

3. TJ療法時の前投薬

パクリタキセルやカルボプラチンには急性過敏反応 (hypersensitivity reaction) (表10)があるため、前投薬処置が必要である(III, A²)。

表10 パクリタキセルおよびカルボプラチンによる急性過敏反応

	パクリタキセル	カルボプラチン
頻度	約4%	約12%
発症時期	初回または2回目の投与に多い	長期治療後に発症する 中央値は8回目(範囲:6~21回). 初回や2~3回目の治療では発症することは稀でカルボプラチン投与の半ばで発症することが多い(50%)
症状	全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧など	全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧など
再投与	ステロイド投与を行った上での再投与が可能である	再投与は不可である ステロイド投与などの処置を行ったのちの再投与でも発症する
前処置	<ul style="list-style-type: none"> ・投与前12~14時間および6~7時間前にデキサメタゾン20mg静注, 30分前にラニチジン50mg静注とジフェンヒドラミン50mg経口投与 または ・short-course premedication. 投与30分前にデキサメタゾン20mg静注, ラニチジン50mg静注とジフェンヒドラミン50mg経口投与 	

(文献8)~(10)より引用)

E. 支持療法

支持療法としては、化学療法の副作用に対応するものと卵巣癌の症状に対応するものに分けられる。卵巣癌化学療法を実施する時は、必要な場合支持療法を行う。

1. 骨髄抑制対策

colony stimulating factor (CSF) のルーチンの使用は推奨されない。症例を個別化した上での使用が原則である (III, A^{*})。G-CSF は日本癌治療学会臨床試験委員会 2001¹⁾ の G-CSF 適正使用ガイドラインにしたがって使用する (III, A^{*})。

コメント

日本癌治療学会では、2001年に米国臨床腫瘍学会 ASCO の CSF 使用ガイドライン^{2)~4)} を基準とした新たな G-CSF 適正使用ガイドラインを示している (日本癌治療学会臨床試験委員会 2001¹⁾)。これらのガイドラインはエビデンスレベルの高い臨床研究を中心に集めて作成したものであるため、個々の文献のエビデンスレベルを取り上げた場合にはエビデンスレベルは I または II となる。しかしここでは、多くのエビデンスを集めた結果できあがったガイドラインに従う、という記述にしたために、ガイドライン自体のエビデンスの質という意味でエビデンスレベルを III とした。またガイドラインに熟知しそれに従うという姿勢を述べており、推奨の強さは A^{*} とした。

IV. 化学療法 33

付 記

発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (FN) の頻度は化学療法の薬剤の投与量に平行して増加し相乗的であり、初回治療時より再発症例の治療時に高度かつ高頻度になる。CSF 製剤の使用は(1)治療的使用、(2)一次予防的使用、(3)二次予防的使用に分けられる。

(1) 治療的投与：

- a. 化学療法時の FN と重症感染症のリスクは絶対的好中球数に逆相関する⁵⁾。
- b. 絶対的好中球数が $100/\mu l$ 以下の状態が2週間持続すると、重症感染症を併発するリスクが有意に上昇する⁶⁾。
- c. 複数のランダム化比較試験 (placebo vs. CSF) の結果では、FN に対する CSF 投与は入院期間を短縮し好中球数を早期に回復 ($> 500/\mu l$) させたが、無熱の症例では再現性のある成績には至っていないとされる。このことから米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の CSF 使用ガイドライン^{2)~4)}には、FN の治療は支持療法と抗生物質の使用を優先させるべきで、好中球減少症が10日以上持続する場合や活動性の感染症合併時に限られるべきとある⁷⁾。
- d. わが国では保険制度による適応として、化学療法による好中球減少症で好中球 $1,000/\mu l$ 未満で 38°C 以上の発熱が4~5日続く場合や、好中球 $500/\mu l$ 未満の場合を認めている。

(2) 予防的投与：

一次予防を目的とした投与は原則的には推奨されない。重度の好中球減少症発症のリスクが40%以上見込まれるようなハイリスク症例には一次予防投与を考慮する⁷⁾。

二次予防 (化学療法2サイクル目での CSF の使用) としての CSF 投与もルーチンには推奨されない。CSF の投与により入院期間、好中球減少症の期間、抗菌薬の使用期間はいずれも短縮されるが、CSF を投与して化学療法のスケジュールをこなしても生存期間は改善しない^{7)~10)}。

投与基準としては、以下の状況が挙げられる。

- a. すでに先行して好中球減少症がある場合
- b. 既往の化学療法 (異なる抗がん剤療法) で FN が繰り返された症例
- c. 既往の放射線治療
- d. 末期癌
- e. 栄養不良状態
- f. performance status 3 または 4
- g. 既存の感染症など

なお上記の場合に加えて先行する化学療法で FN が発生した場合は、化学療法剤の減量をまず考慮すべきである。

例外は化学療法の継続が完治につながる胚細胞腫瘍などの場合とされる⁷⁾。

34 第2章 上皮性卵巣腫瘍

2. 消化器症状対策

患者にとって大きな自覚的苦痛である消化器症状の緩和も重要な支持療法の一つである¹¹⁾ (II, A).

