

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られる。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ってみたい。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

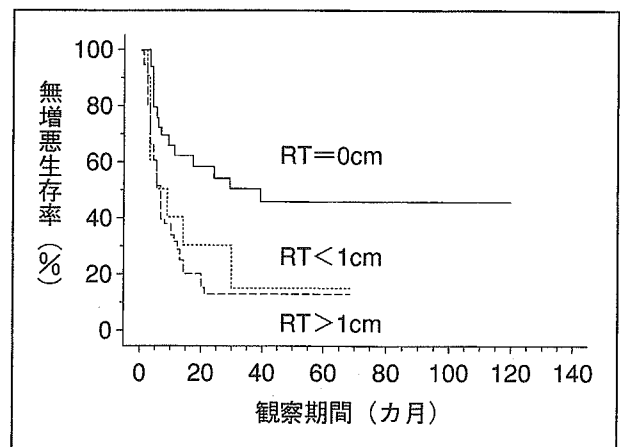


図 1 Stage Ⅲ、Ⅳ期症例の残存腫瘍別の予後 (Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

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（±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。骨盤内に腫瘍にとどまる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%)

(防衛医科大学校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うるかについて、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)、

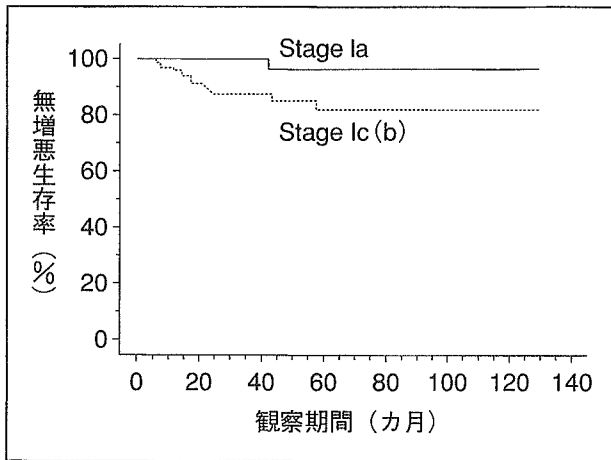


図2 Stage I期症例の因子別予後
(Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

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うる可能性が示されたものと考えられる。

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

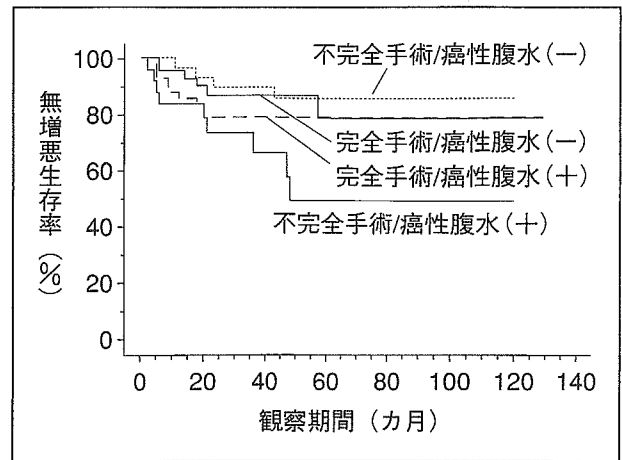


図3 Stage Ic 期症例の因子別予後
(Clear cell carcinoma Study Group in Japan⁹⁾)

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粋型と混合型にも注目し, III, IV 期症例において純粋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粋型明細胞腺癌の予後が改善されう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, 純粋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 ヌ 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。

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）

* 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）



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】

急性のバ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)

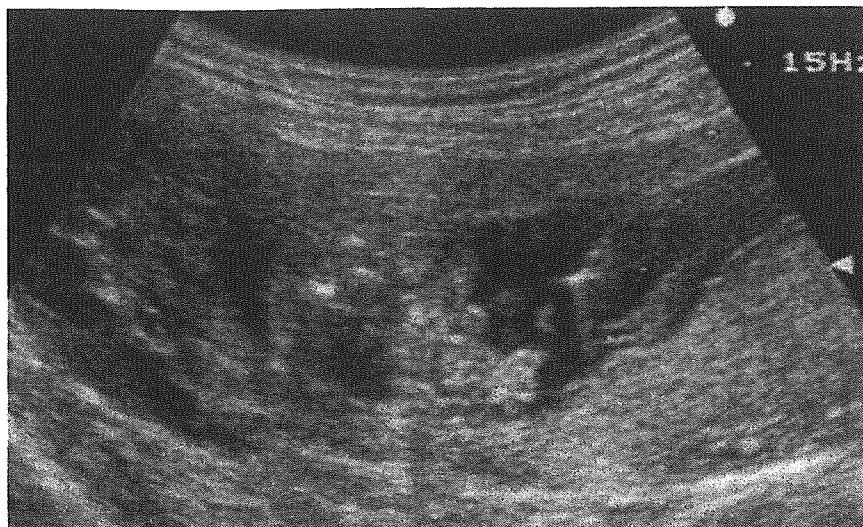


図4 25 gauge needle in the fetal peritoneal cavity

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、緩徐に注入した(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2g/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、2,308g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

