

<特集「陽子線時代の小児がんに対するQOLを重視した放射線治療における工夫」>

小児がん放射線治療における 外科的支持療法としての性腺移動術

文 野 誠 久*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学

Gonadal Transposition Before Irradiation for Pediatric Cancer

Shigehisa Fumino

Department of Pediatric Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がん治療後のQOLのために性腺機能の温存は重要である。本稿では、放射線治療の被曝回避を目的とした性腺移動を行った横紋筋肉腫3例について報告する。

【症例1】9歳女児。会陰部原発胞巣型。VDC-IE療法3クール施行後、放射線治療前に腹腔鏡下に両上前腸骨棘への両側卵巢移動術を施行し、50.4Gyの照射を行った。治療後4年から月経を認めている。

【症例2】15歳女児。会陰部原発胞巣型。VDC-IE療法3クール施行後、腹腔鏡下に左卵巢のみ移動術を施行し、照射を行った。その後転移再発の治療を要し、初発後4年の現在卵巢性無月経を維持している。

【症例3】16歳男児。左傍精巣原発胎児型。左除辜術後にVDC-IE療法3クールを施行した。右鼠径部への右精巣移動術を施行し、照射終了後に陰嚢内に復位した。治療後3年の現在、テストステロンは正常値を維持している。

精巣移動は比較的容易に施行可能で有用性は高い。また、卵巢移動は、照射範囲によっては両側を確実に移動することが難しい場合もあり、片側のみの移動も検討すべきである。我々の症例においては、妊孕性についてはまだ評価中であり、長期にわたるフォローが必要である。

キーワード：放射線治療，卵巢移動，精巣移動，性腺機能，妊孕性。

Abstract

With recent improvements in the treatment outcomes of childhood cancer, preservation of gonadal function has become increasingly important. We herein report our experience of gonadal transposition for patients with rhabdomyosarcoma (RMS) in order to avoid irradiation with subsequent pelvic radiotherapy.

令和元年11月6日受付 令和元年11月12日受理

*連絡先 文野誠久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

fumin@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.12.899

[CASE 1] A 9-year-old girl with high-risk RMS was referred to our department after 3 cycles of VDC-IE. Before pelvic radiotherapy, we transposed the bilateral ovaries to the anterior superior iliac spine laparoscopically. Four years after irradiation, she started menstruation.

[CASE 2] A 15-year-old girl with high-risk RMS underwent unilateral ovarian transposition laparoscopically after 3 cycles of VDC-IE. After radiation, she developed metastatic lesions requiring additional chemotherapy. Three years after her surgery, she showed still ovarian amenorrhea.

[CASE 3] A 16-year-old boy with high-risk paratesticular RMS underwent testicular transposition of the unaffected side toward the right groin. After radiation, refixation of the testis was performed. Three years after completing therapy, he showed a normal range of gonadal hormones.

Testicular transposition is easy and feasible. During ovarian transposition, the preservation of both ovaries is often difficult, and unilateral transposition is a good alternative. They need long-term follow-up to validate their fertilities.

Key Words: Irradiation, Ovarian transposition, Testicular transposition, Gonadal function, Fertility.

はじめに

希少がんである小児がんの治療成績向上のためには多施設共同臨床研究が必須であり、わが国においては厚生労働省の研究班などからはじまった各臨床試験グループが、2015年に日本小児がん研究グループJCCG (Japan Children's Cancer Group) として統合され、小児がんの最先端で最良の治療成果をオールジャパンに立脚する研究体制が整備された。そのなかで、集学的治療の改善、最適化、新規治療の開発などが積極的に行われており、現在においては小児がんの70～80%までが治癒できる時代となってきた。

そのような背景において、原疾患の治療のみならず、治療後の子どもたちがより良好なQOLを確保することは重要な課題であり、化学療法や放射線治療を行う際に性腺機能を温存することもその課題のうちの一つといえよう。とくに近年発達のめざましい放射線治療は、強度変調放射線治療や粒子線治療などの新しい技術が次々と登場し、腫瘍制御率の向上が期待されており、今後ますます発展が期待できる分野であるが、それと同時に、放射線被曝による性腺機能障害が問題視されている。

