

Taketani Y: Abnormal Fhit expression is an independent poor prognostic factor for cervical cancer. Br J Cancer. 22; 88(8): 1213-1216, 2003.

8. Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Onda T, Kikuchi A, Fujii T, Kanda T, Taketani Y: Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. Am J Perinatol. 20(1): 11-16, 2003.

## 2.学会発表

1. 織田克利、八杉利治・他：進行卵巣癌における長期予後と cytoreductive surgery の意義 第 41 回日本癌治療学会総会、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

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 星合 昊 近畿大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

進行卵巣癌症例に対する術前化学療法を前提とした診断的腹腔鏡の有用性と安全性について研究登録症例から検討を行った。臨床進行期 III 期が推定された卵巣癌症例 2 例に対する検討では、気腹針の穿刺部位の工夫によって腫瘍の大きさにかかわらず、安全な腹腔鏡術前診断が可能であり、開腹手術に比較して早期に化学療法の施行が可能であることが判明した。また 2 例ともに安全な生検が可能であり、進行卵巣癌に対する診断的腹腔鏡は有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

進行卵巣癌症例（III 期）2 例を対象として術前臨床進行期診断のための腹腔鏡検査の有用性と安全性について検討した。

B. 研究方法

本研究登録症例として術前の診断的腹腔鏡を施行した 2 例について腹腔鏡診断の安全性ならびに有用性について考察を行った。

（倫理面への配慮）

術前腹腔鏡診断を行った症例は全例施設 IRB 審査を受け承認を得られた本研究の登録症例であり、研究の参加についても全例本人からの文書同意が得られた症例である。

C. 研究結果

1. 登録症例においては術前画像診断から臨床進行期 III 期が推定され、診断的腹腔鏡においても小骨盤腔を越える転移病巣が確認された。
2. 腫瘍が臍部を超える症例についても気

腹針の穿刺部位を工夫することによって安全な術前腹腔鏡診断が可能であった。

3. 登録症例における診断的腹腔鏡の手術合併症は認められず、術後早期に抗癌剤治療の開始が可能であった。

D. 考察・E. 結論

進行卵巣癌に対する術前臨床進行期把握のための腹腔鏡検査は、安全かつ有用な診断法であり、今後とも本研究遂行の安全性が確認された。

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  
なし
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

進行卵巢癌長期生存例の臨床病理学的解析

分担研究者 齋藤 俊章 国立病院九州がんセンター 婦人科

#### 研究要旨

進行卵巢癌の長期生存例の臨床病理学的特徴として、その病理組織像が境界悪性腫瘍の像を伴っている漿液性腺癌は生物学的に予後良好である可能性が示唆された。

卵巢癌症例の長期生存に伴い、重複癌や二次性発癌の可能性が今後問題になってくる事が今回の一症例の検討から示唆された。これらの事も念頭におき、卵巢癌患者の観察が必要である。

#### A. 研究目的

進行卵巢癌であっても長期予後の良好な症例があるが、その臨床病理学的特徴については十分明らかにされていない。本年の研究では、1)進行卵巢癌症例の詳細な病理学的検討を行い、長期生存例について、特にその組織学的特徴を明らかにする、2)長期生存例の臨床経過において重複癌の発生について検討する、の2点について検討を行った。

#### B. 研究方法

1) 対象は1980年—1995年に治療した国際進行期分類（FIGO1988）ⅢまたはⅣ期に該当する上皮性卵巢悪性腫瘍64例（境界悪性腫瘍及び腹膜偽粘液腫を除く）とした。これらの内、5年以上生存した9例（長期生存群）と同時期の5年未満の腫瘍死例55例（対照群）間で臨床事項及び病理組織所見（組織型、組織分化度、脈管侵襲の有無、残存腫瘍径、リンパ節転移の有無、腹腔内転移巣の病理像など）を検討した。

2) 長期生存例9例中1例に、卵巢癌治療後に乳癌、急性骨髄性白血病を発症した症例があり、この症例について詳し

く検討した。

#### C. 研究結果

1) 長期生存例9例の年齢は33-63歳（平均51.2歳）で、Ⅲ期7例（77.8%）、Ⅳ期2例（22.2%）であった。無病生存5例、再発治療中2例、65ヶ月、71ヶ月での腫瘍死がそれぞれ1例で、全例白金製剤を含む多剤併用化学療法が施行されていた。2) 組織型は漿液性腺癌6例（66.7%）、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌がそれぞれ1例（11.1%）であった。3) 生存群中残存腫瘍径が2cm以上であったのは4例（全例漿液性腺癌）であり、漿液性腺癌以外の組織型では2cm以上の残存腫瘍径を有する長期生存例はなかった。4) 漿液性腺癌6例中2例は境界悪性腫瘍の像が主体で一部に高度異型細胞の浸潤を認め癌と診断された。この2例は再発なく無病生存中で、対照群に同様の症例はなかった。5) 長期生存群と対照群間で他の組織学的要因に明らかな差を認めなかった。6) 薬剤の種類、投与量、dose intensity、投与方法については長期生存例と対照群で有意な差を認める事ができなかった。

