

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

卵巣癌細胞株における薬剤耐性の研究

分担研究者 波多江 正紀 鹿児島市立病院 産婦人科・部長

研究要旨

以前我々は NIH にて確立された卵巣癌細胞株 2780CP とその親株である A2780 をもちいた実験の報告を行った。二株を約 90% の細胞が生き残る濃度である 10^{-2} microM の Paclitaxel を含む培養液で約三ヶ月細胞を維持した。その後全く薬剤を加えず細胞を培養維持した。Paclitaxel に暴露した細胞は A2780 由来のものを A2780-Tx、2780CP 由来のものを 2780CP-Tx とした。薬剤感受性は MTT-assay 法を用いて検査した。Cisplatin に関しては A2780-Tx は A2780 に比較して 1.1 倍の耐性を示したが、2780CP-Tx は 0.58 倍の耐性を示し、Cisplatin 耐性の低下がみられた。元来白金耐性である 2780CP は Paclitaxel の暴露により、白金感受性となった。このことは臨床において、白金耐性と思われる症例に Paclitaxel の治療を行うことが白金耐性の変化をもたらす可能性を示唆する。

今回はこの耐性の変化の機構をあきらかにする為に免疫染色方法にて、耐性に関すると思われる P-glycoprotein, MRP, LDR, methalothionei を検索した。白金耐性の現弱をみた 2780CP-Tx においては 2780CP にくらべ methalothionein の発現減弱がみられ、paclitaxel の暴露が mthelothionein 発現に影響を与え白金耐性の変化をきたしたと考えられた。

白金耐性の機構には多くの機序が考えられており他の機序の変化も考えられ、今後本研究をさらに進めていく予定である。

A. 研究目的

再発時に Paclitaxel や Topotecin で治療をおこない、その後再度白金製剤で治療すると、再度ある程度の効果が得られるとの臨床での観察が Kavanagh や Bookman らにより報告されている。ここで疑問となるのは無白金治療の期間が薬剤耐性に影響を与えているのか、あるいはその間に投与される薬剤が白金耐性の変化に影響しているのかという事である。

以前我々は NIH にて確立された卵巣癌細胞株 2780CP とその親株である A2780 をもちいた実験の報告を行った。

今回はこの耐性の変化の機構をあきらかにする為に免疫染色方法にて、耐性に

関すると思われる P-glycoprotein, MRP, LDR, methalothionei を検索した。

B. 研究方法

NIH にて確立された卵巣癌細胞株 2780CP とその親株である A2780 を実験にもちいた。二株を 10^{-3} microM の Paclitaxel に暴露した。約三ヶ月 Paclitaxel を含む培養液で細胞を維持した。それぞれの株が耐性になった事を確認し、その後は約一年以上、薬剤暴露なしに継代培養している。Paclitaxel に暴露した細胞は A2780 由来のものを A2780-Tx、2780CP 由来のものを 2780CP-Tx とした。薬剤感受性は

MTT-assay 法を用いて検査した。免疫染色方法にて、耐性に関すると思われる P-glycoprotein, MRP, LDR, metallothionein を検索した。

(倫理面への配慮)

細胞株での実験であり問題なしと考える。

C. 研究結果

A2780-Tx は親株である A2780 に比較し約 10 倍の Paclitaxel 耐性を獲得し、Cisplatin 耐性 1.1 倍を示した。2780CP-Tx は 15 倍の Paclitaxel 耐性を示した。興味あることに Cisplatin に関しては A2780 に比較して 0.58 倍の耐性を示し、Cisplatin 耐性の低下がみられた。免疫染色法にて白金耐性株である 2780CP は metallothionein の発現が強くみられたが、耐性を消失した 2780CP-Tx は metallothionein の発現が减弱していた。

D. 考察

卵巣癌細胞株における Paclitaxel の暴露による白金耐性の変化を白金感受性株 A2780 と白金耐性株である 2780CP とで研究した。元来白金耐性である 2780CP は Paclitaxel の暴露により、白金感受性となった。一つの機序としてメタロチオネインの発現が示唆されたが、白金製剤の薬剤耐性機構は他にも多く報告されており、さらなる検討が必要である。しかし、機序の如何に関わらず paclitaxel の暴露が白金製剤感受性に影響を与えた事は興味ある事であり、他の非白金抗癌剤の暴露と白金感受性に対する可能性も残される。

E. 結論

この in vitro のモデルは再発卵巣癌、あるいは元来白金耐性と考えられる clear cell carcinoma などの初回治療などの開発に際して、また薬剤耐性機序の解明に役立つモデルと考えられる。

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
なし
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

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

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 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 手術部・部長

研究要旨

再発例を含む卵巣癌 78 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/m²): 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 28 例中 complete response (CR) 7 例、partial response (PR) 16 例、stable disease (SD) 3 例、progressive disease (PD) 2 例、奏効率は 82.1% であった。これまで初回治療 63 例中 32 例が再発を来しており、Ⅲ期症例の 5 年生存率は 61.1% である。再発例で評価病変を有する 13 例中 CR 2 例、PR 4 例、SD 6 例、PD 1 例、奏効率は 46.1% で、奏効期間 7.2 ヶ月、安定期間 7.7 ヶ月(中央値)が得られた。全症例の有害事象をみると、grade 3 以上の白血球減少は 40 例(51.3%)、grade 3 以上の色素低下は 34 例(43.6%)、内 2 例に濃厚赤血球輸血を施行、grade 3 以上の血小板減少は 2 例(2.6%)にみられた。消化器障害では、grade 2 以上の嘔気は 17 例(21.8%)・嘔吐は 16 例(20.5%)、その他、grade 1 以上の肝機能障害は 30 例(38.5%)、腎機能障害は 5 例(6.4%)であり、TXL で特徴とされる末梢神経障害は 40 例(51.3%)、関節痛は 4 例(5.1%)に認められたが、grade 2 以上はそれぞれ 4 例(5.3%)、0 例(0%)であった。また CDDP の dose intensity (DI) は 25.7 mg/m²/week であった。

