

クリニカルセミナー
ランチョンセミナー
モーニングセミナー
イブニングセミナー

「再発子宮体癌の治療」

座長：田中 憲一 (新潟大学教育研究院医歯学系遺伝子制御部門 産婦人科 教授)
座長：齋藤 豪 (札幌医科大学医学部産婦人科学講座 教授)

「子宮体癌の初回治療を再考する」

演者：渡利 英道 (北海道大学病院 産婦人科 講師)

子宮体癌の半数以上がI/II期の早期癌症例であることから、子宮体癌は治りやすいという誤った考えをもつ風潮があるが、一般に進行癌の予後は不良である。さらに、他の癌種と同様に再発子宮体癌の予後は極めて不良であり、初回治療において最大限の治療効果が期待できる集学的治療を患者さんに提供することを心がけるべきである。

子宮体癌の主治療は手術療法であり、その術式としては単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+骨盤および傍大動脈リンパ節郭清(生検)とされている。子宮体癌に対して手術進行期が採用されていることから、正確なステージングのためには系統的なリンパ節郭清を行うことが必要である。しかしながら、子宮体癌においては、骨盤リンパ節郭清をルーチンに行うのは当然であるのに対して傍大動脈リンパ節郭清を行うことは研究的であるとの位置づけがなされ、様々な議論が行われてきたものの、一定の結論は得られてこなかった。

北海道大学産婦人科では、子宮体癌の初回治療において系統的な骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を含む手術療法を施行することで得られた臨床病理学的情報に基づいて、子宮体癌におけるリンパ節転移の分布や傍大動脈リンパ節転移の危険因子、さらに予後因子解析を行ってきた。それらの臨床研究の最終的な目的は、リンパ節郭清の個別化とリンパ節郭清に治療的意義が認められるかについて解析することにあった。昨年Lancet誌に傍大動脈リンパ節郭清が再発中・高リスクを有する子宮体癌患者の予後改善に寄与しうることを報告したが、国内外で同様の報告が散見されつつあるのが現状であるといえる。また、FIGOの進行期分類が改訂され、従来のIII C期が骨盤リンパ節転移陽性のIII C1期と、傍大動脈リンパ節転移陽性のIII C2期に亜分類されたことを勘案すると、傍大動脈リンパ節郭清の適正施行に関する議論を従来よりもさらに活発に行う必要がある時期に来ていると言える。

本講演においては、教室の現在までの研究結果を踏まえて子宮体癌における初回治療について再考するとともに、今後展開されるであろう子宮体癌手術におけるリンパ節郭清に関する臨床試験についても紹介してみたい。

「再発子宮体癌の治療」

「子宮体がんの再発治療～化学療法に焦点を当てて～」

演者：上田 豊 (大阪大学大学院医学系研究科 産科婦人科学 助教)

再発子宮体がんにおいて、膣断端の単発再発などに対しては手術療法や放射線療法が効果的に行われることもあるが、多くは化学療法の対象になる。本日は、大阪大学で過去約10年の間に行ってきた再発子宮体がんに対する化学療法の前方視的解析(臨床試験)および後方視的解析から得られた知見を紹介したい。

(1) 再発子宮体がんの予後に関与する因子

初回治療から再発までの期間 DFI<12ヶ月の症例は有意に予後不良であり、DFIは術後補助療法の有無・種類によらず、独立した予後因子であることが明らかになった(Anticancer Res. 2010;30:4347-52)。

(2) 再発子宮体がんに対する初回化学療法

①子宮体がんに対するTEC (Paclitaxel + Epirubicin + Carboplatin) 療法 Phase I / II study

子宮体がんに対する初回化学療法としてのTEC療法の至適投与量は、Paclitaxel: 150 mg/m², Epirubicin: 50mg/m², Carboplatin: AUC 4であった。再発子宮体がんに対する効果は、奏効率: 50%, PFS: 6ヶ月, OS: 19ヶ月であった(Cancer Chemother Pharmacol. 2011[Epub ahead of print])。

