

統 計

当科における子宮頸部, 子宮体部, 卵巣腫瘍の悪性病変の治療成績

Annual Report of the Treatment Results of the Malignant Lesions of the Uterin Cervix, Endmetriu, and Ovarian Tumor in This Department

児 玉 省 二 菊 池 朗 笹 川 基 本 間 滋
Shoji KODAMA, Akira KIKUCHI, Motoi SASAGAWA and Shigeru HONMA

はじめに

当院における医誌50周年記念号が発刊されることになり, 婦人科での主な疾患である子宮頸部, 子宮体部, 卵巣腫瘍の悪性病変について, 治療症例数とKaplan-Meier法による累積5年生存率での予後を報告する。今回のデータベースは, 前任者の高橋威先生がノートに記録されてきたものを私が引き継ぎ, 今回の報告ができました。データが記録保存されてきた1982年から2010年までの期間を対象とし, 1982年から1990年までの9年間 (A期間), 1991年から2000年までの10年間 (B期間), 2001年から2010年までの10年間 (C期間) として, その治療数と予後の年次推移も検討した。

1. 治療症例

1) 子宮頸部

当科で1982年から2010年までに治療した子宮頸部の高度異形成と上皮内癌1,400例を対象とし, 年次推移, 治療内容を分析した。進行期は, 1995年の新分類で再分類した。

(1) 子宮頸部高度異形成, 上皮内癌の治療例の年次推移 (表1)

子宮頸部高度異形成, 上皮内癌の治療例数はB期間はA期間の約2倍, C期間はB期間の約5倍に増加している。高度異形成は, 2001年から急増している理由として, 高度異形成の治療についてガイドライ

表1 子宮頸部高度異形成, 上皮内癌の年次推移

病 変	年 次 別 推 移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
高度異形成	1	12	415
上皮内癌	116	201	655
合 計	117	213	1070

ン¹⁾あるいは教科書^{2,3)}に適応と限界が具体的に記載されていることから, 積極的に治療対象としたことである。そして, 当科での高度異形成の治療内容では, 手術による摘出物病理診断でその32.8%が上皮内癌となっていた⁴⁾。

(2) 子宮頸部高度異形成, 上皮内癌の治療別, 年次推移 (表2)

A期間では, 上皮内癌が主体であるが, 子宮温存手術である円錐切除は3.4%に実施されているに過ぎず, ループ電極手術 (Loop Electrosurgical Excision Procedure; LEEP) は当時導入されていない。B期間では, 症例数はA期間より増加し, 子宮温存はLEEPの1例, 円錐切除30例の14.7%に増加している。C期間では, 年齢が若年化したことから, 子宮頸部上皮内癌の子宮摘出は過剰治療との指摘があり¹⁻³⁾, 子宮温存は84.2%に増加し, 子宮摘出例は主に子宮筋腫や高齢者で病変が頸管内にある場合に適応となっていた。また, C期間では放射線治療を積極的に導入したことで, 閉経後で手術を希望されない症例を対象とし, 腔内照射 (Remote After Loadig System: RALS) で外来主体にて4回の治療がなされている症例が18例となっている。

表2 子宮頸部高度異形成, 上皮内癌の治療別, 年次推移

治療法	年 次 別 推 移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
LEEP	0	1 (0.5%)	276 (25.8%)
円 切	4 (3.4%)	30 (14.2%)	625 (58.4%)
単 純	90	178	142
準広汎	22	4	7
頸部切除	0	0	2
照 射	1	0	18
合 計	117	213	1070

(3) 子宮頸癌の進行期別, 年次推移 (表3)

A期間, B期間, C期間では, 初期癌のI a期, 子宮頸部に限局している浸潤癌のI b期は増加しているが, 異形成や上皮内癌ほどの増加は見られない。そして, II期以上の進行癌もほぼ横這いで減少傾向は見られない。

表3 子宮頸癌の進行期別, 年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
1a	75	125	169
1b	102	100	209
2a	35	23	25
2b	82	37	70
3a	3	0	3
3b	39	18	41
4a	5	0	9
4b	9	2	23
合計	350	305	549

(4) 子宮頸癌の治療別, 年次推移 (表4)

