

域別症候群シリーズ 2:
371-378. 2006.

11. 落合和徳. 卵巣腫瘍のすべて (株)メ
ディカルビュー社 東京都 第1版
第1刷発行. 2006. 9月
12. 岡本愛光, 落合和徳, 他. 第7章 婦
人科癌の分子生物学 第1節 癌遺
伝子と癌抑制遺伝子. 先端医療シリ
ーズ 39 産婦人科 産婦人科の最新医
療 142-147. 2006.
13. 岡本愛光, 落合和徳, 他. 研究速報
教室の研究からー卵巣癌の発生・進
展に関する遺伝子. 産婦人科治療
92(3): 335. 2006.
14. 高橋直人, 落合和徳 他. 東京慈恵
会医科大学附属病院の外来化学療法.
癌と化学療法 [Jpn J Cancer
Chemother] 33(11):
1692-1693. 2006.

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

Tumor dormancy による延命効果を目指したテーラード化学療法の
進行再発卵巣・卵管・腹膜癌に対する治療効果に関する研究

分担研究者 小林 裕明 九州大学病院 産科婦人科・講師

研究要旨

癌治療の第一目標は完全治癒であるが、進行再発症例に対して完治を得ることは難しく、次の目標は腫瘍の増大を防ぎながらの延命となる。個別化最大継続可能量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)で薬剤を投与するテーラード化学療法を長期継続できれば、患者のQOLを良好に維持したまま腫瘍の増大が阻止(tumor dormancy)され延命につながる可能性がある。今回我々は進行再発した卵巣・卵管・腹膜癌に対してテーラード投与ドセタキセル/イリノテカン併用化学療法を試み、良好なQOLと共に長期の継続治療(prolonged NC)が可能か検討した。施設内倫理委員会(IRB)で承認を得た臨床計画案に基づくインフォームド Consentのもと、有効なエビデンスを持つ治療法がない13例の進行再発症例に docetaxel 25mg/m², irinotecan 40mg/m²をDay1と15に投与するレジメンを4週おきに繰り返した。副作用に応じて個別に次コースの投与量を増減し、PDとなれば治療を中止した。治療中のQOL評価としてEORTCの質問表を応用し、同一患者が以前に受けた従来の高用量化学療法と比較した。施行できたコースは2-14コースで、のべ80コースを施行した。進行抑制期間(TTP: time to progression)の平均は6.1ヶ月(2-15ヶ月)で、2例は14コース施行後でもNCであった。iMRDに関しては初回量より増加した症例は1例で、減少例は5例であった。主な有害事象としてはgrade3の好中球減少を2例に認めるのみで、QOLは殆どの症例で本治療が前治療より良好であった。本療法は予後の厳しい症例に対して試みられたにも関わらず比較的良好的なTTPが得られた。治療中の患者QOLも良好に保たれていた。まだ症例が少なく経過観察期間も短いがテーラード化学療法の有効性が示唆された。

A. 研究目的

癌治療の理想的到達目標は言うまでもなく完全治癒であるが、進行・再発症例に対して完全治癒を得ることは難しく、次善の目標は腫瘍と共存しながらの延命となる。しかし、延命を得るためには病巣の縮小が不可欠であるという思想に基づき、従来の化学療法は少しでも高い縮小率を目標に最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)で薬剤が投与されてき

た。金沢がんセンター外科の高橋豊博士らは胃癌に対する doxifluridine 投与において不変例(NC)の生存期間と有効例の生存期間とを比較し、両者に差がないことを明らかにした。この結果は、延命には必ずしも腫瘍の縮小が必須でないことを示しており、高橋らは1)継続が可能、2)毒性を指標、3)個々で薬剤量を調節という3条件を基に個別化最大継続可能量(iMRD)で薬剤が投与されるテーラ-

ド化学療法を膀胱癌患者に対しておこなった。ゲムシタピン 400mg/m²を初回投与量とし、個々の患者に発現した有害事象に応じて投与量を100mg/m²ずつ増減する方法において、75%の症例に症状緩和効果とQOLの改善を認めた。さらに最近、乳癌の術後補助療法として tailored FEC 療法 (5-FU、epirubicin、cyclophosphamide)の有用性が海外からも報告された。この療法は5-FUで300~600mg/m²、epirubicinで38~120mg/m²、cyclophosphamideで450~1800mg/m²の範囲で有害事象の発現の程度に応じて個人ごとに用量を変更する方法であり、末梢血幹細胞移植を伴う強力な化学療法群と比較して有意にrelapse-free survivalを延長した。患者1人1人で投与量を調節するテーラード化学療法は、遺伝子多型による各薬剤の代謝、分解酵素の個人差などに起因して薬剤動態さらに毒性や抗腫瘍効果の個人差が生じるという考え方に基づいている。何より患者のQOLが高く維持されることが特徴であり、できるだけ長く継続かつ延命できる治療を目指すものである。

初発卵巣癌に対する標準化学療法としては現在、プラチナ製剤とタキサン系薬物の併用化学療法が行なわれており、固形がんの中では比較的良好な治療成績が得られている。しかし、初回治療に反応しないrefractory diseaseや一旦反応しても6ヶ月以内に再発するresistant diseaseに対しては有効なレジメンが確立されていないのが現状である。

そこで今回我々は、難治性である進行・再発した原発性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例に対して、各コースがBiweeklyのDocetaxelおよびIrinotecanの点滴静注よりなり、患者個々および施行コースごとに適正薬量を設定したドセタキセル・イリノテカン併用テーラード化学療法を施行し、その有効性および安全性を検討することとした。本法がTumor dormancy therapy(癌休眠療法)として

有用で、延命につながるか検証することを研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 患者

組織学的に確定診断された原発性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の症例のうち、前化学療法にRefractoryまたはResistant Relapse(6ヶ月以内の再発または増悪)の症例および有効な化学療法レジメンのない難治再発症例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は2005年6月、九州大学病院のIRB承認を得た。試験へのエントリーに際しては、説明書をもとに詳細な説明を行い患者より文書によるインフォームドコンセントを得た。

2. 治療プロトコール

化学療法 day 1、day 15 に Irinotecan (30~50mg/m²)を90分以上かけて点滴静注した後、Docetaxel (15~35mg/m²)を60分以上かけて点滴静注する。これを4週間隔で(次コース開始は day 29)可能な限り繰り返す。第1コースは level 0(Docetaxel 25mg/m²、Irinotecan 40mg/m²)から開始し、次コース以降は前コースの副作用のうち血液毒性が grade 3 以上または非血液毒性が grade 2 以上の場合、両剤を1レベル減量し、毒性の全てが grade 1 以下の場合には1レベル増量することとした。両剤ともに1レベルの増減量を5mg/m²刻みとし、-2レベルを投与下限量、+2レベルを投与上限量(Docetaxel 15~35mg/m²、Irinotecan 30~50mg/m²)とした。

