妊娠時に合併した舌癌の1例

青山立子・日比五郎・山内隆之・奥井寛三
 峰野泰久・辻川孝昭・桑原未代子・岡 達
 澤田富夫¹⁾・青山温子²⁾

Tongue carcinoma in pregnancy: A case report

Tatsuko AOYAMA・Goroh HIBI・Takayuki YAMAUCHI・Kanzou OKUI
 Yasuhisa MINENO・Takaaki TUJIKAWA・Miyoko KUWAHARA・Tohru OKA
 Tomio SAWADA¹⁾・Atsuko AOYAMA²⁾

Abstract: The occurrence of malignant tumors during pregnancy is relatively rare, especially in regions distant from the genital organs, such as the tongue.

A 25-year-old woman came to us complaining of a non-healing ulcer on the tongue. She was 37 weeks pregnant at the first examination. Biopsy showed squamous cell carcinoma.

After drug-induced delivery of a healthy female child at 39 weeks, chemotherapy (arterial infusion of Peplomycin, total 88.7 mg) and irradiation (Linac, total 60 Gy) were performed for about 50 days and then immunotherapies were started. These therapies were very effective and there were no recurrences after 31 months. She is pregnant again and her first child is growing normally.

Malignant tumors during pregnancy entail many problems: the relationship between carcinogenesis and pregnancy, maternal and fetal immunological and hormonal problems, therapeutic problems such as drug-induced malformation, and others.

This paper discusses the above topics and reviews the relevant literature.

Key words: pregnancy, malignant tumor, tongue cancer

緒 言

口腔悪性腫瘍は、本来若年発症の頻度は低い、その中でも、妊娠関連臓器より遠隔臓器である口腔の悪性腫瘍と妊娠の合併例は過去ほとんど報告されていない。今回、われわれは、25歳妊婦で舌癌を合併する症例を経験した。本症例では、児を無事に娩出後、制癌治療を行い、現在母子ともに健康である。このような症例の発生頻度は低いと考えられるので、その概要およびかかる症例のもつ特有の問題点について考察を加え報告する。

症 例

患 者：25歳 女性 ■■■■■
 初 診：昭和60年5月■■日。
 主 訴：左舌側縁部疼痛。

藤田学園保健衛生大学医学部歯科口腔外科
 (主任：岡 達教授)

- 1) 藤田学園保健衛生大学医学部産婦人科
 (主任：福島 稜教授)
- 2) Georgetown University Medical Center
 Department of Cell Biology
 (主任：Prof. M. Dym)
 Department of Oral Surgery, Fujita-Gakuen
 Health University School of Medicine (Chief:
 Prof. Tohru Oka)
- 1) Department of Obstetrics and Gynecology,
 Fujita-Gakuen Health University School of
 Medicine (Chief: Prof. Minoru Fukushima)
- 2) Georgetown University Medical Center
 Department of Cell Biology (Chief: Prof.
 M. Dym)

受付日：昭和63年2月29日

写真1 初診時顔貌

写真2 初診時左舌縁部
周囲に硬結を伴う9×13mmの潰瘍

家族歴：特記事項はない。

既往歴：初診時、[] 他に特記事項はない。

現病歴：約3か月前（[]）より、左舌縁部に小潰瘍、接触痛を認めたが放置していた。しかし疼痛の範囲と程度が漸次増大したため、胃腸科病院を受診、ビタミン剤、抗生剤を約1か月間投与された。しかし、症状の緩解を認めず、紹介にて当科を受診した。

現症：体格、中等度、栄養状態良好、顔貌は左右対称であった（写真1）。口腔内所見では、左舌縁部に周囲に硬結を伴う9×13mmの潰瘍を認めた。歯牙は6-42+6, 7-7を保有し、かつ良好な口腔衛生管理がなされており、際立った歯の鋭縁、咀嚼時の舌自咬などは認められなかった（写真2）。顎下リンパ節は左右それぞれに小豆大各1個が触知されたが、ともに圧痛な