2) 長期生存例の一例は卵巣癌発症後、卵巣癌再発にて死亡するまでの8年8ヶ月の間に乳癌(7ヶ月後)、急性骨髄性白血病(2年4ヶ月後)を発症し、それぞれについて手術或いは化学療法による治療を必要としたが、それぞれ寛解に至った。この症例は第一度近親者に発端者を含めて6名の乳癌、卵巣癌の発症を認め、家族性乳癌卵巣癌家系であると判断された。本症例においては、正常、腫瘍組織におけるBRCA1遺伝子exon11内のcodon856に、TyrからHisへのアミノ酸置換を伴う塩基置換(AT to GC transition)が同定された。乳癌を罹患した姉の正常組織にも同様の塩基置換が同定された。また、本症例の腫瘍組織のBRCA1遺伝子領域に、LOHが認められ、以上の結果より、本症例における卵巣癌、乳癌の発症はBRCA1遺伝子変異に起因する事が示唆された。本症例の急性骨髄性白血病については、骨髄白血病細胞の染色体解析が行われ、46XX, der(7)t(3;7)(q21;q32), del(21)(q21,22)であり、いずれの白血病或いは二次性白血病に特異的な染色体異常は観察されなかった。しかし、臨床経過より、アルキル化剤などの大量投与による二次性白血病の可能性が示唆された。

#### D. 考察

卵巣癌は婦人科癌の中では予後の悪い疾患として考えられており、その予後の改善のためには初回治療の際に十分な化学療法を行う事が当然とされている。しかし、近年の積極的な手術と化学療法の発達に伴い、初期癌は勿論の事、進行癌においても長期生存者が得られる様になった。

本研究は卵巣癌の長期生存者の解析を行う事であるが、その意義は、1)進行癌において長期生存者の臨床的特徴を明らかにする事により、現在の治療方法をさらに強化する事が可能か否かを模索する、2)病理学的特徴を明らかにし、癌としての生物学的特性(悪性度)として予後良好の群を抽出する事が可能か否か、3)長期生存する事により、二次的に発生する問題点がないか、等を検討し、今後の治療選択の見直しや癌生存者の管理法の確立を目指す事である。

残念ながら、治療方法、抗癌剤の種類、投与量、dose intensity、投与方法等の臨床的事項については長期生存者に特徴的な関連因子は見出せず、唯一手術時の残存腫瘍径2cm未満の症例が多い傾向を認めたに過ぎなかった。従来から報告されている様に、進行癌においては手術時に可能な限りの腫瘍減量を行う事が、最も重要であり、化学療法については新たな治療法の登場を待つしかないことが示唆された。

病理学的特徴については、漿液性腺癌と診断された症例の中に境界悪性の組織像が優位であるものが含まれており、この様な癌は浸潤・転移をしても生物学的に予後が良好な特性を有する可能性が示唆された。一般的に分化の良い卵巣癌は予後がより良好である事が既に報告されているが、良性、境界悪性、癌のカスケードにより発癌してくる卵巣癌は予後が良好である可能性を示唆する事実かもしれない。

今回、検討した症例の中に、乳癌・卵巣癌家系で卵巣癌の後に乳癌、さらに二次性白血病を発病した症例が存在した。この症例は今後の卵巣癌生存者の管理を考える上で極めて重要な2つの教訓を示している。一つには、我々が取り扱う卵巣癌の中には遺伝的に乳癌発症の高危険者がいる可能性がある事、他の一つは抗癌剤の使用にはその後の白血病等の二次

癌発生の危険がある事である。

我々は、当面は卵巣癌の治癒を向上する事を目指して、手術、化学療法を適切に行う事に努力していかなければならないが、将来的には患者の特性にあった治療方法を確立しなければならない。症例によっては治癒後の事を考えた上で、初回治療の内容や経過観察の方法を考える必要があるであろう。

#### E. 結論

進行卵巣癌の長期生存例の臨床病理学的特徴として特筆すべきものは得られなかった。唯一その病理組織像が境界悪性腫瘍の像が主体である漿液性腺癌は生物学的に予後良好である可能性が示唆された。

卵巣癌症例の長期生存に伴い、重複癌や二次性発癌の可能性が今後問題になってくる事が今回の一症例の検討から示唆された。これらの事も念頭におき、経過の観察が必要である。

#### 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) Maruyama A, Saito T, et al: Cancer history and loss of MSH2 and MLH1 protein expression in patients with endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 13: 352-360, 2003.
- 2) Koyamatsu Y, Saito T, et al: A comparative analysis of human papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and Ki-67 in cervical, vaginal, and vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol*.

90: 547-551, 2003.

- 3) Kawasaki K, Saito T, et al: 11q23-24 loss is associated with chromosomal instability in endometrial cancer. *International J. Molecular medicine*. 12: 727-731, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) 衛藤貴子、齋藤俊章、岡留雅夫、塚本直樹、丸山章子、平川俊夫、中野仁雄: 子宮体癌におけるマイクロサテライト不安定性(MSI)と DNA ミスマッチ修復(MMR)遺伝子蛋白の発現に関する検討, 第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2003 年 4 月 14 日(福岡)
- 2) 丸山章子、平川俊夫、中野仁雄、齋藤俊章、衛藤貴子、塚本直樹: 子宮体癌や子宮内膜増殖症における重複癌や家系内癌集積性および DNA ミスマッチ修復(MMR)遺伝子蛋白の発現消失に関する検討. 第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 14 日(福岡)
- 3) 入江智子、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、小川伸二、植田多恵子、塚本直樹: 子宮頸癌再発例の治療後の予後に関する後方視的検討, 第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 4) 小川伸二、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、植田多恵子、入江智子、塚本直樹: 周術期に胸水除去を要した進行卵巣癌、腹膜癌 14 例の臨床的検討. 第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 5) 小林裕明、奥川馨、小倉寛則、河野善明、矢幡秀昭、平川俊夫、嶋本富博、

