

た。

これらの患者全てに対して主治医は術後化学療法を推奨したものの、24例は本人の強い意向で化学療法を受けなかった（C-群）。残りの195例は化学療法を受けていた（C+群）C-群とC+群の病理組織学的因子を表1に示した。年齢の中央値はC-群で有意に高かった（57歳 vs. 52歳、 $p=0.04$ ）。さらにC+群はpT1c症例、腹腔細胞診陽性症例が有意に多かった。Performance status、系統的リンパ節郭清の程度は両群間で有意差はなかった。

表1. 対象症例の背景

因子	C+群 (n=195)	C-群 (n=24)	p-value
Age, yrs			0.04
median	52	57	
range	27-76	33-77	
Performance status			0.54
0	164	19	
1,2	31	5	
pT status			<0.001
1a	77	18	
1c	118	6	
Surgical staging			0.68
complete	130	15	
incomplete	65	9	
Ascites/malignant washing			0.003
negative	118	22	
positive	77	2	
Follow-up period			0.11
median	48	43	
range	7-160	8-98	
Postoperative chemotherapy			
Paclitaxel+Platinum	82	0	
Conventional	59	0	
Platinum*			
CPT-P**	54	0	

*CAP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin; CP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin; **CPT-P, cisplatin + irinotecan hydrochloride.

経過観察中の増悪（PD）は胸腹部CT画像あるいは骨盤MRI所見による新病変の出現をもって判定し、CA125等の血清レベルの上昇のみによってPDと判定しなかった。初回手術の日からPDまでの期間を無増悪生存期間とした。全生存期間は初回手術の日から死亡確認日あるいは最終予後確認日までとした。

患者の予後解析にはKaplan-Meier法を用いて、各群間の差異はLog-rank testにより判定した。臨床病理学的因子の比較にはカイ二乗検定あるいはStudent t-testを用い、P値が0.05未満で有意と判定した。解析はStat View version 5.0 (SAS Institutional Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。

（倫理面への配慮）

全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従い研究をすすめた。患者のデータファイルは連結不可能匿名化されて入力され、予後因子を解析するコンピューターは外部と接続されていないものを使用した。全ての予後解析は防衛医大産科婦人科において行なわれたが、個人情報保護に努め外部への漏洩はない。病理判定を行なう際には連結可能匿名化された上で病理スライドが防衛医大に集積され、連結可能匿名化の対応表は各施設の個人情報管理者が管理し病理判定する者には知らされていない。

C. 研究結果

計219例のI期卵巣明細胞腺癌症例が中央病理判定の結果、本解析に登録された。うち術後化学療法を受けた症例が195例（C+群）、受けなかった症例が24例（C-群）であった。中央経過観察48ヶ月（range; 7-160ヶ月）における再発はC+群の35例（18%）、C-群の1例（4%）に認められた（ $p=0.09$ ）。C+群の再発の内訳は1a期77例中1例（1.3%）、術中破綻1c期38例中の11例（29%）、洗浄細胞診陽性/癌性腹水症例77例中21例（27%）であった。C-群には洗浄細胞診陽性/癌性腹水症例が2例含まれていたが、そのうちの1例（50%）が再発した。C+群、C-群全

体で比較すると無増悪生存、全生存ともに有意な差異はなかった (図 1、2)。

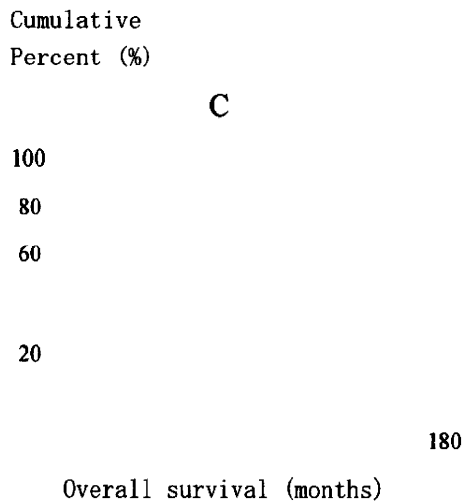
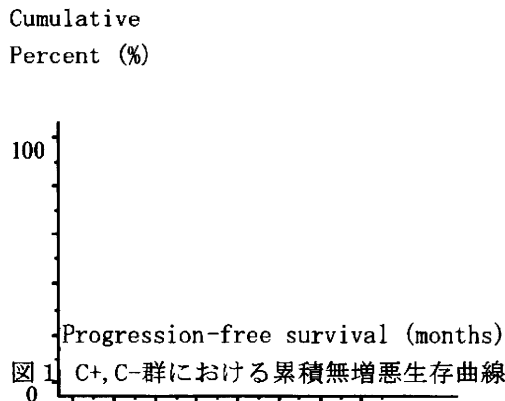