コメント

各種抗がん剤により惹起される嘔気の程度と推奨される制吐剤を表11に示す。

表11 卵巣癌化学療法時の嘔気の強さとその対応例

抗がん剤	嘔気の頻度	レベル	薬物療法
シスプラチン	90%以上	5	デキサメタゾン, グラニセトロン, オンダンセトロン, アザセトロン, ラモセトロン
カルボプラチン シクロホスファミド ドキソルビシン エピルビシン イホスファミド イリノテカン	60～90% 30～60%	4 3	デキサメタゾン, グラニセトロン, オンダンセトロン, アザセトロン, ラモセトロン, メトクロプラマイド, トロピセトロン(経口)
ドセタキセル エトボシド パクリタキセル	10～30%	2	デキサメタゾン, プロクロールペラジン, メトクロプラマイド, ジフェンヒドラミン
プレオマイシン	10%以下	1	

(Practice Guidelines in Oncology, version 1. 2002, Ovarian Cancer Guideline, Jenkintown, 2001年出版より改変)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

F. 術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC)

術前化学療法を行うことにより、IDS または SDS 施行時に腫瘍摘出率が向上し、無増悪期間 (PFS) の延長および QOL は改善するが、長期生存率の改善については意見が分かれている (III, C)。

コメント

進行卵巣癌症例では初回手術時に maximum debulking を図った後に寛解導入化学療法が行われているが、合併症を伴っている場合や腸管切除など、手術侵襲が大きい場合には PS や QOL が低下し、化学療法への移行が遅れる場合がある。このような症例や optimal debulking が困難または不能と判断される例に対して、NAC の有用性が検討されている。多くの報告が retrospective study で、CAP 療法や CP 療法などによる NAC 後に、IDS または SDS を行うことにより PFS および QOL は改善するとしているが、全生存率の改善に寄与するとの報告は少ない^{1)~8)}。

付 記

- (1) NAC が PFS, OS 改善に寄与するかどうかに関しては、現在進行中のプロスペクティブなランダム化比較試験 (EORTC55971⁹⁾ で TP 療法または TJ 療法、SWOG-S0009 では TJ 療法が NAC のレジメンとして採用されている) の結果が待たれる。
- (2) NCCN のガイドラインでは、明らかな切除不能例に限り細胞診だけで化学療法 (NAC) を行うことが許容されている。問題は原発巣の診断、組織診断、進行期の決定などである。なお国内の JCOG study では診断的開腹や laparoscopy が必須かどうかも検討中である。

G. 維持化学療法 (maintenance と consolidation)

1. 早期卵巣癌 (I, II 期) に対する維持化学療法の有用性は示されていない (II, C).
2. 進行癌 (III, IV 期) 症例に対する維持化学療法 (地固め療法) ではその有効性を示す報告が散見されるが、長期生存率の改善を示すには至っていない (II, B).

コメント

早期癌でも再発頻度が高い high-risk 例が存在し維持化学療法が施行される場合がある。しかし一般に早期癌の再発率が低いために、臨床試験で維持化学療法の有効性を証明するには多数の登録が必要となる。そのためにさまざまなレジメンを用いた多くの臨床試験が行われてきたが、統計学的にその有用性を示すまでに至っていない^{1)~3)}。

一方、進行卵巣癌では手術で可及的に腫瘍摘出を行っても顕微鏡レベルでの病変の残存が不可避な場合が多く、手術施行後に化学療法を併用し寛解導入を図る必要が生ずる。寛解導入化学療法によって臨床的寛解に至ったと考えられる症例で、かつ SLO において陰性であった場合でも、その 20~50%は再発に至ると報告されている。そのために寛解に至ったと判断される症例に対する維持化学療法 (地固め療法 consolidation therapy) の必要性の是非が進行卵巣癌症例について検討されてきた。

付 記

(1) 早期卵巣癌に対する狭義の維持化学療法

GOG175⁴⁾ : high risk 早期癌に対する現在進行中の trial である。完全手術後、TJ 療法 3 コース後、パクリタキセル 40mg/m² を毎週 24 週間にわたり投与する群と、経過観察のみを行う群にランダム割付し、PFS, OS を比較する研究で、その結果が待たれる。

IV. 化学療法 37

(2) 進行癌(III, IV期)に対する維持化学療法(地固め療法)

