

婦人科悪性腫瘍に対する妊孕性温存療法

加 嶋 克 則

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子細胞医学専攻遺伝子制御講座生殖器官制御分野（産科婦人科）

Fertility Sparing Therapy for Gynecologic Malignancy

Katsunori KASHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

近年、晩婚化による挙児希望女性の高齢化および若年がん患者の増加により、妊孕性温存療法を必要とするがん患者が増加してきている。妊孕性温存療法とは、主として40歳以下のがん患者に対して、子宮および卵巣の生殖機能を温存する治療法である。現時点での婦人科悪性腫瘍に対する妊孕性温存療法は、子宮頸癌 IA1 期（脈管侵襲なし・癒合浸潤なし）までに対する子宮頸部円錐切除術、子宮頸癌 IB1 期（腫瘍径 2cm 以下）までに対する広汎子宮頸部摘出術、そして、上皮性卵巣癌 IA 期（明細胞腺癌以外のグレード 1）に対する患側付属器摘出術である。さらに、子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌グレード 1・筋層浸潤なし）に対する高用量黄体ホルモン療法である。今後、エビデンスの蓄積、治療技術の進歩、低侵襲治療の開発などにより、適応が拡大されていくことに期待したい。

キーワード：妊孕性温存療法，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌

はじめに

古典的に、妊孕性温存手術とは子宮と片側卵巣の温存を意味していた。しかし、近年の生殖医療

の進歩により、妊孕性温存手術の定義が変化しつつある。子宮を摘出しても、卵巣が温存されていれば、採卵して得られた受精卵を第三者の子宮に移植するという代理母出産が可能である。さらに、

Reprint requests to: Katsunori KASHIMA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻
遺伝子制御講座生殖器官制御分野（産科婦人科）
加嶋克則

海外では第三者からの子宮移植後の分娩例が報告されている。また、両側卵巣を摘出して子宮のみを温存した場合でも、卵子提供により自分の子宮で胎児を育てることは可能である。ただし、代理母出産、卵子提供に関しては法整備がされておらず、本邦で施行することは困難である。

妊孕性温存療法は、原疾患の治療を遅滞なく遂行し、治療効果や予後に影響を及ぼすことがないと判断された場合においてのみ施行されなければならない。がんの種類、がんの進行期、年齢などを考慮し、エビデンスに基づき適応が決定されている。本稿では、代表的な婦人科悪性腫瘍である子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌に対する妊孕性温存療法について概説する。

子宮頸癌に対する妊孕性温存療法

子宮頸癌は、Human papilloma virus (HPV) 感染を背景として発生する。このため、若年者での HPV 感染の増加に伴い、若年発症の増加が顕著となり、妊孕性温存を必要とする場合が多くなってきている。妊孕性温存手術としては、IA1 期（脈管侵襲なし・癒合浸潤なし）までに対する子宮頸部円錐切除術、IB1 期（腫瘍径 2cm 以下）までに対する広汎子宮頸部摘出術が挙げられる。また、子宮頸癌ではホルモン欠落症状を抑制する目的で、症例により卵巣温存が施行されている。妊娠初期に子宮頸部細胞診が施行されるため、妊娠を契機に子宮頸癌が診断されることも多い。妊孕性温存手術が可能なのは IB1 期までであり、早期発見が大切である。本邦における子宮頸癌検診の受診率は先進諸国と比較して非常に低いため、改善が必要とされている。

1. 子宮頸部円錐切除術 (Conization)

子宮頸部をレーザーなどにより、円錐状に切除する術式である。扁平上皮癌の適応は、上皮内癌および脈管侵襲および癒合浸潤を認めない IA1 期症例までである。また、腺癌の場合は切除断端陰性の上皮内腺癌が適応として挙げられるが、スキップ病変が存在する可能性を十分に説明する必要

がある。妊娠維持に重要な役割を持つ子宮頸部の一部が切除されるため、流産、早産および前期破水のリスクが上昇するとされている。

2. 広汎子宮頸部摘出術 (Radial trachelectomy)