本法は卵巣癌の標準的治療である 3 週間毎の TJ 療法、TP 療法に比べ良好な抗腫瘍効果が得られ、有害事象においても血液毒性に注意を要するものの、非血液毒性は軽度であることから、患者の QOL にも貢献できる治療法であることが示唆された。長期予後に関しては今後の検討が必要である。

本法は血液毒性に注意しながら、安全に施行でき、再発例および初期治療例においても十分な抗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¹⁾、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²⁾。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

(以下 weekly TP 療法) 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 年から 2005 年の期間に国立病院機構四国がんセンターで治療をおこなった卵巣癌のうち、weekly TP 療法を行った 78 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、④ performans 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。対象の年齢は25~76 (平均 54.6) 歳、FIGO 進行期は I 期: 18 例、II 期: 6 例、III 期: 45 例、IV 期: 9 例、組織型は、漿液性腺癌: 42 例、類内膜腺癌: 21 例、明細胞腺癌: 10 例、粘液性腺癌: 5 例であり、weekly TP 療法は初回化学療法として 63 例に、再発症例に対して 15 例使用した。

投与方法は、TXL/CDDP を 1 日目、8 日目、15 日目に投与、22 日目は休薬する 28 日間を 1 コースとした。投与スケジュールは、前投薬として TXL 投与 60 分前に dexamethasone 6mg 静注 (1 コース目の 1 日目のみ 24mg)、ranitidine 50mg 静注、30 分前に diphenhydramine 50mg 経口投与した後、TXL ($60\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$) を 1 時間で、CDDP ($30\sim 40\text{mg}/\text{m}^2$) を 2 時間で点滴静注した。用量設定に関して TXL は $40\sim 100\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ で設定されることが一般的で^{3,4)}、また CDDP は抗腫瘍効果を得るには $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ は必要とされ⁵⁾、併用療法では $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ が多い^{6,7)}、以上から、最低投与量は TXL を $60\text{mg}/\text{m}^2$ ($45\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)、CDDP を $30\text{mg}/\text{m}^2$ ($22.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$) とした。抗腫瘍効果は、評価病変を有する初回治療 28 例、再発 13 例の奏効率、奏効期間、安定期間を RECIST により検討、副次的に Interval Debulking Surgery (IDS) の実施割合を算出、有害事象は NCI-CTC Version 2.0, JCOG 版⁸⁾ により評価し、生存曲線は Kaplan-Meier 法により作成し、5 年生存率を検討した。

(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

初回化学療法として weekly TP 療法を施行した 63 例のうち、評価可能病変を有する 28 例で奏効率は 82.1% であった (CR: 7 例, PR: 16 例, SD: 3 例, PD: 2 例)。weekly TP 療法を 3~5 コース (平均 3.9 コース) 施行し、21 例中 19 例 (90.5%) に Interval Debulking Surgery が可能となった。なお、SD は低分化型漿液性腺癌 1 例、低分化型類内膜腺癌 1 例、明細胞腺癌 1 例、PD は明細胞腺癌 1 例、粘液性腺癌 1 例であった。一方、再発症例の 15 例の詳細を表 1 に提示するが、評価可能病変を有する 13 例において、前化学療法として TXL とプラチナ製剤の併用療法が 9 例に施行されているにもかかわらず、奏効率は 46.1% (CR: 2 例, PR: 4 例, SD: 6 例, PD: 1 例) が得られ、その奏効期間の中央値は 7.2 ヶ月であった。また Rustin の定義⁹⁾ による腫瘍マーカー CA125 値 50%、75% 低下を含む無増悪、すなわち SD 以上の評価は 93.3% (14/15) に認められ、その安定期間の中央値は 7.7 ヶ月であった。

2. 初回治療例における再発、予後

63 例のうち 32 例が再発 (再燃 2 例を含む) し、進行期では I 期: 2 例、II 期: 1 例、III 期: 25 例、IV 期: 4 例、組織型別では漿液性腺癌: 19 例、類内膜腺癌: 7 例、明細胞腺癌: 3 例、粘液性腺癌: 3 例であった。最終化学療法から 32 例中 10 例 (31.3%) が 6 ヶ月以内、24 例 (75%) が 12 ヶ月以内の再発であった。再発部位としては腹腔内が 17 例 (53.1%) と最も多く、その他リンパ節 (傍大動脈リンパ節、骨盤リンパ節、Virchow リンパ節)、肝が認められた。I~IV 期症例の累積生存曲線を図 1 に提示する。累積 5 年生存率は III 期 (37 例) 61.0%、IV 期 5 例 (33.3%) であった。

3. 有害事象

全 78 症例の有害事象を表 3 に提示する。grade 3 以上の白血球減少は 40 例 (51.3%)、好中球減少 53 例 (67.9%)、grade 3 以上

の血色素低下は 34 例(43.6%)、2 例に濃厚赤血球の輸血を施行、grade3 以上の血小板減少は 2 例(2.6%)にみられた。消化器障害では、grade2 以上の嘔気は 17 例(21.8%)・嘔吐は 16 例(20.5%)。その他 grade1 以上の肝機能障害は 30 例(38.5%)、腎機能障害は 5 例(6.4%)であり、TXL で特徴とされる末梢神経障害は 40 例(51.3%)、関節痛は 4 例(5.1%)に認められたが、grade2 以上はそれぞれ 4 例(5.3%)、0 例(0%)であった。

4. weekly TP 療法の中止および変更

初回治療例 63 例のうち、Ccr 低下 14 例、末梢神経障害 5 例、外来化学療法への移行 4 例、その他 2 例の計 23 例(39.6%)は TJ (TXL/CBDCA) 療法へ治療を変更し、治療の継続を行った。

