

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

- ・外来治療ベース
- ・医師は点滴投与開始15分間は厳重管理
- ・血圧/ECG はモニター

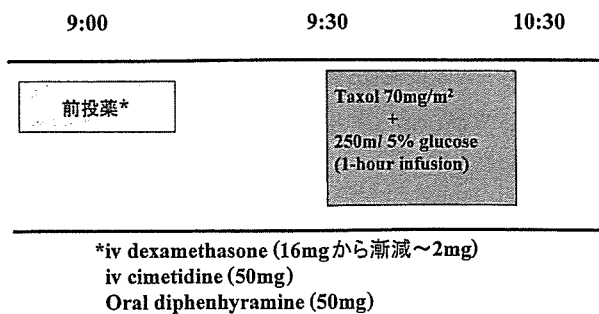


図 7 Weekly paclitaxel (Taxol): Schedule and dose

1,000 mg/m² (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⁵⁾。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	投与	奏効	PR+SD	毒性 (>grade 3)	
				白血球 (好中球)	下痢
プラチナ/タキサン 抵抗性	単剤 (CPT-11)				
プラチナ*1	300 mg/m ² , q 3 wk	17.2% (1 CR, 4 PR)	65%	35%	32%
プラチナ/タキサン*2	100 mg/m ² (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 ² +TXT 30 mg/m ² (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 ² (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)⁶⁾。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)^{7,8)}。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-11⁹⁾)やプラチナ耐性へ導くDNA修復を阻害し(例: CDDP+gemcitabine¹⁰⁾)、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¹¹⁾。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(GOG 198)。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治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 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 β 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^{1,2)}。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。

子宮頸癌の組織亜型別にみると、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³⁾。この組織亜型でのSCCの発現の特徴は、培養細胞株により確認されている⁴⁾。

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⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾、血中への発現率はIb₂期以上の浸潤癌でも29~39%^{9~13)}、再発癌でも24~31%^{14~16)}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^{7,17)}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¹⁸⁾。また、再発例での発現率は34~54%と報告されており^{19,20)}、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²⁰⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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(Ia₁期)で、SCC値が陽性化することは残念ながらない。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以上の場合は、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判断して手術に望む。

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¹⁴⁾。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¹⁴⁾。

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 : Tumor 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三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。

標準的治療の確立と臨床試験

標準的治療法の確立には臨床試験としてランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial; RCT) によるエビデンスが必要不可欠である。がん治療を担当しているどの位の医師が「臨床試験とは何か」を理解できているであろうか。「臨床試験」とは、ある疾患に対する有効かつ安全な治療法を確立するため、ヒトを対象として行われる科学的かつ倫理性を持った医学研究である。一般的に、がんに対する臨床試験の流れを簡単にまとめると、非臨床試験 (培養がん細胞→動物実験) を通して有望な薬剤はヒトでの臨床試験へと移行する。Phase I study (最大耐容量: MTD や推奨用量の決定) 結果に基づき、phase II study にて、対象がん腫に対する効果 (奏効率) ・毒性が評価される。これで有用性があると判断されると phase III study として、有効性および安全性からみた総合評価において既存の治療法との比較 (ランダム化) が行われ、これを上回れば新しい標準的治療として確立されることになる。このためには適切な症例登録が行われ、迅速に質の高いデータを解析し、正しく有効性と安全性に関する情報が把握できねばならない。

米国の臨床研究体制から見たわが国の後進性

1. 米国での研究体制 (組織)

米国では政府の下、Department of Health & Human Service (DHHS) があり、その傘下のひとつに Food & Drug Administration (FDA) や National Institute of Health (NIH) などの多くの組織があり、NIH の下部組織としてがんに対する専門機関 National Cancer Institute

(NCI) が機能している。NCI は国内のがん研究費を一元管理し、研究者の登録や資格剥奪の権利も有している。同時に、NCI は自ら FDA に治験届けを提出し、独自に新薬開発 (phase I/II study) を行うこともでき、有望な薬剤は製薬企業に無償提供され、製薬企業は引き続き phase III study を行う (例: paclitaxel)。時間とともにコスト削減が可能となり、国益を掲げた取り組みが展開される。NCI がスポンサーとなる臨床試験はこの一部門である Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) によるプロトコル審査承認や監査監視を通じて GOG などの多施設共同研究グループのみならず、全米各地のがんセンターでの試験もすべて掌握されている。GOG-Japan として GOG Study に登録するには、個人・施設ともこれら数多くの部署の認可を得るための膨大な資料作成とそれに基づき承認を得ることが必要になる (詳細は、「I. 欧米の臨床研究グループに学ぶ 2. GOG」を参照)。また、倫理面はより厳しく、すべての試験、すべての施設 IRB は Office for Human Research Protections (DHHS-OHRP) の監視下にある。当然、GOG-Japan 参加施設 IRB はこの基準を満たしたうえで DHHS-OHRP の審査を受け、毎年充進せねばならない。これに対して、厚生労働省健康局国立病院部政策医療課が管理する特別予算「がん研究助成金」を基盤に運営される JCOG でさえ、計画されている試験や行われている試験を全般的に把握し管理する国家機関はまったく存在しない。以上、いかに日本が野放し状態で臨床試験もどきの治療が行われているかを認識すると同時に臨床試験への正しい理解と行う際の責任の大きさを理解していただければと思う。