髄内細胞を破壊し、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、成人血へ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 Tsunekazu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、なかなかパ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しかないのが現状と考える。

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-

juvat chemotherapy (NAC) の導入も考慮されるが、いずれの手法も化学療法が奏効するというを前提にした治療方法である。ゆえに化学療法が奏効しにくい組織型に対してはIDS, NACは施行してはいけない手技といえる。そこで本邦において発生頻度が多いとされる明細胞腺癌等に対しては従来の初回手術における Optimal Cytoreduction が極めて重要な意味をもつことになる。これについては後述する。

2. 早期卵巣癌に対する手術療法

早期癌においても基本手術手技は子宮全摘術、両側付属器切除、大網切除（横行結腸下）、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清である。また、腹腔内の細胞レベルの播種の検索も必須であり、腹水が存在する場合には腹水細胞診の施行、存在しない場合には温生食を腹腔内に注入し十分に洗浄した後に細胞診に提出する。早期癌症例においては骨盤内の腫瘍の完全摘出はほとんどの症例で可能であるため、顕微鏡的病巣の有無を確認し正確な進行期を決定することにある。リンパ節転移の頻度はおおむね pT1期（臨床的Ⅰ期）では10%、pT2期（臨床的Ⅱ期）で20%程度とされるが、転移の頻度は組織分化度が低いものほど高いとされる⁷⁾⁸⁾。また、腹水あるいは洗浄細胞診に悪性細胞を認めると有意にリンパ節転移が増加したとの報告もある⁹⁾。

早期癌症例におけるリンパ節転移は、予後因子としての位置づけられていると考えて良いであろう。ゆえに適切に診断された卵巣癌 Stage Ia で Grade 1であれば、術後療法は不要であるとされている（NCCN ガイドライン）。しかし、後腹膜リンパ節の検索を行わないと正確な Staging はなされないため、系統的リンパ節郭清が早期癌でも必要と考えるが、真に予後因子となりえるか否かについても意見の分かれるところもある。Onda, et al¹⁰⁾ は腹腔内Ⅰ, Ⅱ期症例において後腹膜リンパ節転移の有無は予後に影響せず ($P=0.058$)、明細胞癌であることが独立予後因子であった ($P=0.001$) としている。また、Kanazawa, et al¹¹⁾ は

早期卵巣癌においてリンパ節転移は予後因子であるとし、Sakuragi, et al¹²⁾ も臨床的Ⅰ, Ⅱ期症例においてリンパ節転移があることと明細胞腺癌であることが独立予後因子であったとしている。リンパ節に転移がある場合でも化学療法が奏効する漿液性嚢胞腺癌や類内膜腺癌では予後に対する影響が少なく、化学療法が奏効しない明細胞癌や粘液性癌では直接、予後に大きく影響することが示唆されたと考える。

早期卵巣癌におけるリンパ節郭清の治療的意義についてはさらにエビデンスは乏しい。示唆に富む臨床試験としてICON1-EORTC trialの結果¹³⁾を紹介する。1990年から2000年までに448例の早期癌症例をプラチナ併用療法施行群と非施行群に振り分け経過をみた試験である。この結果、化学療法を施行した群の方が全生存期間、無再発生存期間ともに予後良好であったとしている。この予後改善効果は、リンパ節郭清を含む系統的 staging がなされた症例に限ると認められなくなり、不完全 Staging 症例で顕著であったことが示されている。リンパ節郭清（生検）を含む Optimal staging によって顕微鏡的リンパ節転移を摘出している可能性や大網等の微小転移を摘出したためと推察される。この手技によって微小転移の摘出や Up-stage 症例を発見できる意味合いと、逆に抗癌剤投与が不要な患者の選択にも有用であると考えられる。

3. 早期癌に対する妊孕能温存手術

妊孕能温存手術の対象は本術式を強く希望する若年女性で、適応となる進行期であること、本人および家族が十分にリスクとベネフィットを理解し同意が得られた症例に限ることはいうまでもない。早期卵巣癌症例に対する保存手術の統一見解はないのが実情である。一般的な認識では温存可能症例は Stage Ia 症例で高分化型腺癌であることが適応と考えられている。保存手術の必要条件として腹腔内細胞診が陰性であること、対側卵巣が正常であること、大網生検で陰性であること、骨盤内に播種・癒着のないこと、早期に妊娠分娩

