

表2 卵巣明細胞腺癌 pT1M0 症例の多変量解析による予後因子の同定

因子	hazard ratio	95% confidence interval	p-value
年齢 (歳)			0.49
<54	1		
>54	0.62	0.16; 2.44	
PS			0.42
0	1		
1,2	2.38	0.25; 22.73	
進行期			0.96
Stage Ia	1		
Stage Ic	1.05	0.14; 7.88	
癌性腹水、 浄細胞診	洗		0.14
陰性	1		
陽性	3.35	0.68; 16.54	
系統的リンパ節郭清			0.03
あり	1		
なし	5.72	1.21; 27.03	
初回化学療法			0.43
CAP*	1		
パクリタセル +白金製剤	3.50	2.23; 17.77	
イリリテカン+白金製剤	2.34	0.61; 19.96	

*CAP、サイクロホスファミド+トキソールビシン+シスプラチン

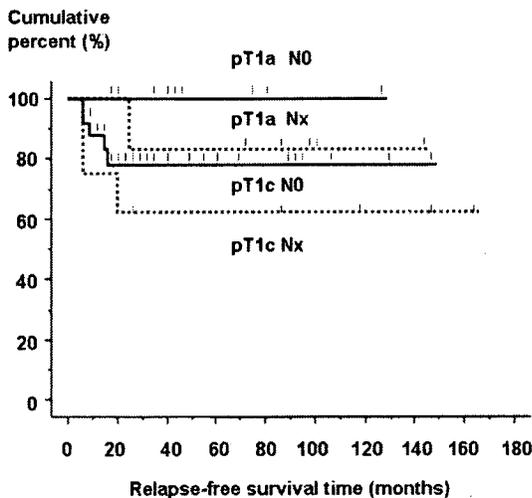


図1 pT1a、pT1c 別の無再発生存期間

Stage III, IV 期の進行例においては年齢 (54 未満、55 以上)、Performance status (0, 1 以上)、Stage (III, IV)、残存腫瘍径 (0 cm、<1 cm、>1 cm)、初回化学療法 (CAP、CPT-P、TC) に分けて全生

存、無増悪生存を多変量解析した。残存腫瘍径 (RT) が全生存、無増悪生存ともに独立予後規定因子となった。全生存期間に対する hazard ratio は RT=0cm に比較して RT1cm 未満では 2.23 (95% CI: 0.89-5.54)、RT1cm 以上で 3.17 (95% CI: 1.68-6.001、p=0.02) であった。化学療法による予後の差異は見出せなかった。他の因子でも予後に差異を認めなかった。

D. 考察

リンパ節郭清において郭清の妥当性をしめすものとして摘出リンパ節の個数が挙げられる。骨盤リンパ節領域には約 50 個および傍大動脈リンパ節領域には約 31 個、合計 81 個 (range, 49-128 個) のリンパ節があると推察される (Panici PB, et al: Obstet Gynecol 1992)。Pereira et al. は骨盤リンパ節として 25 個、傍大動脈リンパ節として 13 個の摘出リンパ節があれば上皮性卵巣癌におけるリンパ節評価が十分可能であるとしている (Pereira A, et al: Gynecol Oncol 2007)。当院の pT1-pT2 症例において、この基準に満たない例は骨盤領域において 11%、傍大動脈領域で 5% のみであり系統的リンパ節評価が可能であると考えられた。全組織型を含めると pT1 期症例での後腹膜リンパ節転移の頻度は約 20% 程度にまで上がると考えられる (Cass I, et al: Gynecol Oncol 2001; Morice P, et al: J Am Coll Surg 2003; Negishi H, et al: Gynecol Oncol 2004)。Takeshima et al (Takeshima N, et al: Gynecol Oncol 2005) は漿液性腺癌は他の組織型に比べてリンパ節転移が高いことを報告している一方で、明細胞腺癌では pT1a で 9.1%、pT1c で 7.1% のリンパ節転移を認めたとの報告もある (Takano M, et al: Br J Cancer 2006)。明細胞腺癌では他の組織型に比べて後腹膜リンパ節への転移が低いことが示唆される。

早期卵巣癌において後腹膜リンパ節転

移の有無による生存への影響は意見の分かれるところである。リンパ節転移が予後に影響するとする報告(Negishi H, et al: Gynecol Oncol 2004; Kanazawa K, et al: Gynecol Oncol 1999; Sakuragi N, et al: Gynecol Oncol 2000) と影響しないとする報告(Onda T, et al: Cancer 1998; Cliby WA, et al: Gynecol Oncol 2006) が混在しているのが実情である。後腹膜リンパ節により完全に進行期診断された明細胞腺癌 pT1 期症例において pN1 症例は pN0 症例に比較して有意に予後不良であった(15)。後腹膜のリンパ節郭清は明細胞腺癌以外の組織型の 5 年生存率を改善するが明細胞腺癌の予後だけは改善できないとする報告もある(Chan JK, et al: Obstet Gynecol 2007)。これらの不一致は術後の初回化学療法の奏効度の違いや I 期症例でも有意な予後不良因子、癌性腹水等を有する症例の比率が異なること等によりおこると考えられる。我々の症例でリンパ節郭清有無別に腫瘍再発形式をみるとリンパ節再発は郭清群の 3%、非郭清群の 13% に認められ有意ではないが郭清群でリンパ節再発が抑制されることが推察された。また腹腔内再発は郭清群の 8%、非郭清群の 13% とほぼ同程度と考えられた。

Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (ACTION) 試験において術後初回化学療法の予後改善効果は Non-optimally staged 症例にのみ認められ、正確に進行期分類された症例においては予後の差がなかった(Trimbos JB, et al: J Natl Cancer Inst 2003)。本解析は明細胞腺癌症例が 14% しか含まれておらず、比較的抗がん剤感受性の高い組織型が多く含まれることで微小なリンパ節転移巣が治療されることにより予後が改善できた可能性がある。今回の我々の検討では化学療法の有無の検討まではできなかったが、pT1 症例の無再発生存に対する独立予後因子はリンパ節郭清を含む手術

