

横紋筋肉腫の治療と妊娠・出産

笠原 勝幸, 笠井 宗一郎*, 岩崎 廉平*, 琴浦 良彦*
中村 孝志*, 永田 靖**, 藤原 浩***

Pregnancy and birth after chemotherapy for rhabdomyosarcoma

Katsuyuki KASAHARA, Soichiro KASAI*, Renpei IWASAKI*,
Yoshihiko KOTOURA*, Takashi NAKAMURA*, Yasushi NAGATA**,
Hiroshi FUJIWARA***

Abstract: Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft-tissue sarcoma of childhood, is highly malignant tumor arising in striated muscle or in embryonal mesenchymal cells. They represent the most frequent soft-tissue sarcoma in children and young adults, accounting for 4% of malignant tumors in children under 15 years of age. Embryonal rhabdomyosarcoma is the predominate form (46%) in children and young adults, arising primarily in the head and neck, retroperitoneum, and genito-urinary tract. Metastases frequently occur to lymph nodes, lung, and bone. Prognosis is grave. Even with aggressive surgery, radiotherapy, and chemotherapy, only 10% to 15% of these children survive for 5 years. Treatment approaches to RMS incorporate surgery, radiation therapy, and chemotherapy. Surgery and radiation therapy is used to control local microscopic or gross residual disease, whereas systemic chemotherapy plays a role in primary cytoreduction as well as eradication of gross and micrometastatic disease. VAC regimen (vincristine, Actinomycin D, cyclophosphamide) has been the gold standard for combination chemotherapy in the treatment of most cases of RMS. Sixty percent to 70% of newly diagnosed patients with nonmetastatic disease can be cured with combined modality therapy. Complications of therapy are becoming more apparent. Because of the increasing frequency of long-term survivors, attention has recently focused on the effects of chemotherapy on ovarian function and reproductive potential. Early reports on the effects of chemotherapy on ovarian function seemed to emphasize the potentially harmful consequences, including amenorrhea and infertility. More recent studies of the effects of chemotherapy on female patients with Hodgkin's disease and leukemias have included several patients with subsequent normal ovarian function and successful pregnancies.

Key words : pregnancy, birth, chemotherapy for rhabdomyosarcoma

京都大学医療技術短期大学部 (京都市左京区聖護院川原町53)

*京都大学医学部整形外科 (京都市左京区聖護院川原町54)

**京都大学医学部放射線科 (京都市左京区聖護院川原町54)

***京都大学医学部産婦人科 (京都市左京区聖護院川原町54)

College of Medical Technology, Kyoto University

*Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

**Department of Radiation, Faculty of Medicine, Kyoto University

***Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Kyoto University

2002年7月5日受稿

8月28日再受稿

9月4日受理

ま え が き

悪性腫瘍に対する治療方法の進歩によりその治療成績は向上してきている。中でも若年者に多く発生する横紋筋肉腫はきわめて予後の悪い疾患であったが、外科的治療に加えて多剤併用化学療法および放射線療法を用いる集学的治療を行うことにより治療成績が著明に改善されてきた¹⁾。しかし、その使用する薬剤の種類と使用量によっては卵巢機能が低下し、不妊となる症例も認められることが報告されてきている²⁾。

今回我々は、横紋筋肉腫が骨盤内に発生した女子中学生の治療を行い、集学的治療により治療状態となるも、無月経となったため卵巢機能の低下に対する治療を行い、無事男児を出産した症例を経験した³⁾。整形外科領域では我が国で最初の症例と思われるので現在までの文献および知見を総合して検討し報告する。このように若年女性患者が悪性腫瘍に対する化学療法および放射線療法を受け、その終了後に妊娠を希望して出産を試みる場合次のような点が問題となる。

- (1) 卵巢機能の問題—妊娠が可能かどうか。
- (2) 妊娠時期をどのように設定するか。
- (3) 胎児の流産、先天奇形および出生後の悪性腫瘍発生などの問題

悪性腫瘍治療後の妊娠、出産について、今後の指針を策定したいと希望する。

症 例 呈 示

症例：女性。昭和51年4月生まれ。手術時14才中学生。

主訴：腰部痛および左臀部腫瘍

現病歴：平成元年12月下旬に誘因なく、坐位にて左臀部より左大腿屈側に自発痛を訴えるようになった。疼痛は増悪して、夜間に眠れない程度になり、仰臥位にて増強し、歩行にて軽減した。このため、平成2年1月5日に某病院を受診し、MRI検査により骨盤内の腫瘍を認め入院を勧められた。1月下旬に他の病院を受診し、椎間板ヘルニアによる根性坐骨神経痛といわれ