写真3 病理組織像（H.E. ×200）
高分化型扁平上皮癌

く、可動性であった。なお、初診日に施行した細胞診所見は Class 4 であった。

血液所見：特記事項なく、産科的にも特に異常所見はない。

X線所見：パノラマX線写真上、[3]の水平埋伏歯がある以外異常はない。また2+2歯根の短小傾向がある。また、胸部X線写真に特記事項はない。

臨床診断：舌癌（T1N0M0）。

病理所見：高分化型扁平上皮癌（写真3）。

処置および経過：初診時、[]であったため、妊娠39週時まで待ち、パルトシン5i.u.、マイリス500mg投与によって陣痛誘発し、経腔的に吸引分娩せしめた。

出産翌日よりただちに舌癌に対応することとし、ペブロマイシン5mg筋注後、生検と同時に潰瘍部相当の[4~7]を抜歯した。[]6日目よりペブロマイシン持続動注開始（1日量約1.7mg）、出産後12日目よりライナックX線（週間線量10Gy）の3次元運動照射の併用を開始した。

その結果、約50日後には、ペブロマイシン総投与量88.7mg、放射線総照射量60Gyにて、肉眼および触診における腫瘍消失をみた。動注化学療法下放射線治療終了後、ビンパニールおよびクレスチンによる免疫療法を開始した。開始時、ツベルクリン反応17×14mm、SUPS 25×30mmであったものが約8か月後には、それぞれ30×25mm、50×40mmと着実な反応性の亢進をみている。

昭和[]年[]月に至り、[456]の挺出および[4~7]抜歯間隙への舌の圧入癖により、舌左側縁部に、びらんの発現をみた。[456]の抜歯術を施行し、約10日後、局所症状の消失をみた。現在、化学療法および放射線療法終了後、31か月を経過したが、局所の異常所見は認められていない。児に関しては、外表奇型および神経学的異常所見なく、出生時より完全人工栄養下に順調に発育し、発育異常所見は現在までに認められていない。患者は再度妊娠

し、現在16週である。

考 察

妊娠時合併する悪性腫瘍は、Stegmann¹⁾は全妊娠あたり0.05%、Nieminen²⁾らは0.07%、Donegan³⁾は0.1%と報告している。そして、その大部分が乳癌、子宮頸癌など産婦人科領域の腫瘍であり^{1,3)}、口腔領域悪性腫瘍との合併症例報告は、われわれが把握しえた範囲では、藤原ら(1983)の上顎癌合併の1例⁴⁾のみである。

妊娠合併の悪性腫瘍の発生率が数値的に低い原因としては、妊娠率の最も高い20~30歳代と癌の好発年齢との間にずれがあるためである。しかし、女性の20~30歳代の死因の第1位もしくは第2位を悪性腫瘍は占めており⁵⁾、この年齢層では妊娠が普遍的な現象であることから、母子ともその将来のためにも、その治療、経過および予後に細心の注意が必要となる。

このように妊娠可能な若年女性に悪性腫瘍が発生した場合、妊娠の成立および妊娠の維持に与える影響について、また逆に、妊娠と発癌、あるいは妊娠が腫瘍に及ぼす影響について多くの議論がある。

まず第一の問題については、そもそも、若年発症の悪性腫瘍では、その進行が高齢者に比して急激であり、全身的衰弱や体内環境変化などのため、妊娠状態になる可能性が低下する。また、たとえ受精が成立したとしても着床前では自然流産を起こす可能性が高く、また、悪性腫瘍の部位、進行度、妊娠のステージにもよるが、母体の安全上、または治療との関係上、人工流産、または早産を促すことも多い^{4,6,7)}。治療との関係については後述する。

悪性腫瘍の胎児に及ぼす影響としては、白血病、黒色腫の母子間転移 (vertical transmission) の報告もある⁸⁻¹⁰⁾が、非常に効果的な生物学的防御機構が胎盤、胎児には存在しているため、母体から胎盤、胎児への転移、また逆に胎児悪性腫瘍の母体への転移もごくまれであるといわれている¹¹⁾。しかし、母体の全身衰弱による胎児の発育不全や胎児感染、治療化学療法剤や放射線による催奇型性の問題、および、癌の予後観察期間中の生活指導など、多様な問題があり、これらのうちいくつかは患者の次回妊娠にも影響があると考えられるため、十分な注意が必要である。

次に、妊娠が悪性腫瘍を引き起こす原因になりうるかという議論に関しては、次のように考える。妊娠、すなわち妊娠現象の維持ということ自体、半同種移植片の自然生着現象であり、母体側の免疫抑制、あるいは免疫寛容なくしては成り立たぬものである。母体と胎児は胎盤を介してつながっているものであり、胎児由来の AFP(α -fetoprotein)、CEA (carcinoembryonic antigen) の増加や HCG (human chorionic gonadotropin)、コルチコ