を完遂することのみであった。卵巣癌、特に化学療法抵抗性とされる明細胞癌において、リンパ節郭清の治療的意義を支持するデータといえるかもしれない。病理学的に発見できないような微小転移のあるリンパ節を切除している可能性が考えられ(Suzuki M, et al: Oncology 2001; Yabushita H, et al: Gynecol Oncol 2001)、化学療法に抵抗性を示す腫瘍ほど顕著に差が現れると思われる。従来からの報告から pT1、明細胞癌症例のリンパ節転移は約 10% と考えられることから我々のリンパ節郭清非施行群にも本来なら stage IIIc となる pT1N1 症例が約 10% 程度、潜在的に含まれると考えられる。確かにリンパ節郭清にはある程度の合併症が不可避であり、手術時間の延長や高頻度の輸血等(Maggioni A, et al: Br J Cancer 2006) が起こりえる。しかし、リンパ節郭清をしないことが独立予後不良因子となった今回の解析結果から、明細胞癌においては安易なリンパ節郭清省略は許容されないであろう。術後の初回化学療法のレジメン別には予後に差がなかった。今後有効なレジメンの開発については現在進行中の GCIG/JGOG3017 の結果を待つしかない。

一方、進行症例における予後因子の同定については Stage III、IV 期症例の多変量解析によって解析したが初回手術後の残存腫瘍径以外の有意な臨床病理学的因子を認めなかった。一般に卵巣癌の進行症例においては残存腫瘍径を 1cm 以下にする、いわゆる「Optimal」手術の重要性が認識されている。以前はばらばらな基準であったが 1986 年に米国 GOG が 1cm 未満という基準(Omura GA, et al: J Clin Oncol 1991) を使って以降、世界的に Optimal 手術の基準は 1cm で区切られている。明細胞腺癌を最も多く含む多施設後方視的研究において残存腫瘍 1cm 未満と 1cm 以上の群で有意差が認められず、残存腫瘍なし群のみが有意に予後良好で

あったと報告されている(Takano M, et al.: Br J Cancer 2006)。化学療法の奏効が低いとされる明細胞癌においては残存腫瘍をなくすことによってはじめて予後が改善されるという極めて重要な示唆といえる。我々の症例における検討でも残存腫瘍 1cm 以上の群が有意に無増悪・全生存ともに予後不良であり、唯一の独立予後因子であった。年齢、Performance status、Stage、初回化学療法の違いによって予後には差がなく、現状では手術の重要性が再認識される結果であった。

一方、明細胞癌は漿液性腺癌と比較して腫瘍の性格がことなることが研究されつつあり、多数の明細胞癌特異的 Molecular marker が発見されてきた。HNF-1beta (Tsuchiya A, et al: Am J Pathol 2003; Kato N, et al: Mod Pathol 2006), PPM1D や APPBP2 (Hirasawa A, et al: Clin Cancer Res 2003), WT1 や WT1-AS (Kaneuchi M, et al: Cancer 2005), ABCF2 (Tsuda H, et al: Clin Cancer Res 2005) などがそれらの候補であり、多くは本邦からの研究である。これらを標的とした分子標的治療が今後可能となるかもしれない。しかし、現状では十分な初回手術後に引き続き、術後療法は現在使用可能な抗癌剤を用いた化学療法となる。標準療法としてのパクリタキセル+カルボプラチン併用療法と塩酸イリノテカン+シスプラチン併用療法を比較する GCIG/JGOG3017 試験が進行中であり、多くの症例が登録され早期に最も有効なレジメンが決定されることが望まれる。

E. 結論

卵巣明細胞腺癌における予後因子の同定を早期症例に対する系統的リンパ節郭清の観点から検証した。従来から Stage I 期症例の予後因子は癌性腹水あるいは腹腔内洗浄細胞診陽性と報告があったが、開腹時に卵巣限局腫瘍と判断される腫瘍 (pT1M0) に対して系統的リンパ節郭清を

行なうことで予後が改善されることが判明した。明細胞腺癌の約半数を占める早期症例に対する Complete surgical staging の完遂重要であることが再確認される結果であった。

F. 健康危険情報
特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano M, et al.: Progression-Free Survival and Overall Survival of Clear Cell Carcinoma of the Ovary Treated with Paclitaxel-Carboplatin or Irinotecan-Cisplatin: Retrospective analysis. International Journal of Clinical Oncology 12(4): 256-260, 2007.
2. Takano M, et al.: Transcriptional cross talk between the forkhead transcription factor forkhead box O1A and the progesterone receptor coordinates cell cycle regulation and differentiation in human endometrial stromal cells. Mol Endocrinol 21(10): 2334-2349, 2007.
3. Feroze-Zaidi F, Takano M, et al.: Role and Regulation of the Serum and Glucocorticoid Regulated Kinase 1 in Fertile and Infertile Human Endometrium. Endocrinology 148(10):5020-5029, 2007.
4. Yamamoto S, Takano M, et al.: Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type. Modern Pathology 20(12):1278-1285, 2007.