2. 臨床試験の法的・財政的基盤

米国では上記のシステム下ですべての臨床試験は連邦法により法的規制を受けているのに対し、日本では厚生労働省令 28 号で GCP (Good

Clinical Practice) として治験と市販後臨床試験のみがチェックされているにすぎない。研究倫理は米国では上述のように DHHS-OHRP が睨みをきかせているが、日本では治験や市販後臨床試験以外は何ら規制がなく、われわれはそれぞれ「ヘルシンキ宣言」を遵守しているというしかない。資金面でも多くの問題がある。JCOG は公的研究費「がん研究助成金」を基盤に試験が遂行されるが、JGOG は NPO 組織として会員会費や製薬関連企業の寄付により独自に試験を行っている。いずれにせよ、臨床試験によって医療機関にもたらされる実感できる財政的メリットはないに等しい。米国では公的研究費で研究に要するすべての経費がカバーでき、研究者自身やスタッフ (CRC や Research Nurse) の給料を各施設で自由に運用できる。わが国での公的研究費 (助成金・補助金) の配分は限定されるうえに、人件費としての使用はできない。間接経費もやっと認められたが (平成 13 年度より)、ほとんど行われていない 5,000 万円/年以上の厚生科学研究に限られている。

さらに、わが国では医師主導臨床試験など公的・自主的研究では、よく議論になる補償制度の完備もなく、医療機関は公的・自主的研究を行うリスクも有する (受託研究は補償制度があり施設への収入もある)。この状況が続く限り、欧米と肩を並べて標準的治療法を作る側には立てないだろう。

以上、批判的記述をおこなったが、標準的治療を決定する臨床試験に対する国の取り組み (体制・研究費) が決定的に遅れていることが第一の大きな問題点であることが理解できる。厚生労働省内ではこの現実に危惧を抱いている多くの方々がいるが、個々のレベルでは縦割りの壁を越えられず、トップクラスの理解と強いリーダーシップが必要であろう。

臨床試験に必要な infrastructure

いざ、臨床試験を実施するには、「組織・人・金」の3要素が必要となる (図1)。臨床試験を科学的かつ倫理的に行うためには、試験の主体となる臨床研究者グループ、データ管理・統計解析を行う支援機構としてのデータセンターおよび第3者的監視機構として倫理委員会やモニタリング委員会の3要素から構成される組織が重要なインフラである。この組織を動かすには国や製薬企業からの莫大なお金が必要不可欠となる (図1)。以上のすべての体制においてわが国は大きな問題点 (研究者からみればハンデイ) を抱えている。欧米 (とくに米国) では 1950 年代からこの体制作りが脈々と堅固に進められてきた。しかし、わが国ではこの体制作りも決定的に立ち遅れている。どうも日本人は個々の能力では劣らないが、system organization は苦手なようで、まず、欧米にその体制を学んで、それに準じた組織を立ち上げ、将来は欧米と対等に臨床試験が行えるようにできることを目指すことが現時点でもっとも早道と考えられる。JGOG 中のひとつの委員会である GOG-Japan はその主旨で立ち上げられ (図2)、種々の困難を乗り越えて、現在 13 施設で構成され、GOG study に約 90 例の症例を登録し、GOG Audit も通過できた。さらに、GOG プロトコルの提案、GOG study の chart review も担当している (GOG 182)。GOG から症例ごとに支払われる登録料から travel expense として GOG business meeting の参加委員の旅費を出している。近い将来、わが国での体制作りに大きな力となると考えられる。

