

当科初診時のCT (図2) では、左卵巢に比較的厚い壁を有する嚢胞性腫瘍を認めた。連続性を追うと管腔構造を有しているようにみられたため、左付属器の卵巢卵管膿瘍が疑われ抗生剤投与を開始した。

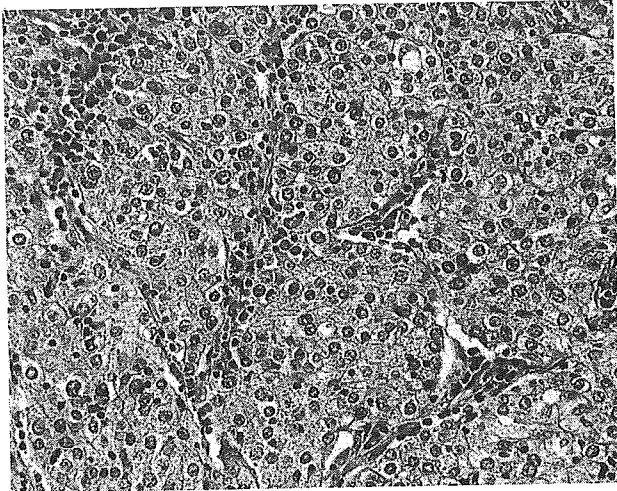


図4 最終病理所見

2003年12月17日より外来にてMINO100mg/dayを開始し、12月28日より入院にてPZFX1000mg/day, CLDM 1200mg/dayを使用開始した。12月31日より肝酵素上昇 (AST/ALT 45/79, γ -GTP 241) のため、抗菌薬をPAPM 1g/dayに変更した。しかし抗菌薬の投与にても著効せず、CT上嚢胞性腫瘍は造影剤にて不均一に増強されており、卵巢癌、卵管癌が疑われ、試験開腹術を施行することとなった。

2004年1月9日試験開腹し左付属器切除術を施行、術中迅速病理診断にてYolk sac tumor成分, embryonal Ca., disgerminomaの混合成分が認められ、悪性が示唆されたが確定には至らなかった。腫瘍は7×5×4 cm大で子宮後壁とS状結腸に浸潤するように進展しており一期的な切除は行えなかった。切除病変の永久標本では明細胞癌との診断であった (図3)。

術後CTでは右腸骨動脈周囲や大動脈周囲のリンパ節が腫脹しており転移の可能性も否定できなかったため、同日よりCDDP/CPT-11の投与を開始した。1コース施行後、CT, MRIにて腫瘍の軽度縮小が確認された。

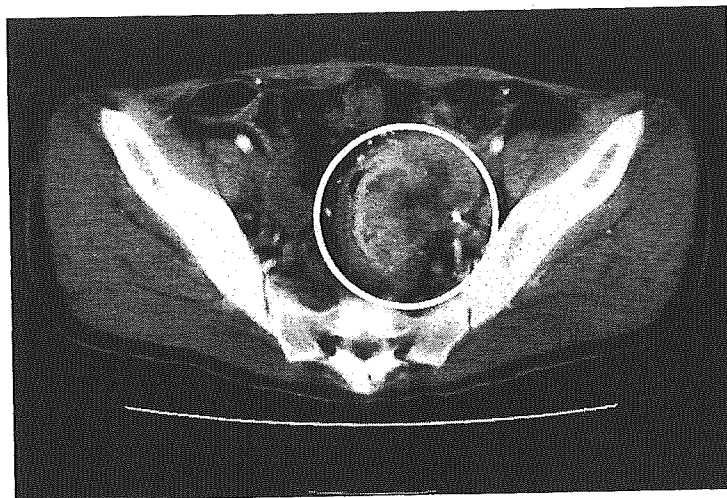


図5 4月30日 CT
化療中に再発が確認された

表1 腫瘍マーカーの変遷

	12/17	1/5	1/15	2/12	3/19	4/5	5/21	7/22	8/25	9/13	10/6
CA19-9 (U/ml)	55	110	89	276	19	30	118	18	7	7	4
CA125 (U/ml)	291.5	237.2	116.5	190.3	31.5	23.0	27.4	17.5	16.6	18	22.1

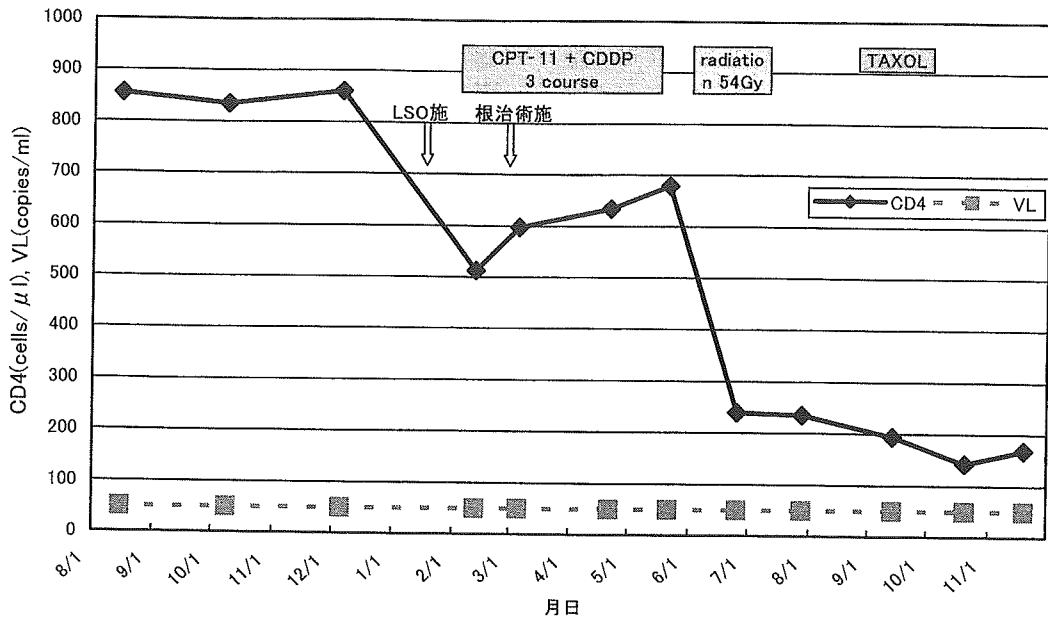


図6 HIV 感染経過

2月20日 卵巣癌根治術 (TAH+RSO+PLA+PALA+OM) および S 状結腸切除術を施行した。左側広間膜～子宮前面筋層内に壊死を伴う 6×5×4cm 大の白色充実性腫瘍がみられ、S 状結腸の腸間膜脂肪織に浸潤していたため合併切除した。組織学的には明細胞癌であった(図4)。子宮、右卵巣、切除されたリンパ節に転移はみられず、最終病理診断は Stage IIc であった。

初診時高値であった腫瘍マーカーは根治術、化学療法により基準値以下となったが、術後化学療法を2コース施行したところで、4月中旬より再び下腹部痛が出現し、腫瘍マーカーの再上昇も認めた(表1)。4月30日のCT(図5)では左骨盤に不整形の腫瘍が認められ再発が確認された。5月20日のPETでは転移は認められなかった。6月1日より放射線療法を開始し、総線量 54Gy を照射したが画像上効果を認めなかった。退院時 CT 上、腫瘍内の壊死と思われる低吸収域の領域に air が認められており、近接する S 状結腸との瘻孔が考えられた。

7月20日に退院した後、本人の希望も加味し外来にて TAXOL 単剤投与による維持療法を試みたが、全身状態の悪化のため1回のみで中止した。10月21日に腸管浸潤によるイレウス症状の進行に対してストマ造設術を施行したが、11月2日よりストマからの出血が

断続的に認められ、原病の進行が考えられた。最終的には入退院を繰り返しながら、3月に発病後1年6ヵ月で自宅にて死亡された。

2. HIV 感染の経過 (図6)

27歳時に人工妊娠中絶の際、感染症検査施行され HIV 陽性が判明した。外来初診時は CD4 597, VL 250 copies/ml であったが、徐々に CD4 の減少と VL の上昇がみられたために98年に2月18日より ddI/d4T/NVP を開始した。その後薬剤アレルギー(皮疹)のため AZT/3TC/NFV に変更、01年7月から d4T/3TC/EFV に変更している。その間の CD4, VL はグラフの通りである。

卵巣癌の発病前は CD4 は 800 以上であり、ウイルス量も検出感度以下と良好なコントロールを保っていたが、発病後 CD4 の減少傾向が認められた。化学療法、放射線療法により大きく CD4 の減少がみられ、終末期にはリンパ球を減少させる治療は行っていないにもかかわらず CD4 は 200 を下回るようになっており、卵巣癌の進展と平行して HIV の進行が疑われた。終末期にイレウス状態となって以来抗 HIV 薬も内服できず、カリニ肺炎などの日和見感染症の予防のみ行った。AIDS の発症が心配されたが、結果的には発症は認めなかった。