本治療の中止は、1) 病巣がPDとなった場合、2) -2レベルを越える減量を要したり、中止すべき重篤な有害事象が生じた場合、3) 全コース終了後2週間経過しても次コースの開始基準を満たさない場合 4) 患者が治療の継続を希望しない場合、とした。

3. 治療効果の評価

治療効果はTTPで評価した。個々の症

例で得られた iMRD の分布についても検討した。安全性に関しては NCI-CTC ver3.0 に関して薬剤毒性を評価し、治療中の患者 QOL 評価として EORTC QLQ-C30 の質問表を応用し、同一患者が以前に受けた高用量化学療法期間中の QOL レベルと比較した。

C. 研究結果

現在までに卵巣癌 11 例、卵管癌 1 例、腹膜癌 2 例の計 14 例に施行した。TTP の平均は 5.4 ヶ月 (2-17 ヶ月) で、うち 4 例は 12 コース施行後でも NC であった。2~3 コース後には投与量が安定し個々の症例の iMRD が求められる傾向があった。8 例は初回投与量のまま推移し、レベル 0 が iMRD となった。2 コース目以降増加し、+1 レベルが iMRD となった 1 例であった。

これに対し 2 コース目以降減少し、iMRD が -1 レベルとなったものが 3 例、-2 レベルとなったものが 2 例であった。主な有害事象のうち血液毒性としては grade3 の好中球減少を 2 例に認めるのみで、いずれも G-CSF の投与を必要としなかった。非血液毒性に関しては 1 例に grade3 の下痢を認めるのみであった。有害事象のほとんどは投与量が iMRD に落ち着く 3 コース目までに認めた。EORTC QLQ-C30 の質問表を応用した治療中の患者 QOL の比較では、殆どの症例で今回のテーラード化学療法による治療期間中の方が、以前の高用量化学療法による治療期間中より良好であった。

D. 考察

比較の対象を設定できない評価の難しい臨床試験ではあるが、予後の厳しい症例に対して、現時点まで比較的良好な TTP が得られた印象がある。すでに 2 レジメン以上の高用量化学療法を受けた再々発以上の症例がほとんどであるのにも関わらず、14 例中 4 例で 12 ヶ月以上の TTP が得られているということは、これらの症例では癌休眠状態 (tumor dormancy)

が導かれている可能性が高いと考えられた。過去に複数回の高用量化学療法を受けている症例がほとんどにも関わらず、本療法の薬剤毒性は軽微で、治療中の QOL も良好に保たれた。実際、投与量が iMRD に落ち着く 3 コース目以降はほとんどの症例を外来化学療法に移行することが可能であった。

薬剤感受性の高い血液癌や一部の固形癌 (肺小細胞癌などに加えて卵巣癌も比較的高感受性と考えられる) の初回化学治療や術後補助化学療法は、当然、完治を目指すべきであるので、従来どおりの MTD に基づく高用量化学療法が行なわれるべきと考えられる。しかしながら、そのような治療後に再発・進行してきた難治症例に対しては、高用量化学療法をもってしても完治は望めず、時として宿主の免疫能や栄養状態を悪化させるだけに留まることが多々ある。このような難治症例に対しては、iMRD に基づいた薬剤量で宿主の QOL を良好に保ちながら休眠状態に導いた腫瘍と共存して延命を図るテーラード化学療法が有用であると考えられた。

E. 結論

予後の厳しい症例に対して比較的良好な TTP が得られた。治療中の患者 QOL も良好に保たれていた。まだ症例が少なく経過観察期間も短いテーラード化学療法の再発・進行症例に対する有効性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yagi H, Kobayashi H, et al. Clinical significance of heparin-binding epidermal growth factor-like in peritoneal fluid of ovarian cancer. Br J Cancer 92: 1737-1745, 2005.
2. Kawano Y, Kobayashi H, et al. Expression of RCAS1 in Female

Genital Organs. Gynecol Pathology 24: 330-334, 2005.

3. Sendo T, Kobayashi H, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Gynecol Pathology 24: 330-334, 2005.
4. Ogura T, Kobayashi H, et al. Adenovirus-mediated calponin h1 gene therapy directed against peritoneal dissemination of ovarian cancer: bifunctional therapeutic effects on peritoneal cell layer and cancer cells. Clin Cancer Res 12: 5216-5223, 2006.

2. 学会発表

1. Kobayashi H: Gene therapy for the peritoneal dissemination of ovarian cancer. The 9th Korea-Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology, Invited lecture, October. 2005 Korea, Seoul
2. Kobayashi H: Therapeutic efficacy of gene therapy with calponin h1, actin-binding protein against peritoneal dissemination of ovarian cancer. The 19th Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology, Symposium: Gynecologic Oncology Research, October. 2005. Seoul, Korea,
3. 兼城英輔、小林裕明、他：Tumor dormancyによる延命を目指したテーラード化学療法の進行再発卵巣癌症例への応用。第63回日本産科婦人科学会九州連合地方部会 2006年6月、北九州
4. 小林裕明、他：Tumor dormancyによる延命を目指したドセタキセル/

イリノテカン併用テーラード化学療法による進行再発卵巣癌症例の治療。第44回日本癌治療学会 2006年10月、東京

5. 3) 小林裕明：Tumor dormancyによる延命を目指したテーラード化学療法の進行再発卵巣癌症例への臨床応用。第59回日本産科婦人科学会中国・四国合同地方部会、2006年10月、松山
6. 小林裕明：Tumor dormancyによる延命を目指したテーラード化学療法の進行再発卵巣癌症例への臨床応用。愛知県婦人科腫瘍学術講演会、2007年2月、名古屋
7. 小林裕明：Tumor dormancyによる延命を目指したテーラード化学療法の進行再発卵巣癌症例への臨床応用。西日本婦人科腫瘍学術講演会、2007年3月、福岡

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

子宮頸部 glassy cell carcinoma の臨床検討

分担研究者 波多江正紀 鹿児島市立病院 産婦人科・部長
大西義孝 鹿児島市立病院 産婦人科・科長

研究要旨

子宮頸部 glassy cell carcinoma は 1956 年に Glucksman らによって初めて報告された。組織学的にはすりガラス様、細顆粒状の細胞体をもち、好酸球の著名な浸潤をともなうなどの特徴があり、未分化な腺扁平上皮癌に分類される。臨床的には予後不良とされ、I 期においても 64% の生存率しかないとの報告がある。まれな組織型であり治療法も標準的なものはない。近年、当院においては増加傾向にある。当院における本疾患の発生、臨床像、診断、治療方法、予後について 1995 年から臨床記録を検討した。

