

20020499A

厚生科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究
(H14- 効果- (がん)- 17)

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 裕之

筑波大学臨床医学系 産婦人科学 教授

平成 15 年 (2003 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療の研究 ----- 1
吉川 裕之

II. 分担研究報告

1. 卵巢癌、卵管癌、腹膜癌に対する診断的腹腔鏡後の術前化学療法の
パイロット試験に関する ----- 5
勝俣 範之
2. 癌性腹膜炎症例に対する診断的腹腔鏡のfeasibility
に関する研究 ----- 9
笠松 高広
3. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療の研究 ----- 11
嘉村 敏治
4. 卵巢上皮性腫瘍におけるprogesterone receptor isoform
AおよびBの発現とその意義に関する研究 ----- 14
八重樫 伸生
5. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究 ----- 16
菊池 義公
6. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療の研究 ----- 19
葛谷 和夫
7. 進行卵巢癌に対する初回手術の意義、および neoadjuvant
chemotherapy およびその後の maximal debulking の
有用性に関する研究 ----- 22
清水 敬生
8. 上皮性進行卵巢癌の初回治療における Paclitaxel と
Carboplatin を用いた化学療法の治療成績と CA125 を
用いた治療効果の判定に関する研究 ----- 29
八杉 利治
9. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究 ----- 32
星合 昊
10. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究 ----- 34
斎藤 俊章
11. 卵巢癌治療の個別化に関する基礎的研究 ----- 38
落合 和徳
12. 獲得性シスプラチン耐性卵巢癌における転写因子 YB-1 の
核内発現の上昇に関する研究 ----- 40
平川 俊夫

13. 上皮性卵巣癌の予後改善に関する研究 -----	43
安田 允	
14. 卵巣癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に 関する研究 -----	47
日浦 昌道	
15. 卵巣癌における血管新生因子に関する研究-----	53
藤井 恒夫	
III. 資料	
プロトコール -----	59
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	230
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	231

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括研究報告書

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

主任研究者 吉川裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨

Feasibility Study の実施計画書完成した。卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の予後改善を目的として、化学療法先行の治療法を標準治療の手術先行の治療法と比較するランダム化比較試験を行う前段階として本 feasibility study が計画された。目的は、化学療法先行の治療（TXL175 mg/m² +CBDC AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース）が、試験治療として適切かどうかを判断し、かつ診断的腹腔鏡の必要性を決定することである。Primary endpoint は、完全腫瘍消失[CT または MRI で病変が消失し、CA125<20]率で、閾値割合 20%、期待割合 40%である。また、登録例が診断的腹腔鏡後に適格とされる割合も secondary endpoint (90%以上) として検討する。目標登録数は 56 例であり、登録期間は 1 年である。平成 14 年 12 月 6 日に実施計画書が JCOG 臨床試験審査委員会で承認され、平成 15 年 1 月 14 日より登録を開始した。現在各施設 IRB 承認手続き中の施設が多いが、3 月 5 日の段階で承認が得られた施設が 8 施設ある。

分担研究者 勝俣 範之
国立がんセンター中央病院
医員
笠松 高弘
国立がんセンター中央病院
医長
嘉村 敏治
久留米大学医学部教授
八重樫 伸生
東北大学医学部教授
菊池 義公
防衛医科大学校教授
葛谷 和夫
愛知県立がんセンター部長

清水 敬生
癌研究会附属病院医長
八杉 利治
東京大学医学部助手
星合 昊
近畿大学医学部教授
齋藤 俊章
国立病院九州がんセンター
医長
落合 和徳
東京慈恵会医科大学教授
平川 俊夫
九州大学医学部講師

安田 允
東京慈恵会医科大学附属柏
病院教授
日浦 昌道
国立病院四国がんセンター
部長
藤井 恒夫
国立病院呉医療センター部
長

A. 研究目的

術前/術後化学療法+腫瘍縮小手術から成る治療法が第 III 相試験の試験治療として適切かどうかを判断し、かつ第 III 相試験を行う場合、試験治療群において診断的腹腔鏡が必須かどうかを決定することである。

B. 研究方法

適格規準は、1)画像所見で卵巣、卵管、腹膜がん III/IV 期、2)術前細胞診が上記に一致。3)初回腫瘍縮小手術の対象と成りうる。4)CA125>200U/ml かつ CEA<20 ng/ml。5)測定可能病変を有する。6)年齢 20-75 才。7)PS 0-3。8)諸臓器機能が保たれている。

登録後、診断的腹腔鏡を行い、悪性であること、原発が上記臓器であること、進行期が III/IV 期であること、組織型を確認する。その後 2 週以内に化学療法 (TXL175 mg/m² +CBDCA AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース TXL) を開始する。4 コース後に PD 例を除き、ICS (腫瘍縮小手術) を行い、その後 4 コースの化学療法を行い、Primary endpoint である完全腫瘍消失 [CT または MRI で病変が消失し、CA125<20] 率について評価する。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言や米国ベルモント