が望めることなどがあげられる。基本術式は患側付属器摘出術および大網切除術であるが、Staging laparotomy 手技が十分になされたうえで温存が必要である¹⁾。妊孕能温存手術を施行した I、II 期症例 25 例のうち 5 生率が I a Grade 1 で 89% であったが I a Grade 2 で 71% と著明に増悪しており、縮小手術の適応は正確に診断された I a Grade 1 のみに限るべきであるとしている¹⁴⁾。その一方、I a 期以外でも温存を試みる動きもある。56 例の温存手術症例のうち再発は Stage I で 4/32 例、Stage I b, I c で 1/24 例であったとしており、I a 以外の進行期に対する妊孕能温存手術の可能性を示している¹⁵⁾。しかし、これらはいずれも少数例の検討であり、現段階で可能な限り正確に診断された I a 期の高分化腺癌に限るべきで、それ以外の進行期への適応は「Challenging な段階」と考えられる。

4. 明細胞癌は特殊か？

ここまで正確な進行期診断と可及的腫瘍減量手術が卵巣癌の治療に必要なことを述べてきたが、手術や化学療法の個別化で避けては通れない明細胞癌について少しふれておく。

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¹⁶⁾¹⁷⁾ ことから「局所進行」となりやすい。Sugiyama, et al の検討でも本邦の 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 I c 期が 37.6% と最も高く、逆に漿液性腺癌で 6 割強を占める III c 期は 30% と好対照である¹⁸⁾。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¹⁹⁾。この論文から解るように明細胞癌は一般に予後不良といわれているものの残存腫瘍がない早期癌はほかの組織型と同等の予後であること、進行症例におけるその予後不良性は抗癌剤抵抗性の性格からくるものである。ここから考えるといわゆる Optimal surgery で本当に予後が改善されるのか？ ということである。当院における明細胞腺癌 80 症例の後方視的検討の結果、Stage III、IV 期症例の残存腫瘍径別の予後は残存腫瘍径に関わらずいずれも不良であった (図 1)。Optimal surgery を行っても癌性腹水等の合併によりミクロの転移巣が増大し予後不良になるものと考えられる。従来の概念である Optimal surgery では予後改善にならず、顕微鏡的残存腫瘍 = 「0 cm」にする必要が示唆される結果となった。

これらの結果を通じて明細胞癌に対する手術を総括すると以下ようになる。

- ① 残存腫瘍のある卵巣明細胞腺癌の予後は極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。
- ② 明細胞癌に限った検討でも早期症例でも腹腔

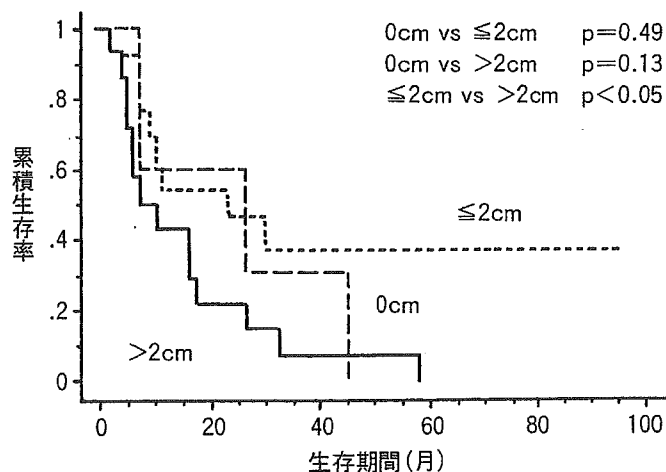


図 1 卵巣明細胞腺癌 Stage III、IV 症例の残存腫瘍径別の予後 (防衛医科大学校病院, 1985~2003)

内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。

③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。

5. 卵巣癌に対する手術療法のまとめ

卵巣癌に対する手術療法について概説した。進行癌、早期癌ともに必要かつ十分な手術操作を行うことが予後改善に必須である。白金製剤とタキサン系薬剤による化学療法で予後改善効果がかなり期待できるとされているが、その根本は手術療法であるためしっかり行い引き続き化学療法へ持っていけるよう努力せねばならない。

