

て、調剤後はビニール袋などで密封し廃棄します。内側の手袋は調製した無菌製剤のラベル付け、それらを搬送用ボックスに入れるまで外しません。外側の手袋を外した後、帽子、マスク、ガウンを取り、最後に内側の手袋を外し、手洗い、うがいを行います。

### ③作業

- ①抗がん剤を調製する前に、安全キャビネット内で輸液ラインをバッグやボトルに装着し、ライン内には抗がん剤を含まない注射液を充填します。なお、パクリタキセルの投与時は、ポリ塩化ビニール (PVC) フリーのラインを用意し、 $0.22\mu$ 以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通す必要があります。
- ②調剤時は顔より下で作業を行います。
- ③注射器はルアーロックシリンジを使用し、使用薬液量が目盛の75%を超えないように選択します。
- ④注射針を刺して作る穴は可能なかぎり1つにします。
- ⑤バイアルは調製時に内圧を上昇させないように注意します。閉鎖式薬物混合デバイスを用いる方法もあります(日本では未発売)。
- ⑥シリンジからの脱気時に薬液を飛ばさないように注意します。
- ⑦アンプルカットに使用したガーゼ、使用済みのアンプル、バイアルおよび器具、用具は、速やかに密封できるビニール袋に廃棄します。
- ⑧未使用の抗がん剤であっても、バイアル表面が汚染されている場合があるため、安全キャビネット内への医薬品搬入時には手袋を着用

して取り扱います。

- ⑨抗がん剤がこぼれたときは、使い捨てのペーパータオルなどで拭き取ったあとに、アルコールで清拭します。

## 5 ●投与まで

通常のバイタルサイン、がんによる症状、内服薬、特に前日からの体調の変化について確認します。当日朝(あるいは前日)の採血データを確認しますが、特に白血球数( $3,000/\mu\text{L}$ 以上)、好中球( $1,500/\mu\text{L}$ 以上)、血小板( $100,000/\mu\text{L}$ 以上)が重要です。治療サイクルの途中であれば、副作用の重症度を有害事象共通用語規準(p.18, 表1参照)に基づいて評価します。血液毒性以外では、通常はグレード2以下、特に心臓や肺など重要な臓器についてはグレード1以下であることが必要であり、これらの基準を満たさなければ治療を中断(スキップ)します。特に塩酸イリノテカンでは、腹痛や下痢があれば禁忌です。

## 6 ●外来化学療法室で行う場合

- ①当院外来化学療法部では、毎朝チーム全員でカンファレンスを行って、病歴やレジメンなどについて確認しています。
- ②各科の主治医は最終的に化学療法を予定どおり実施するか、変更して実施するか、中止するかを電子カルテに明記します。特に重要な変更や連絡事項があれば、直接外来化学療法室に伝えます。
- ③外来化学療法室では、当日の治療内容およびその施行が医学的に適切かどうかを外来化学療法部の医師が再度判断します。
- ④看護師は、バイタル測定を含めて、おもな症状について治療前のアセスメントを行います。

す。治療開始までの準備の間、前回の治療からの自宅での様子や、主治医による診察時の情報など、患者さんからも情報をできるかぎり集めるように心掛けます。

- ⑤外来治療が初めての患者さんには、外来化学療法室の説明を専用のパンフレットを用いて行います。また、輸液ポンプの使用（充電やアラームなど）についても説明します。

### 7●ベッドサイドでの抗がん剤投与の実際

- ①準備したトレーに処方箋、薬剤を揃え、ベッドサイドへ運びます。
- ②患者さんに氏名を名乗ってもらい、患者確認を行います。当院外来化学療法室ではホルダーに入れた診察券を治療終了まで首にかけてもらいます。
- ③医師、看護師は患者さんとともに治療内容を最終確認します。患者さんが確認不可能な場合は、看護師と医師で確認します。
- ④パクリタキセル投与の場合は、アナフィラキシー症状の予防のため、あらかじめジフェンヒドラミンを看護師の目の前で内服してもらい、電子カルテに記載しておきます。投与時にも再度内服を確認します。
- ⑤静脈留置針にて血管確保を行います。必要に応じて上肢をあらかじめ保温しておきます。当日採血があった場合、血管確保は原則採血を行っていない側の上肢で行います。採血側で行うときは、採血部の止血をよく確認します。
- ⑥留置針挿入部は、観察しやすい透明なテープで固定します。
- ⑦抗がん剤を含まない点滴（制吐薬など）で開始し、刺入部の痛み、腫脹、落下不良など血

管外漏出のサインがないか観察します。ポンプを用いず、自然滴下にすると判断がしやすくなります。特にアントラサイクリン系、ビンカアルカロイド系、タキサン系抗がん剤を投与する予定であれば、少しでも漏出の危険を疑ったら、別の部位で血管確保をやり直します。

### お役立ち

#### メモ

抗がん剤血管外漏出は、報告によると1%弱に起こるとされます<sup>1)</sup>。刺入部の疼痛、腫脹、発赤を伴い、水疱や潰瘍を形成する場合があります。抗がん剤の種類によって重症度（危険度）は異なり、アントラサイクリン系、ビンカアルカロイド系、タキサン系（パクリタキセルやドセタキセル）の抗がん剤は壊死性抗がん剤と呼ばれ、特に注意が必要です。対策として、適切な点滴部位の選択、確実な固定、刺入後の血液逆流の確認、患者さんへの指導が重要です。抗がん剤投与開始後に血管外漏出を疑ったら、まず点滴を止め、抜針はせずに医師へ報告します。血液の逆流がなければ、可能なかぎり血液を吸引したのちに抜針します。血管外漏出時は、ステロイド塗布や局注を含めてマニュアルに従って対処します。

- ⑧点滴速度と予定総投与量を確認しポンプ設定し、その後ダブルチェックを行います。
- ⑨塩酸ゲムシタピンの投与中に血管痛が起こる場合、点滴速度を変更することなく、痛い部位を温めたり、薬液を希釈する目的で側管より生理的食塩水を点滴したりして、対処します。
- ⑩抗がん剤を側管から静注するときは、手袋を

着用します。使用済みのシリンジや針を速やかに密封できるビニール袋に廃棄します。

⑪看護師および医師は、点滴中も患者さんの様子をよく観察し、一連の点滴中に最低1回は声を掛けます。パクリタキセル、オキサリプラチン投与時は、アナフィラキシー症状に注意します。オキサリプラチンは再投与時にも出現するため、過去の治療時に症状がなかったことはあてになりません。

⑫投与、薬剤の追加、抜針など抗がん剤曝露の可能性のある処置には、必ず保護用手袋を使用します。抗がん剤投与中あるいは投与後一定期間の尿や便には、抗がん剤も排泄されていると考えて取り扱いに注意します。

⑬抜針時はルート内の薬液による血管外漏出に注意します。抜針時の血管外漏出予防のために抗がん剤投与後に生理的食塩水（50mL程度）を流す施設もあります。

### 8 ● 治療の記録

抗がん剤治療の記録として、看護師はバイタルサインやおもな副作用グレードとともに、看護の点から重要な事項を記載します。医師は治療方針にかかわる事項を、薬剤師は薬剤指導の内容などを記載します。

- ・副作用のアセスメントとケア
- ・副作用に対するセルフケアの支援
- ・治療にかかわる心理的、社会的な支援
- ・患者意思決定の支援
- ・抗がん剤の安全かつ正確な投与
  - 投薬前の準備
  - 投薬中または直後のケア
  - レジメン管理

表4 抗がん剤化学療法において看護師に期待される役割

## がん化学療法における 看護師への期待

特集1, 2にわたり、抗がん剤治療の基礎、副作用のアセスメントとケア、実際の治療手順の概略を説明しました。抗がん剤治療では、患者さんの身体的な要素だけでなく、家族や職場とのかかわり、精神的な状態も考えていかねばなりません。本稿では触れませんでした。緩和医療に関する理解も不可欠です。チーム医療のなかで看護師は患者さんと接する機会が最も多く、治療効果や副作用、再発への不安を抱える患者さんに対する意思決定や心理社会的な支援も、看護師に期待される役割です（表4）。

名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部  
URL : [http://www.med.nagoya-u.ac.jp/gairai\\_chemo261/index.html](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/gairai_chemo261/index.html)