病変部の存在する子宮頸部と子宮傍組織を広汎子宮全摘術と同じ切除範囲で摘出し、子宮を温存する術式である。術中迅速診断にて、切除断端が陰性であることとリンパ節転移がないことを確認しなければならない。妊孕性温存を強く希望していること、明らかな子宮外進展を認めないこと、予後不良な特殊組織型ではないことが基本条件である。扁平上皮癌では、腫瘍径 3cm 以下の IB1 期まで、一部の外向性発育の IIA 期症例も適応になるが、腺癌では腫瘍径 2cm 以下の IB1 期までが適応であると判断される。後方視的解析では腫瘍径に差がなければ、広汎子宮頸部摘出術と広汎子宮全摘出術の治療成績は同等であると報告されている¹⁾。

広汎子宮頸部摘出術には、膣式と腹式があるが、本邦の多くの施設では腹式に施行されている。腹式広汎子宮頸部摘出術の文献報告をみると、計 205 症例の再発率は腫瘍径 2cm 以上 (12.8%) では 2cm 以下 (1.2%) と比較し高くなっている。手術後の妊娠率に関しては、妊娠を試みた症例においては 33.8% となっている。Nishio らは腹式広汎子宮頸部摘出術後の 31 妊娠を検討し、自然妊娠 9 妊娠 (29.0%)、人工授精 2 妊娠 (6.5%)、体外受精 20 妊娠 (64.5%) であり、生殖補助医療による妊娠の頻度が高いことを報告している²⁾。また、5 症例は妊娠進行中であるが、残りの 26 症例の妊娠転帰は、流産 5 妊娠 (19.2%)、早産 17 妊娠 (65.4%)、正期産 4 妊娠 (15.4%) であると報告している。早産の頻度が高いが、11 妊娠 (64.7%) は妊娠 34 週以降の分娩である。

3. 子宮頸癌に対する卵巣温存

子宮頸癌の卵巣転移は、腺癌では IB 期 2.0%~4.0%、IIB 期 9.8%~16.2% と報告されており、卵巣温存は慎重にすべきである。一方、扁平上皮癌では、IB 期 0~0.5%、IIB 期 0.6~2.2% であ

表1 妊娠中の腹式広汎子宮頸部摘出術の文献報告

報告者	年齢	進行期	組織型	妊娠週数	妊娠転帰	予後
Ungár et al ⁵⁾ (2006)	-	IB1	扁平上皮癌	7	流産(1日目)	再発なし
	-	IB1	扁平上皮癌	8	流産(1日目)	再発なし
	-	IB1	扁平上皮癌	9	帝切(38週)	再発なし(20ヶ月)
	25	IB1	扁平上皮癌	13	流産(17日目)	再発なし
	-	-	-	18	帝切(39週)	再発なし
Mandic et al ⁶⁾ (2009)	27	IB1	扁平上皮癌	19	帝切(36週)	再発なし(16ヶ月)
Abu-Rustum et al ⁷⁾ (2010)	37	IB1	リンパ上皮腫様癌	15	帝切(39週)	再発なし(12ヶ月)
Karateke et al ⁸⁾ (2010)	25	IB2	扁平上皮癌	22	流産(1日目)	-
Enomoto et al ⁹⁾ (2011)	27	IB1	扁平上皮癌	15	帝切(37週)	再発なし(6ヶ月)
当科症例(2013)	36	IB1	扁平上皮癌	15	帝切(33週)	再発なし(10ヶ月)
(2013)	33	IB1	扁平上皮癌	17	帝切(37週)	再発なし(9ヶ月)
(2014)	27	IB1	扁平上皮癌	15	妊娠中	-

り腺癌と比較して低率であり、IB1期までとIIA期は卵巣温存が可能であると判断されている³⁾。組織型以外の卵巣転移の危険因子として腫瘍径が重要であり、4cmを超えると有意に卵巣転移が増加する。また、術後放射線療法の可能性がある場合には、傍結腸溝などの照射野外に移動、固定する必要がある。

4. 妊娠中の子宮頸癌の取り扱い

組織診でIA1期までの診断であれば、分娩後まで待機可能であると判断されるが、挙児希望がなければ非妊時と同様に根治治療施行となる。挙児希望がある場合の方針が問題となるが、胎児の子宮外生存が可能な時期であれば、帝王切開術後に根治治療施行となる。本邦では妊娠初期に産婦人科を受診することが多いため、胎児の子宮外生存が不可能な時期に診断されることが多い。European Society of Gynecologic Oncologyのガイ

