

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業） 分担研究報告書

皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの作成とWeb化に関する研究

分担研究者	斎田 俊明	信州大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	幸野 健	吹田市民病院皮膚科	部長
	真鍋 求	秋田大学医学部皮膚科	教授
	土田 哲也	埼玉医科大学皮膚科	教授
	山本 明史	国立がんセンター薬物療法室	医長
	山崎 直也	国立がんセンター皮膚科	医長
	清原 祥夫	静岡県立静岡がんセンター皮膚科	部長
	竹之内辰也	新潟県立がんセンター皮膚科	医長
	八田 尚人	富山県立中央病院皮膚科	部長
	神谷 秀喜	岐阜大学医学部皮膚科	講師
	清原 隆宏	福井大学医学部皮膚科	講師
	師井 洋一	九州大学医学部皮膚科	講師
	鹿間 直人	信州大学医学部画像医学	助教授
	高田 実	信州大学医学部皮膚科	助教授
	宇原 久	信州大学医学部皮膚科	講師
	古賀 弘志	信州大学医学部皮膚科	医員
主任研究者	平田 公一	札幌医科大学第一外科	教授

研究要旨

皮膚には多種多様な悪性腫瘍が発生するが、その中で頻度と悪性度から悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌の3者が代表的な癌種である。近年、日本では乳房外Paget病患者も増加している。今回、これら4癌種についてEBM(evidence based medicine)に基づく診療ガイドラインを作成することとした。日本皮膚科学会の上の承のもとに「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会」を発足させ、主として日本皮膚悪性腫瘍学会のメンバーから選出した15名の委員に放射線腫瘍学会から推薦された1名の放射線科医を加えて作業を進めている。4癌種をそれぞれ担当する4グループに分かれ、実際の委員会開催に加え、インターネットでの意見の交換も頻繁に行った。各癌種についてクリニカルクエスチョンを確定し、文献抽出とその評価を進めている。診療ガイドラインの作成に当たっては、欧米で既に公開されているガイドライン等を十分に参照、利用するとともに、日本における医療実態にも配慮したものを作成する方針である。

A. 研究目的

本研究の目的は、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外Paget病の4癌種について、EBMの手法に基づいて診療ガイドラインと治療アルゴリズムを作成し、評価委員会等の審査を経たうえで、インターネット上に公開することであ

る。これらの皮膚腫瘍は、近年いずれも患者数が明らかな増加傾向を示している。

欧米諸国からは各種皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインが複数提案されているが、日本では今までのところ、日本皮膚悪性腫瘍学会編集の「皮膚悪性腫瘍取扱い規約第1版」が発表されているに過

ぎない。「皮膚悪性腫瘍取扱い規約第1版」は主として患者登録とその記載事項などに主眼を置いたものであり、EBMに基づく治療方針を提示したのではない。これら腫瘍の治療に関しては、厚生省研究費による「抗がん剤適正使用のガイドライン：皮膚悪性腫瘍」を斎田らが中心となって取りまとめ、発表している(Int J Clin Oncol 9 (supp II): 35, 2004)。これは抗がん化学療法について2003年末までの知見をまとめたものであり、包括的な診療指針ではない。今回のガイドライン作成は、以上のような背景のもとに、本邦における皮膚悪性腫瘍診療のレベルアップを目指して行われるものである。

B. 研究方法

MEDLINE (PubMed) や医学中央雑誌などを利用して、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外 Paget 病の4癌種につき、診断と治療に関する文献を系統的、網羅的に検索、収集する。なお、既に欧米で皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインがいくつか発表されているので、それらも最大限に利用する。日本のデータも症例集積研究レベルのものまでを含めて収集、解析し、日本のエキスパートオピニオンという形での見解をまとめ、日本における皮膚悪性腫瘍の実際の診療に役立つようなものとする。

膨大な作業量になるものと予想されるため、日本皮膚科学会の下承のもとに「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会」を発足させ、主として日本皮膚悪性腫瘍学会のメンバーから選出した15名の委員に放射線腫瘍学会からの推薦委員1名を加えた体制で、以下のような分担で作業を進めることとした。

悪性黒色腫担当グループ：斎田俊明（信州大）、山本明史（国立がんセンター）、清原祥夫（静岡がんセンター）、古賀弘志（信州大）

有棘細胞癌担当グループ：真鍋 求（秋田大）、山崎直也（国立がんセンター）、宇原 久（信州大）

基底細胞癌担当グループ：竹之内辰也（新潟がんセンター）、師井洋一（九州大）、神谷秀喜（岐阜大）、古賀弘志（信州大）

乳房外 Paget 病担当グループ：清原隆宏（福井大）、八田尚人（富山県立中央）、高田 実（信州大）

EBM 助言委員：幸野 健（吹田市民）

放射線腫瘍学会推薦委員：鹿間直人（信州大画像医学）

評価委員：土田哲也（埼玉医大）

全委員による実際の委員会を平成17年12月12日に開催するとともに、E-mailによる委員間の意見交換を頻繁に行った。

（倫理面での配慮）

個別の患者を対象とする研究ではないため、研究対象者への対応に関する倫理面の問題はないと判断される。

C. 研究結果

4グループの作業により各腫瘍のクリニカルクエスチョンをリストアップした。悪性黒色腫について30項目、有棘細胞癌について14項目、基底細胞癌について19項目、乳房外 Paget 病について17項目のクリニカルクエスチョンを確定した（添付資料1）。また、欧米から発表されている皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインを検索した。2005年現在、13件のガイドラインがインターネット上あるいは雑誌に発表されている。また、Cochrane Library, Evidence-based Dermatology, Clinical Evidenceなどの二次資料にもきわめて有用な情報が掲載されている。今後のガイドライン作成に当たっては、これらの資料も十分に活用することとし、これら資料の購入、アクセス契約などを行った。現在、各クリニカルクエスチョン毎に文献を抽出し、インターネット上への公開のための作業を行っている。

D. 考察

皮膚にメラニン色素が少ないために、日光紫外線の傷害を受けやすい白人には膨大な数の皮膚悪性腫瘍が発生する。たとえば、オーストラリアの白人での発生頻度は、悪性黒色腫は30～40/100,000/年、非黒色腫皮膚癌（有棘細胞癌＋基底細胞癌）は約1,000/100,000/年と報告されている（有棘細胞癌：基底細胞癌＝1：4）。とくに悪性度の高い悪性黒色腫の急増が欧米では社会問題になっており、予防対策の社会的キャンペーンが行われるとともに、診療ガイドラインの作成が進められてきた。日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会による全国主要97施設へのアンケート調査の結果によれば、日本でも1992年から

2001年の間にいずれの皮膚悪性腫瘍も増加傾向を示しており、2001年の1年間に基底細胞癌1185例、有棘細胞癌755例、悪性黒色腫550例、乳房外Paget病271例が集計されている。

