

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

上皮性卵巣癌におけるセカンドルックオペレーション（SLO）の適応基準の
確立に関する検討

分担研究者	喜多 恒和	防衛医科大学校病院 産婦人科・講師
研究協力者	吉川智之	防衛医科大学校 産婦人科
	工藤一弥	防衛医科大学校 産婦人科
	高野政志	防衛医科大学校 産婦人科
	藤井和之	防衛医科大学校 産婦人科
	佐々木直樹	防衛医科大学校 産婦人科

研究要旨

上皮性卵巣癌治療において初回腫瘍摘出術（PDS）後の化学療法により臨床的完全寛解（cCR）を得られた場合、一般にはセカンドルックオペレーション（SLO）の適応とはならないとされている。しかし漿液性腺癌では、PDSで残存腫瘍径（RT）が1cm以上であれば、SLOの診断的意義のみでなく治療的意義も期待できることを平成17年度研究で示唆してきた。さらに平成18年度研究では、初回手術や初回化学療法によりcCRを得た症例でも、化学療法早期の腫瘍マーカーCA125値の減衰率が0.08未満である場合やSLO直前のCA125値が10U/ml以上の場合、SLOにおける残存腫瘍の存在を予測し得ることと、SLOにより予後改善が期待できることがわかった。しかしSLOで病理学的完全寛解pCRが確認された症例でも40%が後に再発することから、pCR獲得後に維持化学療法を導入すべき症例の選択条件の設定も必要であると考えられた。

以上のことから、cCRが得られた上皮性卵巣癌に対するSLOの適応基準は、①PDSにおけるRTが1cm以上、②初回化学療法中のCA125値の減衰率が0.08未満、③SLO直前のCA125値が10U/ml以上のいずれかを満たす場合であると設定できる。

A. 研究目的

進行期上皮性卵巣癌に対する初回治療（手術療法＋化学療法6コース）により、画像検査（CTやMRI）や腫瘍マーカーの測定値から残存腫瘍を認めず、臨床的寛解（cCR）と判定された症例において、セカンドルックオペレーション（SLO）の適応基準を確立すること。さらにSLOが、二次的腫瘍減量手術（SLO/SDS）や追加化学療法によりSLO適応患者の予後改善に寄与するかを検討する。

B. 研究方法

1998年1月から2005年5月までに初

回手術を施行した上皮性卵巣癌143例のうち、Ⅲ・Ⅳ期は79例（55.2%）で、さらにcCRと判定された31例（39.2%）において、SLOを施行した29例を対象とした。病理組織型の内訳は、漿液性腺癌23例、類内膜腺癌1例、明細胞腺癌3例、粘液性腺癌2例であった。検討項目は①SLO時の残存腫瘍の有無、②化学療法早期のCA125値の減衰率＝ $[\ln(\text{CA125前値}) - \ln(\text{CA125後値})] / \Delta T$ （測定間隔日数）がcut off値0.08未満、③SLO直前のCA125値がcut off値10U/ml以上、④病理組織型、⑤初回手術時腫瘍進展度（pT期）、⑥初回手術完遂度（optimal

は1cm未満)とした。SLOの陽性予測は、Fisherの直接確率計算法を用いた。またCA125値の減衰率は初回化学療法1～2コース前後で算出した値のうち最も高い値を採用した。予後の検討はKaplan-Meier法を用いた。

(倫理面への配慮)

卵巣癌患者への手術や化学療法を行う際には、それらの危険性と期待し得る効果および代替治療について説明し、患者および家族の同意を得て行った。

C. 研究結果

CA125値の減衰率のcut off値の決定は、初回化学療法後CA125値が35U/mL未満になったⅢ期漿液性腺癌および類内膜腺癌19例を用いて検討した。表1に示すごとく減衰率のcut off値を0.08未満と設定すると、SLO陽性を予測する診断精度は84.2% (p=0.0063)と最高になる。CA125値の減衰率が0.08であった場合、CA125値の半減期は8.66日に相当する。

表1. CA125値の減衰率の設定

減衰率	sensitivity	specificity	PPV	NPV	Accuracy
0.07未満	63.6	75	77.8	60	68.4
0.08未満	90.9	75	83.3	85.7	84.2
(p=0.0063)					
0.09未満	90.9	50	78.5	80	78.9
0.10未満	100	50	73.3	100	78.9

2. 各予後因子とSLO陽性率との関係を表2に示した。

表2. 予後因子とSLO陽性率

予後因子	SLO陽性率
初回手術完遂度	
Complete	1/4(25%)
Optimal	4/10(40%)
Sub-optimal	9/15(60%)
組織型	
Serous	14/23(61%)
Serous以外	0/6(0%)
初回手術時腫瘍進展度	
pT3c	13/18(72%)
pT3c以外	1/11(9%)
SLO直前のCA125値	
10U/mL以上	10/15(67%)
10U/mL未満	4/14(29%)
CA125値の減衰率	
0.08未満	13/20(65%)
0.08以上	1/9(11%)

Ⅲ・Ⅳ期卵巣癌でcCR獲得後に行ったSLOが陽性で残存腫瘍病変を認めたものは、初回手術完遂度がsub-optimalの場合では60%、病理組織型が漿液性腺癌の場合では61%、初回手術時腫瘍進展度がpT3cの場合では72%、SLO直前のCA125値が10U/ml以上の場合では67%、CA125値の減衰率が0.08未満の場合では65%と他の場合と比べて高率であることがわかった。

表3には初回手術完遂度とSLO直前のCA125値別によるSLO陽性率を示した。SLO直前のCA125値が10U/ml以上であれば、初回手術完遂度がoptimalでもsub-optimalでも、SLO陽性率はそれぞれ100%、77%と高率で、言い換えれば初回手術でいわゆる残存腫瘍がゼロにならない場合、あるいはSLO直前のCA125値が10U/ml未満にならない場合、SLO陽性率は高率であるといえる。

表3. 初回手術完遂度とCA125値によるSLO陽性率

	CA125:10未満	CA125:10以上
complete	0	1/4(25%)
optimal	2/8(25%)	2/2(100%)
sub-optimal	2/6(33%)	7/9(77%)

病理組織型や初回手術時腫瘍進展度とCA125値の減衰率を組み合わせた場合、表4に示すごとく、pT3cの漿液性腺癌で、CA125値の減衰率が0.08未満であれば、SLOは全例で陽性であることがわかった。

表4. 組織型、腫瘍進展度とCA125値の減衰率によるSLO陽性率

	減衰率:0.08以上	減衰率:0.08未満
漿液性腺癌+pT3c	1/6(17%)	12/12(100%)
漿液性腺癌+pT3c以外	0/1(0%)	1/4(25%)
漿液性腺癌以外	0/2(0%)	0/3(0%)

pT3cの漿液性腺癌であった場合、CA125値の減衰率やSLO直前のCA125値を用いてSLO陽性であるかを予測できるか検討した結果、表5に示すごとく、94%の確率で予測可能であることがわかった。しかしSLO陰性でpCRが確認された症例でも5例中2例(40%)が再発しており、すべてCA125値の減衰率は0.08以上で、SLO直前のCA125値も10U/ml未満であ