I a期の治療法の原則は子宮摘出であるが, 子宮温存手術はI a1期とI a2期に分類された場合のうち, 従来の3mmで脈管侵襲のないI a1期の場合に限って許されると考えられている^{5,6)}。LEEP手術は, 高度異形成, 上皮内癌のうち未婚や出産希望ある症例を対象としているが, 表2のLEEP手術276例とI a1期となった5例の281例では1.8%を占めている。このI a1期のLEEP治療の5例は, 現在まで5年以上の経過で再発は見られていない。円錐切除114例では, I a1期が101例を占めるが, I b1期12例とII a期1例の13例は本来適応外であるものの本人の強い希望で子宮温存されていた。そのうち再発は3例で, 抗がん剤治療が追加され, 1例治療が腫瘍死されている。I b1期の1例は, 抗がん剤治療後に円錐切除がなされ, これまで2回の帝王切開分娩で挙児希望がかなえられ, 無事5年を経過してfollow-upを外れている。

表4 子宮頸癌の治療別, 年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
LEEP	0	0	5 (0.9%)
円切	2 (0.6%)	11 (3.6%)	101 (18.4%)
単純(摘出)	37	93	39
準広汎	52	57	56
広汎	177	111	214
照射	82	33	134
合計	350	305	549

2) 子宮体部

子宮体癌は, 50歳代に最も多く, 次いで60歳代に多く, 閉経後に多い疾患とされ, 全国的にも増加している⁷⁾。子宮体部の治療の原則は手術療法であるが, 0期の複雑型異型増殖症と高分化型腺癌I a期は高単位黄体ホルモン療法が適応となる⁸⁾。当科の進行期別, 年次推移(表5)では, 0期は全体では24例でC期間では22例と増加しているが, 子宮摘出は18例, 子宮内膜切除(Transected cervical resection:TCR)2例のうち1例はその後挙児の希望がかなえられ, 高単位黄体ホルモン療法の2例はその後再発なく経過観察している。他の2例は, 診断のみに終わり当科でfollow-upされていない。

表5 子宮体癌の進行期別, 年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
0期	1	1	22
1a	75	42	35
1b	44	64	178
1c	0	11	52
2	15	8	15
3a	3	16	57
3b	0	3	0
3c	2	12	24
4	3	6	19
合計	143	163	402

初期のI a期癌は横這いであるが, 腹腔内細胞診陽性か付属器転移のIII a期, リンパ転移のIII c期, 全身転移や腹腔内病変のあるIV期などの進行期も全体の比率と同様に増加している。

3) 卵巣

卵巣腫瘍は, 内診・触診と画像診断で発見され, 最終的には画像評価と腫瘍マーカーを参考に手術適応を判断し, 摘出病理診断が最終診断となるため, 腹腔鏡下手術や開腹手術が選択される^{9,10)}。当科での境界悪性腫瘍(LPM)は(表6)は年次的に増加しているが, 卵巣腫瘍全体の占める割合はA期間4.4%, B期間17.3%, C期間20.2%であった。また, 悪性卵巣腫瘍は, 早期発見が困難な疾患で, 早期に腹腔内播種を引き起こすことが知られているが, 当科でのIII期とIV期の進行例の割合は, A期間53.1%, B期間47.1%, C期間43.6%で減少傾向にあった。

2. 治療予後

5年予後は, Kaplan-Meier法による累積生存率で算出したが, 腫瘍死と他病死は同様に扱ったため, 他病死が多い場合に予後不良となった。子宮頸癌で

表6 卵巣腫瘍の進行期別、年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
LPM	5	32	71
進行期	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
1a	15	24	43
1b	2	0	0
1c	12	40	73
2a	1	0	1
2b	0	0	9
2c	16	17	32
3a	2	2	4
3b	2	5	10
3c	38	50	78
4	10	14	30
不明	0	1	0
合計	98	153	280