- 立山浩道、衛藤貴子、齋藤俊章、塚本直樹、中野仁雄：卵巢癌初回化学療法としての CEP 療法と TJ 療法の有用性の比較。第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 6) 岡留雅夫、齋藤俊章、衛藤貴子、小川伸二、植田多恵子、入江智子、塚本直樹：性器外癌における子宮頸部・体部内膜細胞診陽性例の検討。第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 7) 植田多恵子、入江智子、小川伸二、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章、塚本直樹：卵巢癌に準じた治療を行った腹膜原発腺癌 8 例の臨床的検討。第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 8) 江本精、河井通康、辻岡寛、宮川孝、齋藤俊章、蜂須賀徹、瓦林達比古：子宮癌肉腫における VEGF-A,-B,-C とアンジオポエチン-1,-2 の発現。第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日(福岡)
- 9) 江本精、矢内原敦、齋藤俊章、河井通康、蜂須賀徹、瓦林達比古、岩崎宏、塚本直樹、Smith Stephen K：子宮肉腫と子宮癌肉腫における血管新生の分子病理学的検討。第 34 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2003 年 7 月 11 日(京都)
- 10) 齋藤俊章、衛藤貴子、岡留雅夫、小川伸二、塚本直樹：進行子宮体癌に対する積極的手術療法に関する検討。第 13 回がん臨床研究フォーラム、2003 年 7 月 18 日(東京)
- 11) 岡留雅夫、齋藤俊章、小川伸二、塚本直樹：当科で行っている子宮頸部上皮内腫瘍に対するレーザー蒸散術、レーザー円錐切除術についての検討。第 35 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2003 年 11 月 27 日(山口)
- 12) 平川俊夫、牛嶋公生、齋藤俊章、中島久良、嶋本富博、金澤浩二、土岐尚之、西田純一、沼文隆、蓮尾泰之、宮崎康二、山下裕幸、田村和夫、塚本直樹：Sensitive relapse 上皮性卵巢癌に対する Docetaxel/Carboplatin 併用療法（中間解析）：West Japan Gynecologic Oncology Group (WJGOG) study。第 41 回日本癌治療学会総会、2003 年 10 月 23 日(札幌)
- 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

卵巣癌治療の個別化に関する基礎的研究

分担研究者 落合 和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科教授

研究要旨 卵巣明細胞癌に対する新たな治療戦略を目指し、DNA Microarray-based CGH によるゲノムワイドの解析をおこなった。明細胞癌 19 例を含む上皮性卵巣癌 105 例について検討した結果、他の組織型と比較し明細胞癌では CYP24, ZNF217, NABC1(20q13)の増幅と 4q21-q24 領域の欠失が特徴的なゲノム異常であった。ZNF217 遺伝子に関する系は将来の新たな分子標的治療薬のターゲットとなりうると考えられる。

A. 研究目的

癌遺伝子の増幅、癌抑制遺伝子の欠失は遺伝子の点突然変異とともに癌の発生、進展などに関与していると考えられている。卵巣明細胞癌は、他の卵巣癌と比較し、抗癌化学療法に抵抗し、予後が悪い事が知られている。われわれは明細胞癌の分子生物学的特性を解明する事により、明細胞癌の個別治療の可能性を目指している。遺伝子増幅、欠失は遺伝子発現パターンを変化させ、細胞周期、細胞接着など、さまざまな分子生物学的機構に影響をおよぼす。従来これらの解析は限られた遺伝子、染色体領域で行われてきたが、近年のゲノムテクノロジーの進歩によりゲノムワイドの網羅的解析が可能となった。今回この技術を用い、明細胞癌の発生進展に関与すると思われる遺伝子の解析を行った。

B. 研究方法

卵巣明細胞癌 19 例を含む上皮性腺癌手術症例 105 例について DNA Microarray-based CGH (Comparative Genomic Hybridization)解析を行った。DNA Microarray は 316 種の癌遺伝子、癌抑制遺伝子を含む P1 または

BAC(Bacterial Artificial Chromosome)クローンからなり、一枚のスライドガラスの上にスポットした。卵巣癌組織から DNA を抽出し、腫瘍 DNA を Cy3, 正常 DNA を Cy5 で標識した。スライドガラス上で同時に 72 時間ハイブリダイズし、CCD カメラで蛍光シグナルを検出した。

C. 研究結果

全染色体上の遺伝子増幅、欠失のアンプリコン数、レベル（コピー数）は個々の腫瘍により多様性を認めた。他の組織型と比較し明細胞癌では CYP24, ZNF217, NABC1(20q13)の増幅と 4q21-q24 領域の欠失が特徴的なゲノム異常であった。

D. 考察

増幅の認められた遺伝子のうち ZNF217 は乳腺上皮を不活化し、TGF- $\beta$ の細胞抑制効果に抵抗性をもたらすメカニズムに関与するといわれている。

E. 結論

卵巣明細胞癌の発生進展に関与すると



思われる ZNF217 を DNA Microarray-based CGH で検出した。ZNF217 遺伝子に関するシグナル伝達系は将来、明細細胞癌の新たな分子標的治療薬のターゲットとなりうると考えられる。

(京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

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

本研究に関する論文発表は本年度はなし

他の発表論文

1. Ochiai K, Okamoto A, Katsumata N. [Guidelines for proper use of antineoplastic agents. Gynecologic cancer] Gan To Kagaku Ryoho. 29(6): 1047-1054, 2003.
2. Isonishi S, Saitou M, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T. Enhancement of sensitivity to cisplatin by orobol is associated with increased mitochondrial cytochrome c release in human ovarian carcinoma cells. Gynecol Oncol. 90(2): 413-420, 2003.
3. Sugiyama T, Yakushiji M, Ochiai K, Noda K. Japanese ovarian trials: focus on irinotecan. Oncology (Huntingt). 17(5 Suppl 5): 29-33, 2003.