レポート等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

a) プロトコルの IRB 承認が得られた施設だけから患者登録を行う。

b) 登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

1) Feasibility Study の実施計画書成。

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の予後改善を目的として、化学療法先行の治療法を標準治療の手術先行の治療法と比較するランダム化比較試験を行う前段階として本 feasibility study が計画された。目的は、化学療法先行の治療 (TXL175 mg/m² +CBDCA AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース) が、試験治療として適切かどうかを判断し、かつ診断的腹腔鏡の必要性を決定することである。Primary endpoint は、完全腫瘍消失 [CT または MRI で病変が消失し、CA125<20] 率で、閾値割合 20%、期待割合 40% である。また、登録例が診断的腹腔鏡後に適格とされる割合も secondary endpoint (90%以上) として検討する。目標登録数は 56 例であり、登録期間は 1 年である。

2) Feasibility Study の登録開始。

平成 14 年 12 月 6 日に実施計画書が JCOG 臨床試験審査委員会で承認され、平成 15 年 1 月 14 日より登録を開始した。現在各施設 IRB 承認手続き中の施設が多いが、3 月 5 日の段階で承認が得られた

施設が 8 施設ある。

D. 考察

1) Feasibility Study の意義について

化学療法先行治療に関して唯一先行している EORTC では、第 III 相試験を開始し、診断的腹腔鏡の後に手術先行群と化学療法先行群に割り付けているが、結果として手術先行群に余分な診断的腹腔鏡を行っている。EORTC では複数のレジメを許容し 6 コースであるが、不足が予想され、本試験では化学療法を統一し 8 コースとした。術前化学療法の利点である早期治療開始をさらに早めることを狙い、診断的腹腔鏡の省略可否についても検討する。

2) 今後の発展性について

大規模第 III 相比較試験により検証する。この新治療体系の確立は、治療成績の向上のみならず、手術回数・侵襲を減少させることができる。完全腫瘍消失率を達成した場合には、ランダム化比較試験を行う。また、腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%以上が担保された場合には診断的腹腔鏡を省略する。

E. 結論

卵巣がん、卵管がん、腹膜がん III/IV 期に対する術前／術後化学療法＋腫瘍縮小手術に関する feasibility study が開始されあれた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto K, Kato K, Imamura A, Yoshikawa H, Taketani Y, Esumi H. 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside confers strong tolerance to

glucose starvation in a 5'-AMP-activated protein kinase-dependent fashion. *Biochem Biophys Res Commun* 290(1): 263-267, 2002

2. Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol* 32(3): 110-112, 2002

3. Hasumi Y, Mizukami H, Urabe M, Kohno T, Takeuchi K, Kume A, Momoeda M, Yoshikawa H, Tsuruo T, Shibuya m, Taketani Y, Osawa K. Soluble FLT-1 expression suppresses carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer. *Cancer Res* 62(7): 2019-2023, 2002

4. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Yamada M, Kawana K, Minaguchi T, Oda K, Hasumi Y and Taketani Y. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett* 180(1): 83-89, 2002

5. Okada S, Tsuda H, Ohmi K, Kasamatsu T, Tamada T, Tsunematsu R, Sumi M, Tokuyue K, Yoshikawa H and Hirohsashi S. Immature glandular features in squamous cell carcinoma of the uterine cervix as an independent indicator of resistance to radiotherapy. *Int J Gynecol*

- Cancer 12(3): 277-285, 2002
6. Okada S, Tsuda H, Takarabe T, Yoshikawa H, Taketani Y and Hirohashi S. Allelotype analysis of common epithelial ovarian cancers with special reference to comparison between clear cell adenocarcinoma with other histological types. Jpn J Cancer Res 93: 798-806, 2002
 7. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kawana Y, Hirai Y, Yoshikawa H and Taketani Y. Neutralizing antibodies against oncogenic human papillomavirus as a possible determinant of the fate of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. Biochem Biophys Res Commun 296(1): 102-105, 2002
 8. Horie K, Tomida A, Sugimoto Y, Yasugi T, Yoshikawa H, Taketani Y and Tsuruo T. SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin. Oncogene 21(52):7913-7922, 2002
 9. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y and Kanda T. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. J Med Virol 69(3):441-446, 2003.
 10. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H and Itai Y. Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1;55(2):354-361, 2003
2. 学会発表
- Onda T, Katsumata N, Yasugi T, Mujika M, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H. Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer. A phase I-II trial. ASCO 2002, Abstract No.867
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
- なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する診断的腹腔鏡後の術前化学療法の
パイロット試験に関する研究