今回、骨盤放射線治療を行う前に被曝回避を目的とする外科的支持療法として、性腺移動を

行った横紋筋肉腫の3例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例提示

症例1

症例：9歳、女兒

診断：会陰部原発卵巣型横紋筋肉腫、高リスク群 (Stage 4, Group IV, 骨・骨髄転移)

現病歴：9歳時に左鼠径部腫脹、食欲および活気低下を主訴に前医を受診したところ。左鼠径から会陰部に腫瘤を認めたため、悪性腫瘍を疑われ当院に転院となった。精査の結果上記診断に至り、VDC (ドキシソルビシン, アクチノマイシンD, シクロホスファミド) -IE (イホスファミド, エトポシド) 療法を3クール施行した後、局所病変に対する骨盤X線放射線治療開始前に卵巣移動術の方針となった。

手術計画：まず放射線科医にて放射線治療計画が立案され、その骨盤腔放射線線量分布図をもとに、性腺移動後の固定位置を小児外科医が加わって検討した。骨盤腔の照射範囲を避けるように、両側卵巣を上前腸骨棘近傍の腹壁に固定することとした (図1上)。

術中所見：腹腔鏡下に施行することとし、臍部にラッププロテクター™ (株八光) を装着し、同部より5mmポート2本、3mmポート1本を挿入し、右側腹部より5mmポートを挿入した。卵

巢の授動を行ったが、卵管を温存した状態で、両側卵巢を目的の位置に固定するには、両側において子宮動脈卵巢枝を処理する必要であった。固定は卵巢に吸収糸をかけて、側腹部に小切開をおき、ラパヘルクロージャー™ (株八光) で糸を誘導して結紮し皮下に結節をおいた。マーキングのためチタンクリップを卵巢につけて手術を終了した (図1下)。

治療後経過：50.4Gy (28fr) の放射線治療終了後10ヵ月に化学療法を終了し、腫瘍は寛解を維持しており、退院となった。性腺 (刺激) ホ

ルモン値の推移を表1に示す。性腺移動後4年で初潮を認め、治療終了後5年の現在月経は周期的に発来している。

症例2

症例：15歳，女児

診断：会陰部原発胎卵巢型横紋筋肉腫，高リスク群 (Stage 4, Group IV, リンパ節・乳腺転移)