当院においては 1995 年に 1 例、1996 年に 1 例、2003 年に 2 例、2005 年に 2 例、2006 年に 3 例と増加の傾向にある。進行期は I B 期 4 例、II 期 4 例、IV 期 1 例であった。9 例中 4 例において初回の細胞診、あるいは組織診にて SCC の診断をうけており診断方法の困難さを示している。治療法は術前化学療法、手術、放射線治療、放射線- 化学療法、化学療法 (paclitaxel+carboplatin) など様々である。2 ヶ月から 124 ヶ月の観察期間で IV 期の 1 例のみ死亡であった。paclitaxel+carboplatin を術前化学療法としてうけた 2 例で PR が得られており化学療法の有用性が示唆されるが、症例数が少なく結論できない。

本疾患は大変まれな症例であり、治療法、予後の検討には多施設による多症例の集積が必要かと思われる。

A. 研究目的

まれな疾患とされる子宮頸部 glassy cell carcinoma の当院における臨床例について後方視的にその診断、治療、予後について調査し、予後改善の方法について模索した。

B. 研究方法

当院婦人科における入院記録より glassy cell carcinoma と診断された症例について、病理記録、診療録にもとづき、診断方法、治療方法、予後などを調査した。
(倫理面への配慮)

後方視的臨床研究であり問題ないと思われる。近年の病理標本の取り扱いについては患者への説明文、同意書を文書で保存し

ており、それ以前の標本についての取り扱いには当院の倫理委員会にてはかり了承を得た。

C. 研究結果

1995 年に 1 例、1996 年に 1 例、2003 年に 2 例、2005 年に 2 例、2006 年に 3 例と増加の傾向にある。進行期は I B 期 4 例、II 期 4 例、IV 期 1 例であった。9 例中 4 例において初回の細胞診、あるいは組織診にて SCC の診断をうけており診断方法の困難さを示している。治療法は術前化学療法、手術、放射線治療、放射線- 化学療法、化学療法 (paclitaxel+carboplatin) など様々であった。観察期間は 2 ヶ月から 124 ヶ月であり、IV 期の 1 例のみ死亡、他の 8

例は生存している。
paclitaxel+carboplatin を術前化学療法としてうけた 2 例中 2 例で PR が得られた。

D. 考察

放射線治療に抵抗性であるとされている本疾患であるが、paclitaxel+carboplatin を術前化学療法としてうけた 2 例で PR が得られており化学療法の有用性が示唆されるが、症例数が少なく結論できない。

E. 結論

本疾患は大変まれな症例であり、診断法、治療法、予後の検討には多施設による多症例の集積が必要かと思われ、後方視的多施設臨床研究を計画すべきと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
2007 年 American Society of
Clinical Oncology (ASCO) 投稿中

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

卵巣癌に対する weekly TP (paclitaxel/cisplatin) 療法に関する研究

分担研究者 日浦 昌道 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 手術部・部長

研究要旨

再発例を含む卵巣癌 88 例に対して dose intensity (DI) を高めた paclitaxel (TXL) / cisplatin (CDDP) の weekly 投与を行った。年齢は 25～76 (平均 54.0) 歳、化学療法は、TXL/CDDP (mg/m²) : 60～70/30～40 を 1 日目、8 日目、15 日目に投与、22 日目は休薬し、28 日間を 1 コースとした。抗腫瘍効果は、初回治療で評価病変を有する 30 例中 complete response (CR) 7 例、partial response (PR) 17 例、stable disease (SD) 3 例、progressive disease (PD) 3 例、奏効率は 80.0% であった。これまで初回治療 73 例中 34 例が再発しており、Ⅲ期症例の 5 年生存率は 62.2% である。再発例で評価病変を有する 13 例中 CR 2 例、PR 4 例、SD 6 例、PD 1 例、奏効率は 46.1% で、奏効期間 8.2 ヶ月、安定期間 9.1 ヶ月 (中央値) が得られた。全症例の有害事象をみると、grade3 以上の白血球減少は 42 例 (47.7%)、grade3 以上の血色素低下は 36 例 (40.9%)、うち 2 例に濃厚赤血球の輸血を施行、grade3 以上の血小板減少は 2 例 (2.3%) にみられた。消化器障害では、grade2 以上の嘔気は 15 例 (17.1%)・嘔吐は 16 例 (18.2%)。その他、grade1 以上の肝機能障害は 33 例 (37.5%)、腎機能障害は 11 例 (12.5%) であり、TXL で特徴とされる末梢神経障害は 45 例 (51.1%)、関節痛は 8 例 (9.1%) に認められたが、grade2 以上はそれぞれ 5 例 (5.7%)、0 例 (0%) であった。

また、grade3 のアレルギー反応が 1 例 (1.1%) にみられ、CDDP の dose intensity (DI) は 27.5mg/m²/week であった。

本法は卵巣癌の標準的治療である 3 週間毎の TJ 療法、TP 療法に比べ良好な抗腫瘍効果が得られ、有害事象においても血液毒性に注意を要するものの非血液毒性は軽度であることから、外来化学療法を含めた患者の QOL にも貢献できる治療法であることが示唆された。長期予後に関してはさらなる今後の検討が必要である。

本法は血液毒性に注意しながら、安全に施行でき、再発例および初期治療例においても十分な抗腫瘍効果が認められた。

A. 研究目的

paclitaxel (TXL) は、再発卵巣癌に対して 36% の奏効率が得られ¹⁾、再発卵巣癌の治療薬として 1992 年に承認された。その後、白金製剤との併用療法の有用性が国際的に認められ、CAP 療法に代わる標準的治療として普及してきた²⁾。しかし、

その投与方法や投与量に関しては未だ議論のあるところである。今回、再発例を含む卵巣癌に対して dose intensity (DI) を高めた TXL/cisplatin (CDDP) の weekly 投与 (以下 weekly TP 療法) を行い、安全性・有効性について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、1998年から2006年の期間に国立病院機構四国がんセンターで治療をおこなった卵巣癌のうち、weekly TP療法を行った88例である。対象症例の選択基準は、①組織学的に原発性卵巣癌が確認されているもの、②化学療法が2コース以上投与可能と思われるもの、③年齢18~76歳、④performans status(PS)0~2、⑤肝臓・腎臓・心臓・骨髄機能が正常なもの、⑥活動性の重複癌のないもの、⑦重篤な合併症のないもの、⑧妊婦または妊娠している可能性のものは除く、⑨文書による同意が得られたものとした。対象の年齢は25~76(平均54.0)歳、FIGO進行期は、I期:19例、II期:8例、III期:51例、IV期:10例、組織型は、漿液性腺癌:44例、類内膜腺癌:26例、明細胞腺癌:10例、粘液性腺癌:5例、その他3例であり、weekly TP療法は初回化学療法として73例に、再発症例に対して15例使用した。