5. CDDP の dose intensity (DI)

DI は 25.7mg/m²/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 とプラチナ製剤(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¹⁰⁾、Ozols et al.¹¹⁾は GOG158 study として optimal stage IIIc に対する TXL/CDDP (TP 療法)と TXL/CBDCA (TJ 療法)のランダム化比較試験を行い、生存率には差はないものの、毒性は TP 療法で強いことを示し、現在では TJ 療法(TXL175-180mg/m², 3h, CBDCA AUC5-6, 1-2h, q3-4wks)が卵巣癌に対する標準的化学療法と認識されている。しかしながら、この試験では、末梢神経障害等の有害事象を考慮して TP 療法の TXL が 135mg/m², 24h と用量が低く設定してあること、また進行卵巣癌では suboptimal 症例をしばしば経験するものの、本試験の対象はすべて optimal stage IIIc 症例である点に、さらなる検討の余地があると考えている。すなわち、suboptimal 症例に対する抗腫瘍効果の検討はされておらず、du Bois et al.¹²⁾は組み合わせる白金製剤は CBDCA より、

CDDP 併用の方が有効である可能性もあると指摘している。ただし末梢神経障害などの有害事象は患者の QOL を損なうこととなり、注意が必要である。一方、初回化学療法での無効例や再発例に対するセカンドライン化学療法も確立されたものはない。このような背景から、われわれは有害事象の軽減と抗腫瘍効果の増強を考慮し、dose intensity (DI) を高めた weekly TP 療法を施行し、安全性・有効性を検証した。

初回治療例における weekly TP 療法の効果は、評価可能病変を有する 28 例において CR7 例、PR16 例であり。奏効率 82.1%と良好な抗腫瘍効果が得られ、19 例(90.5%)に Interval Debulking Surgery が可能であった。AGO study¹³⁾では TXL185mg/m²/3h+CDDP75mg/m², q3wks で奏効率 81.4%、TXL185mg/m²/3h+CBDC AUC6, q3wks で 67.7%また OV-10 study¹⁴⁾では TXL175mg/m²/3h+CDDP75mg/m², q3wks により奏効率 58.6%とされており、今回の成績は奏効率の面からは、3 週間毎投与の TP 療法、TJ 療法と同等以上の結果であった。なお、PD であった 2 例の組織型は明細胞腺癌と粘液性腺癌であり、これらの組織型に対する抗癌剤の選択は今後の課題である。予後に関しては、Ⅲ期症例で 5 年生存率 (n=37) 61.0%と良好な結果が得られているが、すでに全 63 例のうち約半数の 32 例が再発を来していることから、もう少し観察期間と症例数の追加が必要であると考えている。

一方、再発例におけるわれわれの成績は奏効率 46.1%と Goldberg らが行った TXL/CDDP の 3 週間毎投与での奏効率 53%に比べ¹⁵⁾ほぼ同等であった。再発例の先行化学療法は全てプラチナ製剤を主体とするものであり、6 例に 3 週間間隔の TJ 療法が施行されていたが、PR3 例、SD2 例、PD1 例であり、特に 6 ヶ月以内の再発症例 2 例においても weekly TP 療法により PR が得られたことから、奏効期間、

安定期間の中央値はそれぞれ7.2ヶ月、7.7ヶ月と十分な成績ではないが、標準治療であるTJ療法後のセカンドライン化学療法として検討する価値のあるレジメンと思われる。TXLは通常のtri-weekly投与とdose denseであるweekly投与でその癌細胞に対する作用機序が異なる¹⁶⁾こと、また今回CDDPは25.7mg/m²/weekと良好なDIが得られたことが重要であると考えられ、本投与法の有用性が示唆された。また奏効例はいずれも2~3コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも3コースの投与が必要であると考えられた。

全症例での有害事象をみると、grade3以上の白血球減少は40例(51.3%)、好中球減少53例(67.9%) grade3以上の血色素低下は34例(43.6%)、2例に濃厚赤血球輸血を施行、grade3以上の血小板減少は2例(2.6%)にみられた。消化器障害では、grade2以上の嘔気は17例(21.8%)・嘔吐は16例(20.5%)。その他、grade1以上の肝機能障害は30例(38.5%)、腎機能障害は5例(6.4%)であり、TXLで特徴とされる末梢神経障害は40例(51.3%)、関節痛は4例(5.1%)に認められたが、grade2以上はそれぞれ4例(5.3%)、0例(0%)であった。これらの成績を3週間毎投与のTP療法、TJ療法と比較すると^{13,14)}、grade3/4の血液毒性が極めて高率である。特に血色素低下は著明であり、治療中の患者QOL低下を招く可能性があるが、逆に血小板減少はTJ療法より軽度、TP療法と同等であり、白血球、好中球減少は高率ではあるもののG-CSF supportにより重篤な感染症を来たすことなく、計画的な治療の遂行が可能であった。消化器症状に関してもAGO study¹³⁾ではgrade2以上の嘔気、嘔吐はTP療法で58.1%、37.7%、TJ療法で37.3%、16.4%であり、weekly TP療法ではCDDPを用いたレジメンであるにもかかわらず症状の軽減が可能であった。また、AGO study¹³⁾におけるgrade2/3/4の末梢神経障害は、それぞれTJ療法で

28.4%/6.7%/0.5%、TP療法で36.2%/12.5%/1.0%であり、OV-10 study¹¹⁾ではgrade3/4が19%/0.6%となっており、われわれのweekly TP療法により末梢神経障害もかなり軽減できることが示唆された。ただしTXLの末梢神経障害の発現には、用量依存的傾向があるといわれ¹⁷⁾、今後の長期間の観察が必要である。また、weekly TP療法の中止および変更については、初回治療例63例のうち、Ccr低下14例、末梢神経障害5例、外来化学療法への移行4例、その他2例の計23例(39.6%)はTJ(TXL/CBDCA)療法へ治療を変更した。数コース以後の症例がほとんどであるが、腎機能低下には注意する必要がある。