- a. SWOG9701とGOG178との共同臨床試験⁵⁾: Markmanらはプラチナ製剤とパクリタキセルとの併用療法5~6コース施行により臨床的CRが得られた進行卵巣癌, 卵管癌, 腹膜原発癌を対象とし, 地固め療法としてパクリタキセルを4週間隔にて3コース行う群と12コース行う群にランダム割付して検討した. その結果, median PFSは前者で21カ月, 後者で28カ月($p=0.0023$)と, 有意に12コース群の方が予後良好であった. そこでSWOGのデータ・安全性モニタリング委員会が中間解析の時点で, 12コース群の方が有意にPFSが良好であるとしてこの研究の終了を勧奨した. しかしOSについてはなお経過観察を継続して判断する必要がある, その結果が待たれる.
- b. その他の統計的有意差が示されたプロスペクティブなランダム化比較試験: Barakatら⁶⁾(シスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ とエトポシド $200\text{mg}/\text{m}^2$ を腹腔内に4週間隔で3コース投与)やCure⁷⁾(PBSCTを用いたカルボプラチンとシクロホスファミドによるhigh dose chemotherapy)が地固め療法で有意に予後を改善したと報告している.
- c. 統計学的には有用性が確認されていないランダム化比較試験: Hakesら⁸⁾のCAP療法(4週ごとに5コース vs. 10コース施行), Bertelsenら⁹⁾のCAP療法(4週ごとに6コース vs. 12コース施行)の報告があるが, いずれもプラチナ製剤の神経毒性, 腎毒性, 嘔吐などの副作用のために完遂率が不良であった. これに対して, パクリタキセルではプラチナ製剤で認められる神経毒性, 腎毒性, 嘔吐, 骨髄抑制の程度が低いので, 地固め療法として長期間にわたり投与する可能性が検討され, 最近ではBorutaら¹⁰⁾やMarkmanら⁵⁾のようにパクリタキセルを用いるtrialが増えてきている. 現在進行中の試験としては, AGO-GINECO OVAR7(TJ療法を6コース施行した後にトポテカンを4コース投与), EORTC55875(シスプラチン静注, 4コース投与群)などがあげられ, その結果が待たれる.

表12 寛解導入化学療法による寛解後に行う維持化学療法(地固め療法 consolidation therapy)

著者	発表年	レジメン	結果
Chiara ¹¹⁾ (GONO)	1995	platinum-based regimen vs. 経過観察	DFS
Barakat ⁶⁾	1998	シスプラチン: $100\text{mg}/\text{m}^2$, ip + エトポシド: $200\text{mg}/\text{m}^2$, ip 4週間隔で, 3コース vs. 経過観察	DFS*
Boruta ¹⁰⁾	2002	パクリタキセル毎週投与: $80\text{mg}/\text{m}^2$ vs 経過観察	結果未
Markman ⁵⁾ (GOG178/SWOG9701)	2002	パクリタキセル: $175\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 135\text{mg}/\text{m}^2$, 4週間隔, 3 vs. 12コース	DFS*

結果欄は有意差が確認された endpoint.

*対象群と比較して有意差をもって有効であったことを示す.

その他の地固め療法として大量化学療法 high-dose chemotherapy がある.

DFS: disease-free survival, OS: overall survival

H. 腹腔内化学療法 intraperitoneal chemotherapy (ip 療法)

現時点では、抗がん剤の腹腔内投与は静脈内投与にとって代わる標準的投与方法ではない(I, C).

コメント

卵巣癌の腹腔内病変に対して直接高濃度の抗がん剤を接触させることが可能な腹腔内化学療法は、以前よりシスプラチンを中心に検討されてきた¹⁾。静脈内投与方法と腹腔内投与方法とのランダム化比較試験の結果が報告されたのは1996年になってからである。

付 記

- (1) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験²⁾：卵巣癌 III 期(残存腫瘍径 2cm 以下) 654 例に対してシスプラチン(iv) + シクロホスファミド(iv) とシスプラチン(ip) + シクロホスファミド(iv) を投与し検討した。この結果、中間生存期間(41 カ月 vs. 49 カ月)、死亡リスク(1 vs. 0.76)とも ip 群の方が有意に良好であった。有害反応に関しても ip 群が軽微で、聴力障害、顆粒球減少症などは有意に発生頻度が少なく、腹腔内投与方法の優位性を報告している。
- (2) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験³⁾：卵巣癌 III 期(残存腫瘍径 1cm 以下) 462 例に対してパクリタキセル(iv) + シスプラチン(iv) とカルボプラチン(iv) 2 サイクル + パクリタキセル(iv) + シスプラチン(ip) を投与し検討した。ip 群で PFS の有意な延長(22 カ月 vs. 28 カ月) と OS の延長(52 カ月 vs. 63 カ月) を認めたが、毒性も強く、標準的治療としては推奨できないとしている。ip 群に高用量のカルボプラチンが付加投与され、シスプラチンの投与量も多いため、ip-iv 両群間の抗腫瘍効果と毒性に差が生じるのは当然の結果である。
- (3) GOG172⁴⁾：卵巣癌 III 期(残存腫瘍径 1cm 未満) 417 例に対し、パクリタキセル(iv) + シスプラチン(iv) とパクリタキセル(iv) + シスプラチン(ip) + パクリタキセル(ip) (day8) を投与し検討した。ip 群で PFS が有意に延長(19 カ月 vs. 24 カ月) と再発リスク(1 vs. 0.73) が有意に低下すると報告している。ただしこの研究でも投与薬剤の用量が ip 群において高く設定されており、結果を単純に比較して両者の優劣を比較することは困難と思われる。