②子宮体がんに対するTEC療法とTC (Paclitaxel + Carboplatin) 療法の後方視的比較

再発・進行子宮体がんに対する化学療法として、大阪大学ではTEC療法、大阪府立成人病センターではTC療法を施行している。その効果を後方視的に比較したところ、奏効率・PFS・OSのいずれにおいてもTEC群・TC群で有意差を認めなかった(Arch Gynecol Obstet. in press)。

(3) 再発子宮体がんに対する2次化学療法

子宮体がんにおける2次化学療法として様々な薬剤が投与されていたが、その奏効率は25%であった。特に、初回化学療法と同様の薬剤を投与した場合、初回化学療法から2次化学療法までの期間 TFI≥6ヶ月の症例では奏効率が53%であったのに対し、TFI<6ヶ月の症例では0%であり、また、PFS・OSに関してもTFIが独立した予後因子であることが分かった(Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67:829-35)。さらに、TFI:6-12ヶ月の症例はTFI≥12ヶ月の症例に比し、PFS・OSとも有意に不良であった(Am J Obstet Gynecol. 2011;204:535.e1-5)。

「産婦人科超音波」

座長：齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部 産科婦人科学教室 教授）

「妊娠初期・中期における胎児・胎盤スクリーニング」

演者：亀井 良政（東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 副部長）

超音波検査の基本として、近い部位は高い周波数（5～10MHz）で、離れた部位は低い周波数（通常2～5MHz）で、それぞれ観察する。また、経膈超音波検査を行う際には、妊婦に必ず排尿を済ませておくように指導する。

妊娠中に行う超音波検査については、基本的には出生前診断により生後の児の予後が劇的に改善する疾患、あるいは明らかに生命予後が不良な疾患については、妊婦や家族に告知すべきであろうが、他方で胎児の生命予後あるいはQOLに直接影響のないような異常までも告知を希望するか否か、臨床の現場では悩むことが多い。

妊娠初期における超音波検査は、経膈超音波診断装置を用いて行うべきであり、その目的は以下の6つに集約される。

1) 子宮内の妊娠か？ 2) 胎児は生存しているか？ 3) 胎児数は一つか？ 4) 妊娠週数は正しいか？ 5) 胎児・臍帯に形態の異常はないか？ 6) 子宮、付属器に異常はないか？

また、妊娠中期における胎児のスクリーニングとしては、以下の断面を描出し観察することで十分であると考えている。

1) BPD, 2) 口唇, 3) 側脳室, 4) 後頭蓋窩, 5) AC, 6) 胃, 7) 腎臓, 8) 膀胱, 9) 脊椎, 10) FL, 11) 羊水量, 12) 心臓4 chamber view, 13) 心臓3 vessel view

さらに、妊娠中期には胎盤付着部位の確認と子宮頸管長の測定も忘れてはならないと考える。講演では、これらについて正常所見と異常所見を比較しながら提示したい。

「産婦人科超音波」

「Volume dataから見る胎児中枢神経の画像診断」

演者：市塚 清健（昭和大学医学部 産婦人科学教室 講師）

胎児中枢神経は妊娠週数の進行に伴いその形態は著しく変化していく。したがって妊娠週数毎の中枢神経の正常な形態を理解していないと得られた超音波像が正常なのか病的なものなのかの判別が出来ない。最近超音波診断装置の著しい進歩のおかげで妊娠初期から詳細に胎児中枢神経が観察されるようになってきた。言い換えれば今迄は見えなかった構造物が周囲とはつきり区別されて見えるようになってきた。このことがかえって臨床現場を混乱させている感もある。