図 2 C+, C-群における累積生存曲線

年齢、performance status、pT 因子、系統的リンパ節郭清の有無、腹腔内細胞診、術後化学療法の有無の因子を多変量解析した結果を表 2 に示す。

その結果、腹腔内細胞診陽性、ならびに pT1c 因子は無増悪生存に対して有意な予後不良因子であった。術後化学療法の有無はその他の因子同様に予後因子とはなり得なかった。

表 2. 無増悪生存に対する多変量解析

variables	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
Age, yrs			0.99
<54	1		
>55	1.28	0.63-2.62	
Performance status			0.80
0	1		
1,2	1.13	0.43-2.96	
pT status			0.04
pT1a	1		
pT1c	4.64	1.06-20.4	
Surgical staging			0.95
complete	1		
incomplete	1.02	0.51-2.03	
Ascites/malignant washing			0.02
negative	1		
positive	2.34	1.16-4.72	
Chemotherapy			0.80
No	1		
Yes	1.30	0.16-10.4	

D. 考察

早期卵巣癌に対する術後の補助療法の有効性を前方視的に検討した ACTION あるいは ICON1 試験の結果、化学療法の効果は系統的な進行期決定のための外科手技がなされていない症例のみに認められている (Trimbos et al. J Natl Cancer Inst 2003; Trimbos et al. J Natl Cancer Inst 2010)。リンパ節や腹膜上の予期せぬ微小転移病変が術後化学療法によって治療されることでこのような結果になっていることが示唆される。この試験のサブセット解析によると術後補助療法の効果は漿液性腺癌にのみ認められ、明細胞腺癌症例には認められなかった (Timmers et al. Int J Gynecol Cancer 2009)。明細胞腺癌において術後補助療法の効果が低かったことは本腫瘍が化学療法に低感受性であること (Goff et al. Gynecol Oncol 1996; Reico et al. Cancer 1996; Sugiyama et al.

Cancer 2000; Pectaside et al. Gynecol Oncol 2006; Enomoto et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; Ho et al. Gynecol Oncol 2004) と関連するものと示唆される。

卵巣癌 I 期症例の後腹膜リンパ節転移の頻度は約 20%程度と考えられる (Cass et al. Gynecol Oncol 2001; Morice et al. J Am Coll Surg 2003; Negishi et al. Gynecol Oncol 2004) もの、組織学的にみると漿液性腺癌において他の組織型よりもリンパ節転移が高頻度であったとする報告 (Takeshima et al. Gynecol Oncol 2005) は特筆すべきである。本邦の多施設検討で明細胞腺癌 I 期のリンパ節転移率は 10%程度と報告されている (Takano et al. Brit J cancer 2006)。明細胞腺癌早期例において、多剤併用療法を用いた術後補助療法の有無よりも腹腔内細胞診陽性の方が予後因子として強い因子であることも報告されている (Takano et al. Int J Gynecol Cancer 2009)。卵巣癌 I 期症例において術中破綻による Ic 期症例と自然破綻/癌性腹水による Ic 期では予後に差がないとする報告 (Leitao et al. Am J Surg Pathol 2004) があるが、明細胞腺癌を少数しかふくまない検討である。明細胞腺癌を多数含む本邦からの検討では術中破綻による Ic 期症例は Ia 期症例よりも予後不良であることが報告されている (Mizuno et al. Oncology 2003)。