欧米から発表されているガイドラインの中では、米国National Comprehensive Cancer Network (NCCN)が診断から治療までの一貫したアルゴリズムを作成しており、有用である。また、Scottish Intercollegiate Guideline Networkは多数の文献のエビデンスレベルを綿密に評価し、推奨度を明確に提示している点で優れている。Cochrane Libraryにも充実した皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインが提示されており、多数の構造化抄録(英文)が作成されている。今回のわれわれの研究グループは、これらの二次資料も最大限に活用する方針である。ただし、皮膚悪性腫瘍は人種によって頻度、好発部位、病型などが大きく異なるものである。そこで、日本国内の文献についてもエビデンスレベルの高くないものも含め、十分に収集し、それらの資料も踏まえて総合的に検討し、日本の診療実態に即したガイドラインを作成、提案したいと考えている。

E. 結論

皮膚悪性腫瘍は、日本社会の高齢化を反映して、患者数が急増している。EBMの手法に則り、かつエキスパートの見解が反映する日本独自の皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインを作成し、公開することは、皮膚悪性腫瘍の診療レベルの向上に大いに役立ち、国民の福祉に寄与するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saida T, et al: Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multi-center study in Japan. Arch Dermatol 140:1233-1238, 2004
- 2) Yamaura M, Saida T, et al: Specific dermoscopy patterns and amplifications of the cyclin D1 gene to define histopathologically unrecognizable early lesions of acral melanoma in situ. Arch Dermatol 141: 1413-1418, 2005

- 3) 斎田俊明: 悪性黒色腫, 「今日の治療指針2004年版」, 医学書院, 東京, 2004, pp839-840
 - 4) 斎田俊明ほか: メラノーマにおけるセンチネルリンパ節生検, 病理と臨床 22: 479-485, 2004
 - 5) 斎田俊明: 皮膚科領域の癌化学療法: 現状と展望, 「エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック」, メディカルビュー社, 東京, 2004年, pp276-282
 - 6) 斎田俊明: CVD+IL-2+IFN- α 療法, 「エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック」, メディカルビュー社, 東京, 2004年, pp288-289
 - 7) 斎田俊明ほか: 抗がん剤適正使用のガイドライン: 皮膚悪性腫瘍, Int J Clin Oncol 9 (suppl II): 35-43, 2004
 - 8) 斎田俊明: メラノーマに対する化学療法の有用性に関する研究, 日皮会誌 114: 2073-2079, 2004
 - 9) 斎田俊明: 基底細胞癌, 「皮膚疾患最新の治療」, 南江堂, 東京, 2005, pp190-191
 - 10) 宇原 久, 斎田俊明: 皮膚障害, 「がん薬物療法における支持療法」, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2005, pp64-65
 - 11) 斎田俊明: メラノーマ・皮膚がん, 「癌化学療法 update」, 中外医学社, 東京, 2005, pp465-471
 - 12) 斎田俊明: 悪性黒色腫の治療, 日医雑誌 134, 2394-2395, 2006
 - 13) 斎田俊明ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン: 悪性黒色腫を中心に, 「最新皮膚科学大系 2006-2007」, 中山書店, 2006, 21-35
- ### 2. 学会発表
- 1) 斎田俊明: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成(特別企画「各科領域のがん治療指針」), 第42回日本癌治療学会総会, 京都, 2004年10月
 - 2) 山本明史ほか: シンポジウム「皮膚悪性腫瘍の診断と治療」(座長: 斎田俊明ほか), 第104回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2005年4月
 - 3) 真鍋 求ほか: シンポジウム「EBMに基づいた皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの確立へ

向けて」（座長：斎田俊明ほか），第21回日本皮膚悪性腫瘍学会総会，つくば市，2005年5月

- 4) 古賀弘志ほか：ワークショップ「皮膚悪性腫瘍診療の最新情報と標準化」（座長：斎田俊明ほか），第43回日本癌治療学会総会，名古屋，2005年10月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 診療ガイドラインの公開について

本皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの作成作業は，日本皮膚科学会及び日本皮膚悪性腫瘍学会からも資金的，人的支援をえて行われている。そのため，本報告書への公開は，診療ガイドラインの骨子のみとします。

I. 資料

- 1) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成のための
クリニカルクエスチョン一覧
- 2) 構造化抄録用論文リスト（未添付）
現在，文献のリストアップを始めた段階である。
本年夏には構造化抄録用文献リストを確定する予定である。

分担研究報告書（皮膚悪性腫瘍）資料1：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成のためのクリニカルクエスト一覧

1. 悪性黒色腫：

予防

- Q 1 紫外線対策を行うとメラノーマの発生率が減少するか
- Q 2 スキンタイプによりメラノーマの発生率が異なるか
- Q 3 ほくろ（色素細胞母斑）の数が多いとメラノーマの発生率が増加するか
- Q 4 巨大型の先天性色素細胞母斑は早期に切除すべきか

診断

- Q 5 ダーモスコピーはメラノーマの早期診断に役立つか
- Q 6 血清腫瘍マーカーはメラノーマの早期診断に役立つか
- Q 7 高周波エコー、MRI は tumor thickness の術前評価法として役立つか
- Q 8 切除生検では肉眼的マージンを何 mm とるべきか
- Q 9 病理標本の評価において、tumor thickness と潰瘍の有無以外に予後に影響する項目は存在するか
- Q 10 術前にどのような検査を施行すべきか

治療

- Q 11 原発巣の切除マージンは何 cm とるべきか
- Q 12 所属リンパ節の腫脹を認めない場合、予防的所属リンパ節郭清を行うと生存率が改善するか
- Q 13 所属リンパ節の腫脹を認めない場合、センチネルリンパ節生検を行うと生存率が改善するか
- Q 14 所属リンパ節の腫脹を認める場合、根治的リンパ節郭清を行うと生存率が改善するか
- Q 15 所属リンパ節転移を郭清した後、放射線照射を行うと生存率が改善するか
- Q 16 インターフェロンアルファを術後補助療法として使用すると生存率が改善するか
- Q 17 インターフェロンベータを術後補助療法として使用すると生存率が改善するか
- Q 18 術後補助療法として DAVFeron を行うと生存率が改善するか
- Q 19 遠隔転移巣を外科切除すると生存率が改善するか
- Q 20 肝転移に対して動注化学療法かつまたは塞栓術を行うと生存率が改善するか
- Q 21 四肢の局所多発転移に対して isolated limb perfusion を行うと QOL が改善するか
- Q 22 遠隔転移巣に対して放射線療法を行うと QOL が改善するか
- Q 23 遠隔転移巣に対して多剤併用化学療法は DTIC 単独投与よりも生存率を改善するか
- Q 24 遠隔転移巣に対して IL-2 の大量静注療法を行うと生存率が改善するか
- Q 25 遠隔転移巣に対して新規の治療法（樹状細胞療法、遺伝子治療、分子標的療法）を行うと生存率が改善するか

経過観察

- Q 26 Stage0 (in situ) の症例について他の Stage と同様のフォローアップが生存率の改善につながるか
- Q 27 血液検査はメラノーマの転移・再発発見に役立つか
- Q 28 定期的な画像検査は生存率の改善につながるか
- Q 29 転移・再発発見のために患者の教育を行うと生存率の改善につながるか
- Q 30 Stage I・II の患者は原発巣を切除後何ヶ月間隔で何年間フォローすべきか

