

絨毛癌転移病巣に対する手術療法

浜松医科大学産婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

杉村 基 前田 真 川島 吉良

The Surgical Treatment for the Site of
Metastases of Choriocarcinoma

Motoi SUGIMURA, Makoto MAEDA and Yoshiro KAWASHIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology,**Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu**(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)*

概要 絨毛癌の治療成績は早期発見, 早期治療, さらに化学療法の進歩, また手術療法, 放射線療法, 免疫療法を併用した集学的治療などにより飛躍的に向上している。しかし, 手術療法に限つていえば, 転移病巣に対する手術療法の適応, 時期などの具体的取り扱いには一定の方針がないのが現状である。そこで昭和53年より昭和62年までの10年間に当科において治療した絨毛癌16症例に関して, 当科の治療成績及び絨毛癌転移病巣に対する手術療法を検討し, 一定の治療方針を求めた。

- 1) 絨毛癌16症例中死亡例は2例で, 14症例に寛解をみ, その寛解率は87.5%であつた。
- 2) Bagshawe 予後スコアによる分類では high risk 9例, medium risk 5例, low risk 2例であつた。
- 3) 16症例中死亡例2例を含む14症例に転移病巣を認め, そのうち10症例に症状の軽減, tumor reductionによる化学療法の効果増強, 再発防止の目的で, 化学療法併用のもと, 手術療法を施行したところ, 10例全例とも寛解し再発もみていない。
- 4) 16症例中死亡例2例を含む14症例に肺転移を認め, その内9症例に肺葉切除術を施行し全例寛解した。肺葉切除術施行例の寛解までに要した化学療法平均コース数は6.0であるのに対し, 化学療法のみ5症例の平均使用コース数は9.6であつた。
- 5) 16症例中3症例に脳転移を認め, 脳腫瘍血腫除去術施行した2症例は寛解したが, 化学療法のみで手術を行わなかつた1症例は死の転帰をとつた。

以上より肺, 脳転移を示す絨毛癌症例の転移病巣に対する積極的手術療法は症状軽減, tumor reductionによる化学療法の効果増強, 再発防止の三目的が明確であれば, 集学的治療の一環として有効であると思われた。

Synopsis 16 cases with gestational choriocarcinoma treated at our clinic from 1978 to 1987 were reviewed in connection with the surgical treatment for metastases in the brain and lung. 9 patients were classified as high risk, 5 patients as medium risk and 2 patients as low risk according to Bagshawe's prognostic score.

An overall remission rate of 87.5% was achieved. 10 patients underwent surgical treatment with chemotherapy in 14 of 16 patients in whom metastases were identified, followed by complete remission.

Pulmonary metastases were noted in 14 of 16 patients and lobectomy was performed in 10 of 14 patients, resulting in complete remission.

Brain metastasis also was noted in 3 of 16 patients and the tumorectomy for the site of metastasis with irradiation was performed in 2 of the 3 patients, resulting in complete remission. One of 3 patients treated with chemotherapy alone, died.

Our satisfactory results suggest the aggressive surgical therapy for the site of metastases in selected patients as indicated is apparently effective with vigorous systemic chemotherapy and radiotherapy.

Key words: Choriocarcinoma • Surgical therapy • Cerebral metastasis • Pulmonary metastasis

緒 言

絨毛癌の治療成績は胎状奇胎の登録管理制度の普及, 及び各種診断法の進歩による早期発見, 早

期治療, さらには強力な化学療法の進歩により5年生存率は転移を有しないものは96.9~100%に達したが, 転移を有するものは59.2~60.8%に過

ぎない¹⁾²⁾⁷⁾¹¹⁾。従つて多発転移症例、また化学療法に抵抗して、転移病巣の消失しない症例に対する手術療法の有用性¹²⁾¹⁵⁾も過去には報告されており、放射線療法、免疫療法とともに、集学的治療の一環としての積極的手術療法は、治療成績向上に重要な役割を担っていると思われる。しかしながら、どのような症例に、いつ、どのような手術療法を用いるかについては、現在明確な指針があるわけではなく、胸部外科学や脳神経外科学領域における適応の拡大や手術術式の進展により、各施設によつていろいろな方針がとられてきているのが現状である。