### 文 献

- 1) 国立がんセンター内科レジデント編。抗がん剤の漏出性皮膚障害に対するアプローチ。がん診療レジデントマニュアル。第3版。東京、医学書院、2003、322-6。

## カンプトテシン系抗がん剤の特徴を教えてください

**A** カンプトテシンとよばれる物質と似た化学構造をもつ抗がん剤をまとめて「カンプトテシン系抗がん剤」とよびます。カンプトテシンは、喜樹とよばれる中国原産の珍しい樹木の葉の抽出物です。喜樹の学名である「カンプトテカ アキューミナータ」から名づけられました。

### カンプトテシンの臨床開発

今から50年ほど前、米国国立がん研究所で行われた抗がん剤探索スクリーニング試験によって、カンプトテシンに抗腫瘍活性があることがわかりました。また、漢方医学大辞典などにも、喜樹の効能として「抗癌」が記載されています。

カンプトテシンは強い抗腫瘍活性をもちますが、消化器がんなどを対象とした臨床試験では有効性が乏しく、骨髄抑制や出血性膀胱炎などの副作用を起こしたため、残念ながら臨床開発は中断されました。

カンプトテシンは水に溶けないため、ナトリウム塩として乾燥させ臨床試験に用いました。すると溶解液はアルカリ性となり、カンプトテシンが「ラクトン体」から「カルボキシレート体」とよばれる構造へ化学的に変化し、水に溶解するようにな

ります。しかし同時に、カルボキシレート体となることで細胞障害作用も減弱します。また、カンプトテシンは酸性条件の膀胱内では再びラクトン体に変化し、細胞障害作用が増強して出血性膀胱炎を起こすと考えられています。

### 塩酸イリノテカンの開発

このような経緯で、カンプトテシン誘導体の開発は、強い抗腫瘍効果を保ちつつ、ナトリウム塩以外のかたちで水溶性にする方向で続けられました。そして1984年、日本において両方の性質をもつCPT-11（のちに塩酸イリノテカン）という化合物が合成されました（図）。

塩酸イリノテカン（以下、イリノテカン）はその後の臨床開発を経て、1994年に「トポテシン」または「カンプト」の商品名で販売が開始され、現在は小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸がん、卵巣がん、胃癌、大腸がん、乳がんなど多くの癌種を効

能としています。特に大腸がん（FOLFIRI療法）や肺癌に対する標準治療薬として位置づけられています。カンプトテシン系抗がん剤としてはほかにもノギテカンが「ハイカムチン」の商品名で販売され、小細胞肺癌に効能があります。

### カンプトテシン系抗がん剤の薬理作用

#### 1. 分子メカニズム

イリノテカンを含めたカンプトテシン系抗がん剤の薬理作用は、トポイソメラーゼIとよばれる酵素の阻害です。

細胞の核内でDNAやRNAが合成される時、鋳型DNA鎖の2重らせんがきつくなるように遺伝子の“ねじれ”がたまっていきます。トポイソメラーゼIは鋳型DNAの1

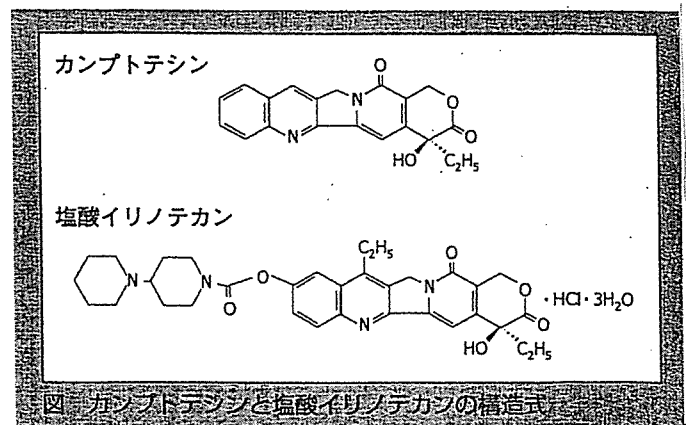


図1 カンプトテシンと塩酸イリノテカンの構造式

本鎖を切断しDNAが回転してねじれが解消すると、再び結合させます。つまりDNA分子の立体構造（トポロジー）を変化させているのです。このトポイソメラーゼIを阻害すると細胞分裂が止まり、抗腫瘍効果が発揮されます。

また、DNA鎖を2本同時に切断し結合させる酵素はトポイソメラーゼIIとよばれ、その阻害薬にはポドフィロトキシン誘導体であるエトポシドがあります。

## 2. 副作用

主な副作用は白血球減少や下痢であり、これらの合併は重篤で致死的となります。イリノテカンとはプロドラッグといい、実はそれ自体には抗腫瘍作用はほぼなく、からだの中で酵素反応を受けて数百倍強い作用をもつ活性代謝物（SN-38）に変化します。SN-38はさらに、肝臓でグルクロン酸転移酵素（UGT）によってグルクロン酸による抱合反応を受けます。このグルクロン酸抱合を受けると、SN-38は薬理活性をなくして胆汁とともに腸管内に排泄されます。排出されたSN-38グルクロン酸抱合体の一部は、腸内細菌のためにグルクロン酸がはずれて再び活性の強いSN-38に戻り、腸管の粘膜障害を引き起こします。これがイリノテカンによる下痢の一因と考えられています。副作用による下痢は投与後1～2週間前後に多く起こり、重篤な下痢は10人に1人の割合で発症します。

治療法は、ロペラミド内服と水分補給を含めた十分な支持療法です。しかしロペラミド内服時は、イレウ

スにも注意が必要です。下痢予防のため、治療時に大量のアルカリ水を内服させて腸管内のアルカリ化を行う施設がありますが、体内のイリノテカンとSN-38の活性型ラクトン体の量が半分近くまで減少するという報告があり、よって抗腫瘍効果も減少している可能性があります。ちなみに、投与直後から数日以内に起こる比較的軽い下痢は、イリノテカンそのものもつコリンエステラーゼ阻害作用による副交感神経刺激症状です。

## 3. イリノテカンの可能性

イリノテカンは現在、遺伝子情報に基づくテーラーメイド医療の実現に最も近い抗がん剤として注目を集めています。

遺伝子は親から子どもへ受け継がれる遺伝情報を含み、顔かたちやからだつきなど一人ひとりの特徴を決める設計図です。だれもが同じ「遺伝子のまとまり」をもっていますが、「同じ遺伝子の違った型（タイプ）」をもつことがあります。たとえば、だれでも髪の毛の色を決める遺伝子をもっていますが、ある人の遺伝子のタイプは黒髪になる情報を持ち、また別の人は金髪になる情報を持ちます。

遺伝子の本体であるDNAは、A、T、G、Cという4つの印（塩基）が鎖のように連続してつながったもので、その4つの印の並び方によって遺伝情報がつくられています。この遺伝子が決めている特徴には「薬の効き具合」や「薬の副作用の起こりやすさ」といった薬に対する反応の個人差も含まれます。

イリノテカンの場合も、患者一人ひとりの遺伝子を調べることで、イリノテカンによる白血球減少や下痢といった副作用を予測できるのです<sup>1)</sup>。これは、グルクロン酸抱合反応によってSN-38の薬理活性をなくすグルクロン酸転移酵素（UGT）の遺伝子の型（遺伝子多型）を調べるものです。日本人の場合、100人のうち約30人がグルクロン酸転移酵素の活性が低下する遺伝子のタイプをもっており、特にそのうちの約3人はイリノテカンの副作用が重篤になりやすいことがわかっています。

2005年8月、米国ではイリノテカンの副作用を予測する遺伝子診断が承認され、すでに臨床で使用されています。このグルクロン酸転移酵素は、もともとからだの中でビリルビン代謝にかかわっており、その活性が低下する遺伝子のタイプをもつ人はジルベール（Gilbert）症候群のような体質性黄疸をもつことが多く、日本の添付文書では「使用上の注意」に、「Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること」と記載されています。