現病歴：15歳時に外陰部結節を自覚し，徐々に疼痛を伴うようになったため，近医を受診したところ，横紋筋肉腫が疑われて当院に紹介と

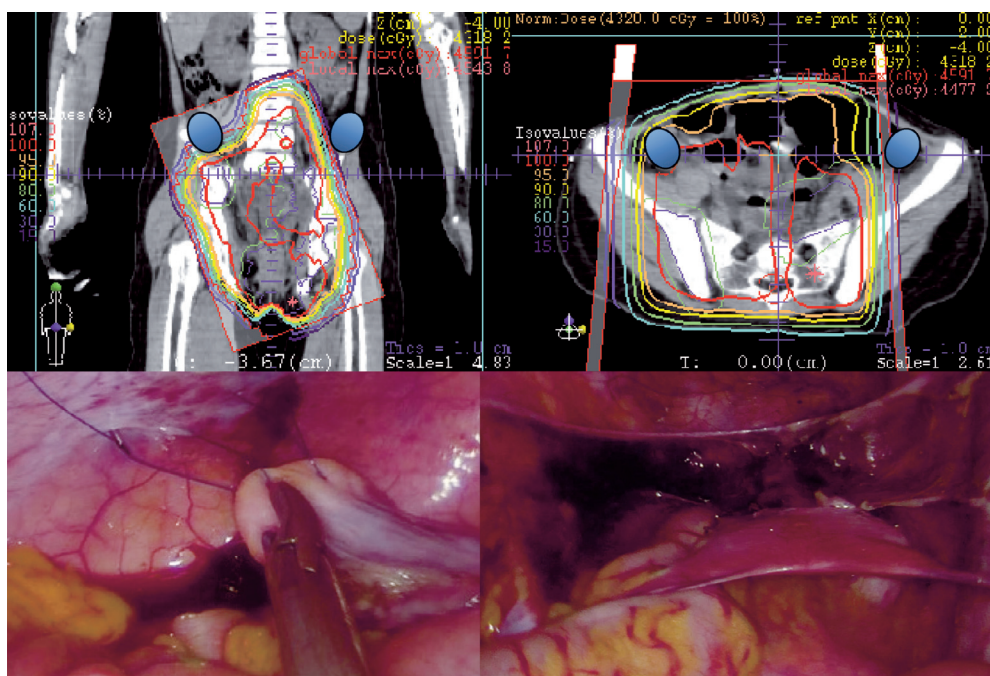


図1 症例1

上：骨盤腔放射線線量分布図，楕円マーク：卵巢移動予定位置。

下：腹腔鏡下両側卵巢固定術術中写真，左：右卵巢固定中，右：両側固定後。

表1 症例1 9歳，女児の性腺 (刺激) ホルモン推移

	性腺移動前	術後9ヶ月	術後2年	術後3年	術後4年
年齢	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳
LH (mIU/mL)	0.30	4.36	11.26	37.37	1.16
FSH (mIU/mL)	5.01	19.11	15.80	67.09	2.27
Estradiol (pg/mL)	10	-	12	-	19.3

なった。精査の結果上記診断に至り、VDC-IE療法3クール施行後、骨盤部照射を伴うX線放射線治療開始前に卵巣移動術を行う方針となった。尚、入院後初経を認めたものの、化学療法開始後に月経停止となった。

手術計画：放射線科医により作成された骨盤腔放射線治療線量分布図において、右側骨盤腔は広く照射野に含まれていた。症例1の経験から、両側卵巣・卵管の温存を試みた場合、卵巣を授動する際の血管処理が増え、かつ卵管に緊張がかかり十分に授動できない可能性を考慮し、

左卵巣のみを左上前腸骨棘近傍の腹壁に固定することとした(図2上)。

術中所見：腹腔鏡下に施行することとし、臍部から5mmポートを挿入してカメラポートとし、両側腹部から5mmワーキングポートを挿入した。片側のみの固定では、卵巣間膜の処理はほとんど不要であり、目的の位置に左卵巣を非吸収糸で固定した(図2下)。