また、明細胞腺癌だけで I 期症例の無増悪生存を検討した結果、Ia 期症例に比較して術中破綻の Ic 期は同等、腹水細胞診陽性/癌性腹水の Ic 期は有意に予後不良であった (Takano et al. Brit J cancer 2006)。明細胞腺癌においては腹腔内の細胞診は極めて重要な予後因子となることから、癌細胞が腹膜へ微小播種を起こし、術後化学療法に低感受性で死滅しない細胞が予後に関与していることが示唆される。

今回の pT1 症例を多数含む明細胞腺癌の検討で無増悪生存に関与する独立予後因子としては腹腔内細胞診因子が挙げられたが、術後の化学療法はなり得なかった。

今回検討した症例はいくつかの化学療法レジメンが含まれており、化学療法の効果を完全に否定すべきではないと思われるが、明細胞腺癌 I 期、とくに Ia 期かつ腹腔内細胞診陰性例に対しては術後補助療法の効果は少ないことが想定される。さらに腹腔内細胞診陽性/癌性腹水症例に対しては従来の化学療法よりもさらに効果のある治療法が必要であることが示唆された。

E. 結論

今回の検討は限られた後方視的検討でその解釈には慎重を要するが、明細胞腺癌 I 期症例に対して術後の化学療法の効果は限局的であった。腹腔内細胞診、pT 因子は無増悪生存に対して重要な因子であったが、化学療法は予後因子とはなり得なかった。今後は I 期症例でも化学療法の恩恵をうけるサブグループの解明、そして化学療法をうける必要のないグループの同定が必要である。

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. Miyai K, Takano M, et al. Massive intra-abdominal undifferentiated carcinoma derived from an endometrioid adenocarcinoma in a “normal-sized” ovary. Int J Gynecol Pathol, 2010, 29(4): 321-327.
2. Takano M, Yaegashi N, et al. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(3): 475-481.
3. Takano M, et al. Indispensability of UGT1A1*6 genotyping in Japanese cancer patients treated with irinotecan. Int J Clin Oncol, 2010, 15(2): 224-225.

4. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H, et al. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1727-1732.
5. Goto T, Takano M, et al. Single nedaplatin treatment as salvage chemotherapy for platinum/taxane-resistant/refractory epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancers. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 36(4): 764-768.
6. Takakura S, Takano M, Saito T, Ochiai K, et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary: a JGOG study. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2): 240-247.
7. Leitao B, Takano M, et al. Silencing of the JNK pathway maintains progesterone receptor activity in decidualizing human endometrial stromal cells exposed to oxidative stress signals. *FASEB J*, 2010, 24(5): 1541-1551.
8. Takano M, Yaegashi N, et al. Less Impact of Adjuvant Chemotherapy for Stage I Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9):1506-1510.
9. Yamamoto S, Takano M, et al. Cumulative alterations of p27-related cell-cycle regulators in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *Histopathology*, 2010, 56(6): 740-749.
10. Tominaga E, Takano M, et al. Amplification of GNAS may be an independent, qualitative, and reproducible biomarker to predict progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(2): 160-166.
11. Nishimura S, Takano M, Yaegashi N, et al. Differential expression of hypoxia-inducible protein 2 among different histological types of epithelial ovarian cancer and in clear cell adenocarcinomas. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2): 220-226.
12. Yamamoto S, Takano M, Yaegashi N, et al. Validation of the histological grading for ovarian clear-cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study of Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol*. in press
13. Takano M, et al. Weekly administration of temsirolimus for heavily pretreated patients with clear cell carcinoma of the ovary: a report of six case series. *Int J Clin Oncol*. in press
14. Goto T, Takano M, et al. Potential survival benefit of secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2):263-268.
15. Takano M, et al. Clear Cell Carcinoma of the Ovary: Prognosis Using Cytoreductive Surgery. In *methods of cancer diagnosis, therapy, and prognosis*, 6 (Hayat MA, Ed):85-91, Springer.
16. Takano M, et al. Pathological characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. In *chemotherapeutic strategies for Ovarian Carcinoma* (Kikuchi Y, Sugiyama T, and Takano M, Eds)

Transworld research network, in press.