表 1 妊娠時の免疫抑制

[文献 5) より引用]

1) 特異的免疫抑制
Blocking antibody
2) 非特異的免疫抑制
T-helper cell/suppressor cell- 比減少
N-K cell function 低下
Estrogen, Progesterone, HCG, Prolactin,
Corticosteroid
Prostaglandin
Pregnancy associated protein
Oncofetal antigen
Leukocyte migration enhancement factor
Red cell immune adherence 低下

表 2 担癌生体内の免疫抑制

[文献 5) より引用]

1) 特異的免疫抑制
Blocking antibody
(antigen-antibody complex ?)
2) 非特異的免疫抑制
T-cell 数低下
T-cell function 低下
T-suppressor cell activity 上昇
N-K cell 数低下
Oncofetal antigen
Corticosteroid, HCG, Prostaglandin
α_2 -macroglobulin
Small molecular weight immunosuppressive factor
Immune suppressive macromolecule
Complement level 低下

ステロイド、エストロゲン、プロジェステロンなどのホルモン環境の変動は、全身的免疫抑制を示す変化として理解されている。これは、たとえば非特異的 mitogen に対する反応性の低下を引き起こすものであり、サプレッサー T 細胞の機能活性の上昇を引き起こすものとして報告されている^{5,12)}(表 1)。妊娠時の CEA や AFP や抗 OFA-I (Oncofetal antigen I) の測定により部分的には追跡可能であるが、ここから、母体の免疫能の低下がどの時期に著しいか類推できる。その結果、多少のばらつきはあるが相対的に妊娠中期から後期にかけて (26~31週) が最も低値を示し¹³⁾、この時期がホストの抵抗性の最も弱い時期と考えられる。われわれが経験した症例も、妊娠 5~6 か月頃の発症と考えられ、妊娠自体が特にこのような遠隔臓器悪性腫瘍の直接的なトリガーとな

ったとは考えがたいが、間接的には悪性腫瘍の発生、進展のリスクを高めたものと考えられる。

また Gleicher¹³⁾によれば、担癌生体内の免疫抑制現象は妊娠時の免疫抑制状態とすこぶる類似性があり(表1, 2)、妊娠と悪性腫瘍は担体が拒否反応なしに異種組織を受入れるたった2つの生物学的現象であるとしている。このことは Wiskott-Aldrich 症候群のような先天的免疫不全患者、あるいは後天的免疫抑制をうける移植患者の間に非常に高頻度に悪性腫瘍の発生がみられるように、妊娠という現象は悪性腫瘍をきわめて受入れやすい素地をもつものと考ええる。実際に胎状奇胎における妊娠絨毛の絨毛癌移行率の高いことはよく知られており¹⁴⁾、妊娠授乳が乳癌の発生を促進することも、臨床前期、潜在期の病巣の増殖を促進させるともいわれている¹⁵⁾。

妊娠が腫瘍に及ぼす影響としては、一般に乳癌のようなホルモン依存性腫瘍の場合、しからざる腫瘍に比して予後は不良であると考えられる¹⁶⁾。このことは乳癌や黒色腫のように tumor antigen と fetal antigen の類似性が判明しているものでは、胎児を拒否反応から守る blocking antibody が発癌、増殖を促す一方、抗原類似性のない癌では妊娠の影響をうけないという説明と合致する。また、最近消化器癌のエストロゲンレセプターの存在も報告され、消化器癌の一部も女性ホルモンに依存して発育、進展すると考えられている¹⁷⁾。また、悪性腫瘍患者の腫瘍随伴症候群として、異所性のホルモン産生、分泌も知られており¹⁸⁾、内分泌機構と悪性腫瘍間の大きく、かつ複雑な相互作用が考えられるところである。

妊娠に合併した悪性腫瘍の治療については、従来は妊娠初期、中期には人工妊娠中絶を施行し、母体の抗癌治療を行う例が多かったが¹⁹⁾、最近では、妊娠継続に直接関係しない部位の腫瘍に関しては、妊娠と治療を同時進行させることが多いようである。ただし、妊娠のステージ、悪性腫瘍の進行度、児への親の期待、選択される治療法に関連し治療側に若干の対応の変化をみる。