2. 学会発表

1. 第 34 回日本婦人科腫瘍学会ワークショップ 2003 年 7 月 10 日

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

*in vivo*でのみ増殖能と薬剤耐性能の亢進を示すパクリタキセル耐  
性ヒト卵巣癌株の *in vivo*における樹立およびその解析

分担研究者 平川 俊夫 九州大学病院 産科婦人科講師

研究要旨

パクリタキセルを主剤とした化学療法後に再発する卵巣癌のより忠実なモデルを確立するため、担癌マウスにパクリタキセルを反復投与することで *in vivo* でパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株(OM1/Tvivo)を樹立し、その生物学的特徴を従来の手法に基づき *in vitro* で樹立した薬剤耐性株(OM1/Tvitro)と比較した。

OM1/Tvivo に認めた *in vivo* での増殖能の亢進は、培養系においては認めなかった。OM1/Tvivo は *in vivo* で腫瘍内パクリタキセル濃度の低下を伴う薬剤耐性を示したが、これらは培養系では認めなかった。OM1/Tvitro は培養系では細胞内パクリタキセル濃度の低下を伴う高度の薬剤耐性を示すものの、*in vivo* での増殖能は強く抑制されていた。

これらの結果より従来の *in vitro* 樹立パクリタキセル耐性株よりむしろ *in vivo* 樹立パクリタキセル耐性株の方が臨床の再発癌に認める亢進した悪性度を反映した、より適切で忠実なモデルであることが示唆された。

A. 研究目的

これまで薬剤耐性機構の解明のため多くの薬剤耐性ヒト癌細胞株が樹立されてきたがこれらの *in vitro* で選択された耐性株は通常 *in vivo* においては転移能や腫瘍増殖能が強く抑制されていることが多い。*in vitro* 樹立薬剤耐性株に認めるこの悪性度の低下は 'reverse transformation' として報告されているが、通常化学療法後に再発した患者の腫瘍の転移能や腫瘍増殖能は亢進しており、この 'reverse transformation' は臨床の

場で観察される現象にそぐわないものである。それゆえ、従来のように *in vitro* で樹立された耐性株は臨床的再発腫瘍の生物学的特徴を解析するための適切なモデルになるとは言い難い。

我々は以前、担癌動物にシスプラチンを投与することで、浸潤能と転移能の亢進した薬剤耐性マウス細胞株を *in vivo* で樹立したが、この細胞株は従来の *in vitro* で樹立されたいわゆる '古典的' な薬剤耐性株に比して、臨床の場で認める再発腫瘍の亢進した悪性形質をより忠

実に反映した有用なモデルになりうることを報告した。

そこで本研究では *in vivo* で現在の卵巣癌化学療法の key drug であるパクリタキセルに暴露させることによりパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株を樹立し、その生物学的特徴を解析することを試みた。

## B. 研究方法

担癌マウスにパクリタキセルを反復投与することで、ヒト卵巣癌細胞株 (OVMG1) から *in vivo* パクリタキセル耐性株 (OM1/Tvivo) を樹立した。同時に対照として、パクリタキセルを投与しない *in vivo* 薬剤感受性株 (OM1/Cvivo) を樹立した。*in vitro* パクリタキセル耐性株 (OM1/Tvitro) は細胞培養液中で段階的に濃度を上げたパクリタキセルに暴露させることで樹立した。染色体分析、増殖・浸潤・転移能の評価、*in vivo* および *in vitro* における薬剤感受性試験と薬物動態の解析を行った。

## C. 研究結果

染色体分析により *in vivo* で樹立した OM1/Tvivo と OM1/Cvivo の両亜株はヒト由来の細胞株であることが確認され、また両者の間に染色体上の大きな変化はなかった。培養時の細胞増殖率は同程度であった。*in vivo* での腫瘍増殖に関しては、OM1/Tvivo は OM1/Cvivo に比し腫瘍増殖能が亢進していたが、OM1/Tvitro は造腫瘍能を失っていた。OM1/Tvivo と OM1/Cvivo はいずれも浸潤病巣も転移病巣も作らず、これは親株の OVMG1 と同様であった。OM1/Cvivo に比べ OM1/Tvivo は腫瘍形成時にはマウスへのパクリタキセル投与後の安定した薬剤耐性と低い腫瘍内薬剤到達性を示したが、培養時には OM1/Tvivo 細胞はそのいずれの性質をも示さなかった。一方、*in vitro* におけ

る異常に高い薬剤耐性能と低い細胞内薬剤到達性は OM1/Tvitro 細胞にのみ認められた。

## D. 考察

本研究で我々は担癌マウスにパクリタキセルを反復投与し薬剤耐性亜株を選択するという *in vivo* での手法でパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株 (OM1/Tvivo) を樹立した。この耐性株の特徴を *in vivo* 樹立感受性対照株 (OM1/Cvivo) および *in vitro* 樹立パクリタキセル耐性株 (OM1/Tvitro) と比較し、検討した。OM1/Tvivo は対照の OM1/Cvivo と比較して *in vivo* での高いパクリタキセル耐性同様高い腫瘍増殖能を示した。これに対して、OM1/Tvitro は *in vitro* 薬剤感受性試験においては異常に高いパクリタキセル耐性能を有しているものの、造腫瘍能は失っていた。この造腫瘍性の消失はいわゆる 'reverse transformation' で説明される。'Reverse transformation' は *in vitro* 環境で薬剤耐性株を樹立する過程において、高濃度の薬剤への長期暴露という薬剤由来 (*in vitro* 由来) の負荷 (ストレス) のみが存在し、宿主由来 (*in vivo* 由来) の負荷 (ストレス) が加わらないために生じる現象と考えられている。*in vitro* 耐性株樹立法は薬剤耐性研究に古くから用いられてきた '古典的' な手法であるが、この様な非生理的な環境が、OM1/Tvitro 亜株にみられるような、増殖抑制も生じずかつ異常に高いパクリタキセル耐性能を発揮しながらも *in vivo* では低造腫瘍能であるという特異な性質を産み出すのであろう。通常、臨床においては化学療法後の再発腫瘍において造