以下、臨床試験の3要素についてみる (図1)。

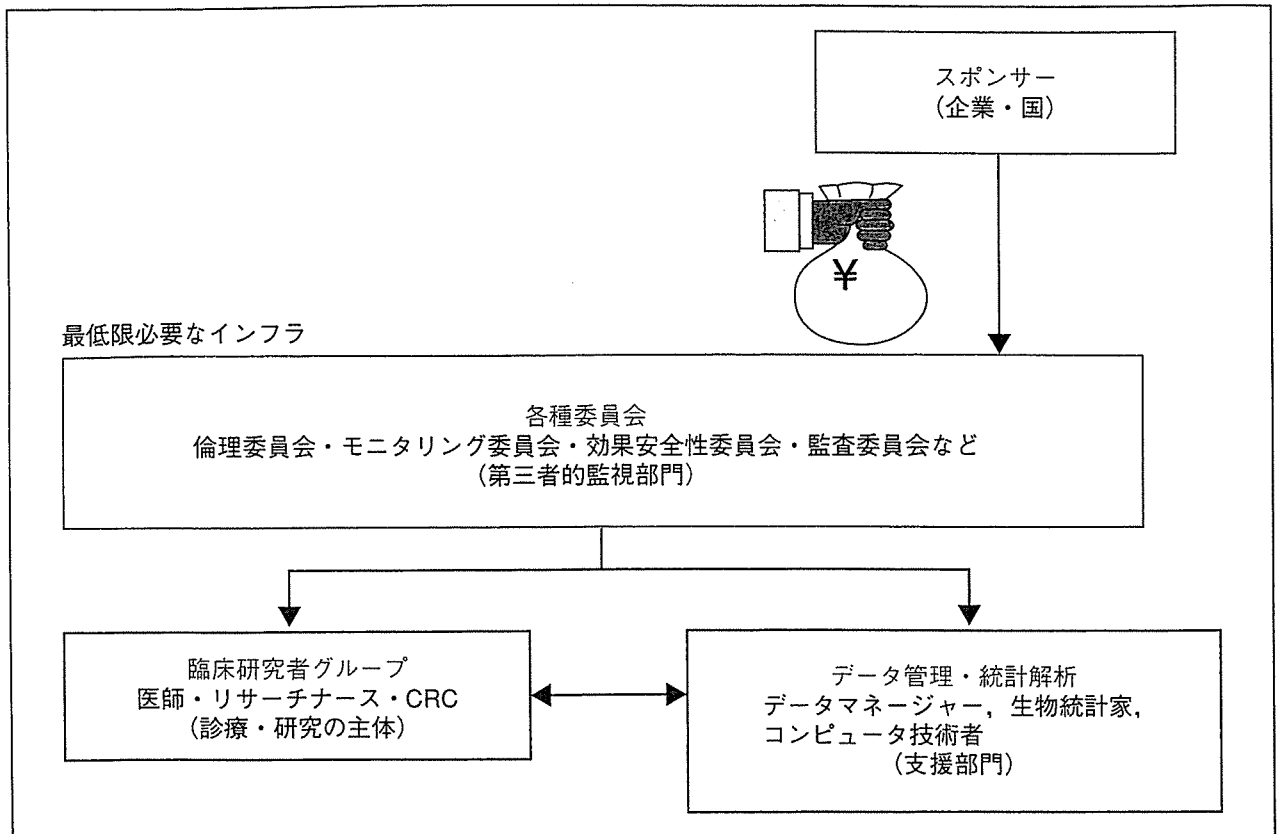


図1 臨床試験：必要な組織 (国立がんセンター情報研究部 福田治彦)