った (表 6)。

表5. pT3c漿液性腺癌におけるSLO陽性率

設定条件	sensitivity	specificity	PPV	NPV	Accuracy
CA125値の減衰率 0.08未満	12/13	5/5	12/12	5/6	17/18 94% (p=0.0007)
CA125値の減衰率 0.08未満 あるいは SLO直前のCA125 10U/ml以上	13/13	4/5	13/14	4/4	17/18 94% (p=0.0016)

表6. pT3c漿液性腺癌でSLO陰性後の再発例 (5例中2例=40%)

	SLO直前 CA125値	CA125 減衰率	再発まで の期間	再発部位	OS
症例1	3U/ml	0.1101	13ヶ月後	ダグラス窩	70ヶ月生存
症例2	6U/ml	0.0852	6ヶ月後	ダグラス窩	12ヶ月生存

pT3c 漿液性腺癌 18 例の SLO 結果を陰性、肉眼的陽性、細胞診陽性にわけ、SLO 後の PFS と OS を検討した (図 1、図 2)。PFS は 3 群とも 20 ヶ月前後で差がなく、OS も観察期間の短い例があるものの 50 ヶ月生存率は 3 群とも 100%であった。

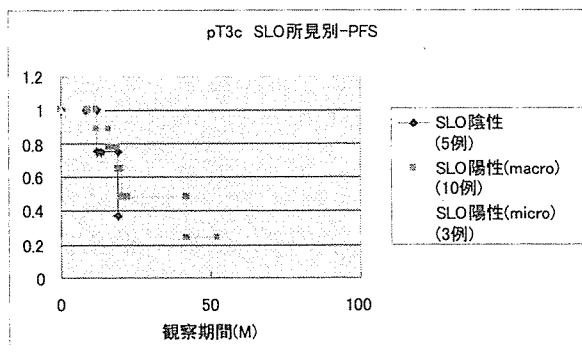


図1. pT3c漿液性腺癌のSLO所見別PFS

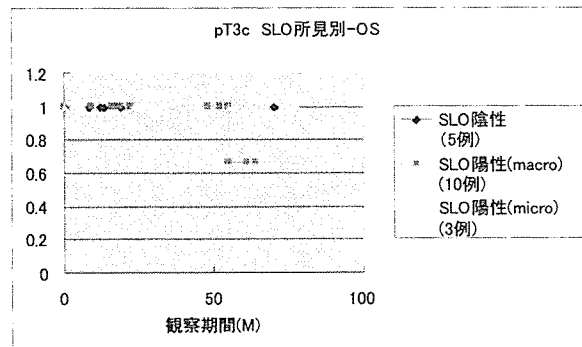


図2. pT3c漿液性腺癌のSLO所見別OS

D. 考察

平成 17 年度研究では、PDS 時の RT のサイズにより SLO の陽性率が上昇するが、

SLO/SDS とその後の化学療法の追加により、予後を SLO 陰性群のレベルにまで改善することができることを報告した。今年度研究では PDS 後の CA125 値の減衰率や半減期が、再開腹時の残存腫瘍や患者の予後を予測し得るという報告 (Buller R et al: Gynecol Oncol 1992, Gadducci A et al: Gynecol Oncol 2004) を参考に、進行期上皮性卵巣癌で cCR と判定されたうえで SLO を施行した 29 例を対象として、SLO 陽性率や予後を検討し、SLO の適応基準の確立と SLO の有用性を再検討した。CA125 が診断や再発の判定に特に有用性が高い漿液性腺癌や類内膜腺癌を対象として、CA125 値の化学療法中の減衰率を算定し、SLO の結果を最も的確に予測しえる減衰率 0.08 を決定した。この減衰率に従うと CA125 値の半減期は 8.66 日となり、初回化学療法の投与間隔が 3 週間であれば、1 コースごと CA125 値は 5.4 分の 1 に減少し、4 週間間隔であれば 9.4 分の 1 に減少することになる。SLO が陽性となる場合の予後因子は、PDS が sub-optimal、漿液性腺癌、pT3c、SLO 直前の CA125 値が 10U/ml 以上および CA125 値の減衰率が 0.08 未満であった。しかし SLO 直前の CA125 値が 10U/ml 以上であれば、PDS 後の RT が optimal であっても SLO は 100%陽性であり、さらに pT3c の漿液性腺癌では CA125 値の減衰率が 0.08 未満であれば SLO は 100%陽性であった。CA125 値の減衰率と SLO 直前値は、94%という高い診断効率を有することがわかった。また SLO が陽性であっても SLO/SDS を行い残存腫瘍を摘出し、さらに同じレジメンやセカンドラインによる化学療法を追加することにより、SLO 陰性群と同様な予後が得られたことから、SLO の治療的意義は存在することが示唆された。

E. 結論

進行上皮性卵巣癌において、PDS 後の

初回化学療法により cCR と判定された場合でも、CA125 値の減衰率が 0.08 未満の場合や CA125 値が 10U/ml 以上である場合は SLO を適応すべきであり、追加治療により予後改善が期待できると考えられた。しかし SLO が陰性であった症例や SLO を省略できると判断された症例において、その後の再発を予測しえる因子は特定できず、再発予防を目的とした維持化学療法を適応すべき症例の特定はできなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Chin KV, Kita T, et al. Sel Vanayagam, YickK Fu Wong, Yong Lin, Wei Chung Shih: Application of Expression Genomics for Predicting Treatment Response in Cancer. Annals of New York Academy of Sciences 1058: 186-195, 2005.
2. Kikuchi Y, Kita T, et al. Treatment options in the management of ovarian cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy 6(5): 743-754, 2005.
3. Fujii K, Kita T, et al. Clinical significance of immunohistochemical indentification of MUC1 in patients with epithelial ovarian carcinoma. Trends in Cancer Research 1: 133-138, 2005.
4. Goto T, Kita T, et al. Gene expression profiles with cDNA microarray reveals RhoGDI as a predictive marker for paclitaxel resistance in ovarian cancers. Oncology Report 15(5): 1265-1272, 2006.
5. Takano M, Kita T, et al. Preoperative needle biopsy and immunohistochemical analysis for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of rectum mimicking vaginal leiomyoma. International Journal of Gynecologic Cancer 16: 927-930, 2006.
6. Shimada M, Kita T, Iwasaka T, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Gynecologic Oncology 101: 234-237, 2006.
7. Hirata J, Kita T, et al. Inhibitory effects of bisphosphonates on the proliferation of human ovarian cancer cell lines and the mechanism. Medicinal Chemistry 2(3): 223-226, 2006.
8. Sasaki N, Kita T, et al. Effect of HER-2/neu overexpression on chemoresistance and prognosis in ovarian carcinoma. J. Obstet Gynaecol Res. 33(1): 17-23, 2006.
9. Saito K, Kita T, et al. Effect of paclitaxel on vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-8 in serum of patients with recurrent ovarian cancer: a comparison of weekly vs triweekly regimens. Targ Oncol 1: 86-89, 2006.
10. Yamamoto S, Kita T, et al. Clear cell adenocarcinoma associated with clear cell adenofibromatous component: A subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma with distinct clinicopathological characteristics. Am J Surg Pathol 2007 in press.
11. 藤井和之、喜多恒和、他：卵巣明細胞腺癌早期症例（I + II 期）におけ