腫瘍能が抑制されるという現象をみることはほとんどなく、それは *in vitro* で樹立された OM1/Tvivo 株は臨床の場で薬剤に耐性となった再発卵巣癌の適切なモデルにはならないことを示すものである。

一方、*in vivo* で樹立した OM1/Tvivo 株は対照（薬剤感受性）の OM1/Cvivo 株に比して腫瘍増殖率の亢進を示した。OM1/Tvivo 株は *in vivo* での増殖能が亢進しており、これは *in vivo* で樹立した薬剤耐性株はしばしば悪性度を増すという以前の報告と同様である。

OM1/Tvivo のパクリタキセル耐性能は、*in vivo* でのみ亢進しており、*in vitro* 環境では対照株と差がなかった。これは Teicher らが樹立したマウス EMT-6 乳腺腫瘍由来 *in vivo* 薬剤耐性株や Starling らの樹立によるヒト肺腺癌由来 *in vivo* 薬剤耐性株の結果と同様である。OM1/Tvivo 株において *in vivo* での薬剤耐性能が *in vitro* で再現されなかった理由の一つとして、我々はパクリタキセル投与後の薬理動態の差異を考えている。すなわち *in vivo* 環境においてパクリタキセル静注後の腫瘍内パクリタキセル濃度を経時的にみると OM1/Tvivo は OM1/Cvivo に比し有意に低かったが、*in vitro* 環境ではこれら 2 株の間で細胞内薬剤取り込み量に差を認めなかった。これらの結果は（OM1/Cvivo 細胞ではなく）OM1/Tvivo 細胞においてかつ *in vivo* でのみ、薬剤取り込みの減少および／もしくは排出の亢進が生じていることを示唆するものである。

本研究の *in vivo* 樹立亜株に認めた薬剤耐性機構には、パクリタキセルに対する腫瘍細胞レベルの感受性の変化のみな

らず腫瘍と宿主間質との間の相互作用も関わっていると考えている。宿主間質細胞との共培養、細胞外マトリックス上での培養、あるいは三次元培養などの条件下では抗腫瘍剤耐性能が亢進する現象がすでに報告されている。これらの宿主因子の関与については、今後さらに検討が必要である。

## E. 結論

*in vivo* 樹立パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株は、パクリタキセルを用いた化学療法後の臨床再発卵巣癌の生物学的特徴を反映する、より適切で忠実なモデルであると考えられる。

## 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

Okugawa K, Kobayashi H, Hirakawa T, Sonoda T, Ogura T, Nakano H: *In vivo*-establishment and characterization of a paclitaxel-resistant human ovarian cancer cell line showing enhanced growth properties and drug-resistance only *in vivo*. *J Cancer Res Clin Oncol.* (in press)

### 2. 学会発表

奥川馨, 平川俊夫, 小林裕明, 小倉寛則, 園田隆徳, 中野仁雄. *In vivo* で樹立したパクリタキセル耐性卵巣癌細胞株の薬剤抵抗性と細胞生物学的形質の変化に関する解析、第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定  
合）

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

上皮性卵巣癌の予後改善に関する研究

分担研究者 安田 允 東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科教授

研究要旨

上皮性卵巣癌の予後改善のためには標準的化学療法の確立および、抗癌剤感受性の確立が重要である。

そこで我々は、標準的化学療法の確立において、Paclitaxel と Carboplatin との併用化学療法の pilot-phase I study を行い、Paclitaxel(TXL)180mg/m<sup>2</sup>、Carboplatin(CBDCA)AUC=6 が至適投与量と判断した。又、多目的酸素電極を用いた新しい感受性試験は、基礎的検討において抗癌剤の選択に有効であることが示唆された。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌は近年増加傾向にあり、早期診断の困難さから進行癌症例が多く、その予後は不良である。我々は本腫瘍の予後改善のためには何が重要かを retrospective に検討する。

B. 研究方法

東京慈恵医大柏病院産婦人科にて各種抗癌剤治療を行った上皮性卵巣癌の予後を後方視的に検討した。また、摘出材料の一部を多目的酸素電極装置を用い、新しい感受性試験を開発し、上皮性卵巣癌の感受性試験と一次奏効率を検討した。なお、摘出材料の感受性試験は患者の同意のもと実験に供された。

C. 研究結果

CDDP の腹腔内投与方法による CAP 併用療法は上皮性卵巣癌の進行癌症例にも

有効であり、Ⅲ期卵巣癌の 5 年生存率は 52%と良好であった。一方、近年開発された Paclitaxel と Carboplatin との併用療法の pilot-phase I study では、Paclitaxel は 150-180mg/m<sup>2</sup>、CBDCA を AUC=4-7 まで dose escalation を行った。非血液毒性の発現は大部分 grade 1 であった。一方血液毒性は grade 3 以上で白血球減少 15 症例中 5 例、好中球減少 5 例、血小板減少は 0 例であった。以上の成績より本邦における TJ 療法の推奨用量は TXL 180mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC=6 と判断した。また、再発、不応上皮性卵巣癌に対する weekly Paclitaxel+Carboplatin 併用化学療法での至適投与量を Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC=2 とした。その他副作用も重篤なものは確認されなかった。以上のことから、weekly