いずれにしても、このような患者にイリノテカンを用いて治療する際には十分な注意が必要です。

### 参考文献

- 1) 安藤雄一：グルクロン酸転移酵素UGT1A1の遺伝子多型に基づく塩酸イリノテカンの個別化治療，最新医学，60(9)：1870-1878，2005。

## プラチナ系抗がん剤の特徴を教えてください

「プラチナ系抗がん剤」とは、プラチナ（白金）を含む抗がん剤です。日本では、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンの4剤が使われています。今回は、シスプラチンとカルボプラチンについて説明しますが、そのほかにも、大腸がんで使用されるオキサリプラチンの神経障害が重要です。

### プラチナ化合物の抗がん作用の発見

40年ほど前、米国のある研究者が大腸菌の培養液に電流を流しながら実験をしていたとき、プラチナで作られた電極の近くでは大腸菌の増殖が悪いことに気がつきました。実は、これは電流の作用ではなく、電

極から溶け出したプラチナが培養液の成分と化学反応してできた化合物による作用でした。さらに研究を進めたところ、プラチナ化合物にはがん細胞の増殖を抑える作用があることがわかったのです。このようにプラチナ化合物の抗がん作用は偶然に発見され、1978年に米国で、1984年に日本で、第一世代プラチナ系抗がん剤であるシスプラチンの販売が開始されました。

### 抗がん作用のメカニズム

シスプラチンは、中心のプラチナ(Pt)と、周囲のアンモニア分子(NH<sub>3</sub>)と塩素イオン(Cl<sup>-</sup>)がそれぞれ2つ結合した平面四角形をしており、2つのアンモニア分子（あるいは塩素イオン）がプラチナに対して同じ側に結合しているシス型とよばれる化合物です（図）。それぞれが対角線上に向かい合っているトランス型には抗がん作用はありません。

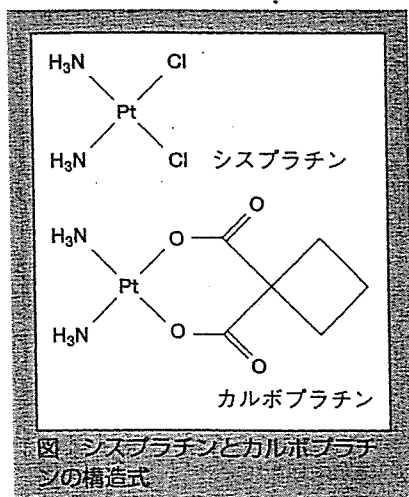
アンモニア分子はプラチナと強く結合していますが、塩素イオンとプラチナとの結合は弱いため、周りの塩素イオンの濃度が低いと、塩素イオンはプラチナから離れてしまいます。血液中では塩素イオン濃度は十分に高いため、シスプラチンは安定

しています。シスプラチンががん細胞の中に入ると、細胞内では塩素イオン濃度が低いため、塩素イオンがはずれます。シスプラチンは、塩素イオンがはずれた部位でDNAやタンパク質と結合できるようになります（活性化）。がん細胞の核内でシスプラチンとDNAが結合すると、それがきっかけとなって細胞死（アポトーシス）が起こり、抗がん作用が発揮されます。このプラチナ化合物とDNAとの結合は、塩素イオンがあった2つの部位で橋を架けるように結合するため、架橋(crosslink)と呼ばれます。他のプラチナ化合物も架橋を作る点では本質的に同じですが、塩素イオンやアンモニア分子が他の分子に置き換わっているため、薬剤の性質は少しずつ異なります。

### シスプラチン

#### 1. 使用法

シスプラチンは、多くの固形がんに対して有効性ですが、他の抗がん剤と併用することで効果がより高められます。精巣腫瘍に対するエトポシドとブレオマイシンの併用、頭頸部がんに対する5-FUとの併用、小細胞肺癌に対するエトポシドま



たはイリノテカンとの併用が重要です。局所への投与も有効とされ、肝細胞がんなどに対する経動脈投与や、最近では卵巣がんに対する腹腔内投与も行われます。放射線治療の効果を高める増感作用もあり、頭頸部がん、肺がん、食道がんに対して放射線治療との併用で使われます。

## 2. 副作用

主な副作用は、強い悪心・嘔吐や腎障害、神経障害ですが、血液毒性は軽度です。悪心・嘔吐に対する予防として、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬やステロイド薬は例外なく必要です。神経障害は、投与回数が多くなるにつれて現れやすくなり、手足の末端を中心としたしびれや、聴力障害などです。

最も問題となる副作用は腎障害です。その予防のため、通常は入院で、大量の点滴とともにシスプラチンを投与します。大量点滴によって腎障害が軽くなる仕組みは、尿中のプラチナ濃度が低くなるためと、プラチナと腎臓が接触している時間が利尿によって短くなるためとされています。したがって、尿量が最終的に確保されればよいだけでなく、シスプラチンの投与を始めるときにすでに利尿状態である点が重要です。

シスプラチンを希釈する際には必ず生理食塩水を使います。塩素イオンを含まない注射液（5%ブドウ糖液など）で希釈すると塩素イオンの濃度が低くなり、シスプラチンから塩素イオンがはずれ、点滴ボトル内で分解してしまうためです。

一般的には、シスプラチン投与前に1~2Lの点滴を4時間以上かけ

て投与します。必要に応じてシスプラチンを0.5~1Lに希釈して、2時間以上かけて投与します。さらに、シスプラチン投与後にも1~2Lの点滴を4時間以上かけて投与します。点滴中は時間当たり100mL以上の尿量を目安にして、必要に応じてフロセミドやマンニトールを投与します。尿量は、当日は1日3L以上、投与後3日間は1日1.5L以上を目安とします。大量点滴には標準的な方法はなく、施設によって多少異なります。分割投与などでシスプラチンの1回投与量が少ないときは、点滴量は適度に減量されます。

## ■カルボプラチン

### 1. 使用方法

カルボプラチンは、1990年に日本での販売が開始された第二世代のプラチナ系抗がん剤です。シスプラチンと比べると、悪心・嘔吐や腎障害は軽くなったものの、血液毒性、特に血小板減少が強くなっています。抗腫瘍活性はシスプラチンとほぼ同じであり、シスプラチンの代わりに使われることもあります。卵巣がんに対するパクリタキセルとの併用療法は、シスプラチンと同等の効果があり、標準治療となっています。大量点滴が不要であり、外来で好んで使用されます。

### 2. クレアチニンクリアランス (Ccr) から計算する投与量

シスプラチンを含めて通常の抗がん剤では、身長と体重から求めた体表面積をもとに、患者のからだの大きさに合わせて投与量を決めて、患者間で体内の抗がん剤の量ができるだけ一定になるようにします。過不

足なく薬剤が投与でき、思いがけない副作用の危険も減るからです。

一方、カルボプラチンはほとんどが腎臓から排泄され、からだの大きさよりも腎臓の機能によって排泄の早さが変化します。同時に、腎臓の機能がわかれば、カルボプラチンがどれくらいの早さで排泄されるのかがわかります。したがって、腎臓の機能に合わせてカルボプラチンを投与すると、体内の薬物量のバラツキを減らせます。このため、カルボプラチンでは、体表面積は使わずに腎臓の機能から投与量を決めます。

実際には、「カルバートの式」とよばれる計算式：投与量 = AUC × (糸球体濾過量 + 25) を用い、腎機能の指標として糸球体濾過量 (mL/min) を代入し、設定したAUC (薬物濃度時間曲線下面積) が得られるように投与量 (mg) を計算します。AUCとは、体内の薬物量の指標です。他剤との併用療法ではAUC = 5などと設定します。

臨床現場では測定が簡便な24時間Ccrを使います。単位はL/dayではなくmL/minであり、体表面積による補正をしません。

また、蓄尿を行わずに、血清クレアチニン値と患者背景 (年齢、体重、性別など) からCcrを計算する方法もあります。コッククロフトの式が有名です。

Ccrの測定や計算には、蓄尿の状況や測定の誤差など多くの要因が影響します。カルボプラチンの投与量を最終的に決定するときは、これらの限界をよく知ったうえで、慎重に行う必要があります。

別刷

# 癌と化学療法

VOL.32(2005)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製



## 卵巣癌におけるセカンドライン化学療法の選択とその意義

杉山 徹\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 32(1): 28-32, January, 2005]

Second-Line Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: Toru Sugiyama (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine)