IV. 化学療法 39

以上の代表的な腹腔内化学療法における報告に対しては治療成績の解釈が分かれており、一定の見解が得られていない。また、これら比較試験に対してコントロール群が現在の標準治療であるパクリタキセル+カルボプラチンでないということも指摘されている。このほかに、腹膜刺激による腹痛や注入カテーテルの閉塞、局所の炎症、頻度は少ないながらも腸管穿孔など腹腔内投与方法特有の合併症^{5) 6)}も存在し、周期的な化学療法を継続していくには管理上の注意が必要である。また、投与薬剤の至適投与量、腫瘍細胞との接触という点で薬剤の均一な拡散が得られるのかなどの問題も残されている。

表 13 腹腔内化学療法の報告

著者(試験名)	症例	薬剤	結果
Alberts ²⁾ (SWOG8501, GOG, ECOG)	654 例	シスプラチン(iv) 100mg/m ² +シクロホスファミド(iv) 600mg/m ² vs. シスプラチン(ip) 100mg/m ² +シクロホスファミド(iv) 600mg/m ² , 3週間隔, 6コース	MST(月): iv群 41 vs. ip群 49
Markman ³⁾ (GOG114, SWOG, ECOG)	462 例	シスプラチン(iv) 75mg/m ² +タキソール(iv) 135mg/m ² vs. カルボプラチン(iv) AUC=2, 4週間隔, 2コース →タキソール(iv) 135mg/m ² +シスプラチン(ip) 100mg/m ² 3週間隔, 6コース	PFS(月): iv群 22 vs. ip群 28 OS(月) iv群 52 vs. ip群 63
Armstrong ⁴⁾ (GOG172)	417 例	タキソール(iv) 135mg/m ² +シスプラチン(iv) 75mg/m ² vs. タキソール(iv) 135mg/m ² +シスプラチン(ip) 100mg/m ² +タキソール(ip) 60mg/m ² (day8) 3週間隔, 6コース	PFS(月): iv群 19 vs. ip群 24

MST: median survival time

40 第2章 上皮性卵巣腫瘍

I. その他の化学療法：超大量化学療法 high-dose chemotherapy

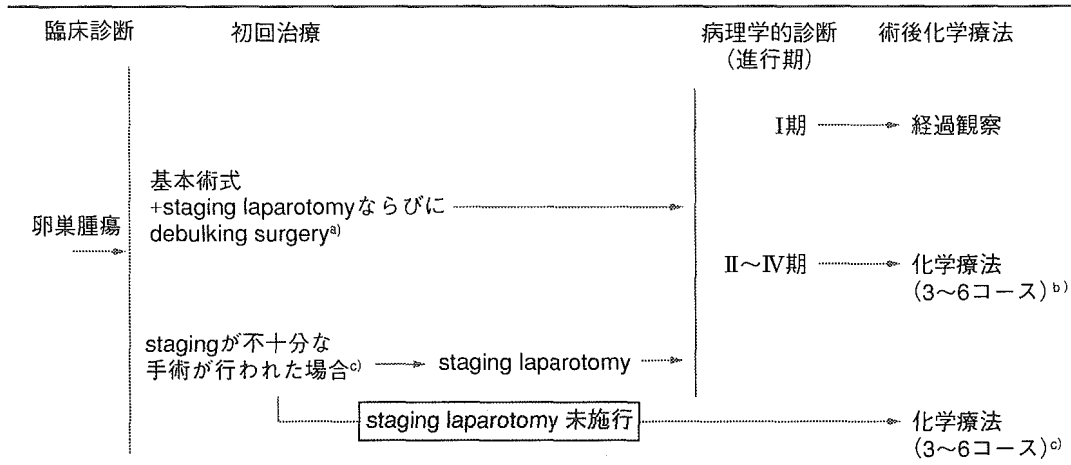
造血幹細胞移植を併用することで通常投与量の5～10倍まで増量が可能とする超大量化学療法をさすが、いずれも治療成績を向上できるとする報告はないといってよい(III, C).