ドラインでは⁴⁾、IA2期以上の場合、リンパ節郭清を施行し、転移を認める場合は根治治療に移行することとしている。転移を認めない場合、腫瘍径2cm以下のIB1期までは待機が可能であるとしている。それ以上進行している場合は、術前化学療法を推奨している。妊娠中の化学療法は、second trimester以降であれば奇形発症を増加させないと考えられるが、長期的な児への影響は不明である。妊娠を継続する場合、治療を何週間待機することができるかのコンセンサスはなく、十分なインフォームドコンセントが必要である。

近年、妊娠中の子宮頸癌IB期に対する広汎子宮頸部摘出術の報告がされるようになってきている。表1に報告例を示した。当科では、2013年11月以降、3症例の子宮頸癌IB1期に対して妊娠中に広汎子宮頸部摘出術を施行している。妊娠15週に手術を施行した症例は、妊娠33週5日に子宮内感染の診断にて緊急帝王切開術施行となった

が、1,820gの男児を得ることができた。また、妊娠17週に手術を施行した症例は、妊娠37週3日に帝王切開術にて2,572gの女児分娩となった。2症例ともに現在までに再発所見を認めず、児にも異常所見を認めていない。他の1症例は妊娠継続中である。今後、症例の蓄積による検討が必要であるが、癌の治療を遅延なく施行でき、拳児を得ることが可能であるこの治療法は、妊娠中の子宮頸癌IB1期に対する治療の選択肢の一つになると判断される。

子宮体癌に対する妊孕性温存療法

子宮体癌は、ライフスタイルの変化や食事の欧米化に伴い、年々増加の一途を辿っている。好発年齢は閉経後であるが、若年者の症例数も増加してきている。若年者の子宮体癌症例は、肥満や多嚢胞性卵巣症候群などの排卵障害がベースにあり、不妊となっていることが多い。子宮体癌の標準的治療は、進行期に関わらず、子宮全摘術と両側付属器摘出術が必要であり、その結果として妊孕性を失うことになる。

子宮体癌の妊孕性温存療法としては、筋層浸潤を認めない類内膜腺癌グレード1の症例に対して、medroxyprogesterone acetate (MPA)による高用量黄体ホルモン療法が施行されてきている。また、子宮体癌の卵巣転移は、術前診断のI期で5%前後、II期で10%前後であると報告されている¹⁰⁾。

1. 高用量黄体ホルモン (MPA) 療法

子宮体癌に対する高用量黄体ホルモン (MPA) 療法は、妊孕性温存を強く希望する40歳以下の症例に対して施行されている。ただし、血栓症のリスクが高い場合には推奨できない。若年者の子宮体癌は、約90%が類内膜腺癌グレード1であり、筋層浸潤は高齢者と比較し浅いとされている。しかし、Navarriaらは、若年者における妊孕性温存療法の適格症例は20%程度であると報告している¹¹⁾。本邦の9報告の126症例をまとめると、完全奏効率が71%、再発率が48%、妊娠率が

34%となっている¹²⁾。比較的奏効率および妊娠率は高いが、再発率も高いのが現状であり、妊娠分娩後には根治手術を施行することが望ましいと判断される。また、再発例に対しては、根治手術が推奨されている。

2. 子宮体癌に対する卵巣温存

Leeらは、卵巣を温存した子宮体癌175症例 (I/II期: 99%・45歳以下: 83%) を検討し、観察期間中央値55ヶ月において無再発生存率94%、全生存率93%、さらに、I期の類内膜腺癌症例では再発例を認めなかったと報告し、卵巣温存は再発率上昇には関与しないと結論付けている¹³⁾。