考 察

本症例では、初診時には症状は腹痛のみであり、超音波検査上も異常所見は認められなかったが、その2ヵ月後に行った骨盤CTでは、大きな腫瘍を認めた。画像上、管状構造ととれる部分もあることから卵管留膿腫が疑われ、強力な抗菌薬治療を行ったが、画像および血液検査上ほとんど変化がない一方で、腫瘍マーカーが高値であったことから卵巣癌が疑われることとなった。最終診断は上記の通り明細胞癌であった。治療については手術療法のほかに化学療法、放射線療法を追加して集学的治療を行ったが、治療抵抗性で非常に進行が速かった。

HIV感染を基礎疾患として有している場合、一般に腫瘍の進行は速いと考えられている。その機序は明らかではないが、dendritic cellの関与が考えられている。各種dendritic cellサブセットの減少や機能異常がHIV感染症やSLEなどの自己免疫疾患で報告されている。

卵巣癌患者の癌性腹水中において血管新生に関与するTNF α 、IL-8を産生するplasmacytoid dendritic cell (PDC)の増加が認められ、一方で、血管新生を抑制するmyeloid dendritic cell (MDC)の減少が認められたことから、Curielら¹⁾は腫瘍の進展に関わる血管新

生をdendritic cellが制御していると考えている。HIV感染がdendritic cellに影響を及ぼし免疫不全の一端を担っているとも考えられていることから²⁾、HIVの感染が卵巣癌の進行を促進させる可能性はあると思われる。

ただし、本症例ではウイルス量は常に検出感度以下であり、HIVの病勢としてはある程度コントロールされていたと考えられる。このような状況下でも腫瘍の急速な進展や治療に対する抵抗性に寄与するかは明らかではないが、subclinicalに影響を与えていた可能性は否定できない。

(本論文の要旨は第334回日本産科婦人科学会東京地方部会例会で発表した。)

文 献

- 1) Curiel TJ, Cehng P, Mottram P et al. Dendritic cell subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 5535-5538
- 2) Larsson M. HIV-1 and the hijacking of dendritic cells: a tug of war. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 26: 309-328

我が国のHIV感染妊娠の現状と母子感染予防

琉球大学医学部附属病院 周産母子センター

佐久本 薫

【要旨】

我が国は、先進国の中で唯一HIV感染者/AIDS患者が増加している。沖縄県は急激にHIV感染者が増加し、平成16年1年間のHIV/AIDSは14人で累積数も70人となった。人口比率からすると沖縄県は非常に感染者数が多いことになり、緊急に予防対策が必要である。近年、HIV感染妊娠は増加傾向にある。HIV母子感染の予防の要点は、まず全妊婦を対象にHIV抗体スクリーニングを行うことである。感染妊娠例に対しては、妊娠中に抗ウイルス薬を投与し血中ウイルス量を減少させ、陣痛発来前に選択的帝王切開術を行い、新生児に対しては抗ウイルス薬の予防投与を行う。母乳栄養は中止する。このような対策を採ることにより母子感染率を1.3%に減らすことが可能である。厚生労働科学研究「HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」班（主任研究者：稲葉憲之）の研究成果を中心に、我が国のHIV感染妊娠の現状と母子感染予防について概説する。

はじめに

我が国は、先進国では唯一HIV感染者/AIDS患者が増加している国であり、その増加に歯止めが掛からないのが現状である。HIV感染妊娠は他国に比べて未だ少数ながら増加傾向にある。この数年、妊婦HIV抗体スクリーニングが進み、HIV感染妊娠が発見され、母親から児への垂直感染の予防対策がとられ、効果を上げるようになった。我が国におけるHIV感染妊娠の現状と標準的な管理法について解説する。

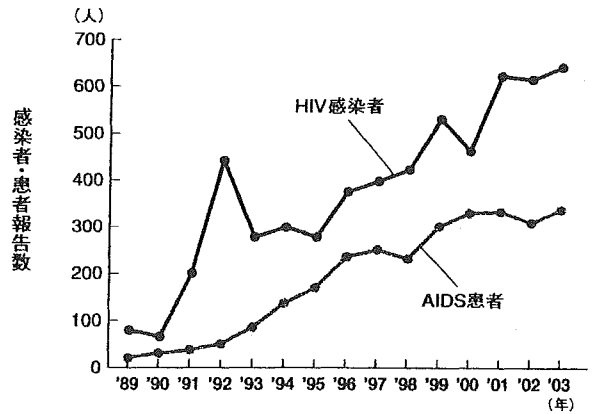


図1. 我が国のHIV感染者・AIDS患者の年次推移¹⁾

我が国および沖縄県のHIV/AIDSの動向

厚生労働省エイズ動向委員会報告¹⁾によると、我が国のHIV感染者/AIDS患者の増加には未だ歯止めが掛からず、平成16年1年間の新規報告数はHIV感染者748件、エイズ患者366件と、いずれも過去最高で初めてその合計が年間1,000人を超えた。図1に我が国のHIV感染者/AIDS患者の年次推移を示す。現在でも感染防止対策が十分でないことが指摘される。沖縄県は図2に示したようにHIV感染者/AIDS患者が

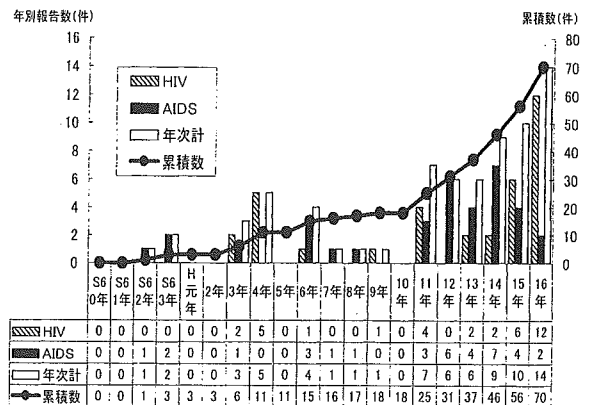


図2. 沖縄県のHIV感染者・AIDS患者の年次推移¹⁾

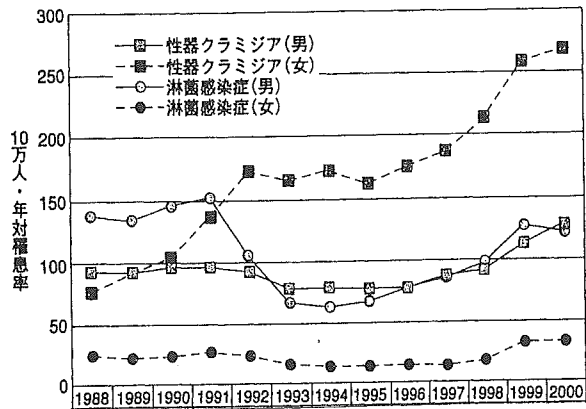


図3. 我が国の性器クラミジアと淋菌感染症の罹患率の年次推移²⁾

急激に増加しており、平成16年の感染者と患者合計は14件で、累計数は70人に達している。平成17年1～6月までに既にHIV/AIDSは11件も増加している。人口比からすると九州内でも福岡県より多いことになり、爆発的な増加と言わなければならない。一時のようにマスメディアに報道されることも少なくなり、国民の関心が薄れ、さらに感染が拡大することが危惧される。HIV/AIDSの拡大を防ぐためには、行政、医療従事者、教育関係者、マスメディアなど関係するあらゆる人々のさらなる努力が必要である。特に沖縄県ではその対策を急がなければならない。

性感染症とHIV/AIDS

最近の性感染症 (Sexually Transmitted Disease: STD) の生物学的特徴として、病原微生物の多様化、無症候性感染の増加、全身の感染症の増加があげられる。また、疫学的特徴として、若年層の増加、女性の増加があげられる。従来の梅毒、淋菌に加え、クラミジアやヘルペスウイルス、パピローマウイルス、HIVのウイルスなど多様化が進んでいる。クラミジアやHIVのように無症候性の疾患が増えており、図3に示すように特に女性の性器クラミジア感染症の増加が顕著である。これらの背景には、性行動の若年化とパートナーの多様化が指摘されており、いまやSTDは歓楽街などに限定されたものではなく、一般社会、一般家庭の中へ浸透している²⁾。HIVは比較的感染しにくいウイルスであるが、STD特にクラミジア感染が合併しているとHIV感染率が高くなるとされている。HIV感染を減少させるためには性感染症の特徴を理解し、特に若年者の性の実態を把握し、教育啓蒙活動を含め、その抑制に努力する必要がある。