DIを高めたweeklyTP療法は、3週間毎投与のTJ療法、TP療法に比べ奏効率は高く、有害事象も軽度で、患者のQOLはかなり改善されている。したがって、TXL/CDDPのweekly投与は、再発例のみならず初回進行例においても有用かつ安全な投与法と考えられ、今後QOLを考慮した外来投与の可能性と同時に長期予後の結果が期待される。

文献

1. Thigpen T, Blessing J, Ball H, et al.: Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: A gynecologic oncology group study. Proc ASCO. 9: 156, 1990.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334: 1-6, 1996.
3. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, et al: Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. Semin Oncol 24:S15-62-S15-67, 1997.
4. Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al: Phase I and pharmacologic

- study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15 : 187-192, 1997.
5. Simon R and Karn EI: Slecting drug combination based on total equivalent dose (dose intensity). *J Natl Cancer Inst* 82 : 1469-1476, 1990.
 6. Pronzato P, Bertelli G, Vigan A, et al.:A feasiability study of accelerated polychemotherapy with cisplatin , epidoxorubicin and cyclophosphamide (PEC) in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer*. 73 : 1425-1427, 1996.
 7. 日浦昌道、小川一誠、野澤志朗、et al: 進行・再発卵巣がんに対する High Dose CEP (Cyclophosphamide , Epirubicin , Cis-platinum) 療法の Pilot Trial. *癌と化学療法*. 27:585-591, 2000.
 8. 福田治彦、西條長宏 : NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版 - 第 2 版について - 癌と化学療法 28 : 1993-2027, 2001.
 9. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, et al: Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 10 : 3919-3926, 2004.
 10. 日本婦人科腫瘍学会・編:卵巣がん 治療ガイドライン, p.24-40, 金原出版, 東京,2004.
 11. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.:Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21 : 3194-3200, 2003.
 12. du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al. :
Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel in ovarian cancer ; Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. *Proc ASCO* :1374, 1999.
 13. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. :
Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 : 1320-1329, 2003.
 14. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al : Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18 : 3084-3092, 2000.
 15. Goldberg JM, Piver MS Hempling RE, et al:Paclitaxel and cisplatin combination chemorthrapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 63 : 312-317,1996.
 16. Torres K, Horwitz SB : Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent. *Cancer Res* 58 : 3620-3626, 1998.
 17. Eric KR and Ross CD :
PACLITAXEL (TAXOL). *N Engl J Med* 332 : 1004-1014, 1991.

E. 結論

DI を高めた TXL/CDDP の weekly 投与は有用かつ安全な投与方法で、その抗腫瘍効果については再発例、初回治療例の奏効率は 46.1%、82.1%と良好で、有害事象では TXL の末梢神経障害は軽度で、患者の QOL はかなり改善されている。血液毒性に注意しながら安全に施行でき、TXL 使用後の再発例および試験開腹例においても十分な抗腫瘍効果が認められた。奏効例

はいずれも 2~3 コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも 3 コースの投与が必要であると考えられた。

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. 大下孝史、日浦昌道、他：卵巣癌における子宮内膜症合併の臨床的意義について；日本婦人科腫瘍学会誌。23 (1)：57-66、2005.
2. 森脇昭介、日浦昌道、他：微小 Brenner 腫瘍の病理学的検討 Histopathologic behavior of minute Brenner tumors；日本婦人科腫瘍学会誌。23 (1)：108-116、2005.
3. 野河孝充、日浦昌道、他：タモキシフェン投与患者に対する子宮内膜細胞診の意義について；日本臨床細胞学会雑誌 44(3)：154-160、2005.
4. Teramoto N, Hiura M, et al.：Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: Report of two cases with reference to adenosquamous carcinoma；Pathology International 55：445-452, 2005
5. 日浦昌道、et al.：腫瘍マーカー；産科と婦人科。72 (5)：587-592、2005.
6. 寺本典弘、日浦昌道、：子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌(VGA)の病理診断に関する検討；日本婦人科腫瘍学会雑誌 23 (2)：256-262、2005.
7. 田中教文、日浦昌道、他：最近経験した小腸 GIST (gastrointestinal stromal tumor)の3症例 Three Case Report of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine；日本婦人科腫瘍学会誌。23 (2)：171-178、2005.
8. 梶原朋子、日浦昌道、他：子宮頸癌放射線治療後の MRI と骨盤内制御の関連性についての検討。日本医学放射線学会。65 (4)：439-443、2005.

9. 横山隆、日浦昌道、他：早期卵巣癌の治療成績と再発予後因子；日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌。54 (1)：25-30、2005.

2. 学会発表

1. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮頸癌 Ib 期、II 期における治療方法の選択—特に術後補助療法に関する検討—・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
2. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・若年子宮体癌における卵巣温存の可能性に関する検討・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
3. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮体癌の大網切除術に関する検討—とくに開腹時臨床進行期 I 期における大網切除はどのような症例に必要なか—・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
4. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・進行子宮体癌の治療成績と予後因子・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
5. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・婦人科悪性腫瘍術後リンパのう腫に対する積極的切開ドレナージの有効性・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
6. 第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮頸部腺癌における体部浸潤の臨床的意義・平成 17 年 4 月 2~5 日・京都
7. 第 46 回日本臨床細胞学会春期大会・WS1 卵巣腫瘍と体腔液細胞診 卵巣腫瘍における術中細胞診の意義と有用性・平成 17 年 5 月 26~28 日・福岡
8. 第 46 回日本臨床細胞学会春期大会・子宮体部漿液性腺癌、明細胞腺癌診断における術前細胞診の意義・平成 17 年 5 月 26~28 日・福岡
9. 第 38 回日本婦人科腫瘍学会・子宮内膜細胞診異常で長期経過観察後に診断された正常大卵巣癌症候群の 2 例・平成 17 年 7 月 21~23 日・和歌山
10. 第 38 回日本婦人科腫瘍学会・婦人科疾患として紹介された孤立性線維性腫瘍