- る化学療法と予後に関する検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25 : 23-29, 2007.
12. 山本宗平、喜多恒和、他：明細胞腺線維腫成分を伴う卵巣明細胞癌の臨床病理学的特徴. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25 : 30-38, 2007.
 13. 高野政志、喜多恒和：性索間質性悪性腫瘍. 産科と婦人科 72 増刊号：276-279, 2005.
 14. 高野政志、喜多恒和：明細胞腺癌に対する手術療法. 産科と婦人科 71(5)：593-579, 2005.
 15. 佐々木直樹、喜多恒和、他：卵巣癌における HER-2/neu 過剰発現の意義. 産婦人科の世界 57(3)：195-201, 2005.
 16. 高野政志、喜多恒和、他：卵巣癌に対する手術療法の個別化と化学療法. 産婦人科治療 90(6)：996-1003, 2005
 17. 岡本三四郎、喜多恒和、他：子宮筋層病変を含む骨盤内腫瘍における針生検の臨床病理学的検討 (第 2 報). 子宮筋層病変生検研究会誌 5: 4-5, 2005.
 18. 木村英三、落合和徳、吉川裕之、喜多恒和、他：わが国の臨床研究グループの現状と今後の進む道 関東婦人科腫瘍研究機構 JKTB ならびに JCGOG における臨床試験. 産科と婦人科 72: 1133-1138, 2005.
 19. 佐々木直樹、喜多恒和、菊池義公：卵巣癌における新しい予後因子の検索. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 24(1)：12-20, 2006.
 20. 高野政志、喜多恒和、他：プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する CDDP/CPT-11 療法. 産科と婦人科 5(35)：587-593, 2006.
 21. 喜多恒和：上皮性卵巣癌におけるセカンドルックオペレーション (SLO) 適応の個別化に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業 進行卵巣がんの集学的治療に関する研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006; 14-17.
 22. 藤井和之、喜多恒和、他：子宮筋腫/子宮腺筋症に対する子宮全摘術. 産婦人科の世界 58(8)：725-729, 2006.
 23. 喜多恒和、他：完璧！産婦人科ローテート・マニュアルー卵巣腫瘍の手術療法ー. 産婦人科の実際 55: 207-211, 2006.
 24. 喜多恒和：【解説】(what's going on) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: randomized clinical trial. 初回腫瘍収縮手術で残存腫瘍径を 1 cm 以下にできた進行上皮性卵巣癌を、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清群と腫大リンパ節摘出群とに術中無作為化し、無憎悪生存率および全生存率を比較した論文. Mebio Oncology 3(1)：91-93, 2006.
 25. 杉山徹、喜多恒和、他：(座談会)婦人科腫瘍ー卵巣癌、特に明細胞癌の治療についてー. Medicament News 1868: 1-8, 2006.
2. 学会発表
省略
 - G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

卵巣癌における子宮頸部・内膜細胞診の陽性頻度

分担研究者 中西 透 愛知県がんセンター中央病院 婦人科・部長

研究要旨

卵巣癌症例における子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診の陽性頻度と、これらに關与する臨床的・病理学的因子を檢討する目的で、1991年1月から2003年12月に当院で治療した卵巣癌症例185例を檢討した。8例(4.3%)が子宮頸部細胞診陽性、31例(16.8%)が子宮内膜細胞診陽性で、陽性例の約90%がFIGO III期以降、87%程度がpT3と多くが進行症例で、70-80%の組織型が漿液性腺癌であった。子宮頸部細胞診陽性例中7例(87.5%)は子宮内膜細胞診が陽性で、子宮頸部細胞診陽性例と子宮内膜細胞診陽性例は、全例腹水細胞診又は腹腔洗淨細胞診が陽性であった。子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診が陽性の症例では卵巣癌の可能性を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

卵巣は腹腔内臓器であり生検等の部分的な組織採取が困難であるため、卵巣腫瘍の良性・悪性を鑑別するには、最終的な腹腔鏡や開腹手術等の侵襲を伴う作業が不可避である。また腫瘍が腹腔内に蔓延した進行症例でも、消化器等他臓器原発の悪性腫瘍との鑑別のために、病理検査検体採取の目的で開腹手術が行われる場合も多い。近年、画像診断や腫瘍マーカー、腹水細胞診等の諸検査は非常に進歩しており、診断技術は格段に向上したが、卵巣癌の臨床診断は今もって難しいと言わざるを得ない。

最近当院では、卵巣癌を子宮頸部腺癌と臨床診断した症例を2例経験した。共に漿液性腺癌であるが卵巣腫大は3cm程度、画像診断上の腹水貯留もごく少量で、子宮頸部組織検査では確定的な診断が得られなかった。しかし子宮頸部細胞診が陽性であることから子宮頸部腺癌を疑い治療を開始、開腹手術により卵巣癌の確定診断が得られた。この2例に共通しているのは、卵巣腫大という卵巣癌を疑うのに

特徴的な臨床所見がないこと、そして子宮頸部細胞診が陽性である。

卵巣腫大を認めない卵巣癌は、「正常大卵巣癌」とか「腹膜癌」とか区別され報告されており、当院の検討でも卵巣癌の18.9%は卵巣腫大が5cm未満である。しかし卵巣癌と子宮頸部細胞診の関連を示した報告は少ない。そこで今回は、卵巣癌における子宮頸部細胞診と子宮内膜細胞診の陽性頻度を検討した。

(倫理面への配慮)

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

B. 研究方法

1991年1月から2003年12月に当院で治療した卵巣癌症例中、診断時の子宮頸部細胞診と内膜細胞診両方の結果が確認でき、かつ肉眼的・画像的に明らかな子宮病変のなかった症例を対象とし、これらの臨床的・病理学的因子と子宮頸部・内膜細胞診との関連を検討した。

進行期は原則としてFIGO進行期分類・pTNM分類を用い、他治療前に施行した手術・病理学的所見をもとに決定した。術前化学療法等により進行期分類できなかつた症例は、治療前の画像診断をもとに決定した。

組織型は原則として治療前・治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。術前化学療法等により治療前に組織型診断が困難であった症例は、化学療法後に採取された組織標本で診断した。化学療法後で組織型の診断が困難であった症例は「その他」に分類した。

腫瘍径は超音波検査・MRI・CT等の画像診断により、卵巣・子宮附属器に存在する腫瘍の最大径を計測した。画像診断で卵巣・子宮附属器の腫大を認めない症例は「-5cm」に分類した。

腹水量は治療前の画像診断をもとに行つた。貯留している腹水量に関わらず、肝・右腎境界又は肝・横隔膜間に貯留を認める症例は「上腹部」まで腹水貯留していると考え、画像診断で腹水貯留を認めない症例は「なし」に、骨盤内に腹水貯留を認めるものの上腹部には認めない症例は「骨盤内」までの貯留とした。

子宮頸部細胞診陽性・子宮内膜細胞診陽性と臨床的・病理学的因子との関連の検討には、単変量解析ではカイ2乗検定を用い、多変量解析ではロジスティック回帰分析を用いた。統計解析はSPSS 12.0Jを用い、 $p < 0.05$ の場合には統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