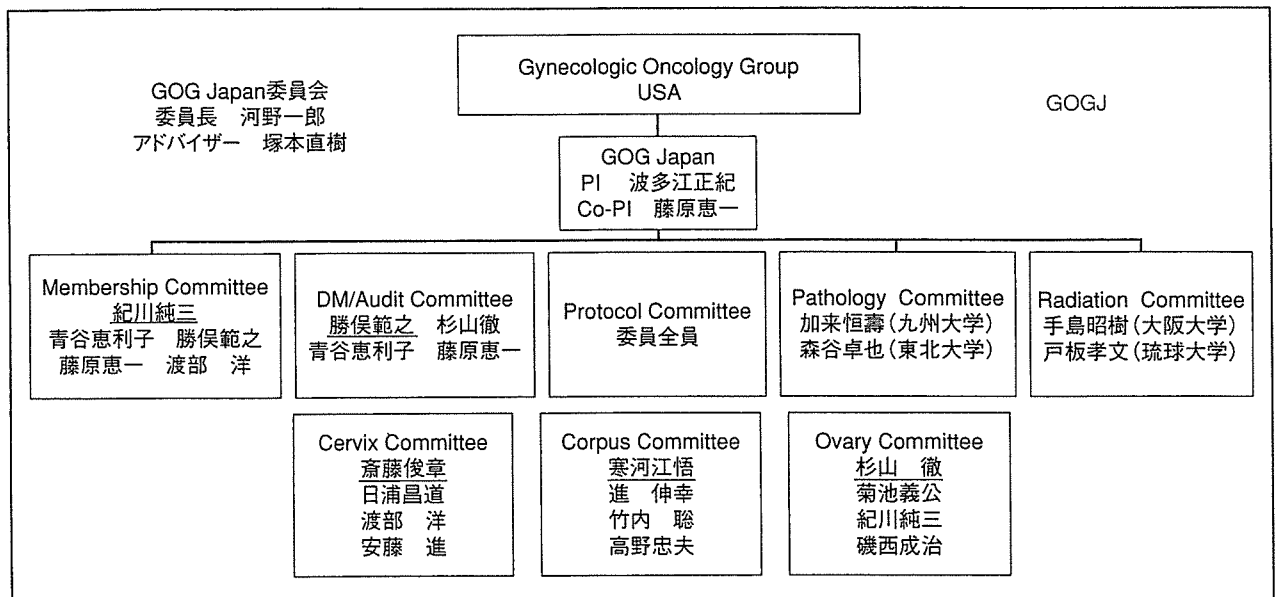


図2 GOG Japan:Structure

1. 臨床研究者グループ

臨床研究の主体をなすところである。医師、Clinical Research Coordinator (CRC), Research Nurse で構成されるが、多くの施設では医師が忙しい診療のなかですべて行っており、かなり

の負担となる一方、症例報告書 (Case Report Form; CRF) の不備や提出遅延が問題となっている。CRC の教育・導入が少しずつ進んでいるが、資金面より限定された施設に留まる。今後、CRC や Research Nurse の導入により研究者グ

表1 データセンターの役割

1. 臨床試験の研究デザイン
2. プロトコール作成支援
3. 症例割付
4. 症例登録
5. データマネージメント
6. 統計解析

グループとして、厳格な試験の遂行と正確なデータが迅速に提出できるような体制へと進まねばならない(資金の確保とCRC教育制度)。

2. 支援部門

データマネージャーや生物統計家、コンピュータ技術者などによるデータ管理・統計解析への支援が試験の質の確保において欠かせない(表1)。JCOGでは別項で示されているようにデータマネージメント研究グループが確実に機能しており、JGOGでも北里大学臨床薬理研究所に独立したデータセンター業務を依頼している。データセンターは統計解析に基づいた実施可能性と整合性を重視したプロトコール作成の支援からその試験に関わり、品質管理(Quality Control: QC)、品質保証(Quality Assurance: QA)を行い、試験に参加した患者の安全と利益を守り、また、信頼できるデータから正しい結論が得られるように試験の支援を行う。しかし、ここには人件費を含み膨大なお金が必要となり、公的資金に乏しいわが国ではいかにお金を集めるかが問題である。ちなみに、EORTCでは13億の研究費のうち、10億がデータセンターに支払われているし(2001)、GOGでも18億中8億が使われている(2001)。

3. 第3者的監視部門

倫理委員会・モニタリング委員会・効果安全性委員会・監査委員会などから構成される。JCOGではauditを行っており、GOG-JapanでもGOGとJGOG合同でのaudit(川崎医大、鹿児島市立病院)を行い、今後、JGOGとしてもJGOG臨床試験へのauditを行っていく予定

である。

啓蒙

標準的治療の確立に伴い、治療ガイドラインの作成・実施が望まれる。実際、卵巣がんは欧米でのエビデンスが多く、これに基づいた「卵巣がん治療ガイドライン」が発刊された。しかし、欧米との治療法が異なる部分を有する子宮頸がん・体がんではエビデンスという観点からガイドライン作成は慎重に作業が進められている(婦人科腫瘍学会)。専門医制度や専門医教育が具体化しつつあるが、これらガイドラインを通じて、医師に対して現時点での標準的治療法を示すことが重要である。同時にエビデンスが少ない分野では臨床試験の重要性を認識することに繋がる。一方、臨床試験の足取りを確実なものにするには患者の臨床試験への理解も重要であり、市民公開講座や患者用ガイドラインの作成などの努力が求められる。

おわりに

わが国では患者に標準的治療を提供するという臨床試験を推進・支援・監視する国家機関は存在しないなか、婦人科がんにおける臨床試験への取り組みはその足取りを確実なものとしている。JGOGは国際的にはsystem organizationに先進的なGOGやGCIGと連携することでその方法論を学んでおり、わが国に合ったシステムを作っていく責任がある。国内においてJCOGとJGOGは車の両輪として地方グループと関係を強め、確実な試験の遂行が必要である。しかし、限られた資金のなかでいかに意義ある試験を選び、確実に行っていくかが今後の課題である。同時に試験に必要な安定した資金の

確保をいかにすべきか、データセンターやCRCの充実など、大きな課題を抱えている。また、臨床試験は標準的治療の確立を目指した研究であることより、得られた結果は確実に国内外で広く公表していかなければならない。これらの積み重ねより、国の臨床試験への理解が深まり、体制が確立されることを期待する。