て手術を勧められたが本人と家族は手術を避けたい希望が強く、入院が必要か最終診断を求めて2月中旬に当科を受診し、腫瘍シンチグラムおよび骨シンチグラムの検査で仙骨部腫瘍を認めた。さらに平成2年3月26日に入浴中に母親が左臀部の膨隆を認めたため家族会議で決断して、精査および加療の目的で平成2年4月2日に京大病院当科に入院した。既応歴に特記すべきことはなかった。

入院時所見：全身状態は良好。左臀部第2仙椎棘突起より左へ2横指の所に直径約2cmの腫瘍が膨隆するのを認めた。表面に静脈怒張を認め、圧痛を訴えた。表面は平滑で形は平坦であり、境界は不鮮明であった。硬度は弾性硬（弾力があり硬い）で皮膚と腫瘍との可動性は認められたが深部組織との間に可動性を認めなかった。脊柱の所見においては腰椎部の可動性が制限され最大屈曲時においても指床間距離は22cmであった。ラセーグ徴候およびブラガード徴候は左側70°で陽性、右側は陰性であった。左坐骨神経に圧痛を認め、左S3領域に触覚低下、痛覚低下を認めた。股関節、膝関節の可動域では左側に股関節外旋制限を認めた。徒手筋力検査では左大殿筋に4/5の筋力低下を認めた。MRIの検査結果では第2仙椎から骨盤内におよぶ腫瘍像(enlarged expansile multilobulated tumor mass)を認めた(図1)。血管造影の診断結果は悪性腫瘍とされた。

手術所見：平成2年4月10日に手術を行った。全身麻酔下に患者を腹臥位とし、第2仙椎棘突起より腫瘍の膨隆部位を通る5cmの長さの皮膚切開を置いた。皮下組織、大殿筋を同長同方向に切離して展開すると平滑な被膜に覆われた腫瘍が露出された。被膜を切離すると多量の出血を認めた。腫瘍組織は軟らかく剖面は白色、灰白色、黄色の部位が混在していた。迅速標本による病理検査では核異型性、核分裂像などが認められて悪性腫瘍と診断され、横紋筋肉腫の可能性が示唆された。横紋筋肉腫の場合放射線および化学療法が著効するので手術を生検だけにとどめてこの時点で中止した。十分な止血を行



図1：入院時MRI像

後腹膜腔内に球状に広がる腫瘍像が第2および第3仙椎を破壊し、臀部皮下組織内まで拡大しているのが示されている。

い、被膜と筋膜を縫合した時点で、手術機器および術者の手袋を新しいものに交換し、皮下組織、皮膚を縫合して手術を終了した。

永久標本による病理組織診断では胎児型横紋筋肉腫 (embryonal rhabdomyosarcoma : Grade 4) と診断された。

化学療法 (図2) : 4月10日の生検手術で悪性と診断されたので、3日後の4月13日より化学療法が開始された。シスプラチン (cisplatin, CDDP : Briplatin) は50mg×2回を2日間、続いてサイクロフォスファミド (cyclophosphamide, CPM : Endoxan) 1000mg, 500mg, 500mgとアクチノマイシンD (actinomycin D, ACD : Cosmegen) 0.5mg, 0.5mg, 0.5mgを各々3日間、ビンクリスチン (vincristine, V : Oncovin) は2mg×1回が投与された。5月14日～16日にサイクロフォスファミド600mg, 600mg, 120mg, 7月17日～18日にシスプラチン50mg, 50mgが投与された。8月6日～8日にサイクロフォスファミド600mg, 600mg, 600mgおよびビンクリスチ

ン2mg, アドリアマイシン (adriamycin, ADR) 20mgの併用による化学療法が行われた。

放射線治療 : 5月11日より高エネルギー直線加速装置 (Linac) を用いて2Gy/日で行われた。接線対向2門照射で38Gyまで、次に斜入直交2門照射により56Gyまで照射された。この間5月26日には白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少したため中断し、6月7日に $2000/\text{mm}^3$ 以上に回復したのを待って再開した。この放射線治療に際して、患者およびその母親は将来の妊娠、出産を希望したので可及的に健側卵巣および子宮を照射野外に外すように治療計画した。放射線治療終了後に行ったCT検査にて腫瘍退縮率90%であり、内容物が壊死組織様となっていたため、その後2年間にわたって化学療法を行う予定で平成2年10月4日に退院となった。

第2回以後の入院と化学療法 (図3) : 平成2年12月7日に再入院して化学療法を受け、平成2年12月30日に退院した。平成3年3月11日より4月12日まで再び入院して第3回目の化学