Volume dataとは通常の超音波断層像（いわゆるBモード法）を多数連続的に重ね合わせて得られる情報である。そのdataをコンピューターが任意な方向から取り出し必要な画像を構築する。3D超音波の画像構築は大きく分けて3D像（立体像）と任意断面表示に大別される。前者は3D走査している領域に含まれる超音波反射対象（例えば胎児）を拾いだし、それを2次元に投影して3D像を構築する。拾い出す条件により表面部分を投影し写實的に表面を描出したり、骨を投影しレントゲン写真のように描出したりすることも可能である。後者は任意の平面で切った断面表示が可能であり、直行3断面や水平連続断面表示などが可能となる。3D超音波でvolume dataを取得し超音波診断装置内に保存する事で患者不在でも後に詳細にあらゆる角度から画像の評価が可能となるためその有用性は大きい。胎児中枢神経を評価する上では頭部正中矢状断面は必要不可欠であるが胎児では超音波ビームをその位置に入れる事が難しく3D超音波で得られたvolume dataから正中矢状断面を構築し描出することの意義は大きい。

今回のクリニカルセミナー2ではvolume dataから取得した直行3断面、水平多断面表示（CT、MRI画像のような）、3D立体超音波画像を用いて描出される正常中枢神経構造と水頭症を代表とする胎児中枢神経疾患について触れさせて頂き、その有用性を紹介したい。

座長:小辻 文和(福井大学医学部 産科婦人科学教室 教授)

「子宮内膜症診療—現在から未来へ—」

演者:大須賀 穰(東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 講師)

子宮内膜症は女性のQOLを著しく低下させる疾患である。治療法として子宮および卵巣を全摘する根治手術があるが、出産年齢が高齢化している現代においては、いかに適切な保存療法を行うかが課題となる。子宮内膜症の症状として疼痛、不妊、腫瘍(卵巣嚢胞)が代表的であり、治療は症状に応じてなされる。一般に、疼痛に対しては薬物療法、不妊と卵巣嚢胞に対しては手術が第一選択である。しかしながら、複数の症状を併せ持つ患者も少なくなく、現場においては個別化した治療が必要とされる。そのためには、本疾患の病態と手術療法・薬物療法の十分な理解が必要である。

卵巣の子宮内膜症性嚢胞は年齢・大きさに依存して悪性化のリスクが高くなる。手術そのものは腹腔鏡で行うことができ低侵襲である。よって、悪性化の予防という意味でも積極的な治療が推奨されている。しかしながら、卵巣を温存する嚢胞摘出術においては再発率が高いことが問題となっていた。近年、ホルモン治療が再発を予防することが複数の報告により確認されており、術後の再発予防としての使用が期待されている。

疼痛の治療としてはこれまで、使用期間に制限があり、かつ、副作用の多いGnRHアナログ製剤しかなかった。しかしながら、近年、新規プロゲスチン(ディナゲスト)、低用量エストロゲン・プロゲスチン(ルナベル、ヤーズ)といった新薬が登場し、新たな時代を迎えている。これらの薬剤はいずれも効果に優れ、しかも長期間使用できるため積極的な使用により女性のQOLを高めることができる。ただし、薬効・副作用などに差異も見られるため、特性をよく把握した上での投与が肝要である。また、これらの薬剤は卵巣の嚢胞に対しても効果があるが、限界もあるため、慎重な使用が望まれる。

不妊症の場合、軽度の子宮内膜症は腹腔鏡下での治療により妊孕性の向上が期待できる。重症の場合は腹腔鏡のみでの治療効果ははっきりしないが、診断とその後の治療方針を決める上で腹腔鏡は有意義である。ただ、卵巣嚢胞を合併した不妊症は取り扱いが難しい。卵巣嚢胞を摘出することにより卵巣機能が低下し、その低下の度合いは手術の技量と逆相関するとされる。一方で、卵巣嚢胞が増大すると、卵巣実質への血流低下などにより卵巣機能が低下する。自然妊娠を目指す場合、ただちに体外受精を行う場合、など患者ごとに異なる対応が必要となる。なお、薬物療法は不妊症に対しては効果がないとされているが、体外受精の前などの限定的な状況においては、薬物療法が補助的治療として効果的な場合もある。

腸管や膀胱などのいわゆる特異部位子宮内膜症の治療については、症例数が比較的少なく、治療指針も存在しない。手術療法は有効であるが合併症が重篤となるリスクもある。一方で、薬物療法も効果的であり、近年の新薬の登場により長期間の管理も可能となってきた。好発年齢が40歳前後以上のため、数年間の管理により閉経に逃げ込める症例も少なくない。