治療後経過：50.4Gy(28fr)の放射線治療終了後に、両側肺に異時性に細気管支肺胞上皮がんが偶然診断され、肺部分切除を施行された。

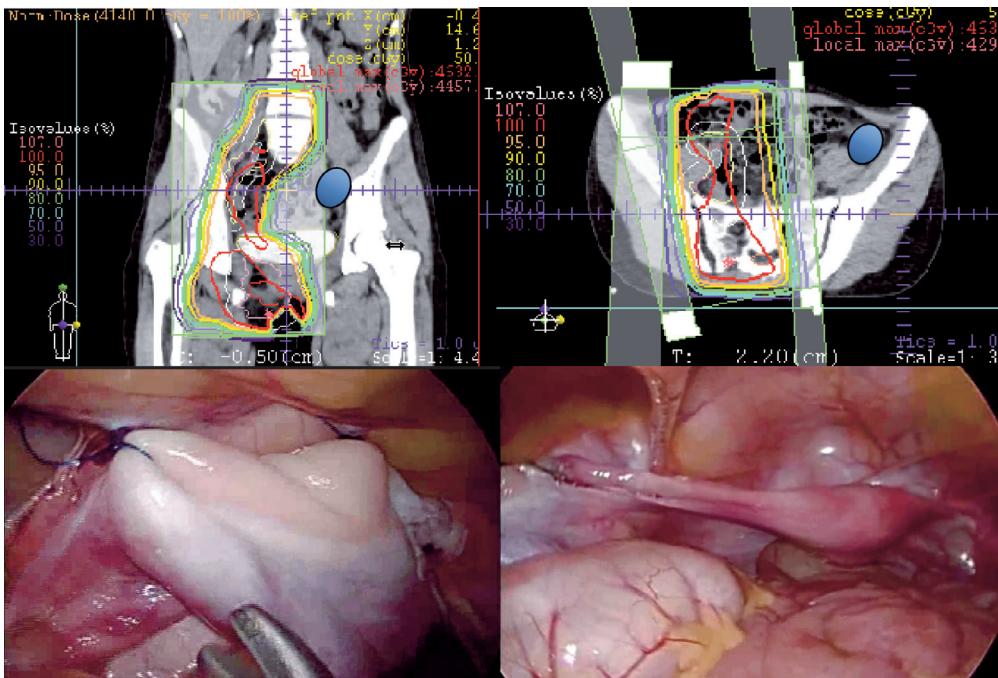


図2 症例2

上：骨盤腔放射線線量分布図。楕円マーク：卵巣移動予定位置。

下：腹腔鏡下左卵巣固定術術中写真。左：右卵巣固定中、右：右固定後。

表2 症例2 15歳，女兒の性腺（刺激）ホルモン推移

	性腺移動前	術後1年	術後3年
年齢	15歳	17歳	18歳
LH (mIU/mL)	1.27	33.63	29.97
FSH (mIU/mL)	3.77	95.73	102.24
Estradiol (pg/mL)	55	<10	<5

放射線治療終了後8ヵ月に治療終了となったが、その8ヶ月後に転移性乳腺腫瘍が出現し、さらに化学療法および放射線治療が追加された。性腺（刺激）ホルモン値の推移を表2に示すが、初発後4年の現在、卵巣性無月経の状態である。

症例3

症例：16歳，男児

診断：左傍精巣原発胎児型横紋筋肉腫，高リ

スク群（Stage 4, Group IV, 骨・リンパ節転移）

現病歴：16歳時より左陰嚢腫大を認め、徐々に増大するため、近医を受診したところ、精巣腫瘍と診断され、高位左精巣摘除術を施行された。病理診断で横紋筋肉腫と診断、さらにPET-CTにて後腹膜リンパ節転移を認めたため、当院に加療目的に紹介となった。VDC-IE3クール施行し、陰嚢、骨盤および後腹膜のX線放射線治療開始前に右精巣移動術の方針となった。尚、

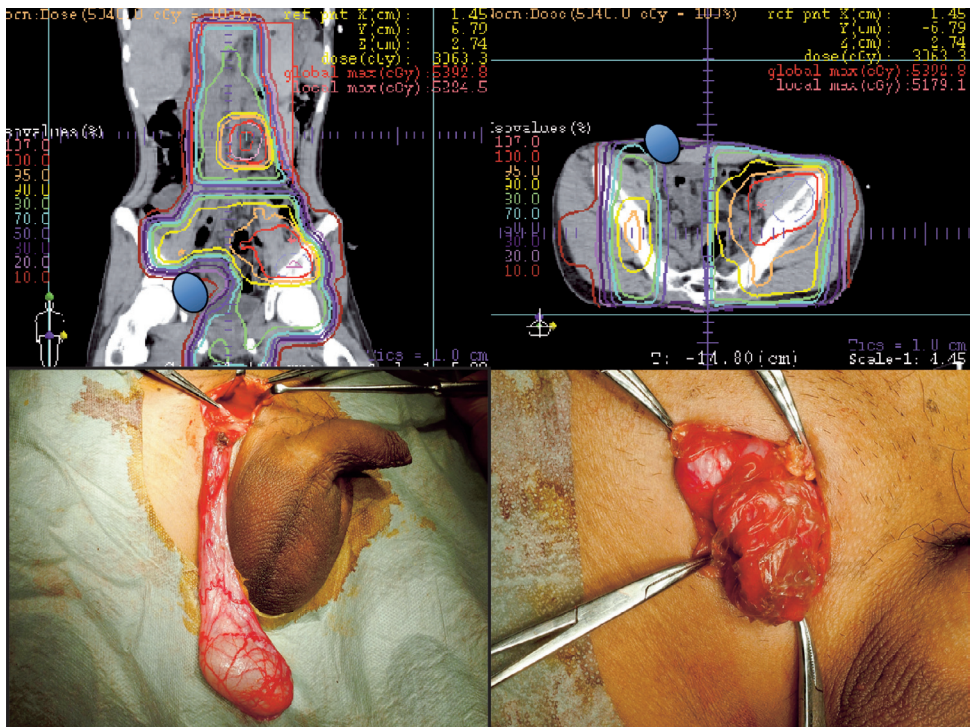


図3 症例3

上：骨盤腔放射線線量分布図，楕円マーク：精巣移動予定位置。

下：右精巣移動術術中写真。左：右精巣を創外に脱転。右：セプラフィルム®で被覆し，外腹斜筋腱膜腹側の予定位置に固定した。

表3 症例3 16歳，男児の性腺（刺激）ホルモン推移

		性腺移動前	術後1年	術後2年	術後3年
年齢		16歳	17歳	18歳	20歳
LH	(mIU/mL)	15.05	11.60	8.24	9.41
FSH	(mIU/mL)	23.64	27.26	26.44	23.14
testosterone	(ng/mL)	5.93	6.88	7.95	6.45