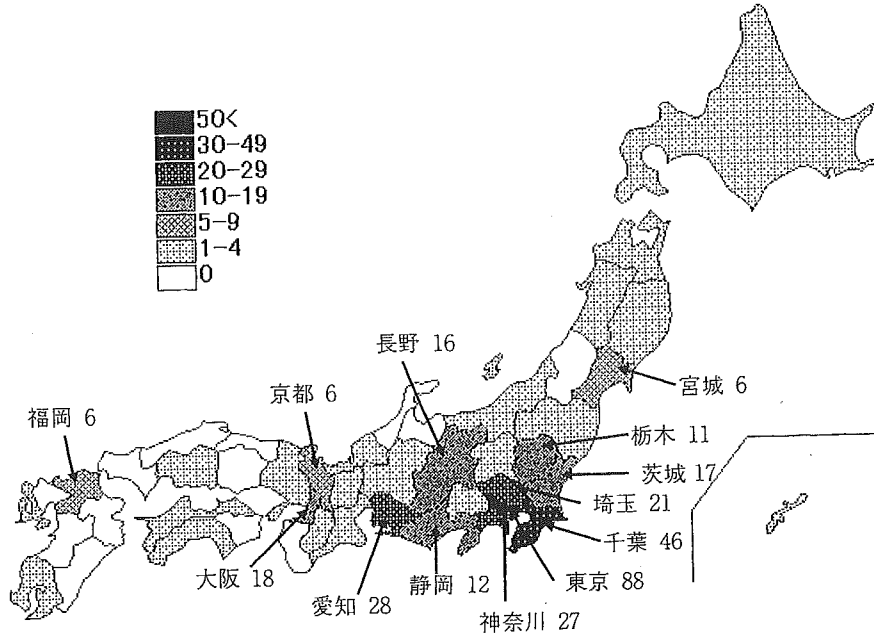


図4. HIV感染妊婦の都道府県分布 (346例)³⁾

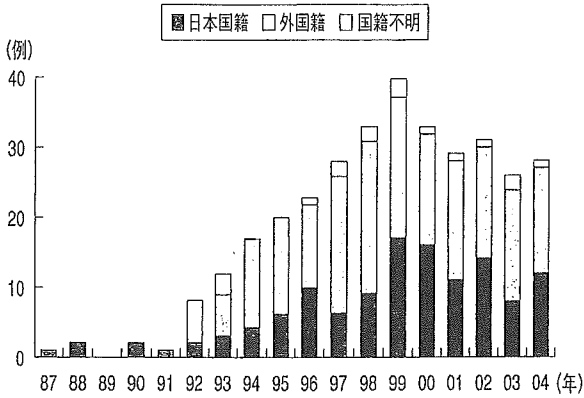


図5. HIV感染妊婦の国籍別年次推移³⁾

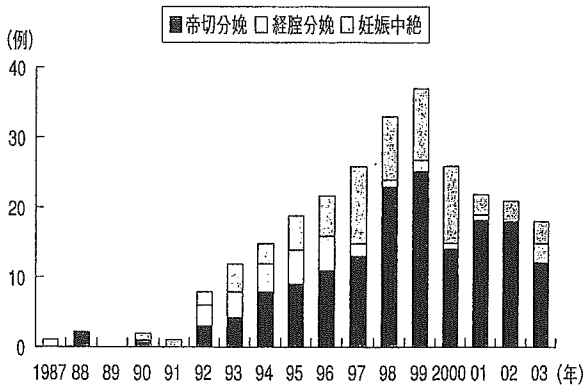


図6. HIV感染妊婦の妊娠転帰別年次推移³⁾

HIV感染妊娠の現状

厚生労働省のHIV感染妊婦に関する研究班が平成10年から平成16年までの7年間、HIV感染妊婦とその出生児を対象とした全国調査を実施してきた。現在、「HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」班（主任研究者：獨協医科大学産科婦人科学・稲葉憲之教授）として継続され、その中で「HIV感染妊婦の実態調査とその解析およびHIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」（分担研究者：防衛医科大学校産科婦人科 喜多恒和）として疫学調査が行われている。筆者も分担班の班員として参加している。平成16年度 班研究報告書にHIV感染妊娠の現状が報告されている³⁾。全国1,500箇所以上の産婦人科施設より平成16年9月末までに346例が集積された。関東甲信越ブロックからの報告が307例と66.3%を占める一方で、HIV感染妊娠例の報告がない県は12まで減少した。HIV

分娩様式	非感染	感染	感染率	不明	合計
帝切	147	2	1.3% (2/149)	30	179
経膣	15	12	44.4% (12/27)	6	33
		5 [§]	25.0% [§] (5/20)		
合計	162	14	7.9% (14/176)	36	212
		7 [§]	4.1% [§] (7/169)		

[§] 児の異常による受診を機に母親の感染が確認された7例を除く
^p << 0.0001, [§] p < 0.0002, by Fisher's exact test.

表1. HIV感染妊婦の分娩様式と母子感染率³⁾

感染妊娠例の地方への拡散が指摘される（図4）。以前はHIV感染妊娠例は外国籍が多かったが、平成16年度の新規登録者は日本国籍が22例（46例中47.5%）と最も多く、累積でも日本人が129人（37.3%）で最も多くなっている。図5に平成15年度までの国籍別年次推移、図6に妊娠転帰別年次推移を示す。分娩様式と母子感染率を表1に示したが、母子感染率は帝王切腹で1.3%、経膣分娩25.0%と経膣分娩の感染率が有意に高く、経膣分娩ではどの週数で分娩しても感染率に差がなかった。抗HIV薬は帝王切腹例で72.6%、経膣分娩例で12.1%のみに投与されていた。HIV感染妊婦に対してはzidovudine (AZT) 単剤投与が行われてきたが、最近では妊娠中も多剤併用療法 (HAART) が主流となってきている（表2）。後に述べる管理法を行うことにより母子感染を防止できることが示され、多くの産婦人科医や小児科医へ周知されるようになった。

沖縄県のHIV感染妊娠は、古い症例、班研究に登録されていない中絶例を含めて3件が把握されているが、妊娠中から管理され十分な予防対策が行われた例はまだ経験されていない。

妊婦HIV抗体スクリーニング

先に述べた稲葉班では全国の産婦人科施設を対象に妊婦抗体スクリーニングの実態調査を行っている。長年の啓蒙活動により、妊婦抗体スクリーニングの全国平均は90%を超えるようになった。しかし、未だに地域による格差が認められる（図7）。沖縄県は平成15年度より妊婦



分娩様式	感染の有無	投与なし /不明	投与あり			小計	投与率	合計
			AZTのみ	2剤併用	3剤以上併用			
帝王切開	非感染	38	49	5	55	109	74.1 %	147
	感染	1	1			1	50.0 %	2
	不明	10	5		15	20	66.7 %	30
	小計	49	55	5	70	130	72.6 %	179
経陰分娩	非感染	11	1		2	3	21.4 %	14
	感染	12				0	0.0 %	12
	不明	6	1		1	1	14.3 %	7
	小計	29	2	0	2	4	12.1 %	33
合計		78	57	5	72	134	63.2 %	212

表2. 分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況³⁾

抗体スクリーニングの公費による補助を開始した。以前の検査率は全国平均以下であったが、公費補助後は妊婦数（出生数+死産数）を基に計算すると平成15、16年度の検査率が79.5%、74.9%と高い実施率となってきたが、100%を目標に検査率の向上を目指す必要がある。

母子感染予防の実際

我が国で行われている母子感染予防は、研究班で作成したマニュアルを基に実施されている。その詳細は、「HIV母子感染予防対策マニュアル第3版」に記述されている⁴⁾。また、インターネットでも見ることができる。まず、全妊婦に対しHIV抗体スクリーニングを行い、感染妊娠を把握することから始めるべきである。HIV抗体スクリーニングには疑陽性が存在することも知っておく必要がある。

HIVによる母子感染は妊娠中、分娩時、母乳による産褥の感染が知られている。妊娠中の胎盤を介した感染に対しては抗HIV薬によりできるだけ血中ウイルス量を減少させることが必要である。先に述べたように薬剤による児への影響を考慮し、AZT単剤投与が行われてきたが、児への影響が完全に解明されたわけではないが、実際の臨床現場ではHAARTが主流となつつある（図6）。陣痛発来による子宮収縮により母児間輸血が起こりウイルスが児へ移行すると考えられている。そのため、分娩様式は陣痛発来前に選択的帝王切開術を行う。手術中に母体に対してAZTの点滴を行う。母乳栄養は中止

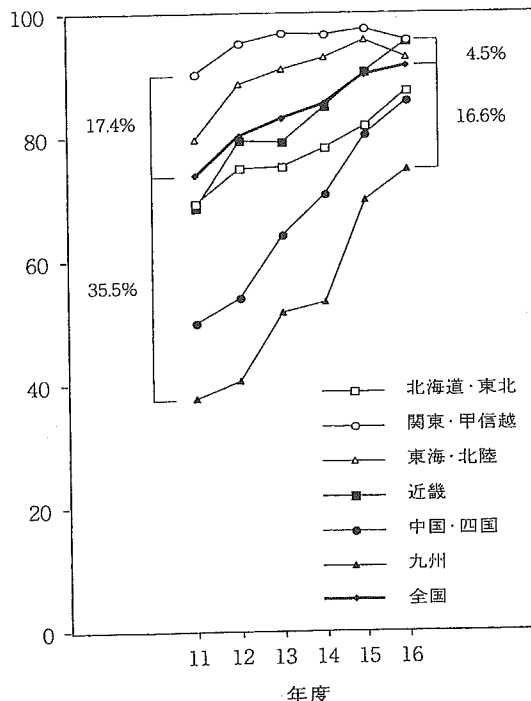


図7. ブロック別HIV抗体スクリーニング実施率³⁾

し、児にはAZTシロップを予防投与する。以上のような予防法の普及により先に述べたように母子感染率を1.3%にまで減少させ得たことが報告されている（表1）。

今後の取り組み

HIV/AIDSの治療は日進月歩で進展している。多剤併用療法（HAART）によりAIDS発症を抑え、病状の進行を抑制することが可能となり、HIV/AIDSは慢性疾患となつつある。これまで拠点病院でしか診療されていなかったが近い将来はむしろ一般病院・診療所で管理することになる。