以上、子宮内膜症診療の現状と今後について包括的に解説したい。

座長：杉山 徹(岩手医科大学医学部 産婦人科学講座 教授)

「婦人科悪性腫瘍化学療法における新しい進展」

演者：中川 俊介(東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 特任講師)

婦人科悪性腫瘍の中で卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する化学療法は現状ではタキサン系薬剤とプラチナ系の薬剤の組み合わせがファーストライン化学療法として主流となっている。再発卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に関しては初回治療からの期間により、プラチナ感受性の有無を判断し、化学療法剤が決定されている。我々の施設では初回治療終了から1年以内の再発症例に対して、ドセタキセル+カルボプラチンを使用してきた。奏功率は初回治療終了後6ヶ月以内の再発症例では23%で、初回治療終了後6ヶ月から12ヶ月以内の再発症例では50%で、トータルでは32%であった。このように再発が初回治療終了後6ヶ月から12ヶ月以内の症例に対してドセタキセル+カルボプラチン療法は良好な奏功を示したが、6ヶ月以内の再発症例には奏功率が低く、その血液毒性等を考慮すると単剤での化学療法の選択がより良い可能性が示唆された。近年、本邦でもpegylated liposomal doxorubicin(DOXIL)が承認された。DOXILはpeg化したりポソームにドラッグデリバリーシステムによりdoxorubicinを封埋した薬剤であり、従来のdoxorubicinにみられた脱毛、好中球減少、心毒性等の副作用は軽減されたが、他の薬剤ではあまり経験しなかったhand-foot syndromeや口内炎等の副作用があり、その対策が必要となっている。また、我々の施設では重篤な間質性肺炎の重症合併症例を経験したため、症例提示させていただきます。

同様に近年保険適応が可能となった薬剤にGemcitabineがある。我々の施設では、以前よりThird line chemotherapyとしてTaxol+Gemcitabineのregimenを使用しており、また近年ではGemcitabineを単剤で用い、12症例の再発卵巣癌を治療し、漿液性腺癌1例でpartial responseを、また明細胞腺癌1例でcomplete responseを認めた。副作用としては、grade 3の白血球減少を3症例で認め、grade 3の血小板減少を1例で認めた。全体的な化学療法関連の副作用出現頻度は他の薬剤に比べ軽度であった。また、近年新規の化学療法剤関連の嘔吐予防に関わる制吐剤が開発されてきた。この制吐剤の効用に関しても、我々の施設症例を含めて提示したい。

座長：牧野田 知(金沢医科大学 産科婦人科学教室 教授)

「安全性と至便性を兼ね備えた排卵誘発法」

演者：松崎 利也(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
産科婦人科学 准教授)

排卵誘発法による多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発生は医学的および社会的に極めて大きい問題であり、副作用の発生が少ない安全な排卵誘発法が求められている。一方、少ない通院回数で治療するなど、治療の至便性も求められている。

排卵誘発は病態に応じた方法を選択するが、難治例の場合には副作用が発生しやすいゴナドトロピン療法の適応となる。したがって、治療戦略としてゴナドトロピン療法移行例を少なくすること、また、ゴナドトロピン療法を行う際に安全かつ簡便に行うことが重要である。

本講演では、1) 患者の体型の是正による自然排卵の回復、2) クロミフェン無効の多嚢胞性卵巣症候群患者におけるクロミフェン-メトホルミン併用療法、3) 自己注射による低用量漸増FSH療法、4) 多嚢胞性卵巣症候群患者に対する腹腔鏡下卵巣多孔術、5) GnRHパルス療法、について、安全性と至便性の高い排卵誘発法の治療戦略について解説したい。

座長：井上 正樹(金沢大学医学部分子移植学 産婦人科 教授)

「再発卵巣がんの治療戦略」

演者：庄子 忠宏(岩手医科大学医学部 産科婦人科学講座 講師)