5. Yamamoto S, Takano M, et al.: Clear cell adenocarcinoma associated with clear cell adenofibromatous component: a subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma with distinct clinicopathological characteristics. *American Journal of Surgical Pathology* 31(7): 999-1006, 2007.
 6. Yamamoto S, Takano M, et al.: Expression of platelet-derived growth factors and their receptors in ovarian clear-cell carcinoma and its putative precursors. *Modern Pathology*, 21(2):115-124. 2007.
 7. Takano M, et al.: Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *International Journal of Gynecologic Cancer*, in press.
 8. Takano M, et al. Survival analysis of ovarian clear cell carcinoma confined to the ovary with or without comprehensive surgical staging. *Oncology Reports*, in press.
 9. Goto T, Takano M, et al. Mechanism and functional consequences of loss of FOXO1 expression in endometrioid endometrial cancer cells. *Oncogene* 27(1): 9-19, 2008.
 10. Goto T, Takano M, et al. The involvement of FOXO1 in cytotoxic stress and drug-resistance induced by paclitaxel in ovarian cancers. *British Journal of Cancer*, in press.
 11. Takano M, et al. Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis. *Clear cell carcinoma of the ovary: Prognosis using cytoreductive surgery*. Elsevier Academic Press, St. Louis, MO, USA. Ed: Hayat MA.
 12. 高野政志.:産婦人科 専門医にきく最新の臨床 III. 婦人科腫瘍・その他 C. 卵巣癌 3.Optimal手術 (鈴木光明 吉村泰典編 中外医学社)、308-310、2007.
 13. 喜多恒和、高野政志、他:完璧!産婦人科ローテート・マニュアル 第Ⅲ章産婦人科病棟での研修 19. 卵巣腫瘍の手術療法 産婦人科の実際別冊、207-211、2007.
 14. 藤井和之、高野政志、他:卵巣明細細胞腺癌早期症例(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(1): 23-29、2007.
 15. 山本宗平、高野政志、他:明細細胞腺線維腫成分を伴う卵巣明細細胞癌の臨床病理学的特徴. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25(1): 30-38、2007.
 16. 佐々木直樹、高野政志、他:【卵巣がん患者の治療をめぐって】治療の実際 進行癌への応は手術+術後化学療法(Optimal例への対応) 臨床腫瘍プラクティス 3(2): 154-157、2007.
2. 学会発表
1. 笹秀則、高野政志、他:ワークショップ「婦人科悪性腫瘍に対する治療ガイドラインおよび専門医認定試験をふまえた実地診療における問題点と対応」第17回埼玉県産婦人科医会婦人科腫瘍研究会 2007. 2月.さいたま市.
 2. 高野政志、他:シンポジウム「卵巣明細細胞癌に対する単一施設での治療経験」第42回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2007. 6月. 東京.

3. 高野政志: シンポジウム「明細胞腺癌 (Clear Cell Carcinoma) の臨床」 「卵巢癌治療のコンセンサス - 化学療法難治性卵巢癌 (明細胞癌・粘液性腺癌) にかに立ち向かうか?」 JGOG セミナー 2007. 10 月. 東京.
4. Sugiyama VE, Takano M, et al.: Clear cell cancers of the ovary: A comparison of four patient groups. The 38th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2007. 3 San Diego.
5. 佐々木直樹、高野政志、他: 卵巢癌におけるタキソール (TXL) 耐性獲得に關与する分子生物学的機序の解明 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 2007. 4 月. 京都.
6. 吉川智之、高野政志、他: 臨牀的完全寛解を得た進行卵巢癌において CA125 値の変動は腫瘍の残存と予後を予測できる 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 2007. 4 月. 京都.
7. Goto T, Takano M, et al.: Clinical significance of immunocytochemistry for PIK3CA as a carcinogenesis related marker on liquid-based cytology in cervical intraepithelial neoplasia. 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 2007. 4 月. 京都.
8. Takano M, et al.: Clear cell cancers of the ovary: retrospective analysis of Japan Clear Cell Carcinoma Study. 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 2007. 4 月. 京都.
9. 佐々木直樹、高野政志、他: 卵巢癌におけるパクリタキセル耐性に關与する分子生物学的機序の解明 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 2007. 4 月. 京都.
10. 吉川智之、高野政志、他: 初回治療後 pCR を得た上皮性卵巢癌に対する維持化学療法候補の探索 第 42 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2007. 6 月. 東京.
11. 山本宗平、高野政志、他: 腫瘍性・非腫瘍性子宮内膜における転写因子 Hepatocyte Nuclear Factor-1b 発現の病理学的特徴 第 42 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2007. 6 月. 東京.
12. 高野政志、他: 前治療抵抗性・再発卵巢癌に対する個別化分子標的薬と Paclitaxel 併用療法の試み 第 6 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2007. 7 月. 熊本.
13. 菊池義公、高野政志、他: 分子標的薬によるトランスレーショナルリサーチの実践 第 6 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2007. 7 月. 熊本.
14. 高野政志、他: Stage I 期卵巢明細胞癌に対して Complete surgical staging は必要か? 第 45 回日本癌治療学会総会 2007. 10 月. 京都.
15. 喜多恒和、高野政志、他: 前治療抵抗性・再発卵巢癌に対する個別化分子標的薬と Paclitaxel 併用治療の試み 第 45 回日本癌治療学会総会 2007. 10 月. 京都.
16. 高倉聡、高野政志、他: 卵巢明細胞腺癌の初回化学療法 - TC 療法と CPT-P 療法の無作為化第 2 相試験 - JGOG3014 第 45 回日本癌治療学会総会 2007. 10 月. 京都.
17. Takano M, et al.: Comparison of irinotecan and cisplatin (CPT-P) versus paclitaxel and carboplatin (TC), as first-line chemotherapy for clear cell carcinoma of the ovary (CCC): Japanese gynecologic oncology group study. The 15th international meeting of European society of gynecologic oncology 2007. 10 Berlin.

18. Goto T, Takano M, et al.:Clinical significance of immunocytochemistry for PIK3CA as a carcinogenesis related marker on liquid-based cytology in cervical intraepithelial neplasia. The 15th international meeting of European society of gynecologic oncology 2007.10 Berlin.
19. 篠崎悠、高野政志、他：周術期管理に難渋した巨大卵巣明細胞癌の一例
第72回 埼玉県日本産婦人科学会・日本産婦人科医会学術集会 後期学術集会 2007.11月.さいたま市.