HIV感染の拡大を抑制するためには多方面からのアプローチが必要である。沖縄県の各保健所は、その対策に全力を挙げて取り組んでいる。啓蒙のパンフレットを配布し、高校生や大学生を対象にした講演会に積極的に参加している。中央保健所でも「HIV抗体検査結果の即日返し」を実施し、少しでも検査が受けやすいように配慮している。HIV感染者の多い男性同性愛者のコミュニティーへのアプローチも行われている。

「NPO法人HIV人権ネットワーク沖縄」(代表:比嘉正央、首里東高校教諭)が毎年12月にフォーラムを開催し、多くの県民を対象にしたキャンペーンを行っている。高校生による劇なども上演され、若者へのアピール度が非常に高い。HIV/AIDSへの理解を深め、偏見をなくすために、今年はHIVの母子感染をテーマとして劇やパネルディスカッションを計画している。先に述べた稲葉班の研究成果発表会をこのHIV人権ネットワーク沖縄との合同開催の形で平成17年12月17日(土)名護市で行う。多くの県民の参加をお待ちしている。

まとめ

HIVを含めた性感染症の拡大を抑制するためには、若年者の性行動を理解し、多方面にわたる啓蒙、教育を行う必要がある。一時的なものではなく絶え間ない長期的な運動の継続が重要である。地域格差を無くし、全ての妊婦に対しHIV抗体スクリーニングを行うことが重要である。新生児がHIV感染した場合、治療が困難で早期にAIDSを発症し死亡する。妊娠中のHAART、陣痛発来前の選択的帝王切開術、母乳保育の禁止などを行うことによりHIV母子感染を予防することが可能である。我が国のHIV/AIDSが減少し、HIV感染妊娠の管理が徹底され、母子感染が無くなることを期待したい。

文献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会報告2005年1月、
http://api-net.jfap.or.jp/aids/aids_Frame.htm.
- 2) 熊本悦明、ほか:日本における性感染症(STD)流行の実態調査 2000年度のSTD・センチネル・サーベイランス報告、日性感染症会誌、12(1):32-67,2001.
- 3) 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」班(主任研究者:獨協医科大学附属病院長 稲葉憲之)報告書、2005.
- 4) 平成15年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」班・分担研究「わが国独自のHIV母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」班(分担研究者:国立生育医療センター周産期診療部産科 塚原優己)編:HIV母子感染予防対策マニュアル第3版、2004.

著者紹介



佐久本 薫

生年月日:
昭和28年12月10日
出身地:
沖縄県 那覇市
出身大学:
熊本大学医学部
昭和54年卒

専攻・診療領域
産科婦人科学・周産期医学

その他・趣味等
:読書(軽いもの:藤沢周平、宮部みゆき)

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ(本巻未綴じ)でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題:HIV感染妊娠と母子感染予防について正しいのはどれか。

1. HIV感染妊娠例は、外国籍が多い。
2. HIV抗体スクリーニングは感染の心配のあるハイリスク例に行う。
3. 抗HIV薬は催奇形性を考慮し、妊婦には投与しない。
4. 分娩中の感染を防ぐため、陣痛発来前の選択的帝王切開術を行う。
5. 新生児がHIVに感染しても長期的予後は良い。

特集 卵巣明細胞癌を考える

8. 明細胞腺癌に対する手術療法

たかの まさし きなつねかず
高野政志*・喜多恒和*

防衛医科大学校産科婦人科

Key Words/卵巣癌, 明細胞腺癌, 手術療法

要旨

残存腫瘍のある卵巣明細胞腺癌の予後はきわめて不良であるため可及的に腫瘍を取り除く手術が必要である。早期症例でも腹腔内がⅠ期の症例で約10%、Ⅱ期の症例では20～30%程度のリンパ節転移があるため、リンパ節郭清を含めた完全術式をめざす。とくに癌性腹水があるⅠ期症例についてはリンパ節郭清が治療的意義を持つ可能性があるため、積極的に行う。術中破綻の症例はⅠa期症例より明らかに予後不良であるため、破綻させない手術を目指す。腹腔内がⅢ期の進行症例では従来のOptimal surgeryの概念を捨て、残存腫瘍が「0 cm」をめざし、合併切除も考慮した完全手術を目指す。

卵巣明細胞腺癌の背景

わが国の婦人科医は明細胞腺癌患者の手術という「今日は頑張っ取り切らねば」と漠然とだが、しかし全員が考える。そう思っているが、それを裏打ちする確証はなかなかなかったのが実情である。確かに明細胞腺癌に対して化学療法は奏効しにくいので、手術で頑張らねばならないことは明らかだが、どこまで頑張ればいいのかははっきりした基準はなかった。消化管合併切除までするのか？リンパ節郭清は必須か？などの問題は解決されていない。本稿では

「明細胞腺癌を考える」のなかでも、きわめて重要な部分を占める「手術」について考察する。

卵巣癌の発生頻度と組織学的分布についてまず考察する。わが国における上皮性卵巣癌は10万人あたり4.8人の発生率であり増加傾向であると報告されている¹⁾。しかし、欧米諸国での発症率は10万人あたり9～12人とされるが、最近減少し始めているとされる²⁾。元来、日本人を含む黄色人種は卵巣癌の発症が少なかったものの、最近の食を含む生活習慣の欧米化や少子化などのリスクファクターが増加することにより発症が加速してきているものと推察される。また、卵巣癌の病理組織学的差異についても日

米で差異が存在するといわれて久しいが、なかなか証明が困難であるのが現状である。Iokaらの大阪近隣の腫瘍登録状況からの報告によれば(対照として Goodman らの米国での組織型別割合を示す)漿液性腺癌 34.5% (38.2%), 腺癌 NOS 24% (24.8%), 粘液性癌 18.9% (10.1%), 明細胞腺癌 18.9% (4.1%), 類内膜腺癌 8.9% (12.1%), その他 2.3% (10.7%) であった^{1) 2)}。わが国の上皮性卵巣癌の特徴は「明細胞腺癌および粘液性癌の比率が高い」ことといえる。故に欧米主導型の臨床経験が必ずしも個々の症例において、適当であるか否かはよく吟味しなければならず、特殊な組織型に対しては治療方針がまったく異なることもあり得るのである。

組織型別の抗悪性腫瘍薬の選択が叫ばれて久しいが、それと同等以上に重要なのが手術内容であると考え。過去の REVIEW とともにわが国での臨床経験を紹介し、考察していきたい。

卵巣明細胞腺癌の Overview

通常、卵巣癌のⅢ、Ⅳ期症例に対しては Optimal surgery がなされることで予後が改善されることが過去の臨床研究等で明らかにされてきている^{3) 4)}。Optimal surgery は当初、残存腫瘍が 2 cm 未満になることで予後が改善されることが示されたが、最近では 1 cm 未満にすることで予後がきわめて改善されることがいくつもの臨床経験で明らかにされてきている。腹腔内播種を起こしやすい漿液性腺癌などで腹腔内臓器の合併切除もしばしば考慮され、残存腫瘍の減量が予後改善につながると考えられている⁵⁾。一方、明細胞腺癌は腹腔内播種をきたしにくい性格と、子宮内膜症を高頻度に合併する^{6) 7)}ことから「局所進行」となりやすい。Sugiyama らの検討でも、わが国の 4 大学における 10 年間の明細胞腺癌症例において Stage I 期が

48.5%と半数を占め、とくに Ic 期が 37.6%と もっとも高く、逆に漿液性腺癌で 6 割強を占めるⅢc 期は 30%と好対照である⁸⁾。さらに、進行症例で全生存期間が漿液性腺癌と比較し有意に予後不良であったことも示され、それがプラチナ製剤に対する低感受性に起因することが示された⁸⁾。この論文によって世界が卵巣癌は組織型別に考えることが必要と考えるようになったといっても過言ではないであろう。卵巣明細胞腺癌に限って Cytoreductive Surgery の意義を示した論文はないと思われる。それでは低感受性である化学療法に効果があまり期待できない以上、主治療たる手術によって明細胞腺癌症例の予後が改善されるかについて探してみたい。わが国 18 施設における過去 10 年間の多施設研究データ (Japan Clear Cell Study Group, 一部を 2004IGCS にて発表⁹⁾) でも、Stage Ⅲ、Ⅳ期症例の残存腫瘍径別の予後をみてみると、無増悪期間は残存腫瘍を 1 cm 以下にしても 1 cm 超える残存腫瘍がある場合とほとんど同等であり、明細胞腺癌においては Cytoreduction の意味合いは「0 cm」にすることしかないことが示唆される結果であった (図 1)。肉眼的残存腫瘍の部位にもよるが、少しでも残る場合には可及的に合併切除等も行いながら切除する、すなわち、残存腫瘍 = 「0 cm」にする必要が示唆され