の2例・平成17年7月21～23日・和歌山

11. 第38回日本婦人科腫瘍学会・悪性腫瘍としての経過をたどった Lobular endocervical glandular hyperplasia 様病変・平成17年7月21～23日・和歌山
12. 第43回癌治療学会総会・治療抵抗性再発卵巣癌に対する weekly DC(Docetaxel/CPT-11)療法の検討・平成17年10月25～27日・名古屋
13. 第43回癌治療学会総会・タキソールによるⅢ期卵巣癌の治療成績・平成17年10月25～27日・名古屋
14. 第43回癌治療学会総会・卵巣粘液性悪性腫瘍の臨床病理学的検討・平成17年10月25～27日・名古屋
15. 第43回癌治療学会総会・再発卵巣癌症例に対する腫瘍減量手術の検討・平成17年10月25～27日・名古屋
16. 第44回日本臨床細胞学会秋期大会・WS-5 体腔洗浄細胞診と予後液細胞診 卵巣腫瘍における腹腔細胞診と予後・平成17年11月11～12日・奈良
17. 第44回日本臨床細胞学会秋期大会・子宮内膜細胞診異常で経過観察中に顕在化した正常大卵巣癌症候群の細胞診像・平成17年11月11～12日・奈良
18. 第44回日本臨床細胞学会秋期大会・卵巣顆粒膜細胞腫における子宮頸部、内膜細胞診の意義・平成17年11月11～12日・奈良

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

表1. 再発症例に対するweekly TP療法

年齢	進行期	組織型	前化学療法 a	期間	効果	奏効期間 (日) ^b	安定期間 (日) ^c	予後
1	72	I c	明細胞腺癌	FPEC	2M	TM低下50%	195	癌死
2	55	I c	明細胞腺癌	wTP	34M	SD	253	癌死
3	54	II c	漿液性腺癌	TJ	19M	PR	396	癌死
4	45	III b	漿液性腺癌	CAP→TJ	2M	PR	204	癌死
5	73	III c	漿液性腺癌	CAP	32M	PR	284	癌死
6	51	III c	類内膜腺癌	CAP→TJ	56M	SD	400	癌死
7	57	III c	漿液性腺癌	CAP→EJ	9M	TM低下75%	853	癌死
8	63	III c	漿液性腺癌	TJ	4M	PR	245	担癌生存
9	58	III c	漿液性腺癌	TJ	23M	PD		癌死
10	69	III c	漿液性腺癌	CAP	108M	CR	549	無病生存
11	49	IV	漿液性腺癌	FPEE→EJ	7M	SD	259	癌死
12	45	IV	漿液性腺癌	TCP	4M	SD	182	癌死
13	47	III c	類内膜腺癌	wTP	13M	CR	86	無病生存
14	62	IV	類内膜腺癌	wTP, wDC, CAP(J)	3M	SD	147	癌死
15	48	IV	漿液性腺癌	TJ, wDC	1M	SD	62	担癌生存

a: FPEC: 5FU/CDDP/VP-16/CPA, EJ: VP-16/CBDCA, FPEE: 5FU/CDDP/VP-16/EpiADM, TCP: Taxol/CPA/CDDP

b: PR/CR確認日ーPD確認日 c: wTP開始日ーPD確認日

*: TM低下: マーカ一(CA125) 2M続けて50, 75%効果あり(Rustinらによる評価基準)

表2. 有害事象

	Grade				Grade 3+4 (%)		
	0	1	2	3		4	
白血球減少	9	0	29	38	2	40/78	51.3%
好中球減少	7	3	15	33	20	53/78	67.9%
ヘモグロビン減少	3	9	32	26	8	34/78	43.6%
血小板減少	62	12	2	1	1	2/78	2.6%
嘔気	5	56	16	1	0	1/78	1.3%
嘔吐	43	19	12	4	0	4/78	5.1%
脱毛	9	27	42	—	—	—	—
肝機能(GOT/GPT等)	48	22	8	0	0	0/78	0%
腎機能(BUN/Cr)	73	5	0	0	0	0/78	0%
神経障害(知覚性)	38	36	2	2	0	2/78	2.6%
関節痛	74	4	0	0	0	0/78	0%
アレルギー反応/過敏症	77	0	0	1	0	1/78	1.3%