コメント

造血幹細胞輸血による超大量化学療法 high-dose chemotherapy with PBSCTでは高い奏効率が報告¹⁾されている。本療法での長期予後成績の報告はいまだ少ないが、III, IV期症例(n = 20)での4年生存率62%, 4年無病生存率57%であったとの報告²⁾, III期(n = 46), IV期(n = 19)での5年生存率がそれぞれ58.1%, 33.7%であったとの報告¹⁾がある。しかし、本療法の真の有効性を評価するためにはランダム化比較試験が必要である。dose intensityを一定以上に上げることにより治療効果のさらなる増強、つまり投与量の第二の閾値が存在することも否定できないが³⁾, 現時点においては研究的治療の段階といえる⁴⁾。

V 境界悪性腫瘍(上皮性)の治療

治療フローチャート



- a) 腹腔内の staging laparotomy に関しては卵巣癌に準じる。後腹膜リンパ節の取り扱いに関しては解説参照。妊孕性温存を希望する場合には22ページを参照。
 b) 化学療法(3~6コース)に関しては卵巣癌に準じる。臨床的効果は解説参照。
 c) staging laparotomyが未施行で残存腫瘍の疑いがない場合は経過観察も可能。

フローチャートの解説

- a) 骨盤内腫瘍の手術に際し、術中迅速組織診断にて境界悪性腫瘍の診断が得られた場合は、卵巣癌に準じて基本術式および staging laparotomy, または primary debulking surgery を行う(III, A')。I期では患側付属器摘出術ならびに腹腔内生検を行い、その後術後化学療法は行わず経過観察とする^{1)~4)}(III, B)。II~IV期の場合には術後化学療法を3~6コース行うことが望ましい(III, C)。しかし、術中迅速組織診断での境界悪性腫瘍の診断は困難なことがあり、永久標本での診断が必要である。後腹膜リンパ節生検(郭清)は境界悪性腫瘍(特に粘液性腫瘍)では予後には影響しないとされている^{2) 5)}(III, B)。腹腔内所見で腫瘍の卵巣外への進展がみられる場合は卵巣癌と同様に対処する。
- b) 肉眼的に残存腫瘍がある例では、卵巣癌の治療内容に準じて術後化学療法を3~6コース施行することが望ましい(III, C)。しかし、境界悪性腫瘍においては術後補助化学療法の有用性は証明されていない^{4) 6)~8)}。
- c) staging が不十分な手術が行われた場合には、再開腹による staging laparotomy を行う(III, B)。再開腹が行われなかった場合は、残存病変の疑いがある場合には術後補助化学療法を3~6コース行うことが望ましい(III, C)。残存腫瘍の疑いがないと判断された場合には化学療法を省略できることもある(III, C)。

42 第2章 上皮性卵巣腫瘍

⑥ 初回治療後のフォローアップ

A. 受診間隔 (IV, E)

治療後	～1年	1～2カ月ごと
	～2年	2～3カ月ごと
	～3年	3～4カ月ごと
	～5年	4～6カ月ごと
	5年以降	6～12カ月ごと

コメント

卵巣癌の初回治療後の最適なフォローアップの間隔については定説がなく、それを決定するだけの科学的根拠も乏しい。一般には治療後5年間は慎重なフォローアップを行う。

付 記

- (1) NIH consensus statement では、初回治療後2年以内は3～4カ月ごと、2年以降はそれよりも長い間隔でよいとしている。NCCN のガイドライン¹⁾でもほぼ同様である。
- (2) 一方河野ら²⁾は、はじめの2年間は1カ月ごと、その後は2カ月ごととかなり厳格な基準を設けている。
- (3) III, IV 期の進行癌においては、治療後2年以内に再発することが多い。再発症例の再発時期は1年以内がおよそ20%、2年以内にはおよそ50%、3年以内でおよそ60%が再発するとされている³⁾。

B. 診察・検査項目 (IV, E)

診察, 検査項目	時期
内診, 外診, 問診	毎回
腫瘍マーカー (CA125 など)	毎回
経膈または経腹超音波	3～6カ月ごと
腹部CTまたはMRI	6カ月ごと (2年以後は12カ月ごと)
胸部X線	12カ月ごと
Ga シンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡	適宜

コメント

卵巣癌の初回治療後のフォローアップ時の最適な診察項目や検査項目を提示するための確固とした科学的根拠を見つけることは困難である。一般には外診・内診・超音波検査を中心とした診察所見と腫瘍マーカー (CA125 など) 測定が推奨される。上記は一つの基準であって、進行期や種々の予後因子、治療内容などを総合的に考慮して項目や時期を選択すべきである。

付記

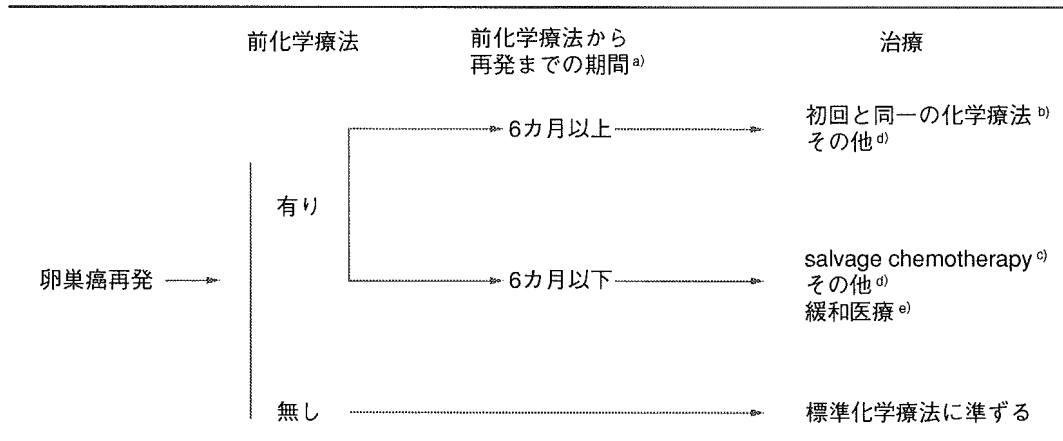
- (1) NIH や NCCN では外診, 内診を中心とした診察所見と CA125 (腫瘍マーカー) 測定を推奨している。この二つは最も基本的で、かつ欠かせない項目と考えられる。
- (2) 超音波検査は、非侵襲的でかつ外来で簡便に施行できるので、特に診察で所見がある場合には施行すべき検査である。
- (3) また腹部CT, MRI, 胸部X線も半年～1年に1度はチェックが望ましい。
- (4) 可能なら Ga シンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡検査なども必要に応じて施行する。