■ ■ ■ 卵巣癌に対する化学療法

1. 本邦での問題点

本邦での卵巣癌治療の問題点として「明細胞癌と粘液癌が多い」ことが従来より叫ばれてきた。明細胞癌と粘液性癌が従来の化学療法に抵抗を示すことが多いために、組織学的にレジメンの個別化を行おうとする試みが多数なされてきたが、いずれも症例数に限りがあること、さらにこれら二つの組織型は初回手術によって完全摘出が可能なが多いために残存腫瘍がなく、薬剤の奏効度が判定しにくいいため有効なレジメンの開発は困難であった。

一方、上皮性卵巣癌の化学療法は1970年代より米国のGOG (Gynecologic oncology group) を中心とした大規模前方視的無作為比較試験 (prospective randomized control study, RCT) によって決定されてきた。欧米でのRCTは組織型をまったく無視して行われてきたが、「明細胞腺癌と粘液性癌」が多くないため重視しなくても良かったといえる。Key noteとなる有名なRCTを振り返ってみても粘液性癌や明細胞癌の頻度が極めて少なく、欧米において発症頻度の少ない組織

型を軽視してきたことが伺える。しかし、本邦においては明細胞腺癌の比率が20%程度あり、Ⅲ、Ⅳ期症例も少なからず存在するため、決して無視できない組織型である¹⁸⁾¹⁹⁾。NPO 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) によって明細胞腺癌の初回療法としてパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法 (TJ) と塩酸イリノテカン+シスプラチンの併用療法 (CPT-P) のRCT (プロトコル番号JGOG3014) が行われているが、本邦発の提言として「組織型別のレジメン」が提唱できるか期待したいところである。

2. 漿液性腺癌・類内膜腺癌に対する化学療法

漿液性腺癌・類内膜腺癌は従来からのCAP, CP療法、さらにTP (TJ) などのプラチナ製剤を含む化学療法により奏効率はいずれのレジメンを用いても70%以上で良好な効果が期待できる。奏効度、副作用、予後の検討からTJ療法が標準療法と考えられており、本邦でもここ数年初回標準療法としての地位を確立している。90年代前半まではCAP, CPの時代であり、90年代後半からTP, TJ療法へ変化してきた。2004年のASCOでKristensenらが「TJ + α vs TJの臨床試験」の世界初のmature dataを発表した。それによればTJ + epirubicin群はTJに比較し、Optimal, Suboptimal症例ともにProgression-free survivalが改善されず、副作用だけが増強していた²⁰⁾。GOG182も「TJ + α vs TJの比較」を含む非常に大きな臨床試験であるため、今後その結果が待たれるところだがKristensenらの結果は抗癌剤だけの併用化学療法は限界にきていることの暗示かもしれないと思われた。

今後は、分子標的治療薬との併用や癌組織の生物学的プロファイルに基づいた治療へと変遷していくことが予想される。また経済的側面からのアプローチも当然要求されてくることも予想されるため、独立採算・包括医療等が叫ばれるなかでCost-benefitも基準の一つに入れたレジメン選択が必要となってくるであろう。

3. 明細胞癌に対する化学療法

本邦における卵巣明細胞腺癌は前述したように上皮性卵巣癌の約20%を占めるとされ、多くはⅠ、Ⅱ期症例であるため完全摘出が可能であるが、残存腫瘍のあるものや癌性腹水のあるものでは治療に難渋することが多く、臨床の間ではたびたび問題となる。とくに都市部で明細胞腺癌が増加しているのではないかと推察もあるが実証はされていない。明細胞腺癌は化学療法に抵抗性であることが散見されていたが²¹⁾、本邦からの報告¹⁸⁾によって本組織型が従来のプラチナ併用化学療法に抵抗を示し、かつ予後不良であることが世界中に示されたといっても過言ではない。Sugiyama, et al¹⁸⁾によれば、プラチナ製剤を含む化学療法に対して漿液性腺癌は72.5% (79/109例)の奏効を示したのに対して明細胞腺癌は11.1% (3/27例)しか奏効しなかった。残存腫瘍のほとんどないⅠ、Ⅱ期症例では全生存期間に差がなかったものの、Ⅲ・Ⅳ期症例は有意に明細胞腺癌で予後不良であった。このように発生頻度の上昇とともに従来の化学療法、とくにプラチナ製剤に抵抗性であることより、適切な初回手術さらには有効なレジメンの確立が求められてきた。