卵巣がん患者は2005年の時点で年間約8,000人が罹患し、約4,000人の患者が死亡しており、婦人科疾患のなかでは最も予後不良な疾患である。初回化学療法はTC療法が世界的にゴールドスタンダードとなっている。しかし初期の抗がん剤治療には高い奏効が得られるものの、多くの患者で再発・再燃を繰り返し、その後の化学療法に対する反応性は低下する。手術あるいは術後化学療法を施行した卵巣がん患者はFIGOの報告によると全体の約25%が治癒するものの、診断時にすでに進行した状態であることから約75%は再発すると言われている。本邦のⅢ/Ⅳ期の進行卵巣がんの5年生存率は約30%、10年生存率は約10%と長期予後はいまだ満足できる成績ではない。

再発卵巣がん患者に対して何を目標として治療すべきであろうか？卵巣がんの初回治療の目標がcureであるのに対し、再発卵巣がん治療の目標はpalliationとされていることは周知の通りである。再発した卵巣がん患者は化学療法による治療の対象となり、再発卵巣がん患者に行う化学療法を2nd line化学療法と呼び、再発時期に応じて使われる抗がん剤の種類が異なる。抗がん剤の選択基準は、初回化学療法で効果が得られなかった患者あるいは初回化学療法終了日から起算して6ヵ月以内に腫瘍の増悪が確認された症例群と6ヵ月以降に腫瘍の増悪が確認された症例群で分けられ、前者をプラチナ製剤抵抗性、後者をプラチナ製剤感受性と呼ぶ。プラチナ製剤感受性再発卵巣がん患者に対するTC療法の有用性はThe ICON4 and AGO Collaboratorsらにより報告され、本邦でもプラチナ製剤を含む多剤併用療法を選択することが推奨されている。問題となるのがプラチナ製剤抵抗性再発卵巣がんである。リポソーム化ドキシソルピシン(PLD)は本邦では2009年に「がん化学療法後に増悪した卵巣がん」の適応で承認された。またジェムシタビン、トポテカン、エトポシドが相次いで公知申請され、再発卵巣がんに対する治療の幅が広まった。しかし決して忘れてならないことは、再発に対する治療を行わず緩和医療を選択することも誤った選択肢ではないことである。Cureすることはないだけに患者の希望に沿った治療こそが正しい治療法である。

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣がんの対する標準治療は確立されていないため、各施設独自の治療は行わず、臨床試験に登録して治療を行うことが望ましい。現在国内では、プラチナ抵抗性再発・再燃Mullerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)におけるリポソーム化ドキシソルピシン(PLD)50mg/m²に対するPLD 40mg/m²のランダム化第Ⅲ相比較試験(JGOG3018)、プラチナ耐性タキサン既治療卵巣癌に対する経口エトポシドと静注イリノテカン併用化学療法に関する第Ⅱ相試験(JCOG0503)、再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキシソルピシン単剤療法における口内炎予防のためのサポーティブケアに関する検討(SGSG Intergroup Study)、再発卵巣癌に対するCPT-11/PLD併用療法臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験(TGCU104)などが進行中であり、今後の治療向上が期待される。今回は国内外での再発卵巣がんに対する化学療法の臨床試験を中心に解説したい。

座長：千石 一雄(旭川医科大学 産婦人科学講座 教授)

「産婦人科内視鏡手術の歴史と自分史 ー技術と機器の進歩ー」

演者：深谷 孝夫(高知大学医学部 産科婦人科学講座 教授)

見えない場所を見る。有史以来見ることが出来なかった月の裏面は1958年、ソ連の月探査機ルナ3号が初めて観測した。人の場合、1805年、ボチニがLichtleiter(導光器)という器具を製作し、尿道や直腸、咽頭の観察を行い、1853年にはデソルモが尿道や膀胱を観察する特殊な器具を製作し、内視鏡(endoscope)と命名している。その後内視鏡技術は飛躍的に進歩し、消化管や気管の内視鏡の機能や画像に関しては日本が誇っても良い技術である。これら進化した内視鏡を応用して、大きな切開創ではなく極めて小さい切開創で外科手術を行う内視鏡手術は、今までの外科的手術法を大きく変更する画期的な技術革新である。産婦人科における内視鏡手術の最初の報告は内視鏡下卵管切除であり、1976年の第3回AAGLで発表された。