参考文献

- 1) がん臨床試験方法論の基礎と応用—JCOG 臨床試験セミナー記録集—(編集：JCOG 教育研修委員会，発刊：財団法人 長寿科学振興財団)

著者連絡先

(〒020-8505)
岩手県盛岡市内丸19-1
岩手医科大学医学部産婦人科
杉山 徹

第14回 産科中小施設研究会 案内

日時 平成17年9月10日(土) 18:00～20:00
テーマ 医事紛争・医療事故を起こさないための
「診療録・看護記録などの書き方は？」—その基本と実際—
講師 産科中小施設研究会世話人 中林病院 堀口貞夫
場所 雪印乳業株式会社本社ビル9階
東京都新宿区本塩町13番地 TEL 03-3226-3050
参加費：5,000円(コメディカル1,000円)、年会費：3,000円、懇親会費：3,000円
※当日は日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会の認定医シールを発行致します。
産科中小施設研究会 事務局 〒134-0083 東京都江戸川区中葛西5-2-41
池下レディースチャイルドクリニック内
TEL 03-5605-4103, FAX 03-5605-4109
事務局代行 ビーンスタークスノー株式会社 関東支店
TEL 03-3226-3053, FAX 03-3226-3074

婦人科がんを見逃さないために
【婦人科がん早期診断の要点・問題点 4】

卵巣癌

利部 正裕 杉山 徹

臨床婦人科産科

第60巻 第8号 別刷
2006年8月10日 発行

医学書院

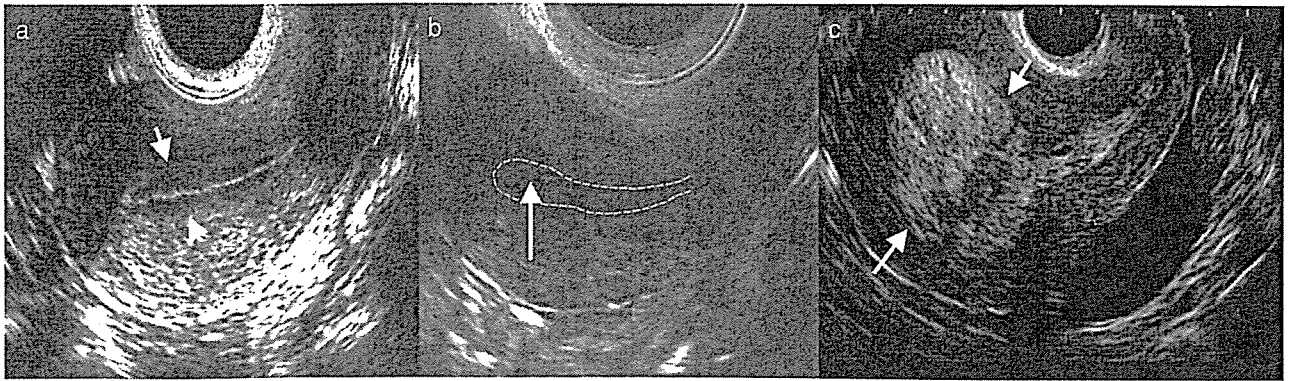


図1 子宮内膜の経膈超音波所見

- a: 閉経前正常子宮内膜像を示す。子宮内膜は木の葉状を呈し、卵胞期である。
 b: 閉経後の子宮内膜である。子宮内膜は平滑で萎縮しており、少量の分泌液貯留を認める。
 c: 子宮体癌の経膈超音波所見を示す。著明な子宮内膜の肥厚と不整な辺縁を呈しており、子宮筋層内への浸潤を認める。また、少量の腹水貯留も認める。pT1cN0M0であった症例である。

においても陰性であった症例、あるいは組織型の決定で判断を迫られる症例に対しての精査の段階では、子宮鏡検査がきわめて有用である。子宮内腔を観察することができ、増殖性病変をピンポイント的に採取できるからである。当院でも組織診において類内膜腺癌 G3 か漿液性腺癌かの鑑別診断で苦慮する症例を 2 例経験したが、子宮鏡組織診にて正診を得ている。しかし、子宮鏡試行による悪性細胞の腹腔内への拡散のリスクがあり得ること、さらに、そのような症例の予後についての明白なエビデンスがないため¹⁷⁾、現時点では、細胞診は陽性だが組織診は陰性であるような、いわゆる確定診断が得られない症例に限って行われるべきであろう。