化学療法開始前に精子凍結保存を行っている。

手術計画：放射線治療線量分布図を参考に、右精巣を右鼠径部に移動する方針とした（図3上）。

術中所見：右外鼠径輪直上を切開し、鼠径管を開放せず、精巣および精索を内精筋膜を温存したまま創外に脱転した。精索をU字を描くように配置し、癒着予防に精索～精巣周囲をセプラフィルム®（科研製薬㈱）にて被覆した上で、外腹斜筋腱膜腹側に吸収糸にて固定した（図3下）。

治療後経過：陰嚢・骨盤部に対する41.4Gyの放射線治療終了後3ヵ月に右精巣を陰嚢内に復位した。精巣移動術後8ヶ月で化学療法を終了し、腫瘍は寛解を維持している。性腺（刺激）ホルモンは表3の様に推移し、現在FSHは高値であるもののテストステロンはほぼ正常値を維持している。

考 察

近年、小児がんの診断および集学的治療の進歩の結果、救命率が向上し、現在の治療の関心は、治療後のQOLに向けられている。とくに化学療法や放射線治療による性腺機能低下は、第二次性徴や妊孕性を障害し、その後の社会生活に大きく問題を生じる可能性がある。性腺機能低下のリスクファクターとして、年齢、放射線照射、アルキル化剤の投与量が挙げられており、卵巣においては、ホルモン分泌は、化学療法の影響をうけて一旦低下し、3-4ヶ月後にもっとも低下するがその後、徐々に改善するとされている¹⁾。

放射線治療において、性腺はもっとも影響をうけやすい臓器として知られている。これらの障害は線量依存性であり、卵巣については、2Gyで50%以上の卵胞が障害を受け、10Gyで大部分の患者の卵巣機能は完全に停止する。さらに10-20Gyで不可逆的な卵巣機能不全となる²⁾。精巣はさらに感受性が高く、35cGyで一過性の無精子症が、200cGyで永久的な無精子症が起こりうる。そして、400～600cGyでは数年間無精子症が持続し、600cGy以上では不可逆性の精巣

萎縮を来す。また、Leydig細胞障害によるテストステロン分泌障害は20Gy以上で発生する³⁾。そのため、性腺を外科的に放射線照射野外に移動することで被曝線量を軽減する試みは決して新しい概念ではなく、卵巣については1958年からすでに試みられていた⁴⁾。

成人においては、卵巣移動術は、骨盤照射を要する子宮頸がん、直腸癌、悪性リンパ腫、骨軟部腫瘍等に対して妊孕性と内分泌機能温存のために施行されている。成人と比して、小児では施行例は少なく、特に本邦では1報が論文報告されているのみであるが¹⁾、むしろ治療後に出産時期を迎える小児の方が、これら性腺移動のよい適応と考えられる。小児では骨盤原発の横紋筋肉腫、Ewing肉腫、Hodgkinリンパ腫などが適応疾患となり、これらの放射線治療時の線量は多くは36-54Gyで、性腺保護の処置をとらなければ性腺機能不全は必発である。したがって、卵巣浸潤や卵巣転移を有する腫瘍でなければ、移動について積極的に考慮すべきと思われる。移動の時期については、多くは化学療法がある程度行われ、病勢のコントロールがついた時期となり、開腹による根治術がそのときに行われるのであれば同時に施行が望ましいが²⁾、今回の2症例のように、外科手術が不要あるいは、外科手術による局所コントロールは不可能と判断された場合は、腹腔鏡下手術が望ましい。また、術後の卵巣の復位については施行している報告と不要とする報告があり、一定の見解は見られないが、卵管が過度に進展されることによる卵子の移動障害や卵巣嚢胞形成などが報告されており、これらの合併症が疑われる場合は施行も考慮すべきである。今回の2症例については、今のところ明らかな合併症はなく復位は予定していない。小児卵巣移動術の長期予後についての報告はさらに少ないが、18人の小児例において16人で月経が発来し2人で妊娠した報告や⁵⁾、Hodgkin病患者11人において11の出産があった報告があり⁶⁾、良好な成績が期待される。