H. 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

FIGO I期卵巣癌に対する骨盤～傍大動脈リンパ節郭清の意義

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FIGO I期に対するリンパ節郭清の意義を検討する目的で、1991年1月から2006年12月に当院で治療した卵巣癌症例中腹腔内病期 pT1と診断され、骨盤～傍大動脈リンパ節を郭清したのは88例を検討した。対象症例の年齢は平均51.6歳(範囲29.8-82.9歳)、病理学的に骨盤～傍大動脈リンパ節に転移を認めたのは10例(11.4%)、組織型別では漿液性腺癌(28.6%)、粘液性腺癌(22.2%)、明細胞腺癌(9.1%)の頻度が高かった。リンパ節転移個数の検討では1個が7例、2個と20個、25個が各1例で、その転移の部位は傍大動脈リンパ節に7例、骨盤リンパ節に5例であった。対象症例中の再発症例10例、死亡例7例で、88例全体の5年生存率は90.5%、5年無病率は85.7%、リンパ節転移を認めなかった78例の5年生存率は91.2%、5年無病率は87.2%、転移を認めた10例の5年生存率は85.7%、5年無病率は71.4%であった。

A. 研究目的

卵巣癌の約60%が腹腔内に腫瘍が蔓延した進行症例であり、このため卵巣癌の治療成績は婦人科腫瘍の中では比較的不良である。近年診断技術の進歩により卵巣癌も比較的早期に診断される症例の頻度が増加しており、日本産科婦人科学会の腫瘍登録でも腫瘍が卵巣にとどまるFIGO I期の症例が30%以上を占めるようになった。

FIGO I期卵巣癌の治療方針は手術による腫瘍摘出と、術後化学療法が一般的である。その手術の内容は子宮・卵巣・大網の切除と、所属リンパ節である骨盤～傍大動脈領域の検索と規定されているが、リンパ節の手術内容は、腫大した一部のリンパ節のみ摘出する生検と、所属リンパ節全体を切除する郭清が別個に用いられているのが現状である。

当院では原則リンパ節を極力切除するリンパ節郭清を施行している。この理由の1つは、リンパ節郭清を施行しなかった

他院治療後の症例でリンパ節のみに再発した症例を経験していることである。再発卵巣癌の予後は極めて不良であり、初回治療で摘出してあれば不運な事態が避けられた可能性が否定できない。

リンパ節を郭清するもう1つの理由は、郭清することで術後化学療法の減量・省略の可能性である。卵巣の明細胞腺癌は一般に化学療法に抵抗性が高いと考えられており、FIGO Ic期の患者さんにこれを前提に術後化学療法を勧めても断られる場合が増加しており、最近では半数以上の症例が術後化学療法を行わない。それでも治療成績が低下しないのは、リンパ節郭清を施行した場合には、この進行期に対する術後化学療法が治療成績の向上に寄与しない可能性がある。

2003年に早期卵巣癌に対する術後化学療法に関する臨床試験が報告されたが、多くは術式に統一がなく、十分な検討がされていない。しかし一部でリンパ節郭清により術後化学療法が省略できる可能

性の内容が報告されており、リンパ節郭清は術後化学療法と同等かそれ以上の意義があると考えられる。そこで今回は、卵巣癌FIGO I期に対するリンパ節郭清の意義を検討するために、当院でリンパ節郭清を施行した症例を検討した。

B. 研究方法

1991年1月から2006年12月に当院で治療した卵巣癌症例中、治療の最初に両側卵巣・子宮・大網・骨盤～傍大動脈リンパ節を摘出し、病理学的に腹腔内の腫瘍が卵巣にとどまっていることが確認された、腹腔内病期 pT1 と診断された症例を対象とし、これらの臨床的・病理学的因子とリンパ節転移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、手術により摘出した臓器の病理学的所見をもとに決定した。組織型は原則として治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。

リンパ節転移の有無と臨床的・病理学的因子との関連の検討にはカイ2乗検定を用い、生存分析にはKaplan-Meire法を用いた。統計解析はSPSS 16.0J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417例、この中で病理学的に腹腔内の腫瘍が卵巣にとどまっていることが確認された、腹腔内病期 pT1 の症例は108例(25.9%)であった。この中で骨盤～傍大動脈リンパ節を郭清したのは88例(21.1%)、で、以後この88例を対象として検討した。

対象症例の年齢は平均51.6歳(範囲29.8-82.9歳)、FIGO進行期はIa期が27例、Ib期が2例、Ic期が49例、IIIc(2)

期が10例であった。pT進行期分類は、pT1aは28例、pT1b期が2例、pT1c期が58例で、組織型は漿液性腺癌が14例、類内膜腺癌が20例、粘液性腺癌が9例、明細胞腺癌が44例で、漿液性腺癌と明細胞腺癌の混合型が1例であった。44例は手術後追加治療なく経過観察した。残りの44例で術後化学療法が投与され、22例がPTX+CBDCA、7例がCDDP+CPA、4例がCBDCA+CPA、3例がCDDP+ADM+CPA、2例がCPT-11+CDDP、2例がPTX単剤、2例がCPT-11単剤、1例がCDDP+VBL+BLM、1例がDTX+CBDCAを施行されていた。化学療法の投与回数は、21例が6コース、9例が4コース、12例が3コースで、2例は1コースで中止されていた。

対象症例88例中病理学的に骨盤～傍大動脈リンパ節に転移を確認したのは10例(11.4%)で、腹腔内病期別ではpT1a期28例中1例(3.6%)、pT1b/c期60例中9例で、組織型別では漿液性腺癌14例中4例(28.6%)、粘液性腺癌9例中2例(22.2%)、明細胞腺癌44例中4例(9.1%)で、類内膜腺癌20例と漿液性腺癌と明細胞腺癌の混合型1例にはリンパ節転移を認めなかった。

骨盤～傍大動脈リンパ節転移を認めた10例のリンパ節転移個数を検討したところ、1個が7例、2個が1例、20個が1例、25個が1例であった。これらリンパ節転移の部位は、転移が1個の7例中傍大動脈リンパ節に転移を認めたのが4例、閉鎖節が1例、仙骨節が2例であった。転移が2個の症例は傍大動脈リンパ節領域への転移のみで、20個の症例では15個が傍大動脈リンパ節領域への転移で、5個が総腸骨節転移で、25個の症例では24個が傍大動脈リンパ節領域への転移で、1個は外腸骨節転移であった。

対象症例中の再発症例10例、死亡例7例で、88例全体の5年・10年生存率はそれぞれ90.5%・88.0%、5年・10年無病率はともに85.7%であった。骨盤～傍大動脈リンパ節に転移を認めなかった78例の

5年・10年生存率は91.2%・88.6%、5年・10年無病率はともに87.2%にたいし、転移を認めた10例の5年・10年生存率はともに85.7%、5年・10年無病率はともに71.4%であった。