2. 皮膚有棘細胞癌

予防

- Q 1 紫外線予防を行うと SCC の発生率は減少するか

診断

- Q 2 術前の画像検査により局所再発は減るか

手術療法

- Q 3 原発巣の切除範囲（側方）はどれくらいとるべきか。
- Q 4 原発巣に Mohs micrographic surgery を実施すると、単純切除を実施する場合より、再発率は低下するか
- Q 5 予防的リンパ節郭清を実施すると、生存期間は延長するか
- Q 6 センチネルリンパ節生検の結果により、リンパ節郭清を実施すると、生存期間は延長するか

Q 7 遠隔転移巣を切除すると、生存期間は延長するか

化学療法

Q 8 原発巣に術前化学療法を実施すると、再発率は低下するか

Q 9 原発巣に術後化学療法を実施すると、再発率は低下するか あるいは生存期間は延長するか

Q 10 遠隔転移巣に化学療法を実施すると、生存期間は延長するか

放射線療法

Q 11 原発巣に術前放射線療法を実施すると、再発率は低下するか

Q 12 原発巣に術後放射線療法を実施すると、再発率は低下するか

Q 13 遠隔転移巣に放射線療法を実施すると、生存期間は延長するか

経過観察

Q 14 定期的な画像検査を行うと全生存率が改善するか

3. 基底細胞癌

Q 1 紫外線の防御は BCC の発生率を低下させるか

Q 2 BCC 発生予防のための脂腺母斑の切除は必要か

Q 3 dermoscopy の診断精度は

Q 4 超音波検査の診断精度は

Q 5 臨床診断の精度は

Q 6 外科的切除を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 7 再発率 / 断端陽性率を低下させるには何 mm の lateral margin が必要か

Q 8 再発率 / 断端陽性率を低下させるにはどの深さで切除するか

Q 9 凍結切片による術中の切除断端確認は再発率を低下させるか

Q 10 断端陽性の BCC に追加治療を行うと再発率は低下するか

Q 11 放射線療法を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 12 化学療法を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 13 凍結療法を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 14 curettage & electrodesiccation(C & E)を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 15 PDT を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 16 Imiquimod 外用を行うと他の治療に比べ再発率は低下するか

Q 17 再発した BCC にどの治療を行うと再々発率が低下するか

Q 18 再発率を上昇させる危険因子は何か

Q 19 BCC の治療後 follow up はどの程度の期間が必要か

4. 乳房外 Paget 病

診断

Q 1 CK20 の免疫組織学的検索は直腸がん Paget 現象の鑑別のために有用か

Q 2 肛門発生例では直腸がんの精査を行うべきか

Q 3 尿道周囲発生例では膀胱がんの精査を行うべきか

治療

Q 4 mapping biopsy により局所再発率は低下するか

Q 5 原発巣の皮膚側切除マージンは何 cm とれば局所再発率は低下するか

Q 6 表皮内病変に対する放射線療法は外科的切除と比較して有用か

Q 7 表皮内病変に対する PDT は外科的切除と比較して有用か

Q 8 表皮内病変に対する Imiquimoid は外科的切除と比較して有用か

Q 9 センチネルリンパ節生検を行うと生存率は改善するか

Q 10 予防的リンパ節郭清を行うと生存率は改善するか

Q 11 両側のリンパ節転移がある場合、外科的根治術を行うと生存率は改善するか

Q 12 リンパ節転移陽性例に対する術後補助化学療法により生存率は改善するか

- Q13 リンパ節転移陽性例に対する術後放射線療法により生存率は改善するか
- Q14 遠隔転移巣に対する放射線療法は生存率を改善するか
- Q15 進行期遠隔転移例に対する low-dose FP 療法は生存率を改善するか
経過観察
- Q16 術後どの程度の頻度で何年間経過観察が必要か？
- Q17 血清 CEA は進行例の病勢の評価や治療効果の判定に役立つか？

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業） 分担研究報告書

卵巣がんの診療ガイドライン作成，Web化，普及に関する研究

分担研究者	蔵本 博行	（財）神奈川県予防医学協会	部長
研究協力者	宇田川康博	藤田保健衛生大学産婦人科	教授
	八重樫伸生	東北大学医学部産婦人科	教授
	鈴木 光明	自治医科大学産婦人科	教授
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科	教授
	岡本 愛光	東京慈恵会医科大学産婦人科	講師
	寒河 江悟	札幌鉄道病院産婦人科	副院長
	渡部 洋	近畿大学医学部産婦人科	講師
	葛谷 和夫	葛谷産婦人科医院	院長
	伊藤 潔	東北大学医学部産婦人科	助教授
	小林 重光	東京慈恵会医科大学産婦人科	講師
	坂元 秀樹	日本大学医学部産婦人科	助教授
	上坊 敏子	北里大学医学部産婦人科	助教授
	進 伸幸	慶應義塾大学医学部産婦人科	講師
	杉山 徹	岩手医科大学産婦人科	教授
	喜多 恒和	防衛医科大学産婦人科	講師
	沼 文隆	広島大学医学部産婦人科	助教授
	長谷川清志	藤田保健衛生大学医学部産婦人科	助教授
	藤原 恵一	川崎医科大学産婦人科	助教授
主任研究者	平田 公一	札幌医科大学第一外科	教授

研究要旨

近時，婦人科領域では卵巣がん罹患率と死亡率の上昇が指摘されている。婦人科領域で最も死亡率の高いがん種であるだけに，現時点における標準的な治療方法を明らかにすることは，治療担当医ならびに国民にとって緊急課題であろう。卵巣がんに対する治療ガイドラインは，これまでに，日本婦人科腫瘍学会から公表されている。これを基に，現在ならびに近未来に対応しているか内容を吟味し，さらに，ウェブ化に適したアルゴリズムと主要文献の構造化抄録を作成した。

A. 研究目的

近時，婦人科領域では卵巣がん罹患率と死亡率の上昇が指摘されている。我が国での卵巣がん罹患数は約6,000人/年で，1995年には3,892名が死亡している。女性人口10万対では6.1である。その後も上昇傾向にあり，2001年では6.5であった。卵巣は腹腔内臓器であるので，腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく，進行してようやく診断さ

れることが多い。早期発見への検診法が確立し難いがん種である。

卵巣がんの治療の第一選択は手術療法であるが，手術療法のみでの治癒は期しがたく，化学療法を交えての集学的療法が期待される。一方，化学療法は新薬剤の開発とこれらを組み合わせた至適な多剤併用療法の進歩は日進月歩である。

卵巣がんは，他の腫瘍と異なって，多種類のも

ので構成されており，対応に個別化が必要である。

これらの要因を踏まえた上で，適切なガイドラインの作成を目論んだ。

B. 研究方法

1. ガイドライン作成へのこれまでの取り組み

卵巣がんの治療の標準化を目指して，日本産科婦人科学会・婦人科腫瘍委員会に「卵巣がんの治療の基準化に関する検討」小委員会（委員長・蔵本博行）が設けられたのは，平成9年のことである。平成12年に纏められたが，ガイドラインとするには時期尚早と判断され，「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会報告」（日産婦誌，2000;52:1321-1341，資料1）として公表するに止まった。その後，日本婦人科腫瘍学会で，平成14年にガイドライン検討委員会が設置され，上記「報告」を叩き台として，時宜を得たEBMに則った作業の結果，平成16年に「卵巣がん治療ガイドライン」（卵巣がん治療ガイドライン検討委員会，委員長・宇田川康博，副委員長・八重樫伸生，日産婦誌編，2004，金原，東京，資料2）が完成している。