今回、当科において治療した絨毛癌16症例について解析し、絨毛癌転移病巣に対する手術療法の有用性及び手術適応、手術時期などの手術療法の取り扱いについて一定の指針を求める目的にて、種々の検討を加えた。

研究対象及び方法

昭和53年より昭和62年までの過去10年間に当科において治療した絨毛癌16症例について検討した。

16症例のうち、histological choriocarcinoma は11症例、clinical choriocarcinoma は5症例である。また Bagshawe の予後スコアで分類すると high risk (>95) 9例、medium risk (55~95) 5例、low risk (<55) 2例である。

化学療法併用下、10症例に、(1) 症状の軽減、(2) tumor reduction による化学療法の効果増強、(3) 再発防止の三つの目的にて転移病巣に対する手術療法を施行した。症状軽減の目的として脳圧亢進を呈した脳転移症例に、脳腫瘍及び血腫除去術を施行した。また tumor reduction の目的として脳圧亢進を呈さない脳転移症例及び、Thomford の肺転移病巣に対する手術適応に加えて、尿中 hCG 値1,000IU/L 以下を満足する肺転移症例に、各々脳腫瘍及び血腫除去術、肺葉切除術を施行した。また、再発防止の目的で、尿中 hCG 値が LH レベル以下にもかかわらず、肺転移病巣の消失しない症例に対して肺葉切除術を施行した。

併用した化学療法は Methotrexate 単独療法、

Methotrexate, Actinomycin-D (MA) 併用療法、Methotrexate, Actinomycin-D, Cyclophosphamide (MAC) 併用療法、Modified Bagshawe protocol (MBP)、Etoposide 単独療法、Etoposide, Methotrexate, Actinomycin-D, Cyclophosphamide, Vincristine (EMA/CO, MECA) 併用療法である。

検討した内容は、当科における絨毛癌治療成績、手術療法施行例の Bagshawe の prognostic score による risk の程度、その手術目的及び手術療法の有無よりみた治療内容についてである。また、化学療法単独治療例と、化学療法に手術療法を併用した例との間における化学療法施行コース数の比較を、さらに昭和59年から昭和61年までに経験した多発転移症例3症例に対する手術療法時期についてまとめてみた。

結 果

昭和53年より昭和62年までの10年間で当科において治療した絨毛癌16症例のうち、寛解したのは14症例で、その寛解率は87.5%であつた(表1)。肺、脳転移病巣に対する手術療法は、転移のあつた14症例中10例に施行され、化学療法を併用することにより全例寛解し、以後現在まで再発をみていない。

手術療法施行した10症例は high risk 9例中5例、medium risk 5例中4例、low risk 2例中1例と各 risk 群にまたがっている。手術療法施行した10症例の目的別の内訳は症状軽減を目的としたものが1例、tumor reduction による化学療法の効果増強を目的としたものが6例、再発防止を目的としたものが3例であつた。

図1は絨毛癌16症例のうち、肺転移病巣、脳転移病巣に対する手術療法の有無よりみたフローチャートである。16症例のうち、肺転移のあるもの14症例、ないもの2症例で、転移のない2症例は化学療法及び子宮全摘出術により寛解した。一方、肺転移のある14症例のうち、肺転移病巣に対する手術療法を用いたものは9症例であつた。この手術療法施行の9症例は脳転移病巣に対する手術療法施行の1症例を含めてすべて寛解した。一方、手術療法を用いながつた5症例のうち、3症

