

200500506A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

(H16-がん臨床-035)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 裕之

筑波大学・大学院人間総合科学研究科  
産婦人科学 教授

平成18 (2006) 年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
進行卵巢がんの集学的治療に関する研究-----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 再発卵巢癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討-----	5
勝俣 範之	
2. 卵巢癌に対するNAC後の腫瘍縮小手術(IDS)の手術目標-----	7
恩田 貴志	
3. 初回化学療法不応卵巢がんに対する新たな化学療法の開発に関する研究-----	9
嘉村 敏治	
4. パクリタキセルの体内動態に影響を及ぼす 薬剤反応性遺伝子多型に関する検討-----	11
八重樫 伸生	
5. 上皮性卵巢癌におけるセカンドルックオペレーション (SLO) 適応の個別化に関する検討-----	14
喜多 恒和	
6. 再発卵巢癌に対するpaclitaxel毎週投与によるsalvage化学療法-----	19
中西 透	
7. 卵巢癌播種性転移におけるS100A4の意義と分子標的治療開発-----	23
小西 郁生	
8. 卵巢粘液性腫瘍における増殖能とアポトーシスに関する研究-----	25
岩坂 剛	
9. 再発卵巢がんに対する診断的腹腔鏡適応の有効性と安全性の検討-----	28
星合 昊	
10. 卵巢癌に準じた治療を行った腹膜原発腺癌の臨床的検討-----	29
斎藤 俊章	
11. 卵巢癌治療の個別化に関する基礎的研究-----	32
落合 和徳	
12. 卵巢癌患者におけるパクリタキセル投与時の抗アレルギー剤 (ペミロラスト) による過敏症反応の予防効果-----	34
平川 俊夫	
13. 卵巢癌細胞株における薬剤耐性の研究-----	38
波多江 正紀	
14. 卵巢癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に関する研究-----	40
日浦 昌道	
15. 進行卵巢癌における初回根治手術、術後化学療法に関する研究-----	50
竹原 和宏	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 58

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 59

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

主任研究報告書

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

主任研究者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象として、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 feasibility study を行い、本年 3 月に行われる最終解析の結果を本年 5 月に ASCO において発表する。その結果から第 III 相試験を行うことが決まった。化学療法先行治療（診断的腹腔鏡省略）と手術先行の標準治療とのランダム化比較試験で、非劣性試験とし、Primary endpoint は生存期間である。予定登録数：各群 150 例、両群計 300 例で、症例集積期：3 年。追跡期間：登録終了後 5 年。総研究期間：8 年。

分担研究者

勝俣 範之  
国立がんセンター中央病院  
通院治療センター・医長  
恩田 貴志  
国立がんセンター中央病院  
婦人科・医長  
嘉村 敏治  
久留米大学医学部  
産婦人科・教授  
八重樫 伸生  
東北大学医学部  
産婦人科・教授  
喜多 恒和  
防衛医科大学病院  
産婦人科・講師  
中西 透  
愛知県がんセンター中央病院  
婦人科・部長  
小西 郁生  
信州大学医学部  
産婦人科・教授  
岩坂 剛  
佐賀大学医学部  
産婦人科・教授

星合 昊  
近畿大学医学部  
産婦人科・教授  
齊藤 俊章  
国立病院機構九州がんセンター  
婦人科・部長  
落合 和徳  
東京慈恵会医科大学  
産婦人科・教授  
平川 俊夫  
九州大学医学部  
産婦人科・講師  
波多江 正紀  
鹿児島市立病院  
産婦人科・部長  
日浦 昌道  
国立病院機構四国がんセンター  
手術部・部長  
竹原 和宏  
国立病院機構呉医療センター  
産婦人科・医師

## A. 研究目的

Feasibility study の目的は、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象として、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、化学療法先行の治療法が第 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。また、その結果を踏まえ、第 III 相試験を開始すること。

## 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。④CA125 > 200 U/ml かつ CEA < 20 ng/ml。⑤測定可能病変を有する。⑥年齢 20-75 才。⑦PS 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 1 週以内に化学療法 (TXL175 mg/m<sup>2</sup> +CBDCA AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース) を開始する。PD 例を除き、4 コース後に 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 (閾値割合 20%、期待割合 40%) について評価する。登録例が診断的腹腔鏡後にて適格 (正診) とされる割合 (90%以上) も secondary endpoint として検討する。目標登録数は 56 例で、登録期間は 1 年である。

## C. 研究結果

予定の 56 例の登録が終了した。患者年齢は 33-73 歳 (中央値 55 歳) で、登録時の画像による病期は III 期 42 例、IV 期 14 例 (腹腔鏡前では III 期 38 例、IV 期

18 例) であった。登録時 PS は 0 が 28 例、1 が 18 例、2 が 7 例、3 が 3 例であった。全例で、腹水・胸水・腫瘍穿刺液のいずれかの細胞診が腺癌であった。

ICS については非正診の 3 例を除く 53 例のうち、47 例で ICS が行われ、6 例 (PD 3 例、患者拒否 1 例、有害事象中止 2 例) で施行されなかった。ICS での完全手術 (残像腫瘍なし) は、29/47 (61.7%) と高率であった。

診断的腹腔鏡で確認された病期は、I 期 1 例、2 期 2 例、3B 期 4 例、3C 期 31 例、IV 期 18 例であった。腹腔鏡時の原発臓器診断は全例適格で、生検の病理組織診断は、腺癌 20 例、漿液性腺癌 29 例、粘液性腺癌 2 例、類内膜腺癌 5 例で全例適格であった (ICS 時の組織診断は、漿液性腺癌 41 例、粘液性腺癌 1 例、類内膜腺癌 1 例、明細胞腺癌 2 例、移行上皮癌 1 例、未分化癌 1 例)。腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%以上であることが担保されたので (53/56 [94.6%] 以上の条件をクリア)、第 III 相試験での診断的腹腔鏡省略が決定された。完全腫瘍消失割合は 18/53 で確認され、閾値割合を下回らないと結論され (17/53 以上の条件をクリア)、第 III 相比較試験を行うことが決まった。