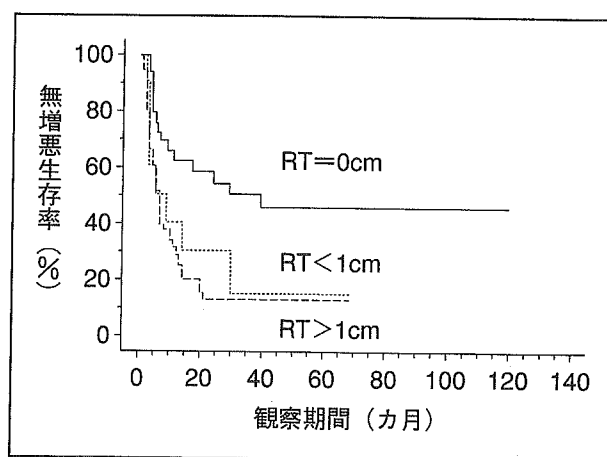


図 1 Stage Ⅲ、Ⅳ期症例の残存腫瘍別の予後 (Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

る結果となった。

リンパ節は郭清すべきか？

明細胞腺癌は腹腔内播種の頻度が少ないため、T1・T2症例（腫瘍が骨盤内にとどまる）においてpN1になる症例が再発リスクをあげるものと思われる。一見、子宮全摘術＋両側付属器切除（士大網切除）だけで完全摘出できたと思われる症例中にリンパ節転移がどの程度隠れているかについて、過去の文献を検索してみた。

明細胞腺癌についての大変興味深い報告は98年のOndaら¹⁰⁾によるものであろう。骨盤内に腫瘍がとどまる67例(pT1-2)の検討でリンパ節転移は14例(21%)であった。明細胞腺癌のみに注目するとpT1-2症例17例中5例(29%)に転移を認めており、明細胞腺癌であることのみが独立した予後不良因子となっていると報告した。pT1-2症例においてリンパ節転移の有無よりも組織型の方が予後に強く関与していることを示した画期的な論文と考えられる。Sakuragiら¹¹⁾によれば、T1症例5.1%、T2症例の31.3%において後腹膜リンパ節に転移を認めた。解析の94例においてリンパ節転移陽性と明細胞腺癌が有意な予後不良因子であったとしている。この解析では明細胞腺癌が23例含まれており、そのうち4例(4.3%)にリンパ節転移を認めておりStage Iaでも傍大動脈リンパ節に転移を認めている。リンパ節転移陽性と明細胞腺癌がこの群における独立した予後不良因子であったとしている。また、Cassら¹²⁾の検討では、pT1症例96人中14例(15%)にリンパ節転移を認めたとしている。低分化腫瘍では14例中7例(50%)に転移を認めている。明細胞腺癌に限ると20例中2例(10%)に転移を認めている。かれらは転移を起こした症例はすべて分化度が低いGrade3症例であったが、リンパ

表1 pT1, pT1期症例のⅢ, Ⅳ期へのup-stageの割合

Stage	症例数	リンパ節 転移陽性	遠隔転移 あり	Ⅲ, Ⅳ期 up-stage
pT1	22	2 (9%)	0	2 (9%)
pT1a	6	1 (16%)	0	1 (16%)
pT1c	16	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (12.6%)
pT2	9	2 (22%)	0	2 (22%)

(防衛医科大学産科婦人科での完全手術症例, 1983～2002年)

節転移そのものは予後に関与しなかったとしている。また、Moriceらによれば、pT1卵巣癌83例（腫瘍が卵巣にとどまる）におけるリンパ節転移率は20%であった¹³⁾。うち、Ia期13%、Ib期33%、Ic期38%であったとされる。さらに、T2期ではリンパ節転移率が40%と高率であったとしている。この検討では組織型については漿液性、粘液性、類内膜腺癌、それ以外としており、明細胞腺癌単独の解析はしていない。Stage I, II期の明細胞腺癌においてはそのリンパ節転移率は4～29%程度と考えられる。当科の検討でもpT1期では22例中2例(9%)、pT2期で9例中2例(22%)がリンパ節転移を認めている(表1)。概算でいうならばpT1期で10%、pT2期で20～30%というところが妥当な数字といえそうである。

それでは、早期癌が多い明細胞腺癌においてリンパ節郭清を含む完全手術によって予後が改善されるかについて、前述したJapan Clear Cell Study Group⁹⁾のデータから特筆すべき結果が得られている。Stage Ia期症例とIc(b)(術中破綻陽性)症例を比較すると、有意にIc(b)症例が予後不良であった(図2)。これは癒着が癌性癒着なのか高率に合併する子宮内膜症のものなのかが容易に判断できないことに起因するだけでなく、術中に癌細胞散布が起きている可能性も関与しているものと考えられる。また、Stage Ic期においてIc(b)群(術中破綻)、

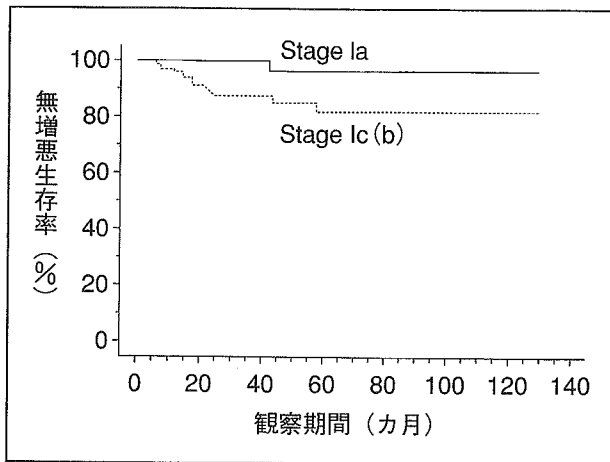


図2 Stage I期症例の因子別予後
(Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

Ic (2) あるいはIc (a) (自然破綻あるいは癌性腹水陽性) に分けて、それぞれ完全手術群と不完全手術群の無増悪生存期間を検討してみると、Ic (b) では手術の完遂にかかわらず予後は同等であったが、Ic (2) 期症例において完全手術群は有意に予後良好であった(図3)。Ic期の中でもIc (2) 期はとくに予後が不良であるが、完全手術を行うことでIc (b) 症例程度まで予後を回復させる可能性が示されたものと考ええる。

アジアからの明細胞腺癌の発表

最近、明細胞腺癌の臨床データがアジアからもいくつか出されている。一つは台湾からの報告で、Stage Iの腫瘍に対してリンパ節郭清を含む完全手術を施行しTJ療法を施行した群とリンパ節郭清を行わない手術群にシスプラチン主体の治療を行った群のヒストリカル・スタディである¹⁴⁾。これによると明らかに不完全手術+シスプラチン群の方が予後不良であり、5年生存率が40% (vs 完全手術90%) まで低下している。この理由として不完全手術群にIc期の症例が多く含まれていることとプラチナ低感受性があげられるが、前述したpT1症例のリン

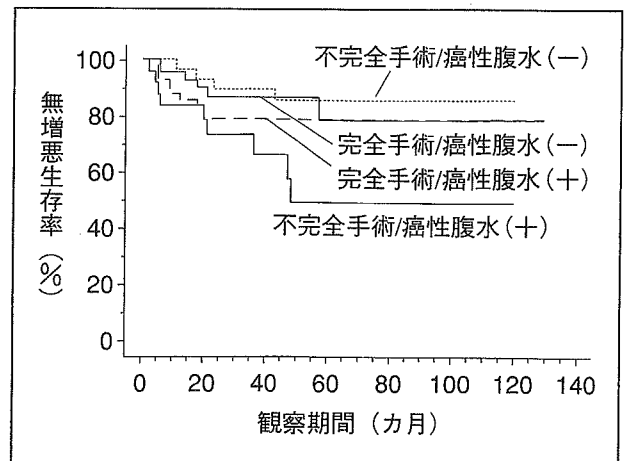


図3 Stage Ic期症例の因子別予後
(Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

パ節転移率を考慮しても明らかに予後が悪すぎると考えられる。また、同グループは明細胞腺癌の純粹型と混合型にも注目し、Ⅲ、Ⅳ期症例において純粹な明細胞腺癌の方が予後不良であることを示している¹⁵⁾。また、パクリタキセル+プラチナ製剤によって純粹型明細胞腺癌の予後が改善される可能性も示している。明細胞腺癌といってもさまざまな組織型が混在する場合もあるため、純粹型なのか他の組織型が混在しているのかも重要な所見となりうることを示唆された。

