

学位論文題名

卵巣移動温存術を併用した

広汎性子宮全摘術施行子宮頸癌症例の術後卵巣機能

学位論文内容の要旨

【緒言】

子宮頸癌治療においては根治性の追求に加えて機能温存によるQuality of life (QOL)の維持に務めるべきである。性成熟期における卵巣摘出は更年期症状、骨密度の減少、血清脂質代謝への影響、虚血性心疾患の有病率の増加、さらに心理的な影響をももたらす。リンパ節転移、傍結合織浸潤、脈管侵襲などの予後不良のリスク因子を有する場合、追加治療として骨盤外照射が実施される。卵巣は放射線感受性が高い臓器であるために照射線量が300cGyを越えるとその機能を失う可能性がある。機能廃絶の予防のためには放射線治療が予想される症例では卵巣は照射野外に移動させなければならない。移動温存した卵巣の機能について多数例で長期的に経過を観察した報告は少ない。本研究では、広汎性子宮全摘術の際に卵巣を移動温存した症例の卵巣機能の長期的な観察を行い、手術時年齢、術後の追加治療が温存卵巣の機能に与える影響を検討した。

【対象と方法】

1982年から2000年までの間に北海道大学医学部附属病院産婦人科にて子宮頸癌Ⅰb期、Ⅱ期にて卵巣移動温存を併用した広汎性子宮全摘術を施行した101例(両側卵巣移動:82例、片側:19例)を研究の対象とした。観察期間(8ヵ月から187ヵ月)で6例が死亡した(原病死:5例、他病死:1例)。1例が卵巣粘液性嚢胞腺腫にて温存手術7年後に腫瘍摘出手術を必要としたが、再発症例を含めて温存卵巣への再発を認めなかった。手術開始時に卵巣が肉眼的に正常であることを確認し卵管を切除後に、卵巣の楔状切除を行い迅速病理診断にて顕微鏡的な転移がないことを確認する。子宮内膜症などの病変を卵巣に認めた場合は対象から除外した。広汎性子宮全摘術および下腸間膜動脈分枝レベルまでの系統的な後腹膜リンパ節郭清を終了した後、卵巣血管を後腹膜より15cm程度分離し、卵巣を腎の下極より頭側の位置を目標に移動固定する。1982年から1987年までは側腹部皮下組織(47例)に固定していたが、しばしば排卵期に有痛性の腫大を生ずるために、以後は腹腔内の傍結腸溝(54例)に固定している。卵巣の上端、下端および卵巣血管跡の最下部の3カ所にヘモクリップを装着し照射時の遮蔽の目印とする。病理標本にてリンパ節転移、傍結合織浸潤、脈管侵襲などのリスク因子を認めた場合は50Gyの骨盤外照射を施行した。近年、腺癌/腺扁平上皮癌に対してはシスプラチンを中心とした化学療法を原則3コース行っている。死亡した6例および卵巣機能について十分な観察がなされなかった1例を除く94例にて移動温存後の卵巣機能を検討した。観察期間中に機能を喪失した症例においては機能喪失までの期間を、機能を維持している症例においては観察期間を用いて卵巣機能存続曲線(Kaplan-Meier法)を作成した。対象群を手術時年齢別に3区分(35才以下:38例、36-40才:29例、41才以上:27例)し、治療別に3区分(追加治療なし:43例、放射線治療:42例、化学療法:9例)した。卵巣機能の経過観察は基礎体温表の記録、随時行った血清ゴナドトロピンおよび性ステロイド

ホルモンの測定により行った。基礎体温が2相性である時、または血清エストラジオール(E2)レベルが30pg/ml以上ある時を卵巣機能ありと判断した。血清のFSHレベルが40mIU/mlでかつE2レベルが10pg/ml未満の時、卵巣機能喪失と規定した。曲線間の有意差検定にはLog-rank testを用いた。p<0.05を統計学的有意差ありとした。

【結果】

1.手術時年齢の卵巣機能に与える影響。

追加治療を行わなかった症例において観察期間内に温存卵巣の機能喪失が確認されたのは14例であった(機能喪失年齢39才から51才、平均46.6才)。35才以下の症例(18例)では全例が観察期間(22ヵ月から104ヵ月)において卵巣機能を維持していた。しかし、手術時年齢の上昇に伴い機能存続期間は有意(p=0.0098)に短縮した。5年/10年機能存続率は、36-40才の症例(10例)では70%/54%、41才以上の症例(15例)では43%/0%であった。

2.術後追加治療の卵巣機能に与える影響。

放射線治療症例では、温存2年以内に機能を喪失する症例の割合は35才以下で20%(3/15)、36-40才で33%(5/15)、41才以上で58%(7/12)と、年齢の上昇に伴い増加していた。5年/10年機能存続率は各年齢区分で65%/65%、39%/17%、22%/0%であった。36-40才では追加治療なしの症例と比較して機能存続期間は有意(p=0.026)に短縮していた。

化学療法症例は35才以下(5例)では10年機能存続率が67%であったが、36-40才(4例)では3年/5年存続率が26%/0%と追加治療なしの症例と比較して機能存続期間は有意(p=0.0063)に短縮していた。