Paclitaxel+Carboplatin 療法は外来治療が可能であり、腫瘍効果(21.4 R.R)も期待される。

#### D. 考察

1980年代に Paclitaxel の卵巣癌に対する phase I study が実施され、その結果 30%の奏効率が確認された。そのうち、白金製剤に抵抗性を示す患者に対しても 24%の奏効が認められた。その後、1992年、Gynecologic Oncology Group (GOG)は、それまで上皮性卵巣癌の標準的治療であった CAP 療法 (Cyclophosphamide, Cisplatin, Adriamycin)と Paclitaxel と CDDP 併用療法 (TP 療法)を first line として比較する臨床試験 (GOG-111)を開始した。その結果、TP 療法が優れていることが確認された。その後、TP 療法と TJ 療法の比較試験が行われ (AGO trial)、効果は同等であるが、副作用で神経毒性が TJ で軽微であり、TJ に多い血液毒性は G-CSF などの支持療法で克服できることなどにより、TJ 療法が上皮性卵巣癌の first line chemotherapy として確立されてきた。また、今回の weekly TJ 療法の検討では再発、不応卵巣癌に有効な治療法であることが確認された。しかし、本邦における研究は今まだ十分といえず、種々の試みが必要である。一方、酸素電極を用いた抗癌剤感受性試験は基礎的実験と臨床実験を同時に進むべきと考えている。

#### E. 結論

上皮性卵巣癌の予後向上のためには、手術療法、その後の化学療法を適正に使用することにより奏効率の良い結果が認

められ、その成績が予後向上につながると思われる。その点からも、より有効な抗癌剤の選択は重要で、感受性試験が重要となってくる。また、今後標準的化化学療法の確立が必要となる。

#### 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)木村英三、三沢昭彦、田部宏、鈴木永純、小林重光、安田允、田中忠夫、石川博：多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験法の開発、産婦人科の世界 59：191-199, 2002.

(2)西井寛、安田允、和知敏樹、木村英三、落合和彦、落合和徳、田中忠夫：Second line chemotherapy を要した難治性卵巣癌の後方視的検討、日本産婦人科学会誌 54：1429-1436, 2002.

(3) Yasuda M, Kobayashi S, Kikuchi Y, Kuramoto H, Ohta Y, Tsunoda H, Inaba N, Hata T, Kimura E: A Phase II study of combination chemotherapy with Docetaxel and Carboplatin for epithelial ovarian cancer. IGCS (a): 177-181, 2002.

(4)安田允、和知敏樹、林博、斉藤元章：卵巣癌Ⅲ期症例に対する CAP 腹腔内療法と TJ 療法の比較検討。産婦人科治療。85: 710-714, 2002.

##### 2. 学会発表

(1)和知敏樹、種元智洋、堀江裕美子、橋本朋子、杉本公平、小林重光、安田允、田中忠夫：卵巣癌Ⅲ期症例に対する

- CAP 療法(ip)と TJ 療法の比較-TJ 療法は CAP 療法を越えられるか-第 54 回日産婦総会, 2003 年 4 月、(東京)
- (2)木村英三、安田允、落合和徳、田中忠夫、喜多恒利、菊池義公、青木大輔、野沢志朗、角田肇、吉川裕之: 上皮性卵巣癌に対する Paclitaxel+Carboplatin 併用化学療法の phase I study 登録症例に関する予後の検討、第 54 回日産婦総会. 2003 年 4 月、(東京)
- (3)齊藤絵美、種元智洋、堀江裕美子、橋本朋子、和知敏樹、杉本公平、小林重光、安田允、田中忠夫: 卵巣癌における微小残存腫瘍細胞(MRD)のサイトケラチン(CK20)を用いた評価検討、第 54 回日産婦総会、2003 年 4 月、(東京)
- (4)高梨裕子、安田允、木村英三、落合和彦、磯西成治、田中忠夫: 上皮性卵巣癌患者における DJ の有用性.第 40 回日本癌治療学会総会. 2003 年 10 月、(東京)
- (5)平間正規、中島邦宣、高田全、柳田 聡、杉本公平、和知敏樹、篠崎英雄、小林重光、安田允、田中忠夫: 再発、不応悪性上皮性卵巣癌に対する weekly Paclitaxel+Carboplatin 併用化学療法 phase I study 最終報告 第 40 回日本癌治療学会総会.2003 年 10 月、(東京)
- (6) Yasuda M, Kobayashi S, Kikuchi Y, Kuramoto H, Ohta Y, Inaba N, Kimura E: A study of combination chemotherapy with Docetaxel and Carboplatin for epithelial ovarian cancer.2003 年 10 月、(Seoul)
- (7) Yamada K, Yasuda M, Hashimoto H, Tachibana T, Suzuki N, Tanabe H, Misawa A, Ishiwata I, Tanaka T, Ishikawa H : Establishment and characterization of nerve cell line delivered from juvenile ovarian immature teratoma (15th international symposium of Japan Human Cell)
- (8) Ishikawa H, Yasuda M, Kimura E, Tachibana T, Ishiwata I, Hashimoto H, Tanaka T: Establishment of E1, E2 and progesterone secreting human granulosa cell line (JHOMS) expressing follicle stimulating hormone receptors. \_ special reference to oocyte growth in vitro - (15th international symposium of Japan Human Cell)
- (9) Tanabe H, Kimura E, Yasuda M, Hashimoto H, Tanaka T, Ishikawa H: New method for anticancer agent suceptibility test using oxygen electrodes in various types of gynecological cancer (15th international symposium of Japan Human cell)
- (10)小林重光、安田允、菊池義公、喜多恒和、蔵本博行、上坊敏子、大蔵健義、太田順子、吉川裕之、角田肇: 上皮性卵巣癌に対する Docetaxel (DOC)と Carboplatin(CBDCA)併用化学療法の検討-中間報告- 第 32 回日本婦人科腫瘍学会. 2003 年 7 月、(北九州)
- (11)杉本公平、岩崎稚子、堀江裕美子、柳田聡、和知敏樹、平間正規、小林重光、神谷直樹、安田允、田中忠夫: TJ 療法中に RPLS を呈した卵巣原発小細