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 婦人科医員

研究要旨

多施設共同で計画している「III/IV期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study」の基礎的データとなる診断的腹腔鏡後の術前化学療法の feasibility についてパイロット研究を行った。5例において診断的腹腔鏡を行った。結果として、診断的腹腔鏡後速やかに化学療法に移行することができ、化学療法3-4コース後に減量手術を行うことが可能であった。

A. 研究目的

多施設共同で計画している「III/IV期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study」の基礎的データとなる診断的腹腔鏡後の術前化学療法の feasibility を検討する。

B. 研究方法

以下の規準に適切な症例に対し、診断的腹腔鏡を行い、その後化学療法3-4コース行った後に腫瘍縮小手術 (Interval Cytoreductive Surgery) を行う。

適格条件

- 1) 上腹部・下腹部(骨盤)画像所見により、卵巣、卵管、腹膜いずれかの原発の表層上皮性間質性の悪性腫瘍が疑われる。
- 2) 画像所見(上記のものおよび胸部XP/CT、シンチグラムなど)に規定上必要なら細胞診所見(胸水の場合など)を加えて、進行期 III 期また

は IV 期と診断し得る。

- 3) 測定可能病変を有する
- 4) 初回治療例(先行する化学療法、放射線療法、手術などを受けていない症例)
- 4) 年齢: 20才以上 75才以下
- 5) PS (ECOG) 0-3
- 6) 以下にあげる諸臓器機能を有する
骨髄機能 WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、ANC(好中球) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、Plt $\geq 100,000/\text{mm}^3$
肝機能 AST(GOT) $\leq 60\text{IU/L}$ 、ALT(GPT) $\leq 60\text{IU/L}$ 、Total serum bilirubin $\leq 1.5\text{mg/dl}$
腎機能 Serum creatinine $\leq 1.5\text{mg/dl}$
心機能 正常または治療を必要としない程度の心電図変化

診断的腹腔鏡手術の方法

切開創について

腹腔鏡は open laparoscopy とする。腹腔鏡下の切除のために置く操作鉗子用の 2cm までの切開の部位、数については特に制限しないが、標準は下腹部の 2ヶ所とする。診断的腹腔鏡手術時に観察、触診、生検のために必要なら、腹腔鏡挿入用の切開を 5cm まで延長するか、腹腔鏡挿入用の切開とは別に 5cm までの切開を置くことは可とする

生検/細胞診について

組織診断の確認のために生検を行なう。進行期の確認のための生検は必要としない。生検は原発巣または転移巣のいずれかからの punch biopsy のみでよい。それが危険な場合は、片側付属器切除、大網生検などにより、「切開創について」で述べた切開創から出せる範囲の摘出を、最大腫瘍を摘出しないかぎり行なうことができる。腹水は可及的に吸引する。術前に腹水の細胞診を採取していない場合には、腹水細胞診を採取、提出する。腹水がない場合には、部位別に(すくなくともダグラス窩)擦過細胞診または洗浄細胞診を採取、提出する。

進行期の診断について

進行期 III 期であることの確認は、小骨盤外の転移病巣の視診あるいは 5cm までの切開創からの触診による確認を要する。

リンパ節により進行期 III 期と診断した症例でも、同様に、触診による確認を要する。

術中診断について

診断的腹腔鏡手術時に、不適格とされた症例は、プロトコール治療中止として可及的切除(腫瘍縮小手術)に切り替えるなどプロトコール外の治療を行なってよい。つまり、観察所見・迅速組織診断で卵巣、卵管、腹膜以外の原発が明らかである場合、表層上皮性間質性悪性腫瘍でないことが明らかな場合、III/IV 期でないと判断される症例は不適格症例として、プロトコール治療中止としてその場で腫瘍縮小手術に切り替えてよい。

手術時間について

皮膚切開から切開創縫合までとする。2 時間以内を目安とする。

その他の手術について

腹腔鏡下に行う場合を含み、腸管切除、人工肛門設置はしない(除外規準参照)。ただし、臓器損傷の修復、腎瘻、尿管カテーテル挿入、表在リンパ節生検、皮膚生検、胸水穿刺などは制限しない。これらの手術にかかる時間は前記の手術時間には含まれない。

化学療法

化学療法は診断的腹腔鏡後速やかに以下のレジメンを 3-4 コース行う。

TJ療法 3例
 Paclitaxel 175mg/m² / CBDCA 卵管癌 1例
 AUC5 3週間毎 腹膜癌 1例

DJ療法 組織型：漿液性腺癌 5例
 Docetaxel 75mg/m² / CBDCA AUC5 腹腔鏡手術時間：45-60分
 3週間毎 腹腔鏡後化学療法開始までの日
 数：中央値 3日 (2-7日)

Carboplatin (CBDCA)の投与量の
 計算は、以下のカルバートの式
 投与量(mg) = 目標とする
 $AUC(mg/ml \cdot 分) \times (GFR(ml/分) + 25)$ に従う。