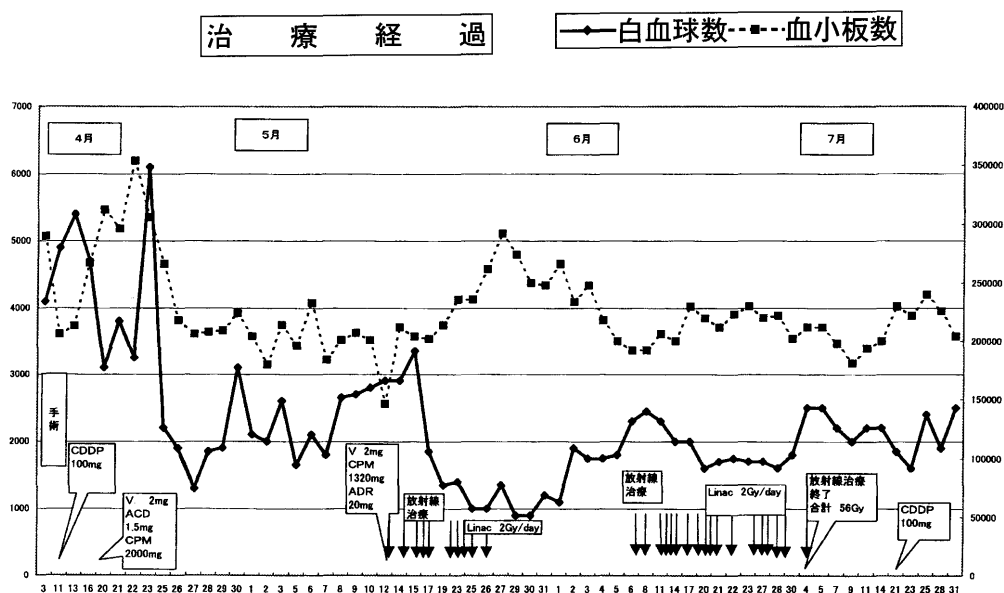


図2：第1回入院時治療経過

実線は白血球数 ($/\text{mm}^3$)，点線は血小板 ($/\text{mm}^3$) 数を示すグラフである。手術と化学療法は囲み文字で，放射線治療は矢印で経過を示す。

療法を受け，平成3年12月5日より12月27日まで入院して第4回目の化学療法を受けて予定を終了した。最終血液検査の白血球数は $2300/\text{mm}^3$ で血小板数は $20\text{万}/\text{mm}^3$ であった。その後毎年MRI検査を行って経過を観察したが再発，転移の徴候は認められなかった。

卵巣機能とその刺激療法：平成4年より無月経となったため，同年12月に産婦人科を受診した。血液検査では下垂体卵巣刺激ホルモンであるLHおよびFSHが軽度上昇し，自然排卵は認められなかったが，クロミフェンを用いた排卵誘発には反応し排卵および月経発来を認めた。この結果，卵巣機能の低下は認められるが排卵誘発を行うことによって妊娠は可能であると考えられた。そのため，さらなる卵巣機能の低下を防ぐ目的で性ステロイドの補充（カウフマン療法）を行いながら経過観察されていた。その後，平成7年頃より徐々に自然排卵が観察され，平成9年には卵巣機能はほぼ回復し，自然排卵が規則正しく認められるようになった。平成11

年に婚約し同年7月に自然妊娠が確認された。妊娠経過は，妊娠31週より切迫早産のため薬物治療を要した以外には特に異常は認めなかった。平成12年3月5日，妊娠39週で2580gの男児を正常経膈分娩にて分娩した。分娩後も母児ともに特に異常は認めず，児の発育は出生後2年の現在まで正常で奇形などは認めていない。

考 察

横紋筋肉腫は小児の代表的悪性軟部腫瘍であるとともに成人にも生じる悪性腫瘍である。好発部位は頭頸部領域，骨盤内であるが四肢体幹にも発生する。早期に局所リンパ節転移や遠隔転移を生じ，このような場合の予後はきわめて不良である。治療は手術，化学療法，放射線療法を含めて集学的に行われる。5年累積生存率は，治療開始時に遠隔転移やリンパ節転移のなかった症例では60%～70%と改善されてきているが，転移を伴う症例では20%～30%と低率である¹⁾。早期発見，早期治療が重要である。組