手術内容の具体化、手術先行群での ICS 実施の条件などを改定してプロトコールコンセプトが JCOG 運営委員会において承認され、現在プロトコール作成の最終段階で、審査提出直前である。化学療法先行治療 (診断的腹腔鏡省略) と手術先行の標準治療とのランダム化比較試験で、非劣性試験とする。Primary endpoint は生存期間で、Secondary endpoint は完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、薬物有害反応、手術合併症割合、開腹手術回数、総開腹手術時間、周術期輸血量、周術期血漿製剤使用量である。予定登録数：各群 150 例、両群計 300 例で、症例集積期：3 年。追跡期間：登録終了後 5

年。総研究期間：8年。症例数算定の根拠は次のとおりである。NAC療法がPCSに劣るかどうかは関心事項にないため、有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。PCSの真の3年生存率を25%と想定し、NACがそれを下回る許容限界を5%とする。NAC療法の真の3年生存率が30.3%であれば、各群150例、合わせて300例を3年間で登録、5年間追跡することにより、80%の検出力で非劣性を示すことができる。

#### D. 考察

この新治療体系の確立は、治療成績を変えずにまたは向上させて、手術回数・侵襲を減少させることが期待される。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、診断的開腹または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開腹または腹腔鏡を行っている。診断的腹腔鏡の省略により、化学療法先行の利点である早期治療開始をさらに早めることができ、かつ現在臨床の現場で行われる切除不能例に対する化学療法先行治療にも一致する。

#### E. 結論

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象として、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 feasibility study を行い、本年3月に行われる最終解析の結果を本年5月にASCOにおいて発表する。その結果、第III相試験がfeasibleであることが確認され、近々試験が開始される予定である。

#### F. 健康危害情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takano K, Ichikawa Y, Ueno E, Ohwada M, Suzuki M, Tsunoda H, Miwa M, Uchida K, Yoshikawa H. Microsatellite instability and expression of mismatch repair genes in sporadic endometrial cancer coexisting with colorectal or breast cancer. *Oncol Rep.* 13(1):11-16, 2005.
2. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. *Br J Cancer* 92(6):1026-1032, 2005.
3. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Oki A, Satoh T, Onishi K, Kagei K, Sugahara S, Hata M, Igaki H, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H. Preliminary estimation of treatment effect on uterine cervical squamous cell carcinoma in terms of tumor regression rate: comparison between chemoradiotherapy and radiotherapy alone. *Radiat Med.* 23(1):25-29, 2005.
4. Toyoda M, Satoh T, Takano K, Sato NO, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. Successful diagnosis of thromboembolism before surgery in a woman with clear cell adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Clin Oncol* 10(6):444-446, 2005.
5. Ohara K, Oki A, Tanaka YO, Onishi K, Fukumitsu N, Hashimoto T, Satoh T, Tsunoda H, Hata M, Sugahara S, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H. Early determination

- of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64(4):1179-1182, 2006.
6. Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, Hoshiai H, Taketani Y, Kanda T, Kawana T, Yoshikawa H. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. Cancer Lett 231(2):309-313, 2006.
7. Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, Sakari M, Takada I, Nakamura T, Metzger D, Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 103(1):224-229, 2006.
8. Tanaka YO, Yamada K, Oki, A, Yoshikawa, H, Minami M. MR findings of small round cell tumors of the ovary: A report of 5 cases with literature review. J Comput Assist Tomogr. 30(1):12-17, 2006.
9. Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, Akaza H. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. J Thromb Haemost. 4(3):581-586, 2006.
10. Yamada K, Kano J, Tsunoda H, Yoshikawa H, Okubo C, Ishiyama T, Noguchi M. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. Cancer Sci. 97(2):106-112, 2006.
2. 学会発表  
省略
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

再発卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する  
platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 通院治療センター・医長

研究要旨

再発・再燃卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討を行った。

platinum-taxane free interval が再発・再燃卵巣癌に対する second-line chemotherapy の predictive factor として、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間に有意に関連していることが明らかにされた。

A. 研究目的

再発・再燃卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院で1998-2004年までに上皮性卵巣癌の診断で、①platin製剤+taxane製剤の初回化学療法を受けた患者、②初回化学療法後再発・再燃した患者、③second-line chemotherapy を受けた患者、を対象とした。Platinum-taxane free interval(最後の化学療法後、再発・再燃までの期間)と、腫瘍縮小率、progression-free survival(PFS:無増悪生存期間)、overall survival(OS:全生存期間)との関係を調べた。その他 predictive factor として、年齢、組織型 (serous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma) 転移個数、転移巣の大きさ、との関係も調べた。

C. 結果

183名が初回化学療法として、platin製剤+taxane製剤の治療を受けた。そのうち、98名が再発・再燃し、77名がsecond-line chemotherapyを受けた。年齢の中央値は54歳(26-77歳)、83%が組織型がserous adenocarcinomaまたはendometrioid adenocarcinomaであった。観察期間の中央値は35ヶ月、無増悪生存期間の中央値は7ヶ月、54名のplatinum-taxane sensitiveな患者(platinum-taxane free intervalが6ヶ月以上)の腫瘍縮小率は65%、全生存期間の中央値は16ヶ月であった。23名のplatinum-taxane resistantな患者(platinum-taxane free intervalが6ヶ月未満)の腫瘍縮小率は40%、全生存期間の中央値は5ヶ月であった。多変量解析(ロジスティック解析)で、platinum-taxane free intervalのみが、腫瘍奏効率と有意に関連していた(HR=0.7; 95%CI 0.07-0.95: p=0.04)。また、無増悪生存期間と、platinum-taxane free interval (HR=2.72; 95%CI 1.36-5.46: p=0.0048)、転移個数(HR=1.73; 95%CI 1.20-2.51: p=0.004)