胞癌の一例、第 32 回日本婦人科腫瘍学会.2003 年 7 月、(北九州)

- (12)鈴木永純、木村英三、田部宏、三沢昭彦、高梨裕子、小林重光、安田允、石川博、田中忠夫: 卵巣癌培養細胞より得た subclone における抗癌剤感受性の多様性と化学療法後再発との関連 / 酸素電極法を用いた感受性試験の応用.第 61 回日本癌学会総会.2003 年 10 月、(東京)

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

卵巣癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に関する研究

分担研究者 日浦 昌道 国立病院四国がんセンター婦人科医長

研究要旨

再発例を含む卵巣癌 59 例に対して dose intensity (DI)を高めた paclitaxel (TXL) / cisplatin (CDDP)の weekly 投与を行った。年齢は 25～76 (平均 55) 歳，化学療法は，TXL/CDDP(mg/m<sup>2</sup>): 60～70/30～40 を 1 日目，8 日目，15 日目に投与，22 日目は休薬し，28 日間を 1 コースとした。抗腫瘍効果は，初回治療で評価病変を有する 17 例中 complete response (CR) 5 例，partial response (PR) 11 例，stable disease (SD) 0 例，progressive disease (PD) 1 例で，奏効率は 94.1%，再発例で評価病変を有する 10 例中 CR 0 例，PR 7 例，SD 2 例，PD 1 例で，奏効率は 70%であった。全症例の有害反応をみると，grade3 以上の白血球減少は 35 例(59.3%)，grade3 以上の血色素低下は 26 例(44.1%)，内 2 例に濃厚赤血球の輸血を施行，grade3 以上の血小板減少は 1 例(1.7%)にみられた。消化器障害では，grade2 以上の嘔気は 14 例 (23.7%)・嘔吐は 15 例(25.4%)。その他，grade1 以上の肝機能障害は 24 例 (40.7%)，腎機能障害は 3 例 (5.1%) であり，TXL で特徴とされる末梢神経障害は 28 例 (47.5%)，関節痛は 4 例 (6.8%) に認められたが，grade2 以上はそれぞれ 3 例 (5.1%)，0 例 (0%) であった。また CDDP の dose intensity (DI) は 26.0±6.4mg/m<sup>2</sup>/week を示した。

本法の DI は平均 26.0/m<sup>2</sup>/week が得られており，血液毒性に注意しながら，安全に施行でき，再発例および初発治療例においても十分な腫瘍効果が認められた。

A. 研究目的

paclitaxel (TXL)は，再発卵巣癌に対して 36%の奏効率が得られ<sup>1)</sup>，再発卵巣癌の治療薬として 1992年に承認された。その後，白金製剤との併用療法の有用性が国際的に認められ，CAP 療法に代わる標準的治療として普及してきた<sup>2)</sup>。しかし，その投与方法や投与量に関しては未だ議論のあるところである。

今回，再発例を含む卵巣癌に対して

dose intensity (DI) を高めた TXL/cisplatin (CDDP)の weekly 投与を行い，安全性・有効性について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は，1998 年以降に国立病院四国がんセンターで，病理組織学的に卵巣癌と診断された 59 例である。対象症例の選択基準は，①組織学的に原発性卵巣癌が

確認されているもの、②化学療法が2コース以上投与可能と思われるもの、③年齢18~76歳、④performans status(PS)0~2、⑤肝臓・腎臓・心臓・骨髄機能が正常なもの、⑥活動性の重複癌のないもの、⑦重篤な合併症のないもの、⑧妊婦または妊娠している可能性のものは除く、⑨文書による同意が得られたものとした。年齢は25~76(平均55)歳、FIGO進行期は、I期:16例、II期:6例、III期:31例、IV期:6例、組織型は、漿液性腺癌:30例、類内膜腺癌:16例、明細胞腺癌:8例、粘液性腺癌:4例、その他混合型:1例また、performance status(PS)は0:55例、1:2例、2:2例であった。

投与方法は、TXL/CDDPを1日目、8日目、15日目に投与、22日目は休薬して28日間を1コースとし、2コース以上の投与を原則とした。投与スケジュールは、前投薬として、TXL投与30分前にdexamethasone 10mg 静注、ranitidine 50mg 静注、diphenhydramine 50mg 経口投与した後、TXL(60~70mg/m<sup>2</sup>)を1時間、CDDP(30~40mg/m<sup>2</sup>)を2時間で点滴静注した。用量設定に関しては、TXLは40~100 mg/m<sup>2</sup>/weekで設定されることが一般的で<sup>3), 4)</sup>、またCDDPは抗腫瘍効果を得るには20mg/m<sup>2</sup>/weekは必要とされ<sup>5)</sup>、併用療法では25mg/m<sup>2</sup>/weekが多い<sup>6)</sup>。以上から、最低投与量はTXLを60mg/m<sup>2</sup>(45mg/m<sup>2</sup>/week)、CDDPを30mg/m<sup>2</sup>(22.5mg/m<sup>2</sup>/week)とした。また評価病変を有する初回治療17例、再発10例では奏効率を検討した。

(倫理面への配慮)