一般に手術および放射線療法に関しては、生殖器より遠隔部位の腫瘍であれば、妊娠を考慮しつつ行うことも可能である。外科手術に関しては、現在、麻酔技術の進歩により、術後の自然流産率を上げることなく、安全に手術を行いうるし、麻酔薬の催奇型性の問題も臨床レベル上ほとんどないと考えられる。

放射線療法に関しては、照射の量および時期が胎児に重大な影響を及ぼすことが知られている。すなわち、受胎後17週までは各種臓器の発生期であり、奇型を生ずる危険が大きいため、妊娠20週ぐらいまではなるべく照射せぬことが望ましい。照射量に関しては10 Rad で明らかな奇型の発生が報告され、5 Rad でもすでにその可能性の生じることが実験奇型学的に知られているが、現在のところ胎児被曝を1 Rad 以下とすることができ

ば、まず心配ないと考えられている¹⁹⁾。ただし、遠隔部腫瘍の照射に際しても、放射線の種類の選択、腹部の十分な遮蔽を行うことはいうまでもない。

化学療法に関しては、現在使用されている抗癌剤は大なり小なりすべて催奇形性があると考えて間違いないが、悪性腫瘍の種類、進行度などのかねあいで、使用薬剤の種類、量、使用法、使用時期などを選択する必要がある。動物実験的にも臨床的にも種々な催奇型性が認められるが、Blatt²⁰⁾、Schapira²¹⁾によれば、妊娠第1三半期(1 st. trimester)の化学療法剤使用例に児の奇型発現率は高く、受胎前および第2・第3三半期(2 nd. 3 rd trimester)、化学療法後の妊娠についてはほとんど障害をみないと報告している。このことはすなわち、第1三半期までが胎児の器官形成期に相当し、しかも胎盤形成が完了していない時期であることより十分納得できる。また、Gililand²²⁾は、妊娠第1三半期に aminopterin を投与すると高頻度に、また cytoxan, busalphan, chlorambucil, fluorouracil, methotrexate では7.5%程度に奇型児の出産をみるとし、その他の時期の上記薬剤使用例ではこのようなことはなく、大多数の症例で正常な出産をみ、知能障害もないと報告している。

胎盤による物質交換が確立するのは第2三半期以降である。一般に胎盤透過性は薬剤の分子量、蛋白結合、脂質溶解性、イオン化の程度により決定され、胎盤の血流、胎盤における薬剤の代謝、胎盤の加齢などの影響をうける。おおむねの化学療法剤は、20~40%の胎盤移行率を示すが、サルファ剤のように80%を越える移行率を示すものもあり、テトラサイクリン系抗生剤のような薬剤は、動物胎子の硬組織内沈着が起こることが知られている。また、周産期においては薬剤排泄は胎児の腎で行われるようになり、薬剤投与に際しては児の腎の未熟性を考慮して、胎盤透過性の比較的良好な薬剤は慎重な投与を行う必要がある^{23,24)}。

また、化学療法剤の種類によっては高い母乳移行率が報告され、授乳をみあわせた方がよい場合が少なくない。一般に弱塩基性で分子量の小さい薬剤は母乳中に移行しやすく、特に母体の腎機能低下がみられるときその移行量が高くなると報告されている²⁵⁾。さらに、化学療法剤の催奇型性が、孫、それ以下の世代に出現するという動物実験成績も存在するので、臨床的にも第2・第3世代までにわたる長期観察の必要性があると考えられる。

今回われわれが経験した症例は妊娠末期であったため、誘発分娩施行後、迅速に治療を行いうるという好条件に恵まれ、出産前後の腫瘍の進行性変化もみられず、治療の反応性も良好であった。このため、積極的な、いわゆる後療法を施行しなかったが、再発はみられず、現在にいたるまで母子ともに経過良好である。また、原則としては再発好発期を越えるまで、妊娠を控えるように

指導するのが一般的であるが、本症例では結果として、治療後約2年で再妊娠、現在妊娠16週にて経過良好である。

妊娠合併悪性腫瘍は、その発現部位にもよるが、妊娠という現象のためおきる患者の誤認、流産に対する懸念などにより、その発見、診断、治療開始に遅れを生じることが多く、治療側としても患者の妊娠に対する配慮より検査法、治療法に制約を受けることも多い。そして、本病態は産婦人科的、小児科的、生理学的、免疫学的要因など、種々な要因がからみあってきわめて複雑な様相を呈している。われわれはこのような症例を経験することによって、患者側と治療側の理解と協力が一体となった、迅速、慎重、的確なチームプレーの必要性を痛感した。