が関連していた。全生存期間に対しては、platinum-taxane free interval (HR=3.99; 95%CI 1.26-12.65: p=0.019) と転移個数 (HR=2.5; 95%CI 1.32-4.76: p=0.005) がそれぞれ関連していた。

#### D. 考察

従来から、platinum free interval が、second-line chemotherapy の奏効率に関連していると報告があったが、platinum-taxane free interval とも関連していることが今回の我々の研究で明らかにされた。

#### E. 結論

platinum-taxane free interval は再発・再燃卵巣癌に対する second-line chemotherapy の predictive factor として、有用であることが明らかにされた。

#### 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. 勝俣範之、杉山徹：「抗がん剤併用療法に関する検討会」第3回子宮体癌がん分子標的治療3：82-84, 2005
2. 徳永伸也、勝俣範之「癌化学療法 update」中外医学社 379-385, 2005
3. 勝俣範之：「卵巣癌の化学療法」週間医学のあゆみ がんの化学療法、医歯薬出版株式会社 449-454, 2005
4. 中野絵里子、勝俣範之：「抗がん剤の種類と漏出性皮膚障害の予防と対策」～抗がん剤治療に伴う～有害反応対策の実際 日本化薬 80-87, 2005.
5. 橋本浩伸、勝俣範之：「がん薬物治療法におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について」EBM ジャーナル Vol. 7
6. Akizuki S, Katsumata N, et al. Weekly paclitaxel in patients with

CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients. Int J Clin Oncol. 2005 Aug;10(4):272-275.

7. Yonemori K, Katsumata N, et al. A phase I study and pharmacologic evaluation of irinotecan and carboplatin for patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy. Cancer. 2005 Sep 15;104(6):1204-1212.
8. Katsumata N, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study. Br J Cancer. 2005 Oct 31;93(9):999-1004.

##### 2. 学会発表

勝俣範之：日本産婦人科学会関東連合地方部会教育シンポジウム 「再発卵巣がんの化学療法」於：松本、2005.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### 研究要旨

卵巣癌初回治療において、術前化学療法(NAC)後に行われる早期腫瘍縮小手術(IDS)の手術目標を明らかにするために解析を行った。1986年～2000年に初回治療を行った III-IV 期の表層上皮性卵巣癌症例 128 例のうち、70 例に対して第二次手術(SLO あるいは SDS)が行われた。70 例のうち、3-4 コースの化学療法の後、手術が行われた 51 例を対象として解析を行った。第二次手術開始時に、腫瘍を認めなかった 21 例、および腫瘍を認めた 30 例の 5 年生存率は 50.4%と 17.3%、生存期間中央値は 88M と 31M であった( $P=0.0021$ )。手術開始時に腫瘍を認めた 30 例のうち、手術終了時に残存腫瘍を認めなかった 14 症例および残存腫瘍を認めた 16 症例の 5 年生存率は 35.7% と 0%、生存期間中央値は 41M と 23M であった( $P=0.0255$ )。残存腫瘍を認めた 16 例のうち、 $<2\text{cm}$  の 14 例と、 $>2\text{cm}$  の 2 例の 5 年生存率はいずれも 0%で、有意差は認められなかった。手術開始時、腫瘍が認められたものの、終了時に残存腫瘍をなしとすることが出来た症例においては、良好な予後が期待できるが、残存腫瘍を有する症例においては、良好な予後は期待できない。化学療法先行の IDS においては、手術の目標である(optimal surgery)を、「完全切除」にすべきと考えられた。

#### A. 研究目的

卵巣癌初回治療において、術前化学療法(NAC)後に行われる早期腫瘍縮小手術(IDS)の手術目標を明らかにすること。

#### B. 研究方法

1986年～2000年に初回治療を行った表層上皮性卵巣癌症例 230 例中、128 例が III-IV 期の進行卵巣癌であった。128 例のうち、初回手術で残存腫瘍を認めた症例に対しては、2-6 コースの化学療法の後、効果判定のための SLO（腹腔鏡による手術も含める）あるいは、腫瘍縮小を目的とする SDS を行うことを原則とし、70 例に対してこの第二次手術が行われた。70 例のうち、通常の NAC 療法同様 3-4 コースの化学療法の後、手術が行われた 51 例を対象として、手術開始時の腫瘍の

存在および手術終了時の残存腫瘍と予後との関係を Kaplan-meier 法による生存解析および log-rank 法による有意差検定を行ない検討した。なお、手術に際しては、手術の危険性および期待する効果につき説明を行ない、患者および家族の同意を得て行なった。

#### C. 研究結果

第二次手術開始時に、腫瘍を認めなかった症例は 21 例、腫瘍を認めた症例は 30 例であった。腫瘍を認めなかった症例および腫瘍を認めた症例の 5 年生存率は 50.4%と 17.3%、生存期間中央値は 88M と 31M であった( $P=0.0021$ )。手術開始時に腫瘍を認めた 30 例のうち、手術終了時に残存腫瘍を認めなかった症例は 14 例、残存腫瘍を認めた症例は 16 例( $<2\text{cm}$  が