われわれの後方視的検討（防衛医大病院の自験例）における明細胞癌に対するCAP/CP療法の奏効率は22% (5/23例)と満足のいくものではなかった。また、奏効した5例中で無病生存しているのは2例のみでCAP/CP療法に対する感受性はほとんどないといえる。そこで、当科では1996年より明細胞腺癌に対する初回化学療法としてEP/EJ (Etoposide + cisplatin/carboplatin)療法を試みたが奏効例を認めなかった。症例数は十分でないがEP/EJ療法も期待できるレジメンではないというしかない。症例数は少ないがSecond-lineとしてEP/EJ療法でも奏効例を認めたが、CPT-P (塩酸イリノテカン + cisplatin)も奏効例を認め、奏効期間の長い症例もあったため有望な治療法ではないかと考えている²²⁾。このため、当院では1998年より初回化学療法としてCPT-P療法を積極的に取り入れて効果を検討している。一

方、初回療法としてのTJ療法の効果についてEnomoto, et alは、明細胞腺癌の評価可能症例9例中2例(22%)のみ奏効を認めた²³⁾と今年のASCOで発表した。CPT-P療法の方が優位ではないかと思われるが、現在NPO法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)で進行中の明細胞腺癌に対するTJ療法とCPT-P療法の無作為臨床試験(JGOG3014)の結果を待ちたい。本邦発のレジメン提案が可能であるか期待されるところである。

4. 粘液性癌に対する化学療法

粘液性腺癌は本邦においては上皮性卵巣癌の約20%を占めるとされるが、欧米では約10%程度とされ、かつその2/3が早期癌であり完全摘出が可能²⁴⁾であり臨床的に問題にされてこなかった組織型といえる。粘液性癌に注目した化学療法の報告はほとんどないが、その予後が不良であることが漿液性腺癌との後方視的Case-control studyとして検討され、2003年のASCOで発表、論文化²⁵⁾された。Hess, et al²⁵⁾によれば、従来のプラチナ併用化学療法は粘液性腺癌では26.3%、その他の組織型の64.9%と比べ有意に奏効せず、無病生存期間・全生存期間ともに有意に不良であった。われわれの後方視的検討でも初回術後の残存腫瘍が2 cm未満であれば75% (6/8例)にCAP療法が有効であったが、2 cm以上の場合には奏効例をまったく認めなかった(0/6例)²⁴⁾。EnomotoらのTJ療法の報告でも14% (1/7例)しか奏効例を認めず²³⁾初回療法のレジメンについても今後の検討を要すると考える。このような結果をふまえて、CAP療法に抵抗性を示した粘液性腺癌に対してEP療法が3例中1例にPRを示した²⁶⁾ことから当科では現在、初回療法としてEP療法の効果を検討中である。また、Shimizuらの推奨するCPT-MMC (塩酸イリノテカン + マイトマイシンC)²⁷⁾も初回療法の候補となりうる可能性があるがエビデンスに乏しい。現在、推奨しうるレジメンは出てきていない。

5. その他の上皮性卵巣癌に対する化学療法

上記4種類の組織型以外の組織型として移行上皮癌、未分化癌、悪性プレッナー腫瘍等が挙げられるがいずれも頻度が少なく、化学療法について確立されたエビデンスはない。漿液性腺癌や類内膜腺癌に対する化学療法と同様にいわゆる「標準療法TJ」を行っていかざるを得ないのが実情であろう。

6. 卵巣癌に対する化学療法のまとめ

上皮性卵巣癌の化学療法について組織学的観点から個別化が可能か否かについて概説した。これらから推察される1st-line, 2nd-line 化学療法についての個別化の可能性を検討し表2のように当科では実践している。上皮性卵巣癌に対する初回化学療法は最近では「TJ」療法が標準療法として定着した感がある。TJ療法+1剤の大規模試験も行われており数年後には結論が出るであろうが、

表2 組織型別の化学療法選択
(防衛医大産婦人科のプロトコール)

病理組織型	1st-line	2st-line
漿液性腺癌	TJ	CPT-P
類内膜腺癌	TJ	CPT-P
粘液性腺癌	EP	CPT-MMC
明細胞腺癌	CPT-P	EP

昨年 ASCO の TJ + adriamycin で予後改善されなかった結果をみるとあまり期待はできないようである。明細胞癌・粘液性癌は明らかに標準療法「TJ」療法が奏効しない腫瘍であるため、日本の婦人科腫瘍医が協力して取り組んでいく必要がある。「一施設の経験」では、とてもデータは完結しない領域の問題点であるため JGOG, GOG-Japan さらには各地方に根ざした臨床研究グループのさらなる努力により婦人科腫瘍を患う患者さんに福音をもたらしていきたいと考える。