対象期間に当院で治療した卵巣癌症例は409例で、この中で子宮頸部細胞診を施行した症例が274例(67.0%)、子宮内膜細胞診を施行した症例は205例

(50.1%)であった。内、子宮頸部・内膜細胞診両方を施行した症例は185例(45.2%)で、以後この185例を対象として検討した。

対象症例の年齢は平均55.7歳(範囲28-81歳)、44例が病理診断以前に化学療法を開始していた。組織型は漿液性腺癌が76例、類内膜腺癌が39例、未分化腺癌が7例、粘液性腺癌が25例、明細胞腺癌が26例、化学療法の修飾等により分類不能であった腺癌が6例、粘液性腺癌と明細胞腺癌の混合型が1例、顆粒膜細胞腫が3例、未分化胚細胞腫が1例、扁平上皮癌が1例であった。

対象症例中8例(4.3%)で子宮頸部細胞診が陽性、31例(16.8%)で子宮内膜細胞診が陽性であった(表2)。子宮頸部細胞診陽性8例の平均年齢は61.7歳、子宮内膜細胞診陽性31例の平均年齢は57.0歳、と全体よりやや高齢であった。約90%がFIGO進行期III期以降、87%程度がpT3と多くが進行症例であり、組織型は多くが漿液性腺癌であった。子宮頸部細胞診陽性例中7例は子宮内膜細胞診が陽性で、子宮頸部細胞診陽性で子宮内膜細胞診陰性であった1例は、摘出標本の子宮頸部に高度異型上皮が確認された。子宮頸部細胞診陽性例・子宮内膜細胞診陽性例は、全例で腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診が陽性であった。

臨床的・病理学的因子と子宮頸部・内膜細胞診結果との相関を検討したところ、卵巣癌における子宮頸部細胞診は陽性例が少ないため、相関が統計学的に有意となった因子は認められなかったが、FIGO III-IV期・pT3期といった進行症例で陽性頻度が高かった。子宮内膜細胞診は、FIGO進行期・pT分類・組織型・腫瘍径・腹水量、と有意な相関を認めた。

ロジスティック回帰分析による多変量解析では、pT分類と組織型が独立して子宮内膜細胞診陽性に関与する因子となった。子宮頸部細胞診陽性は子宮内膜細胞診陽性のみと関与していた。

D. 考察

子宮頸部細胞診は子宮頸癌の早期診断法として認知され、広く行われることで子宮頸癌の予後改善に貢献してきた。そして近年の子宮頸部腺癌の増加により、子宮頸部細胞診は子宮頸癌の診断法としてさらに重要性を増してきている。その中で当院では、卵巣癌を子宮頸部腺癌と臨床診断した症例を2例経験した。明らかな卵巣腫大を認めず子宮頸部細胞診が陽性であったことが、卵巣癌より子宮頸部腺癌を考えた主な原因と考えられ、今回の検討となった。

結果、対象症例中の4.3%で子宮頸部細胞診が陽性、16.8%で子宮内膜細胞診が陽性であった。多変量解析結果が示す様に、腹腔内進行期（pT分類）に従って頻度が増加しており、pT1-2では1.2%であった子宮頸部細胞診の陽性率はpT3では7.7%になり、pT1では1.5%であった子宮内膜細胞診の陽性率はpT2では10.3%に、pT3では29.7%となった。また子宮頸部細胞診陽性例・子宮内膜細胞診陽性例の全例が腹水細胞診または腹腔洗浄細胞診が陽性であったこと、多変量解析で子宮頸部細胞診陽性に対する子宮内膜細胞診陽性の強い関与が示されたことから、腹腔内に蔓延した腫瘍細胞が卵管・子宮内腔を経由して子宮頸部に達していることが示唆された。

多変量解析において、漿液性腺癌・類内膜癌・未分化腺癌が子宮内膜細胞診陽性に独立して関与する因子となった。組織型は進行期と相関することはよく知られており、今回の検討でも漿液性腺癌の75.0%（57/76）、類内膜癌の46.2%（18/39）、未分化腺癌の57.1%（4/7）がpT3であったのに対し、粘液性腺癌では16.0%（4/25）、明細胞腺癌では11.5%（3/26）を占めるに過ぎない。粘液性腺癌や明細胞腺癌で子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診陽性例が認められないのは、進行症例の頻度が少ないためである可能性が考えられ、今後の検討が必要である。

E. 結論

結論として卵巣癌症例における子宮頸部細胞診陽性率4.3%、子宮内膜細胞診陽性率は16.8%であった。これらは進行症例で頻度が高く、腹腔内進行期（pT分類）pT3では子宮頸部細胞診陽性率が7.7%、子宮内膜細胞診陽性率は29.7%であり、子宮頸部細胞診陽性・子宮内膜細胞診陽性をみた場合には、卵巣癌も鑑別診断に含めるべきと考えられた。また、子宮細胞診陽性例中約90%がFIGO進行期III期以降、87%程度がpT3であり、卵巣癌で子宮頸部細胞診陽性・子宮内膜細胞診陽性をみた場合には、進行症例の可能性が高いと考えられた。

今回の検討結果では、子宮頸部細胞診陽性の卵巣癌症例の多くが子宮内膜細胞診陽性であった。子宮頸部腺癌では、特に病巣が小さければ、子宮内膜細胞診は陰性になるであろうことを考えれば、一つの鑑別点となる。また、卵巣転移や癌性腹膜炎を来すような子宮頸部腺癌は腫瘍径が3cm以上であることから³⁾、病理学的に確定診断が得られないとか子宮頸部に明らかな腫瘍を認めないのに、子宮頸部細胞診が陽性である場合には、特に卵巣癌を鑑別診断に含むべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirose K, Nakanishi T, et al. Coffee consumption and the risk of endometrial cancer: Evidence from a case-control study of female hormone-related cancers in Japan. *Cancer Sci.* 98(3): 411-415. 2007.
2. Morishima S, Nakanishi T, et al. Identification of an HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from human papillomavirus type-16 E6: the combined effects of bortezomib

and interferon-gamma on the presentation of a cryptic epitope. Int J Cancer. 120(3): 594-604. 2007.

3. Niwa Y, Nakanishi T, et al.: Lymphotoxin-alpha polymorphisms and the risk of endometrial cancer in Japanese subjects. Gynecol Oncol. (in press)

2. 学会発表

1. 丹羽慶光、中西透: NQ01 C609T 遺伝子多型と子宮頸癌の罹患リスク 第 58 回日本産科婦人科学会、2006 年 4 月、横浜
2. 角健司、中西透: 再発卵巣癌に対する gemcitabine による salvage 化学療法 第 58 回日本産科婦人科学会、2006 年 4 月、横浜
3. 水野美香、中西透: 子宮頸癌(上皮内癌を除く)の円錐切除術の成績 第 44 回日本癌治療学会、2006 年 10 月、東京
4. 中西透: STD の多様性 若年女性の子宮頸がんの発生予防と妊孕能温存 若年性子宮頸がんの診断と治療 第 47 回日本母性衛生学会、2006 年 11 月、名古屋
5. 中西透: 子宮体癌治療後の経過観察に関する考察 第 120 回東海産科婦人科学会、2007 年 2 月、名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