14例、>2cmが2例)であった。残存腫瘍を認めなかった症例はおよび残存腫瘍を認めた症例の5年生存率は35.7%と0%、生存期間中央値は41Mと23Mであった(P=0.0255)。手術終了時、残存腫瘍を認めた16例のうち、<2cmの14例と、>2cmの2例の5年生存率は0%、0%で、いずれの群においても長期生存が得られることはなく、生存期間中央値は29Mと11Mであった(P=0.0597)。

#### D. 考察

3-4コースの化学療法を行った後、行われるIDSにおいて、手術開始時に腫瘍が認められなかった症例(化学療法で腫瘍が消失した症例)においては、非常に良好な予後が得られた。手術開始時、腫瘍が認められたものの、終了時に残存腫瘍をなしとすることが出来た症例においては、5年生存率35.7%、生存期間中央値41Mの良好な予後が得られたが、残存腫瘍を有する症例においては、手術先行の標準治療においてoptimalとされる、<2cmの残存腫瘍であっても良好な予後は得られず、残存腫瘍を認めた症例全体の5年生存率は0%、生存期間中央値は23Mであった。

化学療法先行のNAC治療の場合、IDS終了時に残存する腫瘍は、化学療法を生き延びてきた腫瘍でもあり、術後の3-4コースの化学療法で根絶することは困難であると考えられる。今回の検討においても、3-4コースの化学療法の後、第二次手術が行われた症例において、残存腫瘍を有する症例で長期生存は得られなかった。

#### E. 結論

化学療法先行のIDSにおいては、手術の目標である(optimal surgery)は、初回腫瘍縮小手術(PDS)の際の「<1-2cmの残存腫瘍」ではなく、「完全切除」にすべきと考えられた。

#### 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. Onda, T, Yoshikawa, H, et al. : Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. Brit J Cancer 92: 1026-1032, 2005.

##### 2. 学会発表

1. 恩田貴志: 卵巣癌治療の最新情報と将来展-再発卵巣癌の手術療法、第110回日本産婦人科学会関東連合地方部会、松本、2005.
2. 齋藤文香、恩田貴志 他: 後腹膜腫瘍を伴った付属器漿液性腺癌の一例、第110回日本産婦人科学会関東連合地方部会、松本、2005.
3. 恩田貴志: わが国の臨床試験は? - 卵巣癌初回治療- 進行卵巣癌に対する術前化学療法、第43回日本癌治療学会、名古屋、2005.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

初回化学療法不応卵巣がんに対する新たな化学療法の開発に関する研究

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

Paclitaxel と carboplatin(TC 療法)による初回化学療法中に再燃してくるいわゆる refractory relapse 症例に対する second-line chemotherapy として CPT-11+carboplatin 療法の第 2 相試験を行っている。

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(NAC)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。本研究は卵巣がんに対して 80%程度の縮小が期待できる有効な抗がん剤の存在によっている。しかしながら 10~20%の症例は初回化学療法に不応である。そこでこれらの不応症例に対する化学療法を探索しておくことが、NAC を行う上で重要なことの一つとなる。そこで初回治療薬と作用機序が異なる CPT-11 を用いたレジメンを考えその有用性を第 2 相試験で評価した。

B. 研究方法

2004 年から 2005 年までの間に術後の初回化学療法中あるいは初回化学療法終了後 6 ヶ月以内に再発した症例(refractory relapse)症例を対象とした試験したレジメンは CPT-11 は 60mg/m<sup>2</sup>, d 1,8, carboplatin は AUC 5, d1 であり、目標症例は 30 例である。

(倫理面への配慮)

プロトコールを作成し、IRB で承認を受けて行った。十分なインフォームドコ

ンセントをいただいて本研究を行った。

C. 研究結果

目標 30 例に達しており、現在 15 例が解析済みであるが、1 例の complete response が認められている。重篤な有害事象は認められなかった。

D. 考察

Paclitaxel, carboplatin と作用機序が異なる CPT-11 を入れたレジメンであり、可能性があると考えられる。

E. 結論

結論にはまだ達することはできないが、CRが見られていることで、有望なレジメンであることが期待される。

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

1. Hara M , Kamura T, et al.: Identification of human papillomavirus 16-E6 protein-derived peptides with the potential to generate cytotoxic T-lymphocytes toward human

- leukocyte antigen A24+ cervical cancer. Int J Oncol 27: 1371-1379, 2005.
2. Usijima K, Kamura T, et al.: Fertirty - sparding treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer center and atypical hyperplasia in young women : A multicetric phase II study. ASCO 2005 Proc 5002.
2. 学会発表
1. Ushijima K, Kamura T, et al.: Fertirty - sparding treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer center and atypical hyperplasia in young women : A multicetric phase II study. The 41<sup>st</sup> Annual Meeting American Society of Clinical Oncology, 2005.5.13-17 Orland, USA.
  2. Kamura T,: Cisplatin - resistance and transcription factor YB-1 ovarian cancer. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005.10.1-5 Seoul, Korea.
  3. Ushijima K, Kamura T, et al.: Fertirty - sparding treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer center and atypical hyperplasia in young women : A multicetric phase II study. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005.10.1-5 Seoul, Korea.
  4. Kitagawa R, Kamura T, et al.: A feasibility study doxorubicin / cisplatin (AP) for the postoperative chemotherapy in patients with high risk endometrial carcinoma. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005. 10. 1-5, Seoul, Korea.
  5. Nishio S, Kamura T, et al.: Results of concurrent chemoradiotherapy with daily cisplatin for uterine cervical cancer. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology.2005.10.1-5,Seoul , Korea.
  6. Nishio S, Kamura T, et al.: Phase II study of irinotecan and oral etoposide in patients with platinum/taxane-resistant ovarian carcinoma. ECCO 13 the European Cancer Conference.2005 Paris,France.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