表 1

浜松医大 昭和53年～昭和62年11月現在

症例		組織診	石塚診断 スコア	Bagshawe 予後スコア	治療開始時 尿中hCG値	転移部位	化学療法	手術療法	放射線療法	転 帰
1	山○純○	無	20	150	8,102,000IU/L	脳, 肺, 小腸	MA×6	無	無	死 亡
2	磯○民○	無	5	30	320	肺	M×1 MA×6	子宮全摘出術	無	寛解 9年1ヵ月
3	川○明○	無	14	100	32,000	肺	MAC×10	子宮全摘出術	無	死 亡
4	浅○芳○	無	7	60	16,000	肺	MA×5	肺葉切除術	無	寛解 8年1ヵ月
5	岩○清○	有		60	4,000	肺	MAC×8 AC×5 MBP×1	子宮全摘出術 肺葉切除術	無	寛解 6年1ヵ月
6 6'	辻○啓○	有		100 100	640 640	? 肺	MAC×3 MAC×5	肺葉切除術	無 無	再発 寛解 6年5ヵ月
7	内○み○子	有		120	126,000	無	M×1	子宮全摘出術	無	寛解 5年11ヵ月
8	渡○正○	有		80	2,000	肺	MAC×3	肺葉切除術	無	寛解 5年8ヵ月
9	由○は○	有		100	2,000	肺	MAC×3	肺葉切除術	無	寛解 4年5ヵ月
10 10'	高○き○え	有		180	55,136 2,000	肺・骨盤内 肺・骨盤内	E×1 EMA/CO×3 MAC×1 EMA/CO×7	無 卵巣摘出術	無 無	再発 寛解, 2年8ヵ月
11	大○二○子	有		30	8,000	肺	E×1 EMA/CO×3	肺葉切除術	無	寛解 3年11ヵ月
12	伊○喜○代	有		160	14,400	脳, 肺, 腎, 脾	M×1 E×4 EMA/CO×13	脳腫瘍除去術	有 5,120rads	寛解 2年2ヵ月
13	平○き○江	有		140	58,000	肺	E×2 E内服	肺葉切除術	無	寛解 2年2ヵ月
14	鈴○広○	有		70	8,000	脳, 肺	E×2 EMA/CO×6	脳腫瘍除去術 肺葉切除術	有 5,040rads	寛解 1年7ヵ月
15	鈴○と○	有		70	640	無	E×3	子宮全摘出術	無	寛解 1年11ヵ月
16	川○恵○	無	5	110	1,020,000	肺, 肝, 腰部	EMA/CO×12	肺葉切除術	無	寛解 1ヵ月

MAC : MTX, Act-D, CPA MA : MTX, Act-D EMA/CO : Etoposide, MTX, Act-D, CPA, VCR

MBP : Modified Bagshawe protocol

例は化学療法のみで寛解したが、矢印の示すように他の2症例は死の転帰をとった。死の転帰をとった2症例は、1例は化学療法により症状は改善しつつあつたが、肺出血に続く多臓器不全により死亡し、1例は脳転移を示し、続く腹腔内出血により死亡した症例である。ともに昭和53年、54年の症例でありMA, MAC療法による治療が主体であつた。また、当時、胸部外科、脳神経外科での転移病巣に対する手術適応選択は、現在よりか

なり厳しく、消極的であり、現在ならば手術療法を併用し寛解導入に成功していたかもしれないと思われる症例である。

また、脳転移病巣に対する手術療法の有り無しからみると、前述のように、肺転移病巣に対する手術療法施行した9症例のうち脳転移症例は1例あり、手術療法併用により寛解した。肺転移病巣に対する手術療法施行しなかつた5症例のうち、脳転移症例は2例あり、そのうち手術療法施行し

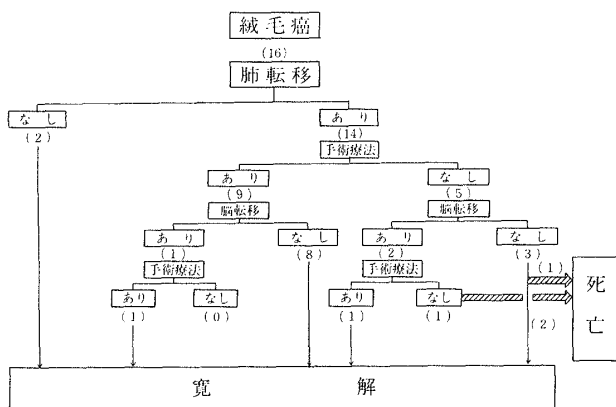


図1 絨毛癌における外科的治療成績
浜松医大：昭和53年～昭和62年

た1例は寛解したが、手術療法施行しなかつた1例は死の転帰をとつた。

肺転移病巣に対する手術療法の有無と寛解までに要した化学療法平均コース数について検討した。化学療法は各種 regimen のコース数合計である。肺転移のあつた14症例のうち、肺転移病巣に対する手術療法を施行した9症例の化学療法平均コース数6コースに対し、手術療法を施行しなかつた5症例は9.6コースで両者間に差が認められた。なお肺転移病巣に対する手術療法を施行しなかつた5症例のうち、2例は化学療法施行中に死の転帰となつている。