卵巣癌播種性転移におけるシグナル伝達機序の解析

分担研究者 小西郁生 信州大学医学部 産科婦人科学教室・教授

研究要旨

卵巣癌は腹腔内播種という固有の様式で転移し、これが卵巣癌患者の主たる予後不良因子である。したがって、患者の予後改善にはこの播種性転移のシグナル伝達機序を解析し、このシグナルを抑制する新しい治療法の開発が求められる。

今回、癌細胞が低酸素下で hypoxia-inducible factor (HIF) を発現し E-cadherin 低下へと至るシグナル、細胞の運動・遊走に関するカルシウム結合蛋白 S100A4 発現から RhoA 活性化へと至るシグナル、および胎生期器官発生に関する Hedgehog シグナルの、卵巣癌播種性転移における意義を解析した。卵巣癌では特に進行癌において HIF 発現亢進/E-cadherin 低下、S100A4 発現亢進/RhoA 亢進、および Hedgehog 分子の発現亢進が認められ、これが *in vitro* でも確認された。

以上の成績から、上記3つのシグナル経路はいずれも卵巣癌の進展に関与することが示唆され、今後、新しい卵巣癌治療における分子標的候補として有力である。今後、これらのシグナル伝達を抑制する新しい卵巣癌治療を開発することが重要と考えられる。

A. 研究目的

卵巣癌の予後不良因子である腹腔内播種性転移のシグナル伝達機序を解析し、治療の標的となりうる分子候補を同定することで、卵巣癌に対する新しい治療法開発を目指す。

B. 研究方法

癌細胞が低酸素条件下で HIF を発現し E-cadherin 低下へと至るシグナル、細胞の運動・遊走に関するカルシウム結合蛋白 S100A4 から RhoA 活性化へと至るシグナル、および胎生期器官発生に関する Hedgehog シグナルの3つに着目し、これらのシグナル分子の発現を上皮性卵巣腫瘍組織（良性、境界悪性、癌）および卵巣癌細胞株において、RT-PCR 法、Western-blot 法、免疫組織染色法により検討した。また卵巣癌細胞を用いて、これらのシグナル促進および抑制が細胞の

増殖・運動・遊走・浸潤に及ぼす効果を *in vitro* で検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト卵巣癌組織の研究は患者の同意を得て行った。また本研究は大学倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

卵巣腫瘍における HIF, S100A4, RhoA, Hedgehog 蛋白発現は、良性・境界悪性腫瘍に比し、卵巣癌で有意に亢進していた。さらに HIF, RhoA, S100A4 発現は卵巣癌患者の有意な予後不良因子であった。

また *in vitro* では、卵巣表層上皮細胞に比し、卵巣癌細胞で発現が亢進していた。さらに、卵巣癌細胞において、低酸素条件は HIF 発現亢進と E-cadherin 発現低下をきたし浸潤能を亢進させた。

S100A4 添加は低分子量 GTP 結合蛋白 RhoA 活性化をきたし、浸潤能を亢進させ

た。Hedgehog シグナル抑制剤 cyclopamine は卵巣癌細胞の増殖を抑制しアポトーシスを促進した。

D. 考察

上記の3つのシグナルは卵巣癌細胞の増殖・浸潤に関与することが判明し、腹腔内播種性転移にも重要な役割を果たしていることが示唆された。今後、これらのシグナル抑制物質の探索が新しい卵巣癌治療開発に結びつくものと考えられる。

E. 結論

卵巣癌細胞の浸潤・転移において3つのシグナル伝達経路が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi N, Konishi I, et al.: Nuclear expression of S100A4 is associated with aggressive behavior of epithelial ovarian carcinoma. Cancer Sci 97: 1061-1069, 2006
2. Osada R, Konishi I, et al.: Expression of semaphorins, vascular endothelial growth factor, and their common receptor neuropilins and allelic loss of semaphorin locus in epithelial ovarian neoplasms. Human Pathol 37: 1414-1425, 2006.
3. Chen X, Konishi I et al.: Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation. Cancer Sci 98: 68-76, 2007.

2. 学会発表

1. Konishi I. Signal transduction in peritoneal dissemination of ovarian cancer. Special Lecture, 92nd Korean Society of Obstetrics

and Gynecology, September, 2006, Seoul

2. 長田亮介、小西郁生、他. 上皮性卵巣腫瘍における HIF-1 alpha および HIF-2 alpha 発現. 第 65 回日本癌学会、2006 年 9 月、横浜
3. 堀内晶子、小西郁生、他. : DNA topoisomerase I 阻害剤は HIF-1 alpha を介して卵巣癌細胞の細胞浸潤能を抑制する. 第 65 回日本癌学会、2006 年 9 月、横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

卵巣粘液性腫瘍における増殖能とアポトーシスに関する研究

分担研究者 岩坂 剛 佐賀大学医学部 産科婦人科学教室・教授

研究要旨

近年がん研究におけるアポトーシスの注目度が高まる中、卵巣癌についての知見は極めて少ない。71例の卵巣癌の分析により、アポトーシスの頻度が核分裂数、分化度、及び予後と関連し、予後因子としての可能性があることが判明した。さらにアポトーシスの発現における制御には bcl-2 蛋白発現が重要な役割を果たしていることも明らかになった。しかしながら、がんにおけるアポトーシスの意義は複雑で不明な点が多く、今後の研究課題である。また、卵巣粘液性腺癌は化学療法に低感受性であることが示された。

A. 研究目的

がん細胞自身にとってアポトーシスを免れることは進展していく上で必要であり、発がんや癌治療の面からもそれを支持する研究報告も多い。しかしながら注意深く観察すると、盛んに増殖・成長しているがん組織においても多くのアポトーシスが観察される。1972年の Kerr による最初のアポトーシスの提唱は、正常組織のみならず癌組織における細胞死についてなされたものであり、アポトーシスは良性腫瘍には少なく悪性腫瘍に高頻度に見られることが記された。すでにいくつかの悪性腫瘍で、アポトーシスの頻度が高いと予後不良の指標になり得るとの報告がある。一方、放射線治療の感受性と関連し、治療効果が予測できるとの逆の意見もあり、がんにおけるアポトーシスの意義は単純ではないことが伺える。

卵巣癌におけるアポトーシスの研究は極めて少なく、その意義はまったく不明である。本稿では卵巣癌（悪性上皮性卵巣腫瘍）におけるアポトーシスの意義、特に臨床病理学的因子あるいは予後の

関連を見ることを目的とした。

また、粘液性腺癌に対する至適療法確立を目的に、多数例の卵巣粘液性腺癌を集積して臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

上皮性卵巣がん 71 例（FIGO Stage I 期 19 例、II 期 15 例、III 期 34 例、IV 期 3 例）を対象とした。組織型別にみると、漿液性腺癌 38 例、粘液性腺癌 9 例、類内膜腺癌 7 例、明細胞腺癌 17 例、境界悪性腫瘍 5 例であった。組織分化度でみると、G1 15 例、G2 例、G3 19 例であった。これらの切除材料から得られた H&E 染色標本と、TUNEL 法を用いて癌細胞に対するアポトーシスの割合を算出した。同時に、bcl-2 および p53 遺伝子の発現状況、Mitosis の出現頻度も算出した。

また、多施設共同研究として、1998 年から 2003 年の間に初回治療を行った上皮性卵巣癌 1400 例のうち、central pathological review により粘液性腺癌を再分類し、漿液性腺癌 433 例を対照として臨床病理学的検討を行った。