パクリタキセルの体内動態に影響を及ぼす薬剤反応性遺伝子多型に  
関する検討

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

卵巣癌はパクリタキセル (PTX) とプラチナ (PLT) 製剤による治療が標準化されているが、PTX の体内動態には大きな個人差が存在し、血中濃度上昇により、重篤な副作用の発現が報告されているが、個人差の原因は明らかになっていない。そこで今年度は PTX 体内動態の個人差の原因となる遺伝子多型を明らかにし、その多型診断を患者個々の遺伝的体質に基づく抗癌剤の適正使用に応用することを目的とした。初回 TJ 療法を施行した卵巣癌患者 13 名を対象として PTX 投与開始後経時的に採血を行い、血漿中 PTX 及び代謝物濃度を測定し、遺伝子多型診断を行った。MDR1 遺伝子多型のうち、T-129C、T1236C 及び G2677(A,T) の変異型アレル保有者は PTX の AUC が低値を示す傾向が認められた。さらに、MDR1 遺伝子多型 4 種類すべてを合わせた変異型アレル数と、PTX の AUC 及び CL<sub>tot</sub> はそれぞれ有意な相関性を示した。これは、MDR1 遺伝子多型により小腸及び肝における MDR1 の発現量あるいは基質輸送能が増大し、PTX の消化管再吸収の抑制あるいは胆汁排泄の促進が起こったためと考えられる。PTX 体内動態の個人差には MDR1 の遺伝子多型が密接に関与し、総合的な MDR1 遺伝子型診断が PTX 投与患者の副作用発現回避に有益である可能性が示された。

A. 研究目的

卵巣癌は PTX と PLT 製剤を用いた化学療法が標準化され、初回治療の奏効率は 70%ほどといわれている。PTX の体内動態には大きな個人差が存在し、血中濃度上昇により、骨髄抑制、末梢神経障害などの重篤な副作用の発現が報告されている。しかし、この個人差の原因は明らかになっていない。PTX は、ヒト肝において CYP2C8 により 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel (6 $\alpha$ -OH-PTX)、CYP3A4 により *p*-3'-hydroxypaclitaxel (*p*-3'-OH-PTX) という不活性代謝物にそれぞれ変換される。さらに、未変化体及び代謝物は主に胆汁中に排泄されるが、その輸送には消化管及び肝に発現する P-

糖蛋白 (multidrug resistance1, MDR1) が主に関与している。一方、核内レセプターの PXR (pregnane X receptor) は肝に多く発現しており、リファンピシンなどの薬物 (生体異物)、ステロイドホルモン代謝物や胆汁酸などをリガンドとして、CYP3A4、CYP2C8 及び MDR1 の遺伝子発現を誘導する。これら薬物動態関連分子及び転写調節因子には、その発現量や機能変化を起こす因子となる様々な遺伝子多型の存在が知られており、それらは基質薬物の体内動態に影響を及ぼす。そこで、本研究では PTX 体内動態の個人差の原因となる遺伝子多型を明らかにし、その多型診断を患者個々の遺伝的体質に基づく抗癌剤の適正使用に応用すること

を目的として、PTX 投与患者の薬物体内動態と遺伝子多型の関連性について検討した。

## B. 研究方法

東北大学医学部倫理委員会において承認を受けたプロトコールに従い、東北大学産科学婦人科学教室において、初回パクリタキセル・カルボプラチン併用化学療法（TJ 療法）を施行した卵巣癌患者 13 名を対象とした。文書による同意を得た後、PTX 投与開始後 1 時間から 19 時間まで経時的に採血を行い、HPLC により血漿中 PTX 及び代謝物濃度を測定した。遺伝子多型については、CYP2C8 は A805T（CYP2C8\*2）、G416A 及び A1196G（CYP2C8\*3）、C792G（CYP2C8\*4）、475A deletion（CYP2C8\*5）及び C1210G の 5 種類、CYP3A4 と基質特異性の類似する CYP3A5 は A6986G（CYP3A5\*3）、MDR1 は T-129C、T1236C、G2677(A,T) 及び C3435T の 4 種類、PXR は C-25385T を解析対象とした。患者の末梢血白血球より抽出したゲノム DNA を用いて、PCR-RFLP 法 及び Allele-Specific Real-Time PCR 法によりそれぞれの遺伝子多型診断を行った。

## C. 研究結果

PTX 投与患者 13 名の薬物動態を解析した結果、未変化体及び代謝物の AUC には著しい個人差が認められた。6 $\alpha$ -OH-PTX/*p*-3'-OH-PTX の AUC 比は、13 例中 3 例が約 1 であり、10 例が 1 以下であったことから、肝における PTX の代謝は CYP2C8 と CYP3A4 で同等か、CYP3A4 の方が優位であることが示された。CYP2C8 遺伝子多型については、患者 13 例中に変異型アレル保有者が存在しなかった。CYP3A5\*3 の遺伝子型は、PTX の AUC 及び *p*-3'-OH-PTX/PTX の AUC 比との相関性は認められなかった。MDR1 遺伝子多型のうち、T-129C、

T1236C 及び G2677(A,T)の変異型アレル保有者は PTX の AUC が低値を示す傾向が認められた。さらに、MDR1 遺伝子多型 4 種類すべてを合わせた変異型アレル数と、PTX の AUC 及び CL<sub>tot</sub> はそれぞれ有意な相関性を示した。PXR C-25385T の遺伝子型は、PTX の AUC、PTX/6 $\alpha$ -OH-PTX の AUC 比及び PTX/*p*-3'-OH-PTX の AUC 比とはそれぞれ相関性は認められなかった。