17. 高野政志、他: 卵巣癌治療における新たな展開 2. 組織型別化学療法: 卵巣明細胞腺癌に塩酸イリノテカン是有効か? 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2010; 28(2): 385-395.
 18. 高野政志、他: 特集 婦人科がんに関する最近の話題 「5. イリノテカン有害事象と UGT1A1 遺伝子多型」産科と婦人科、2010, 77(9): 1036-1043.
 19. 高野政志、他. 卵巣癌予後向上へのチャレンジ 「分子標的薬をいかに卵巣がん治療に導入するか」日本婦人科腫瘍学会雑誌、2011, 29(1):1-5.
 20. 喜多恒和、高野政志、他. 婦人科腫瘍と遺伝子 —注目される遺伝子とその役割、そして臨床応用へ— パクリタキセルとベバシズマブと VEGF. 産婦人科の実際、2010, 59(7): 1093-1098.
 21. 笹 秀典、高野政志、他. 「子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の有用性と限界について」防衛医科大学校雑誌、2010, 35: 195-201.
 22. 宮本守員、高野政志、他. 卵巣明細胞腺癌は予後不良因子なのか? 日本婦人科腫瘍学会雑誌、2011, 29(1): 98-106.
 23. 加藤雅史、高野政志、他. 子宮体癌と卵巣癌の同時性重複癌の検討. 産婦人科の実際、2010, 59(3): 527-529.
2. 学会発表
1. Sasa H, Takano M, et al. Conservative management of advanced interstitial pregnancy with uterine artery embolization and systemic methotrexate treatment: a case report. The 62th Annual Meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2010. 04, 23-25, Tokyo, Japan.
 2. Goto T, Takano M, et al. p16INK4a expression in cytology of ascites and response to chemotherapy in advanced ovarian cancer. The 62th Annual Meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2010. 4, 23-25, Tokyo, Japan.
 3. Kikuchi Y, Takano M, et al. Effects of treatment by temsirolimus on patients with clear cell carcinoma of the ovary. The 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2010, 6, 4-8, Chicago, USA.
 4. Takano M, et al. The Impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: A retrospective Japan clear cell carcinoma study. The 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2010, 6, 4-8, Chicago, USA.
 5. Miyamoto, M, Takano M, et al. Is clear-cell epithelial ovarian cancer a poor prognostic factor? The 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society (IGCS). 2010, 10, 23-26. Prague, Czech Republic.
 6. Watanabe A, Takano M, et al. Is third-line chemotherapy effective in ovarian carcinoma? The 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society (IGCS). 2010, 10, 23-26, Prague, Czech Republic.
 7. Takano M, et al. The impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. The 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society (IGCS). 2010, 10, 23-26, Prague, Czech Republic.
 8. Goto T, Takano M, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrence of Mullerian carcinoma. The 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society (IGCS). 2010, 10, 23-26. Prague, Czech Republic.