### Summary

Although TJ therapy is a standard modality for the initial treatment of ovarian cancer, 60% or more of the patients require second-line chemotherapy. It is difficult to obtain a complete cure for recurrent ovarian cancer, and every attending physician is therefore required to be familiar with chemotherapy and palliative medicine. When patients are classified as having sensitive recurrent or resistant recurrent tumors, repeated chemotherapy, mainly with TJ in combination with platinum therapy for sensitive recurrent tumors, is recommended. Because a response rate of 60% or more and survival for 20 months or more can be expected, therapy that actively aims at prolongation of survival is recommended for the sensitive recurrent tumors. On the other hand, some drug that has no cross resistance with TJ therapy should be selected for resistant tumors. However, the response rate is only about 12-32%, and the survival duration is about 8 months, requiring more careful measures as palliative medicine. Key words: Recurrent ovarian cancer, Second-line chemotherapy, Chemosensitivity, Irinotecan, Paclitaxel, Address request for reprints to: Dr. Toru Sugiyama, Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimarui, Morioka 020-8505, Japan

要旨 卵巣癌初回治療は paclitaxel/carboplatin(TJ)療法が標準的であるが、60%以上の症例で second-line chemotherapy が必要になる。再発卵巣癌では治癒を望むことは難しく、担当医は化学療法・放射線療法や緩和医療に精通していることが求められる。対象を感受性再発と抵抗性再発に区分し、感受性再発では TJ 療法を中心としたプラチナ併用療法を繰り返すことが推奨される。60%以上の奏効率、20 か月以上の生存が期待できることより、生存期間の延長を積極的にめざした治療が推奨される。一方、抵抗性腫瘍は TJ 療法に交差耐性を有さない薬剤を選択しなければならないが、奏効率は 12~32%程度、生存期間は 8 か月程度であり、緩和医療としてよりこまめな対応が必要である。

### はじめに

卵巣癌初回化学療法として carboplatin (CBDCA)/paclitaxel (TXL) 併用療法 (TJ 療法: TXL 175 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 5~6) が導入され、高い一次寛解 (奏効率 > 80%) が得られるようになったが、進行癌ではその大半は再発 (> 75%)、セカンドライン化学療法での第 3、第 4 の有効な薬剤が求められる。長期の無病期間を経た再発卵巣癌では、長期生存への期待はあるが全体として治癒可能な範疇にはない。また、消化器癌のように肝転移は高頻度ではなく、臨床経過は長期に及ぶため緩和医療を含めた慢性疾患的な管理が重要となる。上記の観点を踏まえ、再発卵巣癌の治療法の決定に際し、薬剤感

受性から薬剤感受性腫瘍 (chemosensitive disease) と薬剤抵抗性腫瘍 (chemoresistant disease) に区分することが非常に重要である。また、実際の治療の遂行上、常に問題となる点は治療薬剤・レジメンの選択、投与サイクルである。さらに根本的に再発の診断 (What is relapse?) と治療開始時期が常に問題となるが、これらも上記の患者区分のなかで異なる対応が必要である。

### I. 薬剤感受性からみた再発腫瘍の区分と治療

セカンドライン化学療法での奏効は、前治療での奏効と治療後の無治療期間 (treatment free interval: TFI) に相関することより (図 1)<sup>1,2)</sup>、対象を TFI に基づき区分する。通常、TFI が 6 か月あるいは 12 か月以上の場合を

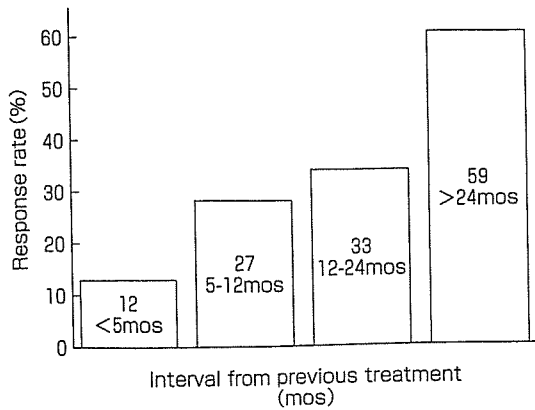


図1 First-relapse therapy effect of platinum-free interval (Markman, et al. J clin Oncol 9: 389, 1991.)

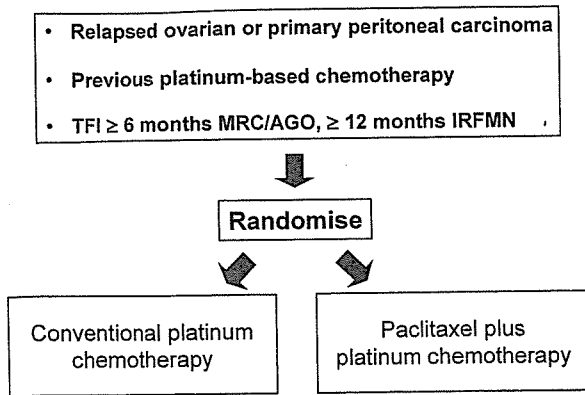


図3 ICON 4: Trial design

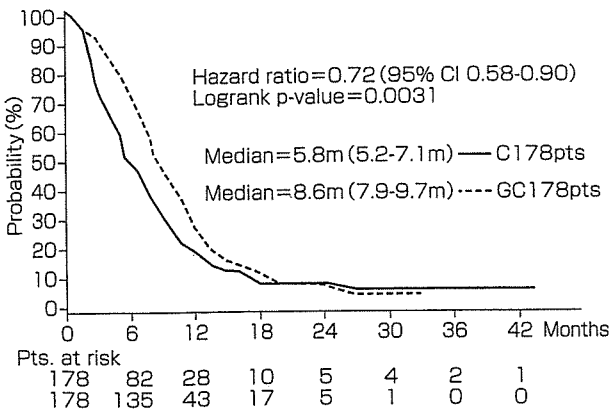


図5 Progression free survival

感受性再発, 初回治療に非奏効 (refractory) あるいは6か月未満に再発したものを抵抗性再発として治療レジメンを選択する (図2)。

1. 薬剤感受性再発例の取り扱い

通常, 6か月以上の TFI を有する症例が対象となる。ランダム化比較試験 (RCT) 結果から推奨される標準的管理の推移を示す。

1) CAP (CDDP/ADM/CPA) vs TXL 単剤

感受性再発症例 (TFI>12か月) を対象とした RCT にて, CAP 療法が TXL 単剤に比して生存率が勝り, プラ

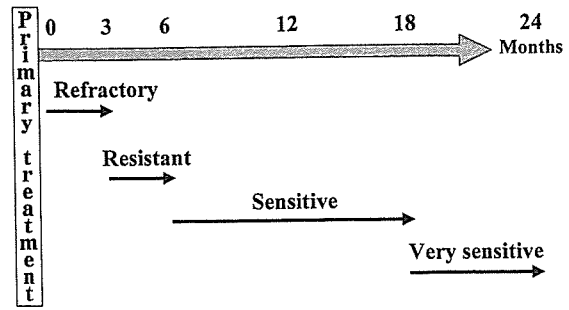


図2 Salvage chemotherapy definition of sensitivity

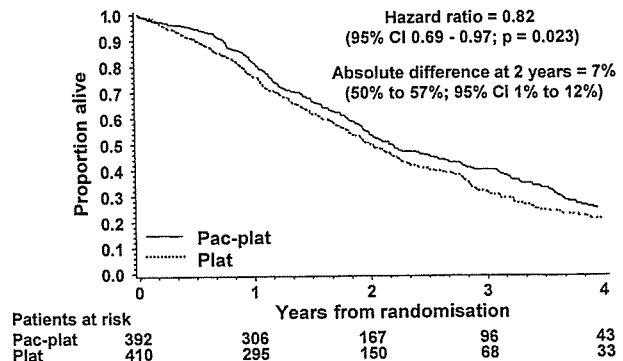


図4 ICON 4: Overall survival

チナ感受性腫瘍に対してはプラチナ製剤を含む治療の有用性が示された<sup>3)</sup>。

2) Conventional platinum-based chemotherapy vs TXL/platinum (ICON 4: ASCO 2003)