本治療を受けなくても不利益を受けないこと、いつでも治療は希望により中止できることなどの倫理面への配慮を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果の判定はRECISTガイドラインに従った<sup>8)</sup>。評価病変を有する初回治療17例では、臨床進行期:IIIb期-1例、IIIc期-13例、IV期-3例(試験開腹)、組織型:漿液性腺癌-11例、類内膜癌-4例、明細胞腺癌-1例、粘液性腺癌-1例、抗腫瘍効果:complete response(CR)5例、partial response(PR)11例、stable disease(SD)0例、progressive disease(PD)1例で、奏効率は94.1%(16/17)であった。評価病変を有する再発治療の10例では、臨床進行期:Ic期-1例、IIc期-1例、IIIb期-1例、IIIc期-5例、IV期-2例、組織型:漿液性腺癌-8例、類内膜癌-1例、明細胞腺癌-1例、抗腫瘍効果:CR0例、PR7例、SD2例、PD1例で、奏効率は70%(7/10)であった。既往化学療法は白金製剤を中心とする併用療法が全てになされ、そのうちTXLと白金製剤の併用療法は6例であった。

#### 2. 有害反応

有害反応の判定はCommon Toxicity Criteriaに従った<sup>9)</sup>。全症例の有害反応をみると、grade3以上の白血球減少は35例(59.3%)、grade3以上の血色素低下は26例(44.1%)、2例に濃厚赤血球の輸血を施行、grade3以上の血小板減少は1例(1.7%)にみられた。消化器障害では、grade2以上の嘔気は14例(23.7%)・嘔吐は15例(25.4%)。その他、grade1以上の肝機能障害は24例(40.7%)、腎機能障害は3例(5.1%)であり、TXLで特徴とされる末梢神経障害は28例(47.5%)、関節痛は4例(6.8%)に認められたが、grade2以上はそれぞれ3例(5.1%)、0例(0%)であった。

#### 3. 全生存期間

観察期間3年以上の症例における5年生

存率はⅢ期(7例)57.1%,Ⅳ期3例(0%)であった。

4. weekly TP療法中止および変更初回治療例49例のうち、Ccr低下8例、末梢神経障害3例、外来化学療法への移行4例、その他2例を含む計17例(34.7%)はTJ(TXL/CBDCA)療法へ治療を変更した。

5. CDDPのdose intensity(DI) DIは $26.0 \pm 6.4 \text{ mg/m}^2/\text{week}$ であった。

#### D. 考察

進行卵巣癌に対する初回化学療法は、国際的にもTXLとcarboplatin(CBDCA)あるいはCDDPとの併用療法が標準的治療となっているが、TXLの投与時間、投与量と臨床効果、有害反応に関する検討がいろいろとなされている。初回化学療法での無効例や再発例に対するsecond-line chemotherapyも確立されたものはない。このような背景から、我々は、再発卵巣癌および初回治療例に対してDIを高めたTXL/CDDPのweekly投与を施行し、安全性・有効性を検討した。

再発卵巣癌に、TXL $135 \text{ mg/m}^2$ と $175 \text{ mg/m}^2$ 、3時間投与と24時間投与を組み合わせた4グループの比較試験が行われ<sup>10)</sup>、生存率では4グループとも差はなく、 $175 \text{ mg/m}^2$ 、24時間投与が最も有効率が高かったが、骨髄抑制が強く認められた。有効率からは、 $175 \text{ mg/m}^2$ 、24時間投与が有効と結論づけている。国内臨床第Ⅱ相試験<sup>11)</sup>においては、再発および白金製剤不応卵巣癌にTXL: $210 \text{ mg/m}^2/3$ 時間、3週間毎投与で、奏効率29.8%が得られている。前治療にTXLとplatinum製剤の投与された症例で、前治療から6ヶ月以上間隔のあいた再発卵巣癌に対し、TXL: $135 \text{ mg/m}^2/24$ 時間とCBDCA:AUC5~

6の併用療法で、90%の奏効率が報告され<sup>12)</sup>。組み合わせる白金製剤に関する検討では、CBDCAより、CDDP併用の方が有効との指摘もある<sup>13)</sup>。また、TXLの投与方法に関しては、Fennellyら<sup>4)</sup>は、進行卵巣癌18例にTXL単剤(40, 50, 60, 80,  $100 \text{ mg/m}^2$ )のweekly投与を行い、評価病変を有する13例中4例( $40 \text{ mg/m}^2$ :1例,  $60 \text{ mg/m}^2$ :2例,  $100 \text{ mg/m}^2$ :1例)の30.7%にPRを認め、さらにTXLの3週間毎投与でPDであった2例にも有効であったと報告している。同時に有害反応に関しては、白血球の最低値の平均は $4,000/\mu\text{l}$ 、血小板減少はなく、TXLの増量によって骨髄抑制が増強されず、脱毛は1例に、grade3の末梢神経障害を4例に認めている。

現時点では、①TXLは再発卵巣癌に有効であり、CDDP耐性、あるいはCDDP抵抗性の卵巣癌患者に対して有効なレジメンがない、②TXL/CDDPの3週間毎投与で末梢神経障害の軽減のためは、3時間投与よりは24時間投与とされているが、好中球減少に関しては3時間投与の方がよい<sup>10)</sup>、③TXLとCDDPの交差耐性はなく、一部の副作用の出現のみである<sup>14)</sup>、④進行卵巣癌に対して、TXL単剤のweekly投与が有効かつ有害反応が軽度である<sup>4)</sup>、⑤進行卵巣癌に対するTXL/CDDPの隔週投与でDIにおいても3週間毎投与の標準的治療をしのぐメリットは認められない<sup>15)</sup>、⑥TXL<sup>16)</sup>とCDDP<sup>5)</sup>におけるDIの有用性が考慮される。以上よりわれわれは、DIを高めたTXL/CDDPのweekly投与を計画し、再発卵巣癌および初回治療例において有効性および安全性を検討した。

再発例におけるTXL/CDDPのweekly投