結 語

- 1) われわれは舌癌 (T1N0M0) を有する25歳妊婦症例 (妊娠37週) を経験した。
- 2) 妊娠39週時に誘発分娩後、化学療法剤の持続動注下に放射線照射を併用、総量 PEP 88.7 mg, ライナック X線 60 Gy で腫瘍消失をみた。
- 3) 初診後、31 か月を経過し、母子ともに健康である。
- 4) 妊娠と悪性腫瘍との多面的で、複雑な関連について述べるとともに、治療にかかわる諸問題を提示した。

本論文の要旨は、昭和61年6月8日の第11回日本口腔外科学会中部地方会において発表した。

引 用 文 献

- 1) Stegmann, Von H.: Schwangerschaft und Karzinom. *Med Klin* 39: 1605-1609 1963.
- 2) Nieminen, U. and Remes, N.: Malignancy during pregnancy. *Acta Obstet Gynec Scand* 49: 315-319 1970.
- 3) Donegan, W.L.: Cancer and pregnancy. *Cancer J Clinic* 33: 194 1983.
- 4) 藤原由直, 木下勤彦, 他: 妊婦にみられた上顎洞癌の一治験例. *日口外誌* 29: 1756-1760 1983.
- 5) 雨宮 厚, 桜井健司: 妊娠と悪性腫瘍. *外科* 46: 232-238 1984.
- 6) 品川信良, 片岡清一, 他: 妊産婦死亡. *産科と婦人科* 44: 1215-1227 1977.
- 7) 藤井純一, 竹内徳義: 妊娠合併癌の取り扱い—婦人科の立場から—. *癌の臨床* 16: 603-610 1970.
- 8) Brodsky, I., Baren, M., et al.: Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. *Cancer* 18: 1048-1054 1965.
- 9) Rigby, P.G., Hanson, T.A., et al.: Passage of leukemic cell across the placenta. *New Engl J Med* 271: 124-127 1964.
- 10) 山形敏一, 宇塚善郎: 妊娠と悪性腫瘍の合併—内科の立場から—. *癌の臨床* 16: 574-584 1970.
- 11) Rothman, L.A., Cohen, C.J., et al.: Placental and fetal involvement by maternal malignancy—a report of rectal carcinoma and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 116: 1023-1034 1973.
- 12) 坂元正一, 滝 一郎, 他: 産婦人科医のための免疫学入門. 金原出版, 東京, 1987.
- 13) Gleicher, N., Gunter, D., et al.: Common aspects of immunologic tolerance in pregnancy and malignancy. *Obstet Gynecol* 54: 335-342 1979.
- 14) 川島吉良, 前田 真, 他: 胎状奇胎と次回妊娠. *周産期医学* 12: 1175-1183 1982.
- 15) 阿部力哉, 他: 妊娠中に発見された乳癌. *外科* 46: 222-228 1984.
- 16) 小山博記, 和田富雄: 乳癌と妊娠. *外科* 46: 239-243 1984.
- 17) 北岡久三: 消化器癌と妊娠. *外科* 46: 244-248 1984.
- 18) 有吉 寛: 内分泌異常. *癌と化学療法* 13: 2023-2030 1986.
- 19) 山下久雄, 草野正一: 妊娠合併悪性腫瘍—放射線治療の立場から. *癌の臨床* 16: 594-602 1970.
- 20) Blatt, J., Mulvihill, J.J., et al.: Pregnancy Outcome Following Cancer Chemotherapy. *Am J Med* 63: 828-832 1980.
- 21) Schapira, D.V. and Chudley, A.E.: Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 54: 800-803 1984.
- 22) Gililand, J. and Weinstein, L.: The Effects of Cancer Chemotherapeutic Agents on the Developing Fetus. *Obstet Gynecol Survey* 38: 6-13 1983.
- 23) 松田静治: 妊婦. *化学療法の領域* 2: 51-56 1986.
- 24) 坂元正一, 滝 一郎, 他: 胎児, 胎盤系の基礎と臨床. 金原出版, 東京, 1981.
- 25) 菅原和信, 豊口禎子: 抗生物質・化学療法剤の母乳への移行. *化学療法の領域* 1: 870-881 1985.