

例に母乳投与がなされていた。最近、発展途上国において、断乳が効果的に行なえない場合として、1) 清潔な水の確保あるいは湯が沸かせない、2) ミルクの継続的な確保ができない、3) 周囲の環境で授乳をしないと差別の対象となる、などあげられている¹⁾。その際には、分娩後1ヶ月ないしは3ヶ月間の間、母乳以外の摂取、たとえば粥や動物のミルクを与えなければ、母乳からのHIV感染が少なくなるといわれる²⁾。先進国である、日本で断乳が困難であることは考えにくいいため、産婦人科において、もれなく妊娠早期のHIV抗体検査の実施が切望される。また、分娩直前にHIV感染が判明した場合、NVPの投与³⁾や単に帝王切開だけでも母子感染予防効果がある⁴⁾との報告もあり緊急の際の参考になると思われる。

参考文献

- 1) WHO, New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and there policy implications. Conclusions and recommendations. WHO technical consultation on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV. Geneva, 11-13 october 2000.
- 2) Piwoz, E, Ross J, Humpherey J, HIV transmission during breastfeeding : knowledge, gaps and challenges for the future. In; Advances in Experimental Medicine and Biology. Protecting infants through human milk: advancing the scientific evidence base. USA:Kluwer Publishing.
- 3) MH Besson, L Phillip, et al. Expanding Prevention of Mother-to-child Transmission of HIV in Developing Countries: Results from the PMTCT Donations Program(DVDP). 11-16 July 2004, Bangkok-XI International AIDS conference.
- 4) S Posokhova, V Zaporozhan,. Use of elective C-section to prevent mother-to-child transmission of HIV in resource-limited settings in Eurasia. 11-16 July 2004, Bangkok-XI International AIDS conference.

Retrospective study on prognosis of the children born from HIV-1 infected women in Japan 2003.

Taniguchi H. *, **, Togawa M. **, Ohba S. **, Kasai K. **, Kunikata T. **, Takayama N. **, Imura S. **, Yoshino N. **, Matuda H. **, Hasuo Y. **, Kitamura K. **, Wada Y. **, Tukahara Y. **, Kita T. **, Totani R. **, Inaba N. **

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan, **The National Cooperative Study Group on HIV Infected Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission in Japan, Tokyo, Japan.

In order to prevent vertical transmission of HIV-1 from mother to child(PMTCT), we retrospectively analyzed clinical information from HIV-1 infected pregnant women and their infants in Japan. The clinical data were obtained from questionnaires sent to 3201 pediatric divisions. During 2003, we got new 35

cases from HIV-1 infected mothers. Then the cumulative numbers were reached totally 221 (HIV-1 infected cases:35, uninfected cases:158, unknown status:28). The PMTCT programs including the ARV and the C-section in Japan were considered to start from 1966. After 1966, almost twenty cases per year were joined this program and the total number were 106. Only one of these cases missed to prevent the vertical infection of HIV-1. From this retrospective analysis, pregnant women should be advised to know their HIV status early in the pregnancy to prevent vertical transmission of HIV-1. Elective cesarean section after HARRT might be an adequate way to reduce the perinatal HIV -1 infection in infants born to HIV - positive mothers.

表 1

	出生数	感染	非感染	未確定・不明
1984	1	1	0	0
1987	1	1	0	0
1988	1	0	1	0
1989	4	0	3	1
1990	1	0	1	0
1991	4	3	0	1
1992	5	2	2	1
1993	11	5	6	0
1994	12	2	10	0
1995	19	7	11	1
1996	15	3	11	1
1997	19	5	13	1
1998	21	2	16	3
1999	23	1	21	1
2000	21	3	13	5
2001	24	0	23	1
2002	25	0	18	7
2003	14	0	9	5
合計	221	35	158	28

表2 感染児35例のまとめ

【小児科】

No	児出生年	分娩方法*	母乳	年齢(年)		初診時の状態		転 帰			母親の症状	
				初診	終診	症状	症状	CD4 (/μl)	VL (copies/ml)	ART		
1	1984	不明	不明	4.4	-	カンジダ症	B	死亡			死亡	
2	1987	v	有	2.0	18.2	検査目的	N?	AIDS			ARS	
3	1991	v	無	11.0	12.0	呼吸障害	B	無症状	15.4%	87	IT・3TC・LPV	死亡
4		s-c/s	有	1.3	11.6	検査目的	N?	無症状	579	6700	IT・ABC・LPV	死亡
5		v	有	0.2	0.6	呼吸器症状・体重増	A	AIDS	505			無症状
6	1992	v	無	2.2	6.6	歩行障害・カンジ	C	死亡	4	100000台	4T・3TC・NF	ARS
7		v	有	0.1	1.7	検査目的	N	死亡				死亡
8	1993	v	無	0.2	0.3	呼吸困難	A	不明				無症状
9		v	無	5.0	13.3	帯状疱疹	N?	無症状	211	690	IT・3TC・LPV	無症状
10		不明	不明	1.2	2.5	呼吸器症状	C	死亡	12.5%			不明
11		v	有	0.3	1.8	体重増加不目	A	死亡				ARS
12		v	無	7.0	14.3	検査目的	N	無症状				無症状
13	1994	v	有	2.0	4.2	呼吸障害	C	AIDS				AIDS
14		v	有	2.2	9.1	検査目的	N	無症状	8.4%	33000		死亡
15	1995	v	有	0.1	1.0	カンジダ症	A	ARS・帯状	1218(14.4%)		AZT	AIDS
16		v	不明	6.8	8.2	-	N	N	1166	<400	4T・3TC・NF	無
17		v	有	7.5	8.5	耳下腺腫 膿、 全身リンパ 節腫大	B	B	724	730000	ZT・3TC・LPV	無
18		不明	無	0.0	1.0	検査目的	N	無症状	18.0%			不明
19		v	有	2.0	4.6	被虐待児	N?	帯状				AIDS
20		v	無	0.0	5.3	検査目的	N	無症状	843	2500	4T・3TC・NF	AIDS
21		s-c/s	無	0.1	0.6	検査目的	N	死亡				無症状
22	1996	u-c/s	無	0.0	-	検査目的	N	不明				無症状
23		v	有	0.7	5.4	検査目的	N	無症状				AIDS
24		v	有	0.9	0.8	呼吸障害	C?	死亡	140	750000	AZT	無症状
25	1997	v	有	1.0	2.7	呼吸障害	B?	死亡				無症状
26		s-c/s	無	5.6	6.4	-	N	N	120	270000	開始未	ARS
27		u-c/s	有	0.5	4.0	肝機能障害	B	AIDS				AIDS
28		s-c/s	無	2.0	5.5	歩行障害	C	AIDS				無症状
29		v	有	5.2	6.2	耳下腺腫 膿、反復性 肺炎、全身 リンパ節腫	B	B	209	730000	ZT・3TC・LPV	無
30	1998	u-c/s	有	0.9	4.5	呼吸障害	C	AIDS	1428	1300	ZT・3TC・NF	死亡
31		v	有	2.0	5.2	検査目的	N	無症状	970	43000	AZT・ddl	無症状
32	1999	v	有	0.1	2.3	検査目的	N	リンパ・肝脾腫	14.8%	110000		不明
33	2000	v	有	0.3	-	呼吸障害	B?	AIDS				無症状
34		不明	有	1.8	2.0	-	N	N	0	>110000	開始未	不明
35		u-c/s	有	0.6	1.2	肝脾腫精査	C	死亡	840	1100000	ZT・3TC・NF	無症状

本邦における HIV 母子感染の疫学的研究（5） 感染妊婦における HIV subtype の検討

北村勝彦^{1, 2}, 長縄聡^{1, 2}, 早川智^{2, 3}, 吉野直人², 服部里佳², 西川正能², 谷口晴記²,
蓮尾泰之², 外川正生², 和田裕一², 塚原優己², 喜多恒和², 戸谷良造², 稲葉憲之²

1. 横浜市立大学医学部公衆衛生学

2. 平成 15 年度厚労省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療及び母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」班