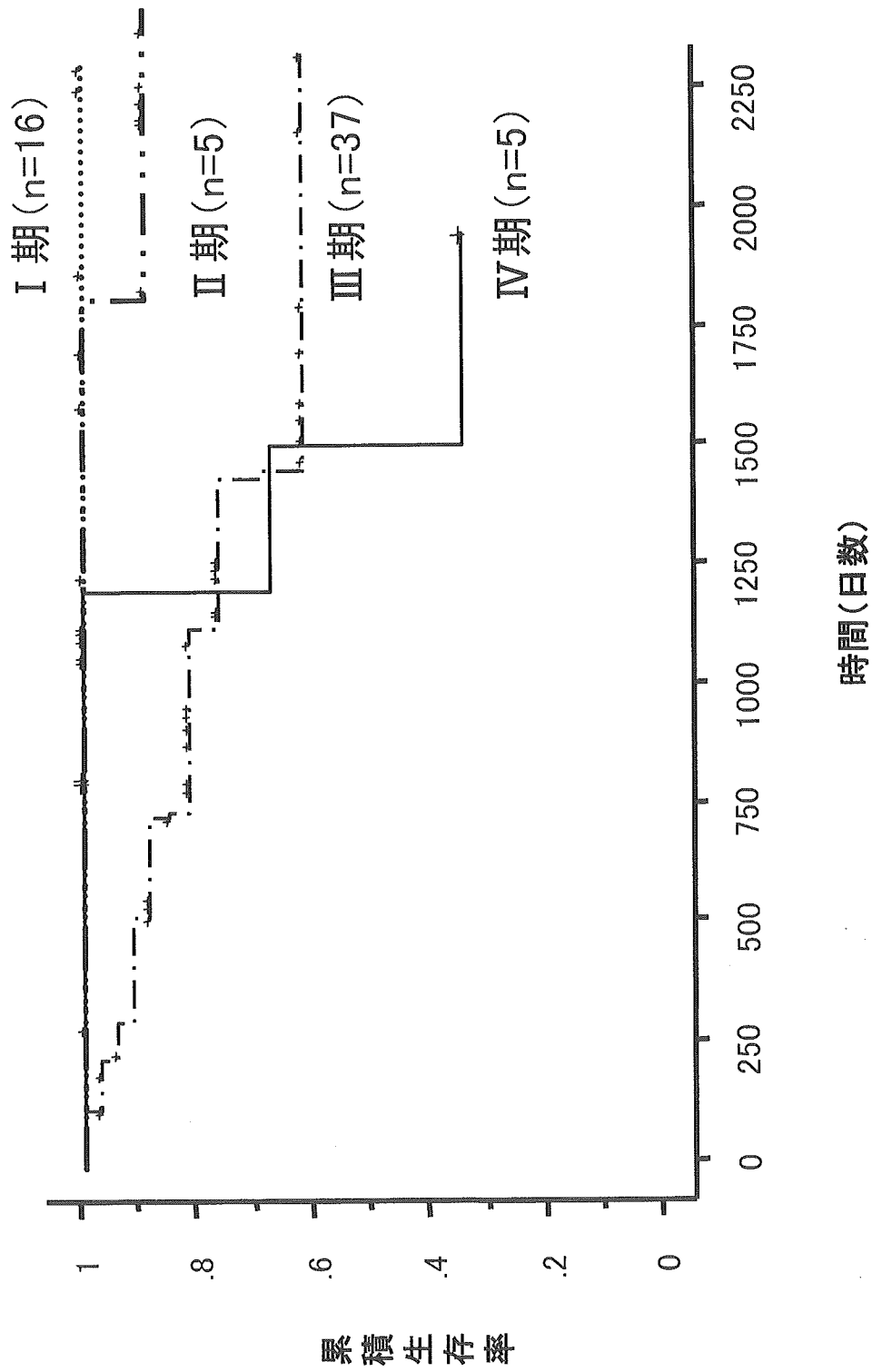


図1. 累積生存曲線 (Kaplan-Meier法)

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

進行卵巣癌における初回根治手術、術後化学療法に関する研究

分担研究者 竹原 和宏 国立病院機構呉医療センター 産婦人科・医師

研究要旨

進行卵巣癌の腫瘍減量手段として化学療法が有用であるかを検討するために、初回根治手術の有無による予後の差を後方視的に検討した。1991年から2002年までに当科で初回治療した上皮性卵巣癌40例（III期29例、IV期11例）を対象とし、初回根治手術（子宮全摘術、両側付属器摘出術および大網切除術）が可能であった23例（以下A群）と初回非根治手術群（以下B群）17例の2群に分類し、臨床経過および予後について検討した。A群では術後化学療法後15例（15/22 68.1%）が寛解し、その後経過観察中に3例（3/15 20.0%）が再発した。B群では、化学療法＋第二次腫瘍縮小手術で9例（9/17 52.9%）が寛解し、寛解導入後4例（4/9 44.4%）が再発した。A群とB群で寛解導入率、寛解導入後の再発率ともに、A群の方が成績がよい傾向にあったが、有意差は認められなかった。また、1996年以降、Dose Intensive Chemotherapyを施行したA群9例（以下a群）、B群11例（以下b群）では、寛解導入率はa群77.8%（7/9）、b群81.8%（9/11）で、b群の寛解例9例は第二次腫瘍縮小手術でoptimal surgeryであった。寛解導入後の再発率はa群28.6%（2/7）、b群22.2%（2/9）と両群の成績はほぼ同等であった。初回治療で根治術を行われなくても、その後の化学療法が奏効し、第二次腫瘍縮小手術でoptimal surgeryができれば初回根治手術群と同等の寛解導入率を得ることは可能であり、化学療法が奏効する症例によっては、Primary Cytoreductionの方法として、抗癌剤を選択肢の1つとして考慮できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

1970年代に、卵巣癌の予後因子として初回手術における腫瘍減量が重要であると報告されて以来、初回開腹手術の重要性が議論されてきた。しかしIII、IV期の進行卵巣癌に対して局所療法である手術はおのずと限界があり、生存期間延長のためには化学療法をいかに利用するかが重要である。近年化学療法の進歩にともなって、初回腫瘍減量的手段として術前化学療法など抗癌剤を使用する試みがなされている。もし化学治療による腫瘍減量が可能であれば、化学療法後のreductive surgeryにより予後の改善は

期待できるのではないかと予想される。

今回、当院で初回治療を行った進行卵巣癌で初回根治手術の有無により予後の違いがあるかどうか、retrospectiveに検討した。

B. 研究方法

1991年から2002年までに当院で初回治療を行った上皮性卵巣癌99例のうち、臨床進行期III期、IV期の進行卵巣癌40例（III期29例、IV期11例）を対象とした。初回根治手術（今回、根治手術としては卵巣癌取り扱い規約にある、子宮・両側付属器・大網切除を行った症例と定

義した)の有無により2群に分類した。すなわち根治手術群(以下A群)は、Ⅲ期が20例、Ⅳ期が3例、計23例であった。初回手術で根治手術がでなかった群(以下B群)はⅢ期9例、Ⅳ期8例、計17例であった(表1)。それぞれについて寛解導入率、再発率、予後を検討した(検討1)。さらに1996年以後のDose Intensityを高めた化学療法を行った症例20例についても同様の検討を行った(検討2)。