化学療法： TJ療法 2例 3
 コース
 DJ療法 3例 4
 コース

化学療法の腫瘍縮小効果：CR 0
 例、PR 5例、NC 0例、PD 0例

Interval Cytoreductive Surgery (ICS)

の方法

ICSは3-4コース後に行なう。optimal surgery (cytoreduction)を目指し、基本手術(子宮全摘術+両側付属器切除術+部分大網切除術)施行に加え、可能な限り転移巣も切除する。転移巣の切除には、直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、全大網切除、骨盤および傍大動脈(腹部大動脈周囲)リンパ節郭清、などを積極的に行なうこととし、特にその術式に制限を設けず、全身状態の許す範囲で、可及的な腫瘍縮小(減量)手術を行なう。さらに、必要に応じて、腹腔内臓器以外の腫瘍摘出も行なうなど、腹腔内のみならず全身の残存腫瘍径の縮小化に努める。

C. 研究結果

5例において、診断的腹腔鏡後化学療法を行った。

患者背景(n=5)

年齢：中央値 68才 (46-74才)
 腹腔鏡下ステージング：5例すべて IIIC期
 腹腔鏡診断： 上皮性卵巣癌

Interval Cytoreductive

Surgery： 5例
 術後残存腫瘍
 径 1cm 以下 5
 例

D. 考察

腹腔鏡手術は5例すべてにおいて安全に施行でき、しかも術後合併症はほとんど認められなかった。腹腔鏡下にてのステージング、生検に関しては特に問題なく施行可能であった。最短で2日後に化学療法を施行した例があった。腹腔鏡手術は慣れるまで当初は時間がかかったが、術者の熟練により、より手術時間を短縮できるものと思われた。

E. 結論

診断的腹腔鏡手術は5例すべてにおいて安全に施行でき、しかも手術後速やかに化学療法を施行可能であり、診断的腹腔鏡後の術前化学療法の feasibility は十分にあると考えられた。今後は具体的に JCOG プロトコールとして承認された「III/IV期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study」に登録、遂行をしていく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Horii S, Katsumata N, Andoh M, Mukai H, Kitagawa R, Shimizu C, Kasamatsu T, Yamada T, Tsunematsu R, Watanabe T. A phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) as palliative chemotherapy in patients with recurrent and metastatic cervical cancer (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, Abstract No: 835, 2002
2. Onda T, Katsumata N, Yasugi T, Mujika M, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H. Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer. A phase I-II trial. (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, Abstract No: , 2002

2. 学会発表

1. Ishikawa H, Takayama T, Yamazaki Y, Seki Y, Katsumata N. Physician-patient communication and patient satisfaction in Japanese cancer consultation. *Social Science & Medicine* 55: 301-311, 2002
2. Ishikawa H, Takayama T, Yamazaki Y, Seki Y, Katsumata N, Aoki Y. The interaction between physician and patient communication behaviors in Japanese cancer consultation characteristics. *Patient Education and Counseling* 46:

277-285, 2002

3. Shimozuma K, Okamoto T, Katsumata N, Koike M, Tanaka K, Osumi S, Saito M, Shikama N, Watanabe T, Mitsumori M, Yamauchi C, Hisashige A. for the Task Force of the Japanese Breast Cancer Society for 'The Development of Guidelines for Quality of Life Assessment Studies of Breast Cancer Patients'. *Breast Cancer* 9:296-202, 2002
4. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N. Unknown primary carcinoma: a feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel. *International Journal of Clinical Oncology* 8:23-25, 2003
5. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y: Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *British Journal of Cancer* 88: 245-250, 2003
6. Aihara T, Takatsuka Y, Itoh K, Sasaki Y, Katsumata N, Watanabe T, Noguchi S, Horikoshi N, Tabei T, Sonoo H, Hiraki S, Inaji H. Phase II study of concurrent administration of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Oncology* 64, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

癌性腹膜炎症例に対する診断的腹腔鏡の feasibility に関する研

分担研究者 笠松 高弘 国立がんセンター中央病院 婦人科医長

研究要旨

癌性腹膜炎症例に対する診断的腹腔鏡の feasibility に関して検討を行った。原発不明の癌性腹膜炎症例および初回腫瘍手術困難な進行卵巣癌症例 5 例に対して、診断的腹腔鏡検査を行った。5 例全例で原発臓器、組織型、進行期の診断という目的を達成できた。また、手術の侵襲は軽度で、特記すべき重篤な術中、術後の合併症は認められなかった。診断的腹腔鏡検査後の化学療法は、全例で 1 週間以内に可能であった。JCOG0206-MF study(III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study)において、protocol の一環として腹腔鏡検査を行って診断を確認し、腹腔鏡検査後 1 週間以内に術前化学療法を開始することは可能と考えられた。

A. 研究目的

JCOG0206-MF study、III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study を計画するにあたって、癌性腹膜炎症例に対する診断的腹腔鏡検査の feasibility につき検討すること。