研究目的

国内の HIV 母子感染について分子疫学的解析を用い、その流行の実態把握を試みる。

研究方法

国内に在住する HIV 感染妊婦のうちインフォームドコンセントを得た後に採取した末梢血血液検体を用い、HIV-1env V3 領域の合成ペプチド（表 3）を用いた ELISA 法により、血清サブタイプ解析を行った。さらに感染妊婦およびパートナーに関する臨床情報を含めた疫学的考察を試みた。

研究結果

平成 12 年より平成 16 年 6 月までに、当研究班に送られてきた検体は 65 症例、のべ 185 検体であった（表 1）。症例の偏りがあることは否めないが感染妊婦の国籍は多岐にわたり年齢層、臨床経過も多様であることがわかる。当研究班で行った児の末梢リンパ球を用いた PCR 解析は、HIV ゲノムは全て陰性であった。また、母親の 4 検体からウイルスが分離されたが、児からは分離されなかった。妊娠が明らかになった時点で抗ウイルス剤治療によるウイルスコピー数抑制が分離を困難にしていることが分離率低下の原因と考え、サブタイプ分類を進めるために合成ペプチドを用いたペプチドエライザを実施した。血清型解析の同意が得られた 28 症例の、国籍別内訳はタイが 9 例、日本が 9 例、タイから帰化したもの 1 例、ブラジル 6 例、ガーナ 1 例、不明 2 例であった。サブタイピングの結果、サブタイプ E が 6 例、A が 4 例、C が 7 例、B が 2 例、タイ B (B') が 1 例、不明（分類不能、未処理など）は 8 例であった（表 2）。

D. 考察

わが国における HIV 感染妊娠の実態は本研究班におけるアンケート調査にて明らかに

なりつつある。検体からみた実態については感染妊婦の国籍（出身国）の多様化が伺われた。感染経路についてはほとんどの症例について検討が困難であった。配偶者の検体採取が可能であった2例についてはいずれもHIV陰性であり結婚前に感染があったことが示唆された（配偶者と感染パートナーは異なる）。また、母体のHIV感染が日本国内であったのか、パートナーが日本人なのか等々については不明な点が多々あり今回の研究からは明らかにできなかった。言語、風習の異なる地での感染、妊娠という経過に対し主治医を含めた包括的なコミュニケーションや分娩管理、育児のサポート体制の重要性が検体解析からも懸念された。サブタイピングの結果は表面的には母親の出身国、感染地、配偶者の出身国の流行株を反映しており、サブタイプBが主流であると言う従来の日本国内の状況が大きく変動していることを物語っている。ただし、前述のごとく感染経路が不明であり今後の課題となる。国内の疫学的調査では、青年男子の感染増加が報告されており、国内感染妊婦の増加も懸念されている。日本人女性の性行動に対する意識も多様化していることから、今後分子疫学的手法を用いた感染経路解析の重要性がさらに増加するものと考えられる。

表1.	症例数	検体数	国籍		年齢分布(才)
母親	27	85	タイ	9名	20才代～30才代
			日本	8名	
			ブラジル	6名	
			ガーナ	1名	
			タイ→日本	1名	
			不明	2名	
父親	2	2	インドネシア	1名	30才代
			不明	1名	
児	37	99	日本	16名	出生～10才代
			ガーナ	1名	
			ブラジル	3名	
			不明	17名	

表 2. ペプチドエライザを試行した検体についての結果

症例 #	年齢	国籍 (出身国)	配偶者国籍	配偶者感染	感染経路	血清型
1	20	タイ	日本	不明	性行為	E
2	20	タイ	日本	陰性	性行為	E
3	20	タイ	不明	不明	性行為	E
4	20	タイ	日本	陰性	性行為	A
5	30	日本 (タイ)	日本	陰性	性行為	C
6	不明	タイ	日本	陰性	不明	E
7	20	日本	不明	不明	性行為	C
8	20	ブラジル	不明	不明	性行為	A
9	30	ブラジル	不明	不明	性行為	B
10	20	ブラジル	不明	不明	性行為	C
11	30	タイ	不明	不明	性行為	-
12	20	タイ	不明	不明	不明	E
13	30	ブラジル	不明	不明	性行為	-
14	30	日本	不明	不明	性行為	C
15	30	日本	不明	不明	不明	B
16	30	日本	不明	不明	性行為	B'
17	不明	不明	不明	不明	不明	C
18	20	不明	不明	不明	不明	-
19	30	日本	ペルー	陽性	性行為	A
20	20	日本	不明	不明	性行為	-
21	20	日本	インドネシア	陰性	性行為	E
22	不明	ガーナ	不明	不明	不明	A
23	不明	日本	不明	不明	性行為	-
24	不明	ブラジル	不明	不明	性行為	-
25	20	ブラジル	不明	不明	性行為	C
26	20	タイ	不明	不明	性行為	-
27	20	タイ	不明	不明	不明	-
28	20	日本	ザイール	不明	性行為	C

年齢は階層で表した。エライザで判定困難な症例は保留とした (一で表した)。

表3. 使用した合成ペプチド

サブタイプ	アミノ酸配列
A:	KSVHIGPGQAFYAT
B(MN):	-RI-----R---T-
B' (Thai B):	--I-L-----W-T-
C:	H-IR-----T----
D:	Q-T-----L-T-
E:	T-IT-----V--R-
F:	--I-L-----

Epidemiological study for HIV mother to child transmission (5) Analysis of HIV subtypes on HIV infected pregnant woman in Japan

Katsuhiko Kitamura^{1,2}, Satoshi Naganawa^{1,2}, Satoshi Hayakawa², Naoto Yoshino², Rika Hattori², Masayoshi Nishikawa², Haruki Taniguchi², Yasuyuki Hasuo², Masao Togawa², Yuichi Wada², Yuki Tsukahara², Tsunekazu Kita², Ryouzo Totani² and Noriyuki Inaba²

1. Department of Public Health, Yokohama city university school of medicine
2. The National Cooperative Study Group on HIV Infected Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission

Objective: The study surveyed actual trend of HIV infected pregnant woman living in Japan by the use of molecular epidemiological technique.

Materials and methods: The serotype analysis was carried out on 20 cases of HIV infected pregnant woman. The study has been carried out for 3 years since 2000. All sera samples were determined their serotype by using synthesized HIV-1 V3 peptide ELISA. In addition, epidemiological analysis was tried with information obtained from the women and their spouses and/or partners.

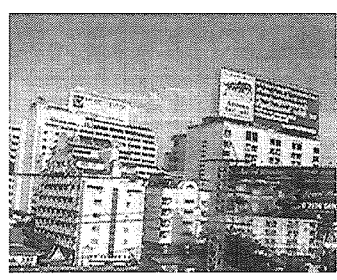
Result: Breakdowns according to the nationality of the mother were as follows. Thailand 8, Japan 6, Brazil 5, Ghana 1. All cases seemed to be infected by heterosexual contact. As a result of trying the serotype determination of the mothers were as follows, subtype E 9 cases, subtype B 2 cases, subtype C 5 cases, subtype B' (Thai-B) type 1 case, subtype A 1 case, undetermined 2 cases. The serotype of 8 Thais were subtype E, and 1 case of Ghanaian was subtype A, 4 Brazilian showed 3 cases of subtype C, and 1 case for B. The serotype of Japanese 6 cases was as follows, E 1 case, B' 1 case, B 1 case, and C 2 cases.

Conclusions: The serotype of the Japanese nationality was various. This indicates sexual behavior of Japanese woman might have been changing. Further survey should be required to grasp HIV epidemic among pregnant women in Japan.