あるべき明細胞腺癌の手術

以上を総括し、明細胞腺癌に対する手術指針をまとめてみた。

1. 腹腔内がI期の症例→10%程度のリンパ節転移があるため、可能な限りリンパ節郭清を行う。とくに癌性腹水があるものについてはリンパ節郭清が治療的意義を持つ可能性があるため積極的に行う。術中破綻の症例はIaより明らかに予後不良であるため破綻させない手術を目指す。
2. 腹腔内がII期の症例→20～30%程度のリンパ節転移があるため、リンパ節郭清を含めた

完全術式をめざす。

3. 腹腔内がⅢ期の症例→残存腫瘍が「0 cm」以外の症例の予後はきわめて不良であるため、合併切除も考慮した完全手術を目指す。

文 献

- 1) Ioka A, et al.: Influence of hospital procedure volume on ovarian cancer survival in Japan, a country with low incidence of ovarian cancer. *Cancer Sci* 94:292-296, 2003.
- 2) Goodman MT, et al.: *Cancer* 97 (Suppl 10): 2676-2685, 2003.
- 3) Bristow RE, et al.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-1259, 2002.
- 4) Bristow RE, et al.: Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 15:2049-2062, 1996.
- 5) Gillette-Cloven N, et al.: Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *Am Coll Surg* 193:626-632, 2001.
- 6) Yoshikawa H, et al.: Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 50 (Suppl 1): 11-17, 2000.
- 7) Steed H, et al.: Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 26:709-715, 2004.
- 8) Sugiyama T, et al.: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 88:2584-2589, 2000.
- 9) Sugiyama T: Interactive Sessions. Session 5: What is the best second line chemotherapy for ovarian cancer? The Japanese experience-focus at clear cell carcinoma. (10th biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society, October 4, 2004)
- 10) Onda T, et al.: Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 83:1555-1560, 1998.
- 11) Sakuragi N, et al.: Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 79:251-255, 2000.
- 12) Cass I, et al.: Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 80:56-61, 2001.
- 13) Morice P, et al.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 197:198-205, 2003.
- 14) Ho CM, et al.: Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 88:394-399, 2003.
- 15) Ho CM, et al.: Pure-type clear cell carcinoma of the ovary as a distinct histological type and improved survival in patients treated with paclitaxel-platinum-based chemotherapy in pure-type advanced disease. *Gynecol Oncol* 94:197-203, 2004.

著者連絡先

〒359-8513
 埼玉県所沢市並木3-2
 防衛医科大学校産科婦人科
 高野政志

一 口 ヶ モ

過去の論文の REVIEW を中心に明細胞癌に対する手術療法について概説した。やはり、明細胞腺癌の手術においては手抜きは御法度といえる。手術を行う前日は早めに就眠し、しっかり朝食を食べて手術に望むことが肝要であるようである。

(高野政志)

【胎内治療の適応と実際 4】

パルボウイルス感染症

松田 秀雄*

はじめに

これまで、パルボウイルスB19による重症胎児貧血・胎児水腫の治療には子宮内輸血が施行されてきた。しかしながら、治療行為がもたらす利益が常に治療行為自体のリスクを上回っているかどうかについては十分なエビデンスが確立しているとはいえない¹⁾。母体にガンマグロブリン点滴を施行した報告が1例あるが、胎盤をうまく通過して胎児に到達し効果を現しうる至適投与量は不明で、大量投与に伴う費用対効果が問題となる²⁾。

われわれは妊娠20週で紹介されたB19による胎児水腫症例において抗パルボウイルスB19抗体高力価ガンマグロブリンを胎児腹腔内に投与 (globulin injection into fetal peritoneal cavity: GIFPeC) し、治療効果を、①ドプラ超音波による胎児中大脳動脈収縮期最大血流速度 (MCAPSV)、②母体および胎児のB19-DNA定量の治療前後における経時的推移、③母体B19-IgG IgMの推移により判定した。MCAPSVは短期間で明らかに低下し、胎児水腫は消失した。胎児腹水におけるB19-DNAは著明に低下した。一方、母体のB19-DNA、B19-IgG、IgMは短期間に変化しなかった。このことから、GIFPeCは一定の治療効果をもつことが明らかとなった。

症例を詳述するとともに、胎内治療としてのGIFPeCの可能性について考察を加えたい。

* まつだ ひでお：防衛医科大学校産婦人科
(〒359-3513 埼玉県所沢市並木3-2)

症 例

患 者：37歳，2経妊・1経産（初期自然流産1回，前回胎児ジストレスで満期陣発後帝王切開）。既往歴，家族歴に特記事項なし。2004年5月，妊娠20週で胎児水腫として近医より紹介された。

現病歴：3週間前に8歳になる前児がかかりつけの小児科でりんご病と診断された。それと時期を同じくして，母体自身にも感冒症状と顔面紅斑が出現した。

来院時所見：〔母体〕顔面に紅斑は認めず。軽度の呼吸苦を訴え，下肺野に湿性ラ音を聴取。単純X線写真で少量の胸水を認めた。不規則抗体陰性，パルボウイルスIgG陽性，IgM陽性。〔胎児〕腹水，心嚢液貯留，皮膚の水腫様変化を認めた。（図1, 2, 3）。軽度の心肥大・心筋肥厚を認めたが心奇形は認めなかった。軽度の三尖弁逆流が疑われた。羊水に量的な異常を認めなかった。胎児中大脳動脈最大血流速度：0.62 m/sec（正常値0.2 m/sec程度）。羊水検査：パルボウイルスB19-DNA陽性。胎児腹水：パルボウイルスB19-DNA陽性（表1）。細胞診で胎便性腹膜炎，乳び腹水は否定された。

診 断：パルボウイルスによる胎児水腫，重症胎児貧血。母体症状はミラー症候群の可能性も否定できず。

治療計画：以下の諸点を本人，家族に説明し，選択を得た。パルボウイルスB19高力価ガンマグロブリン（抗B19抗体：26.2，EIA cut off：0.80）

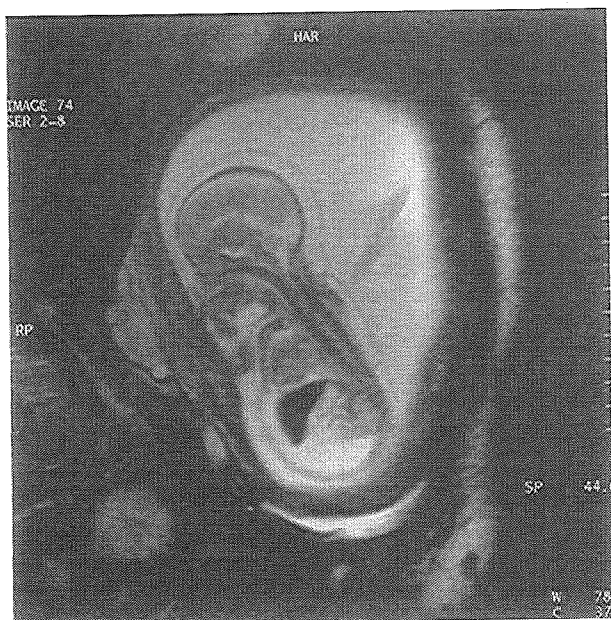


図1 MR image of hydrops fetalis
(Fast imaging with steady-state precession)



図2 Pleural effusion
(21w2d, before treatment)



図3 Ascites
(21w2d, before treatment)

を 2 g/kg で胎児腹腔内に投与することにした。治療間隔は 1 週間間隔で、効果が現れるまで施行することとした。なお、本治療法については当院倫理委員会の承認を得た。

〔説明内容〕

急性のパルボウイルス感染は全妊娠の 3.5% にみられ、症候性胎児となるのは全体の 30% である。胎内治療しない場合、約 10~20% の胎内死亡が報告されている。自然寛解した児では、通

常、神経学的後遺症はみられない。緒家によると、胎児輸血で効果ありとされた児は 29% 程度であり、胎児輸血しなかった症例の 30% は胎内死亡に至り、胎児輸血に伴う胎内死亡は 6% 程度であったと報告されている。20 週未満発症の胎児が有意に危険であり、特に重症貧血、胎児心不全を伴う場合は危険とされる^{1,3-6)}。胎児輸血のリスクは、①感染の危険性、②胎児輸血量決定のための臍帯穿刺の施行に伴う危険、③経臍帯輸血に伴う循環系に対する量的負荷が心不全を増悪させる危険性、などが考えられる。

母体にガンマグロブリン点滴を施行した報告が 1 例あるが、胎盤をうまく通過して胎児に到達し効果を現しうる至適投与量は確立しておらず、大量投与に伴う費用対効果が問題となる²⁾。

GIFPeC の利点は、①直接胎児循環に負荷をかけず、きわめて径の細い穿刺針で投与できること (低侵襲性)、②液状加熱血液製剤であり、多くのウイルス・細菌に対する抗体価があらかじめ測定された製剤であるということ (低感染性)、③ターゲットとなるウイルスに特異的な抗体を注入することで根治的効果が期待できること (選択性)、④腹腔内投与で比較的長期間にわたり、胎内における抗体価の維持が期待できること (効果の持