D. 考察

卵巣癌の治療は手術と化学療法が中心で、その手術の内容は子宮・卵巣・大網の切除と、所属リンパ節である骨盤～傍大動脈領域の検索である。リンパ節の手術内容は、腫大した一部のリンパ節のみ摘出する生検と、所属リンパ節全体を切除する郭清が考えられる。進行期診断の目的からは郭清が望ましいが、その治療的意義は確認されていない。

卵巣癌の骨盤～傍大動脈リンパ節転移頻度はいくつか報告されており、2005年にTakeshimaらは腹腔内病期I期では12.8%、II期で48.6%、III期で60.0%と報告している。病期の進行に伴いリンパ節転移頻度が増加するため、積極的な摘出が望ましいとも考えられるが、2005年のPaniciらの報告では、進行卵巣癌に対する所属リンパ節郭清の意義を検討した臨床試験を行ったが十分な治療成績の改善を認めなかった。進行症例はすでに腹腔内に腫瘍が蔓延した状態であり、治療の中心が化学療法になるため、後腹膜リンパ節郭清が治療成績に与える影響は少ないと考えられる。しかし早期症例では、リンパ節郭清の治療成績に与える影響は未知数である。

今回の検討で腹腔内病期I期の症例のリンパ節転移頻度は11.4%であった。リンパ節郭清を施行した腹腔内病期I期全体の5年生存率が90%とすると、単純計算ではリンパ節郭清を省略することにより $11.4\% \times 0.9 = 10.3\%$ 低下することが予想される。術後の化学療法などによりこの差が小さくなることが予想され、臨床試験により治療成績の改善を証明するには小さな差であると考えざるを得ない。

E. 結論

腹腔内病期I期症例88例中病理学的に骨盤～傍大動脈リンパ節に転移を確認したのは10例(11.4%)であった。リンパ節転移個数は1個が7例、2個が1例と比較的少数で、転移部位は傍大動脈リンパ節に7例、骨盤リンパ節に5例の転移を認めた。88例中の再発症例10例、死亡例7例で、88例全体の5年・10年生存率はそれぞれ90.5%・88.0%、5年・10年無病率はともに85.7%であった。

1996年のOndaらの報告にあるように、腹腔内病期I期のリンパ節転移を有する症例の治療成績は腹腔内病期III期ほど不良ではなく、転移を認めなかった症例と認めた症例の生存率の差は3～5%程度、無病率でも14%程度であった。術後化学療法等の影響も十分に考えられるが、これらからリンパ節郭清による治療成績の改善はあまり大きくないことが予想される。

臨床試験で早期卵巣癌手術におけるリンパ節郭清の有益性を証明するには多くの症例数が必要となることが予想される。しかし郭清による術後化学療法の省略などの可能性もあり、今後も検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 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 104(3):586-590. 2007.
4. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Nakanishi T, Iwasaka T, Hatae M, Yaegashi N, Hiura M, Kamura T, et al.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol. 25(19):2798-2803. 2007.

2. 学会発表

1. 中西透:がん化学療法に関する最近の考え方 Concurrent Chemoradiation 第59回日本産科婦人科学会、4月、2007、京都
2. 水野美香、中西透:腹腔内転移を伴う多発性の良性肺転移性平滑筋腫 (benign Metastasizing Leiomyoma) の1例 日本婦人科腫瘍学会雑誌、7月、2007.
3. 水野美香、中西透: I期子宮体癌542例の検討 第44回日本癌治療学会、10月、2007. 京都
4. 伊藤則雄、中西透:子宮頸癌 FIGO Ib2期の考察 第122回東海産科婦人科学会、2月、2008. 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

卵巣癌播種性転移機序のエピジェネティクス解析

分担研究者 小西郁生 京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学・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。しかし、この播種性転移に関わるシグナル伝達機序は未だ不明であり、特にシグナルに関わる遺伝子のエピジェネティックな変化についてはほとんど知られていない。

癌細胞が低酸素下で、細胞の運動・遊走に関与するカルシウム結合蛋白 S100A4 の発現を亢進させ、さらに RhoA 活性化へと至るシグナル、および Hedgehog シグナルの、卵巣癌播種性転移における意義を解析するとともに、今回、エピジェネティックな変化として S100A4 遺伝子のメチル化状態の解析を行った。卵巣癌では特に進行癌において S100A4 発現亢進/RhoA 亢進、および Hedgehog 分子の発現亢進が認められ、これらが *in vitro* でも確認された。さらに、S100A4 遺伝子は卵巣癌細胞のうちでも転移能が高いほどより脱メチル化され、その発現亢進に寄与していた。

以上から、上記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、特に S100A4/RhoA は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。

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とエピジェネティクスを解析し、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、細胞の運動・遊走に関与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与する Hedgehog シグナルに着目し、これらの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。

さらに、S100A4 遺伝子プロモーターのメチル化状態を direct sequencing 法にて解析した。

（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 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 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 S100A4 発現亢進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。また S100A4 遺伝子が卵巣癌細胞のうちでも転移能が高いほど脱メチル化が進行し蛋白発現亢進と相関していた。

D. 考察

上記のうち、特に S100A4/RhoA シグナルは、そのエピジェネティックな変化も関与しながら、卵巣癌細胞の腹腔内播種性転移に重要な役割を果たしていることが示唆された。今後、このシグナルの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

卵巣癌細胞の播種性転移において S100A4/RhoA シグナルが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chen X, Konishi I, et al.: Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation. *Cancer Sci* 98(1): 68-76, 2007.
2. Osada R, Konishi I, et al.: Expression of hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α and von Hippel-Lindau (VHL) protein in epithelial ovarian neoplasms: Nuclear expression of hypoxia-inducible factor-1 α is an independent prognostic factor in ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 38(9): 1310-1320, 2007.
3. Mandai M, Konishi I, et al.: LH/hCG action and development of ovarian cancer: A short review on biological and clinical/

epidemiological aspects. *Mol Cell Endocrinol* 269(1-2): 61-64, 2007.