2. 本研究での取り組み

卵巣がん治療担当医ならびに将来一般国民が容易に利用可能とするため，Web化して，インターネット上で閲覧可能とすることを目的とする。これには，上記「卵巣がん治療ガイドライン」を再検討の上，EBMの高い主要文献を選別して構造化抄録の作成，これに連動するアルゴリズムの作成が含まれる。

（倫理面への配慮）

個別の患者を対象とする研究ではないため，研究対象者への対応に関する倫理面の問題はないと判断される。

C. 研究結果

1. 既設「卵巣がん治療ガイドライン」の再検討

本ガイドラインは下記のような内容で構成されている。

- 第1章 ガイドライン総説
- 第2章 上皮性卵巣腫瘍
 - I 概論
 - II 卵巣がんの治療
 - III 手術療法

- IV 化学療法
- V 境界悪性腫瘍（上皮性）の治療
- VI 初回治療後のフォローアップ
- VII 再発卵巣がんの治療

第3章 胚細胞腫瘍

- I 概論
- II 胚細胞腫瘍の治療
- III 手術療法
- IV 化学療法

第4章 資料集

- I 抗がん剤の副作用一覧
- II 略語一覧
- III 引用文献

これらの記載内容を吟味した結果，現時点のガイドラインとして適切と判断された。本ガイドラインを日本婦人科腫瘍学会のホームページに公開するべく作業中である。

2. 構造化抄録の作成

本ガイドラインで引用された文献は352編である。これらの中から，特に構造化抄録とすべきEBMの高い論文を53編選択した。そのリストは，資料3の如くである。

3. アルゴリズムの作成と構造化抄録への連動

アルゴリズムと構造化抄録を日本癌治療学会のホームページにWeb化し，これから日本婦人科腫瘍学会のホームページ掲載のガイドライン本文へリンクさせる（平成18年度への継続作業）。

D. 考察

卵巣がん治療のガイドライン作成は早くから取り組みがなされていただけに，ほぼ完成の域にある。が，構造化抄録を他領域癌との整合性保持のため，マインズのシステムに則って作成しているが，習熟に少なからず，時間を要した。

卵巣がんに対する化学療法は，日進月歩であるが，高いEBMに則った治療を展開する場合，その原点となる論文は外国で挙げられた成果を基にしていることが圧倒的に多い。日本人での臨床研究を基にした標準的治療法の開発が，今後に期待される。

E. 結論

卵巣がんの治療ガイドライン作成に向けて，本年度所定の成果を上げることが出来た。

F. 研究発表

なし。

卵巣がん分科会の開催：平成17年12月9日，
平成18年1月14日ならびに同3月4日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

H. 資料

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会：「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告：日産婦誌，2000;52:1321-1341
- 2) 日本婦人科腫瘍学会：「卵巣がん治療ガイドライン」（卵巣がん治療ガイドライン検討委員会，委員長・宇田川康博，副委員長・八重樫伸生），2004，金原，東京
- 3) 構造化抄録用文献リスト

分担研究報告書（卵巣がん）資料1：「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告
（日本産科婦人科学会雑誌第52巻第8号）から転載

婦人科腫瘍委員会
「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告

報 告

婦人科腫瘍委員会 「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会

委員長：植木 實

前委員長：薬師寺道明

委員：井上正樹，葛谷和男，工藤尚文，蔵本博行，
関谷宗英，田中憲一，西田 敬，長谷川和男，
長谷川寿彦

「卵巣がんの治療の基準化に関する検討」小委員会

委員長：蔵本博行

委員：池田正典，宇田川康博，落合和徳，上坊敏子，
鈴木光明，高山雅臣，田中憲一，西田 敬，
吉川裕之

Consensus conference 協力者：

青木陽一，金澤浩二，葛谷和夫，工藤隆一，
寒河江悟，佐藤信二，篠塚孝男，清水敬生，
鈴木康伸，角田 肇，中島久良，中山裕樹，
西田正人，長谷川和男，波多江正紀，日浦昌道，
諸見里秀彦

試読婦人科癌専門家：

泉 陸一，利部輝雄，柏村正道，加藤 紘，
嘉村敏治，工藤隆一，栗原操寿，小西郁生，
杉森 甫，塚本直樹，天神美夫，永田一郎，
野澤志朗，野田起一郎，半藤 保，矢嶋 聰

(五十音順)

序 言

平成9・10年度に設置された日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会・「卵巣がんの治療の基準化に関する検討」小委員会では，罹患患者が増加しかつ死亡率の上昇している卵巣がんが本邦において適切に治療されるよう，これに対する標準的な治療法は何かについて検討した。

まず，小委員10名にて，卵巣がんに対する診断上不可欠である，進行期の決定法についての具体的指針を作成した。次いで，診断・治療の実際に関する検討項目を選定のうえ，それぞれの項目につき，各委員に加え本邦で卵巣がん治療の第一線で活動している専門家の中から17名の協力を得て調査した。さらに，それぞれの調査内容を発表し協議する，合意に向けての会議(Consensus conference)を平成10年11月に開催した。会議の参加者は卵巣がん治療の専門家61名で，極めて熱心な討議がなされた。本報告は，これらの討議の結果引き出された合意事項を基にしている。さらに，小委員会で作成した報告書に，16名の婦人科がん専門家と腫瘍委員会委員の試読を受けて，修正を加えた。ほぼ，本邦で推奨すべき卵巣がんの基準的な診断・治療法が列挙できたと考える。しかしながら，本邦でのこ

のような合意に関する検討会議はほとんど前例がなく，また十分な討議時間をかけたとは言い難い部分もある。今後，本報告を基にして，さらなる検討がなされ，最新でかつ万人の納得の得られる治療指針が創られる際の資料となれば幸いである。

注：討議に当たったの基本姿勢

1. 文献調査により，できるだけ evidence-based medicine(EBM)にのっとった記述を心掛けた。
2. 事項によっては完全な合意を得ることは不可能な場合があるので，合意度を表現できる場合には，次のように三つのカテゴリーに分類した。

カテゴリー1：90%以上の専門家による合意事項

カテゴリー2：90～50%の合意事項

カテゴリー3：50%未満の合意事項

本報告は，本邦における卵巣がんの治療の基準化を目的として，主として Consensus conference の討議に基づいて作成したものである。卵巣がんのよりよい治療のための一つの基準を示したものにすぎない。