## D. 考察

CYP2C8 遺伝子多型については、患者 13 例中に変異型アレル保有者が存在しなかったため、CYP2C8 遺伝子多型は今回認められた PTX 体内動態の個人差の原因ではないと考えられた。

*In vitro* における PTX の *p*-3'-水酸化代謝には CYP3A4 が主に関与し、CYP3A5 の寄与は少ないことが報告されている。しかし、実際の生体内における PTX 代謝への CYP3A5 の影響は不明であり、CYP3A5 遺伝子多型がヒト CYP3A 活性の個人差の一因となることも示唆されていることから、本研究では日本人における主な CYP3A5 遺伝子多型である CYP3A5\*3 の遺伝子型と PTX 体内動態との関連性を検討した。CYP3A5\*3 の遺伝子型と PTX の AUC との相関、遺伝子型と PTX に対する *p*-3'-OH-PTX の AUC 比との相関は認められなかったことから、CYP3A5\*3 の PTX の *p*-3'-水酸化代謝や体内動態への影響は乏しいことが示唆された。この結果から、CYP3A5 は生体内においても PTX の代謝には関与しないか、あるいは関与していても CYP3A5\*3 が CYP3A5 の薬物代謝能に及ぼす影響は小さいことが考えられた。

MDR1 の発現量や基質輸送能の変化により PTX の胆汁への排泄が影響を受ける可能性があるため、本研究では発現量や基質薬物の動態に影響を及ぼすことが示唆されている MDR1 遺伝子多型に関して、PTX 体内動態との関連性を検討した。そ

の結果、C3435T を除くすべての SNPs において、変異型アレル保有者での PTX AUC の低下傾向が認められた。更に、MDR1 の全 SNPs を含めた変異型アレル数と PTX の AUC 及び CL<sub>tot</sub> との間には有意な相関性が認められた。これらの結果より、MDR1 の T-129C、T1236C 及び G2677(A,T) は MDR1 による PTX 排泄能を増大させ、血中濃度を低下させる可能性が示された。また、変異型アレル数の増加に従い PTX 血中濃度が低下するという、いわゆる遺伝子量効果 (gene dose effect) が認められたことから、これらの SNPs の組み合わせが、PTX 体内動態の個人差の一因となる可能性が示された。これまで、PTX 体内動態に関連する遺伝子多型と体内動態パラメータとの相関解析に関する報告はなく、MDR1 の遺伝子多型の PTX 体内動態に及ぼす影響は本研究が初めての報告となる。

#### E. 結論

PTX 体内動態の個人差には MDR1 の遺伝子多型が密接に関与し、総合的な MDR1 遺伝子型診断が PTX 投与患者の副作用発現回避に有益である可能性が示された。

#### 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. Yamaguchi H, N Yaegashi, et al. : Genetic variation in ABCB1 influences paclitaxel pharmacokinetics in Japanese patients with ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. in press.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

上皮性卵巣癌におけるセカンドルックオペレーション（SLO）  
適応の個別化に関する検討

分担研究者 喜多 恒和 防衛医科大学校病院 産婦人科・講師

研究要旨

上皮性卵巣癌治療において初回腫瘍摘出術（PDS）後の化学療法により臨床的完全寛解(cCR)を得られた場合、一般にはセカンドルックオペレーション(SLO)の適応とはならないとされている。しかしこのコンセンサスをすべての上皮性卵巣癌に適用することには疑問が残る。たとえ cCR と判定されても、腹腔内の腫瘍の存在を決して除外できるものではなく、PDS 後の残存腫瘍の大きさや病理組織型などによっても SLO にて発見される腫瘍の有無や大きさは異なる。われわれは臨床進行期、病理組織型および残存腫瘍径を考慮して cCR 後に SLO を行ってきたので、後方視的にこれらの症例を解析し、SLO の診断的意義と治療的意義を再検討した。漿液性腺癌では、PDS で RT が 1cm 以上であれば、SLO の診断的意義のみでなく治療的意義も期待できることが示唆された。明細胞腺癌では、PDS で肉眼的残存腫瘍を認めた場合は、SLO 陽性率が高く、腫瘍の再摘出と今後期待される有効な化学療法の追加により予後を改善できる可能性のあることがわかった。

以上のことから、上皮性卵巣癌のすべてに cCR 後の SLO は不要であるとするコンセンサスは訂正が必要であると考えられた。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌治療におけるセカンドルックオペレーション(SLO)の適応基準を確立すること。

B. 研究方法

1. 上皮性卵巣癌における SLO の有用性の検討

2000 年 1 月から 2005 年 2 月の間に当科で初回腫瘍摘出術(PDS)を行った上皮性卵巣癌 105 例のうち、初回化学療法後、内診や画像診断にて臨床的に残存腫瘍を認めず、腫瘍マーカーも正常範囲内であった I c 期以上の 56 例において、SLO を行った 39 例を対象として、臨床進行期(FIGO)や残存腫瘍径(RT)と SLO 時の腫瘍の有無や予後を解析し、SLO の有用性と

その適応基準を後方視的に検討した。

2. 卵巣明細胞腺癌における SLO の有用性の検討

1983 年 1 月から 2005 年 3 月の間に当科で PDS を行った卵巣明細胞腺癌 91 例を対象に、RT や化学療法の奏効率と SLO 時の腫瘍の有無との関連性を解析し、SLO の有用性とその適応基準を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

卵巣癌患者への手術や化学療法を行う際には、それらの危険性と期待し得る効果および代替治療について説明し、患者および家族の同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 上皮性卵巣癌における SLO の有用