昭和59年より昭和61年までに当科で経験した多発転移を示す、high risk 症例3症例に対して施行された手術療法について、その目的、時期に触れながら治療経過を呈示する。

症例A (表1の12) 一脳圧亢進に対する症状軽減を目的とした脳腫瘍血腫除去術施行例

症例は31歳、3回経妊2回経産、胞状奇胎の既往あり。脳圧亢進症状である頭痛、視力障害にて発症した脳、肺、脾、腎転移症例である。脳圧亢進を認めたため、ただちに開頭、脳腫瘍血腫除去術施行した。治療開始時尿中hCG値14,400IU/Lは、術後、放射線療法、Etoposide単独療法、及びEMA/CO療法にてLHレベルに到達し、さらに追加化学療法を5コース行い、寛解となつた(図2)。

症例B (表1の14) 一tumor reductionによる化

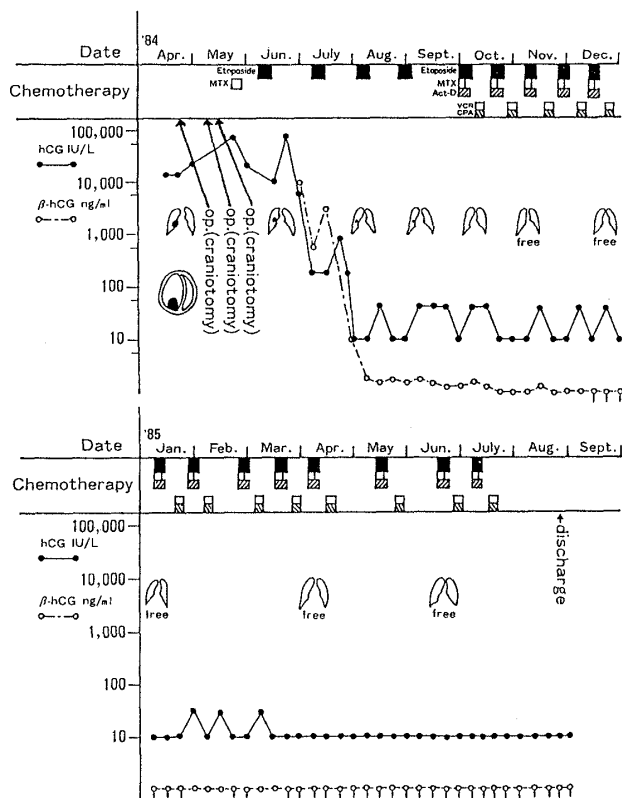


図2 症例A一脳圧亢進に対する症状軽減を目的とした脳腫瘍血腫除去術を施行した例

学療法の効果増強を目的とした脳腫瘍血腫除去術及び肺葉切除術施行例

症例は27歳、3回経妊2回経産、胞状奇胎の既往あり。右上肢不全麻痺にて発症した。脳圧亢進症状はないものの、神経障害の進行が早いため、開頭、脳腫瘍及び血腫除去術、続いてEtoposide単独療法、放射線療法を行い入院時尿中hCG値は8,000IU/Lであつたものが640IU/Lにまで下降した。その時点で、肺葉切除術を施行し以後EMA/CO療法により寛解となつた(図3)。

症例C (表1の16) 一化学療法後胸部陰影残存する症例に再発防止を目的として肺葉切除術施行例

症例は28歳、3回経妊2回経産、胞状奇胎の既往なし。正常分娩後3週目に産褥性器出血を認め、その2カ月後に進行する両下肢不全麻痺が出現し、肺、肝、腰部転移を認めた症例である。当科入院直後、肝転移病巣より大量腹腔内出血あるも、大量輸血及びEMA/CO療法施行し、入院時尿中hCG値1,020,000IU/Lであつたものが、7