C. 研究結果

1. アポトーシスの出現頻度

卵巣癌細胞におけるアポトーシスの出現頻度は平均 0.28%で 0-1.69%の範囲であった。Dieboldらの148例の卵巣癌での検討では平均値は示されておらず、アポトーシスの頻度は低いとだけ記されており 0-5%の範囲を取っている。そして1%を越えるものを高頻度群としている。他臓器の報告をみると、腎細胞癌で13.9%という非常に高い値も見られるが、およそ数%とした報告が多い。このアポトーシスの頻度に関しては、臓器別の相違もあるが、算定や評価方法に問題がある。例えばTUNEL法では特異的な形態を示さない核が多数びまん性に陽性を示すことがあり、これら全ての細胞をアポトーシスの初期像と見做すのには問題がある。

2. アポトーシスの分布

アポトーシスは散発的に起こるといわれている。アポトーシスの分布に特異性は見出し難い。しかしながら、今回の検討で、Bcl-2発現領域と逆相関の傾向があることを観察した。興味深いことに、卵巣粘液性腫瘍の境界悪性では、乳頭状構造の先端部でアポトーシスが多く、基部で増殖細胞が多く認められた。

3. アポトーシスと臨床病理学的因子との関連性

Apototic Index (AI)を計測し、 $AI > 2.8$ をhigh AI群、 $AI < 2.8$ をlow AI群とし、2群に分けて種々の臨床病理学的因子との相関を検討した。high AI群は、低分化癌や核分裂数の多い癌と有意な相関を認めた。その他の年齢、FIGO stage、リンパ節転移、術前化学療法の有無、腫瘍径、そして組織型とは相関が見られなかった。

4. アポトーシスと予後との相関

Kaplan-Meier法にて生存曲線を描き分析を行った。high AI群はlow AI群に比べ有意に予後不良であった。同様に、FIGO stage、核分裂数、そして組織分化

度も予後との相関が見られた。多変量解析では、FIGO stageと核分裂数のみが独立因子として抽出された。

5. 臨床病理学的検討

central pathological reviewでは、64例(33.8%)が粘液性腺癌、45例がintraepithelial carcinoma、42例がborderline malignancyと診断された。I、II期の早期癌は粘液性腺癌64例中45例(70.3%)であり、漿液性腺癌の99例(22.8%)に比して有意に高かった。粘液性腺癌の3年生存率はIa-b期は90.0%、Ic期は94.1%、II期は100%、III期は56.9%、IV期は66.7%であった。完全手術が可能であった症例の累積3年生存率は78.4%であり、不能であった例の21.4%に比して有意に良好であった。漿液性腺癌の累積生存率はIa-b期は100%、Ic期は91.6%、II期は86.8%、III期は69.3%、IV期は35.3%であった。完全手術が不可能であった粘液性腺癌の累積生存率は27.8%であり、漿液性腺癌の61.5%に比較して有意に不良であった。評価可能病変を有した症例における化学療法奏効率は粘液性腺癌で12.5%、漿液性腺癌で67.7%であった。

D. 考察

癌におけるアポトーシスの意義を考えるにあたり発がんの段階、増殖・成長の段階、そして治療分野のそれぞれの場面で検討すべきである。発がんのプロセスにおいてはアポトーシスの機序は抑制された状態の方が説明しやすいし、放射線或いは化学療法といった治療の場ではアポトーシスが起こりやすい方が良好な予後に結びつく。したがって、このような考え方をそのまま増殖・成長しつつあるがんを持ち込むと矛盾が起こる。これまで述べてきたように増殖・成長しつつあるがんにおいては多くのアポトーシスを観察することができ、その頻度は核分裂数の増加に伴って増加する。この現象は、異常にactiveになったがん組織のひと

つの現象を見ているにすぎず、この段階のがんにおいては、アポトーシスと同時に核分裂の activity も念頭に置いて考えるべきである。

E. 結論

卵巣癌におけるアポトーシスは分化度や核分裂数、さらには予後と関連し、bcl-2 蛋白がその制御に重要な役割を果たしている。現在卵巣癌におけるアポトーシスの研究報告は極めて少なく、この分野での今後の研究の進展が強く望まれる。

また、卵巣粘液性腺癌は化学療法低感受性であることが示されるとともに手術完遂の重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang Z-M, Iwasaka T, et al. Comparative analyses of genomic imprinting and CpG island-methylation in mouse Murrl and human MURR1 loci revealed a putative imprinting control region in mice. Gene 366 : 77-86, 2006.
2. Noguchi M, Iwasaka T, et al. Inhibitory effect of tea polyphenol, (-) - epigallocatechin gallate, on growth of cervical adenocarcinoma cell lines . Cancer Letters 234 : 135-142, 2006.
3. Shimada M, Nakanishi T, Kita T, Iwasaka T, et al . Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix . Gynecologic Oncology 101 : 234-237, 2006.
4. Nakao Y, Iwasaka T, et al . Metastatic tumor extending through the inferior vena cava into the right atrium : a case

report of carcinoma of the uterine cervix with para-aortic lymph node metastases. Int J Gynecol Cancer 16: 914-916, 2006.

5. Nakao Y, Iwasaka T, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. Gynecol Oncol 102: 343-347, 2006.
6. Yamada Y, Iwasaka T, et al. A comprehensive analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 11q: Coparison with chromosome 21q. DNA Sequence 17: 300-306, 2006.
7. Zhang Z-M, Iwasaka T, et al. Retinoic acid receptor $\beta 2$ is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells. Cancer Letters 247: 318-327, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

原発不明癌に対する診断的腹腔鏡適応の有効性の検討

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部 産科婦人科学教室・教授

研究要旨

腹水・腹膜細胞診、血清腫瘍マーカー及び画像診断から卵巢癌・腹膜癌の存在が推定される原発不明癌に対する診断的腹腔鏡の有用性について検討を行った。9 症例の検討の結果 6 例（66.7%）は腹膜播種を主とした原発性上皮性卵巢癌、2 例は原発性腹膜癌と診断されたが、1 例は両側卵巢および骨盤腹膜に異常が認められず、腹腔鏡下に採取した腹膜細胞診は陰性であり、細胞診の over diagnosis と診断された。

A. 研究目的

腹膜腹水細胞診陽性で画像上明らかな附属器異常が認められない原発不明癌 9 例を対象として診断的腹腔鏡の有効性について検討した。

B. 研究方法

腹水の貯留と腫瘍マーカー（CA125, CA199）の上昇が認められ、腹水細胞診にて腺癌の存在が推定される症例を、対象として診断的腹腔鏡を行った。（倫理面への配慮）
本研究は卵巢癌の早期診断に対する教室における通常臨床対応の一環として行われ、全例患者本人から治療としての文書同意を得ている。

C. 研究結果

検討期間中に 9 例の対象症例があり、全例患者同意の下に腹腔鏡を行った。検討例中 6 例は腹膜播種を主病態とする原発性上皮性卵巢癌であり、2 例は原発性腹膜癌であったが、1 例は卵巢・腹膜生検で異常が認められず、術中に再検した腹膜細胞診も陰性であったことから、術前細胞診の over diagnosis による false positive 例と診断された。また癌の存在が組織学的に確認された症例では全例術後 1 週間以内に化学療法の開始が可能で