I はじめに

エイズ予防財団の国際会議派遣事業に選考され、第15回国際エイズ会議(バンコク)に参加する機会を得ました。国際エイズ会議は2年に1回開かれ、東南アジアではじめてひらかれました。世界各国から約2万人が参加し、演題

数は医学、教育など約九千もありました。世界保健機関(WHO)は昨年、二〇〇五年末までに途上国のエイズ患者30万人に治療薬を配る「3バイ5」構想を打ち出し、日米など世界各国が計56億ドルの拠出を約束しました。しかし、実際の拠出は遅れて、WHOによれば、



バンコク市内、エイズ会議のキャンペーン。主題「すべての人にアクセスを」(access for all)

II 会場その他

バンコクを中心から15キロほど離れた「インパクト国際展示場」です。「ラマガーデンホテル」に宿泊しましたが、地図上はホテルも会場も空港近くにあるのですが、ホテルの目の前を高速道路(空港→市内)が走っていて、横断道路が近くに無いため、会場まではバスで小1時間かかりました。バスは公式ホテルから無料送迎、国際会議中は小中から大学まで、すべてのバンコク市内の学校が休校し、交通渋滞緩和策がとられていたそうです。国をあげてエイズ会議の成功を願っているようでした。

III 開会式

夜の7時から、会議の公式の開会式が開かれました。タイのタクシン首相のスピーチは、非常に立派なもので、これまでの政策を改め、「これまで、ドラッグ・ユーザーは厳しく取り締まられ、罰せられてきた。しかし、薬物使用は疾患であり、治療が必要なのだ。」と語り、特にディ

ジーズおよびトウリートメントの言葉が耳に残りました。各地に治療施設を作り、治療を受ける人が増えれば、注射針を介するHIV感染が減ることをタイは実証してみせましたから発言は力強く聞かれました。また、「すべての人にアクセスを」(access for all)が首相自から確認され、ジェネリック薬品の導入を決め、実行したことにより発病者が減少、さらに感染予防に成功したこともあわせて、国際会議で、ネイティブでない首相が通訳を介さず英語のスピーチをする光景に圧倒されました。コフィ・アナン国連事務総長のスピーチでは、先進国は約束した援助をおこなえとよびかけました。タイの成功に続くには、予防、教育、検査および治療いづれをとっても推定三八〇〇万人の感染者・発病者および周りにいる人に届かせる必要がある、戦争をしている場合ではないというように聞かれました。



国際会議場前で

IV 専門分野でのセッションの概要

妊娠とHIV Testing (VCT : Voluntary Counseling Testing) 同意を得たHIVテスト。厚生労働省からの通達にあるように、本人の同意を得ず、勝手に医療機関がHIVテストを行なうことは人権上問題があるため、カウンセリングを同時に行い同意を得ることについて・HIV母子感染予防のためにまず必要なことは、その感染状況を知ることです。妊婦に対するVCTの実施率の報告は、カナダ・オンタリオ地方の88% (ThPeB7302: 発表の番号、以下同様)、アメリカではサーベイランスシステムの調査による二〇〇二年の推計では79.2% (ThPeC7316)と高くなつてきていました。タイでは政府の政策で全妊婦を目標に (ThPeC7308) して、感染率の劇的な低下が報告されました。次号②では、母子感染予防に関する各国の報告等を掲載予定です。

IV 専門分野での

セッションの概要(続き)

母子感染予防に関する

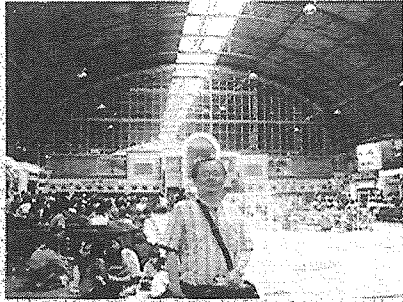
各国からの報告

ウクライナからZDV(ジドブジン)600mg/dayを妊娠34週から投与し陣痛開始時にNV P(ネビラピン)200mgを1回投与し、生後72時間以内にZDVシロップを2回(4mg/kg)、NV Pシロップを1回 2mg/kgはMTCT(母子感染)が6.7%であったとの報告がありました。この方法はショートコースZDV投与が9.2%、陣痛開始後のNV P 1回投与の12%および無治療の28.2%に比べより予防効果がありました。また無治療例では、

母子感染率が経膈分娩31.6%に対し帝王切開7.6%でした(ThPaB7022)。タイではARV(抗ウイルス療法)投与例の母子感染率は3.9%で不完全投与例の11.9%をしのぎ、さらに帝王切開例のほうが母子感染率が低い結果でした(ThPeC7308)。

また注目されることは、NV Pの分娩時の1回投与は耐性をきたす可能性があるが、分娩後もZDVを投与する組み合わせ群では耐性獲得が少ないことが示唆され、今後に期待がもたれる(ThOB135)発表でした。ニューヨークではVCTと3arm ARVsと分娩時および新生児へのZDV投与で感染率2%になり分娩比率は1999年が経膈分娩77%、帝王切開20%、2001年が51%、47%と帝王切開率の上昇がみられたということです(ThPeC7308)。

現在進行中のヨーロッパコホートスタディでは、帝王切開が母子感染予防に有効で、帝王切開率が1990年代に比べ30%増加してきました。



バンコク最大のファランポン中央駅構内にて、エイズ孤児たちの絵画や造形物の展示が筆者後方にあります。エイズ学会の期間中、タイ国民へのエイズ予防啓発活動が行われていました。駅近くのサイアム通りでは、映画祭がおこなわれ、有名なリチャードギアが参加していました。

最近のH A A R Tを使った症例での母子感染率は経膈分娩1.9%、緊急帝王切開2.4%および待機帝王切開1.1%でした。VL(Viral Load: ウイルス量)が検出限界以下の場合待機帝王切開での母子感染率は非常に低く、H A A R T使用に加え待機帝王切開を行なうことはさらに母子感染率を下げる可能性がある(ThOC1419)とのことでしたが、この演者と話す機会があり、日本の方向性の正しさを確信しました。

母乳感染予防について

断乳が基本であるというWHOの考え方は先進国では受け入れられましたが、清潔な水が手に入らない、ミルクを継続的に手に入れない、さらに母乳を与えない母親は差別を受けるといふ地域の現実の前ではなかなか難しい問題です。アフリカでは、母乳中心育児しかできない地域があります。ジンバエで新生児の未感染例2055例(未感染率: 74.6%)調査をしたところ、母子感染率は3ヶ月まったく母乳のみ育児群で6.9%、母乳有意で少しだけミルク以外の水分摂取群で8.5%および固形物摂取を含む混合栄養群14.1%で、早期に人以外のミルクや食事を与えることは感染率を上昇させる事

実(MoPpB2008)につき報告ありました。2000年のダーバン国際エイズ会議で生後0~3ヶ月の混合栄養は高い母乳感染率を示すという報告がありましたが、さらに詳しい検討でした。同セッションではさらに母乳単独期間が1ヶ月でも効果がありました(MoPpB2007)。さらに母乳以外のものを摂取させない患者教育が必要(MoPpB201)など興味深く聞きました。また今後の母乳栄養の可能性として、ベルギーのグループは妊娠中に引き続き分娩後5日間H A A R Tを続行したところ分娩後血中VLが感度以下および母乳中も同様のVLであることがわかり、新生児の栄養摂取に問題のある地域での授乳に示唆を与えました(ThPeB7047)。

V リーダーシッププログラム

今回、エイズ会議の強調ポイントの一つにリーダーシッププログラムがありました。その中のLM-20(7/13)で行われた「HIV/AIDSとともに生きる母と子供たち」PMCT PLUS scale up」に参加しました。タイ全体の感染率が減少し妊婦感染もピークの2.5%が1.2%に減少してきた。以前の母子感染率30%が現在8%以下となり、これらは強力な政府のリーダーシップで成し遂げられてきたこ

VI 閉会式

とです。インドでもモデル県でタイと同様妊婦のVCTを協力に進め成果がみられることなどが報告され、政治主導の成功例が報告されました。すでに基本的な予防手段がわかり完治しないまでも、薬が得られれば共に生きることが可能なのに予算、財政、貧困などの問題が山積みのため、もつと国際的な援助が必要ということでした。

ネルソン・マンデラが会議に参加するためにタイにやってきました。前日は講演をしましたが、残念ながら参加できませんでしたが、閉会式ではじめて目の当たりにしましたが、よろよろと歩いてきたにもかかわらず、演説台の前ではしゃきつと、話から力強さを感じました。会場全体が立ち上がり拍手する中で、マンデラはもうじき86歳の誕生日を迎えることを紹介、「私はもう引退した老人」といながら、「Fund the Fund: 世界エイズ結核・マラリア対策基金に資金拠出せよ」とくに囚人番号46664であったことから、難民、セックスワーカー、ドラッグユーザー、囚人などの周縁化された人々へのアプローチを強化し、不公正な差別を撤廃せよ、社会のあらゆるセクターにおけるリーダーは、エイズに対する責任を