考 察

1956年 Li et al.¹³⁾により絨毛性疾患に対する化学療法剤全身投与が報告されて以来、絨毛性疾患の治療成績は飛躍的に向上した。それまでの手術療法のための治療には反省が加えられたが、1966年 Lewis et al.¹²⁾は化学療法に抵抗する絨毛癌転移病巣に対する手術療法の有用性に触れ、Hammond et al.¹⁰⁾は化学療法とともに、より積極的手術療法が治療効果をあげると強調している。反面、手術療法の必要性に対する消極的意見¹⁴⁾も常に存在し、化学療法のみでの治療と化学療法に手術療法を併用する治療における有用性の比較、また手術療法を併用する場合の具体的取り扱いについての評価は、絨毛癌症例の減少により検討をさらに困難としている。

しかし、化学療法の飛躍的進歩の一方²⁾、絨毛癌5年生存率が75%に達しているとはいえ、脳、肝等多発転移を示す high risk, poor prognosis 例の予後は未だ良好とはいえない。たとえば死亡例中の約半数に脳転移をみるといわれる現状や、化学療法の進歩にもかかわらず、肺陰影が治療に抗して残存する例もあり、化学療法打ち切りの時期が寛解判定との関連において問題³⁾となつてきている。こうした例に対する手術療法は、当科での過去10年間での治療結果から症例数は十分とはいえないものの、化学療法に手術療法を併用することで、絨毛癌転移病巣に対する手術併用例の全例寛解という良好な成績を得ている。