文 献

- 1) Amant F, Moerman P, Neven P, et al : Endometrial cancer. *Lancet* 336 : 491-505, 2005
- 2) 富永祐民, 大島 明, 黒石哲生, 他 : がん統計白書—罹患/死亡/予後. 篠原出版, 東京, 1999
- 3) 滝 一郎 : 婦人科腫瘍の臨床病性. 改訂第 2 版. メジカルビュー社, 2004
- 4) Calle EE, Rodrigue ZC, Walker-Thurmond K, et al : Over-weight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348 : 1625-1638, 2003
- 5) 野田起一郎 : 子宮体がんの患者対照 (case control) 研究. *癌の臨床* 29 : 999-1053, 1983
- 6) Inoue M, Okayama A, Fujita M, et al : A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 85 : 346-350, 1994

- 7) Kurman RJ : *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. Springer-Verlag, New York, 1994
- 8) Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess J F, et al : Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 94 : 208-211, 2004
- 9) Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al : Logitudinal hysteroscopic flow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 351 : 36, 1998
- 10) Cohen I : Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 94 : 256-266, 2004
- 11) Lu KH, Dinh M, Kohlman W, et al : Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for woman with hereditary nonpolyposis colotectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 105 : 569-574, 2005
- 12) Unfer U, Casini ML, Costabile L, et al : Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 82 : 145-148, 2004
- 13) Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al : Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJOG* 102 : 133-136, 1995
- 14) Osmer R, Volksen M, Schauer A : Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma ? *Lancet* 335 : 1569-1571, 1991
- 15) Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, et al : The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in post menopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 98 : 470-475, 1991
- 16) Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al : Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 280 : 1510-1517, 1998
- 17) Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, et al : Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells ? *Obstet Gynecol Surv* 59 : 280-284, 2004

【婦人科がん早期診断の要点・問題点 4】

卵巣癌

利部 正裕* 杉山 徹

はじめに

卵巣癌はsilent killerと称されるように初発症状に乏しい。事実、初回診断時に進行癌が約60%以上を占める。5年生存率はI期癌では90%を超えているが、Ⅲ/Ⅳ期は30%前後であり、婦人科癌のなかで卵巣癌は予後が最も不良である。治療法は進歩しているが、早期発見に勝ることはできない。卵巣癌罹患のリスクグループを疫学より知り、症状を振り返り考えてみることで次回からの早期発見へつなげる観点から、また婦人科を訪れた患者に対して卵巣腫瘍を見逃さないコツ、腫瘍が存在すればいかに癌を鑑別するかの観点から、特に最近話題の子宮内膜症からの癌化を含めて考えてみる。さらに、近い将来、血清プロテオミクスでの超早期診断が可能になるであろう。

疫学から危険因子を知る

1. 年齢

年齢が最も重要な危険因子である。米国では発症の平均年齢は59歳で、40～79歳までの発症は15.7から54まで増加する。本邦での人口10万人対の死亡率も55～59歳：11.3から85～90歳：21.5と段階的な上昇を示している¹⁾。

2. 家族性発生

5～10%に家族性発生が報告されている。約

70%にBRCA1の変異が関与し、発症の危険は40%、BRCA2では25%まで高まると報告されている²⁾。1親等内に卵巣癌患者がいれば、発症の相対危険率は3.6と報告されている³⁾。

3. 月経・妊娠歴

妊娠は卵巣癌発生率を10%まで減少させ、未妊婦は危険群に入る。早発初経、晩期閉経も危険を高める⁴⁾。WHOは、ピル内服期間が長いほど卵巣癌の相対危険率が減少すると報告している。

4. ホルモン補充療法

Estrogenを閉経後に10年以上投与すると有意に卵巣癌発生が増加することが報告されている⁵⁾。

5. 肥満

Body mass index (BMI)の増加は危険が高まり、高度なBMIを示した婦人の15%では約2倍の危険性が報告されている⁶⁾。

6. 不妊治療

不妊症治療においてclomiphene citrateなどの排卵誘発剤を用い、妊娠が成立しない場合は危険性の増加が指摘されている⁷⁾。Nessら⁸⁾は不妊患者5,207例、コントロール7,705例を11年間追跡して、不妊期間5年以上では1年未満より2.7倍のリスク上昇、borderline serous tumorが2.4倍の発症頻度、内膜症合併では1.7倍の発症頻度と報告している。

症状から

早期症状は非常に乏しく、診断時にⅢ/Ⅳ期癌が過半数を占める。欧米では70～75%がⅢ/Ⅳ期

* かがぶ まさひろ、すぎやま とおる：岩手医科大学産科婦人科
(〒020-8505 盛岡市内丸19-1)