B. 研究方法

通常の画像診断(CT, MRI など)および消化管検索(上部、下部消化管内視鏡もしくは造影検査)、乳腺の検索(触診、造影検査など)によっても原発巣の確定困難な癌性腹膜炎症例および画像診断上、初回手術では有効な腫瘍縮小手術が困難と考えられる進行卵巣癌症例、合わせて 5 例を対象として、原発病巣、組織型、腹腔内進行期の診断を目的として、診断的腹腔鏡検査を行った。腹腔鏡検査においては、(計画中の protocol に従い、)

腹腔内の観察および腫瘍組織からの生検を行った。なお、検査に際しては、検査の合併症および腹腔鏡検査によっても十分に診断が確定できない場合があり得ることなどの不利益についても説明を行い、患者および家族の同意を得て行なった。

C. 研究結果

診断的腹腔鏡により、5 例中 1 例において、検査前の CT にて認められていた肝背側横隔膜下の播種病変の確認が不能であったものの、5 例全例の原発臓器、組織型、腹腔内進行期の診断が可能であった(卵巣癌 T3 症例 3 例、卵管癌 T3 症例 1 例、腹膜癌 T3 症例 1 例)。検査に伴う、特記すべき重篤な合併症は認められなかった。また、検査中および検査後に輸血を要した症例はなく、A1b 製剤は 1 例において総量で 30g の投与を要したが、(大量の腹水吸引の影響による)検査中、

検査後の循環不全は 1 例も認められなかった。また、腹腔鏡検査から化学療法の開始までの期間は 2 日から 7 日で、中央値 3 日であった。

D. 考察

癌性腹膜炎症例に対する、診断的腹腔鏡による原発臓器、組織型、進行期の診断は、症例によっては十分に可能であると考えられる。また、大量の腹水貯留例においても、診断的腹腔鏡検査は比較的 low morbidity で安全に行うことができ、診断的腹腔鏡検査後の化学療法は 1 週間以内に十分可能と考えられた。

E. 結論

計画中の JCOG0206-MF study(III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study)において、protocol の一環として登録症例に対して診断的腹腔鏡検査を行い、原発臓器、組織診断、進行期を確認し、腹腔鏡検査後 1 週間以内に術前化学療法を開始することは可能と考えられた。

F. 健康危険情報

診断的腹腔鏡の検査中、検査後の重篤な合併症は認められず、安全に行なうとと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

恩田貴志、特集 Neoadjuvant Therapy-卵巣癌、癌治療と宿主、Vol. 14, No. 4、65-71、2002

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

分担研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

進行卵巣癌に対する術前化学療法の有用性を検証するための研究において、まず画像検査による卵巣癌の術前診断の精度を腹腔鏡検査により評価する研究が計画された。そこでそのパイロット研究として腹腔鏡検査から化学療法が円滑に行えるか否かを検討した、その結果円滑に行うことが可能であることが判明した。この結果は術前化学療法に関する研究のプロトコール作成に役立つと考えられる。

A. 研究目的

進行卵巣癌に対して診断がつき次第化学療法を行い、腫瘍が縮小した時点で初めて手術を行ういわゆる Neoadjuvant chemotherapy の有用性を検討するための無作為化比較試験が計画されているが、その前段階として画像を中心とした臨床検査法による進行卵巣癌の診断の精度の評価を腹腔鏡を用いて行うことが企画された。今回はそのためのパイロット研究として、腹腔鏡施行から化学療法までが円滑に行われるか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

腹水が貯留した癌性腹膜炎を有する症例に対し、理学所見、CT、MRI を主とした画像診断法、腸管造影、腫瘍マーカーより臨床診断を卵巣癌とした症例について腹腔鏡を行い、腹腔内所見を観察し、生検を行う。臨床診断の精度を検討するとともに、このような腹腔鏡検査後どのくらいの期間で化学療法が可能かを検討する。

（倫理面への配慮）

腹腔鏡の安全性については確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

研究期間中に3例の大量に腹水を有する癌性腹膜炎の症例がエントリーされた。インフォームドコンセントを取得した後、2週間以内に外来で上記検査を行い臨床診断は3例ともに卵巣癌であった。入院翌日に腹腔鏡検査を行ったが3例ともに骨盤腔内に癌性の腫瘍があり、腹膜に播種巣を認めた。骨盤内腫瘍より生検を行ったが、病理組織診断は3例ともに腺癌であった。腹腔鏡後の回復は順調であり、10日後には1回目の化学療法を行うことができた。

D. 考察

癌性腹膜炎があっても腹腔鏡は安全に施行することができた。臨床診断の精度は高いことが示唆された。腹腔鏡後早期の化学療法も安全に行うことができており、さらに症例を増やしてこの結果を確