文 献

- 1) 2004年版日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン，金原出版，東京，2004。
- 2) Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 42: 101-4, 1975.
- 3) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 170: 974-9, 1994.
- 4) Goto T, Takeda S: Combined organ resection in cytoreductive surgery for ovarian cancer. Nippon Rinsho 10: 531-4, 2004.
- 5) 吉川裕之ほか：卵巣癌の手術療法：傍大傍脈リンパ節摘出。産科と婦人科 66: 61-65, 1999.
- 6) Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, et al: Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 3: 131-42, 1989.
- 7) Fabio Parazzini, Grazia Valsecchi, Giorgio Bolis, et al: Pelvic and Paraortic Lymph Nodal Status in Advanced Ovarian Cancer and Survival. Gynecol Oncol 74: 7-11, 1999.
- 8) Ilana Cass, Andrew J Li, Carolyn D Runowicz, et al: Pattern of Lymph Node Metastases in Clinically Unilateral Stage I Invasive Epithelial Ovarian Carcinomas. Gynecol Oncol 80: 56-61, 2001.
- 9) Hiroaki Negishi, Mahito Takeda, Toshio Fujimoto, et al: Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 94: 161-166, 2004.
- 10) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T: 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: 1555-60, 1998.
- 11) Koji Kanazawa, Takaaki Suzuki, Midori Tokashiki: The Validity and Significance of Substage III C by Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer: Impact of Nodal Metastasis on Patient Survival. Gynecol Oncol 73: 237-241, 1999.
- 12) Sakuragi N, Nakajima A, Nomura E, et al: Complications relating to intraperitoneal administration of cisplatin or carboplatin for ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 79: 251-255, 2000.
- 13) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 95: 113-25, 2003.
- 14) Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, et al: Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 92: 2412-2418, 2001.
- 15) Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al: Conservative sur-

- gery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 104 : 1030-5, 1997.
- 16) Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, et al : Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 50 Suppl 1 : 11-7, 2000.
 - 17) Steed H, Chapman W, Laframboise S : Endometriosis-associated ovarian cancer : a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 26 : 709-15, 2004.
 - 18) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al : Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 88 : 2584-9, 2000.
 - 19) Kita T, Kikuchi Y, Hirata J, et al : Prognosis of ovarian cancer today. *The cancer J* 11 : 201-207, 1998.
 - 20) GB Kristensen, I Vergote, E Eisenhauer, et al : First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 448, 2004.
 - 21) Rubin SC, Wong GYC, Curtin JP, et al : Platinum-based chemotherapy of high risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol* 82 : 143-147, 1993.
 - 22) Kita T, Kikuchi Y, Kudoh K, Takano M, et al : Exploratory study of effective chemotherapy to clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 7 : 327-331, 2000.
 - 23) Enomoto T, et al : Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 447, 2003.
 - 24) Kita T, Kikuchi Y, Hirata J, et al : Prognosis of ovarian cancer today. *The cancer J* 11 : 201-207, 1998.
 - 25) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al : Mucinous epithelial ovarian cancer : a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 15 : 1040-4, 2004.
 - 26) 喜多恒和ほか : 再発癌に対する治療—reviewとこれからの治療法—. *産と婦* 66 : 1462-70, 1999.
 - 27) Shimizu Y, Nagata H, Kikuchi Y, et al : Cytotoxic agents active against mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 5 : 99-101, 1998.

女性診療のための感染症のすべて

B. 周産期

3. 免疫学的見地からみた母子感染とその対策

3. Infection disease control and reproductive Immunology

早川 智
HAYAKAWA Satoshi

日本大学医学部先端医学講座感染制御科学部門 助教授

妊婦では胎児と共生するため局所・全身の免疫能が変化する。特に細胞性免疫応答が抑制されるため、ウイルス感染細胞の除去が遅延し、重症化しやすく合併症による死亡率も高い。さらに潜伏ウイルスの活性化やウイルスによる HLA-G 発現抑制、Th1 活性化が流産の原因となる。

Key Words 母子感染, 胎盤関門, 自然免疫

妊婦における生体防御系と
感染感受性の変化

妊婦では免疫学的な異物である胎児が子宮内に共生するため局所のみならず全身的にも免疫能が変化する。とくに Th1 型の免疫応答が抑制されるため、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞によるウイルス感染細胞の除去が遅延することが多い。また循環血漿量の増加と粘膜の充血により感染への物理的抵抗力が減弱することから妊婦のウイルス感染は重症化しやすく合併症による死亡率も同年代の非妊婦に比較して高いとされる。さらに HSV, CMV など潜伏するウイルスの活性化をきたすことも少なくない。近年古典的な母子感染症である梅毒や TORCH 症候群 (トキソプラズマ, 風疹, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペス) は著しく減少しているが, HEV による激症肝炎や HIV 母子感染など新たな感染症が問題となっている。