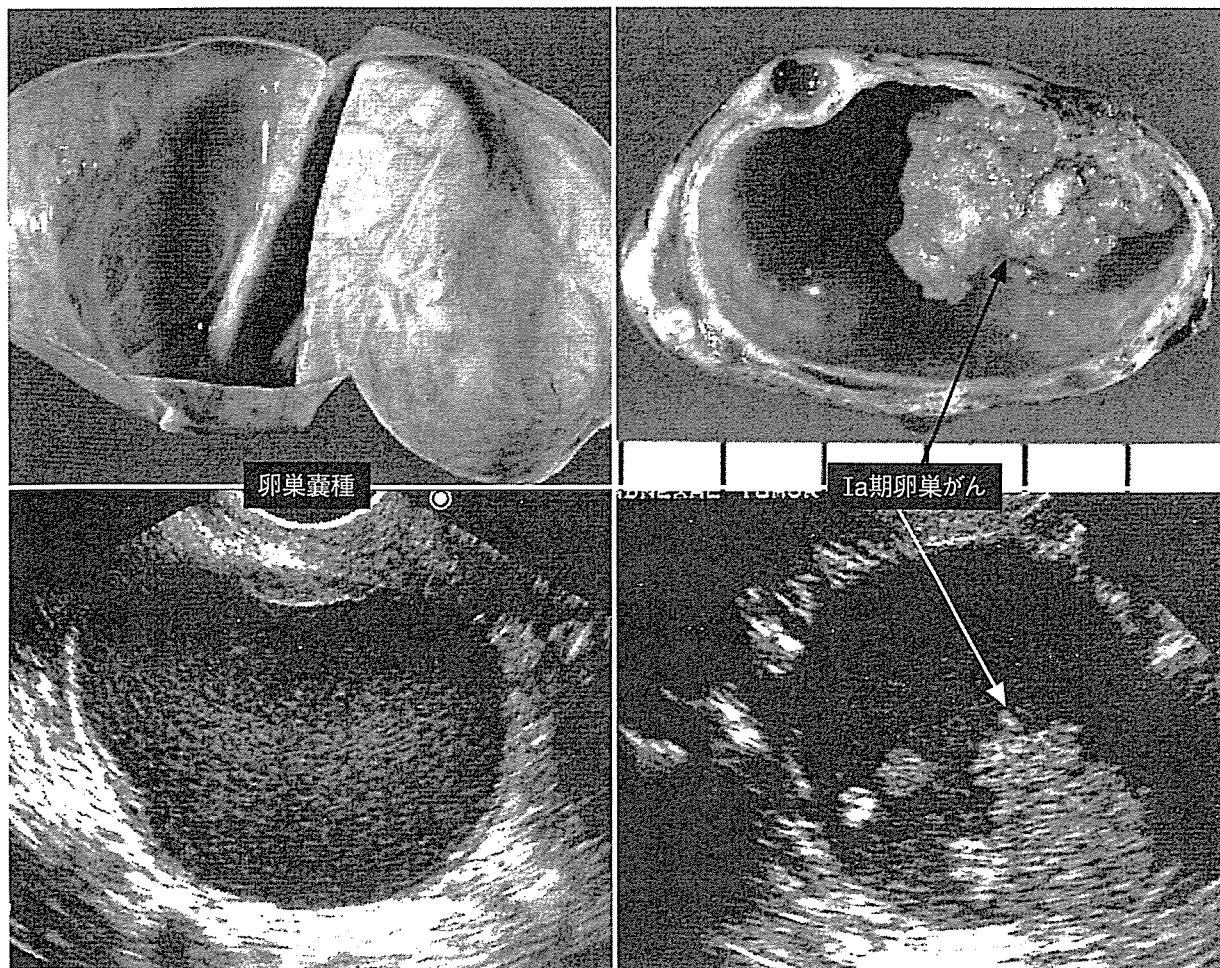


図1 卵巢囊腫と卵巢癌の肉眼像および超音波所見

癌と報告され、卵巢癌は silent killer と呼称される。癌はまず腹膜播種にて広く腹腔内へ進展、腫瘤形成に加え、腹水貯留や癌性腹膜炎を伴いやすく、腹囲の増大、膨満感、下腹部痛・下部背部痛、長期間持続する便秘・下痢などが主訴となる。当初、内科などを受診する可能性が高く、他科医師への啓蒙（講演会など）を行い、十分な問診と腹部超音波診を推奨することが早期発見につながる。

産婦人科外来診察時

1. 内診と超音波検査

内診では腫瘍の存在がしばしば見逃され、4～6 cmの腫瘍の検出率は67%と報告されている⁹⁾。内診に続いて経膈超音波診を行うことが標準的診察手段であり、見逃さないコツでもある。経膈超音波診での形態的なスコアリングが考案されているが、特異性が十分でない。日常臨床での超音波