は、生存数（率）と死亡数（率）を別個に計算して示した。

1) 子宮頸癌の進行期別予後の年次推移（表7）

主な経年的な治療法の変化は、子宮温存の希望者の増加と抗がん剤の導入であり、手術治療では広汎子宮全摘術での膀胱支配神経温存の徹底化である。子宮頸癌の予後は、I a期での死亡数は見られず、他病死によりA期間94.7%、B期間98.4%となった。I b期の生存率は、A期間84.6%、B期間80.0%、C期間87.1%、II a期ではA期間62.9%、B期間87.0%、C期間92.0%、II b期ではA期間56.19%、B期間45.9%、C期間68.5%で推移した。III b期では、A期間38.5%、B期間27.8%、C期間41.5%で、時代の推移でC期間では改善しているが期待したほどではない。このIII b期の予後は、診断基準が内診・直腸診によるため客観性に乏しく施設間と個人の格差があり、慎重な評価が必要である。Federation of International Gynecology and Obstetrics (FIGO:世界産婦人科連合)の治療成績は、全世界の地域から登録された治療成績であり、今回は1999年から2001年の最新の第26回年次報告内容¹²⁾を参考とした。子宮頸癌のFIGOの治療成績(11639例)は、I期はI a1期=97.5%、I a2期=94.8%、I b1期=89.1%、I b2期=75.7%、II期はII a期=73.4%、II b期=65.8%、III期はIII a期=39.7%、III b期=41.5%、IV期はIV a期=22.0%、IV b期=9.3%の予後となっている¹²⁾。

2) 子宮体癌の進行期別予後の年次推移（表8）

主な経年的な治療法の変化は、術後の再発ハイリスク症例に対して放射線治療から抗がん剤治療の導入である。抗がん剤治療の適応は、I c期以上

表7 子宮頸癌の進行期別予後の年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
1a	94.7%	98.4%	100%
生存	71(94.7%)	123(98.4%)	170(100.0%)
癌死	0	0	0
他病死	4(5.3%)	2(1.6%)	0
1b	86.3%	80%	83.9%
生存	88(84.6%)	80(80.0%)	182(87.1%)
癌死	10(9.6%)	15(15.0%)	22(10.5%)
他病死	4(3.8%)	5(5%)	5(2.4%)
2a	62.9%	87.0%	90.0%
生存	22(62.9%)	20(87.0%)	23((92.0%)
癌死	7(23.0%)	3(13.0%)	1(4.0%)
他病死	6(17.1%)	0	1(4.0%)
2b	56.1%	46.0%	57.9%
生存	46(56.1%)	17(45.9%)	48(68.5%)
癌死	20(24.4%)	14(37.8%)	21(30.0%)
他病死	16(19.5%)	6(16.2%)	1(1.4%)
3a	66.7%	-	25.0%
生存	2(66.7%)		1(33.3%)
癌死	1(33.3%)		2(66.6%)
他病死	0		0
3b	38.5%	27.8%	31.8%
生存	15(38.5%)	5(27.8%)	17(41.5%)
癌死	12(30.8%)	11(61.1%)	21(51.2%)
他病死	12(30.8%)	2(11.1%)	3(7.3%)
4a	20.0%	-	14.8%
生存	1(20.0%)		2(22.2%)
癌死	3(60.0%)		6(66.7%)
他病死	1(20.0%)		1(11.1%)
4b	22.2%	50.0%	18.0%
生存	2(22.2%)	1(50.0%)	6(26.1%)
癌死	5(55.6%)	1(50.0%)	17(73.9%)
他病死	2(22.2%)	0	0
合計	70.6%	80.7%	78.4%
生存	247(70.6%)	246(80.7%)	448(81.5%)
癌死	58(16.6%)	44(14.4%)	91(16.5%)
他病死	45(12.9%)	15(4.9%)	11(2.0%)

の進行期が対象となるが、その実施率は、A期間5.6%、B期間42.0%、C期間53.9%であった。薬剤の内容は、A期間はFCAP(5Fu,CPA,ADM,CDDP)療法が中心であり、B期間ではFCAP、CAPが中心であるが2000年頃からTC(PTX,CBDCA)療法が導入され、C期間ではタキサン系薬剤が中心でTC、DC(DOC,CBDCA)、TAC(PTX,ADM,CBDCA)が行われてきた。現在の標準治療はAP(ADM,CDDP)であるが、最近ではタキサン系薬剤が導入されてい

る。わが国における現在のレジメンは、臨床研究 (JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group) が行われ、既に登録が終了して最終報告が待たれている。当科の治療成績は、腫瘍死と他病死が一緒の生存率であるが、I期は90%以上、II期100%、III期のリンパ節転移例約63%に低下し、IV期は29.6%と改善しているが、時代的な予後の改善は見られるものの期待した成績ではなく、更なる工夫と努力が必要である。FIGOの治療成績 (7990例) は、I期はI a期=90.8%、I b期=91.1%、I c期=85.4%、II期はII a期=83.3%、II b期=74.2%、III期はIII a期=66.2%、III b期=49.9%、III c期=57.3%、IV期はIV a期=25.5%、IV b期=20.1%の予後となっている¹²⁾。