投与方法は、TXL/CDDPを1日目、8日目、15日目に投与、22日目は休薬する28日間を1コースとした。投与スケジュールは、前投薬としてTXL投与60分前にdexamethasone 6mg静注(1コース目の1日目のみ24mg)、ranitidine 50mg静注、30分前にdiphenhydramine 50mg経口投与した後、TXL(60~70mg/m²)を1時間で、CDDP(30~40mg/m²)を2時間で点滴静注した。用量設定に関しては、TXLは40~100mg/m²/weekで設定されることが一般的で^{3, 4)}、またCDDPは抗腫瘍効果を得るには20mg/m²/weekは必要とされ⁵⁾、併用療法では25mg/m²/weekが多い^{6, 7)}。以上から、最低投与量はTXLを60mg/m²(45mg/m²/week)、CDDPを30mg/m²(22.5mg/m²/week)とした。抗腫瘍効果は、評価病変を有する初回治療28例、再発13例の奏効率、奏効期間、安定期間をRECISTにより検討、副次的にinterval debulking surgery (IDS)の

実施割合を算出、有害事象はNCI-CTC Version2.0、JCOG版⁸⁾により評価し、生存曲線はKaplan-Meier法により作成し、5年生存率を検討した。

(倫理面への配慮)

本治療を受けなくても不利益を受けないこと、いつでも治療は希望により中止できることなどの倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

1. 抗腫瘍効果

初回化学療法としてweekly TP療法を施行した73例のうち、評価可能病変を有する30例で奏効率は80.0%であった(CR:7例、PR:17例、SD:3例、PD:3例)。weekly TP療法を3~5コース(平均3.9コース)施行し、22例中20例(91.0%)にIDSが可能となった。なお、SDは低分化型漿液性腺癌1例、低分化型類内膜腺癌1例、明細胞腺癌1例、PDは低分化型類内膜腺癌1例、明細胞腺癌1例、粘液性腺癌1例であった。

一方、再発症例の15例の詳細を表1に提示するが、評価可能病変を有する13例において、前化学療法としてTXLとプラチナ製剤の併用療法が9例に施行されているにもかかわらず、奏効率は46.1%(CR:2例、PR:4例、SD:6例、PD:1例)が得られ、その奏効期間の中央値は8.2ヶ月であった。

また、Rustinの定義⁹⁾による腫瘍マーカーCA125値50%、75%低下を含む無増悪、すなわちSD以上の評価は93.2%(14/15)に認められ、その安定期間の中央値は9.1ヶ月であった。

2. 初回治療例における再発、予後

73例のうち34例が再発(再燃2例を含む)した。進行期ではI期:2例、II期:1例、III期:27例、IV期:4例、組織型別では漿液性腺癌:21例、類内膜腺癌:7例、明細胞腺癌:3例、粘液性腺癌:3例であった。最終化学療法から34例中

10 例 (29.4%) が 6 ヶ月以内、21 例 (61.8%) が 12 ヶ月以内の再発であった。再発部位としては腹腔内が 16 例 (47.1%) と最も多く、その他、リンパ節 (傍大動脈リンパ節、骨盤リンパ節、Virchow リンパ節)、肝が認められた。Ⅲ期症例の生存曲線、Ⅰ～Ⅳ期症例の累積生存曲線を図 1 に提示する。累積 5 年生存率はⅢ期 (43 例) 62.2%、Ⅳ期 5 例 (33.3%) であった。

3. 有害事象

全 88 症例の有害事象を表 3 に提示する。grade3 以上の白血球減少は 42 例 (47.7%)、好中球減少 56 例 (63.6%)、grade3 以上の血色素低下は 36 例 (40.9%)、2 例に濃厚赤血球の輸血を施行、grade3 以上の血小板減少は 2 例 (2.3%) にみられた。消化器障害では、grade2 以上の嘔気は 15 例 (17.1%)・嘔吐は 16 例 (18.1%)。その他、grade1 以上の肝機能障害は 33 例 (37.5%)、腎機能障害は 11 例 (12.5%) であり、TXL で特徴とされる末梢神経障害は 45 例 (51.1%)、関節痛は 8 例 (9.1%) に認められたが、grade2 以上はそれぞれ 5 例 (5.7%)、0 例 (0%) であった。

4. weekly TP 療法の中止および変更

初回治療例 73 例のうち、Ccr 低下 11 例、末梢神経障害 5 例、外来化学療法への移行 4 例、その他 2 例の計 22 例 (30.1%) は TJ (TXL/CBDC 療法へ治療を変更し、治療の継続を行った。

5. CDDP の dose intensity (DI)

DI は 27.5mg/m²/week であった。

D. 考察

進行卵巣癌に対する初回化学療法は、国際的にも TXL とプラチナ製剤 (carboplatin (CBDCA) あるいは CDDP) との併用療法が標準的治療となっている¹⁰⁾ が、Ozols et al.¹¹⁾ は GOG158 study として optimal stage IIIc に対する TXL/CDDP (TP 療法) と TXL/CBDCA (TJ

療法) のランダム化比較試験を行い、生存率には差はないものの、毒性は TP 療法で強いことを示し、現在では TJ 療法 (TXL175-180mg/m²、3h、CBDCA AUC5-6、1-2h、q3-4wks) が卵巣癌に対する標準的化学療法と認識されている。しかしながら、この試験では、末梢神経障害等の有害事象を考慮して TP 療法の TXL が 135mg/m²、24h と用量が低く設定してあること、また進行卵巣癌では suboptimal 症例をしばしば経験するものの、本試験の対象はすべて optimal stage IIIc 症例である点に、さらなる検討の余地があると考えている。すなわち、suboptimal 症例に対する抗腫瘍効果の検討はされておらず、du Bois et al.¹²⁾ は組み合わせる白金製剤は CBDCA より、CDDP 併用の方が有効である可能性もあると指摘している。ただし末梢神経障害などの有害事象は患者の QOL を損なうこととなり、注意が必要である。一方、初回化学療法での無効例や再発例に対するセカンドライン化学療法も確立されたものはない。