## 性の検討

SLOを行った39例の臨床進行期はIc期9例、II期5例、III期20例、IV期5例であった。病理組織型は漿液性腺癌24例、類内膜腺癌4例、明細胞腺癌9例、粘液性腺癌2例であった。PDS後に行った寛解導入化学療法あるいは維持化学療法のレジメンはパクリタキセル+カルボプラチン(TJ)21例、ドセタキセル+カルボプラチン(DJ)6例、シクロフォスファミド+エピルピシン+シスプラチン(CAP)3例、イリノテカン+シスプラチン(CPT-P)7例、エトポシド+シスプラチン(EP)2例であった。PDS後RTの大きさにより、ゼロ(完全摘出群)16例、1cm未満(Optimal群)11例、1cm以上(Suboptimal群)12例に分類した。

SLOの結果、腫瘍を認めたもの(SLO陽性)は、Ic期やII期には無く、III期10例(50%)、IV期1例(20%)で、III・IV期中11例(44%)であった。SLO陽性であっても、SLO直前のCA125値は6~25IU/mlと低値で、すべて漿液性腺癌であった。またIII・IV期25例のうち、SLO陽性であったのはPDSで完全摘出群4例中1例(25%)、Optimal群9例中3例(33%)、Suboptimal群12例中7例(58%)であった。さらに図1に示すように、IIIc期のうちSLO陰性であった9例とSLO陽性であったがSLOでRTを1cm未満にし得た5例の無増悪生存率(PFS)を比較すると両群間に有意差はなかった。また図2に示すように、III・IV期25例においてSLO陰性であった14例とSLO陽性であった11例のPFSを比較しても両群間に有意差を認めなかった。

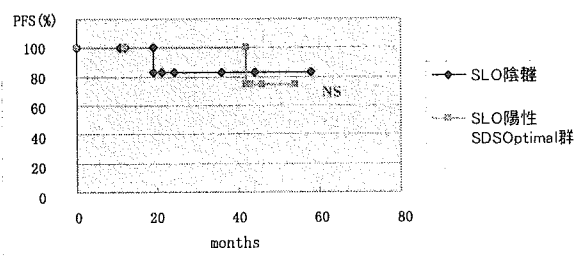


図1 SLO陰性と SLO陽性 SLO/SDS optimal群のPFS (IIIc期)

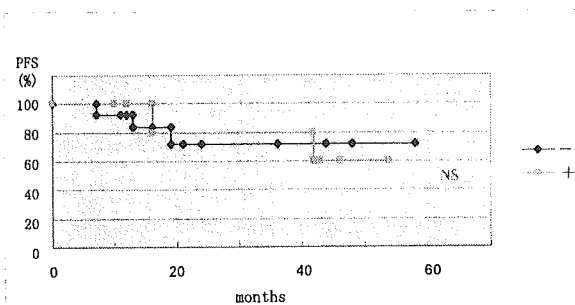


図2 SLO陰性鑑別 PFS (III・IV期)

## 2. 卵巣明細胞腺癌におけるSLOの有用性の検討

明細胞腺癌91例の臨床進行期はIa期12例、Ic期28例、IIb期3例、IIc期11例、IIIa期2例、IIIb期4例、IIIc期25例、IV期6例であった。PDS後のRTは、I期40例ではすべて完全摘出され、II期14例では完全摘出群7例(50%)、2cm未満群5例(36%)、2cm以上群2例(14%)で、III期31例ではそれぞれ10例(32%)、10例(32%)、11例(36%)で、IV期6例ではそれぞれ1例(17%)、1例(17%)、4例(67%)であった。

術後化学療法はCAPあるいはCP療法は41例、CPT-P療法が21例、TJ療法が6例に行われ、奏効率はそれぞれ16%、33%、0%であった。

SLOは完全摘出群58例中27例(47%)、2cm未満群16例中8例(50%)、2cm以上群17例中5例(29%)に行われ、全91例中40例(44%)に行われた。

RT 別の SLO 陽性率は、完全摘出群 27 例中 3 例(11%)、2cm 未満群 8 例中 5 例(63%)、2cm 以上群 5 例中 5 例(100%)で、全体で 40 例中 13 例(33%)であった。臨床進行期別の SLO 陽性率は I 期 18 例中 1 例(6%)、II 期 7 例中 2 例(28%)、III 期 11 例中 6 例(55%)、IV 期 4 例中 4 例(100%)であった。

#### D. 考察

PDS と術後化学療法により臨床的寛解(cCR)となった卵巣癌に対する SLO の治療的意義については疑問視され、一般には行われていないのが現状である。しかし PDS で RT が Suboptimal であった場合は 69%の症例で、Optimal であった場合でも 46%の症例で、SLO により残存腫瘍が発見され、前者の場合 SLO 時の腫瘍摘出(SLO/SDS)により予後の改善が見られたと最近報告された(Rahaman J. IJGC, 2005)。すなわち cCR のすべてに SLO の治療的意義はないとするのは誤解であり、SLO を省略して維持化学療法を考慮するなど本末転倒ではないかと考えられる。卵巣癌化学療法における Second line chemotherapy の開発に向けて、病理組織型や薬剤耐性遺伝子発現などを考慮し、症例ごとの個別化を目指した種々のレジメンによる臨床試験が進行する中、卵巣癌に対する SLO の治療的意義も再検討すべきであろうと考える。Ozols R.らは ASCO(1999)で GOG158 の成績として、RT が 1cm 未満なら SLO の意義はないと発表した。論文報告では残存腫瘍径が 1cm 未満の症例の SLO 陽性率のみを記載し、予後については言及していない(JCO, 2003)。RT が 1cm 未満では、SLO 陽性率は 46%もあったが、SLO 未施行群と予後に差がなかったことは、最近ようやく GOG から報告された(Greer B., Gynecol Oncol, 2005)。一方前述のごとく Rahaman らは Optimal 群では Greer らの報告と同様予後に差はないものの、