感受性再発癌を対象に TXL/プラチナ製剤併用療法と従来のプラチナ製剤を含んだ治療法 (CAP, CBDCA 単剤など) との RCT の結果が示された (図3)<sup>4)</sup>。MRC (イギリス) と IRFMN (イタリア), AGO (ドイツ) での 802 例を対象にした婦人科癌国際グループ (GCIG) 試験である。MRC と AGO は 6 か月以上, IRFMN では 12 か月以上の TFI を有する例を感受性再発例として登録した。また, MRC では 1 コース以上の前治療を容認し, AGO では初回化学療法レジメンを TXL/プラチナ製剤併用療法に限定している点がグループ間の患者背景で異なる。対象患者の前治療をみるとタキサン/プラチナ併用療法 43%, CBDCA 単剤 31%, CAP 療法が 17% に行われていた。そのような患者背景のなかで奏効率 (66% vs 54%), 2 年生存で 7% の改善が示され, TJ 療法での再治療が推奨された。トライアルグループ間, TFI (6 か月 vs 12 か月), 前治療でのタキサンの有無別にみても TXL/プラチナ製剤併用療法が良好であった (図4)。

3) Gemcitabine (GEM)/CBDCA (GC) vs CBDCA (ASCO 2004)

プラチナ感受性再発癌 (TFI>6か月) をランダム化し (356 例), GC 療法: CBDCA AUC 4 (day 1)+GEM

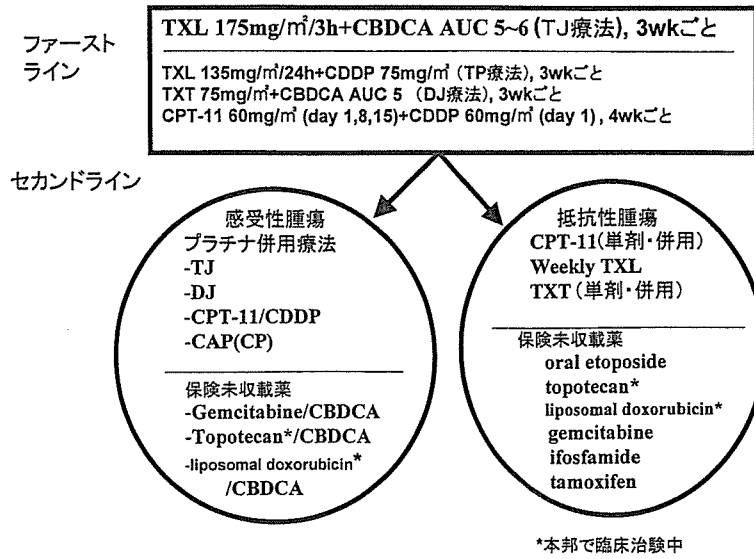


図 6 初回・再発治療

表 1 1990年代に導入された薬剤の効果

	No. of studies	No. of patients	Response rate (%)
Paclitaxel	12	1,580	22
Topotecan	10	882	17
Doxil	4	428	18
Altretamine	6	235	18
Etoposide	7	234	22
Gemcitabine	6	181	18
Docetaxel	4	166	31
Epirubicin	6	132	14
Oxaliplatin	3	118	23
Vinorelbine	2	71	23
CPT-11	3	110	22

Note. Cumulative data from phase II and III studies in patients with relapse within 12 months of previous treatment

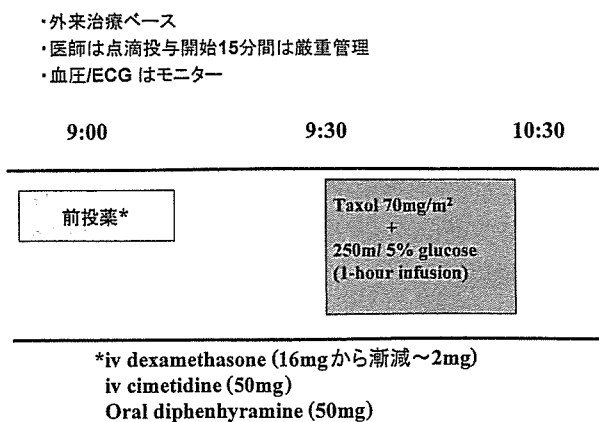


図 7 Weekly paclitaxel (Taxol): Schedule and dose

1,000 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8), 3週ごとと CBDCA 単剤療法 (C療法): AUC 5 (day 1), 3週ごとに割り付けた臨床第III相試験が行われた<sup>5)</sup>。この結果, GC療法では CBDCA 単剤に比べ, 奏効率 (47% vs 31%) と PFSの改善 (HR 0.72) がみられた (図5)。また, GC療法では骨髄毒性は

増加するが, 発熱性好中球減少や感染, 非血液毒性の増加はなく, さらに腹部症状の緩和などの QOL が改善され, CBDCA 単剤より GC療法が有用であることが示された。この GC療法は, TJ療法 (ICON 4) と異なり, 神経毒性は問題とならないことも示された (神経毒性は GC療法 1.1%, C療法 1.7%と低頻度)。

以上, プラチナ感受性再発癌患者に対しては, CBDCA 単剤より CBDCA 併用療法が推奨される。本邦では TJ療法が第一選択と考えられるが, TXLの毒性が問題となる場合, 臨床第II相試験で有効性が認められている認可薬剤を用いた CBDCA 併用療法を考えなければならぬことが示唆される (図6)。これら CBDCA 併用療法にて 60%以上の奏効と 20か月以上の生存が期待できることより, この範疇の再発癌治療のゴールは生存期間の延長であり, 積極的な治療を毒性に留意して行う。

## 2. 薬剤抵抗性再発例の取り扱い

初回化学療法に引き続き, あるいは短い無治療期間

表2 Irinotecan (CPT-11): 最近の報告

区分 プラチナ/タキサン 抵抗性	投与 単剤 (CPT-11)	奏効	PR+SD	毒性 (>grade 3)	
				白血球 (好中球)	下痢
プラチナ*1	300 mg/m <sup>2</sup> , q 3 wk	17.2% (1 CR, 4 PR)	65%	35%	32%
プラチナ/タキサン*2	100 mg/m <sup>2</sup> (day 1, 8, 15), q 4 wk	23% (1 CR, 5 PR)	58%	8%	12%
-----					
プラチナ/タキサン*3	併用療法 CPT-11 60 mg/m <sup>2</sup> +TXT 30 mg/m <sup>2</sup> (day 1, 8), q 3 wk	18% (4 PR)	41%	27%	3%
プラチナ/タキサン*4	CPT-11 60 mg/m <sup>2</sup> (day 1, 8) +経口ETP 50 mg/body (day 1~21)	27% (3 PR)	64%	37%	0%

\*1: Bodurka, et al: *J Clin Oncol* 21, 2003\*2: Matsumoto, et al: *ASCO*, 2003

\*3: 榎本・他: 日産婦, 2004

\*4: 杉山・他: がん集学的治療研究財団報告集, 2004 (CA 125 判定含む)

(TFI<6 か月) 後に行われる化学療法である。単に奏効率ばかりに目を向けても生存期間の延長にはつながらず、緩和医療としての認識がより重要である。true endpoint は症状や QOL の改善であり、症状増悪を遅らせる生存期間の延長は surrogate endpoint である。すなわち、morphine や steroid などの薬剤の使用について精通する一方、化学療法や放射線療法も難治性症状を緩和する最強の武器の一つであることも認識しなければならない。

治療に際して、初回レジメンの薬剤と交差耐性を有さず、臨床第II相試験で有効性が認められている薬剤を選択する。プラチナ製剤を含んだ治療後12か月以内に再発した症例では約20%程度の類似した奏効率、5~9か月の奏効期間が報告されている(表1)<sup>9)</sup>。6か月以内の抵抗性腫瘍に対し、奏効率が15%を超える有効な薬剤は多くない(奏効期間<8か月)。実際、欧米の報告から、初回TJ療法に抵抗を示す症例に対してtopotecan, liposomal doxorubicin (doxil), 経口etoposideが第一に用いられている。本邦では保険適応がある薬剤はTXL(図7), docetaxel (TXT), irinotecan (CPT-11)などに限定される。本邦では、topotecanと作用機序が同じCPT-11を含んだ治療法が重要な選択肢となる。この範疇の再発癌に対してはstable disease (SD)も毒性に問題なければ、治療継続の判断基準(生存期間の延長とQOLの維持)としてよいと考えられる。CPT-11はTJ抵抗腫瘍に対し17~23%の奏効率に加え、SD率25~40%が報告されており、管理可能な毒性と高いPR+SD率(41~65%)が得られる(表2, 図6)<sup>7,8)</sup>。一方、単剤での治療が原則で

