主論文の要旨

Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors: a multicenter study

（105 名の悪性卵巣胚細胞腫瘍サバイバーにおける
生殖アウトカムの検討）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
発育・加齢医学講座　産婦人科学分野
（指導：吉川 史隆　教授）
玉内 学志

【緒言】

悪性卵巣胚細胞腫瘍 (MOGCT)は若年者に好発する疾患であり、全悪性卵巣腫瘍の1-2%を占める。化学療法が開発される以前に、手術単独の治療が行われた症例の治癒率はほぼ 0%で、I 期でも 5-20%であったが、BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)療法が導入されて以降、劇的に予後が改善し、治癒率は早期例でほぼ 100%、進行例でも 75%以上まで治療成績が向上した。BEP 療法は卵巣毒性が小さいとされており、治癒後に生児を得ることも可能だが、どれだけのサバイバーが実際に妊娠し生児を得ているかについての詳報は少ない。これは、MOGCT が比較的稀な疾患で有ることに加え、平均初産年齢と、MOGCT の好発年齢とに 5 年以上の乖離があり、サバイバーの妊娠アウトカムを集積することが困難であるためと考えられる。今回我々は、当研究室が主宰する多施設共同研究の登録患者から、MOGCT サバイバーの生殖アウトカムについて調査しまとめたため、報告する。

【方法】

1986 年 1 月から、名古屋大学及び関連施設において、悪性卵巣腫瘍に対する治療を行った症例の登録・集積を行った。登録に際しては、中央病理診断にて、すべての病理標本が一人の病理医により検鏡され､WHO の診断基準に基づいて最終診断された。本調査研究は名古屋大学の倫理委員会の承認を得て行った。

2016 年 12 月時点で、データベースに登録される全患者から、40 歳以下の MOGCT 患者を抽出した。妊孕性温存治療が行われた症例について、生殖アウトカムに関する調査表を、登録施設へ送付し回答を得た。本研究では、妊孕性温存状態を「子宮と少なくとも片側の卵巣が温存されており、全骨盤領域への放射線照射が行われていない状態」と定義した。本研究で使用したデータベース上の患者情報は、発症時年齢、組織型、FIGO 手術進行期、初回治療日、手術術式、化学療法レジメン、転帰、転帰日であり、調査票で追加収集した情報は、治療前後の妊娠出産数、結婚状況、治療後の月経状況、妊娠方法、児の在胎週数、児の出生体重、妊娠合併症の有無である。

【結果】

対象期間内に同定した 5,057 例の全卵巣腫瘍患者の内、40 歳以下の MOGCT 症例は 135 例あり、この内 110 例で妊孕性温存治療が行われていた。110 例の内、4 例が癌死し、1 例が再発時の放射線照射で妊孕性を喪失したため、生殖アウトカムの調査はそれらを除く 105 名に対して行った。

妊孕性温存治療が行われた 105 名の MOGCT サバイバーの年齢中央値は 23.1 歳(5.0-45.0)で、観察期間の中央値は 10.6 年 (1.3-30.3)だった。組織型の内訳は卵黄嚢腫瘍 27 例 (22.7%)、未熟奇形腫 42 例 (40.0%)、未分化胚細胞腫 36 例 (34.3%)だった。I 期の症例が 75 例 (71.4%)で、II 期以上の症例が 30 例 (28.6%)だった。術後化学療法は 72 例 (68.6%)で行われており、再発が 7 例 (6.7%)で認められたが、いずれも寛解している。術後化学療法を行った 72 例の内、58 例 (80.6%)で正常月経が回復してお

り、回復までの期間の中央値は 6 ヶ月 (1-19)であった。

表 1 に MOGCT サバイバーの妊娠アウトカムを示す。治療後に積極的な挙児希望を有した 45 例の内、42 例 (93.3%)が妊娠に至った。総妊娠数は 65 件に上った。不妊治療を行った症例は 7 例 (15.6%)であった。出産に至った症例は 40 例 (95.2%)であり、計 56 人の生児が得られた。9 件 (13.8%)の流産があった。

生児を得た 40 例の背景を振り返ると (表 2)、妊孕性温存治療から妊娠に至るまでの期間の中央値は 4.4 年 (1.3-19.2)だった。術後化学療法を経験した症例は 28 例 (70%)に上った。I 期の患者が 32 例 (80.0%)であったが、II 期以上の進行症例でも 8 例 (20.0%)の妊娠出産例があった。MOGCT 再発を乗り越えて生児を獲得した症例が 2 例 (4%)あった。

【考察】

MOGCT サバイバーの生殖アウトカムは、腫瘍学的成績に付随して報告されているものが多く、本研究のように、妊娠アウトカムに主眼を置き、サバイバー全例の追加調査を行って報告した研究は、これまでになかった。30 年以上に渡って 5,000 例を超える悪性卵巣腫瘍症例を蓄積した結果、過去最大の規模で MOGCT サバイバーの生殖アウトカムを検討することができた。

本研究が明らかにした最も重要な知見は、MOGCT サバイバーは、積極的に挙児を望めば 9 割以上が妊娠に至ることができたという点である。現行の卵巣がん治療ガイドラインにおいては、MOGCT サバイバーの妊娠について、「治療後に妊娠し健常児を得たという報告もあり」という記載にとどまっており、MOGCT を克服した後、将来の妊娠がどれだけ望めるのか、具体的な数値を患者に提示することができなかった。MOGCT 患者が希望を持ってがんとたたかうためには、BEP 療法によって治癒可能であるという腫瘍学的予後だけでなく、将来の妊娠が十分可能であるという生殖アウトカムを共に示すことが、より有用と考えられた。

出産に至った 40 例の内、8 例 (20%)は II 期以上の症例であり、また、再発治癒後の出産症例も 2 例 (4%)あった。526 例の進行 MOGCT 症例において、子宮温存は、子宮摘出に比して予後を悪化させないという報告もなされており、進行症例であっても、再発症例であっても、治癒し妊娠出産に至る症例もあるため、患者の状態に応じて、妊孕性温存治療という選択肢を検討することが重要であると考えられた。

当研究室の主宰する多施設共同研究は、婦人科施設で構成されているため、登録患者は婦人科で治療が行われた症例のみである。MOGCT は小児期の発症例も多いが、小児科等の他科で治療を受けた症例は登録されておらず、Adolescent and Young Adult (AYA)世代の全世代を含めた研究ではない点が、本研究の最大のリミテーションである。

【結語】

妊孕性が温存された MOGCT サバイバーの生殖アウトカムは、良好であることが示

された。進行症例、再発症例であっても治癒し生児を得る症例があるため、妊孕性温存については、症例ごとの適切なマネジメントが求められる。