌再発の治療成績は著しく不良である。しかし再発が骨盤内に限局している場合は、手術又は放射線療法により比較的良い成績が報告されている⁶⁾。骨盤外の再発・転移に対しては、一般的には化学療法が採用される。しかし、Virchowリンパ節転移のように再発・転移巣が孤立性・限局性の場合には放射線照射を施行することもある。

化学療法として、扁平上皮癌には Bleomycin+Mitomycin C⁵⁾, Bleomycin+Mitomycin C+Vincristine⁸⁾, Bleomycin+Methotrexate⁹⁾が、ある程度の効果があるとされている。しかし、腺癌に対する化学療法の報告は少なく、どのような化学療法を行つたらよいか現在のところ明らかでない。我々は、卵巣の腺癌に有効とされている ADR+CYC の二者併用療法と、新しい化学療法剤で卵巣癌にも効果があるとされている CPDD¹⁰⁾を加えた、ADR+CYC+CPDD の三者併用療法を、頸部腺癌の再発3例に試みた。その結果は、固形がん化学療法直接効果判定基準により判定すると、二者併用は3例全例において“進行”，三者併用は3例全例において“有効”であった。

化学療法を行つた3例(症例1~3)では、化学療法前に全骨盤と旁大動脈領域へ既に照射がなされていたため、化学療法剤投与後の骨髓造血機能の回復が遅く、3~4週毎に化学療法を行うことができなかった。そのため次の投与時まで、縮小した腫瘍が再び元の大きさまで増大してしまうことを度々経験した。もし放射線治療の既往のない症例に ADR+CYC+CPDD の三者療法を行えば、骨髓機能の回復も早く、腫瘍が再び増大しないうちに次回クールを開始できるので、より良い効果が期待できるであろう。

子宮頸部腺癌の予後は、頸部扁平上皮癌に比し不良である。特にII期において、両者の予後の差が著しい。腺癌の予後が劣るのは、リンパ節転移

例と子宮旁組織浸潤例で、腺癌の予後が扁平上皮癌に比べ極めて悪いことによる¹¹⁾。その理由として、腺癌の術後照射効果が、扁平上皮癌のそれより劣るためであろうとされている⁷⁾。それ故、リンパ節転移や子宮旁組織浸潤のある腺癌に対し、術後に ADR+CYC+CPDD の三者併用化学療法を術後照射の代りに施行すれば、治療成績の向上がみられるかもしれない。

文 献

1. 荷見勝彦, 松沢真澄, 陳 信夫, 高橋道子: 子宮頸癌の再発の診断における CT, 穿刺細胞診, CEA の応用とその有用性の検討。第32回日産婦総会抄録集, 東京, 1980。
2. 平井秀松: CEA (その1) 一測定法とその臨床的検討。日本臨床, 34: 1274, 1976。
3. 小山善之, 齊藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準。厚生省がん研究助成による研究報告, 昭和52, 53, 54年度。
4. 久保久光: 子宮頸部腺癌の治療。産と婦, 43: 1421, 1976。
5. 宮本忠昭, 高部吉庸, 渡辺道典, 寺島東洋三: プレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用療法による末期子宮頸癌の治療成績について。癌と化学療法, 75: 273, 1977。
6. 竹内徳義: 子宮頸癌の再発に関する研究。癌の臨床, 16: 245, 1970。
7. 種村健二郎, 笠松達弘, 園田隆彦, 松本よ志, 近江和夫, 恒松隆一郎, 山田拓郎, 瀬戸輝一: 子宮頸部腺癌の治療。産と婦, 43: 1413, 1976。
8. Baker, L.H., Otipari, M.I., Wilson, H., Bottomley, R. and Coltman, C.A. Jr.: Mitomycin C, vincristine, and bleomycin therapy for advanced cervical cancer. Obstet. Gynecol., 52: 146, 1978。
9. Conroy, J.F., Lewis, G.C., Brady, L.W., Brodsky, I., Kahn, S.B., Ross, D. and Nuss, R.: Low dose bleomycin and methotrexate in cervical cancer. Cancer, 37: 660, 1976。
10. Prestayko, A.W., D'Aoust, J.C., Issell, B.F. and Crooke, S.T.: Cisplatin (cisdiamminedichloroplatinum II). Cancer Treat. Rev., 6: 17, 1979。
(No. 5034 昭57・2・4受付)