あるが、併用により相乗効果(例:CDDP+CPT-11<sup>9)</sup>)やプラチナ耐性へ導くDNA修復を阻害し(例:CDDP+gemcitabine<sup>10)</sup>)、単剤と比べて毒性が許容できるものであれば、併用療法の意義がある。

## II. 再発の診断と適切な治療開始時期

早期発見・早期治療の原則が再発卵巣癌の治療においても当てはまるか? エビデンスに基づく正解はない。自験例ではCA125による再発診断での早期治療開始は生存期間延長の傾向が示されたが、CA125上昇から画像的診断までの期間(lead time: 平均4~6か月)が存在し、真に生存期間の効果があるか不明である<sup>11)</sup>。現在、CA125上昇での早期治療開始と経過観察のランダム化試験(EORTC: marker relapse vs clinical relapse)が進んでおり、この結果が待たれる。一方、早期治療開始により薬剤効果とともに新たに誘導される耐性と毒性に留意することが重要となるが、GOGではCA125上昇例をランダム化してtamoxifen (Nolvadex)とthalomid (Thalidomide)を投与して臨床的再発までの期間(TFIの延長)の比較を行っている(GOG198)。後方視的にはsecond-look operation (SLO)でのmicroscopic positive例への早期再治療が長期生存に結び付いているエビデンスは得られていない。

## III. 臨床試験(治験)への登録・治療

抵抗性再発では有効性が示唆される新薬の臨床試験に入ることも重要な選択肢である。また、感受性再発でも有効性が確立しているnon-platinum単剤に対して高い

効果 (>20%) が期待でき、また開発治験中の新薬を用いて SD 以上の効果が得られれば、プラチナ/タキサンの TFI が延長され、サードラインでのプラチナ/タキサン療法にて蓄積毒性の軽減と生存期間の延長の可能性が生じる (sensitive → very sensitive) (図 1, 2)。

#### IV. 分子標的薬

tyrosine kinase inhibitor を中心に検討が進んでいるが、まだ明確な効果は示されていない。GOG での phase II study が行われて薬剤をあげると OSI-774, gefitinib (Iressa), cetuximab, trastuzumab や anti-VEGF として bevacizumab (Avastin), imatinib mesilate (Glivec), bortezomib である。

#### 文 献

- 1) Blackledge G, Lawton F, Redman C, *et al*: Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: Implications for patients treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* **59**: 650-653, 1989.
- 2) Markman M, Reichman B, Hakes T, *et al*: Response to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* **9**: 1801-1805, 1991.
- 3) Cantu MG, Buda A, Parma G, *et al*: Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* **20**: 1232-1237, 2002.
- 4) Ledermann JA: Randomized trial of paclitaxel in combination with platinum chemotherapy versus platinum-based chemotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer (ICON/OVAR 2.2). *Proc ASCO* **22**: # 1794, 2003.
- 5) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, *et al*: Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *Proc ASCO* **23**: 449 (# 5005), 2004.
- 6) Thigpen JT, Vance RB and Khansur T: Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* **71**: 1559-1564, 1993.
- 7) Bodurka DC, Levenback C, Wolf JK, *et al*: Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian or peritoneal cancer. *J Clin Oncol* **21**: 291-297, 2003.
- 8) Matsumoto K, Katsumata N, Andoh M, *et al*: Efficacy of irinotecan in patients with platinum and taxane-resistant ovarian cancer. *Proc ASCO* **22**: 464 (# 1863), 2003.
- 9) Minagawa Y, Kigawa J, Ishihara H, *et al*: Synergistic enhancement of cisplatin cytotoxicity by SN-38, an active metabolite of CPT-11, for cisplatin-resistant HeLa cells. *Jpn J Cancer Res* **85**: 966, 1994.
- 10) Tewari D, Monk BJ, Hunter M, *et al*: Gemcitabine and cisplatin chemotherapy is an active combination in the treatment of platinum-resistant ovarian and peritoneal cancer. *Invest New Drugs* **22**: 475-480, 2004.
- 11) Komai K: Does second-line chemotherapy, performed in response to marker recurrence, improve the outcome of ovarian cancer? *Proc ASCO* **21**: 220 a (# 879), 2002.

## 子宮頸癌・体癌における腫瘍マーカーとその利用の仕方

竹内 聡\* 杉山 徹\*\*

### 要 旨

子宮頸癌・体癌においては、現有する腫瘍マーカーは、早期診断という観点からは有用性に乏しい。SCC は子宮頸癌（扁平上皮癌）に比較的特異的なマーカーであり、糖を含まない蛋白体であり半減期が短いため、治療効果を比較的鋭敏に反映する。一方、子宮体癌では確立された腫瘍マーカーはなく、CA 125 が約 30% 程度の陽性率を示すに過ぎない。しかしながら、CA 125 は腹腔内への播種など、病変の進展を示唆する場合があります、臨床的に術前のチェックが必要と考えられている。

これらの腫瘍マーカーは、初回治療後の経過観察にも有用性が期待され、CA 125 は正常範囲内での上昇でも再発をしばしば示唆し、嚴重な管理指標として重要である。腫瘍マーカー上昇は、画像にて病変が検出される時期より約 1~2 カ月先行することが多いが、炎症や非腫瘍性病変により修飾されることを十分認識し、再発の補助診断として有用に活用せねばならない。

### はじめに

腫瘍マーカーには、特異的マーカーと非特異的マーカー、さらにその中間の相対的特異的マーカーがあり、婦人科腫瘍においては、絨毛癌（絨毛性疾患）と卵巣絨毛癌（胚細胞腫瘍）での  $\beta$ HCG は特異的マーカーに、卵巣癌（未分化胚細胞腫）や子宮平滑筋肉腫などの LDH、未熟性嚢胞奇形腫の CEA などは非特異的マーカー、そして相対的特異的マーカーには、漿液性卵巣癌における CA 125 や CA 724、粘液性腺癌における CA 19-9 や CA 546、子宮頸癌（扁平上皮癌）の SCC があげられる。子宮体癌の CA 125 および CA 19-9 は、非特異的マーカーに分類される。

### 診断として

血清腫瘍マーカー値は、腫瘍量に比例して上昇すると考えられる。すなわち、腫瘍マーカー値の増減と腫瘍量の増減とは通常一致する。しかしながら、非特異的マーカーは、腫瘍増殖と無関係な種々の要因の影響を受けることを常に念頭に置かなければならない。また、特異的マーカーでも、その代謝排泄機構、通常の中半減期をよく理解する必要がある（表 1）。卵巣漿液性腺癌における CA 125 値は、腹膜炎による腹水・胸水などにより、しばしば上昇することが広く知られている。

#### 1. 子宮頸癌の腫瘍マーカー（表 2）

##### 1) SCC（扁平上皮癌関連抗原）

SCC 抗原は、分子量約 45,000 D の蛋白質で 390 個のアミノ酸で構成されており、血中半減期

\* TAKEUCHI Satoshi 国立病院機構神戸医療センター婦人科 [〒 654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1],

\*\* SUGIYAMA Toru 岩手医科大学医学部産婦人科

表1 腫瘍マーカーの血中半減期

腫瘍マーカー	半減期
CEA	約7日
CA 125	4.8日
AFP	5~7日
SCC	72時間
hCG	18~24時間

(加藤, 他: 日産婦誌 53 (4): N-56, 2001)

は72時間と短い<sup>1,2)</sup>。正常でも皮膚や粘膜などより産生され, 正常値は1.5 ng/ml以下である。SCCは腎排泄であり, 腎機能低下患者, 機能不全患者においては上昇することがある(透析により正常化)。また, 採血時の皮膚刺入回数が多い時, 手術創の肉芽(腔断端肉芽), 喫煙(受動喫煙を含む)などにより上昇することがある。