Suboptimal 群では SLO や SLO/SDS により予後の改善が得られたと報告している。

われわれの結果からも、SLO 陽性であったのは I・II 期では認められず、III・IV 期のみで、III・IV 期の 44%であったことは Rahaman らや Greer らの報告と差がない。さらに PDS での RT が増大するにすぎない SLO 陽性率が 25%、33%、58%と上昇している。図 1 と図 2 に示したように、SLO でさらに腫瘍を摘出し、化学療法を追加することで、少なくとも SLO 陰性群のレベルにまで PFS の延長に寄与できると考えられる。しかし全生存率(OS)に対する SLO の効果を判定するためには、再発後の手術や化学療法の基準が重要な予後因子となるため、これらの因子を含めた解析が必要であり、その解析を行わずして OS に差がないからといって SLO の治療的意義を否定できるものではない。

卵巣明細胞腺癌の占める割合は、欧米諸国の 5-10%と比べてわが国では 20%以上と多く、化学療法に抵抗性であることが従来から知られている。PDS では早期が半数以上を占め、したがって RT は漿液性腺癌と比べて小さいことが多い。しかし奏効率の高い化学療法が確立されていないことから微小な残存腫瘍であっても再発することが多く、その予後は不良である。われわれの成績では、明細胞腺癌の PDS 後の肉眼的腫瘍残存率は、I 期 0%、II 期 50%、III 期 68%、IV 期 84%、全 91 例中 33 例(36%)であった。PDS 後の化学療法の奏効率は、評価可能症例数が少なく信頼性に乏しいが、CPT-P 療法でも 33%程度で CAP 療法 16%、TJ 療法 0%と抗がん剤耐性といわざるを得ない。また臨床的に腫瘍を認めない例に SLO を行った場合でも、SLO 陽性率は完全摘出群でも 11%あり、RT が 2cm 未満群では 63%、2cm 以上群では 100%と非常に高率であった。また SLO 陽性率は I・II 期でも 12%、III・IV 期では 71%と高率であった。以上のこと

から、明細胞腺癌に対しては、PDS 後に肉眼的残存腫瘍があった場合は、たとえ化学療法後に臨床的に腫瘍を認めなくても SLO を行い、腫瘍を再摘出することが推奨される。明細胞腺癌に対しては、セカンドライン化学療法のみでなく初回化学療法も確立されていないのが現状であるが、SLO によって治療追加が必要な患者を選択することは、より有効なレジメンの検索を目的とした臨床試験の適切な候補例を選択できることにもつながる。

#### E. 結論

上皮性卵巣癌に対する SLO 適応の個別化に関する検討を行った。漿液性腺癌では、PDS で RT が 1cm 以上であれば、SLO の診断的意義のみでなく治療的意義も期待できることが示唆された。明細胞腺癌では、PDS で肉眼的残存腫瘍を認めた場合は、SLO 陽性率が高く、腫瘍の再摘出と今後期待される有効な化学療法の追加により予後を改善できる可能性のあることがわかった。

#### 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. Kikuchi Y, Kita T. et al.: Treatment options in the management of ovarian cancer. Expert Opin Pharmacother 6: 743-754, 2005.
2. Khew-Voon Chin, Kita T, et al.: Application of Expression Genomics for Predicting Treatment Response in Cancer. Ann NY Acad Sci 1058: 186-195, 2005.
3. Fujii K, Kudoh, Kita T, et al.: Clinical significance of immunohistochemical identification of MUC1 in patients with epithelial ovarian carcinoma. Trend in Cancer Res (in press).
4. Tomoko G, Kita T, et al.: Gene expression profiles with cDNA microarray reveals RhoGDI as a predictive marker for paclitaxel resistance in ovarian cancers. Oncol Rep (in press).
5. Keiko S, Kita T, et al.: Effects paclitaxel on vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-8 in serum of patients with recurrent ovarian cancer: a comparison of weekly vs triweekly regimens. Targ Oncol (in press).
6. 木村英三、吉川裕之、喜多恒和、他：【婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像】 わが国の臨床研究グループの現状と今後の進む道 関東婦人科腫瘍研究機構 JKTB ならびに JCOG における臨床試験. 産科と婦人科 72 : 1133-1138, 2005.
7. 高野政志、喜多恒和、他：【増えている卵巣癌の対策】 卵巣癌に対する手術療法の個別化と化学療法. 産婦人科治療 90 : 996-1003, 2005.
8. 高野政志、喜多恒和：【卵巣明細胞癌を考える】 明細胞腺癌に対する手術療法. 産科と婦人科 72 : 593-597, 2005.
9. 高野政志、喜多恒和：【産婦人科 薬物処方の実際】 婦人科(腫瘍) 卵巣悪性腫瘍 性索間質性悪性腫瘍. 産科と婦人科 72 Suppl : 276-279, 2005.
10. 佐々木直樹、喜多恒和、他：【婦人科がんの発生・進展およびその制御に関わる遺伝子】 卵巣癌における HER-2/neu 過剰発現の意義. 産婦人科の世界 57 : 195-201, 2005.
11. 岡本三四郎、喜多恒和、他：子宮筋層病変を含む骨盤内腫瘍における針生検の臨床病理学的検討(第2報). 子宮筋層病変生検研究会誌 5 : 4-5, 2005.