第2回入院 12月の治療経過

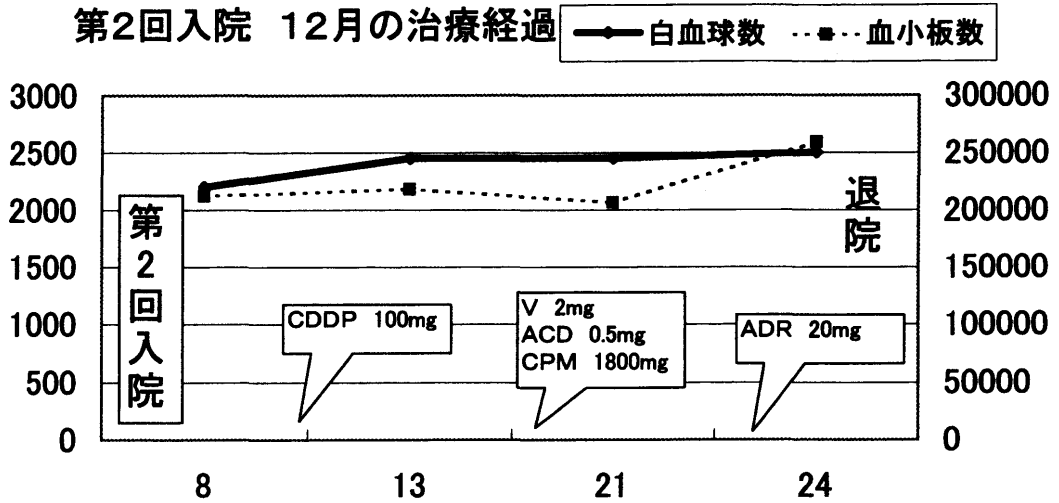


図3：第2回入院時治療経過

化学療法の内容と経過を示す。第3回以後も同じ内容である。

組織学的には胎児型，胞巣型，多形型の3型に分類される。病期分類についてはTMN分類，Stage分類が広く用いられている。

1. 横紋筋肉腫の臨床的特徴⁴⁾

年齢：年齢分布をみると0～5才に30%，6～10才に23%，11～15才に15%，16～20才に18%と乳幼児期および小児期に多く，次いで思春期に多い。21～30才に4%，31～40才に2%，41～50%に2%，50才以上に1%と成人期，中年期，老年期となるに従って発生頻度は少なくなっていく。組織型によると，胎児型 (embryonal type) は小児に主として発生し，胞巣型 (alveolar type) は主として思春期から青年期にかけて発生する。Enzinger⁴⁾が報告した横紋筋肉腫558例中440例が胎児型であり平均年齢は8才である。一方，胞巣型の118例の平均年齢は16才である。

腫瘍の発生部位と年齢もある程度の相関が認められる。膀胱，膣，中耳の横紋筋肉腫は四肢や睪丸近傍が平均14才であるのに比べて，平均

4才と幼若な年代に発生しやすい。男性は女性に比べて1.5対1.0という比率で罹患しやすい。しかし，胞巣型においてはそう男女差はない⁴⁾。

発生部位：横紋筋肉腫は身体のような部位からも発生することがあるが，主として3つの部位を中心として発生する。(1) 頭頸部 (2) 泌尿器系および後腹膜 (3) 上肢および下肢である。

(1) 頭頸部

横紋筋肉腫はこの部位に最も多く発生する(558例中246例-44%)。眼窩，鼻腔，鼻咽腔に最も多く，耳，耳管，副鼻腔，顔面や頸部の軟部組織，口腔，舌，唇，口蓋などがこれに次ぐ。一般的にいて，この部位に発生した腫瘍は，しばしば浸潤性が強く，破壊的である。ことに初期治療が不十分であったり，発見が遅れたりすると，しばしばこの部位の腫瘍は浸潤し，破壊的に急速に増大していく。骨への浸潤も多い。CT，MRIなども含めた詳細なX線検査が腫瘍の浸潤や骨破壊の状態と大きさおよび周囲との

関係を明らかにするのに必要である。髄膜近辺より発生した横紋筋肉腫は頭蓋内で増大し、様々な神経症状を呈する。

(2) 泌尿器系および後腹膜の横紋筋肉腫

この部位の横紋筋肉腫は558例中190例(34%)で頭頸部に次ぐ。この中で睾丸・精索周辺がもっとも多く114例、後腹膜が46例、前立腺が15例、膀胱が10例、総胆管が8例である。頭頸部と同じように、ほとんど全て(95%)が胎児型(embryonal type)であり、胞巣型(alveolar type)は5%にすぎない。この部位の横紋筋肉腫は多くの症例で巨大な大きくなり、もとの発生部位がはっきりしないこともあり、治療も困難なことが多い。今回報告した症例もこの部位からの発生と考えられる。

1) 睾丸周囲より発生する横紋筋肉腫

Enzinger⁴⁾が報告した横紋筋肉腫の症例をみると睾丸周囲が最も多い部位であり、特に思春期に多く、7才から18才(平均15才)の患者の半分を占める⁴⁾。一般的にいて、睾丸の上極付近に片側性で硬くて無痛性の腫瘍が数週から数ヶ月存在するのを自覚して始まる。精索と副睾丸をまき込んでいることが多く、しかし通常は睾丸そのものとは分離されている。この部位に発生すると後腹膜や傍大動脈のリンパ節に高い頻度で転移するので治療計画に際して必ず考慮しなければならない。臨床的に鼠径ヘルニア、睾丸水腫、精索水腫、類腺腫などから確実に、鑑別診断を行う必要がある。組織学的には悪性奇形腫が横紋筋様組織を含むことがあり、精索や副睾丸に浸潤している症例を鑑別する必要がある。