子宮頸癌の組織型別にみると, 大細胞型非角化癌では相対的・非特異的に上昇し, 角化型扁平上皮癌においても上昇する。しかし, 小細胞癌では上昇が認められない<sup>3)</sup>。この組織型でのSCCの発現の特徴は, 培養細胞株により確認されている<sup>4)</sup>。

血清SCCが陽性を示すその他の腫瘍性疾患として肺癌, 頭頸部癌(扁平上皮癌), 食道癌, 卵巣奇形腫の悪性転化などがあげられる。また, 非腫瘍性疾患およびその他の状態として, 前述したものの他, 皮膚疾患(乾癬, アレルギー性皮膚炎など), 重金属(ゲルマニウム)などがSCC値に影響を及ぼす。

また, SCC値と子宮頸癌進行期, 病巣の広がり(リンパ節転移)との間には相関があることが知られている。沼らは, I期癌でのSCC陽性率は19.4%であるが, II期で69.4%, III~IV期では82.6%と報告している<sup>5)</sup>。さらに, Takeshimaらは, SCC値が4.0 ng/ml以上ではリンパ節転移のリスクが高まるとしている<sup>6)</sup>。

## 2) CA 19-9

子宮頸部腺癌での陽性率は62%であり, 腺扁平上皮癌では46%と報告されている<sup>7)</sup>。他の腫瘍性疾患では, 胆嚢癌, 胆管癌, 膵臓癌, 卵巣腫瘍(粘液性腺腫・境界悪性・腺癌), 悪性腺腫で陽性化する。また, 非腫瘍性疾患, およびその他の状態として, 血液型A型・O型(Lewis A抗原分泌型)の

表2 子宮頸癌(浸潤・再発)の腫瘍マーカー陽性率

	扁平上皮癌(%)	腺癌(%)
SCC	19~100	5~25
CEA	33~39	26~29
CA 19-9	21~32	51~62
CA 125	22~27	14~27

人の正常値は50~60 ng/ml前後であり, 感染による炎症(リンパ腫腫など)を伴えば1,000 ng/ml程度まで上昇することがある。

## 3) CEA (carcinoembryonic antigen)

CEAは1965年GoldとFreedmanらがヒト大腸癌組織より抽出した分子量18~20,000 Dの糖蛋白質で, 糖部分はその60%を占めることより, 半減期は約7日と長い。

CEAは非特異的マーカーであるが, 子宮扁平上皮癌組織にて免疫組織学的に発現は認めるものの<sup>8)</sup>, 血中への発現率はIb<sub>2</sub>期以上の浸潤癌でも29~39%<sup>9~13)</sup>, 再発癌でも24~31%<sup>14~16)</sup>程度にとどまる。一方, 腺癌ではCA 125, CA 19-9との併用で有効であったという報告<sup>7,17)</sup>がある。

## 2. 子宮体癌の腫瘍マーカー

### 1) CA 125

CA 125抗原は, 胎生期体腔上皮に由来する胎児腹膜・胸膜およびミューラー管由来の臓器に発現する。糖蛋白抗原のため半減期が約4.8日と長い。子宮内膜癌における陽性率は12.5~62.5%で, 早期癌(I/II期)においては約20%, 進行癌(III/IV期)では約67%であると報告されている<sup>18)</sup>。また, 再発例での発現率は34~54%と報告されており<sup>19,20)</sup>, CA 125値による早期癌, 再発の早期発見は困難である。Takeshimaらは病巣の広がりCA 125値に関して, リンパ節転移, 子宮外進展, 筋層浸潤, 脈管侵襲ではその関連を示しているが, 腹腔内細胞診陽性や卵巣転移との間には有意な関係はないと報告している<sup>20)</sup>。

他の腫瘍性疾患として, 肺癌, 卵巣腫瘍(漿液性腺癌), 悪性腺腫, 癌性腹膜炎・胸膜炎でしばしば陽性を示し, また月経中や妊娠初期, 子宮内膜症, 骨盤腹膜炎, 腹水貯留などでも上昇する。

## 2) CA 19-9

子宮内膜癌での陽性率は14.7~48.7%であると報告されている。横山らの検討では、進行期I/II期で20~24%、III/IV期で42%前後であると報告されている<sup>19)</sup>。再発例における陽性率は、CA 125:65.6%、CA 19-9:43.7%であり、両者の併用での再発時の陽性率は71.9%であったと報告されている<sup>20)</sup>。

## 3. 診断のきっかけ

子宮頸癌・体癌では、腫瘍マーカー値が異常を示した時にはほとんどの症例で浸潤癌である。子宮頸癌では、円錐切除術や単純子宮全摘術などの低侵襲手術が適応となる上皮内癌や微小浸潤癌(Ia<sub>1</sub>期)で、SCC値が陽性化することは残念がらない。また、子宮体癌においても同様であり、筋層浸潤を有するIb/Ic期でさえCA 125の陽性率は14~30%程度にとどまる。いずれにしても、現時点でこれら腫瘍マーカーでの早期診断は困難といわざるを得ない。通常、組織診断が確定後にこれらの腫瘍マーカーが測定される。

## 4. 専門医へ送るきっかけ

子宮頸癌において、SCC値(正常値1.5ng/ml以下)が5ng/ml以上の場合、すでに骨盤内などのリンパ節転移が生じている可能性を考慮せねばならない。また、子宮体癌では、CA 125値の上昇はすでに腹膜病変(IIIa期~)の存在を示唆し、通常は浸潤癌としてCT/MRIあるいはPETなどの画像診断が必要になる。以上、子宮頸癌・体癌において、血清腫瘍マーカー値が明らかに異常値を呈する場合は、広範な病巣を有することが示唆され、婦人科腫瘍専門医がいる施設に紹介する一つの基準と考えて良い。一方、治療施設では画像診断を追加しても、術前に早期癌と思われる症例でも、これら腫瘍マーカーが高値を呈する場合は、手術時にはより慎重に転移巣の検索を行うとともに他病変の合併がないかの鑑別が求められる。

## 5. 精査・画像診断

癌治療に際して、以下のような精査が必要となる。

### 1) 子宮頸癌

細胞診異常の場合、コルポスコピー下の狙い生

検を行い、組織診断を行うことが標準的である。この結果に基づき、一般的には腫瘍マーカーとして、扁平上皮癌であればSCC、腺癌であればCA 19-9(CA 546)とCEAを測定する。前述したように、これらの結果を総合的に判断して治療施設を選別し紹介することが通常であろう。紹介された治療施設では、以下の精査が行われる。

#### ① 臨床進行期決定に必要な検査

##### a: 内診・直腸診・腎盂造影

癌の腔壁や子宮傍結合組織への浸潤の有無を確認する。通常、腎盂造影で水腎症が認められれば、IIIb期の客観的診断ができる。

##### b: 膀胱鏡・直腸鏡

膀胱や直腸への浸潤の有無を検索する。

#### ② 病巣進展の判断

腫瘍の大きさ、占拠部位、骨盤内~傍大動脈リンパ節転移の検索をCT/MRIあるいはPETなどを駆使して行い、術前に病巣の位置や広がりを見極め手術に望む。

## 2) 子宮体癌

不正出血(特に閉経後)がある場合、子宮内膜細胞診を行い、細胞診異常例に対してはキューレットにて子宮内膜組織診を行い、子宮体癌の診断が下される。その組織診断結果をもとに腫瘍マーカーを測定するのが標準的である。前述したように、卵巣癌ほど精度が高くなく、むやみに多くの腫瘍マーカーを測定することは临床上不必要である。測定が必要な腫瘍マーカーはCA 125であるが、CA 19-9も有用な場合がある(治療施設で測定することが望ましい)。治療施設では、以下の精査を行う。

#### ① 内診・直腸診

腔壁、子宮頸部や子宮傍結合組織への浸潤の有無を検索する。

#### ② 子宮頸管・内膜の分割搔破(fractional curettage)

分割搔破による組織診断は必ずしもその精度は高くなく、必須ではないが有用なことがある。

#### ③ 経腔超音波検査

ベッドサイドで行える有用かつ簡便な画像診断で、子宮内膜の厚さ、筋層浸潤の有無、腹水の有無、卵巣への転移の有無の検索を行うことができ



る。

#### ④ MRI/CT

術前に腫瘍の筋層浸潤の有無・程度，頸管浸潤の有無，リンパ節腫大の検索（傍大動脈～骨盤内）を行っておくことで手術がより厳密に施行できる。必要に応じ，PET も用いることができる（保険認可されておらず，高価な検査なので患者同意が必要である）。