目次

I. 卵巣癌の進行期決定への指針	1323
II. 卵巣に腫瘤を認めた場合の取扱いと術前診断	1324
・卵巣癌と診断するための手順	
・手術の適応	
III. 卵巣癌の予後因子	1325
IV. 初期卵巣癌（Ⅰ期，Ⅱ期）の治療法	1327
1. 手術療法	1327
1) 標準的手術療法	1327
2) 保存的手術療法	1327
2. 補助化学療法	1328
1) どのような患者に補助化学療法が必要か	1328
2) 初期卵巣癌に対する補助化学療法の選択	1328
V. 進行卵巣癌（Ⅲ期，Ⅳ期）の治療法	1330
1. 手術療法	1330
1) 基本術式	1330
2) 腫瘍縮小術	1330
3) 試験開腹	1330
2. 化学療法	1330
1) 標準的化学療法	1330
2) 高容量化学療法	1331
3) 造血幹細胞輸血による大量化学療法	1331
4) 腹腔内化学療法	1332
VI. 初回治療後の適切な follow-up	1333
VII. セカンドルック手術	1335
VIII. 再発卵巣癌の治療法	1338
1. 化学療法	1338
1) second line 化学療法全般に関して	1338
2) プラチナ製剤に対する感受性に基づく再発卵巣癌の分類	1338
3) second line 化学療法の各論	1338
2. 手術療法	1338
3. 放射線療法	1338
4. ホルモン療法，免疫療法，遺伝子治療	1338
IX. 胚細胞腫瘍の治療法	1339
1. 手術療法	1339
1) 初回手術術式	1339
2) セカンドルック手術	1339
2. 化学療法	1339
1) 寛解導入および補助化学療法	1339
2) 再発例に対する化学療法	1340
3. 放射線療法	1340

2000年8月

報 告

1323

I. 卵巣癌の進行期決定への指針

1. 基本的事項

1) 卵巣癌の進行期は、開腹手術(staging laparotomy)による手術・病理学的所見により決定されるのが基本である。ただし、腹水や胸水の穿刺吸引細胞診、肺転移や肝実質転移などの画像診断法も用いられる。なお、卵巣癌の診断にあたって、境界悪性腫瘍の鑑別も含めて、術中に凍結迅速病理診断することが望ましい。

2) 骨盤とは、寛骨、仙骨、尾骨からなる骨格であり、上方の大骨盤と下方の小骨盤に分けられる。その境界は分界線と呼ばれ、岬角、弓状線、恥骨櫛、恥骨結合上縁に至る線である。分界線より上方の大骨盤は腹腔の下部に属し、下方の小骨盤は骨盤部とされ、その内部を骨盤腔(pelvic cavity)という。したがって臨床的には、骨盤腔とは岬角、腸腰筋と外腸骨動脈が接する線、恥骨櫛、恥骨結合上縁より下方にある部分を指す。

3) 骨盤臓器とは、具体的には、子宮、卵巣、卵管、膣、直腸、膀胱、尿道を指す。S字状結腸は骨盤外臓器として取扱う(総腸骨血管のレベル以下を骨盤内臓器として取扱う)。

2. I期

1) Ia期の診断法

対側卵巣を温存する場合には、十分な観察のうえ疑わしい所見があれば対側卵巣の楔状切除を行う。卵巣表面の擦過細胞診のみでは不十分である。しかし、肉眼上または触診上、全く正常で生検を必要としないと判断できる場合には、転移がないものとして扱う。

2) Ib期の診断法

被膜表面への浸潤の有無確認には、十分な視・触診を行って決定するが、必要に応じて擦過細胞診、組織診所見を加味する。

3) Ic期の診断における腹腔細胞診について(IIc期の場合も同様)

腹水がある場合は腹水細胞診を行う。腹水がない場合には、300~500mlの温生食で骨盤腔ばかりでなく横隔膜下を含む腹腔全体をまんべんなく洗浄した後、できるだけ回収して検体とする。ダグラス窩、左右傍結腸溝、左右横隔膜下、腹部中央部など、分別細胞診も後療法の参考材料になり得る。

I期の場合、腫瘍表面の擦過細胞診で陽性の場合にはIc期とする。

3. II期

1) IIa期の診断法

腫瘍が子宮や卵管に癒着している時、これだけでは浸潤としない。組織学的な確認が必要であるが、同部の擦過細胞診で陽性と診断された場合も浸潤と判定する。

2) IIb期の診断法

腫瘍が膀胱や直腸に癒着している時、これだけでは浸潤としない。組織学的な確認が必要であるが、同部の擦過細胞診で陽性と診断された場合も浸潤と判定する。

4. III期

1) III期における腹膜播種の診断法

肉眼的観察と触診での判定が鍵となるので、慎重な観察が望まれる。視・触診で、腹膜表面・肝表面・大網に転移を認めないとしたものでも、病理標本で腹膜播種を認めた場合、すべてIIIa期とする。

肉眼的に発見された腹膜播種が組織学的にも悪性と診断された場合、腫瘍の大きさは肉眼的に判定しても良い。

転移腫瘍の大きさは、骨盤外の腫瘍で決めることとする(骨盤腔に局在する腫瘍ではない)。また、腹腔内播種の大きさは最大のものの直径で示す。すなわち、2cm以内であれば、多数認められてもIIIb期である。なお、直径2cmとは1円玉のサイズである。

2) IIIc期リンパ節転移の診断法

リンパ節転移の正確な評価には、骨盤・傍大動脈リンパ節の系統的郭清あるいは生検が望ましい。

郭清を行わない場合には、注意深い触診を行う。その結果腫大していると判断されたリンパ節では生検が必要である。

鼠径部のリンパ節に関しては、腫大している時のみ生検の対象とする。

リンパ節の組織学的検索が行われなかった場合、触診その他できる限りの検索で知り得た範囲で転移の有無を判断し進行期を決定する。

5. IV期

1) 肝実質転移の診断法

組織(細胞)学的に証明されることが望ましいが、画像診断で肝実質転移と診断されたものもIV期とする。肝臓の表在性腫瘍の場合、表面への転移か実質への転移なのかは、術中に視・触診で確認する。

1324

報 告

日産婦誌52巻8号

2) 副腎, 腎臓, 脾臓は腹膜外臓器である。したがって, これらの臓器に転移を認めた場合には, IV期となる。

3) 胸水での診断法

胸水のみで癌細胞が証明されないもの(細胞診疑陽性も含む)は, IV期としない。

卵巣癌国際進行期分類(FIGO 1988): 要旨

I 期 卵巣内限局発育

I a: 一側の卵巣に限局

I b: 両側の卵巣に限局

I c*: 被膜表面への浸潤, 被膜破綻, 腹腔細胞診陽性

II 期 骨盤内へ進展

II a: 子宮や卵管に及ぶ

II b: 他の骨盤臓器に及ぶ

II c*: 膜表面への浸潤, 被膜破綻, 腹腔細胞診陽性

III 期 骨盤外の腹膜播種, 後腹膜や鼠径部リンパ節転移, 肝表面への転移

III a: 腹膜表面へ顕微鏡的播種

III b: 直径2cm以下の腹膜播種

III c: 2cmを越える腹膜播種, 後腹膜・鼠径部のリンパ節転移

IV 期 遠隔転移, 肝実質転移, 胸水の細胞診陽性

*: (a) 自然被膜破綻, (b) 手術操作による被膜破綻

(1) 腹腔洗浄液細胞診陽性, (2) 腹水細胞診陽性

II. 卵巣に腫瘍を認めた場合の取扱いと術前診断

1. 卵巣癌の危険因子

わが国の調査では, 卵巣癌の家族歴を持つ者, 未婚, 未産, 肥満, 肉食, 喫煙は卵巣癌のリスクを高める¹²⁾ことが報告されている。近年注目されている卵巣癌の家族内集積についてのわが国の調査では, 全卵巣がんの8.5%と報告されている³⁾。わが国の卵巣癌家系でのBRCAの検討は緒についたばかりであり, これを検出できる機関に限られている現状から, BRCAについての言及は慎重にすべきである。