「CA125 について」

- (1) CA125 は非粘液性上皮性卵巣癌の最も感度の高いマーカーであり、再発の発見にも有用である。
- (2) 35U/ml をカットオフ値とすると、再発例の80%以上が陽性を示す^{4)～6)}。
- (3) 卵巣癌患者では原則として両側付属器摘出がなされていることが多く、閉経後婦人と同様のカットオフ値を採用すべきとの意見が多い^{7)～10)}。Gard and Houghton⁸⁾や Sugiyama ら¹⁰⁾はおのおの15U/ml, 16U/ml をカットオフ値とすべきとしている。
- (4) CA125 値の経時的変化をみることにより再発の早期診断をしようとする試みもある^{6) 11)}。1カ月に25U/ml 以上の値の上昇がみられる症例⁶⁾、2回以上連続上昇のみられる症例¹¹⁾で再発が強く疑われるとする報告がある。

VII 再発卵巣癌の治療

治療フローチャート



フローチャートの解説

a) プラチナ製剤に対する感受性

再発卵巣癌の治療は、一般的に初回治療においてプラチナ製剤を key drug とした化学療法が施行された症例が対象となる事から、初回化学療法終了後から再発までの期間 (platinum-free interval : PtFI) が化学療法薬剤選択の key point となる。PtFI が長期間であるほど二次化学療法の奏効性が高いとされており、一般的に初回化学療法終了後6カ月以内の再発腫瘍はプラチナ製剤抵抗性と判定される^{1) 2)}。なおタキサン製剤についても同様に評価される³⁾。

b) プラチナ感受性再発卵巣癌に対する化学療法

初回化学療法終了時から6カ月以上が経過したプラチナ製剤感受性腫瘍の治療に対しては、原則的に初回化学療法と同一レジメンを用いた化学療法またはプラチナ製剤とタキサン系抗がん剤の併用療法が推奨される^{3)~6)} (II, A)。

c) salvage chemotherapy (III, C)

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法。前化学療法治療後6カ月未満の再発卵巣癌に対する各種化学療法剤の有効性については第2相試験による奏効率の報告にとどまり、これらプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌には以下の salvage chemotherapy が推奨されているが、下記の薬剤投与量ならびに投与間隔は海外報告と本邦における用法用量規定に基づいた目安であり、本邦婦人を対象とした治療では患者の全身状態に応じた変更も必要である。なお有効性が報告されている薬剤で本邦において卵巣癌に保険適応を有するものはカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンのみである。

現在、本邦で臨床試験のレベルで行われている主な化学療法と一般的用量を示す。

表 14 再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル ^{7)~10)} パクリタキセル：180～210 mg/m ² day1/21 日間隔 または パクリタキセル：80 mg/m ² day1,8,15/21 日間隔
パクリタキセル+カルボプラチン ¹¹⁾ パクリタキセル：60～80 mg/m ² day1,8,15 + カルボプラチン：AUC=2 day1,8,15/28 日間隔
ドセタキセル ^{12)~14)} ドセタキセル：70 mg/m ² day1/21 日間隔
イリノテカン ^{15) 16)} イリノテカン：100 mg/m ² day1,8,15/28 日間隔 ¹⁵⁾ または イリノテカン：300 mg/m ² day1/28 日間隔* ¹⁶⁾
エトポシド経口 ¹⁷⁾ (保険適応なし) エトポシド：50 mg/m ² day1～21/28 日間隔
ジェムシタビン ¹⁸⁾ (保険適応なし) ジェムシタビン：800～1000 mg/m ² day1,8,15/28 日間隔 ¹⁹⁾
シスプラチン+エトポシド経口 ^{20) 21)} (保険適応なし) シスプラチン：60 mg/m ² day1,8,15 + エトポシド：50 mg/m ² day1～14/28 日間隔
ドセタキセル+イリノテカン ^{22) 23)} ドセタキセル：60 mg/m ² day8 + イリノテカン：60 mg/m ² day1,8/21 日間隔 ²²⁾ または ドセタキセル：60 mg/m ² day1 + イリノテカン：200 mg/m ² day1/21 日間隔* ²³⁾