C. 研究結果

(検討1)平均年齢はA群が54.3歳、B群が57.6歳、全体の平均は55.7歳であった。組織型は漿液性腺癌が最も多く計29例で、類内膜腺癌6例、粘液性腺癌4例、未分化癌1例であった。臨床進行期はA群のほうに、Ⅲ期症例の占める割合が多い傾向にあった(表2)。A群で初回手術が完全摘出であった1例は、術後補助化学療法としてTJ療法を行った。不完全摘出であった残りの39例は、寛解導入化学療法を行っており、レジメンはCAP療法が31例、TJ療法が3例、TAP療法が4例であった(表3)。寛解導入化学療法後に第二次手術を行わなかった症例は、A群10例、B群5例であった。画像診断および腫瘍マーカーにて寛解と判断し、第二次手術を行わなかった症例がA群にのみ5例あったが、その他の症例は、化学治療中に増悪したり、合併症などで治療継続できなかった。第二次手術を行った症例は、A群12例、B群12例で寛解導入に成功した症例はそれぞれ10例、9例であった(表4)。A群、B群の生存曲線をKaplan-Meier法で解析した結果、両群間に有意差は認められなかった($P=0.122$ 、Log rank test)(図1)。寛解導入率はA群で68.1%、B群で52.9%、全体では61.5%であった。寛解後の再発率はA群で15例中3例の20.0%、B群で9例中4例の44.4%、全体では29.2%

であった。初回治療から再発までの平均日数はA群で1916日、B群で667日、全体で1202日であった。

(検討2)根治手術群(以下a群)9例の平均年齢は52.3歳、根治手術でなかった群(以下b群)11例の平均年齢は55.0歳であった。組織型は漿液性腺癌が最も多く計16例で、類内膜腺癌3例、粘液性腺癌1例であった。臨床進行期はa群のほうに、Ⅲ期症例の占める割合が多い傾向にあった。(表5)それぞれのDI(CDDP Dose Intensity; $\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)値は23.9、23.5であった(表6)。a群、b群ともに寛解し、第二次手術を必要としなかった症例はなかった。第二次手術を行った症例は、a群7例、b群9例で全例寛解導入に成功した(表7)。a群、b群の生存曲線をKaplan-Meier法で解析した結果、両群間に有意差は認められなかった($P=0.964$ 、Log rank test)(図2)。寛解導入率はa群で77.8%、b群で81.8%、全体では80.0%であった。寛解後の再発率はa群で7例中2例の28.6%、b群で9例中2例の22.2%、全体では25.0%であった。

D. 考察

今回の検討では寛解導入率、再発率および累積生存率について初回根治手術群と非根治手術群の間に有意差を認めなかった。つまり初回手術が非根治手術であっても、術後化学療法が奏功し、第二次腫瘍縮小手術でoptimal surgeryとなれば生存率は改善すると思われる。しかしこの結果で従来行われてきた初回手術でのoptimal surgeryは必要ないと結論付けることはできない。なぜなら症例ごとに化学療法の奏効度は異なり、何よりも化学療法の奏効率は残存腫瘍径に依存すると考えられるからである。

進行卵巣癌のdebulking surgeryは時に術後の合併症などでQOLを低下させ、その後の化学療法が速やかに開始できな

いことがある。化学療法が奏効する症例によっては、Cytoreduction の方法として、抗癌剤を選択肢の 1 つとして考慮できる可能性が示唆された。

E. 結論

治療遅延の原因となる術後合併症や QOL の低下を考慮した場合、初回手術において debulking surgery を行うべきかどうか、術前・術中に判断をせまられる場合があるが、抗がん剤に対する感受性が予測でき、かつより奏効率の高い抗がん剤レジメンが開発されれば、Primary Cytoreduction の方法として、抗癌剤が選択される可能性もあると考えられた。

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. 竹原和宏: 子宮内膜症に合併する卵巣明細胞腺癌の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 23(1): 51-56, 2005.

2. 学会発表

1. 竹原和宏: Neoadjuvant chemotherapy を行った子宮頸癌 Bulky 症例の予後因子の検討. 第 57 回日本産科婦人科学会総会、2005 年 4 月 2 日～5 日、京都.
2. 竹原和宏: 長期生存をしている膣原発悪性黒色腫の 1 例. 第 37 回日本婦人科腫瘍学会総会、2005 年 7 月 21 日～23 日、和歌山.
3. 竹原和宏: Neoadjuvant chemotherapy を行った子宮頸癌 Bulky 症例の予後因子の検討. 第 43 回癌治療学会総会、2005 年 11 月 25 日～27 日、名古屋.

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

表 1 初回手術

<u>根治手術群：A群</u> (n=23 III期 20例、IV期 3例)			
子宮全摘+両側付属器切除+大網切除		6	
+リンパ節隔清			3
+リンパ節隔清 +腸切除		14	
<u>手術完遂度</u>			
完全摘出			1*
不完全摘出	：残存腫瘍径	0~2cm	14
		2cm以上	8
<u>非根治手術群：B群</u> (n=17 III期 9例、IV期 8例)			
両側付属器切除			9
試験開腹			8

*完全摘出症例：stageⅢb、pT3bpN0M0、漿液性腺癌

表 2 対象

	A群 (n=23)	B群 (n=17)
年齢	54.3	57.6
臨床進行期		
Ⅲ期	20	9
Ⅲa	1	0
Ⅲb	3	0
Ⅲc	16	9
Ⅳ期	3	8
組織型		
漿液性	16	13
粘液性	3	1
類内膜	3	3
未分化	1	0

表 3 初回手術後の化学療法

	A 群 (平均コース数)	B 群 (平均コース数)
完全摘出 → 補助化学療法		
TJ	1 (6)	
不完全摘出 → 寛解導入化学療法		
CAP	17 (5.3)	14 (4.7) ※ ¹
TJ	1 (4)	2 (4.5)
TAP	4 (4.5)	1 (7)