2. 卵巣腫瘍の発見

まず内診にて左右付属器の状態を検査し, つぎに超音波検査を行う。小腫瘍の検出には経膈超音波がきわめて有用であるが⁴⁾, 大きな腫瘍の内部構造の観察には経腹超音波が有用である。経膈超音波では30mm以上の卵巣の腫瘍を陽性とし, 良・悪性鑑別診断に移行する⁵⁾という報告もあるが, cost-benefitの観点から現状ではスクリーニング法として有用な検査法はないとされる⁶⁾。

3. 腫瘍の悪性診断

内診・超音波にて腫瘍が発見された場合は, 腫瘍の大きさ内容を観察し, 報告されているパターン分類表を参考に良性・悪性の鑑別を行う⁴⁾⁷⁾。悪性腫瘍が疑われる場合は, さらにCTあるいはMRIによる画像診断⁸⁾⁹⁾と腫瘍マーカー検査を行う。腫瘍マーカーはCA125などのコア蛋白関連抗原と, 粘液性腺癌を検出するためのマーカー(CA54/61などの母核糖鎖関連抗原)などから選択する(表1)。なお, 年齢, 超音波所見等を勘案し, 適宜追加する¹⁰⁾¹¹⁾。

悪性腫瘍の可能性があると判断された場合は, 進展度診断のため以下の検査を行う。

直腸診, 外診

単純X線, CT, MRIなどの画像診断

子宮頸部・内膜細胞診

尿路・消化管の造影あるいは内視鏡検査

血液一般, 生化学検査

なお, いずれの段階でも, 良・悪性の判定がつかない場合は術中迅速病理検査を行うことのできる高次の医療機関に紹介することが望ましい。正常大卵巣癌などでどうしても悪性の診断がつかない場合は, 腹水細胞診や腹腔鏡検査を行うこともある。また, 転移性卵巣癌のことも考慮しておく。

4. 高い危険因子を持つ者の取扱い

わが国では欧米に比べ卵巣癌の罹患率はまだ低く, 遺伝性卵巣癌あるいはこのような高危険因子を有する婦人に対する予防的卵巣摘出についての情報が不足しているため, 今後の検討課題である。

表1 卵巣腫瘍の組織発生と腫瘍マーカーの選択

表層上皮性・間質性腫瘍*

コア蛋白関連抗原: CA125, CA130, CA602

母核糖鎖関連抗原: CA54/61, CA72-4, STN

基幹糖鎖関連抗原: CA19-9, SLX

胎児性蛋白: CEA

胚細胞腫瘍: AFP, hCG, SCC, LDH

性索間質性腫瘍: estrogen, androgen

*: 種類の違うマーカーの使用が推奨される

2000年8月

報 告

1325

5. 手術適応

腫瘤の大きさという観点からみると、生殖年齢であれば6~7cmまでは経過観察してよいが、閉経以後の患者では5cmに基準をおく^{12)~16)}。両者とも定期的観察で増大傾向の認められる場合には手術を考慮する。また、大きさだけでなく、画像所見および腫瘍マーカー値も参考にして総合的に判断する。画像診断では、多房性腫瘍、充実部の存在、腹水の存在、両側性腫瘍などの所見が重要である。

手術適応を考える場合、悪性か良性かも大切であるが、まず腫瘍性か非腫瘍性かの鑑別に最大努力を払う必要がある。非腫瘍性の場合、画像診断や月経周期に伴うサイズの変化で鑑別できることが多い。閉経後の卵巣腫大は手術適応となる。

The Risk of Malignancy Index (RMI)は、超音波断層像、閉経前後、血清 CA125値から腫瘍の良悪性を鑑別しようとするもので手術適応を考える際の参考になる¹⁷⁾¹⁸⁾。

参考文献

1. 平山 雄. 婦人科悪性腫瘍の疫学. 腹部画像診断 1993; 13: 243—249
2. 森 満, 西村治夫, 西田 敬, 杉山 徹, 駒井 幹, 井手 宏, 薬師寺道明, 福田耕一, 田中智光, 横山正俊, 杉森 甫. リスク要因を解明するための卵巣癌の症例対照研究. 日産婦誌 1996; 48: 875—882
3. 市川喜仁, 西田正人, 杉田匡聡, 有沢ゆう子, 佐藤豊実, 沖 明典, 河野圭子, 重光貞彦, 角田 肇, 久保武士. 卵巣癌患者における卵巣癌および乳癌の家族内集積の検討. 日産婦誌 1995; 47: 901—906
4. De Priest PD, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 51: 7—11
5. 佐藤重美, 他. 経陰超音波断層法による卵巣癌集団

検診—7年間の成績から—. 産婦の実際 1998; 47: 1911—1915

6. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med 1994; 121: 124—132
7. 赤松信雄, 他. 卵巣腫瘍のエコーパターン分類と組織診との関連性について(2). 日超医論文集 1993; 62: 579—580
8. 大沼一也, 他. 卵巣腫瘍の画像診断精度—経腹・経陰超音波断層法, CT, MRI 4者画像診断の比較検討—. 日産婦関東連会報 1993; 30: 5—10
9. 虎島みゆき, 他. 卵巣癌の進展範囲 CTとMRIによる検討. 日磁医誌 1995; 15: 275—282
10. 加藤 紘. 腫瘍マーカーとその選び方. 産婦治療 1992; 64: 428—431
11. 伊藤高太郎, 他. 婦人科腫瘍における腫瘍マーカー陽性率. 産と婦 1993; 60: 260—265
12. Conway C, et al. Simple cyst in the postmenopausal patients: detection and management. J Ultrasound Med 1998; 17: 369—372
13. Goldstein SR, et al. The postmenopausal cystic adnexal mass: The potential role of ultrasound in conservative management. Obstet Gynecol 1989; 73: 8—10
14. Wolf SI, et al. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. Radiol 1991; 180: 65
15. Andolf E, Jorgesen C. Cystic lesion in elderly women, diagnosed by ultrasound. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 1076—1079
16. 落合和徳, 大村肇夫. 更年期女性における卵巣癌スクリーニング—特に経陰超音波診断の有用性について—. 産婦の世界 1995; 47: 465—470
17. Davies AP, et al. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. Br J Obstet Gynecol 1993; 100: 927—931
18. Tingulstad S, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 826—831

Ⅲ. 卵巣癌の予後因子

卵巣癌の予後因子は、大きく二つに分けられる。ひとつは、治療方針決定に際し重要で、臨床の場において広く受け入れられている臨床病理学的因子である。また他のひとつは、分子生物学の発展とともに現在盛んに研究されている卵巣癌細胞の生物学的因子である。