表1 Fetal therapy and quantitative analysis of B19-DNA, IgG and IgM, and fetal MCA-PSV

	21w3d	21w4d	22w4d	23w0d	23w3d	28w4d	34w3d	37w2d (delivery)
g-globulin injection into fetal abdominal cavity (g)	0.81		0.81					
day after primary injection	0	1	8	11	14	71	91	111
maternal serum B19-DNA (thousand copy / ml)	36.1		34.0		26.0	1.6	0.3	< 0.1
maternal serum B19-IgG (EIA cut off : < 0.8)	9.64		9.71		11.67	10.27	8.73	7.10
maternal serum B19-IgM (EIA cut off : < 0.8)	8.87		6.47		5.79	3.52	2.26	1.98
amniotic fluid B19-DNA (thousand copies / ml)	5,700.0				4,400.0	45.0	2.70	0.25
amniotic fluid B19-IgG (EIA cut off : < 0.8)	3.94					2.23	1.26	1.29
fetal ascites B19-DNA (thousand copies / ml)	1,000.0		57.0		ascites (-)			
fetal MCA-PSV (m/s)	0.62	0.57	0.40	0.22	0.22	0.35	0.51	
umbilical vein serum B19-IgG (EIA cut off : < 0.8)								7.6
umbilical vein serum B19-DNA (copy / ml)								< 0.1

MCA-PSV : mean cerebral artery peak systolic velocity, B19-IgG in the gamma-globuline above : 26.7 (EIA cut off : < 0.8)

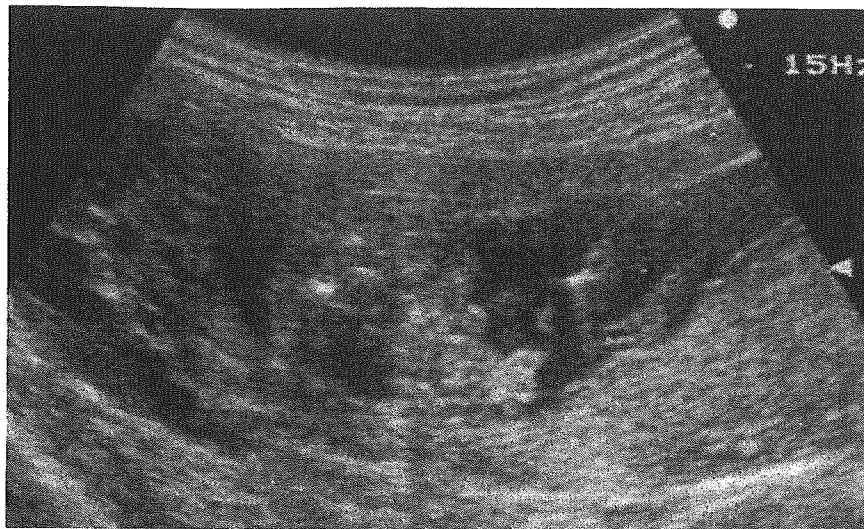


図4 25 gauge needle in the fetal peritoneal cavity

続), ⑤母体投与に比べて投与量が少量ですむ(安価)こと, ⑥抗体の胎盤通過性が問題にならないこと(胎盤のバイパス)である。

GIFPeCの欠点は, ①症例の蓄積が少ないこと, ②パルボウイルスでは世界で初めての経験となること, ③液状加熱製剤とはいえ感染のリスクは存在すること, ④子宮穿刺に伴う破水のリスク, ⑤即効性に疑問のあること, ⑥至適投与量が確立されていないこと, などである。⑥については, 川崎病の小児治療経験から2 g/kgを超えない量とした。

経過観察のみを含めて, 治療法の選択は本人・

家族が決定すべきものであり, 必要であれば他施設を紹介することが可能である。また, どの治療法を選んでも, 不利益を受けることはなく, その時点で最善と思われる治療を受けられる。

これらのことについて約2時間以上にわたり, 複数の産婦人科医, 小児科医, 助産師立会いのもと複数回説明し, 十分な質疑の後に治療法の選択を得た。

治療経過: 治療経過を表1に示す。

ガンマグロブリン胎児腹腔内投与は, セボフルレン麻酔下にカラードプラ超音波ガイドで25ゲージ穿刺針を用い, 投与量と同程度の腹水を吸

引後、緩除に注入した(図4)。ガンマグロブリンはあらかじめ37℃に維持してあるものを用いた。パルボウイルスB19高力価ガンマグロブリン(抗B19抗体:26.2, EIA cut off:0.80)を2 g/kgで胎児腹腔内に投与した。注入時・注入前後で徐脈などの異常は認められなかった。

MCAPSVは翌日から低下を認め、約10日で正常化した。胎児腹水・心嚢液は翌日から減少をはじめ、約5日ではほぼ消失、13日目で消失した。母体は約3週間の入院の後に退院し、以降外来経過観察とした。妊娠38週で選択的帝王切開(前回帝王切開にて説明と選択)を施行し、2,308 gの健常男児を得た。新生児血からB19-DNAは検出されなかった。末梢血、生化学検査で異常は認めなかった。新生児脳・心超音波検査で異常は指摘されなかった。現在、生後約1年が経過し、順調に成育している。胎盤病理検査では炎症の痕跡を認めなかった。

治療効果:胎児腹水中のB19-DNAは術前 1.0×10^6 copy/mlだったものが、治療7日目で 5.7×10^4 copy/mlに低下した。母体におけるB19-IgGとB19-DNAはこの間変化しなかったことから、GIFPeCが直接的に胎児血中ウイルス濃度を低下させ、胎児貧血の改善と胎児浮腫の消失のトリガーとなったと考えられた。副次的にGIFPeCにより胎児血中蛋白量は上昇した可能性はあるが、今回は臍帯穿刺・採血を施行していないので確認できなかった。

考 察

パルボウイルス属のなかで、B19のみがヒトに対し病原性を持つとされる。B19は一重らせん構造ウイルスであり、赤血球系のprogenitor細胞に細胞破壊性に作用する⁷⁾。また、B19は感染細胞にアポトーシスを誘導し⁸⁾、胎児・新生児心筋炎の原因となりうる。

パルボウイルス胎内感染は全妊娠の約3.5%¹⁾とされ、胎児死亡は8.3~20.0%³⁾と考えられる。妊娠第1三半期に感染が成立した場合最も予後不良で、特に20週以前の感染では10~23.1%が自然流産・胎内死亡に至る^{1,3)}。B19は赤血球系の

髓内細胞を破壊し、重症貧血や胎児水腫の原因となる⁴⁾。胎児水腫は急速に増悪・胎児死亡となるか、または自然寛解し後遺症を残さないとされる⁵⁾。妊娠16週から32週の症例で自然寛解率は34%とする報告⁶⁾もある。

胎児重症貧血は高駆出性うっ血性心不全を引き起こし、胎児水腫、胎内死亡へと至る。胎児中大脳動脈収縮期最大血流速度は胎児貧血を正確に反映する指標として有用であり、臍帯採血に変わる非侵襲的指標として注目され、広く受け入れられている⁹⁾。しかしながら、臍帯採血を必要としない胎児治療はまだ確立されていない。母体へガンマグロブリンを投与した1例²⁾が報告されるのみで、しかも、この症例ではすでに母体B19-IgGが高値だったので、治療効果は疑問視されている。

B19による胎児水腫の治療として胎児輸血のみが確立された治療法とされてきた。胎児輸血された児の29%は改善がみられ、胎児輸血がなされなかった児の30%は胎内死亡、胎児輸血された児の6%は胎内死亡¹⁾している。胎児輸血の有効性は示されたといえるが、その一方で胎児輸血には根本的に解決されないまま残されている問題がある。つまり、その低い改善率もさることながら、成人血ヘモグロビンは胎児血中で組織低酸素を改善しうるか、胎児血中蛋白量の増加が目的ならアルブミン注入のほうが安価・安全・効果的ではないか、妊娠20週台の対症療法としてはリスクが高すぎないか、などである。さらに、妊娠20週における臍帯採血は簡便・安全な検査ではあり得ない。将来的に提供された臍帯血を胎児に輸血できる時代がやってくる可能性があるが、現時点では現実的な選択肢ではない。以上より胎児輸血は改善の余地のある治療法であり、排他的に確立した究極の治療法ではないと考えられる。

本症例では説明と選択によりGIFPeCが施行された。子宮穿刺のリスクをより低減させるために、25ゲージ穿刺針(ハナコメディカル社)を使用した。注入したガンマグロブリン(ベネシス社)量は、サイトメガロウイルス感染症でGIFPeCを施行した¹⁰⁾際と同等とした。