2) 膀胱より発生する横紋筋肉腫

10才以下の小児において膀胱から発生する腫瘍としては横紋筋肉腫が最も多い。通常は膀胱後壁の粘膜下より発生する。膀胱内腔へ突出してゆくのが特徴的であり、ぶどうのように多結節状に膨隆するので、時には尿道口をふさいで排尿障害や失禁を生じる。粘膜に壊死や潰瘍を生じた場合は肉眼的血尿を呈する。尿閉が続くと水腎症となり、腎機能低下により尿毒症を呈

する。腫瘍は膀胱壁を貫いて直腸やS状結腸などの周囲組織へ浸潤することもある。膀胱造影を行うと造影欠損として膀胱内への腫瘍の膨隆は検出できる。肛門や膣においても横紋筋肉腫の発生を認める。

(3) 四肢の横紋筋肉腫

四肢より発生する横紋筋肉腫は頭頸部や泌尿器系からの発生に比べて少なく、14.6%であり、上肢と下肢はほぼ同じ位の発生率である。前腕、手部、足部には四肢の他の部位より多く発生する。四肢に発生した場合、ゆっくりと、あるいは急速に大きくなる腫瘍として発見され、通常横紋筋組織の中の深部に存在する。原則として、この腫瘍は急速に増大しても疼痛や圧痛を訴えない。腫瘍が末梢神経を圧迫した場合には、疼痛や神経学的障害を呈する。骨への浸食は希であるが、主として手部、足部に生じる。このように横紋筋組織の深部に発生する横紋筋肉腫は胸壁や腹壁そして頸部にも生じる。

2. 治療法¹⁾

横紋筋肉腫の治療法は外科的治療、化学療法に放射線治療を加えた集学的治療による。

(1) 外科的治療法¹⁾

完全に腫瘍を切除できれば、これが現在においては最も勧められる治療法である。完全に切除を行うことが不可能な場合、または外科的侵襲が機能的あるいは美観上(cosmetical)重い障害をきたす場合には生検に引き続いて全身的な化学療法と放射線治療などの局所療法を行う。

(2) 化学療法¹⁾

他の肉腫と同じように、横紋筋肉腫もmicrometastasisを伴っていると考えられる。外科的治療だけを行っていた時代の生存率は20%以下であり、化学療法を組み合わせることで局在性の横紋筋肉腫の生存率は約60%まで改善された。使用される薬剤はビンクリスチン(vincristine: V), アクチノマイシンD(actinomycin D: ACD), サイクロフォスファミド(cyclophosphamide: CPM), イソファミド(isofamide: I), エトポシド(etoposide: E), メルファラン(melphalan: M), ドキソ

ルビシン (doxorubicin : Dox) そしてシスプラチン (cisplatin : CDDP) などである。局所制圧が困難であったり転移している場合には横紋筋肉腫の化学療法においてはVA (ビンクリスチン+アクチノマイシンD) だけよりVAC (VA+サイクロフォスファミド) 併用療法の方が成績は秀れていると報告されている。

今回の症例においては、腫瘍が骨盤および後腹膜腔に広範に浸潤していることより完全切除は困難であり障害を伴うと判断し、切除術は行わず生検後に化学療法および放射線療法を行った。化学療法はVACに加えてADRとCDDPも併用し、より強力な多剤併用療法として行った。

(3) 放射線療法¹⁾

横紋筋肉腫の治療において放射線治療は重要な役割を果たしている。頭頸部や骨盤においては手術的に完全切除を行うのが困難なことが多い。このような症例において放射線照射により、残存する腫瘍細胞を消滅させることができる。初期においては、5,500~6,000cGyが主病巣を抑制するのに必要だとされていた。しかし、その後の研究により、残存するmicroscopic diseaseには4,000~4,500cGyで局所制御できると考えられる。腫瘍が5 cm以上であったり、残存する腫瘍が存在する場合には4,500~5,000cGyの照射が必要である。これらの放射線療法の併用により生存率は著しく増加するとされてきている。

(4) 治療成績結果¹⁾

結果として、診断時に転移の無いグループでは60%~70%が治癒できる。診断が確定し治療を開始する際に既に転移を認めるグループでの治癒率は20%以下である。

(5) 遅発性合併症¹⁾

長期生存が可能となり、より長く生存するに従い、重篤な合併症が表在化してくることがある。原発巣が膀胱や前立腺であった場合は膀胱機能の低下、出血性膀胱炎、性ホルモン機能低下などが合併することがある。イソファミドがレジメに加えられた場合は、腎機能障害を来することが多い。アドリアマイシンを用いた場合には、遅発性の心筋障害を呈することがある。サ