精巣移動は適応となる症例が少ないためか、卵巣移動と比してさらに報告は少ない。精巣の移動先は、鼠径部や側腹壁、大腿などがあり、

手術手技自体も鼠径ヘルニアや停留精巣の手術に通じるため比較的施行が容易である³⁾⁷⁾⁸⁾、卵巣と違って精巣の場合、固定位置はいずれも非生理的であり、精巣の発育に適さないことや、精巣外傷の危険性があることから、治療終了後に復位する手術が必要であるとされる。当施設で経験した精巣移動は、精巣～精索の授動は鼠径管を開放せず、その遠位側のみで行い、閉創前には精索を癒着防止材で被覆することで、陰嚢内への精巣再固定術の際はほとんど組織の癒着を認めず有用であった。

今回の性腺移動術症例の性腺機能評価については、症例1においては月経が発来し目的に適ったと考えられるが、症例2については卵巣無月経であり、症例3はテストステロン値の低下は認めていない。いずれの症例も術後フォロー期間が短く妊孕性についてはまだ評価できておらず、今後も引き続き本術式の症例の蓄積と、長期にわたる性腺機能のフォローを行うことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 三藤賢志, 米田光宏, 中岡達雄, 上原秀一郎, 高間勇一, 東尾篤史, 中村哲郎, 原 純一, 藤崎弘之, 青野勝成, 井上 健, 福島裕子, 田中正博: 思春期に発症した骨盤原発ユーイング肉腫症例に対する卵巣移動術の試み. 日小血がん会誌, 55: 324-328, 2018.
- 2) Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S: Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol*, 14: e601-608, 2013.
- 3) Okoye BO, Spooner D, Townley JF, Gornall P: Radioprotective reverse orchidopexy. *J Pediatr Surg*, 37: 236-239, 2002.
- 4) Fernandez-Pineda I, Davidoff AM, Lu L, Rao BN, Wilson CL, Srivastava DK, Klosky JL, Metzger ML, Krasin MJ, Ness KK, Pui CH, Robison LL, Hudson MM, Sklar CA, Green DM, Chemaitilly W: Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*, 65: e27232, 2018.
- 5) Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fékété C, Rappaport R: Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr*, 121: 880-884, 1992.
- 6) Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M: Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*, 91: e15-16, 2009.
- 7) Cheng BS, King LR, Kinney TR: Testicle transposition in children who undergo low-pelvic or scrotal irradiation. *Urology*, 24: 476-478, 1984.
- 8) Deo SV, Asthana S, Shukla NK, Mohanti BK: Fertility Preserving Testicular Transposition in Patients Undergoing Inguino Pelvic Irradiation. *J Surg Oncol*, 76: 70-72, 2001.

著者プロフィール



文野 誠久 Shigehisa Fumino

所属：京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学・学内講師

略歴：1997年3月 神戸大学医学部 卒業

1997年4月 京都府立医科大学小児外科

1998年4月～2000年3月

京都第一赤十字病院外科

2001年4月～2005年3月

京都府立医科大学大学院医学研究科大学院生

2008年4月～2009年3月

近江八幡市立総合医療センター小児外科

2009年4月 京都府立医科大学小児外科

2011年4月～現職

専門分野：小児外科全般，小児胆道疾患，小児がん

- 主な業績：1. Fumino S, Tajiri T, Usui N, et al: Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017. *Pediatr Int*, **61**: 672-678, 2019.
2. Fumino S, Yamagishi M, Tajiri T, et al: Advanced surgical strategy for giant mediastinal germ cell tumor in children. *J Pediatr Surg Case Reports*, **27**: 51-55, 2017.
3. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, et al: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatr Surg Int*, **32**: 909-914, 2016.
4. Fumino S, Kimura K, Iehara T, et al: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg*, **50**: 2102-2106, 2015.
5. Fumino S, Higuchi K, Aoi S, et al: Clinical analysis of liver fibrosis in choledochal cyst. *Pediatr Surg Int*, **29**: 1097-1102, 2013.
6. Fumino S, Ono S, Kimura O, et al: Diagnostic impact of computed tomography cholangiography and magnetic resonance cholangiopancreatography on pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg*, **46**: 1373-1378, 2011.