Gemerらは、子宮体癌84症例を解析し、類内膜腺癌グレード1および2、筋層浸潤1/2以下、腹腔洗浄細胞診陰性、リンパ節転移なしを満たす症例は卵巣転移のリスクが低いと報告している¹⁴⁾。当科においても、2006年1月から2013年12月の間に手術を施行した子宮体癌300症例を対象として、卵巣転移のリスク因子を検討した。卵巣悪性病変は31症例に認め、卵巣転移19症例 (6.3%)、卵巣癌重複12症例 (4.0%) であった。多変量解析において有意差を認めた項目は特殊組織型 (漿液性腺癌・明細胞腺癌) のみであった。また、類内膜腺癌グレード1あるいは2、筋層浸潤1/2以内、腹腔洗浄細胞診陰性を全て満たす症例において卵巣転移は認めなかった。これらの基準を40歳以下の24症例中12症例が満たしていたが、卵巣温存を考慮することが可能であると判断された。ただし、若年者では子宮体癌と卵巣癌が重複する頻度が高いとされており、子宮体癌における卵巣温存は慎重でなければならない。

卵巣癌に対する妊孕性温存療法

卵巣悪性腫瘍の中で、最も多い上皮性卵巣癌の妊孕性温存手術 (患側付属器摘出術+大網切除術+腹腔細胞診) の適応は、IA期で明細胞腺癌以外のグレード1または境界悪性である。グレード2、明細胞腺癌、IC期は一定のコンセンサスが得られていない。若年者に多い胚細胞腫瘍は、悪性

表2 初期卵巣癌に対する妊孕性温存手術の文献報告

報告者	症例数	再発率	妊娠率
Zanetta et al ¹⁵⁾ (1997)	56	8.9%	35.7%
Schilder et al ¹⁶⁾ (2002)	52	9.6%	32.7%
Morice et al ¹⁷⁾ (2005)	34	32.4%	26.5%
Borgfeldt et al ¹⁸⁾ (2007)	11	9.1%	63.6%
Park et al ¹⁹⁾ (2008)	60	15.0%	25.0%
Kajiyama et al ²⁰⁾ (2010)	60	13.3%	15.0%
Satoh et al ²¹⁾ (2010)	211	8.5%	20.4%
Kashima et al ²²⁾ (2013)	18	27.8%	27.8%
計	502	12.4%	24.9%

腫瘍も含まれるがブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン (BEP) 療法が有効であり、進行例でも妊孕性温存手術が可能である。

1. 上皮性卵巣癌に対する妊孕性温存療法

初期の上皮性卵巣癌に対する妊孕性温存手術の報告を表2に示した。502症例中62症例(12.4%)が再発しているが、内訳は、IA期：29/306症例(9.5%)、IB期：1/5症例(20.0%)、IC期：31/189症例(16.4%)であった。組織型別では、漿液性腺癌：13/74症例(17.6%)、粘液性腺癌：23/285症例(8.1%)、類内膜腺癌：12/78症例(15.4%)、明細胞腺癌：10/55症例(18.2%)、グレード別ではグレード1：28/351症例(8.0%)、グレード2：13/66症例(19.7%)、

グレード3：14/41症例(34.1%)であった。また、再発症例の29症例は温存した対側卵巣に再発を認めていた。妊孕性温存療法後に、125症例(24.9%)において妊娠が成立していたが、妊娠を試みた症例数は不明であった。

最も多い211症例を検討したSatoらは、明細胞腺癌のIA期、明細胞腺癌以外のグレード1および2のIC期も、術後化学療法を行うことで妊孕性温存治療が考慮可能であるとしている²¹⁾。また、上皮性卵巣癌に対する妊孕性温存治療に関する論文をレビューしたNamらも、明細胞腺癌以外のグレード1および2のIC期、明細胞腺癌のIA期も妊孕性温存治療が可能であると結論付けている²³⁾。明細胞腺癌のIC期は、術中被膜破綻症例であれば、妊孕性温存療法を考慮する余地があるかもし

れないが、症例の蓄積による検討が必要である。

2. 胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存治療

胚細胞腫瘍は、10～20代の若年層に好発し、多くが片側性の腫瘍であり、対側卵巣の温存が可能であるとされている。若年者では妊孕性温存手術が標準的であり、術後にBEP療法を施行することで予後は飛躍的に改善してきた。さらに、BEP療法後の妊娠例も多く報告されている。しかし、進展が早いとされており、早期診断、早期治療開始が重要である。