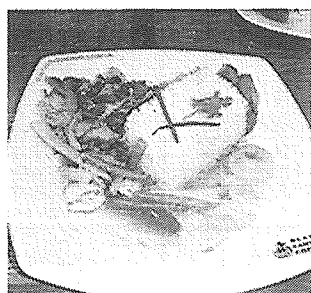
果たせと訴えました。インドのソニア・ガンジーもインドの取り組みと先進国が約束を果たしてほしいと演説しました。

VII 会議の感想

いわゆる学術会議ではなく、すべてのかかわりを持つヒトが一同に参集し議論をする様子に驚きをおぼえるとともに、HIV/AIDS問題は医療を変えて行くんだなと自覚しました。

VIII おわりに

暑い国に行くので、夏の軽装と正装のつもりでジャケットを一枚持っていきました。たしかに外は摂氏35度の日もありましたが、会場、ホテル、市内中心のデパートおよび高架トレインは強冷房でした。ジャケットを持っていて良かったと思いました。また、食事のことを心配してくれた人もいましたが、シヨッピングセンターのフードコートなどでも何を食べてもおいしく安く、また何でもフレンドリーに教えてくれました。微笑みの国を体験しました。



タイのセットメニュー：
コーヒーショップの肉ご飯

化学療法室のご紹介



化学療法室長 吉田正道(呼吸器科)

癌化学療法というと、嘔気为代表される副作用に苦しみ、長期入院での治療がやむをえないと思われてきましたが、新規抗癌剤の開発や支持療法の進歩などにより、家庭で生活をしながら病院に通い、外来で行うことができるようになりました。外来で治療を行うことにより、患者さんの利便性、経済性と生活の質を

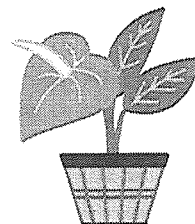
高めるメリットがあります。当院では長らく中央処置室や病棟の一部を利用してきましたが、旧院内歯科跡をリフォームして、平成16年6月1日に化学療法室を開設いたしました。

ベッド数は7床で、午前と午後の2回転することで1日あたり14人の化学療法が可能です。現在、肺癌と乳癌のほか胃癌や大腸癌などの消化器癌の治療にも利用しています。看護師2名が常駐うち1名は専任です。外来で化学療法を行う患者様に、より快適に、より安全に、安心して治療を受けていただくために配慮しています。治療が長時間にわたることもあり、できるだけリラックスできる環境整備に努めています。

実際の治療手順ですが、初回化学療法は入院で行うことを原則としています。予想以上に副作用が強く出る場合があるのが一番の理由ですが、患者教育という意味もあります。また入院中に化学療法室で専任看護師から外来治療のあらましについてのオリエンテーションを受けていただきます。これにより入院治療から外来治療への移行が円滑に進みます。なお対象患者は癌告知がされていることが大前提となります。

外来化学療法当日の流れですが、まず中央処置室で採血検査を受け、血液検査の結果が届いたのち、各科の外来で主治医の診察を受けていただきます。体調や検査の結果で、本日の治療をするかどうかの判断をします。治療可能と判断された場合、医師は注射処方箋を発行し、患者様には化学療法室へ移動していただきます。抗癌剤は薬剤師がカクテルします。そして担当医が血管確保し点滴を開始します。治療が終わるまでの間はテレビを見たり本を読んだりして過ごしていただくこととなりますが、万一異変が生じた場合でも専任の看護師が常駐しているので安心です。

患者数はこれからますます増えると予想していますが、現時点において若干の余裕があります。今後も、さらに安全で快適な治療を心がけたいと思いますので、よろしくお願い致します。



研究 報告

妊婦の HIV 抗体検査の実態について

はやし きみ かず

国立下関病院産婦人科医長 林 公一

※「HIV 母子感染予防の臨床的研究」グループ

はじめに

1981年に初めてHIV/AIDSの症例が報告されて既に20年以上の月日が経過しました。欧米諸国やアジアの国々では、その懸命な予防活動により爆発的な増加には、どうか歯止めが掛かり次第に抑制が掛かってきているようです。しかしながら、本邦においては、クラミジア感染症を中心とする性感染症の急増と相まって、HIV感染症の勢いは止まる気配がありません。それどころか、献血時に認められるHIV陽性の確率は、15年前と比較して10倍以上も増加しており、国内のHIV感染者は増加の一途を辿っています。HIV感染症は、性感染症であると同時に胎児への垂直感染が知られており、感染してから発症するまでには通常10年前後の期間が認められています。従って、HIV感染を知らずに妊娠してしまったり、その間に適切な管理が行われていなかったりすると、母親から胎児へHIVが伝搬してしまうこととなります。そこで、我々研究班はHIVによる母児感染予防を目的として、妊婦におけるHIV抗体検査の実態調査を行うこととしました。

対象と方法

全国産婦人科を標榜する病院のうち、個人の開設するものを除く約1700の施設へアンケート(表1)を送付

し、妊婦におけるHIV抗体検査実施率について実態調査を実施しました。ただし、これらの調査は、労働科学研究費補助金エイズ対策事業「妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究」班(主任研究者:田中憲一)、分担研究「HIV厚生母子感染予防の臨床的研究」班により実施されたものです。また、調査内容を1次・2次調査に分け、ナンバリング等にて匿名化を図るなどして、十分にプライバシー保護に配慮しました。

結果

平成11年から平成14年までの全国産婦人科施設へのアンケート調査の状況を表2及び表3に示します。調査施設数は毎年減少していますが、何れの年も少なくとも1,600以上の施設でアンケート調査を行うことができました。その結果、妊婦HIV抗体検査実施率は全国平均で、73.2%(平成11年)から85.0%(平成14年)へと

表1 産婦人科調査

1. HIV感染妊婦の診療数(過去1年間)
2. HIV感染妊婦の診療数
3. 1年間の分娩件数
4. 妊婦に対するHIV抗体検査の実施率
5. 回答者氏名と医療機関名

著者プロフィール 1988年山口大学医学部大学院(博士課程)卒業。山口県立中央病院、総合病院社会保険徳山中央病院を経て現職。国立下関病院産婦人科医長、日本産婦人科学会認定医、日本東洋医学会認定医。専門は不妊症治療、更年期医学、HIV母子感染。
 ※ HIV 母子感染予防の臨床的研究グループ…誌面スペースの都合上、各研究員の名前と所属は文末の資料をご参照下さい。

表2 産婦人科アンケート調査

	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
送付数	1816	1716	1670	1632
回収率	82.6%	56.7%	64.7%	57.1%
回答率	81.6%	77.5%*	64.3%	76.0%*

(*再調査あり)

表3 妊婦・検体補足率及び陽性症例数

	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
妊婦補足率	43.7%	41.7%	36.5%	40.2%
検査補足率	32.0%	33.2%	30.1%	34.1%
陽性症例数	62	40	28	32

表4 HIV抗体検査率の全国平均とその地域差

ブロック	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
北海道・東北	68.5%	74.8%	75.0%	78.1%
関東・甲信越	89.2%	95.1%	96.6%	96.5%
東海・北陸	80.0%	88.4%	90.8%	92.6%
近畿	61.6%	79.3%	79.0%	84.7%
中国・四国	44.7%	53.8%	64.1%	70.6%
九州・沖縄	32.9%	40.5%	51.5%	53.1%
全国平均	73.2%	79.7%	82.6%	85.0%

上昇したことが認められました。ただし、検査実施率を全国6ブロックに分けて地域別に検討してみると、平均値を上回っているのは関東・甲信越、北陸・東海地方のみで、他の北海道・東北、近畿、中国・四国、九州・沖縄地方では平均値以下でした。特に、中国・四国、九州・沖縄地方では、他の地域と比較して明らかに検査実施率の低下が見られ、平成11年から平成14年の4年間で20ポイント以上の上昇を認めているものの、未だに全国平均値に達していません。このように妊婦HIV抗体検査実施率に関しては、全国平均で見ると高率ですが、一部地域差では低実施率のところもあり、検査実施率の地域差の存在が重要であり、問題点であると思われます