化学療法の進歩に加えて、近年の脳神経外科、

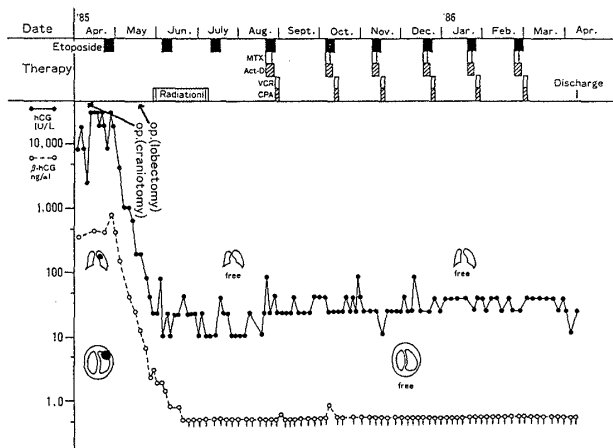


図3 症例B—tumor reductionによる化学療法の効果増強を目的とした脳腫瘍血腫除去術及び肺葉切除術を施行した例

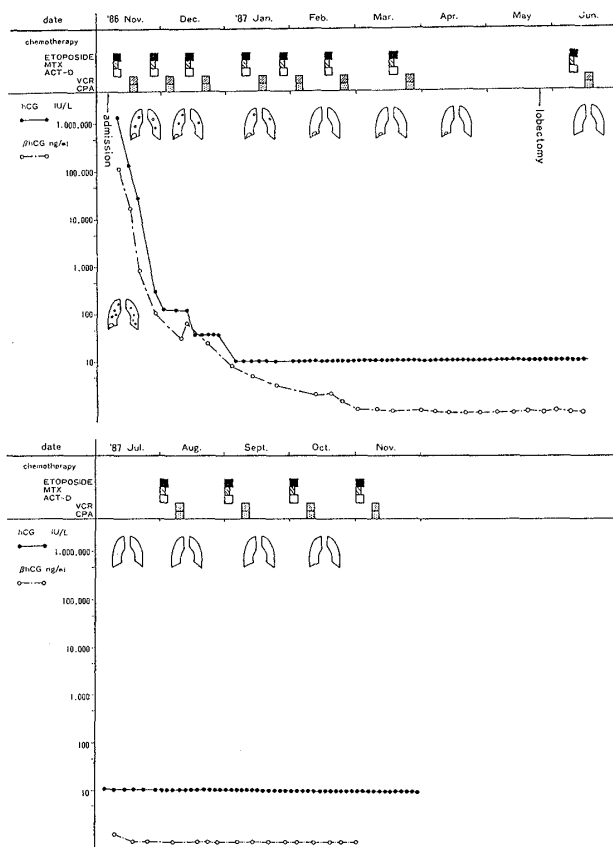


図4 症例C—化学療法後胸部陰影残存する症例に再発防止を目的として肺葉切除術施行した例

コース後には、LH レベルまで下降した。しかしその後も肺転移病巣が消失しないため肺葉切除術施行し、術後、追加化学療法を行い寛解にいたっている (図4)。

(適応)

- 1) 脳障害の程度が重篤な状態に達していない。
- 2) 転移巣が摘除可能な部位に存在し、術後の後遺症が強くないと予想される。
- 3) 化学療法が未施行であるか、あるいは化学療法に反応性を有する。

(時期)

- 1) 脳圧亢進あらば化学療法に先がけて手術療法を行う。
- 2) 脳圧亢進なければ原則的には化学療法及び放射線療法が第一選択となる。しかし、脳圧亢進なくとも可能なかぎり手術療法を行うべきであろう。

図5 脳転移病巣に対する手術療法

胸部外科の適応拡大, 手術術式の工夫もあり, 転移病巣に対する手術療法は有効な治療法であると考えられる。

絨毛癌脳転移症例は, Hammond et al.⁹⁾は脳転移のみで poor prognosis としており, その取り扱いが絨毛癌寛解率向上の重要な鍵といえる。当科においては図5の適応を満足すれば手術療法を選択している。また手術時期としては脳圧亢進による脳嵌入のおそれがある場合には, 化学療法に先駆けて手術療法を第一選択とした。また, 脳圧亢進のない例については, 従来より神経学的所見の悪化のない限り, 強力な化学療法, 放射線療法が主体となつてきている¹⁶⁾。しかし, 最近では生命予後, 機能予後を考えて手術療法をはじめから選択する場合もあり⁹⁾, 当科ではできうる限り積極的に手術療法を選択している。近年の脳神経外科学の適応拡大や, 手術療法の進展, 血液脳関門による抗癌剤の効果減弱を考えると, 症例Bのような脳内血腫例では有効と思われる。症例Aは中等度の視力障害を残しているものの日常生活は可能であり, 症例Bは全く平常の日常生活を営むことができ, とともに重篤な後遺症をみていない。すなわち脳転移病巣の多くが, 転移性脳動脈瘤破裂による脳内血腫であることを考えると, 血腫除去術による神経障害は予想より小さいと思われるからである。

絨毛癌肺転移病巣に対する手術適応は図6に示すものを用いている。治療の第一選択は化学療法であり, あくまで手術療法の目的は tumor reduction の意味とともに, できうる限り再発防止を図

るためである。また, その手術時期については原則として図6の適応5項目をすべて満足すれば, いつでも, 積極的に手術を行うことにしている。最近ではEMA/CO療法などの強力な化学療法の出現により, 肺転移病巣の縮小, 消失が期待できるが, たとえ尿中hCG値がLHレベル到達後でも陰影が残存する場合には, 上記適応を満たせば手術療法を積極的に施行している。理由としては第一に寛解と判定するには, 原発, 転移病巣の完全消失が必要⁹⁾であり, 消失しない場合当科の治療結果からみても, 化学療法コース数が増え副作用の増大をみる可能性があること, 第2に多量の化学療法は腫瘍細胞の薬剤耐性を高める可能性があること¹⁰⁾, 第3に腫瘍縮小がみられないのが, 腫瘍周囲の線維化による化学療法の効果低下による可能性がある¹⁰⁾こと, 第4に切除標本により腫瘍内の化学療法に対する反応性を知ることができる, つまり絨毛癌細胞が存在する場合は治療的意味があり, 絨毛癌細胞が存在しない場合でも化学療法の効果判定の目安となるからである。現在用いられている各種の高感度hCG測定法においても, 存在する肺転移巣に絨毛癌vivid tumor cellの存在を確実に知りえない⁴⁾以上, 積極的手術療法をとる方針としている。