おわりに

がんに対する治療法の進歩に伴い、若年症例に対して妊孕性温存療法を選択する機会が増加してきている。日本がん・生殖医療研究会(JSFP: Japan Society for Fertility Preservation)では、妊孕性温存療法のエビデンスを構築し、より効果的な治療法の開発および普及を目指している。がんという病気そのものに対してのみならず、妊孕性消失に対する不安も強く感じることとなる若年症例への「がん・生殖医療」は、精神的サポートとしても重要であると考えられる。

文 献

- 1) Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, Barakat RR and Abu - Rustum NR: Oncologic outcome of fertility - sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 111: 255 - 260, 2008.
- 2) Nishio H, Fujii T, Sugiyama J, Kuji N, Tanaka M, Hamatani T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tsuda H, Iwata T, Tanaka K, Fukuchi T, Takehara Y, Yoshimura Y and Aoki D: Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early - stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod.* 28: 1793 - 1798, 2013.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版, 金原出版, 東京, pp82 - 84, 2011.
- 4) Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, Han SN, Mir O, Fruscio R, Uzan C, Maxwell C, Dekrem J, Strauven G, Mhallem Gziri M, Kesic V, Berveiller P, van den Heuvel F, Ottevanger PB, Vergote I, Lishner M, Morice P, Nulman I; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy': Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 24: 394 - 403, 2014.
- 5) Ungár L, Smith JR, Pálfalvi L and Del Priore G: Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol.* 108: 811 - 814, 2006.
- 6) Mandic A, Novakovic P, Nincic D, Zivaljevic M and Rajovic J: Radical abdominal trachelectomy in the 19th gestation week in patients with early invasive cervical carcinoma: case study and overview of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 201: e6 - 8, 2009.
- 7) Abu - Rustum NR, Tal MN, DeLair D, Shih K and Sonoda Y: Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15 - week gestation. *Gynecol Oncol.* 116: 151 - 152, 2010.
- 8) Karateke A, Cam C, Celik C, Baykal B, Tug N, Ozbasli E and Tosun OA: Radical trachelectomy in late pregnancy: is it an option? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 152: 112 - 113, 2010.
- 9) Enomoto T, Yoshino K, Fujita M, Miyoshi Y, Ueda Y, Koyama S, Kimura T, Tomimatsu T and Kimura T: A successful case of abdominal radical trachelectomy for cervical cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 158: 365 - 366, 2011.
- 10) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮体がん治療ガイドライン 2013年版, 金原出版, 東京, pp61 - 63, 2013.
- 11) Navarria I, Usel M, Rapiti E, Neyroud - Caspar I, Pelte MF, Bouchardy C and Petignat P: Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility - sparing treatment? *Gynecol Oncol.* 114: 448 - 451, 2009.

- 12) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体がん治療ガイドライン 2009年版，金原出版，東京，pp128-131，2009.
- 13) Lee TS, Lee JY, Kim JW, Oh S, Seong SJ, Lee JM, Kim TJ, Cho CH, Kim SM and Park CY: Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 131: 289-293, 2013.
- 14) Gemer O, Bergman M and Segal S: Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83: 208-210, 2004.
- 15) Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V and Mangioni C: Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of child-bearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 104: 1030-1035, 1997.
- 16) Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, Modesitt SC, Lu KH, Geisler JP, Higgins RV, Magtibay PM, Cohn DE, Powell MA, Chu C, Stehman FB and van Nagell J: Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 87: 1-7, 2002.
- 17) Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, Duvillard P, Lhomme C, Castaigne D, Classe JM, Bonnier P; GCCLCC and SFOG: Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod.* 20: 1379-1385, 2005.
- 18) Borgfeldt C, Iosif C and Masback A: Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 134: 110-114, 2007.
- 19) Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT and Nam JH: Outcome of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol.* 110: 345-353, 2008.
- 20) Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M, Nagasaka T and Kikkawa F: Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 36: 404-408, 2010.
- 21) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I and Yoshikawa H: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol.* 28: 1727-1732, 2010.
- 22) Kashima K, Yahata T, Fujita K and Tanaka K: Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 121: 53-55, 2013.
- 23) Nam JH and Park JY: Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 76: 14-24, 2013.