1. 臨床病理学的予後因子

患者因子、腫瘍因子、および治療因子に細分することができ、多変量解析の手法を用いて、詳細に検討がなされてきた。

1) 患者側の予後因子としては、performance status (PS)および年齢があげられる。PSの良好な患者では標準的な治療が施行可能であり、また治療によく反応

し、合併症・副作用も少なく、より良好な予後が期待できると考えられる。年齢もまた予後因子と考えられ、若年者では明らかに予後良好であり、70歳以上の患者では予後不良の傾向を認める。しかし、高齢者ではPSも悪く合併症も多いため不十分な治療の原因となり、予後が不良になると考えられることから、この両因子は治療因子の影響を受けやすい因子である^{1)~5)}。

2) 腫瘍因子では、まず進行期が非常によく予後と関連し、治療方針決定に極めて重要である。したがって進行期を正しく決定するための手術の意義が大きい^{6)~9)}。

ついで摘出物の組織型では、粘液性腺癌や明細胞腺癌が化学療法に低感受性であることなどから他の組織型に比べると予後不良とされる^{10)~16)}。組織分化度も重要な予後因子であり、臨床進行期I期では特に重要な意義をもつとされる¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。しかしながら一般に広く受け入れられた分化度判定基準がなく、より客観的に信頼できる基準の開発が望まれる。

その他、治療開始時の腹水量および腫瘍量は、I期症例では有意な予後因子と考えられている¹⁹⁾。

リンパ節転移に関しては、転移例で予後不良とされる。しかし、後腹膜リンパ節郭清を施行した例では、腹腔内播種はないがリンパ節転移によりupstageされたIIIc期は、他の腹腔内播種のIIIc期より予後良好とする報告もある^{20)~24)}。

3) 治療因子には手術に関係するもの、化学療法に関係するものがある。

手術に関係するものでは、手術の完遂度すなわち術後の残存腫瘍径は、化学療法に対する反応性、患者のQOL、さらには平均生存期間に影響を与え、すでに確立された最も重要な予後因子である^{10)25)~29)}。セカンドルック手術(second look operation: SLO)に関しては、診断的意義はあるものの予後に対する影響を疑問視する意見が多い³⁰⁾。Interval debulking surgery(二次的腫瘍縮小術)は症例の選択により延命に寄与するという報告がある³¹⁾が、明確ではない。

化学療法に関係するものでは、使用する薬剤、投与量(dose intensity, total dose)、投与方法などが予後に関連すると報告されている(V. 進行卵巣癌の治療法参照)

2. 生物学的予後因子

CA125, CSF-1, CA54/61, LDHなどの腫瘍マーカー、PCNA, Ki67などの増殖マーカー、HER-2/neu, p53などの分子遺伝マーカー、MRP, MDR1, GSTπ

などの薬剤耐性マーカー、DNA ploidyなどに分けられる。

しかしながら、生物学的因子は、臨床病理学的因子と比較すると検討症例も少なく、未だ研究段階にあると言わざるを得ない。今後さらに厳密な検討および評価ののちに臨床の場に導入されることが望ましい。

参考文献(化学療法に関してはIV, V参照)

1. Pecorelli S, et al. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. J Epidemiol Biostat 1998; 3: 75—102
2. Massi D, et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group. Age is not an independent prognostic factor. Cancer 1996; 77: 1131—1136
3. Thigpen T, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. Cancer 1993; 71: 606—614
4. Hogberg T, et al. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 43: 38—49
5. Nguen HN, et al. National survey of ovarian carcinoma IV. Cancer 1993; 72: 3007—3011
6. Sainz de la Cuesta R, et al. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. Obstet Gynecol 1994; 84: 1—7
7. Dembo AJ, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75: 263—272
8. Partridge EE, et al. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 48: 236—241
9. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. Ann Oncol 1991; 2: 281—287
10. Maker AP, et al. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology and grade with FIGO stage III ovarian cancer. Gynecol Oncol 1995; 56: 175—180
11. Young RC, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer, results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990; 322: 1021—1027
12. O'Brien MER, et al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993; 49: 250—254
13. Brugghe J, et al. Further evaluation of reproducibility and prognostic value of histologic typing and grading in FIGO stage I ovarian cancer patients without systemic locoregional adjuvant treatment. Int J Gynecol Cancer 1995; 5: 262—268
14. Jacob AJ, et al. Histologic correlations of viru-

2000年8月

報 告

1327

- lence in ovarian adenocarcinoma. Effects of differentiation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 574—580
15. *Baak JP, et al.* Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors on the common epithelial type. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 755—774
 16. *Silverberg SG, et al.* Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Cur Top Pathol* 1989; 78: 85—109
 17. *Shimizu Y, et al.* Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 2—7
 18. *Vergote IB, et al.* Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 40—52
 19. *Yazdi GP, et al.* High mortality after abdominal operation in patients with large volume malignant ascites. *J Surg Oncol* 1996; 62: 93—96
 20. *di Re F, et al.* Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360—365
 21. *Carnino F, et al.* Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 467—472
 22. *Tsumura N, et al.* Distribution pattern and risk factors of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 79: 526—530
 23. *Baiocchi G, et al.* Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 151—156
 24. *Onda T, et al.* Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I / II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555—1560
 25. *Hackner NF, et al.* Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413—420
 26. *Delgado G, et al.* Stage III ovarian cancer. The role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1992; 18: 290—297
 27. *van der Burg MEL, et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 629—634
 28. *Eisenkop SM, et al.* Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103—108
 29. *Omura GA, et al.* Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138—1150
 30. *Friedman RL, et al.* Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 88—94
 31. *Jacob JH, et al.* Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146—150

IV. 初期卵巣癌(I期, II期)の治療法

1. 手術療法

妊孕能温存を希望しない症例に対する標準的手術療法と、妊孕能温存を希望する症例に対する保存的手術療法とに大別される。

1) 標準的手術療法: その目的は、進行期の決定¹⁾²⁾、病巣の完全摘出、および後療法のための情報を得ることである。

標準的手術に含まれる手技は、

- ・ 両側付属器摘出、
- ・ 子宮摘出、
- ・ 大網切除^{1)~5)}: 肉眼的にI期、II期と思われる卵巣癌で大網に転移している頻度は10%であるとする報告がある。したがって、大網の検索は重要であるが、切除範囲は部分切除(横行結腸下切除)でよい。
- ・ 虫垂切除^{6)~9)}: 肉眼的に異常と判断した場合のみ切

除する。

・ 後腹膜リンパ節の摘出^{2)3)10)~20)}: 腹腔内所見がI期、II期の卵巣癌における後腹膜リンパ節への転移率は10~20%とされ、その診断的意義は確立されている。骨盤リンパ節と腎静脈の高さまでの傍大動脈リンパ節の郭清または生検が実施される。ただし、これらの操作は正確な進行期を知るうえで必要であるが、治療的効果は確立していない。

・ 腹腔内各所の生検¹⁾²⁾⁵⁾²¹⁾: ダグラス窩、壁側腹膜、横隔膜表面のほか、腸管や腸間膜表面も十分に観察し、適宜生検を行うことが望ましい。

2) 保存的手術療法: その目的は、妊孕能を温存し、進行期を決定、かつ病巣を完全に摘出することにある。Ia期で高分化型であること(一般に明細胞腺癌は除く)が、妊孕能を温存できる症例の必要条件として一般