このような背景から、われわれは有害事象の軽減と抗腫瘍効果の増強を考慮し、dose intensity (DI) を高めた weekly TP 療法を施行し、安全性・有効性を検証した。

初回治療例における weekly TP 療法の効果は、評価可能病変を有する 30 例において CR7 例、PR17 例であり、奏効率 80.0% と良好な抗腫瘍効果が得られ、そして 20 例 (91.0%) に IDS が施行できた。AGO study¹³⁾ では TXL185mg/m²/3h+CDDP75mg/m²、q3wks で奏効率 81.4%、TXL185mg/m²/3h+ CBDCA AUC6、q3wks で 67.7%、また OV-10 study¹⁴⁾ では TXL175mg/m²/3h+CDDP75mg/m²、q3wks により奏効率 58.6% とされており、今回の成績は奏効率の面からは、3 週間毎投与の TP 療法、TJ 療法と同等以上の結果であった。なお、PD であった 3 例の組織型

は低分化型類内膜腺癌と明細胞腺癌と粘液性腺癌であり、これらの組織型に対する抗癌剤の選択は今後の課題である。予後に関しては、Ⅲ期症例で5年生存率(n=43)62.2%と良好な結果が得られているが、全73例のうち32例(43.8%)が再発していることから、もう少し観察期間と症例数の追加が必要であると考えている。

一方、再発例におけるわれわれの成績は奏効率46.1%とGoldbergらが行ったTXL/CDDPの3週間毎投与での奏効率53%に比べ¹⁵⁾同等であった。再発例の先行化学療法は全てプラチナ製剤を主体とするものであり、6例に3週間間隔のTJ療法が施行されていたが、PR3例、SD2例、PD1例であり、特に6ヶ月以内の再発症例2例においてもweekly TP療法によりPRが得られたことから、奏効期間、安定期間の中央値はそれぞれ8.2ヶ月、9.1ヶ月と十分な成績ではないが、標準治療であるTJ療法後のセカンドライン化学療法として検討する価値のあるレジメンと思われる。TXLは通常のtri-weekly投与とdose denseであるweekly投与でその癌細胞に対する作用機序が異なる¹⁶⁾こと、また今回CDDPは27.5mg/m²/weekと良好なDIが得られたことが重要であると考えられ、本投与方法の有用性が示唆された。また奏効例はいずれも2~3コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも3コースの投与が必要であると考えられた。

全症例での有害事象をみると(表3)、grade3以上の白血球減少は42例(47.7%)、好中球減少56例(63.6%) grade3以上の血色素低下は36例(40.9%)、2例に濃厚赤血球輸血を施行、grade3以上の血小板減少は2例(2.3%)にみられた。消化器障害では、grade2以上の嘔気は15例(17.1%)、嘔吐は16例(18.2%)。その他、grade1以上の肝機能障害は33例(37.5%)、腎機能障害は

11例(12.5%)であり、TXLで特徴とされる末梢神経障害は45例(51.1%)、関節痛は8例(9.1%)に認められたが、grade2以上はそれぞれ5例(5.7%)、0例(0%)であった。これらの成績を3週間毎投与のTP療法、TJ療法と比較すると^{13,14)}、grade3/4の血液毒性が極めて高率である。特に血色素低下は著明であり、治療中の患者QOL低下を招く可能性があるが、逆に血小板減少はTJ療法より軽度、TP療法と同等であり、白血球、好中球減少は高率ではあるもののG-CSF supportにより重篤な感染症を来たすことなく、計画的な治療の遂行が可能であった。消化器症状に関してもAGO study¹³⁾ではgrade2以上の嘔気、嘔吐はTP療法で58.1%、37.7%、TJ療法で37.3%、16.4%であり、weekly TP療法ではCDDPを用いたレジメンであるにもかかわらず症状の軽減が可能であった。また、AGO study¹³⁾におけるgrade2/3/4の末梢神経障害は、それぞれTJ療法で28.4%/6.7%/0.5%、TP療法で36.2%/12.5%/1.0%であり、OV-10 study¹⁴⁾ではgrade3/4が19%/0.6%となっており、われわれのweekly TP療法により末梢神経障害もかなり軽減できることが示唆された。ただしTXLの末梢神経障害の発現には、用量依存的傾向があると言われ¹⁷⁾、今後の長期間の観察が必要である。

また、weekly TP療法の中止および変更については、初回治療例73例のうち、Ccr低下11例、末梢神経障害5例、外来化学療法への移行4例、その他2例を含む計22例(30.1%)はTJ(TXL/CBDCA)療法へ治療を変更した。数コース以後の症例がほとんどであるが、腎機能低下には注意する必要がある。

DIを高めたweekly TP療法は、3週間毎投与のTJ療法、TP療法に比べ奏効率は高く、有害事象も軽度で、患者のQOLはかなり改善されている。したがって、TXL/CDDPのweekly投与は、再発例のみ

ならず初回進行例においても有用かつ安全な投与方法と考えられ、今後 QOL を考慮した外来投与と長期予後の結果が期待された。

文献

1. Thigpen T, Blessing J, Ball H, et al: Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma : A gynecologic oncology group study. Proc ASCO. 9: 156, 1990.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334: 1-6, 1996.
3. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, et al: Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. Semin Oncol 24: S15-62- S15-67, 1997.
4. Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al; Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. J Clin Oncol 15: 187-192, 1997.
5. Simon R and Karn EI: Slecting drug combination based on total equivalent dose (dose intensity). J Natl Cancer Inst 82: 1469-1476, 1990.
6. Pronzato P, Bertelli G, Vigan A, et al: A feasiability study of accelerated polychemotherapy with cisplatin, epidoxorubicin and cyclophosphamide (PEC) in advanced ovarian cancer. Br J Cancer. 73: 1425-1427, 1996.
7. 日浦昌道、小川一誠、野澤志朗、他: 進行・再発卵巣がんに対する High Dose CEP (Cyclophosphamide, Epirubicin, Cis-platinum) 療法の Pilot Trial. 癌と化学療法. 27: 585-591, 2000.
8. 福田治彦、西條長宏: NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版—第2版について—癌と化学療法 28: 1993-2027, 2001.
9. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, et al: Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. Clin Cancer Res 10: 3919-3926, 2004.
10. 日本婦人科腫瘍学会・編: 卵巣がん治療ガイドライン 24-40, 金原出版, 東京、2004.
11. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 21: 3194-3200, 2003.
12. DuBois A, Lueck HJ, Meier W, et al : Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel in ovarian cancer ; Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc ASCO: 1374, 1999.
13. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al : Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian

- cancer. J Natl Cancer Inst 95 : 1320-1329, 2003.
14. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al : Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 18 : 3084-3092, 2000.
 15. Goldberg JM, Piver MS Hempling RE, et al : Paclitaxel and cisplatin combination chemortherapy in recurrent epithelial ovarian cancer . Gynecol Oncol 63 : 312-317, 1996.
 16. Torres K, Horwitz SB : Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent. Cancer Res 58 : 3620-3626, 1998.
 17. Eric KR and Ross CD : PACLITAXEL (TAXOL) . N Engl J Med 332 : 1004-1014, 1991.
- E. 結論
- DI を高めた TXL/CDDP の weekly 投与は有用かつ安全な投与方法で、その抗腫瘍効果については再発例、初回治療例の奏効率は46.1%、80.0%と良好で、有害事象では TXL の末梢神経障害は軽度で、患者の QOL はかなり改善されている。血液毒性に注意しながら安全に施行でき、TXL 使用後の再発例および試験開腹例においても十分な抗腫瘍効果が認められた。奏効例はいずれも2~3コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも3コースの投与が必要であると考えられた。
- F. 研究発表
1. 論文発表
 1. 野河孝充、日浦昌道、他：婦人科悪性腫瘍術後リンパ嚢腫に対する積極的切開ドレナージの有効性の検討；産婦人科の実際 55(4)：705-709、2006.
 2. 大下孝史、日浦昌道：特集 子宮体癌治療の最新のトピックス 子宮体癌の手術療法；産婦人科の実際 55(5)：775-782、2006.
 3. 大亀慎一、日浦昌道、他：若年子宮体癌における卵巣温存の可能性に関する検討；産婦人科の実際 55(5)：869-875、2006.
 4. 大下孝史、日浦昌道、他：婦人科領域のがん治療、検診に関する展望について ①子宮体癌の手術療法；愛媛県産婦人科医会報 42：9-16、2006.
 5. 松元 隆、日浦昌道、他：婦人科領域のがん治療、検診に関する展望について ②子宮がん検診の現状と問題点；愛媛県産婦人科医会報 42：17-20、2006.
 2. 学会発表
 1. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会 長期予後からみた子宮体癌の各リスク分類による再発様式とその対策 2006年4月、横浜
 2. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮頸部扁平上皮癌、腺癌に対する Weekly paclitaxel・cisplatin による術前化学療法の有効性 2006年4月、横浜
 3. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・I期卵巣癌の再発危険因子 2006年4月、横浜
 4. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮体癌 III 期症例における術後補助化学療法の個別化に関する検討 2006年4月、横浜
 5. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・子宮体癌における卵巣転移、重複卵巣癌の臨床病理学的検討—特に若年卵巣癌における卵巣温存の可能性について—(優秀演題) 2006年4

- 月、横浜
6. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・再発卵巣癌に対する腫瘍減量術と化学療法の前後に関する比較検討・2006年4月、横浜
 7. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的検討 2006年4月、横浜
 8. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会・Overexpression of insulin-like growth factor-1 in epithelium of uterine cervix results in cervical neoplasia in transgenic mice. 2006年4月、横浜
 9. 第47回日本臨床細胞学会春期大会・卵巣粘液性悪性腫瘍における腹腔細胞診による組織型推定に関する検討(ワークショップ 卵巣癌および境界悪性卵巣腫瘍の細胞診) 2006年6月、横浜
 10. 第47回日本臨床細胞学会春期大会・子宮体癌における卵管細胞診の検討 2006年6月、横浜
 11. 第8回医療マネジメント学会学術総会・広汎性子宮全摘術クリティカルパスへの自己導尿アウトカム設定 2006年6月、横浜
 12. 第40回日本婦人科腫瘍学会・バレル型IB期子宮頸癌のNAC奏効例の術後放射線治療から補助治療への代替の可能性の検討(シンポジウム バレル(バルキー)型頸癌) 2006年7月、岐阜
 13. 第40回日本婦人科腫瘍学会・特異的ケラチンをプロモーターとしてトランスジェニックマウスの子宮頸癌動物モデルとしての可能性(ワークショップ 子宮癌における分子生物学の関与) 2006年7月、岐阜
 14. 第40回日本婦人科腫瘍学会・早期卵巣癌の staging laparotomy 2006年7月、岐阜
 15. 第21回日本臨床細胞学会中国四国連合会学術集会・卵巣粘液性悪性腫瘍における腹腔細胞診の意義に関する検討 2006年7月、松山
 16. 第21回日本臨床細胞学会中国四国連合会学術集会・子宮頸部上皮内新生物(CIN)に対するCO₂レーザー蒸散術の治療成績と細胞学的フォローアップ 2006年7月、松山
 17. 第59回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会学術講演会・早期卵巣癌の被膜破綻・被膜浸潤・腹腔細胞診の意義 2006年10月、松山
 18. 第59回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会学術講演会・原発性卵管癌12例の臨床的検討 2006年10月、松山
 19. 第59回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会学術講演会・子宮頸部上皮内新生物(CIN)に対するCO₂レーザー蒸散術の治療成績に関する検討 2006年10月、松山
 20. 第44回日本癌治療学会総会・術前化学療法からみた Weekly paclitaxel・cisplatin 投与方法の子宮頸部扁平上皮癌、腺癌に対する有用性の検討 2006年10月、名古屋
 21. 第44回日本癌治療学会総会・卵巣明細胞腺癌の臨床病理学的検討-予後改善のための手がかりの模索- 2006年10月、名古屋
 22. 第44回日本癌治療学会総会・子宮頸部上皮内新生物(CIN)に対するCO₂レーザー蒸散術の治療成績に関する検討(ワークショップ 子宮肉腫/子宮頸癌の治療戦略) 2006年10月、名古屋
 23. 第44回日本癌治療学会総会・子宮体癌 III 期症例における術後補助化学療法の個別化に関する検討 2006年10月、名古屋
 24. 第45回日本臨床細胞学会秋期大会・子宮頸部上皮内新生物(CIN)に対す

- る CO₂ レーザー蒸散術と細胞学的フォローアップ 2006年11月、東京
25. 第45回日本臨床細胞学会秋期大会・タモキシフェン投与症例に発生した悪性上皮性・間葉性混合腫瘍 2006年11月、東京
 26. 第7回日本クリニカルパス学会学術集会・婦人科開腹手術クリニカルパスの周術期処置・治療の解析と全診療科横断的標準化パスの試み 2006年11月、熊本
 27. 第29回日本産婦人科手術学会学術集会・広汎子宮全摘術時の膀胱・直腸腹膜による腔円蓋形成の試み（シンポジウム 婦人科悪性腫瘍における低侵襲・機能温存の工夫） 2006年11月、大阪