あった。

D. 考察・E. 結論

腹腔鏡は進行卵巢癌のみでなく、原発不明癌の治療開始前診断においても安全かつ有用な診断法であり、病変確認例では従来の開腹手術に比較して早期に術後化学療法の開始が可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

胸水を伴った卵巣癌IV期例の臨床的検討

分担研究者 齋藤 俊章 国立病院機構九州がんセンター 婦人科・部長

研究要旨

過去15年間に当科で手術した卵巣癌、腹膜癌症例で周術期或いは術前化学療法中に胸腔ドレーン留置あるいは胸腔穿刺をおこなった23例について周術期の合併症、NACによる胸水への効果、予後について調査した。胸水合併進行癌症例においても胸水除去により周術期は比較的安全に管理でき、癌減量術と術後化学療法によりその後の胸水を含む病巣の寛解を得る事が可能である。しかし、同等の治療効果を担保できるのであれば、術前化学療法の導入は胸水を伴う卵巣癌患者の治療としてさらなる安全性を確保する有用な治療法となり得ると考えられた。

A. 研究目的

卵巣癌及び腹膜癌の進行例は著明な腹膜播種と腹水、胸水貯留、リンパ節・遠隔臓器転移という類似の病態を呈してくる。上記の病態に対する集学的治療法の確立を目指すため、周術期に著明な腔水症を呈する事の多いこの疾患の中でも特に問題となる胸水貯留例の管理に関する検討を行った。安全に標準的治療を行うために今後どのような管理を行うべきかを後方視的検討から模索する事を目的とした。

B. 研究方法

過去15年間に当科で手術した卵巣癌、腹膜癌症例で周術期或いは術前化学療法中に胸腔ドレーン留置あるいは胸腔穿刺をおこなった23例について周術期の合併症、NACによる胸水への効果、術後治療、予後について調査した。

（倫理面への配慮）

いずれの症例も治療前に治療、ドレーン留置に関しては、詳しく説明が行われ同意が書面にて得られていた。また、この研究は当院単施設の過去の症例の診療録

からの調査研究であり、院内の倫理委員会規定により倫理委員会の承認は不要とされた。個人情報も匿名化特定不能の情報であるため、院外に情報を開示することは可能であると考えられた。

C. 研究結果

対象は卵巣癌Ic期3例、IV期18例（含、境界悪性卵巣腫瘍1例）、腹膜癌3例の計23例で、年齢は44～73歳であった。胸水細胞診は23例中20例で陽性であった。このうち、初回治療として手術を選択したのは20例であった。手術例の内、術前から術後まで胸腔ドレーンを留置したものは13例で、術前に胸腔穿刺を行ったものが5例、術後ドレーン留置あるいは穿刺したものがそれぞれ1例であった。ドレーン留置の期間は6～38日間（中央値15日間）で抜去の時期は9例が術後早期（術後4～13日）、5例が化学療法1コース後（術後14～29日後）であった。手術合併症は深部静脈血栓症1例、腸閉塞3例、創部感染1例、偽膜性腸炎1例を認めたが呼吸障害を来した症例はなかった。術後化学療法は18例に行われ、15例に4コース以上が施行され

た。20例中19例に胸水の寛解を得た。術後生存期間の中央値は18ヶ月であり、推定3年生存率は58%であった。進行・再発した12例のうち胸水の再貯留を認めたのは5例であり、うち4例は腹腔内再発・腹水に伴うものであった。胸水・肺転移が死因となったのは1例のみであった。

一方、NACを行った症例はいずれも胸水細胞診陽性のIV期であったが、NAC3コース前には全例胸水の消失を認めた。NAC4コース後に3例とも、開腹手術を行い、腫瘍減量術を完遂できた。腹腔内所見は腫瘍残存を認めるものの、PRの状態であった。術後にさらに4-6コースの化学療法を追加し経過観察中である。NAC開始後、それぞれ8ヶ月、14ヶ月、26ヶ月経過しているが、臨床的にNEDの状態を維持している。

D. 考察

卵巣癌における腔水症は患者のPSを低下させるのみならず、治療法の選択を行うに際し、合併症管理の困難性から迷いを生じさせる。我々は従来より、胸水があろうとも手術を選択することを心がけてきた。実際、胸水穿刺や、胸腔ドレーンを行うことにより重篤な合併症を併発することなく、多くの例で寛解に至ることが可能であることを示してきた。今回の検討でもその事は裏付けられている。

一般的にIV期卵巣癌に対して、debulking surgeryを行うか否かについては、現在でも意見の分かれるところである。否定的な意見は、例えば cytoreductive surgery を行ったとしても、その長期予後は極めて不良であることをもとにして侵襲的な治療を行うことには一考を要するとしている。一方において積極的に治療することに対しては、例えば遠隔転移や悪性細胞を有する胸水貯留のある例でも、術後化学療法が奏功すれば延命の機会があることを放棄すべきではないとしている。我々は、この様に予後不良の疾患に対しては個別にその治

療方針を対応すべきとしている。積極的治療を望む症例に対しては、可能な限りの最良の管理ができることが婦人科腫瘍専門医の責務であり、現状ではほとんどの場合その様に対応しなければならない。今回の検討からは例え胸水を伴うIV期症例であろうと、多くの症例で寛解を得ることができ、初期の治療目標を達成できることが明らかとなった。

しかし、初回より手術を行うに際しては周術期の管理にはかなりの配慮と労力を要する集中治療的管理が必要であることも事実である。進行卵巣癌においては手術を行っても化学療法への感受性がなければ、手術による減量の意味がない。

これらのことを考慮すれば、理論的には化学療法を先行させるNACが治療法として妥当であることとなる。実際にNACを行った症例の経過が良好であることも鑑み、今後さらにNAC症例を増やして検討することは意義があると思われる。

参考文献

1. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 332: 629-634, 1995.
2. Penson RT, Skates SJ, Fuller AJ et al. Clinical course of stage IV epithelial ovarian cancer. To the editor. *J. Clin. Oncol.* 17: 3361-3362, 1999
3. Bnnefoi H, A' Hern RP, Fisher C et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 17: 767-775, 1999.
4. Bristow RE, Montz FJ, Leo KM, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 72: 278-287, 1999.

5. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol. Oncol.* 72: 93-99, 1999.

E. 結論

胸水合併進行癌症例においても胸水除去により周術期は比較的安全に管理でき、癌減量術と術後化学療法によりその後の胸水を含む病巣の寛解を得る事が可能である。しかし、同等の治療効果を担保できるのであれば、術前化学療法の導入は胸水を伴う卵巣癌患者の治療としてさらなる安全性を確保する有用な治療法となり得ると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okadome M, Saito T, et al. Endometrial scraping cytology in women with extragenital malignancies. *Acta Cytologica* 50: 158-163, 2006.
2. 齋藤俊章: インフォームド・コンセントの実際 婦人科〔悪性腫瘍〕Ⅱ. 子宮頸がん 4. 骨盤除臓術. 産科と婦人科 54: 285-290, 2006
3. 齋藤俊章: 再発子宮頸がんとその治療. 産婦人科治療 93:686-691, 2006.
4. 萩原聖子、齋藤俊章: 子宮悪性腫瘍治療薬. 医薬ジャーナル 43; 131-136, 2007.