(表4)。県別に検討してみると、平成11年と平成14年の検査率実施率の比較(表5)より、各県とも改善が認められていますが、やはりここでも著明な地域差があることが判明しました。妊婦HIV抗体検査100%実施施設(完全実施施設)については、各地域において継続して上昇が認められており、平成14年には全国平均で約60%までに達しました(表6)。しかし、妊婦HIV抗体検査0%実施施設(無実施施設)に関しては、年次的にも改善傾向が減少しており、最近2年間では、近畿、中国・四国地方を除いて他地域では全て悪化していました。特に、北海道・東北、九州・沖縄地方での増悪が目立っています(表7)。HIV抗体検査にて陽性が認められた妊

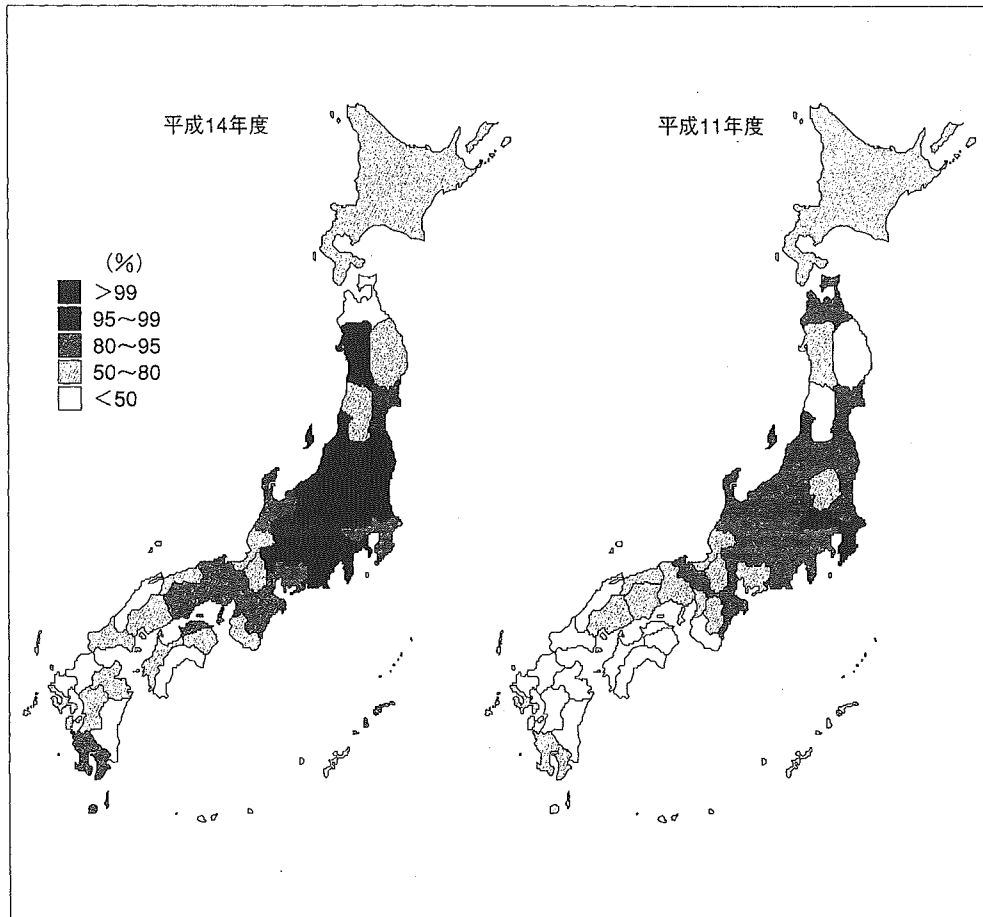


表5 都道府県別抗体検査実施率の推移

表6 100%実施病院の地域差

エリア	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
北海道・東北	39.9%	48.5%	50.3%	50.0%
関東・甲信越	70.1%	74.2%	80.4%	79.7%
東海・北陸	52.1%	64.9%	72.9%	71.0%
近畿	40.7%	50.0%	52.2%	61.4%
中国・四国	28.0%	32.9%	36.2%	51.0%
九州・沖縄	13.1%	17.1%	19.5%	22.0%
全国平均	46.7%	53.6%	57.5%	60.8%

表7 0%実施病院の地域差

ブロック	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
北海道・東北	24.3%	17.3%	14.3%	18.1%
関東・甲信越	8.6%	3.6%	1.3%	5.6%
東海・北陸	16.7%	6.9%	7.1%	8.8%
近畿	24.9%	13.0%	9.7%	8.8%
中国・四国	38.7%	32.9%	26.9%	20.0%
九州・沖縄	44.7%	47.9%	36.6%	39.0%
全国平均	21.8%	16.2%	12.8%	14.0%

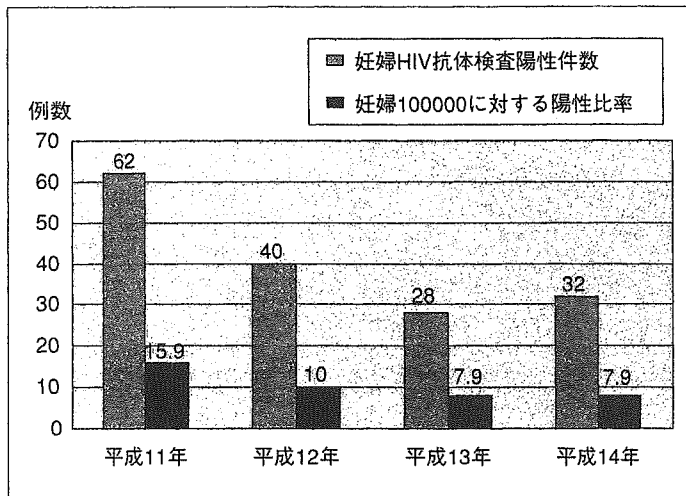


表8 妊婦 HIV 抗体検査陽性率

妊婦は、平成11年：62例、平成12年：40例、平成13年：28例、平成14年：32例でした。これを妊婦100,000人あたりに換算すると、それぞれ15.9、10、7.9、7.9人となります。(表3,8)なお、平成14年3月までの累計HIV感染妊婦数は275名でした。

考察

本邦における妊婦HIV抗体検査実施の現状は、全国平均実施率は85%と高値を示しているにもかかわらず、ブロック別、県別ではかなりのばらつきがあることが確認

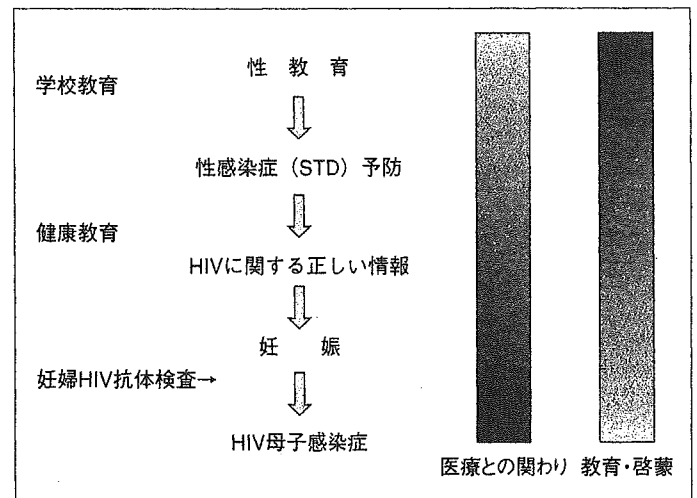


表9

できます。また、アンケート調査では、母児感染例はHIV抗体検査未実施例に限られており、母児感染予防においては、妊婦HIV抗体検査の重要性が再確認されました。本邦の医療体制はほぼ充実されており、母体のHIV感染が確定されながら感染防止対策が経済的理由などにより行えなかった症例は極めて少ないと思われます。産婦人科医や行政関係者を含めHIV/AIDSへの啓発の未完遂、および感染妊婦が少ないための諸問題に原因があるものと思われます。厳しい医療環境にある現在、国を中心とした経済的支援の可能性は低いと思われます。今後