絨毛癌転移病巣, 特に肺, 脳転移病巣に対してはより積極的に手術を併用すべきであると考えられた。集学的治療の一環の手術療法を積極的に取り入れることにより, 我々の治療成績は著しく向上しており, 死亡例とも考えあわせるとその方針は誤りではないと思われる。

今後, 絨毛癌, 特に多発転移を伴う high risk 症例に対しては, 適応及び目的が明確であれば, 可能な限り手術を行うことが100%治癒につながると思われる。

本文の要旨は第5回絨毛性疾患懇話会(昭和62年8月27日)で発表した。

文 献

1. 川島吉良, 小林隆夫, 前田 真, 藤井俊朗: 絨毛性疾患予防・管理をめぐる問題 B 胎状奇胎の登録管理と絨毛癌の予防。産婦の実際, 31: 1199, 1982.
2. 川島吉良, 前田 真, 杉村 基: 絨毛性疾患の

(適応)

- 1) 患者が手術に耐えられる。
- 2) 原発巣が control されている。
- 3) 他の部位に転移がない。
- 4) 病巣が片肺のみである。
- 5) 尿中hCG値が1,000IU/L未満である。

(時期)

- 1) 原則として上記適応5項目を満たせばその時点で積極的に手術を行う。
- 2) たとえ尿中hCG値がLHレベル到達後でも陰影残存し, 上記適応を満たす場合は手術療法を行う。

図6 肺転移病巣に対する手術療法

- High-Risk Group とその化学療法. 癌と化療, 14: 2658, 1987.
3. 前田 真, 岡田喜親, 藤井俊朗, 川島吉良: 絨毛癌寛解判定基準について. 産婦の実際, 35: 815, 1986.
 4. 小幡憲郎, 佐藤芳明, 佐々木綾子, 須藤祐悦, 竹内正七: 肺絨毛癌の臨床病理学的研究—hCG測定系 (HAIR, β -hCG-RIA, β -hCG-CTP-EIA) の臨床的意義との関連—. 日産婦誌, 39: 380, 1987.
 5. 堺 常雄, 植村研一: 絨毛性腫瘍の脳転移の手術療法. 臨婦産, 41: 443, 1987.
 6. 鈴木壽雄, 可世木成明, 有井吉郎, 浅井保正, 後藤節子, 友田 豊: 絨毛癌の予後因子の分析. 日産婦誌, 31: 2220, 1987.
 7. 竹内正七: 絨毛性疾患登録委員会報告. 日産婦誌, 39: 871, 1987.
 8. *Bagshawe, K.D.*: Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*, 38: 1373, 1976.
 9. *Hammond, C.B., Borchert, L.G., Tyrey, L., Creasman, W.T. and Parker, R.T.*: Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115: 451, 1973.
 10. *Hammond, C.B., Weed, J.C. Jr. and Currie, J. L.*: The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 844, 1980.
 11. *Kawashima, Y., Maeda, M. and Fujii, T.*: Registry and follow-up system of trophoblastic disease in Japan. *Seminar in Surgical Oncology*, 1: 84, 1985.
 12. *Lewis, J. Jr., Ketcham, A.S. and Hertz, R.*: Surgical intervention during chemotherapy of gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer*, 19: 1517, 1966.
 13. *Li, M.C., Hertz, R. and Spencer, D.B.*: Effects of methotrexate upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 93: 361, 1956.
 14. *Lurain, J.R., Brewer, J.I., Mazur, M.T. and Torok, E.E.*: Fatal gestational trophoblastic disease: An analysis of treatment failures. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 144: 391, 1982.
 15. *Lurain, J.R. and Brewer, J.I.*: Treatment of high risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin-D, and cyclophosphamide chemotherapy. *Obstet. Gynecol.*, 65: 830, 1985.
 16. *Weed, J.C. and Hammond, C.B.*: Cerebral metastatic choriocarcinoma: Intensive therapy and prognosis. *Obstet. Gynecol.*, 55: 89, 1980.
(No. 6343 昭63・3・8 受付)