イクロフォスファミドを大量に使用する治療法では肝機能障害を合併する可能性が高くなる。二次的な悪性新生物も遅発性合併症とされていて、エトポシド使用に伴う二次的白血病と放射線治療後に生じる骨肉腫についても報告されている。

3. 化学療法の妊娠・出産に対する影響

(1) 卵巣機能に対する影響

抗癌剤による生殖機能障害、とくに卵巣機能障害に関与する因子としては、抗癌剤の種類、投与量および投与方法、患者の年齢が挙げられる。Feldmanによれば²⁾、卵巣毒性についてもっともよく知られているのはサイクロフォスファミド(CPM)に代表されるアルキル化剤である。正常月経周期を持つ婦人への投与により約半数に無月経を認める。この薬剤は卵巣への直接作用を示し、組織学的にも卵胞発育の停止や莢膜細胞、卵細胞の欠如が認められる。滝沢らのマウスを用いた研究によると⁵⁾、ドキシソルビン、サイクロフォスファミド、シスプラチン(CDDP)が最も強い卵細胞毒性を示し、メトトレキサート (Methotrexate : MTX)、アクチノマイシンD、エトポシドは卵細胞毒性が弱く、また12種類の化学療法の中でADR、CPM、CDDPはヒトに応用する場合に強い卵巣毒性を示すと考えられると報告している。一般には併用療法として行われるために、毒性が高くなる可能性が増加すると考えられる。

作用機序からは主に性腺への直接作用によるもので、卵胞の変性、消失をもたらす、閉経期と同様に高いゴナドトロピン状態となる。吉仲⁶⁾の報告では月経が一時消失した症例ではLH、FSHは閉経レベルに上昇していた。しかしこれらの症例も化学療法終了後2~12カ月で月経が回復している。東⁷⁾らの報告でも4~5カ月で月経が回復したとしている。使用した化学療法剤の種類、総量が異なることから比較検討は困難であるが、吉仲⁶⁾の報告ではCDDP総量が210~560mgで、9症例中、化学療法に影響されなかった症例が5例、このうち基礎体温により排卵周期が確認された症例が3例あり、影

響されたが回復した例が3例、影響不明例1例であり、おおむね卵巣機能はよく保持されられると思われる。

化学療法終了から月経再開までの期間は、報告によりばらつきがあるが、高松ら⁸⁾によると平均約6ヵ月である。落合ら⁹⁾は60%が1年以内に排卵性周期を回復したが、その90%は比較的早期に月経再開した症例であったと述べている。卵巣障害が不可逆になるかどうかは、年齢および総投与量の諸因子により密接に関わってくるものと思われる。サイクロフォスファミドでは無月経になるまでの総量が40歳以上で5.2g、30歳代9.3g、20歳代20.4g、との報告があり¹⁰⁾、若年ほど化学療法剤に耐えうると考えられている。特に小児期では影響が少なく、初潮年齢、月経周期に影響を与えないとする報告が多い。逆に40歳代では無月経になる率は若年の3倍以上との報告もある¹¹⁾。年齢が上がれば化学療法後に卵巣機能が回復しないことも十分に考慮しておく必要がある。

(2) 妊娠時期の問題

化学療法に曝露された場合、種々の发育段階にある卵胞が障害を受け、卵胞が消失すると考えられるが、原始卵胞が枯渇することは考えにくく、化学療法の影響が消えてくると、原始卵胞が发育を始め、成熟、排卵をおこない月経周期が回復する。これに要する期間は約120日、また1次卵胞が優位卵胞になるのに要する期間が約85日といわれている。化学療法剤に曝露されていない卵胞の排卵による妊娠を考えると、化学療法終了後少なくとも約3～4ヵ月の避妊期間が必要であると思われる⁶⁾。

小澤ら¹²⁾の報告をみると、最短で化学療法後3ヵ月で妊娠しているが、児に尿管と水腎症が見つかった。4ヵ月で妊娠した症例では児に異常は認められていない。

また、滝沢ら¹³⁾はマウスの実験で、化学療法による卵細胞数の減少、早期妊孕能の低下を示唆している。加齢により卵細胞の数が減少することが知られているが、これに化学療法による卵細胞の減少が加わるとすれば、より早期に妊