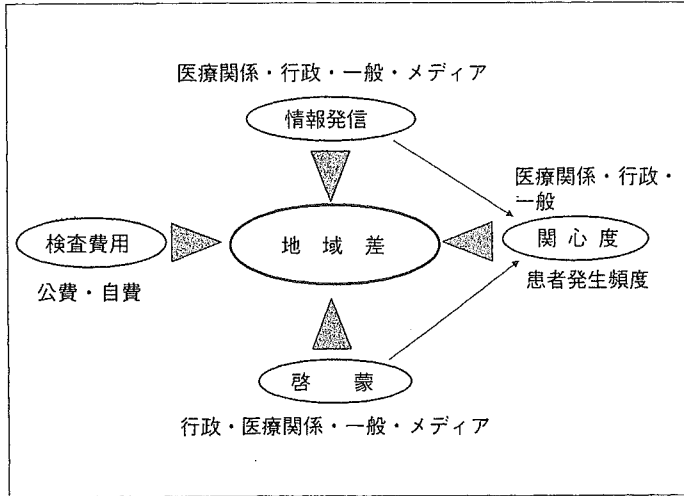


表 10 HIV 抗体検査実施率向上に向けて～地域差是正のために～

は、それぞれの地域でその地域医療に則した改善策が必要となるでしょう。従って、地域公衆衛生の要である保健所の役割はその重要性が更に増すものと思われ、関連医療施設との連携を含めてその効果的な運用が求められるものと考えます。また、全ての妊婦が HIV を正しく理解し抗体検査を受ける必要性を熟知していないことも、母子感染児発生の背景の一つでもあると思われ。妊婦 HIV 抗体検査による HIV 母児感染予防対策は、いわば最終段階における予防策であり、性感染症である HIV 感染については、学童期からの性教育や保健教育における指導がより重要です (表 9)。最終的には、母子感染防止の向上には、青少年へのエイズ教育による HIV 感染の抑止と共に全国民への啓蒙が重要であると思われ (表 10)。

資料 「HIV 母子感染予防の臨床的研究」グループ員

氏名	所属	住所	E-mail
戸谷良造 (グループ長)	国立名古屋病院産婦人科医長	〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1 TEL:052-951-1111 / FAX:052-951-0664	e-mail: totanir@nnh.hosp.go.jp
阿部史朗	都立大塚病院産婦人科部長	〒170-8476 豊島区南大塚2-8-10 TEL:03-3941-3211 / FAX:03-3941-6829	e-mail: sh.abe-o@ohtsuka-hospital.toshima-ku.tokyo.jp
稲葉憲之	獨協医科大学産婦人科教室教授、総合周産期母子医療センター長	〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880 TEL:0282-86-5771 / FAX:0282-86-5771	e-mail: inaba-no@gb3.so-net.ne.jp
井村絵一	都立大塚病院院長 (小児科)	〒170-8476 豊島区南大塚2-8-10 TEL:03-3941-3211 / FAX:03-3941-6829	e-mail: s-imura-o@ohtsuka-hospital.hospital.toshima-ku.tokyo.jp
大場 悟	県西部浜松医療センター小児科医長	〒432-8580 浜松市富塚町328 TEL:053-453-7111 / FAX:053-452-9217	e-mail: satoru.ohba@hmedc.or.jp
葛西健郎	岩手医科大学小児科講師	〒020-8505 盛岡市内丸19-1 TEL:019-651-5111 / FAX:019-651-0515	e-mail: tkasai@iwate-med.sc.jp
喜多恒和	防衛医科大学校産婦人科講師	〒359-8513 所沢市並木3-2 TEL:042-995-1687 / FAX:042-996-5213	e-mail: kitatndmc@aol.com
北村勝彦	横浜市立大学医学部公衆衛生学教室助教授	〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 TEL:045-787-2610 / FAX:045-787-2609	e-mail: hiko@med.yokohama-cu.ac.jp
杉浦 互	国立感染症研究所エイズ研究センターグループ長	〒208-0011 武蔵村山市学園4-7-1 TEL:042-561-0771 (325/302) / FAX:042-561-7746	e-mail: wsugiura@nih.go.jp
高野政志	防衛医科大学校産婦人科助手	〒359-8513 所沢市並木3-2 TEL:042-995-1687 / FAX:042-996-5213	e-mail: mastkn@me.ndmc.ac.jp

原 著

漿液性上皮性卵巣腫瘍における Cyclooxygenase-2 (COX-2) 発現の予後ならびに他の腫瘍生物学的マーカー発現との相関について

村林 (小金井) 千穂¹⁾ 早川 智^{1,2)} 千島 史尚¹⁾ 山本 樹生¹⁾¹⁾日本大学医学部産婦人科学講座²⁾日本大学医学部先端医学講座・感染制御科学部門

Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Other Immunohistochemical Markers in Serous Epithelial Ovarian Tumours

Chiho KOGANEI-MURABAYASHI¹⁾, Satoshi HAYAKAWA^{1,2)},
Fumihisa CHISHIMA¹⁾ and Tatsuo YAMAMOTO¹⁾¹⁾Department of Obstetrics and Gynaecology, Nihon University School of Medicine²⁾Division of Infectious Disease Control, Nihon University Advanced Medical Research Center

Cyclooxygenase type-2 (COX-2) is overexpressed in malignant tumors including ovarian cancer, although the mechanism of up-regulation is unclear. The present study aimed to measure the level of COX-2 expression in serous epithelial ovarian carcinomas in comparison with adenomas, and also to investigate the relationship between COX-2 expression, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), cellular proliferation (Ki-67 expression), apoptotic scores and the degree of tumour infiltrating lymphocytes (TIL). The levels of COX-2, 8-OHdG and Ki-67 expression were determined by immunohistochemistry on paraffin tissue sections of serous ovarian adenocarcinoma (n = 30, stage I 9 cases, stage II 1 case, stage III 14 cases, and stage IV 6 cases), and of adenoma (n = 14). COX-2 expression in serous adenocarcinomas (90%) was significantly greater than that in adenomas (57.1%) (p < 0.05). There was also a significant difference in the 8-OHdG expression levels (carcinoma 90% vs adenoma 14.3%, p < 0.01) and Ki-67 positive cells (carcinoma 16.3 ± 13.9%, adenoma 2.4 ± 2.2%, p = 0.0006) but there was no significant difference in the apoptotic scores (carcinoma 16.6 ± 15.6% adenoma 6.4 ± 4.8%).

We observed significant correlations between a poor prognoses and strong expression of COX-2, increased numbers of Ki-67, and lower apoptotic scores but no significant correlation between 8-OHdG expression. We also observed a significant positive correlation between COX-2 and 8-OHdG expression levels and a negative correlation between COX-2 expression and the level of TIL. Our results suggest that tissue oxidative stress may affect COX-2 expression resulting in immune suppression and a poor prognosis in ovarian carcinoma patients.

Key words: COX-2, ovarian carcinoma, tumour infiltrating lymphocytes, 8-OHdG, Ki-67, apoptosis
COX-2, 卵巣癌, 腫瘍内リンパ球, 8-OHdG, Ki-67, アポトーシス

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2004; 63 (7, 8): 367-375)

はじめに

シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase; COX) はプロスタグランジン (Prostaglandins; PGs) 生合成の律速酵素である。種々の刺激により生体膜のリン脂質がホスホリパーゼ A2 (PLA2) により、アラキドン酸に変換されこれを基質として、脂肪酸酸化酵素である COX の作用により、PGG2, PGH2 へと変換され、さらに各種細胞に存

在する特異的な合成酵素により生理的に重要な4種類のPGs (PGD2, PGE2, PGF2a, PGI2) とトロンボキサン (thromboxane; TX) A2が合成される。

1991年COXにはCOX-1とCOX-2の2種類のアイソザイムが存在することが報告された。前者は消化管、腎、卵巣、精囊、血小板などに存在し、胃液分泌、利尿、血小板凝集などの生理的機能を調節する。一方、後者はサイトカインや発がんプロモーター、ホルモンなどの刺