【考察】

癌の治療において、根治性の追求に加えてQOLを維持することは極めて重要である。子宮頸部扁平上皮癌における卵巣転移は稀(0-0.5%)であり、卵巣の温存を考慮すべきである。温存卵巣への良性腫瘍や機能性嚢胞の発生に関しては文献上は20%程度であるが、本研究においては皮下に温存した症例に良性腫瘍の発生を1例経験したのみであった。広汎性子宮全摘術時の卵巣移動温存後の卵巣機能に関する報告では対象の上限は40才前後とする報告が多く、追加治療を行わなかった症例の機能維持率は96%から100%と良好である。本研究においても対象年齢を40才以下とした場合、移動温存3年後では全例に機能が維持されていた。また機能を喪失した年齢の平均が46.6才で、Siddleらにより報告された子宮筋腫などの疾患により子宮のみを摘出した症例の平均閉経年齢45.4才とほぼ同程度の結果となった。放射線治療後の卵巣機能維持率は17%から88%と報告にばらつきがあり、卵巣の移動温存による放射線照射による機能喪失予防効果に関しては一定の結論に達していない。これらは対象の年齢に対する検討が行われていず、観察期間や症例数がそれぞれの報告によって異なることが要因と考える。35才以下の放射線治療症例を対象とした本研究の結果は良好で長期にわたり卵巣機能の維持が可能であった。36才以上の放射線治療施行症例においては、早期に機能を喪失する症例が年齢の上昇とともに増加し、機能存続期間が35才以下の若年者と比較して短縮していた。これらは卵巣自体の寿命の問題に加えて散乱放射線の影響によるものと思われる。卵巣の放射線感受性は年齢により上昇することから、特に36才以上においては、より散乱放射線を減らす対応が必要である。子宮頸癌の放射線治療における散乱放射線は照射野外縁から2-3cm離れた部位で400cGy、4-5cmで300cGyであることが報告されている。線量を300cGy以内にできれば90%以上の症例の機能存続が期待できることから、最低限4cmは離れた位置に移動することが望ましい。さらに、放射線照射による血管内皮細胞のアポトーシスの誘導、血管周囲組織の瘢痕化により組織の血流の低下が起きることから、卵巣への十分な血流を維持するためには、卵巣血管をも照射野から離れた位置に固定するか遮蔽処置を講ずる必要がある。

化学療法の影響は、年齢とともに大きくなることから36才以上においては早期の卵巣機能喪失について留意すべきである。

【結語】

手術時年齢および追加治療が広汎性子宮全摘術時に移動温存された卵巢の機能維持期間に影響を及ぼす。

追加治療を行わない症例においては、手術時の年齢を問わず移動温存された卵巢は45才前後まで機能が維持されることが推測された。

術後の放射線治療および化学療法は、その年齢を問わず温存卵巢の機能維持期間を短縮させる要因となった。放射線治療を行った症例では、特に35才以上において影響は大きくなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 本 征 一 郎
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 水 上 尚 典

学 位 論 文 題 名

卵巣移動温存術を併用した

広汎性子宮全摘術施行子宮頸癌症例の術後卵巣機能

1982年から2000年までの間に北海道大学医学部附属病院産婦人科にて子宮頸癌Ⅰb期、Ⅱ期にて卵巣移動温存術を併用した広汎性子宮全摘術を施行した101例(両側卵巣移動:82例,片側:19例)の対象のうち,死亡した6例および卵巣機能について十分な観察がなされなかった1例を除く94例において移動温存後の卵巣機能を検討した。

観察期間(8ヵ月から187ヵ月)中に機能を喪失した症例においては機能喪失までの期間を,機能を維持していた症例においては観察期間を用いて卵巣機能存続曲線(Kaplan-Meier法)を作成した。対象群を手術時の年齢別に3区分(35歳以下:38例,36-40歳:29例,41歳以上:27例)し,術後の治療別に3区分(追加治療なし:43例,放射線治療:42例,化学療法:9例)し,基礎体温が2相性である時,または血清エストラジオール(E2)レベルが30pg/ml以上ある時を卵巣機能あり,血清のFSHレベルが40mIU/ml以上でかつE2レベルが10pg/ml未満の時,卵巣機能喪失と規定して,手術時年齢と術後追加治療の卵巣機能に与える影響について検討した。

追加治療のない場合,35歳以下の18例では全例が観察期間(22ヵ月から104ヵ月)において卵巣機能を維持していた。しかし,手術時年齢の上昇に伴い機能存続期間は有意($p=0.0098$)に短縮した。5年/10年機能存続率は,36-40歳の10例では70%/54%,41歳以上の15例では43%/0%であった。

放射線治療症例では,温存2年以内に機能を喪失する症例の割合は35歳以下で20%(3/15),36-40歳で33%(5/15),41歳以上で58%(7/12)と,年齢の上昇に伴い増加していた。5年/10年機能存続率は各年齢区分でそれぞれ65%/65%,39%/17%,22%/0%であった。36-40歳では追加治療なしの症例と比較して機能存続期間は有意($p=0.026$)に短縮していた。

公開発表に際し,宮坂教授(副査)より患者年齢および追加治療の有無以外の卵巣機能存続に与える因子,温存卵巣数に関する適応基準,ホルモン補充療法との比較,卵巣温存手術施行の年齢的基準について,また水上教授(副査)から,温存手術後2年以内の卵巣機能喪失の原因,早期の卵巣機能廃絶と予後との関係,日本において多くの施設で子宮頸癌手術において卵巣温存が行われていない理由について,それぞれ質問があった。また藤本教授(主査)からは,放射線治療が適応となる進行子宮頸癌における卵巣機能温存につ

いて、とくに傍大動脈リンパ節に転移を有する進行例への適応について質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例の統計学的解析結果、これまでの文献的情報、自身の臨床経験などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、40歳以下の子宮頸癌症例に対する広汎性子宮全摘術施行時に卵巣移動温存を試みることの臨床的意義を示した本研究の成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。