胎児水腫を呈した母体においては、母体の

B19-IgGの産生能が低いかまたは胎盤通過性が低く、胎児の自然寛解が遅れ発病・増悪すると考えられる。したがって、胎盤をバイパスする目的で直接胎児にガンマグロブリンを投与することは母体投与よりも効果的である。本症例においては、母親のB19-IgG/IgM, B19-DNAの推移から、GIFPeCなしに自然寛解したとは考えにくい。また、GIFPeC前後の胎児腹水中B19-DNAの推移は臨床症状軽減と合致するので、GIFPeCは効果があったと考えている。

ガンマグロブリン液状加熱製剤なので濃厚赤血球製剤よりも安全である。胎児投与は母体投与に比べて安価であるばかりでなく、ウイルス血症に対しより直接的な効果が期待できる。腹腔内投与は臍帯穿刺より簡便・安全であり、かつ投与中に胎児循環系に直接的な負荷をかけないのでワンショット注入が可能である。さらに腹腔内にもたらされたグロブリンは胎児体内で高い抗体価を維持しつづけることが期待できる。以上より特定ウイルス抗体高力価ガンマグロブリン胎児腹腔内注入(GIFPeC)は、単独でも胎児輸血を補完する治療法としても、臨床的に有用と考えられる。

今後の展望

現在、日本胎児治療学会などの指導を受けながら、他施設共同研究を企画している。この治療法の効果をより正確に判定するためには症例の蓄積がぜひとも必要である。これからこの治療法を企画される先生方、すでに施行した先生方、ご一報いただくと幸いである。

文 献

- 1) Rodis JF, Quinn DL, Garry WJ, et al : Management and outcomes of pregnancies complicated by Human B19 parvovirus infection : A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* **163** : 1168, 1999
- 2) Selbing A, Josefuson A, Dahle LO, et al : Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* **345** : 660, 1995
- 3) Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease : Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *BMJ* **300** : 1166, 1990
- 4) Jordan J : Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* **16** : 342, 1996
- 5) Fairley C, Smoleniec J, Caul O, et al : Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* **346** : 1335, 1995
- 6) Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, et al : Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops : A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* **179** : 985, 1998
- 7) Brown KE, Anderson SM, Young NS : Erythrocyte P antigen : Cellular receptor for B19. *Science* **262** : 114, 1993
- 8) More AL, Ferguson DJ, Fleming KA : Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in-vitro : Evidence of cell death by apoptosis. *J Pathol* **169** : 213, 1993
- 9) Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, et al : Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* **187** : 1290, 2002
- 10) Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, et al : Intrauterine therapy for cytomegalovirus infected symptomatic fetus. *BJOG* **111** : 756, 2004

特 集 増えている卵巣癌の対策

卵巣癌に対する手術療法の個別化と化学療法

*Individualized treatment modality for ovarian cancer*高野 政志 喜多 恒和*
TAKANO Masashi KITA Tsumekazu工藤 一弥 菊池 義公**
KUDO Kazuya KIKUCHI Yoshihiro

防衛医科大学校産科婦人科学教室 *講師 **前 教授 (現 瀬戸病院産婦人科)

卵巣癌治療の根幹は手術および化学療法である。手術の目的は腫瘍減量であり、初回手術後の残存腫瘍の大きさが直接予後に反映する。さらに手術は進行期の判定にも必須であり、とくに後腹膜リンパ節の情報なしにはリスクファクターの同定は困難である。しかし早期例ではどこまで拡大手術を行うかのコンセンサスが得られていない。また進行症例では、いかにQOLを落とさずに播種巣や転移巣を減量するかが問題になる。化学療法では組織型別の個別が可能かについて概説する。

Key Words

卵巣癌, 手術療法, 化学療法, 個別化, 組織型

はじめに

卵巣癌の発生頻度はわが国では年間6,000人以上といわれており、増加傾向にある。少子化や食事の欧米化や環境因子などがその原因といわれているが、真の原因は不明である。卵巣癌は婦人科腫瘍の中で最も予後不良の疾患であり年間4,000人以上の死亡者がいるとされ、その予後改善は急務とされるがなかなか困難である。卵巣癌の治療の根幹は手術療法と化学療法である。手術療法は、化学療法が進んだ現在でも最も重要な治療手技と考えられている。卵巣癌に対する基本手術は子宮全摘術+両側付属器切除+骨盤・傍大動脈リンパ節郭清+大網切除術である。初回手術後の残存腫瘍径がきわめて強い予後因子となるため、可及的腫瘍減量手術を目指すことが目標である。しかし、基本手術で腫瘍減量が得られない症例では、拡大手術による合併症の増加やQOLの低下についても十分に相談したうえでの手術が必要であろう。

また、妊孕能温存を希望する症例への対応なども時に必要なこともあり、なかなかバイブル通りには治療が施行できないことも多いであろう。このような混沌とした状況を打破するために昨年、日本婦人科腫瘍学会編集によって卵巣がん治療ガイドライン¹⁾が出版された。今後はこのガイドラインに従って診断、治療が進められていくものと考えられる。このような背景のなかで、手術療法や化学療法の個別化が可能かについて考察してみたい。

卵巣癌の手術療法

1. 進行卵巣癌に対する手術療法

昨年出版された卵巣がん治療ガイドライン¹⁾における卵巣癌に対する手術療法の概要を表1に示す。実際にはこれらの手技のさまざまな組み合わせで手術が行われることになる。Ⅲ、Ⅳ期症例である進行例における手術手技は、開腹時の所見によってさまざまな腫瘍減量手技がとられるが、

表1 卵巣癌手術の具体的手技（日本婦人科腫瘍学会編，2004¹⁾より抜粋）

基本術式	両側付属器摘出術，子宮全摘術，大網切除術
staging laparotomy (進行期の確定に必要な手技を含む手術)	基本術式+腹腔内細胞診，腹腔内の生検，後腹膜リンパ節（骨盤・傍大動脈）郭清術（生検術）
Cytoreduction surgery (病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量に必要な手技を含む手術)	基本術式+staging laparotomy+腹腔内各所の播種病巣の切除

その目標は初回手術後の残存腫瘍の最大径を、1 cm 以下の Optimal Cytoreduction を行うことである。その基本は、子宮全摘術，両側付属器切除，大網切除，さらに腹腔内の腫瘍減量が行われた症例に対しては骨盤リンパ節郭清，傍大動脈リンパ節郭清を行うことである。ここで最も重要なのは腹腔内の腫瘍減量である。術後の残存腫瘍径別の予後については30年前から強調されていた。後方視的検討ではあるが初回手術後の残存腫瘍径と生存期間の関連から腫瘍径が1.5cm 以下であれば、患者の予後が良好であることがその当時より示されている²⁾。同様に GOG97による前方視的検討で残存腫瘍径が2 cm 以下である群は、ほかの群より予後が良好であることが示された³⁾。この GOG97は CP (cyclophosphamide + cisplatin) 療法の投与スケジュールを比較する検討であったが、化学療法スケジュールによる予後の差はなく残存腫瘍のみが予後因子となったという手術療法を再認識させる試験となった。このなかで残存腫瘍が2 cm を越える群は2～4 cm，4～6 cm，6～10cm，10cm 越えると区切っても予後は同等であったとされ、いくら腫瘍減量が行われても2 cm 以下の Optimal cytoreduction を行わないと予後が改善されないことを物語っている。

腹腔内の腫瘍減量において常に問題となるのは腸管表面の播種巣や転移巣に対してどこまで合併切除を行うかという問題である。このような症例に対する大規模試験はそのデザインの困難性からどのような症例でどこまで合併切除を推奨するかははっきりした定義はない。国内での単施設の検

討であるがⅢ期症例の2年生存率が腸管非合併切除群51.7%に対して腸管合併切除群は81.4%であったと報告している⁴⁾。しかし、5年生存率になると両群とも同等となっており合併切除が長期予後に寄与するのは困難であったとしている。吉川らの指針によれば腸管合併切除は腸閉塞が切迫している症例，腸切除によって肉眼的に完全切除となる症例，ほかの残存腫瘍と比較して径が3倍以上の症例に対して適応になるとしており⁵⁾，これらの基準に照らし合わせ個別に対処していくのが現状と考える。

進行卵巣癌に対する後腹膜リンパ節の郭清についても、腫瘍減量がどこまで行われた症例に対して行うのか、さらに治療的意義があるか否かについても議論が分かれるところである。一般に腹腔内の Optimal cytoreduction が行われた症例ではリンパ節郭清を行うのが基本であろうが、腸管表面を含むびまん性播種を認める症例では治療的意義は少ない。Ⅲ期症例においてリンパ節転移は予後不良因子であったとする文献⁶⁾や、残存腫瘍が1 cm 以下あるいは肉眼的になしである症例においてもリンパ節転移の有無は予後因子とならなかったという報告⁷⁾もある。前述した腹腔内の Optimal cytoreduction ができた症例でリンパ節郭清を行っても予後に関与しないとの報告もあるため、郭清の適応と要約を考慮しつつ手術を進めることが必要であろう。

進行卵巣癌の治療戦略で抗癌剤と手術療法の組み合わせで早期の腫瘍減量を目標とする Interval debulking surgery (IDS) や術前化学療法 neoad-