激により、マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、癌細胞などに誘導され、炎症のみならず細胞増殖とアポトーシス、血管新生、骨吸収などに関与する。1990年代後半以降、COX 阻害剤である非ステロイド消炎鎮痛剤(NSAIDs)の一つアスピリンを常用している患者に大腸癌が有意に減少すること、また既に大腸癌に罹った患者でも NSAIDs 服用が単に癌性疼痛を緩和するのみならず癌自体の増殖や転移を抑制することが報告された¹⁾。

さらに1990年代後半には大腸癌のみならず、胃癌²⁾や乳癌³⁾、肺癌³⁾、悪性黒色腫⁴⁾、頭頸部癌など多くのヒト悪性腫瘍においてCOX-2発現が亢進していることが報告された。卵巣癌でも2002年にDenkertらはCOX-2発現が独立した予後因子であるという報告をしており⁵⁾、さらに複数の施設よりCOX-2高発現症例は陰性あるいは低発現症例に比較してp53の突然変異が多く予後が不良であること^{6,7)}が報告されている。

卵巣癌に限らずCOX-2を発現する腫瘍の悪性度が高い理由として、血管新生の誘導やアポトーシスの抑制、細胞増殖分画の増加などが関与すると推定されている。また、COX-2によって誘導されるprostanoids、特にPGE2は強い細胞性免疫抑制物質である。非ウイルス性のヒトの自然発生腫瘍が免疫原性を有するや否は長年論議されてきた問題であるが、近年強弱はあるにせよいずれの腫瘍も何らかの腫瘍関連抗原を有すると考えられている。卵巣癌においては複数の腫瘍関連抗原を認識する細胞傷害性T細胞が存在し、予後と相関することが報告され⁸⁾、2003年、Zhangらは⁹⁾卵巣癌腫瘍内に浸潤するリンパ球(TIL)の程度が独立した予後因子であることを報告した。一方この報告には反論があり¹⁰⁾未だに明確な結論は出ていない。その理由として上皮性卵巣腫瘍でも粘液性腫瘍と漿液性腫瘍、淡明細胞癌でおの生物学的性状が異なること、進行期や化学療法感受性によるバイアスを受けることが想定される。

本研究ではCOX-2発現の生物学的意義を解析するため、比較的均一な集団である未治療の卵巣原発漿液性腺癌においてCOX-2と免疫組織学的マーカー発現ならびに局所における免疫応答の指標としてTILの程度を比較検討した。

I. 対象ならびに方法

1. 卵巣腫瘍患者

1990年から2002年までに日本大学医学部板橋病院において手術を受けた卵巣腫瘍患者44例を対象とした。すなわち病理組織学的に漿液性腺癌と診断された30例(FIGO分類I期9例、II期1例、III期14例、IV期6例)ならびに、対照として漿液性腺腫14例を免疫組織学的検討に供した。腹膜や大網など卵巣以外の原発病巣が疑われる患者、術前にアスピリンやインドメサシンなどのNSAIDsを継続的に内服していないことをカルテ上で確

認した。すべての患者からは免疫染色による病理組織標本の解析と臨床的な予後を解析する研究について同意を得た。

2. 免疫組織化学

ホルマリン固定、パラフィン包埋した材料から切片(3-4 μm)を作成し、免疫染色はavidin-biotin peroxidase complex (ABC)法で行った。ただし、Apoptosis染色はTUNEL法(TAKARA In situ Apoptosis Detection Kit, MK500, 宝酒造 東京)を用いた。使用した抗体は抗COX-2(H-62)抗体(SC-7951,1:100 Santa Cruz Biochemistry Inc. Santa Cruz, CA), 抗8-OHdG抗体(1:20, 日研ザイル株式会社日本老化制御研究所, 静岡), 抗Ki-67抗体(N-1633, 1:10, ダコ・ジャパン, 東京)である。標本は脱パラフィンした後、0.3%過酸化水素にて内因性ペルオキシダーゼを不活性化した。一次抗体として上記の抗COX-2抗体、抗8-OHdG抗体、抗Ki-67抗体を室温にて1時間反応させた。二次抗体はABC KIT Elite(フナコシ)付属のビオチン標識抗マウス免疫グロブリン-ヤギ抗体および、ビオチン標識抗ウサギ免疫グロブリン-ヤギ抗体を使用した(室温30分)。三次染色はElite(フナコシ)キットを用いて室温30分反応させ、DAB(和光純薬, 東京)で発色した。抗原賦活法として、抗COX-2抗体については、10 mmolクエン酸バッファー(pH 6.0)にて5分間のマイクロウェーブ処理の後0.5%プロテアーゼ処理(37°C 15分)を行った。Ki-67の検出においては、10 mmolクエン酸バッファー(pH 6.0)にて温浴処理を行った(98°C 20分)。抗8-OHdG抗体に関しては、0.5%プロテアーゼ処理(37°C 15分)のみを行った。非特異的反応に対するブロッキングのため、市販のブロッキングバッファー(フナコシ)処理もしくは5%スキムミルク中に室温15分処理した。核染のため、抗COX-2抗体、抗Ki-67抗体では、ヘマトキシリン染色を行った。

3. 染色所見の評価と統計処理

TUNEL染色あるいはKi-67に対する免疫染色により核が明瞭に染色された細胞を各々apoptosis細胞、Ki-67陽性細胞(増殖細胞)とし、異なった100倍4視野における染色核/染色核+非染色核をパーセントで表記した(Fig. 1, 2)。

COX-2, 8-OHdG染色性はErkinhaimoらの報告¹¹⁾に準じて染色直後に所見を2名以上で評価し、以下のように階級づけた。卵巣癌、腺腫ともに各標本の腫瘍部分において殆どすべての細胞が濃厚に染色されているものを3(strong)とし、半数以上の細胞が染色されているものを2(medium)、半数以下の細胞が染色されているものを1(weak)、全くもしくは殆ど染色細胞が見られないものを0(negative)と階級付けした(Fig. 3, 4)。TILの程度についてはZhangらの論文に準じて、高倍率で1視野に19個以上のリンパ球をみるものを3(strong)とし、6-19

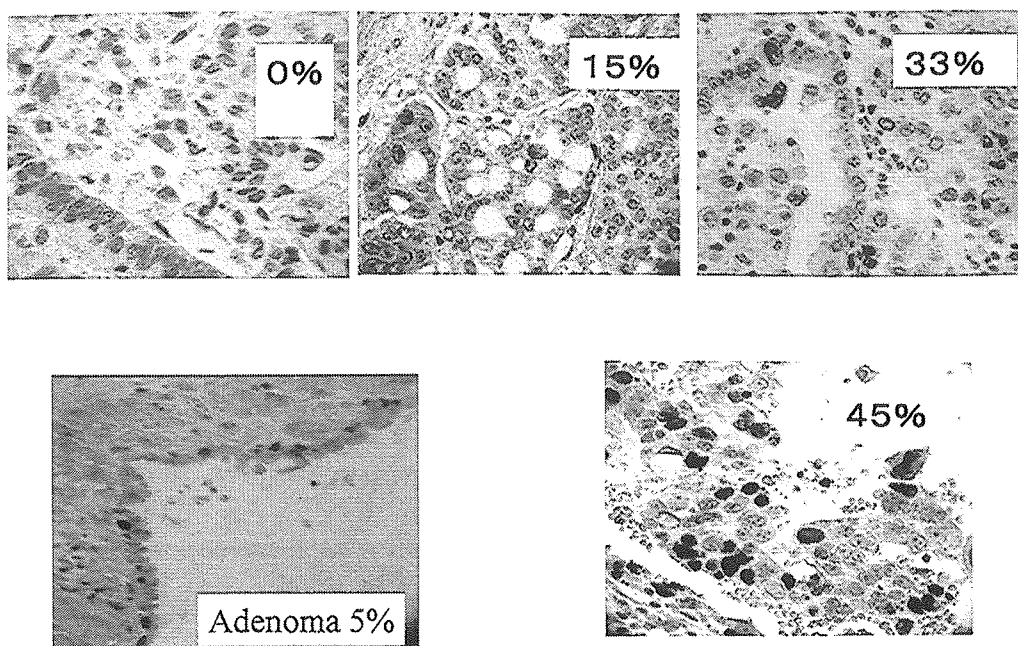


Fig. 1 Expression of Ki-67 protein in ovarian carcinomas as well as a case of adenoma investigated by immunohistochemistry ($\times 200$). Ki-67 was stained exclusively in nuclei. Figures show no (0%), scanty (15%) and frequent (33% and 45%) staining. Of interest, several cells in adenoma showed positive staining (5%).