認する必要があると思われる。

E. 結論

Neoadjuvant chemotherapy が真に有益であるかどうかは多施設共同での大規模第 III 相比較試験によらなければならないが、その際開腹手術や腹腔鏡なしでも臨床診断のみでエントリーすることができると期待が望ましいが、症例は少ないがその可能性があることを示唆した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda Y, Hida N, Niiya F, Katagiri K, Harada M, Yamana H, Kamura T, Takahashi M, Sato Y, Todo S, Itoh K. Detection of peptide-specific CTL-precursors in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *Br J Cancer* 87 : 796 - 804, 2002
2. Tsuda N, Nonaka Y, Shichijo S, Yamada A, Ito M, Harada M, Kamura T, Itoh K. UDP-Gal: B GlcNAc B 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 3 (GALT3) is a tumor antigen recognised by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from patients with brain tumor. *Br J Cancer* 87 : 1006 - 1012, 2002
3. Kanamori Y, Kigawa J, Sultana H, Suzuki M, Ohwada M, Kamura T, Sugiyama T, Kikuchi Y, Kita T, Fujiwara K, Terakawa N. Pten expression is associated with prognosis for patients with advanced endometrial carcinoma

undergoing postoperative chemotherapy. *Int J Cancer* 100 : 686 - 689, 2002.

4. Nonaka Y, Tsuda N, Shichijo S, Ito M, Maeda Y, Harada M, Kamura T, Shigemori M, Itoh K. Recognition of ADP-ribosylation factor 4-like by HLA-A2-restricted and tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes from patients with brain tumors. *Tissue Antigens* 60 : 319 - 327, 2002
 5. Yahata H, Kobayashi H, Kamura T, Amada S, Hirakawa T, Kohno K, Kuwano M, Nakano H. Increased nuclear localization of transcription factor YB-1 in acquired cisplatin-resistant ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 128 : 621 - 626, 2002.
 6. Kamura T, Jeon J-D. Lymph node metastasis in a gynecologic malignancy. *Yonsei Med J* 43 : 783 - 791, 2002.
 7. Kamura T, Kim Y-T. Pitfall in chemotherapy for ovarian cancer. *Yonsei Med J* 43 : 779 - 782, 2002.
 8. Tsuda N, Mochizuki K, Harada M, Sukehiro A, Kawano K, Yamada A, Ushijima K, Sugiyama T, Nishida T, Yamana H, Itoh K, Kamura T. Vaccination with pre-designated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunotherapy* 2002 ; (in press)
- ##### 2. 学会発表
1. Ushijima K, Sugiyama T, Kamura T, Tomonari R, Shinagawa A. The Clinical Effects of Chinese Herb

- Medicine for Paclitaxel-induced Neuropathy and CPT-11-induced Diarrhea. The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society, Seoul, Korea. (2002.10.20~10.24)
2. Yahata H, Ushijima K, Yasugi T, Saito T, Kamura T, Yoshikawa H, A Multicentric Study; Conservative Treatment with High Dose Medroxyprogesterone Acetate(MPA) for Early Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia in Young Women. The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society, Seoul, Korea. (2002.10.20~10.24)
 3. Ota S, Li.Catasus, X.Matasis-Guiu, Kamura T, J.Pract, Molecular Pathology of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Endometrium United States-Canadian Academy of Pathology Cicago, USA. (2002.2.2)
 4. Komai K, Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Itomachi H, Terakawa N, Does Second-Line Chemotherapy, Performed in Response to Marker Recurrence, Improve the Outcome of Ovarian Cancer? The 38th Annual Meeting American Society of Clinical Oncology Orland, USA. (2002.5.18~5.21)
 5. Ushijima K, Kamura T, Kobayashi H, Nakano H, Shimamoto T, Yamashita H, Tsukamoto N, Saitoh T, Ishimatsu T, Moriyama S, Nakajima H, Katho H, Tamura K, Phase II Study of Docetaxel/Carboplatin for Epithelial Ovarian Cancer with Sensitive Relapse after Paclitaxel or Platinum Treatment-Interim Report-The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society Seoul, Korea. (2002.10.20~10.24)
 6. Tsuda N, Ushijima K, Komai K, Sugiyama T, Itoh K, Kamura T, Phase I Clinical Trial of Peptide-Based Immuno-therapy for Patients with Recurrent Gynecologic Cancer. The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society Seoul, Korea. (2002.10.20~10.24)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

卵巣上皮性腫瘍における progesterone receptor isoform A および B の
発現とその意義に関する研究

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

卵巣上皮性腫瘍における PRA, PRB の発現とその意義についてはこれまで検討されていない。今回 107 例の卵巣癌、8 例の境界悪性腫瘍、10 例の良性腫瘍、8 例の正常卵巣についてその発現と意義について検討した。卵巣癌においては、PRB の発現が多い症例では予後良好であった。また、PRA の発現が癌化の過程で減少することが示唆された。