胎児が拒絶を免れる機構—母体の
免疫系の変化と臨床検査

現在胎児が母体の免疫学的拒絶を免れるために関与すると考えられていると想定されている機構を図 1 に示す。母体内に浸潤する extravillous trophoblast は単型の HLA-G を発現し、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の認識を逃れる。また、ケモカインや PG, 内分泌因子により局所あるいは全身の免疫応答が Th2 優位になる。さらに、抑制性 $\gamma\delta$ T 細胞や制御性 T 細胞など細胞性免疫応答を抑制する細胞に加えて、細胞性免疫応答に必須のアミノ酸であるトリプトファンの律速酵素 IDO が樹状細胞やマクロファージで誘導され、局所の免疫応答を抑制する。しかしながら、臨床的には、分娩もしくは流産しない限り、脱落膜局所の免疫細胞を採取することはできないので母体末梢血などの臨床検体から局所の免疫応答を推定するしか

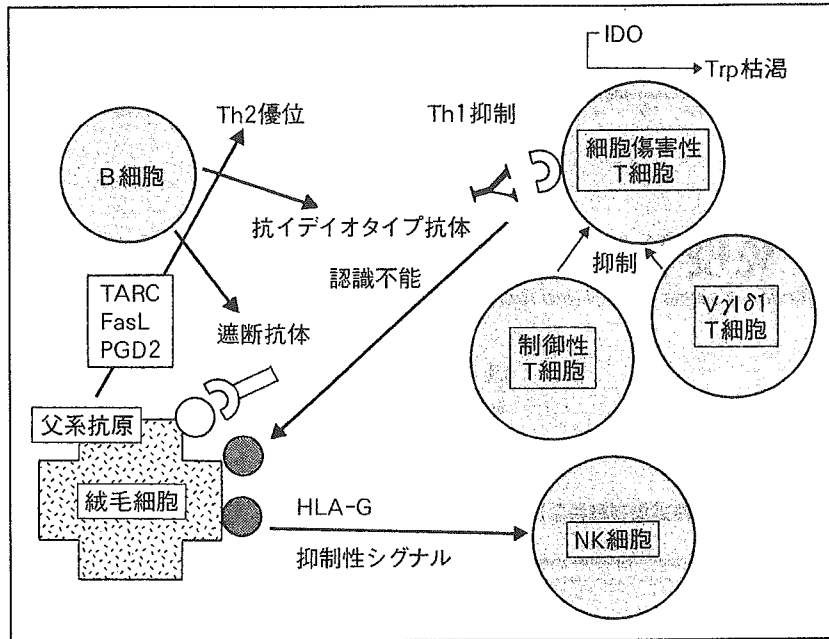


図1 胎児胎盤・母体接点における免疫応答

表1 妊婦の免疫能

自然免疫機構	↑
多核白血球, 単球	↑ (顆粒球増多)
NK細胞	↓ (CD56 ⁺ ↑, NK1↓, NK2↑)
γδT細胞	↑ Vγ1δ1優位
補体	↑ (alternative pathwayの活性化)
CRP	→ (妊娠初期に一過性に↑)
特異免疫機構	↓
CD4/8比	→ ↓
Th1/Th2比	↓ (妊娠後半期)
制御性T細胞	↑
イムノグロブリン	↑

ない¹⁾。表1に母体末梢血の臨床検査の妊娠による変化を示す²⁾。

白血球増多

妊娠時には感染がなくても末梢血中の白血球数が増加し、とくに妊娠後半期には9,000~12,000/m³に達する。ここで増加するのは主に顆粒球と単球でありリンパ球は相対的に減少する。白血球増加のメカニズムはまだ明らかではないが産褥期には白血球数は2週間程度ですみやかに非妊時の値に戻ることから、胎児胎盤の産生する何らかの物質が関与すると考えられる。筆者らは胎盤が産生するG-CSFが、IL-2とIL-12で活性化した脱落膜CD

56陽性大顆粒リンパ球による絨毛細胞傷害を抑制することを明らかにした³⁾⁴⁾。妊娠中のG-CSFによる末梢血白血球増加は合目的な現象ではなく免疫制御の副産物なのかもしれない。生理的な白血球増加があるので妊婦の感染症では12,000/m³を超える白血球増加や左方移動をみて初めて感染兆候と確定診断できる。絨毛羊膜炎をとまなう切迫早産ではしばしば末梢白血球の増加をみとめるが羊水や腔分泌物では必ずしも病原体を証明できないことが多い。