2. 学会発表

1. 菊地範彦、小西郁生、他:卵巣癌細胞において S100A4 発現は脱メチル化により亢進し、細胞浸潤能亢進に働く。第 59 回日本産科婦人科学会、2007 年 4 月、京都。
2. 林 晶子、小西郁生、他:卵巣癌における Class 1 ヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) の発現とその抑制。第 66 回日本癌学会、2007 年 10 月、横浜。

H. 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

CEP療法とTC療法の治療成績に関する一考察

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

タキサン系薬剤出現のインパクトをhistoricalに検証した。1989年から2004年に当科で手術および化学療法を行った患者を、タキサン系出現前の56名とタキサン系出現以降の67名についてKaplan-Meyer法により全生存期間、無再発生存期間を検討した。

5年生存率では明らかな改善はないものの、全生存期間では、わずかにタキサン系出現以降において良好な傾向を示した。無再発生存期間には有意差のないことから、再発後、再投与が可能なタキサン系薬剤の有利さを反映しているものと思われる。Ⅲ期以上の予後不良例には新たな治療戦略の検討が必要と思われる。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌に対する治療戦略の中で、化学療法の主役は複数の大規模臨床第Ⅲ相試験の結果から Cyclophosphamide、Cisplatin からなる 2 剤併用療法 (CP 療法) もしくは CP 療法に Doxorubicin を加えた CAP 療法から、タキサン系の抗癌剤である Paclitaxel および Carboplatin の 2 剤併用療法である TC 療法へと変遷した。1998 年から当科では、初回手術後の化学療法に TC 療法を採用するようになり現在に至っている。1998 年以降の遠隔成績とそれ以前の成績を比較し、ファーストライン化学療法の変化によって改善された点、これからの問題点について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1989 年から 2004 年までに当科にて治療した卵巣癌患者のうち、術後化学療法を必要とした 1C 期以上の患者について後方視的に historical に比較検討した。1998 年以降の Post-T 群 67 人では TC 療

法が 65.7% に施行され、CEP 療法が 16.4% 含まれていた。投与量は Paclitaxel 175mg/m²、Carboplatin AUC=5 である。1998 年以前に治療された Pre-T 群 56 例では CAP ないし CEP 療法が 76.8% に実施されていた。その投与量は Cyclophosphamide が 500mg/m²、Cisplatin は 70mg/m² で、Doxorubicin と Epirubicin はそれぞれ 30mg/m² もしくは 40mg/m² で投与されている。なお手術は両群とも、両側付属器切除、単純子宮全摘術、大網切除に加えて、骨盤内リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節生検が行われている。術後は化学療法を 3 コースから 6 コース実施されている。組織型は Post-T 群でやや明細胞腺癌が多かったが、有意差はなかった。病期別の症例数ではⅢ期症例が Pre-T 群で 34.5% であるのに対して、Post-T 群は 46.3% と後者にやや不利な患者背景であった。

両者の全生存期間、無再発生存期間を Kaplan-Meier 法にて検証し、統計学的有意差を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存のデータを分析する後ろ向き研究であり、参加患者への不利益は最小化される。また、以下の事項を確認している。

1. すべての患者について治療前に十分な説明と理解に基づく自発的同意が本人より文書で得られている。
2. データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）の保護を厳守した。

C. 研究結果

1. 5年生存率

各病期別の5年生存率(Pre-T群、Post-T群)はI期(74.7%、100%)、II期(92.3%、100%)、III期(41.7%、41.3%)、IV期(25.0%、43.2%)と化学療法の効果期待されるIII期ではほとんど差が無かった。

2. 全生存期間および無再発生存期間

進行期III期についてみると、全生存期間および無再発生存期間いずれも両群間に有意な差は見られなかったが、全生存期間はPost-T群においてやや予後良好な傾向が見られた。

D. 考察

タキサン系薬剤とカルボプラチンによる併用化学療法はそれ以前の治療法に比べて、嘔気、嘔吐や全身倦怠感などの自覚症状が軽くなり、腎毒性が軽減されたため点滴時間の短縮をもたらした。そのため、外来化学療法も可能になり、患者側のコンプライアンスが非常に向上した。これは治療を考える上で大きな進歩である。

しかしながら、このファーストライン化学療法の変更は、臨床試験で予後改善が検証されたために行われたものだが、実際の臨床現場ではその実感に乏しい。今回の検証でも、5年生存率には差を認め

なかった。そして無病生存期間にも差はなく、全生存期間においてわずかにPost-T群で良好な傾向が見られたのみである。これは、タキサン系薬剤が6ヶ月から12ヶ月以上の無再発期間があれば再投与であってもかなりの効果を期待できることによるものと思われる。これが、再発例での生存期間の延長に寄与している可能性がある。

E. 結論

タキサン系薬剤の出現により、卵巣癌治療の患者側コンプライアンスは改善したが、進行症例の長期予後は必ずしも改善しているとは言えない。

予後不良なIII期以上の症例の予後改善には新たな戦略が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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(2):318-327, 2007.
2. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Nakanishi T, Iwasaka T, Hatae M, Yaegashi N, Hiura M, Kamura T, et al. : Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment With Medroxyprogesterone Acetate For Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. *J Clin Oncol* 25(19): 2798-2803, 2007.
3. Yokoyama M, Iwasaka T, et al. Anti-proliferative effects of

the major polyphenol,
(-)-epigallo catechin gallate
and retinoic acid in cervical
adenocarcinoma. Gynecologic
Oncology 108(2):326-331. 2008.