A. 研究目的

卵巣癌は婦人科疾患のなかで最も死亡率が高い疾患で、臨床的予後因子として初回手術時残存腫瘍径や組織型が重要である。プロゲステロンレセプター (PR) は核内レセプターのひとつで、転写因子として働いている。近年、PR には 2 種類の isoform、すなわち PRA と PRB が存在することが発見され、その分布および働きには種、組織による特異性があるとされる。卵巣はステロイドホルモン産生臓器であると同時にその標的臓器でもある。これまでに、PR と卵巣癌の関連についてたくさんの報告がなされており、PR の発現が多いほうが予後がよいとする報告が多い。しかしながら、PR の isoform を区別して検討した報告はこれまでになされておらず、卵巣癌および卵巣腫瘍における PR isoform の発現を検討することで PR と卵巣癌との関連についてより深い理解が得られるものと思われる。

B. 研究方法

対象は卵巣癌 107 症例 (serous adenocarcinoma 46 例、endometrioid adenocarcinoma 18 例、clear cell adenocarcinoma 25 例、mucinous adenocarcinoma 18 例)、境界悪性腫瘍 8 症例、良性腫瘍 10 症例、正常卵巣 8 症例である。抗 PRA 抗体、抗 PRB 抗体、および抗エストロゲンレセプター (ER) 抗体を用いて免疫組織化学染色を施行し、Labeling Index (LI) により評価し、臨床病理学的因子との関連について検討した。また、癌症例の一部では RT-PCR 法により PR の mRNA 発現を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学倫理委員会の承認を得ており、用いたすべての検体について術前に患者からのインフォームドコンセントが得られている。

C. 研究結果

卵巣癌全体では PRA LI: 2.4、PRB LI: 42.6 と有意に PRB の LI が高かった。PRA、PRB とそれぞれの臨床病理学的因子との関連は見られなかった。単変量解析では、

performance status, 組織型、進行期、初回手術後残存腫瘍、PRB LI が予後因子となった。さらに多変量解析では、PRB LI ($p=0.037$)が performance status, 進行期、術後残存腫瘍とともに単独の予後因子となった。また、PRB LI と ER LI の間に有意な正の相関を認めた ($p<0.0001$, $r=0.595$)。RT-PCR による検討でも、免疫染色と同様の発現を認めた。また、境界悪性、良性、正常卵巣では PRA: 22.6, 48.4, 64.8; PRB: 65.6, 64.4, 58.4 であり、悪性度が高くなるにつれて有意に PRA の発現が減少した。

D. 考察

これまでに、正常卵巣と比較して卵巣癌において PR の発現が減少しているという報告はあるが、PR isoform についての検討はなされておらず、今回の研究から PR の減少は PRA の減少が主である可能性が示唆された。また、卵巣癌において PRB が dominant に発現していることはほかのホルモン依存性癌である乳癌・子宮体癌における結果とは相反する結果であり、このことが卵巣癌におけるホルモン療法不応性と関連がある可能性がある。PRB の発現が卵巣癌において予後因子となっていることから、卵巣癌症例において PRB の発現を検討することは臨床的に意義があることと思われる。

E. 結論

卵巣癌においては、PRB の発現が多い症例では予後良好であった。また、PRA の発現が癌化の過程で減少することが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Akahira J, Suzuki T, Ito K, Kaneko C, Darnel AD, Moriya T, Okamura K,

Yaegashi N, Sasano H. Differential expression of progesterone receptor isoforms a and B in the normal ovary, and in benign, borderline, and malignant ovarian tumors. *Jpn J Cancer Res.* 93: 807-815, 2002

2. 学会発表

1. Progesterone receptor isoforms A and B in human epithelial ovarian carcinoma: Immunohistochemical and RT-PCR studies. 11th International congress of Endocrinology (Australia), 2000
2. Differential expression of progesterone receptor isoform A and B in normal, benign, borderline and malignant ovarian tissues and cells. 9th World congress of Gynecological Endocrinology (Hong Kong), 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究

分担研究者 菊池 義公 防衛医科大学校 産科婦人科学講座教授

研究要旨

卵巣がん組織及び細胞株を用いて、CGH法、cDNAマイクロアレイ及び免疫組織化学染色等により抗癌剤耐性に関する因子を同定した。CGH法によりCAP療法に対する耐性関連遺伝子としてMUC1が同定された。CDNAマイクロアレイによるdifferential displayによりタキソール耐性関連遺伝子としてMDR-1, insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)及びRhoGDIが同定された。HER-2/neu及びEGFRの過剰発現について調べたところHER-2/neuは約15%、EGFRは約35%の卵巣がんで過剰発現しており、耐性例で過剰発現している例が多い傾向があった。COX-2はタキソール耐性細胞で過剰に生産されていることも判明し、現在臨床材料で検索している。