2. 学会発表

1. 有吉和也、齋藤俊章、他: 絨毛腺管乳頭状構造を主体とする子宮頸部腺癌の臨床病理学的特徴と診断上の問題点 第40回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2006年7月、岐阜
2. 衛藤貴子、齋藤俊章、他.: Extruterine low-grade

endometrial stromal sarcoma の一例. 第40回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2006年7月、岐阜

3. 小林陽子、齋藤俊章、他. 腔悪性黒色腫の1例. 第22回日本臨床細胞学会九州連合会学会 2006年7月、福岡
 4. Maruyama A, Saito T, et al. Family cancer history and MSH2, MLH1 and MSH6 protein expression in endometrial cancer patients with colorectal or breast cancer. 11th Biennial IGCS meeting, October.2006 Santa Monica, CA, USA.
 5. Saito T. Endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome); A review with a special emphasis in gynecologic perspective. 18th FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, November, 2006. Kuala Lumpur, Malaysia
 6. 齋藤俊章. クリニカルディベート、子宮体癌に広汎子宮全的術を適応すべきか? 広汎子宮全的術適応反対の立場から. 第41回日本婦人科腫瘍学会. 2006年11月、東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

卵巣癌治療の個別化に関する基礎的・臨床的研究 明細胞癌に対する P-CPT 療法

分担研究者 落合 和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科・教授

研究要旨

明細胞腺癌は比較的予後不良の組織型である。イリノテカンとシスプラチン併用療法は明細胞腺癌に対し抗腫瘍活性を持ち、シスプラチンとの併用で相乗効果が示されている。今回慈恵医大病院において明細胞腺癌患者 20 例に施行した 101 周期のシスプラチン・イリノテカン併用化学療法（P-CPT 療法）の効果を後方視的に解析した。3 例の測定可能病変を有する症例のうち 2 例（66%）に CR が認められ、また有害事象も 20 例中 1 例にグレード 4 の骨髄抑制、下痢が認められた。3 年及び 5 年生存率は 69%、69% で、P-CPT 療法は卵巣明細胞腺癌に対する化療の選択肢として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

上皮性間質性卵巣悪性腫瘍（卵巣癌）の予後因子の中で、腫瘍のもつ予後因子として病状の進行程度（進行期）、および病理組織学的因子がある。明細胞腺癌は卵巣癌の中でも予後不良な組織型として知られているが、欧米での頻度は 3-4% であり、臨床試験全体の結果を左右することがないことから、明細胞腺癌に特化した分析は行なわれていない。しかし本邦における頻度は約 15% と高く、この組織型に特化した化学療法の検討が急務であることは、以前から指摘されてきた。卵巣癌の標準的化療は、シスプラチンとシクロフォスファミド併用化学療法（CP 療法）からパクリタキセルとカルボプラチン併用療法（TC 療法）と変わってきたが、この両者に対しても 11-18% と感受性は低い。一方、塩酸イリノテカンは植物性アルカロイドの一種であるカンプトテシンの班合成誘導体であるが、卵巣癌に対し強い抗腫瘍活性を有する。イリノテカンとシスプラチンは相

乗的に作用し、作用メカニズムも異なること、交叉耐性を有しないこと、毒性プロファイルが異なることなどから、プラチナ製剤が有効な婦人科系悪性腫瘍にも用いられてきた。今回われわれは、卵巣明細胞癌にシスプラチンとイリノテカンの併用療法（P-CPT 療法）を行いその安全性、有効性を検討した。

B. 研究方法

1996 年から 2002 年の間に慈恵医大病院で初回手術を施行した卵巣明細胞腺癌患者 20 名に対し、初回化学療法として P-CPT 療法を施行した。投与は術後平均 14 日目から開始し、化療 1 日目にシスプラチン 60mg/m²、イリノテカン 60mg/m²、8 日目、15 日目にイリノテカン 60mg/m² を静脈内に点滴投与した。測定可能病変を有する症例においては、RESIST にて効果判定を行なった。また有害事象については NCI-CTCAE version 2.0 で判定した。また無病生存期間、全生存期間については Kaplan-Meier 法を用い、

log-rank 検定により有意差を検討した。

C. 研究結果

20 症例の進行期は、I 期 10 例、II 期 2 例、III 期 4 例、IV 期 4 例であった。これらの患者は中央値 5 コース計 101 コースの P-CPT 療法を受けた。3 例の測定可能病変を有する症例で、CR を示したのは 2 例 (66%) で 1 例は SD であった。観察期間中に原病死したのは 6 例で、2 例は担癌生存、12 例は無病生存で、3 年及び 5 年生存は 69% であった。

有害事象として顕著であったのは骨髄抑制で、grade3-4 の白血球減少、好中球減少はそれぞれ 40 及び 50% の症例に、また 16.8 及び 26.7% の治療周期に発生した。G-CSF は 20 例中 14 例の症例で使用された。その他の Grade 3-4 の有害事象は血小板減少 3 例 (15%)、赤血球減少 5 例 (25%) に、下痢 3 例 (15%)、腸炎 1 例 (5%) であった。

D. 考察

今回われわれの症例では例数は少ないものの奏効率は 66% であった。本邦における CAP 療法での奏効率は 11% と低く、TC 療法で 22% と報告されている。また有害事象はいずれも対応可能なもので、重篤な事例は幸い 1 例もなかった。

E. 結論

P-CPT 療法は明細胞癌に対する初回化学療法の選択肢として考慮するべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Noda K, Ochiai K, et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better. *Gynecol Oncol.*

101: 455-463, 2006.

2. Ueda K, Ochiai K, et al. Nonpuerperal inversion of the uterus associated with endometrial cancer: a case report. *Int J Clin Oncol.* 11: 153-155 2006.
3. Motegi M, Ochiai K, et al. Adjuvant chemotherapy in a pregnant women with endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol.* 109: 537-540, 2007.
4. Takakura S, Ochiai K, ewet al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy after initial surgery for ovarian clear cell adenocarcinoma. *International Surgery.* Inpress.
5. 落合和徳. 卵巣癌の手術療法. 先端医療シリーズ 39 産科婦人科 産婦人科の最新医療 最先端医療技術研究所 166-170. 2006.
6. 落合和徳. 子宮頸癌の治療 多施設共同研究による新たな化学療法の開発. 先端医療シリーズ 39 産科婦人科 産婦人科の最新医療 最先端医療技術研究所 188-191. 2006.
7. 落合和徳. 卵巣癌の診断—境界悪性腫瘍— 表層上皮性・間質性境界悪性腫瘍の臨床的問題点. 病理と臨床 24(2): 127-131. 2006.
8. 落合和徳. 女性診療科外来プラクティス [腫瘍外来 良性疾患] 卵巣良性腫瘍. 臨床婦人科産科 60(4): 408-413. 2006.
9. 落合和徳. 特集 がん化学療法の新しい潮流 (2) がん化学療法の実際—EBM を中心に 婦人科がん. 医学と薬学 55(5): 690-696. 2006.
10. 落合和徳. 内分泌症候群 (第 2 版) II —その他の内分泌疾患を含めて— IV. 女性性機能 卵巣腫瘍 ホルモン産生卵巣腫瘍 日本臨床別冊 新領