表8 子宮体癌の進行期別予後の年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
1b	95.2	93.8	99.4
1c	62.5	88.2	90.6
2a+b	100.0	100.0	100.0
3 a+b	28.5	76.0	95.2
3c	42.9	60.9	63.7
4	0.0	16.7	29.6
合計	85.9	83.3	92.3

3) 卵巣癌の進行期別予後の年次推移 (表9)

主な経年的な治療法の変化は、術後に投与する抗がん剤の内容であり、A期間ではCDDPを中心としたFCAP療法、B期間ではFCAP、CAP、CPの時代的推移があり、1999年からTC療法、C期間では組織型によって個別化されたTC、CP、CDDP+CPT11、DOC+CPT11療法など導入されてきている。現在の世界の標準治療はTC療法であるが¹¹⁾、当科も参加したわが国からのdose dense-TCがこの標準治療を上回っている¹³⁾。抗がん剤治療の適応は、1b期以上の進行期例が対象となるが、開腹時に既に進行例

表9 卵巣癌の進行期別予後の年次推移

進行期	年次別推移		
	1983-1990年	1991-2000年	2001-2010年
1a+b	87.5	100.0	96.8
1c	91.7	85.0	86.2
2a+b	0.0	-	85.7
2c	62.5	52.9	82.2
3a+b	0.0	57.1	62.5
3c	27.0	40.0	44.6
4	30.0	7.1	33.0
合計	49.0	60.8	69.9

が多く、手術先行か化学療法先行のどちらが優越性なのかを評価する臨床研究 (JCOG: Japan Clinical Oncology Group) が現在進行中である。5年生存率は、おおむね良好で、II期、III期での予後の改善傾向が伺えられる。FIGOの治療成績 (4911例) は、I期はI a期=89.6%、I b期=86.1%、I c期=83.4%、II期はII a期=70.7%、II b期=65.5%、II c期=71.4%、III期はIII a期=46.7%、III b期=41.5%、III c期=32.5%、IV期18.6%の予後となっている¹²⁾。

おわりに

当科の主な悪性疾患である子宮頸部、子宮体部、卵巣腫瘍の腫瘍性病変について、治療数と予後の年次推移を報告した。症例数の増加はあるものの、依然として続く進行癌の治療にはその限界を知らされる毎日である。今後も、低侵襲の治療と予後改善を目指し、広い視野を持ち、知識・技術・人間性の習得に努め、期待される医療を提供し続けたい。

文 献

- 1) Wright TC, Jr, Cox JT, Massad LS, et al.: 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical intraepithelial Neoplasia. *Am. J. Obstet Gynecol* 189:295-304, 2003.
- 2) DiSaia PJ., and Creasman WT. : Preinvasive Disease of the Cervix, *Clinical Gynecologic Oncology*, 6th ed. p1-33, Mosby Inc., St Louis, 2002.
- 3) Hatch KD, Hacker NF : Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina, and Vulva. *Novak's Gynecology* (Berek JS, ed.), 12th ed, p447-486, Williams & Wilkins, Baltimore, 2003.
- 4) 児玉省二, 笹川 基, 本間 滋, 他: 子宮頸癌における妊孕性温存治療の適応と予後. *日本婦人科腫瘍学会誌*. 25: 5-9, 2007.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会: 子宮頸癌治療ガイドライン. 金原出版. 2007.
- 6) 子宮頸癌登録委員会報告: *日産婦誌*, 30: 1755-1756, 1978.
- 7) 児玉省二: 子宮頸癌の疫学; 死亡率は下がり続けているのか?. *日本婦人科腫瘍学会誌*. 29: 228-242, 2011.
- 8) Ushijima K, Yahata H, Kodama, S, et al.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J. Clinical. Oncology*, 25: 2789-2803, 2007.
- 9) 日産婦学会・日産婦医会編: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011, 62-69. 日産婦学会. 2011.
- 10) 児玉省二: 卵巣腫瘍, *日産婦医会編 Office Gynecol*, 2011 inpress
- 11) 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, 2010年.
- 12) FIGO (International Federation Of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual report on the results of Treatment in Gynecological cancer. *Int J Gynecol. Obstet*, 95, Suppl, S1-257, 2006.
- 13) Kastumata N, Yasuda M, Kodama, S et al.: Dose - dense paclitaxel on a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 374: 1331-1338, 2009.