H. 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

進行卵巣癌に対する化学療法奏効性規定因子の検討

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

進行卵巣癌に対する分子生物学的化学療法奏効性規定因子について検討した。卵巣癌組織における hypoxia inducible factor 1-alpha, DNA mismatch repair related gene MLH1 promoter 領域のメチル化は上皮性卵巣癌に対する platinum-base 化学療法奏効性規定因子であった。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌における platinum-base 化学療法に対する分子生物学的奏効性規定因子について検討を行った。

B. 研究方法

手術摘出組織における血管新生因子 HIF-1 alpha 及び DNA 修復遺伝子である hMLH1 発現について検討した。
(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究として行われ、全例患者本人から手術摘出組織を用いた解析について同意を得ている。

C. 研究結果

HIF-1 alpha 発現は stage III/IV 上皮性卵巣癌の 69.2%に認められ、HIF-1 alpha 発現例は platinum-base 化学療法に対する奏効性が良好であった。また hMLH1 promoter メチル化は検討上皮性卵巣癌の 50.0%に確認され hMLH1 メチル化例は platinum-base 化学療法に対して抵抗性であった。

D. 考察・E. 結論

上皮性卵巣癌に対する化学療法の奏効性は組織型のみならず遺伝子発現によっても規定されるものと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Hoshiai H, et al.: A Change in promoter methylation of hMLH1 is a cause of acquired resistance to platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. Anticancer Res 27(3B): 1449-1452, 2007.
2. Nakai H, Hoshiai H, et al.: Hypoxia inducible factor 1-alpha expression as a factor predictive of efficacy of taxane/platinum chemotherapy in advanced primary epithelial ovarian cancer. Cancer Lett 251(1): 164-167, 2007.

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

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

卵巣癌を含む婦人科悪性腫瘍に対する手術に伴う肺塞栓症危険因子の検討

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

婦人科悪性腫瘍に対する手術は骨盤内腹腔内を広く扱い長時間となることも多い。これらの手術を行う際に最も憂慮すべき合併症の一つは予測不能の肺塞栓症である。我々は過去 10 年間、肺塞栓症には不顕性の状態があることを考慮して、その予防、管理を行ってきた。これらの管理を行った手術例 2107 例を対象として、肺塞栓症に関する臨床的検討を行った。卵巣癌は婦人科疾患中、肺塞栓症の頻度が最も高かった。多変量解析の結果、高齢、長時間の手術、糖尿病の併存が独立して有意に肺塞栓症のリスクを高める因子として抽出された。また、周術期の Intermittent pneumatic compression device (IPC) の使用がリスクを抑制する因子であった。

A. 研究目的

卵巣癌を含む婦人科悪性腫瘍の手術を行う際に、最も重篤な合併症の一つに肺塞栓症がある。この合併症は重篤になる可能性が高いだけでなく、予測不能であることも一つの問題点である。米国産科婦人科学会 (ACOG) は、近年、手術に関連する血栓症、肺塞栓症の予防に関するガイドラインを改訂した。このガイドラインでは、従来と異なり、物理的機器による血栓症の予防や、薬物療法としてヘパリンのみでなく、低分子ヘパリンの有効性を明らかにしている。我々はここ 10 年間、ACOG のガイドラインに沿った形で周術期の管理を行ってきた。最大限の努力をする中で、さらに注意すべき高危険因子群を抽出することは、肺塞栓症の予測を行う上で有用と考え、本研究を行った。

B. 研究方法

1996 年から 2006 年の 20 年間に当科で手術を行った症例 2132 例、これらのうち開腹手術例で、他科原発疾患でない 2107 例を対象として検討を行った。全ての症

例は術後、パルスオキシメーターによる酸素分圧モニターが施行された。低酸素血症が疑われた場合は、管理システムに則り、動脈血酸素分圧測定、胸部 X 線撮影が行われた。肺塞栓症の最終診断は、肺血流シンチグラフィ、肺 MDCT、肺血管造影により決定された。肺血流シンチグラフィによる診断は PIOPED による high probability のみが肺塞栓と診断された。

血栓症予防法は時代によって変遷している。1) 2000 年以前: 弾性包帯のみ。2) 2000 年以降: 弾性ストッキング全例着用、3) 2001 年以降: Venus foot pumps (VFP), Intermittent pneumatic compression devices (IPC)、術中使用。4) 2003 年以降: IPC 術中、術後使用。5) 2000 年以降: 低分子ヘパリン (dalteparin) 2500-5000IU/日。

肺塞栓症に関わる因子として、年齢、BMI、高血圧、糖尿病、心疾患、喘息の有無、喫煙の有無、疾患、悪性・良性、手術体位、リンパ節郭清の有無、手術時間、出血量、それぞれの予防法の有無を因子として解析した。単変量解析には、

Fisher's exact test, Wilcoxon testを用い、多変量解析は、stepwise logistic regression解析をSAS software version 9.0を用いて行った。

(倫理面への配慮)

いずれの症例も治療前に合併症について肺塞栓があることも含めて治療の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

1) 潜在性も含めた肺塞栓症の実態

症状のない潜在性症例を含めて42例(1.99%)が術後に肺塞栓症と診断された。42例中、36例が胸部レントゲンと肺血流シンチグラフィで診断され、2例が血管造影、2例がMDCT、1例が症状とCTによる下肢血栓症の存在から診断された。これらの症例の発見時のSpO₂の平均値は87.7%、pO₂は568mmHgであった。26例は何らかの症状を認めたが、16例(38.1%)は無症状であった。肺塞栓症の診断がついた時期は、30例(71.4%)が術後48時間以内に診断されていた。最も遅く診断されたもので、術後7日であった。低酸素血症の診断は32例で症状の発現より早く行われており、ほとんどの症例で診断の遅れはなかった。1例のみいわゆるmassive pulmonary embolismに分類され、プレシヨック状態となった後、下大静脈フィルターの挿入が行われた。下大静脈フィルターの挿入を行って全身状態を安定させる必要があったのはこの症例も含めて4例であった。肺塞栓症による死亡例や身体症状が残った症例は現在まで経験していない。

2) 疾患別の肺塞栓症の頻度

卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、その

他の悪性腫瘍、良性疾患と分類すると、それぞれの頻度は、3.1%(10/321), 2.8%(12/428), 1.8%(8/453), 2.8%(2/71), 1.2%(10/834)であり、統計学的差はないものの卵巣癌で最も発生頻度が高かった。

良性疾患、悪性腫瘍と分類した際の肺塞栓症の発生頻度は、1.2%(10/837), 2.5%(32/1238)で有意の差を持って悪性腫瘍での頻度が高かった(p=0.0378)