*海外の報告による用法・用量

46 第2章 上皮性卵巣腫瘍

d) その他の治療

(1) 臨床試験

再発卵巣癌治療の主目的は生存率の改善にあることから、プラチナ感受性、プラチナ抵抗性のいずれの再発卵巣癌患者においても生存率の改善およびQOLの維持を目的として十分に検討され、IRBによって承認された臨床試験が計画されてもよい。

(2) 放射線療法

再発卵巣癌に対する放射線治療は、主としてプラチナ製剤抵抗性腫瘍、または化学療法抵抗性腫瘍に対して適応される²⁾。その対象は局所再発で全身状態の良い症例に限定される(III, B)。

(3) 腫瘍減量手術

再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術が予後を有意に改善するとする明らかな証拠はない。しかし前治療から少なくとも12カ月以上の無病期間を有する症例で、最大残存腫瘍径を1.5cm以下に成しうる場合には、予後改善に寄与するとの報告がある²⁾。再発卵巣癌に対する手術適応は再発癌の評価を十分に行った上で施行する(III, A')。

e) 緩和医療

再発卵巣癌では患者のQOLの維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきである²⁴⁾(IV, A')。

第3章 ■ 胚細胞腫瘍

Ⅰ 概 論

卵巣の胚細胞腫瘍 germ cell tumor に関して、日本産科婦人科学会と日本病理学会（1990年）では、WHO 分類に基づき分類し、それぞれさらに良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍に区分している（表 15, 16）。本悪性腫瘍は全卵巣癌の 5% に満たない稀な腫瘍群であるが¹⁾、その頻度以上に重要な臨床的事項を有する。第一に、10代から20代の若年層に好発し（中央値は約 18～20歳）、妊娠中や分娩後早期に診断されることがある^{2) 3)}。第二に、ほとんどが片側性であり（未分化胚細胞腫では 10% 程度に両側性発生）、早期に発見され早期に適切な治療が行われれば治癒可能である。若年者では標準的に妊孕性温存術が行われ、初回手術後に併用化学療法を行うことで予後は飛躍的に改善してきた。しかし、腫瘍進展が早い本腫瘍では特に早期診断の上、早期治療開始に留意する必要がある。

最も高頻度な未分化胚細胞腫は男性の seminoma に相当し、放射線感受性を有する。奇形腫は、未熟性（特に未熟神経組織の含有）に関して Thurlbeck と Scully によって提唱され Norris により修正された grading system により grade 分類され、再発の危険はこの grade と相関する⁴⁾。Norris らの検討では、再発率は grade 1 で 18%、grade 2 で 37%、grade 3 で 70% と報告されている⁵⁾。これら以外の卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌や絨毛癌はさらに稀であるが、悪性度が高い腫瘍群である。また、実際は多くの症例で複数の組織型が混在している。これら混合型胚細胞腫瘍では腫瘍径と組織型が重要な予後因子と報告されており、正確な組織診断のため十分な数の組織切片を作製した上で診断されねばならない⁵⁾⁶⁾。腫瘍構成成分の 1/3 以上が卵黄嚢腫瘍や絨毛癌または grade 3 の未熟奇形腫でかつ腫瘍径が大きい場合には予後が不良である。一方腫瘍径が 10cm 未満の腫瘍では構成組織成分に関わらず予後は良好とされている⁶⁾。

典型的な初発臨床症状は骨盤内または腹部腫瘍の触知であり、しばしば腹痛を伴う。卵黄嚢腫瘍や混合型胚細胞腫瘍では約 10% で被膜破綻や出血、茎捻転による急性腹症を呈し、虫垂炎などのほかの急性腹症と誤診され、手術時に初めて診断されることがある⁷⁾。

腫瘍マーカーとしては AFP、hCG が特異的であり、卵黄嚢腫瘍では AFP が高値を示すことが特徴であるが、未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇がみられる。絨毛癌では特異的に hCG が上昇する。また、未分化胚細胞腫では特異的ではないが LDH がしばしば上昇し、一方で AFP が正常であることが診断に際して重要である。術後の AFP や hCG の持続的な陽性は残存腫瘍の存在を反映し、また、これら腫瘍マーカーの推移は病勢と相関することから、治療効果の判定や経過観察の重要な指標となる。

臨床進行期は上皮性卵巣腫瘍に準じて決定される。卵巣外への進展がみられる場合の主な部位は後腹膜リンパ節や腹膜播種である。

本腫瘍は稀であることからランダム化比較試験は不可能であり、高いエビデンスレベル

48 第3章 胚細胞腫瘍

に基づいた管理法を構築できない。そのためにエビデンスの質的評価基準 III 以上，推奨の基準 A または B に基づき論文をレビューすることで，現在の標準的管理法として提示する。