孕能が低下し、早期閉経となることが懸念される。このことから原疾患に問題がなければ、化学療法終了後約4ヵ月で妊娠の許可が可能と考えられ、早い時期の妊娠が望まれる。

(3) 妊娠、流産、児の異常について

一般に多剤併用療法がなされるが、単剤療法後の妊娠をみると、エトポシドでは、Chooら¹⁴⁾は6例中4例が正常産、2例が人工中絶を報告し、松井らは絨毛性疾患で、11妊娠中9分婉、1流産、1人工中絶を報告し、児に異常はなかったとしている。また、白水ら¹⁵⁾の報告の中にサイクロフォスファミド治療2症例中で3分婉、ニトロミン(Nitromine)治療2症例で2分婉があり、児に異常はなかったとしている。

多剤併用療法では、Gershenson¹⁶⁾は胚細胞性腫瘍に対するVAC療法後に妊娠を試みた16例中11例が妊娠し22人の健常児を得たと報告している。本邦での化学療法後に妊娠した症例は1991年以降吉仲⁶⁾が検索した結果、本邦では24症例31妊娠が報告されており、健常児24例、異常児1例、SFD2例、流産2例、人工中絶2例であり、31妊娠中、児の異常は1例(3.2%)流産2例(6.4%)で症例数が少ないが高い率ではないと思われる。しかし使用された化学療法剤は種々の併用療法であり、コース数もいろいろであり、それぞれの併用療法の影響についての比較検討は症例の増加、集計を待たなければならない。

4. 胎児に対する放射線の影響の特徴¹⁷⁾

胎児は、常に細胞分裂を繰り返し、増殖、分化している個体であり、放射線に対する感受性が高いうえに、奇形、精神発達の遅れなど胎児に特有な影響が現れることが特徴である。これらの胎児の影響は、被曝した時期すなわち胎児の发育段階および被曝線量によって異なる。胎児は发育段階によって、①着床前期、②器官形成期、③胎児期の3つの時期に分けられるので以下に述べる。着床前に被曝した場合の主な影響は、胎児の死亡(流産)である。奇形の発生は、器官形成期に被曝した場合に限られる。精神発達の遅滞に関する感受性は、脳細胞が分化

し大脳皮質に移動するまでの間，すなわち胎齡 8～15週が特に高い。癌および遺伝的影響に対する感受性の程度は，胎児の發育段階のいずれの時期でも同じである。

胎児の放射線影響は被曝した時期と，被曝線量に依存する。病巣部に大量の放射線を照射する母体の放射線治療は，胎児もかなりの量の放射線を受ける。特に骨盤内臓器の放射線治療は，胎児の死亡を含め重大な放射線影響を避けることはできない。頭部や胸部の放射線治療の場合は，病巣部と子宮の距離によって線量が異なり，ほぼ距離の二乗に反比例して胎児線量は減少する。母親の頭部腫瘍の治療の際の胎児線量は，50mGy程度である。

被曝による母体の生物学的な影響は胎児に比べて感受性が低いので小さいが，母体の心理的，精神的な影響が胎児の發育に影響を及ぼす可能性があることも考慮する必要がある。

5. 不妊に対する治療法¹⁸⁾

(1) カウフマン療法

Carl K Kaufmannがエストロゲンとプロゲステロンを周期的に投与することによって，月経性出血を誘発することができることを報告して以来，この名がある。卵巢原発型無月経の症例に対し，最初の10日間はエストロゲンのみを投与し，続く10日間はエストロゲンとプロゲステロン製剤を投与することによって，子宮内膜からのホルモン消退出血を約28日間型の周期で繰り返すことができる。ホルモン投与は内服または注射による。

(2) クロミフェン療法

ゴナドトロピン分泌を刺激するクロミフェンを月経やプロゲステロンによる消退出血がおこって5日目より1日に50～100mg（1～2錠）を5日間内服投与する。排卵は投与終了後7～10日目におこる。投与周期の卵胞径は正常排卵時より大きくなることが多く，23mm前後で排卵する。卵胞径が20mmを超えた時点でヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）5,000単位を筋注すると，クロミフェンだけで排卵がおこらない場合でも排卵することがある。排卵誘発率は第1度無月経で

70%，無排卵周期症では80%だが，妊娠率は25～30%とやや低いのが欠点である。しかし，クロミフェンの副作用には重篤なものは少ないとされている。

(3) ゴナドトロピン療法

ゴナドトロピン（gonadotropin：性腺刺激ホルモン）は，精巣や卵巢の機能に影響を与えるホルモン群で，下垂体前葉から卵胞刺激ホルモン（FSH：性腺刺激ホルモンの一種で，視床下部由来のゴナドトロピン放出因子の影響下に下垂体前葉から分泌される。FSHは原始卵胞には作用せず，少量のエストロゲンによって發育した一次卵胞に作用して發育させる。）と黄体化ホルモン（LH：脳下垂体の前葉ホルモンの一つで，成熟した卵胞に作用し，排卵を起こさせ，かつ黄体化を促進する作用をもっている。）が分泌される。