NK細胞・T細胞の変化

妊娠時のNK活性は妊娠初期から低下し分娩前まで低値を維持するが分娩直前から産褥期には非妊時のレベルに復する⁵⁾。この低下はプロスタグランジンやプロゲステロンが関与すると考えられている。習慣流産患者ではNKの低下が見られず胎児に対する傷害性の指標となっている。興味深いことに、NK細胞も産生するサイトカインのパターンよりNK1細胞とNK2細胞に分類され⁶⁾、妊娠中の末梢血NK細胞は主にtype2のサイトカインを産生すること(NK2優位になること)が報告されている。その機序はプロゲステロンなど内

分泌因子によるものと推定されるが詳細は明らかではない⁷⁾。NK細胞は腫瘍化やウイルス感染によりMHC発現が低下した細胞を非自己と認識して排除するが、抑制化レセプターと活性化レセプターは構造が似ており進化の上で比較的容易に逆の活性を有するようになることが知られている⁸⁾。T細胞数やCD4/8比は妊娠により大きな変化はないが、活性化T細胞や胸腺外T細胞は増加する。末梢血の大部分を占める $\alpha\beta$ T細胞に対する $\gamma\delta$ T細胞の相対的な比は微増にとどまるが、いわゆる粘膜型のV γ I δ 1細胞が増加する⁹⁾¹⁰⁾。

かつてのサプレッサーT細胞に代わる概念として近年注目されている細胞にCD4⁺CD25⁺の制御性T細胞がある。1995年Sakaguchiらは、ヒト、マウスとも末梢血中に約10%存在するこの細胞群が直接の細胞接触によって細胞傷害性T細胞を強く抑制すること、その結果、自己免疫疾患の発病や移植片の拒絶が抑制されることを明らかにした¹¹⁾。制御性T細胞は、IL-2レセプター α 鎖(CD25)とCTLA-4分子を恒常的に発現しTh1、Th2あるいはTr1、Th3のように、ナイーブT細胞から抗原刺激やサイトカインによって誘導されるわけではなく、胸腺で分化する際に安定した抑制活性を有すること、この細胞が分化する際にFoxp3遺伝子が決定的な役割を果たすことが次々に明らかにされてきた¹²⁾。制御性T細胞が自己抗原のみならずalloMHC抗原を認識するT細胞の抑制にも関与すること¹³⁾から、論理的に妊娠維持における関与が推定できる。2004年になって本邦のSaitoのグループと英国のグループにより正常妊娠では末梢の制御性T細胞の増加がみられるという所見が相次いで報告された¹⁴⁾¹⁵⁾。妊娠中に末梢血あるいは局所で制御性T細胞を増加させる機序は不明な点が多いが、allo抗原の存在が必ずしも要求されず¹⁶⁾、estrogen自体がFOX-P3の発現亢進を介して制御性T細胞を増殖させることから¹⁷⁾内分泌因子の関与が推定される。しかし、習慣流産患者に対するIVIG免疫療法により末梢血のCD3⁺CD56⁺細胞と同時にCD4⁺CD25⁺も減少させるとする報告がある¹⁸⁾。末梢血中の制御性T細胞数を妊

娠予後や習慣流産の治療効果判定に応用するにはさらなる検討が必要であろう。制御性T細胞はウイルス感染細胞に対する宿主の免疫応答も抑制することから、妊婦のウイルス感染の増悪や遷延にも関与すると考えられる。

液性免疫の変化

イムノグロブリンはIgG、IgM、IgA、IgEとも妊娠時に不変あるいはやや増加するに留まるがアルブミンの相対的低下が生じるためA/G比は妊娠中後期には低下する。外来抗原に曝されない胎児の免疫グロブリン合成能は未熟であり、新生児期には胎内で母体から経胎盤的に移入されるIgG抗体がこれを補完している。母体血中のIgGは胎盤を通過して胎児に移行する。この移行はシンシチウム表面のFC γ Rを介した積極的な取り込みによるものでIgG1、IgG3が選択的に移行する。

炎症タンパク

CRPは代表的な炎症タンパクで、感染や自己免疫疾患などによる組織破壊にともない、炎症性サイトカインを介して肝で合成される。従来、妊婦と非妊婦とで正常値に差はないものと考えられてきた。しかし、最近になってSacksらは妊娠4週というごく初期に正常妊婦でも血中のCRPが一過性に上昇することを報告した¹⁹⁾。彼らはこれを妊娠ともなう一過性の生理的炎症を示す所見であるとしている。

補体の変化

妊婦血清中の補体のうち、classical pathwayに属するC1q、C1inhibitorは低下するがalternative pathwayに属するC3、C4は増加し補体活性の総体値であるCH50は軽度の増加をみるという。妊娠中毒症や膠原病合併妊娠では血清中の補体は消費され低下するので活動性の指標となるが、HELLP症候群ではC5a、terminalC5b-C9 complexの増加