3) 肺塞栓症の発生と関連する危険因子の解析

肺塞栓の発生を予知する上で必要な危険因子の解析を単変量解析、多変量解析を用いて行った。調査した因子は、年齢、BMI、疾患、悪性の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、喘息の有無、心疾患の有無、手術時間、リンパ節郭清の有無、出血量、手術体位、血栓症予防方法(弾性ストッキング、術中IPC, 周術期IPC, VFP, 低分子ヘパリン)それぞれの有無であった。これらのうち、単変量解析で、統計学的に有意な因子として抽出されたものは、年齢、BMI、悪性疾患、手術時間、術中体位、高血圧の有無、糖尿病の有無、予防法のうち弾性ストッキング、VFP、周術期IPCであった。これらを多変量解析にて検討したところ、年齢、手術時間、糖尿病、が高危険因子であり、周術期IPCが抑制的に働く因子として統計学的有意水準で抽出された。

4) 血栓症予防による効果

現行の血栓症予防が全く行われていなかった1996-2000年における肺塞栓症の発生頻度は、2.91%(27/927)と高かった。これに対して、何らかの予防法を講じた2000年以降では年間の発生頻度は0.5%以下と激減しており、血栓症に対する予防法が明らかに効果を示していた。

D. 考察

卵巣癌に限らず婦人科悪性疾患では血栓症・肺塞栓症の発生が高い。欧米では

古くからこの疾患の存在が周術期管理の問題として常に取り上げられ、種々の予防法が提唱されてきた。米国産科婦人科学会 (ACOG) では、2007 年 8 月、ACOG Practice Bulletin として、2000 年のガイドラインに置き換える形で新しい深部静脈血栓症、肺塞栓症予防ガイドラインを提唱した¹⁾。この中で、注目すべきは低分子ヘパリンが level A のエビデンスを有する予防法として認められていることである。また、弾性ストッキングや IPC は術中から離床まで継続した使用が推奨されている。我々はこれらの予防法を早くから取り入れて行っている。そのため、最新のガイドライン下における肺塞栓症の危険因子の検討が可能であった。

我々は肺塞栓症は劇症型だけが術後の肺塞栓症ではなく症状がなく見過ごされている潜在性肺塞栓症の存在を早くから指摘してきた²⁾。また、一部の重症肺塞栓は潜在性肺塞栓症が時間経過により重症いに移行することも指摘してきた。術後の低酸素血症を早くから発見し、適切な管理を行うことにより、肺塞栓による死亡や後遺症を残すことを避けることができると考えており、今回の検討からもそのことは証明されたと考えている。

婦人科手術後の肺塞栓症にかかわる因子を検討した研究は未だ少ないが、今までの研究では、60 歳以上の高齢や悪性疾患の存在が有意の危険因子として挙げられている³⁾。我々の検討でもこれらの因子は単変量解析で危険因子として抽出され、また多変量解析では年齢に加えて、糖尿病の合併、長時間の手術が危険因子として抽出され、これらの手術に際して術後管理に細心の注意が必要であることが改めて認識された。さらに、肺塞栓に対して抑制的に働いている因子として、術中のみの IPC でなく、周術期全体を通じた IPC の使用が多変量解析で抽出された。この事は、周術期を通じた IPC の使用が肺塞栓症の予防に役立っていることを意味している。

参考文献

- 1). ACOG Practice Bulletin, Clinical management Guidelines for Obstetricina-Gynecologists, Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Obstetrics and Gynecology 110:429-440, 2007
- 2). 宮原大輔、齋藤俊章他. 婦人科手術に伴う肺塞栓症の早期発見とその予防に関する検討. 産婦人科手術 12:23-27, 2001
- 3). Martino MA, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. Obstet Gynecol 2006; 107: 666-671.

E. 結論

高齢、長時間の手術、糖尿病の併存は独立して有意に肺塞栓症のリスクを高める因子であり、これらの手術例では術後の肺塞栓発生に細心の注意をして観察する必要がある。また、周術期を通じての IPC の使用は肺塞栓症を予防する意味で有用であると考えられる。潜在性肺塞栓症の存在を意識して術後管理を行うことにより、肺塞栓による死亡、重篤例の発生を最大限回避できる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 齋藤俊章. :婦人科がん再発の治療戦略総論—手術療法—、産科と婦人科 74(10):1141-1148, 2007.
3. 齋藤俊章. :局所進行子宮体癌の手術治療、産婦人科の世界 59:1027-1036, 2007.
4. 萩原聖子、齋藤俊章、他. :8年後に卵

巢に再発した虫垂原発腹膜偽粘液腫の1例. 産科と婦人科 74(12):1676-1679, 2007.

5. 矢幡秀昭、小林裕明、齋藤俊章、他.: 卵巣明細胞腺癌に対する塩酸イリノテカン+シスプラチン併用化学療法の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 26:16-20, 2008.
6. 小林陽子、齋藤俊章、他.: 腔悪性黒色腫の1例. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 38:39-42, 2007
7. T. Saito, et al.: Management of lymph nodes in the treatment of vulvar cancer. Int. J. Clin. Oncol. 12(3):187-191, 2007.
8. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Nakanishi T, Iwasaka T, Hatae M, Yaegashi N, Hiura M, Kamura T, et al.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J. Clin. Oncol. 25(19):2798-2803, 2007.

2. 学会発表

1. 萩原聖子、齋藤俊章、他.: 子宮体がⅣb期の臨床病理学的検討, 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月14日-17日, 2007. 京都
2. 長山利奈、齋藤俊章、他.: 当院で経験した急速な経過をとり予後不良であった若年子宮体癌の2例, 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月14日-17日, 2007. 京都
3. 岡留雅夫、齋藤俊章、他.: 婦人科手術後に発生した肺塞栓症の予防方法による発生率の推移, 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月14日-17日, 2007. 京都.
4. 萩原聖子、小林裕明、齋藤俊章、他.:

子宮頸部 villoglandular adenocarcinomaの細胞像. 第46回日本臨床細胞学会秋期大会 11月30日-12月1日, 2007. 仙台.

H. 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