月経周期の3～5日目より，閉経後婦人尿からつくられたhMG製剤や尿中のFSHを高純度化させ，LHがほとんど含まれないFSH製剤を75～150単位連日筋注し，卵胞を發育させる。経陰超音波検査で主席卵胞径が18mmを超えた時点で，hCGを5,000単位筋注し，排卵をおこす。ゴナドトロピン療法の排卵率は70%～80%，妊娠率は30%前後であり流産率も20%と高いのが欠点である。ゴナドトロピン療法の最大の問題点は卵巢過剰刺激症候群と多胎妊娠であり，ゴナドトロピンの1日投与量を減量するなどさまざまな副作用防止対策が講じられている。卵巢過剰刺激症候群は，hMGにより過剰に刺激された卵巢にhCGが投与された場合に発生する。特に多嚢胞性卵巢症候群にゴナドトロピン療法を行う際には本症の発生に注意すべきである。また，15mm前後の卵胞が4～5個以上観察されるときは，過剰刺激がおこらないようにhCGの投与を中止することも考える。もう1つの問題点が多胎妊娠であり，ゴナドトロピン療法に伴う多胎発生率は20～30%であ，3胎以上の多胎がその約4分の1をしめている。

結 語

横紋筋肉腫の治療とこれに伴う卵巣機能障害について概説し、骨盤内に発生した横紋筋肉腫の集学的治療により無月経となった女子中学生の一例を報告し、これに対する不妊治療と出産に成功した経過を検討した。悪性腫瘍に対する治療方法が進歩し根治率も向上してきているが、その際各種の副作用に注意し、最大限に女性の妊娠・出産が可能となるよう努力することも必要であると考えます。

文 献

- 1) Dagher R and Helman L: Rhabdomyosarcoma: An Overview, *The Oncologist* 1999; 4: 34-44
- 2) Feldman JE: Ovarian failure and cancer treatment: Incidence and interventions for the premenopausal woman. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16: 651-658
- 3) 笠原勝幸, 笠井宗一郎, 岩崎廉平, 琴浦良彦, 中村孝志: 悪性腫瘍に対する化学療法治療後の妊娠・出産について. *中部日本整災学会誌* 2001; 44: 1107-1108
- 4) Enzinger FM and Wise SW: Rhabdomyosarcoma: Soft Tissue Tumors. 2nd ed. St. Louis, Washington D.C., Toronto: C.V. Mosby Company, 1988: 448-488
- 5) 滝沢憲: 抗癌剤の腹腔内投与によるマウス卵巣卵細胞破壊・毒性の定量的研究. *日産婦誌* 1989; 41: 715-721
- 6) 吉仲昭, 深沢一雄, 稲葉憲之: 卵巣癌化学療法後の妊娠について. *産婦人科治療* 1997; 74: 633-636
- 7) 東正弘, 佐久本薫, 伊波忠: 悪性卵巣胚細胞腫瘍に対する妊孕能保存治療. *産婦人科の実験* 1994; 43: 673-678
- 8) 高松潔, 宇田川康博, 野澤志朗: 癌化学療法と生殖機能. *産婦人科の実験* 1994; 43: 689-693
- 9) 落合和徳: 卵巣腫瘍術後の卵巣機能と妊孕性. *産科と婦人科* 1988; 41: 1855-1899
- 10) Shalet SM: Effect of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev* 1980; 7: 141-152
- 11) Fisher B: L-phenylalanine mustard(L-PAN) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer. *Cancer* 1979; 44: 847-857
- 12) 小澤信義, 地子久美子, 大友佳子: 卵巣腫瘍化学療法後妊娠例の検討. *産婦人科の実験* 1992; 41: 713-715
- 13) 滝沢憲, 横尾郁子, 島由美子: 抗癌剤の腹腔内投与によるマウス卵巣細胞破・壊毒性の定量的研究. *日本産婦人科学会誌* 1989; 41: 715-722
- 14) Choo YC, Chan SYW, Wong Lc: Ovarian dysfunction in patients with gestational neoplasia treated with short intensive courses of etoposide(VP-16-213). *Cancer* 1985; 55: 2349-2352
- 15) Shiromizu K, Kawana T, Sugase M: Pregnancies following conservative treatment of malignant ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 241: 57-62
- 16) Gershenson DM: Menstrual and Reproductive Function After Treatment with Combination Chemotherapy for Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270-275
- 17) 草間 朋子: 特集 放射線と健康; 妊娠と放射線. *日医雑誌* 2000; 124: 367-370
- 18) 吉村 泰典: 不妊症の診断と治療, 吉村 泰典編, 不妊症の病態生理と診断・治療, 第1版. 東京: 真興交医書出版部, 2000: 46-84