---

### 経過 follow として

---

上記のように，子宮頸癌・体癌における腫瘍マーカーは，浸潤癌において異常値として認められる。再発時にも陽性を示すことが多いが，それぞれの腫瘍マーカーにおいて，腫瘍以外に陽性を示す疾患や状況がないかを念頭に置いて経時的に経過をみていく必要がある。

#### 1. 治療後の腫瘍マーカーの使い方

子宮頸癌・体癌の術後経過観察は，治療終了後1年間は2～4週間間隔に行うことが推奨できる。これに伴い，いずれの腫瘍マーカーも2～4週間に1回の定期的な測定を行う。再検（頻回な測定）が必要な症例もあるが，保険査定されることを念頭に置かねばならない。

CA 125 は，閉経後や治療による卵巣摘出婦人での cut-off 値は 20 IU/ml 前後と考えられている。これを超えて漸増する場合は，再発を念頭に置いてより厳重な経過観察（内診・画像）が必要になる。一方，SCC 値は，一般的に 1.5～3.0 ng/ml 以上の増加は再発を示唆する。再発部位として，局所，肺，傍大動脈リンパ節などの再発巣の検索を行う。

再発時の腫瘍マーカーの上昇は，画像診断で確認される 30～75 日前より起こり，再発癌での発現率は，SCC では 90～100%，CEA では 50% である<sup>14)</sup>。また，追加治療による腫瘍マーカーの反応性は，SCC は 91%，CEA は 33% と報告されている<sup>14)</sup>。

#### 2. 上昇値に検索（原発巣・転移巣）をどうするか

##### 1) 子宮頸癌

a : 局所再発

細胞診，組織診，内診

b : 骨盤内再発

造影 CT，MRI

c : 遠隔転移（肺，頭部，肝，傍大動脈リンパ節転移）の検索

造影 CT

##### 2) 子宮体癌

a : 局所再発

細胞診，組織診，内診

b : 骨盤内再発

超音波断層法，造影 CT/MRI

c : 遠隔転移（肺，頭部，肝，傍大動脈リンパ節転移）の検索

造影 CT

---

### まとめ

---

1) 子宮頸癌・体癌において，初期癌に対する腫瘍マーカーでの診断は不可能である。

2) 子宮頸癌の扁平上皮癌においては腫瘍マーカーとして SCC の測定が，腫瘍の進展（リンパ節転移など）の推定や治療の反応性，経過，再発の診断補助として有用である。

3) 子宮頸部腺癌においては，CA 19-9 と CEA の併用が有用である。

4) 子宮体癌では，CA 125 の測定は有用で，他に CA 19-9 も高値を示すことがある。

5) 再発診断の際，有用な腫瘍マーカー値の上昇は画像診断陽性前 30～75 日に認められる。

---

### おわりに

---

現在，腫瘍マーカーはどの施設でも簡便に測定が可能である。医療経済上無駄をなくするためには，前述のような種々の条件を考慮のうえ，的確な腫瘍マーカーを，適時に測定し，そしてその評価を必ずカルテ記載しておくことが肝要である。

..... 文 献 .....

- 1) Kato H, Torigoe T : Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* **41** : 1621-1628, 1977
- 2) 加藤 紘 : 産婦人科検査法 : 4. 腫瘍マーカー. *日産婦誌* **53** : 54-59, 2001
- 3) 菊池義公, 片岡良孝, 平松久和 : 子宮頸癌の腫瘍マーカー. *図説産婦人科 View* 18, 加藤 紘, 野澤志朗編, メジカルビュー社, 東京, 1995, pp 158-165
- 4) Maruo T, Takekida S, Samoto T, et al : Factors regulating SCC antigen expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Tumor Biol* **19** : 494-504, 1998
- 5) 沼 文隆 : 子宮頸癌の診断 : 腫瘍マーカー. *子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療, 日本臨牀 (増刊号)* : 109-112, 2004
- 6) Takeshima N, Hirai Y, Hasumi K, et al : The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* **68** : 263-266, 1998
- 7) Tabata T, Takeshima N, Tanaka N, et al : Clinical value of tumor markers for early detection of recurrence in patients with cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. *Tumour Biol* **21** : 375-380, 2000
- 8) Agarwal S, Sharma S : Localization of carcinoembryonic antigen in uterine cervical neoplasia. *Indian J Med Res* **92** : 452-455, 1990
- 9) Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, et al : Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* **64** : 418-424, 1997
- 10) Borrás G, Molina R, Xercavins J, et al : Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* **57** : 205-211, 1995
- 11) Braun P, Leyendecker G : Carcinoembryonic antigen in cervical cancer : a five-year follow-up. *Cancer Detect Prev* **6** : 249-253, 1983
- 12) Juang CM, Wang PH, Yen MS, et al : Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage I B and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* **76** : 103-106, 2000
- 13) Leminen A, Alftan H, Stenman UH, et al : Chemotherapy as initial treatment for cervical carcinoma : clinical and tumor marker response. *Acta Obstet Gynecol Scand* **71** : 293-297, 1992
- 14) Oishi T, Maruo T, Yamasaki M, et al : Prediction of the recurrence of squamous cell carcinoma of the uterine cervix by monitoring serum TA-4. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* **39** : 799-806, 1987
- 15) Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, et al : Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol* **19** : 439-444, 1998
- 16) Meier W, Eiermann W, Stieber P, et al : Experiences with SCC antigen, a new tumor marker for cervical carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* **25** : 1555-1559, 1989
- 17) de Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG, et al : The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol* **19** : 505-516, 1998
- 18) 野澤志朗 : 婦人科領域の腫瘍マーカー. *日医雑誌* **131** : 644-650, 2004
- 19) 横山正俊, 福田耕一, 岩坂 剛 : 子宮体癌の診断 : 腫瘍マーカー. *子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療, 日本臨牀 (増刊号)* : 299-302, 2004
- 20) Takeshima N, Shimizu Y, Hasumi K, et al : Combined assay of serum levels of CA 125 and CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* **54** : 321-326, 1994

# 産科と婦人科 別刷

Vol. 72 No. 9 (2005年9月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

---



## 婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像

### II. わが国の臨床研究グループの現状と今後の進む道

# 8. わが国の臨床研究の問題点と対策

杉山 徹\*

岩手医科大学医学部産婦人科。

Key Words/臨床試験, 標準的治療

## 要旨

標準的治療の確立には臨床試験によるエビデンスに基づく結果が必要である。しかしながら、わが国のがん標準的治療確立への体制は発展途上のレベルであり、われわれは、わが国女性に対する真の標準的医療を提供できていない。欧米に学びつつ、JGOGとJCOGが車の両輪として、地方グループと連携して研究を推進していかなければならない。臨床試験は質と迅速性に集約されるが、これには診療・研究の主体である臨床研究グループとともに第3者的監視部門としての各種委員会、支援部門としてデータ管理・統計解析の3者の密接な連携とともに資金確保が求められる。

## はじめに

婦人科がん領域では、個々の施設での思いつきの臨床研究は徐々に影を潜め、同時に全国各地から地方グループが産声をあげ、一部では大学間の垣根を越えた多施設共同研究が行われるようになった。一方、JCOG、JGOGの2つの全国的な臨床試験グループが存在してきたが、過去、十分な機能を果たせなかった。しかし、この数年来、JCOGはデータセンターの充実のなか、吉川裕之先生（筑波大学）を中心に新規研究が開始され、順調に推移している。一方、

JGOG（野田起一郎理事長）は平成13年にNPOに衣替えすると同時に人事面などの組織機能の強化の結果、確実な症例登録が行われている。このように、各施設でのパイロット研究（アイデア想起）、地方グループでの臨床試験（第II相レベル）、そして、全国規模の第III相試験が連動できれば、わが国から国際舞台でその成果の発表とともにわが国発のEBMとして臨床にfeed backできる。