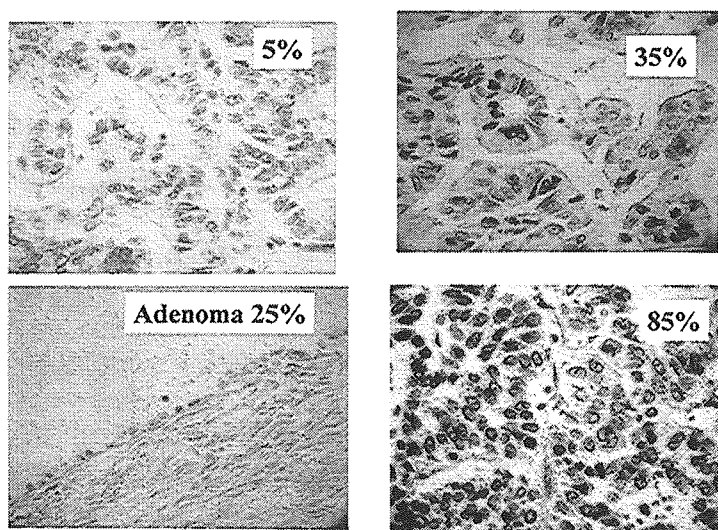


Fig. 2 Apoptotic cells in ovarian carcinomas and a case of adenoma detected with TUNEL stain ($\times 200$). Cellular DNA with extensive strand breaks was labeled with biotin- dUTP and terminal transferase. Representative cases of ovarian carcinomas with scanty (less than 5%), moderate (35%) and frequent (85%) staining and a case of adenoma (20%).

個のリンパ球をみるものを 2 (medium), 5 個以下を 1 (weak), 全くもしくは殆どリンパ球浸潤が見られないものを 0 (negative) と階級づけた (Fig. 5).

II. 統計処理

Apoptosis 細胞率, Ki-67 陽性の増殖細胞率などの実測値は平均値 \pm 標準偏差 (SD) で表した. COX-2 染色性, 8-OHdG 染色性, TIL の程度は上記の基準に従って 0~3 に階級づけた. 染色所見の比較は Wilcoxon 法を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した.

III. 結果

1. 免疫組織化学的所見

1) COX-2

腺腫において, COX-2 は 14 例中 8 例に陽性所見を認め (陽性 1 例, 弱陽性 7 例), 漿液性腺癌においては強陽性 7 例, 陽性 12 例, 弱陽性 8 例, 陰性 3 例であり FIGO 分類による進行期との相関は認めなかった. しかし, Kaplan Meier 法による予後解析では COX-2 染色が陰性の患者は陽性の患者に対して予後が良好であった (Fig. 6).

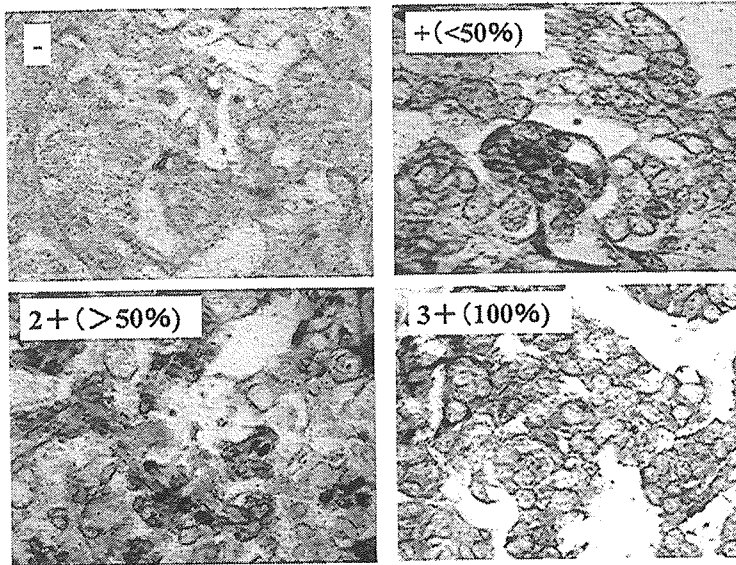


Fig. 3 Expression of COX-2 protein in ovarian carcinomas investigated by immunohistochemistry (× 200). COX-2 protein was stained exclusively in cytoplasm. Tumours without remarkable staining, tumours with less than 50% staining, tumours with 50% or more staining and tumours with all cells stained are designated as 0, 1+, 2+ and 3+ respectively.

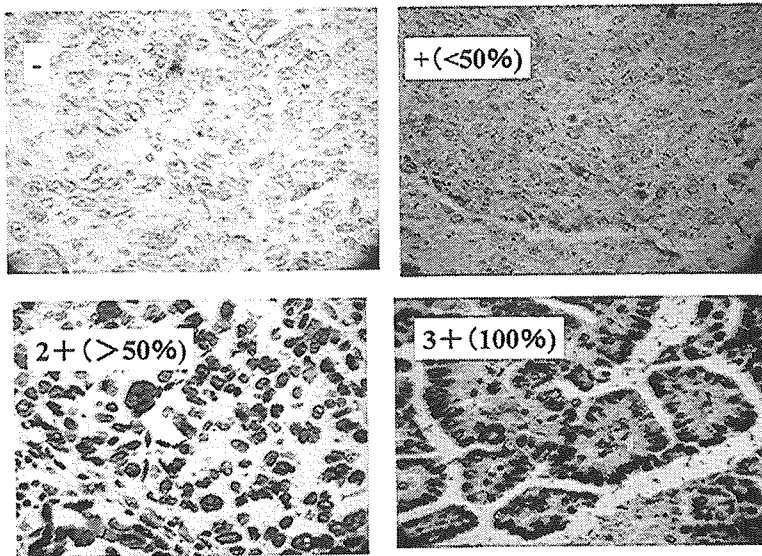


Fig. 4 Expression of 8-OHdG protein in ovarian carcinomas investigated by immunohistochemistry (× 200). 8-OHdG protein was stained exclusively in nuclei. Tumours without remarkable staining, tumours with less than 50% staining, tumours with 50% or more staining and tumours with all cells stained are designated as 0, 1+, 2+ and 3+ respectively.

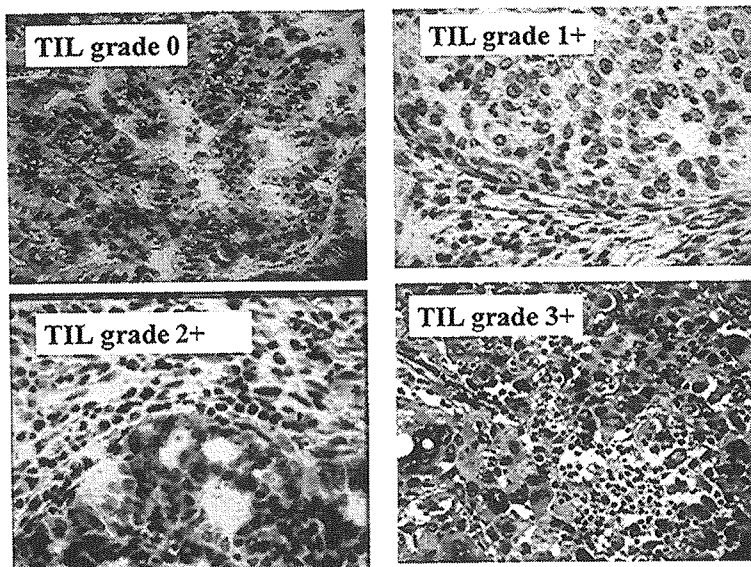


Fig. 5 Hematoxylin-eosin (HE) staining of ovarian carcinoma tissue samples with no, scanty (less than 5 in high power field), moderate (6–19), frequent (more than 20) intratumoral lymphocyte infiltration.