に認められている。術中被膜破綻によるIc期の予後はIa期と差がないという報告²²⁾があり、このような症例でも妊孕能の温存が可能であると考えられる。

保存的手術では、

- ・患側付属器摘出。
- ・対側卵巣の生検^{23)~25)}：肉眼的に異常を認めた場合のみ行い、正常な場合には生検を省略することもできる。
- ・大網切除を行う。
- ・後腹膜リンパ節摘出を加えることもある。

Ia期、高分化型という病理所見に関して術中迅速病理での確認が困難な場合には、主病変のみ切除して一旦手術を終了し、永久標本を確認して術式を再検討することが必要である。

2. 補助化学療法

1) どのような患者に補助化学療法が必要か

GOG(アメリカ Gynecologic Oncology Group 研究)をはじめとする大規模研究によって、術後再発の危険性が低いもの、すなわち補助化学療法を必要としないものが明らかにされてきている。

- ・病変が片側あるいは両側卵巣に限局しているもの。
- ・組織学的に高分化型のもの(ただし明細胞腺癌を除く)。
- ・卵巣腫瘍の被膜破綻がないもの。
- ・癒着や罹患卵巣以外に腫瘍がないもの。
- ・腹水が認められないもの。
- ・腹腔洗浄細胞診が陰性のもの。

では、長期生存率が90%を越えていることから、このような症例には補助化学療法は必要がないと、多くの研究者が報告している^{26)~28)}。NIH(National Institute of Health) Consensus Statement(1995)やNCCN(National Comprehensive Cancer Network) Guidelines(1997)では、Ia・Ib期の高分化型卵巣癌に対しては、術後の補助化学療法をしないことを推奨している。

一方、30~40%の再発率と25~30%の5年以内死亡を来すハイリスクグループも明らかにされている。すなわち、

- ・罹患卵巣外への浸潤がみられるもの。
- ・組織学的に分化度の低いもの(G3)または明細胞腺癌。
- ・卵巣腫瘍の被膜破綻がみられるもの。
- ・高度の癒着や罹患卵巣以外に腫瘍が認められるもの。
- ・腹水や腹腔洗浄細胞診が陽性のもの。

以上の一項目でも含むものでは、術後の補助化学療法が必要である²⁹⁾。しかし、Ia・Ib期のG2腺癌に対する補助化学療法の是非に関しては、統一された見解は得られていない。

2) 初期卵巣癌に対する補助化学療法の選択

補助化学療法の第一選択投与薬剤(first line regimen)としては、1980年から現在に至るまで、進行期に無関係にプラチナ製剤が基本に選択されてきた。GOGでも欧州でも、初期卵巣癌に対するプラチナ製剤をベースにした補助化学療法の有効性が評価されている。cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicinの併用(CAP), doxorubicinを抜いたCP療法³⁰⁾, cisplatinをcarboplatinに置き換えたもの、が汎用されてきた。1996年のMcGuire et al.³¹⁾の報告以来、米国ではcisplatinとpaclitaxelの併用が進行期に関係なくfirst lineとして用いられ、さらにcisplatinをcarboplatinに置き換えたregimenも検討されている。投与コース数に関して、1995年3月から現在も進行中のGOG#157研究では、Ic期・II期、予後不良と考えられるIa・Ib期症例などを対象に、完全手術後carboplatin(AUC: 7.5)とpaclitaxel(175mg/m², 3時間点滴)を3週間ごと・3コース行う群と6コース行う群との無作為比較試験が行われている。

NCCNガイドライン(1997)では、補助化学療法が必要であると判定された早期卵巣癌症例には、paclitaxel(135mg/m², 24時間投与)とcisplatin, あるいはpaclitaxel(175mg/m², 3時間投与)とcarboplatin(AUC: 7.5)の併用療法を3~6コース実施することを推奨している³²⁾³³⁾。

参考文献

1. Young RC, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250: 3072-3076
2. Buchsbaum HJ, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. Surg Gynecol Obstet 1989; 169: 226-232
3. Knapp RC, Friedman EA. Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 1013-1017
4. Delgado G, et al. Paraortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis. Obstet Gynecol 1977; 50: 418-423
5. Piver MS, et al. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1978; 52: 100-104
6. Malfetano JH, et al. The appendix and its metas-

2000年8月

報 告

1329

- tatic potential in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 396—398
7. *Rose PG, et al.* Appendectomy in primary and secondary staging operations for ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 116—118
 8. *Fontanelli R, et al.* The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 42—44
 9. *Ayhan A, et al.* Is routine appendectomy beneficial in the management of ovarian cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994 ; 57 : 29—31
 10. *di Re F, et al.* Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary in *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, London 1989 ; 3 : 131—142
 11. *Benedetti-Panici P, et al.* Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 150—154
 12. *Wu PC, et al.* Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer, in *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, London, 1989 ; 3 : 143—155
 13. *Burghardt E, et al.* Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 103—106
 14. *Petru E, et al.* Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 656—662
 15. *Onda T, et al.* Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 803—808
 16. *Tsuruchi N, et al.* Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer—A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 : 51—55
 17. *Chen SS, et al.* Incidence of paraaortic and pelvic lymph-node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983 ; 16 : 95—100
 18. *Lanza A, et al.* Pelvic and paraaortic lymph nodal positivity in the ovarian carcinoma. Its prognostic significance. *Eur J Gynecol Oncol* 1988 ; 1 : 36—39
 19. *Zanetta G, et al.* Limited invasiveness to assess retroperitoneal spread in stage I - II ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1995 ; 51 : 133—140
 20. *Carmino F, et al.* Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 467—472
 21. *Rosenoff SH, et al.* Peritoneoscopy in the staging and follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1975 ; 2 : 223
 22. *Ahmed FY, et al.* Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2968
 23. *Zanetta G, et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynecol* 1997 ; 104 : 1030—1035
 24. *Williams TJ, Dockerty MB.* Status of the contralateral ovary in encapsulated low grade malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1976 ; 143 : 763—766
 25. *Eddy CA, et al.* Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil Steril* 1980 ; 33 : 557—561
 26. *Young RC, et al.* Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trial. *N Eng J Med* 1990 ; 322 : 1021—1027
 27. *Vergote IB, et al.* Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma. : Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploid in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 40—50
 28. *Bolis G, et al.* Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer. Results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (P32). *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 887—893
 29. *Thigpen JT, et al.* Management of stage I and II ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1991 ; 18 : 596—602
 30. *Young RC, et al.* Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I - II A high risk) ovarian cancer-GOG #95. *Int J Gynecol Oncol* 1997 ; 7 : 17
 31. *McGuire WP, et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996 ; 334 : 1—6
 32. *Ozols RF.* Update of the NCCN ovarian cancer practice guideline. *Oncol* 1997 ; 11 : 95—105
 33. *Young RC.* Gynecologic Oncology Group : Phase III randomized study of CBDCA/TAX administered for 3 vs 6 courses for selected stages Ia-c and stages IIa-c ovarian epithelial cancer, GOG-157. clinical trial, closed, 1998.