※¹ CP療法2例およびCEP療法2例を含む

TJ: paclitaxel+CBDCA, CAP: CPA+ADM+CDDP, TAP: paclitaxel +ADM+CDDP

表 4 寛解導入化学療法後の治療経過

	A 群 (n=22)	B 群 (n=17)
<u>第二次手術 なし</u>		
寛解	5	0
増悪	4	3
その他	1	2
<u>第二次手術 あり</u>		
SLO	9 (8)	0
SDS 完全摘出	1 (1)	9 (9)
不完全摘出 2cm 未満	2 (1)	2 (0)
2cm 以上	0	1 (0)

※ () 内は寛解導入例

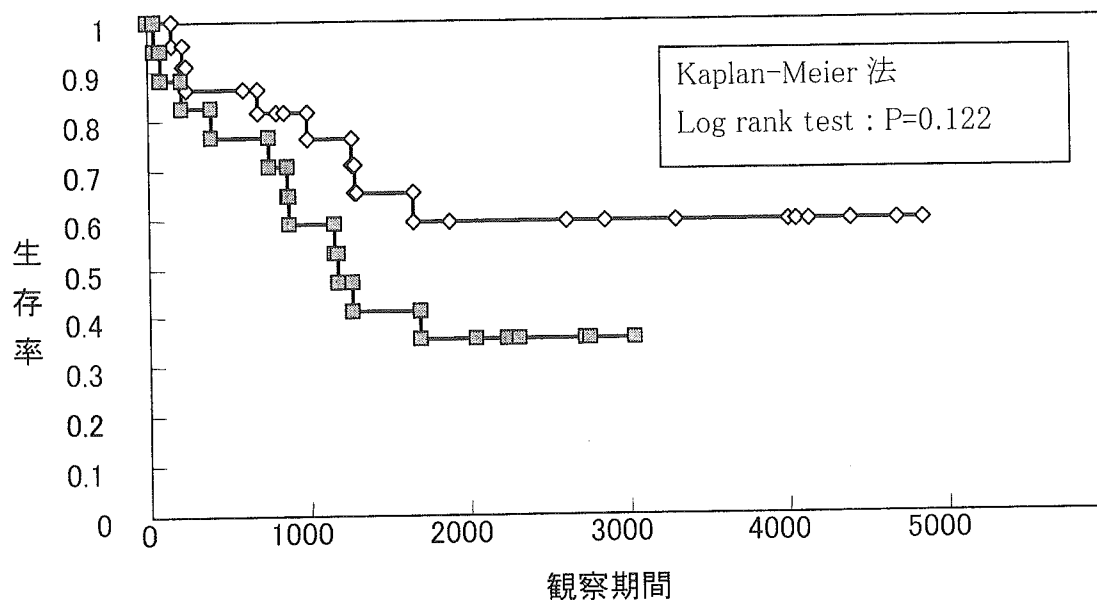


図 1 A 群および B 群の生存率

表 5 対象 (検討 2)

	a 群 (n=9) 根治手術群	b 群 (n=11) 非根治手術群
年齢	52.3	55.0
臨床進行期		
Ⅲ期	9	5
Ⅲa	1	0
Ⅲb	0	0
Ⅲc	8	5
Ⅳ期	0	6
組織型		
漿液性	7	9
粘液性	1	0
類内膜	1	2
未分化	0	0

表 6 初回手術後の化学療法 (検討 2)

	a 群 (n=9)	b 群 (n=11)
HD-CAP	4	8
TJ	2	2
TAP	3	1
DI 値*(TJ を除く)	23.9	23.5

* DI : CDDP Dose Intensity ;
mg/m²/week

表 7 寛解導入化学療法後の治療経過

	a 群 (n=9)	b 群 (n=11)
<u>第二次手術 なし</u>		
寛解	0	0
増悪	2	1
その他	0	1
<u>第二次手術 あり</u>		
完全摘出	6 (6)	9 (9)
不完全摘出		
2cm 未満	1 (1)	0
2cm 以上	0	0

() 内は寛解導入例

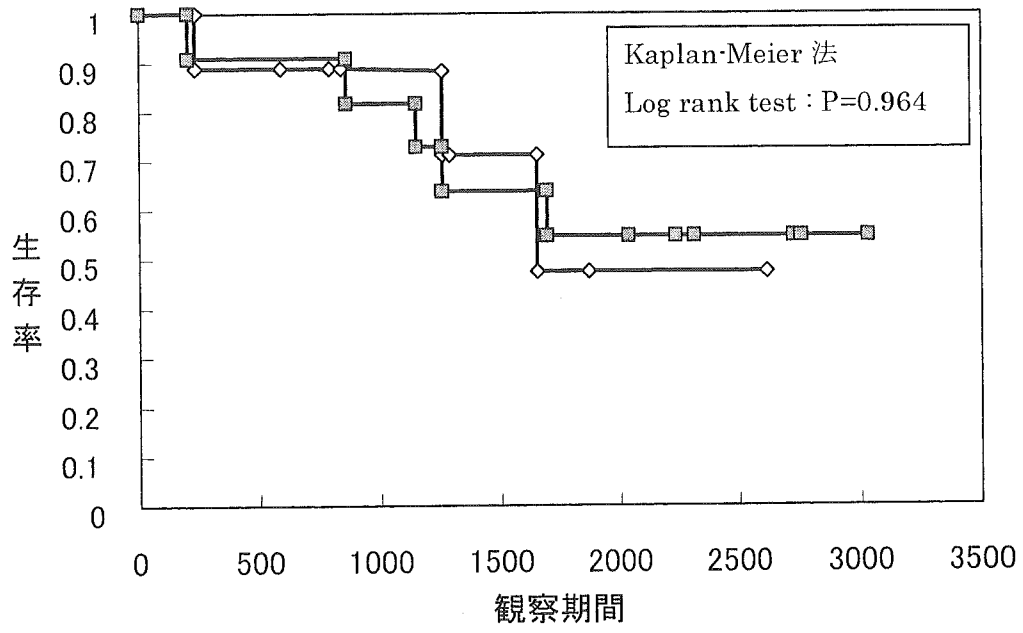


図 2 a 群および b 群の生存率