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

表1. 再発症例に対するweekly TP療法

年齢	進行期	組織型	前化学療法 a	期間	効果	奏効期間 (日) b	安定期間 (日) c	予後
1	72	I c	明細胞腺癌	FPEC	2M	TM低下50%	195	癌死
2	55	I c	明細胞腺癌	wTP	34M	SD	253	癌死
3	54	II c	漿液性腺癌	TJ	19M	PR	793	癌死
4	45	III b	漿液性腺癌	CAP→TJ	2M	PR	144	癌死
5	73	III c	漿液性腺癌	CAP	32M	PR	284	癌死
6	51	III c	類内膜腺癌	CAP→TJ	56M	SD	400	癌死
7	57	III c	漿液性腺癌	CAP→EJ	9M	TM低下75%	853	癌死
8	63	III c	漿液性腺癌	TJ	4M	PR	245	癌死
9	58	III c	漿液性腺癌	TJ	23M	PD		癌死
10	69	III c	漿液性腺癌	CAP	108M	CR	781	無病生存
11	49	IV	漿液性腺癌	FPEE→EJ	7M	SD	259	癌死
12	45	IV	漿液性腺癌	TCP	4M	SD	182	癌死
13	47	III c	類内膜腺癌	wTP	13M	CR	300	担癌生存
14	62	IV	類内膜腺癌	wTP, wDC, CAP(J)	3M	SD	147	癌死
15	48	IV	漿液性腺癌	TJ, wDC	1M	SD	62	癌死

a: FPEC: 5FU/CDDP/VP-16/CPA, EJ: VP-16/CBDCA, FPEE: 5FU/CDDP/VP-16/EpiADM, TCP: Taxol/CPA/CDDP

b: PR/CR確認日-PD確認日 c: wTP開始日-PD確認日

*: TM低下: マーカ- (CA125) 2M続けて50, 75%効果あり (Rustinらによる評価基準)

表2. 有害事象

	Grade				Grade 3+4 (%)		
	0	1	2	3		4	
白血球減少	14	3	29	40	2	42/88	47.7%
好中球減少	12	5	15	35	21	56/88	63.6%
ヘモグロビン減少	6	11	35	28	8	36/88	40.9%
血小板減少	69	13	4	1	1	2/88	2.3%
嘔気	12	61	14	1	0	1/88	1.1%
嘔吐	53	19	12	4	0	4/88	4.5%
脱毛	9	27	52	—	—	—	—
肝機能 (GOT/GPT等)	55	25	8	0	0	0/88	0%
腎機能 (BUN/Cr)	77	11	0	0	0	0/88	0%
神経障害 (知覚性)	43	40	3	2	0	2/88	2.3%
関節痛	80	8	0	0	0	0/88	0%
アレルギー反応/過敏症	87	0	0	1	0	1/88	1.1%

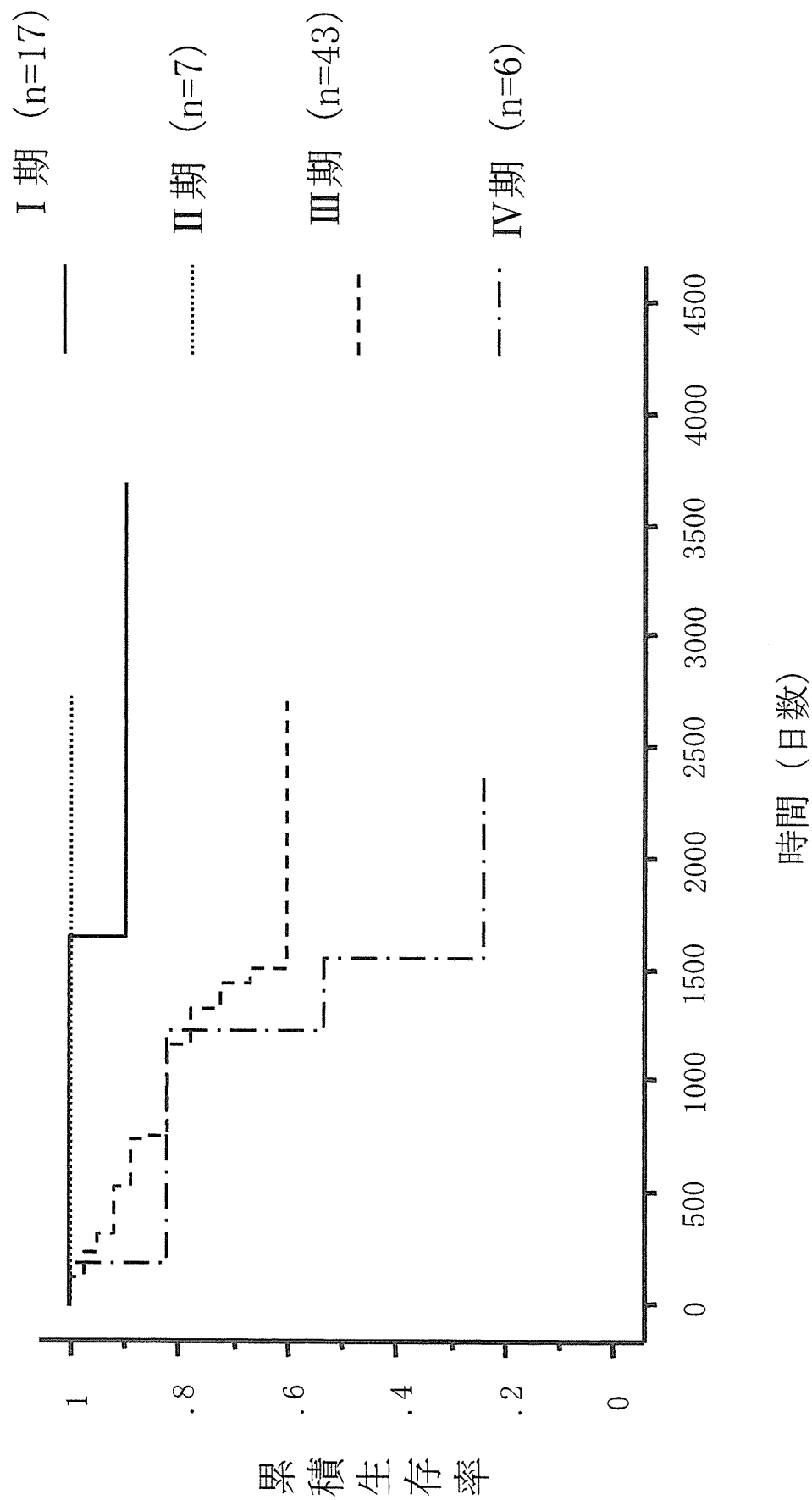


図1. 初回治療例の累積生存曲線

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

進行卵巣癌における寛解導入・補助化学療法に関する研究

TC療法とCAP療法の比較検討

分担研究者 竹原 和宏 国立病院機構呉医療センター 産婦人科・医長

研究要旨

目的：上皮性卵巣癌の初回化学治療は GOG111、GOG158 の報告以来、paclitaxel+carboplatin (TC) 療法が標準治療となっている。当院では cyclophosphamide+doxorubicin+cisplatin (CAP) 療法に代わり TC 療法を 1998 年より段階的に導入してきた。今回、進行卵巣癌の寛解導入化学療法としての CAP 療法、TC 療法の予後および臨床経過に関して後方視的に検討した。