すべての領域において、今日の内視鏡手術隆盛の嚆矢となった人物は産婦人科医であるクルト・ゼム教授であったことは言うまでもない。しかし最初は歓迎された技術ではなかった。ゼム教授が1981年、世界で最初に虫垂切除を行ったときには、ドイツ外科学会は彼の医師免許を停止すべきではないかと産婦人科学会へ勧告している。また、その論文は倫理的に問題がありとされ当初J Endoscopy掲載を拒否されている。しかし乍ら、ゼム教授は次々に革新的な技術と器機を考案し、全世界へ発信し続け今日の隆盛を可能にした。

私が1974年に昭和49年に大学を卒業した頃は内視鏡観察は兎も角、内視鏡下手術は行われていなかった。日本産婦人科内視鏡学会雑誌の最初の号(1974年会報第一号)の内容の殆どは、ヒステロスコープやラパロスコープで何が見えるかまだ見るだけの手技であった。昭和52年に一般病院の臨床研修医から大学の医員になった頃は、ダナゾールの開発などがきっかけとなって、内膜症の正確な診断のために腹腔鏡が東北大学でも導入され始めた。また、体外受精の施行開始前後の時期に重なった1981年の学位取得の頃には、採卵のために腹腔鏡は欠かせない器機であった。ただ、教室で行っていた手術的な手技といえるものは卵胞穿刺かGIFTのためのチュービング程度、電気凝固器による卵管妊娠の病巣切除・内膜症の焼灼程度ではなかったかと思っている。1984年に帰国した後は秋田県由利組合総合病院で勤務したが、この地には消化器内科の大先輩が腹腔鏡の権威として大活躍されていた。機器購入のための大先輩の後押し、技術指導などのための大学の先輩の応援を頂戴し、4人の仲間と、観察できるのは術者のみという現在では考えられない内視鏡を開始した。卵管妊娠を確定診断したことが当時の記憶として一番印象深い。治療は開腹下卵管切除といった笑えないものであった。1986年に大学での研究・教育・臨床生活に戻ったが、すでに内視鏡は疾患の診断だけでなく、卵巣嚢腫などの臓器切除に欠かせない機器となっていた。また、ビデオカメラを用いたシステムが導入されており、大勢で腹腔内を見ながら手術ができるという時代の変遷を実感した。爾来、主として生殖医学グループを中心として内視鏡手術を行い、1990年には盛岡で開催された第40回北日本産科婦人科連合地方部会で「不妊領域における内視鏡手術」というタイト

ルで講演をさせていただいた。この間、「なぜこの疾患を内視鏡で行うのか」と言う時期もあったが、「なぜこの疾患を内視鏡で行わないのか」と言う時代に変化したことも経験した。1999年には高知に赴任したが、卵管妊娠に対して開腹下かつ卵管切除が選択されていることに驚愕したことを記憶している。もちろん現在では、内視鏡下卵管線状切開術が当たり前であり、私が手術に呼ばれることはなくなってしまった。

この様に全国各地で内視鏡手術は行われており、今日エキスパートは広汎子宮全摘術や広汎子宮頸部摘出術にも挑戦している。これからも、ロボットだけでなく多くの機器の開発により内視鏡手術は発展することは事実である。しかし、技術の裏付けがなくては施行できないのも内視鏡手術である。多くの術者は内視鏡手術時のトラブルや事故も経験している。医師免許停止になった手術もあった。内視鏡手術は、外科手術において麻酔法の開発に匹敵するといっても過言ではない。開腹によるスタンダードな手術手技に習熟することは当然であるが、これからの世代の方々が、内視鏡手術という画期的な技術も武器として、技術修練と技術認定を目指していただければ幸いである。