A. 研究目的

本研究において、抗癌剤に対する耐性関連遺伝子を同定し、化学療法前にこの様な遺伝子を検索し、無駄な治療を無くし、患者のQOLと同時に予後改善を目指すことにある。

B. 研究方法

化学療法によく反応した症例と化学療法が無効であった症例とにわけて、それらの卵巣がん組織を用いてCGH法による解析を行った。この解析により得られた遺伝子領域を定量的PCRによって狭めて特定の遺伝子の同定を行った。タキソール関連遺伝子を同定するため、タキソール耐性株を作製し、タキソール耐性株とその親株を用いてcDNAマイクロアレイによるdifferential displayを行い、タキソール耐性関連遺伝子を同定した。またHER-2/neu及びEGFR蛋白の過剰発

現を免疫組織化学染色により判定し、卵巣がん患者の予後因子としての意義を検討した。タキソール耐性株とその親株のCOX-2蛋白量をELISAにより測定し、COX-2のタキソール耐性への関連性を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床材料を用いた場合、患者にはこの研究の意義について十分に説明した上で書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

CGH法を用いた研究において、化学療法感受性に関連のある遺伝子変化として1q21-q22及び13q12-q14の遺伝子領域の増幅がCAP療法に対する耐性を示す遺伝子領域であることが示唆された。さらに定量的PCRによって1q21-q22領域にある候補遺伝子としてMUC1がほぼ同定さ

れた。その結果 MUC1 蛋白で細胞質がビマン性に染色されている症例では化学療法に有意に抵抗性であった。卵巣がん由来細胞株 KFr28 及びそのシスプラチン耐性株 KFr13 細胞を用いてタキソール耐性を誘導した細胞株 KFr28TX 及び KFr13TX を樹立した。タキソール耐性株とその親株を cDNA microarray による differential display を行ったところ、両者に共通して発現の低下した遺伝子は観察されなかったが、増幅を認めた遺伝子として MDR1, IGFBP3 及び RhoGDI が観察された。MDR1 はすでにタキソール耐性を誘導すると増幅することが知られている。しかし IGFBP3 及び RhoGDI に関してはタキソール耐性との間連性ははっきりしていない。現在 RhoGDI 及び IGFBP3 について細胞株を用いてウェスタンブロッティング及び免疫組織染色を行っているところである。次に乳癌などでよく調べられている増殖因子の一つである HER-2/neu 蛋白について、卵巣がん組織でどの程度発現されているか調べた。化学療法前の卵巣がん組織において HER-2/neu 蛋白の免疫組織染色を行ったところ、卵巣がん組織全体ではほぼ 15% に HER-2/neu 蛋白の過剰発現があり、化学療法抵抗性と相関する傾向があった。そこでもう一つの増殖因子である EGFR の発現を調べたところ、約 35% に過剰発現が認められた。さらに、最近 COX2 発現とがんとの間連性が指摘されている。COX1 は正常な組織において恒常的に発現している酵素であるが、COX2 は通常の組織では発現していないが、種々の前がん病変組織において発現している。そこで種々のがん細胞における COX2 活性を調べたところ、全てのがん細胞株で活性があり、しかもタキソール耐性誘導株では 3-8 倍高い COX2 活性を示した。今後術前の卵巣がん組織における COX2 活性を調べて、化学療法感受性との間連性を明らかにしていくつもりである。

D. 考察

CGH 法を用いて網羅的に遺伝子の変化を知り、化学療法耐性関連遺伝子を同定し、術前に化学療法に対する反応性を知ることによって無駄な化学療法を行わずに有効な化学療法の選択が可能になるとと思われる。Differential microarray による耐性遺伝子の同定は本研究で示されるように、ある薬剤の耐性に関連した遺伝子の同定へと結びつく可能性がある。HER-2/neu 蛋白及び EGFR の過剰発現と耐性との関連が示唆されたが、このような免疫組織化学染色法を用いてある薬剤に対する耐性関連蛋白を染色し、その局在を調べることでがんの耐性診断及び予後判定が可能になると考える。COX2 発現を追求していくことでがんの発生過程、増殖、転移に関する機構が明らかになると期待される。

E. 結論

CGH 法により 1q21-q22 と 13q12-q14 領域の遺伝子の増幅が CAP 療法耐性と関連しており、1q21-q22 領域にある遺伝子のうち MUC1 遺伝子が CAP 療法耐性遺伝子として同定された。cDNA microarray による解析ではタキソール耐性遺伝子として MDR1, IGFBP3 及び RhoGDI が同定された。HER-2/neu 及び EGFR の免疫組織化学染色により、これらが卵巣がんの化学療法感受性の因子となり得ることが示唆された。COX2 はタキソール耐性に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masashi Takano, Kazuya Kudoh, Tomoko Gotoh, Kenji Yamamoto, Tsunekazu Kita, Yoshihiro Kikuchi: Analyses by comparative genomic