方法：1996 年から 2003 年までに当院で初回治療した上皮性卵巣癌 27 例 (III 期 20 例、IV 期 7 例) を対象とした。初回手術後化学治療は CAP 療法 (CDDP 75mg/m²、ADM 55mg/m²、CPA 750mg/m²) が 12 例 (以下 A 群)、TC 療法 (Paclitaxel 180mg/m²、CBDCA AUC6) が 10 例 (以下 B 群) であり、A 群、B 群の臨床経過および予後について検討した。

結果：手術および化学治療にて寛解導入に至ったのは A 群 10 例 (10/12 83.3%)、B 群 8 例 (8/10 80.0%)、途中増悪した 4 例を除き、両群とも副作用等で治療中止した症例はなかった。その後の経過観察中に再発したのは A 群は 3 例 (3/10 30.0%)、B 群 4 例 (4/8 50.0%) であった。また無病生存率 (3 年) は A 群 70%、B 群 50% で有意差は無かった。

結論：現時点では両群の無病生存率に有意差は認められなかった。現在の卵巣癌の標準治療は TC 療法であるが、症例によっては寛解導入化学療法として CAP 療法も治療選択肢の一つとして使用できるのではないかと考えられた。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌の治療には以前より化学療法が用いられてきたが、Gynecologic Oncology Group (GOG) を中心とする大規模な臨床試験で有効な治療が模索され、また 1980 年代 Cysplatin (以下 CDDP) をはじめとする白金製剤の登場によりその奏効率、無病期間、生存率が改善された。寛解導入、補助化学療法では、GOG111 で suboptimal stage III、IV 期の卵巣癌に対してはそれまでの標準療法である CPA+CDDP 療法に対し Paclitaxel+CDDP 療法が奏効率、progression-free

survival、生存率を有意に改善したことが報告され、さらに GOG158 で Paclitaxel と組み合わせる白金製剤を CDDP から carboplatin (以下 CBDCA) に変更することで臨床効果を損なうことなく神経毒性の軽減が図れることが報告された。現在本邦でも上皮性卵巣癌の寛解導入・補助化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法が標準治療となっており、2004 年に発刊された卵巣がん治療ガイドラインでは Paclitaxel と CBDCA の併用療法 (TC 療法) が勧められている。当院でも 1998 年より従来行っ

きたCAP療法(CPA+ADM+CDDP)に変わりTC療法(Paclitaxel+CBDCA)を段階的に導入してきた。今回われわれは上皮性卵巣癌III、IV期の臨床経過について、CAP療法とTC療法で比較検討したので文献的考察を加え報告する。

B. 研究方法

1996年から2003年までに呉医療センターで初回治療行った進行上皮性卵巣癌22例を対象とした。全例に開腹術を施行し、進行期および組織型を確定した。臨床進行期別症例数はIII期15例、IV期7例であり、組織型別では漿液性腺癌14例、粘液性腺癌2例、類内膜腺癌5例、腺扁平上皮癌1例であった。年齢の中央値は57.5歳(39~77歳)であった。

初回手術後に化学治療としてCAP療法を行った12例をA群、TC療法を行った10例をB群として以下の項目について検討した。

寛解率、再発率、初回治療開始時からの生存期間(OS)および初回治療時から再発までの期間(PFS)をA群とB群で比較した。CAP療法はCDDP 75mg/m²、doxorubicin 55mg/m²、CPA 750mg/m²をday1に点滴静注し3週間隔で行った。TC療法はpaclitaxel 180mg/m²、CBDCA AUC6をday1に点滴静注し同じく3週間隔で行った。いずれの治療にも制吐剤として5HTアンタゴニスト、好中球減少に対してG-CSFの投与などの支持療法を状況に応じて行った。累積生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、有意差検定にはLog-rank testを用いた。

C. 研究結果

初回手術で子宮全摘、両側付属器切除、大網切除、骨盤リンパ節郭清を行い残存腫瘍径2cm以下にできた症例はA群2例、B群6例であった。術後化学療法を4ないし6コース行い、画像診断および腫瘍マーカーにより寛解と判断し第二次手術

を行わなかった症例は、A群では0例、B群では4例あった。化学療法中に有害事象、合併症などのため化学療法を中止した結果、第二次手術にいたらず増悪した症例がA群に2例、B群に2例あった。

第二次手術を行った症例は、A群10例、B群4例で、A群のうち3例はsecond look operationを行い、全例で寛解を確認した。secondary debulking surgeryを行った症例はA群で7例、B群で4例あり、その後化学療法を追加し全例寛解した。

寛解導入率はA群で83.3%(10/12)、B群で80.0%(8/10)であった。寛解後、A群10例中3例、B群8例中4例が再発した。

A群、B群間のKaplan-Meier法によるoverall survival、progression-free survivalに有意な差はなかった。

D. 考察

1990年代に行われたGOG111、OV10の結果paclitaxelが進行卵巣がんの初回化学療法として使用されるようになった。しかし、その後paclitaxel+CDDP療法により引き起こされる神経毒性が問題となり、また複数試験のmeta-analyses[4]よりCDDPとCBDCAが同等の効果でより神経毒性が低いことが導き出されたことより現在多くの国でTC療法が卵巣がん治療のルーチンとして使用されている。当院でも1990年ころより進行卵巣がんの化学療法としてCAP療法を施行し、98年ころよりpaclitaxelを含んだレジメンを導入、順次変更してきた。

CAP療法開始当時は嘔吐などの消化器症状が強く、また骨髄抑制のため一定のCDDPの投与量、投与間隔の維持が困難な症例があったが、5HT拮抗剤、G-CSFなど支持療法の進歩により有害事象が軽減され、当院では1996年以降は現在とほぼ同様の化学療法が予定通りに行うことができるようになった。このような理由より