診では、難しく所見を区分することに捉われず、腫瘍が存在したら、大きさを確認後、腫瘤内部構造を観察する。悪性腫瘍であれば、腫瘤壁の肥厚や囊胞成分に必ず種々の割合で充実成分が混じる。Color doppler imagingがあればこの部分には血流が確認できる。このように、囊胞成分と充実成分が混在していないかを厳重にチェックすることがコツである（図1）。悪性が疑われる症例では、詳しい画像診断が必要になる（CT, MRI）。良性腫瘍と考えられたら、手術（腹腔鏡/開腹）が推奨されるが、経過観察の場合は少なくとも3～6か月ごとに厳重な超音波を中心とした画像診断を行うことが必要である。

2. 腫瘍マーカー

悪性卵巢腫瘍における主な腫瘍マーカーを表1に示す。非粘液性腫瘍ではCA125が最も特異的であり、卵巢癌の85%が陽性を示すが、I期癌

表1 悪性卵巣腫瘍における主な腫瘍マーカー
診断からフォローアップ(治療効果の判定・再発診断)

	組織選択性腫瘍マーカー	一般的腫瘍マーカー
上皮性卵巣腫瘍	CA125 CA19-9 CA72-4 CA546 CA602 SLX STN	CEA BFP TPA
胚細胞腫瘍	AFP hCG	LDH ALP 各種の糖鎖抗原および酵素
性索間質性腫瘍	estrogen testosterone	

での陽性率は50%にとどまることを知らねばならない。さらにCA125は子宮内膜癌、胆管癌、大腸癌などの悪性腫瘍や子宮内膜症、腹腔内炎症、肝疾患、膵炎などの良性疾患、妊娠初期でも陽性化する。Jacobsら¹⁰⁾は、閉経後女性においてCA125が30 U/ml以下の女性と比べ30 U/ml以上の女性は1年以内に卵巣癌が発見される確率が36倍であり、100 U/ml以上であれば205倍であると報告している。一方、粘液性腫瘍ではCA125は非特異的であり、CEA, CA19-9, CA724などを参考にする。

検診は有用か

近年、卵巣癌の早期発見を目的として子宮頸がん検診時に経膈超音波を用いて卵巣腫瘍のスクリーニングが行われている。佐藤ら¹¹⁾は子宮癌集団検診者延べ20,242人に対して経膈超音波診での卵巣癌検診を行い、卵巣長径が30 mm以上あった延べ1,008人に対しての二次検診にて境界悪性・悪性卵巣腫瘍6例を検出している。同時に行ったCA125, CA19-9, AFP, LDHのcombination assay (CAMPAS)での検討も行い、マーカーでの検診では否定的見解を示している。小林¹²⁾は、産婦人科医院・病院を受診した延べ46,394例中287例の卵巣癌を報告している。3~4 cmの卵巣腫瘍を見逃さないために経膈超音波診を施行し、そののちに腫瘍マーカー(6種類)でのコンピュータ解析を行うことを推奨している。

岩手県においても1995年より経膈超音波による卵巣癌検診を行っている。再検査の基準として

は、閉経前は直径5 cm以上の病変を、閉経後は直径3 cm以上の病変を腫瘍の性状にかかわらず2次検診とした。その結果、岩手県では検診受診者186,580人中1,095人が要2次検診となり、悪性腫瘍および境界悪性腫瘍が11例(1次検診者の0.006%)であった¹³⁾。しかし、経膈超音波検査だけでのスクリーニングでは不十分であり、CA125と経膈超音波検査との組み合わせが検討されているが、偽陽性率が高い。

いずれにせよ、子宮頸がん対象者に対する卵巣癌検診は、現時点でコストも含めて効率的ではない。

子宮内膜症はがん化する

チョコレート嚢胞の4~5%に卵巣癌が合併し、卵巣癌の16~17%にチョコレート嚢胞が合併する。チョコレート嚢胞(全年齢)のがん化率は0.7%、年齢や腫瘍径に相関してがん化率が上昇することが報告された¹⁴⁾。また、Gorpら¹⁵⁾は、子宮内膜症の2.5%に癌化の可能性があると述べている。子宮内膜症取扱い規約(2004版)¹⁶⁾には、「endometrial cyst合併卵巣癌に対するガイドライン(卵巣チョコレート嚢胞の悪性化)」という項目が記載された。チョコレート嚢胞は画像(超音波, MRI/CT)、腫瘍マーカー(CA125, CA19-9)での3~6か月ごとのフォローアップが必要である。また、年齢(>40歳)・腫瘍径(>10 cm)によりがん化のリスクは高まるので、20~30歳代でも10 cmを超える場合や腫瘍径にかかわらず40歳(特に50歳)を超えた場合は、がん化前の摘