表 15 胚細胞腫瘍の組織分類

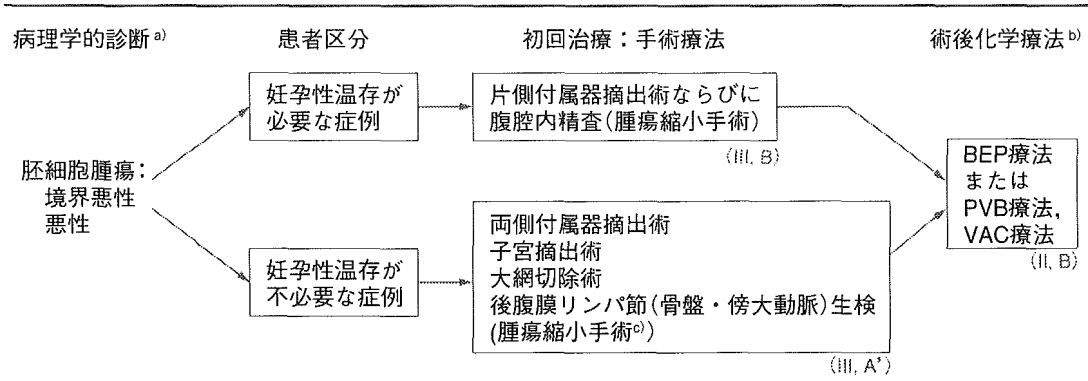
1. 未分化胚細胞腫 dysgerminoma
2. 卵黄囊腫瘍 yolk sac tumor 内胚葉洞腫瘍 endodermal sinus tumor
3. 胎芽性癌(胎児性癌) embryonal carcinoma
4. 多胎芽腫 polyembryoma
5. 絨毛癌 choriocarcinoma
6. 奇形腫 teratoma
a. 成熟奇形腫
b. 未熟奇形腫 (grade 1～3)
c. 単胚葉性および高度限定型奇形腫
7. 混合型胚細胞腫瘍 mixed germ cell tumor

表 16 胚細胞腫瘍の臨床病理学的分類

良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
成熟嚢胞性奇形腫	未熟奇形腫 (G1,G2)	未分化胚細胞腫
成熟充実性奇形腫	カルチノイド	卵黄囊腫瘍
卵巣甲状腺腫	甲状腺腫性カルチノイド	胎芽性癌(胎児性癌)
		多胎芽腫
		絨毛癌
		悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫
		未熟奇形腫 (G3)

Ⅱ 胚細胞腫瘍の治療

治療フローチャート



フローチャートの解説

- a) 腫瘍マーカー：AFP, hCG, LDH の測定が必要である。
- b) 未熟奇形腫 (grade 1) I期と未分化胚細胞腫 Ia期では省略できる。
- c) 残存腫瘍径と予後との相関は不明である。

Ⅲ 手術療法

A. 初回手術療法

1. 妊孕性温存の必要がある症例では、患側付属器摘出術を行う（Ⅲ，B）。
2. 妊孕性温存の必要性のない症例では、原則的に子宮摘出術と両側付属器摘出術を行う（Ⅲ，A'）。

コメント

1. 上皮性卵巣腫瘍に準じて進行期の決定を行う。
2. リンパ節の評価は上皮性卵巣癌に準じるが、完全な郭清術は必要でなく、生検やサンプリングに留める。大網切除術も行うが部分切除や生検に留める。
3. 対側卵巣の不必要な生検は避ける。
4. 基本的に術中迅速病理検査が必要であるが、その診断精度には限界があり、過剰手術にならないように再手術の可能性も含めて術前に十分なインフォームドコンセントを得る。
5. 両側付属器摘出術を行っても子宮を温存すれば、将来的には卵子提供・体外受精・胚移植による懐胎の可能性も残るが、本邦ではまだ認められていない。

付 記

機能温存手術は予後に影響を及ぼさないと考えられ^{8)~11)}、若年者では卵巣機能や妊孕性を積極的に温存する手術法を選択する。

(1) I, II 期

Ia期の未分化胚細胞腫とI期・grade 1の未熟奇形腫は患(片)側付属器摘出術を施行する¹²⁾。術後の癒着や卵巣機能不全による不妊症を惹起しかねないので、肉眼的に異常がなければ不必要な生検は避ける^{8) 12)}。その他の組織型のI期(staging 不適切例を含む)とすべてのII期症例に対しては、通常子宮摘出術と両側付属器摘出術が行われるが、妊孕性温存を要する症例では、患(片)側付属器摘出術に留める。

(2) III, IV 期

子宮摘出術、両側付属器摘出術および可及的転移巣摘出術が標準的術式であるが、妊孕性温存を要する症例、またはQOL維持を優先する場合には患(片)側付属器摘出術に留める^{8) 11)~13)}。術後早期の化学療法の開始が必要であり、系統的リンパ節郭清術や尿管切除、腸切除といった侵襲の大きな術式は避ける¹²⁾。