- Republic.
9. Kikuchi Y, Takano M, et al. Prediction by serum biomarkers of response to treatment with paclitaxel and carboplatin in serous cystadenocarcinoma of the ovary. The 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society (IGCS). 2010, 10, 23-26. Prague, Czech Republic.
 10. 渡邊昭夫、高野政志、他. 子宮体部明細胞腺癌の2例. 第47回埼玉県医学会総会 2010.1.24、さいたま市.
 11. 笹 秀典、高野政志、他. 子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の有用性と限界. 第55回防衛衛生学会 2010.1月28日、東京.
 12. 宮本守員、高野政志、他. 胸水貯留を初発症状とし子宮体癌との鑑別を要した卵管癌の1例. 第29回日本臨床細胞学会埼玉県支部・埼玉県臨床細胞医会 2010.3月6日、さいたま市.
 13. 高野政志、横田治重、他. UGT1A1 遺伝子多型に基づく塩酸イリノテカンとシスプラチン併用療法(CPT-P)の用量設定-Saitama Tumor Board(STB)-06 第1相試験- 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010.4月23日~25日、東京.
 14. 喜多恒和、高野政志、他. わが国における HIV 母子感染 48 例の疫学的・臨床的解析 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010.4月23日~25日、東京.
 15. 渡邊昭夫、高野政志、他. 上皮性卵巣癌に対する third-line salvage chemotherapyは有益であるか 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010.4月23日~25日、東京.
 16. 山本宗平、高野政志、他. 明細胞腺癌の悪性度分類 第99回日本病理学会総会 2010.4月27日~29日、東京.
 17. 高野政志. ランチョンセミナー 卵巣癌化学療法、タキサン製剤の位置づけ 第129回産科婦人科学会東北連合地方部会総会 2010.5月23日、盛岡市.
 18. 高野政志. 特別講演「卵巣がん・子宮頸がん治療ガイドライン導入後の婦人科がん治療」第19回庄内産婦人科腫瘍研究会 2010.5月14日、鶴岡市.
 19. 高野政志. 特別講演「卵巣癌に対する分子標的薬の効果」 第155回新潟産科婦人科集談会 2010.6月15日、新潟市.
 20. 渡邊昭夫、高野政志、他. 転移リンパ節の鑑別診断を要した乳癌既往のある子宮体癌の1例 第51回日本臨床細胞学会 2010.5月29日~30日、横浜市.
 21. 秋元太志、高野政志、他. メソトレキセート全身療法により卵管間質部妊娠を早期に保存療法し得た1例 第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010.6月13日、東京.
 22. 高野政志. ランチョンセミナー「卵巣がん治療ガイドライン導入後の婦人科診療について」 第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010.6月13日、東京.
 23. 高野政志、他. ワークショップ「蛋白質および糖鎖解析によるバイオマーカー探索」卵巣癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン療法の効果を予測する血清バイオマーカー 第20回日本サイトメトリー学会・学術集会 2010.6月26日~27日、東京.
 24. 高野政志、他. シンポジウム「卵巣がん予後向上のためのチャレンジ」分子標的薬をいかに卵巣癌治療に導入するか? 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7月8日~10日、つくば市.
 25. 渡邊昭夫、高野政志、他. 上皮性卵巣癌に対する third-line salvage chemotherapyは有益であるか 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7月8日~10日、つくば市.
 26. 宮本守員、高野政志、他. 卵巣明細胞腺癌は予後不良なのか? 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7月8日~10日、つくば市.
 27. 青木大輔、高野政志、他. 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版について「. 上皮性卵巣癌の化学療法に関する改訂

- のポイント」 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7 月 8 日～10 日、つくば市.
28. 高野政志、八重樫伸生、他. 卵巣明細胞腺癌早期例に対する初回化学療法 Japan Clear Cell Carcinoma Study 後方視的検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7 月 8 日～10 日、つくば市.
 29. 後藤友子、高野政志、他. 卵巣癌再発に対する手術療法施行症例における予後についての検討 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010.7 月 8 日～10 日、つくば市.
 30. 笹 秀典、高野政志、他:卵管間質妊娠の保存療法-3 例の検討 第 52 回埼玉県産婦人科医会ホルモンと生殖医学研究会 2010.7 月 24 日、さいたま市.
 31. 菊池義公、高野政志、他: 再発・抵抗性卵巣明細胞腺癌に対する weekly temsirolimus の使用経験 第 9 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2010.9 月 10 日、大津市.
 32. 渡邊昭夫、高野政志、他: Second-line chemotherapy 以降における再発卵巣癌の治療について 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010,10 月 28 日～30 日、京都市.
 33. 宮本守員、高野政志、他:当院における組織型別の卵巣癌の予後について 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010,10 月 28 日～30 日、京都市.
 34. 後藤友子、高野政志、他:卵巣癌再発に対する手術療法についての検討 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010,10 月 28 日～30 日、京都市.
 35. 高野政志、他. パネルディスカッション 19「再発卵巣がん治療:最先端を覗く」再発・再燃卵巣がんの治療戦略における分子標的薬の位置づけ 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010,10 月 28 日～30 日、京都市.
 36. 田畑務、高野政志、他. パネルディスカッション 19「再発卵巣がん治療:最先端を覗く」プラチナ抵抗性再発卵巣癌の化学療法-JGOG3018- 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010,10 月 28 日～30 日、京都市.
 37. 松浦寛子、高野政志、他. Gemcitabine 及び Docetaxel 併用療法と debulking surgery で予後が改善した子宮平滑筋肉腫の一例 第 120 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会 2010.11 月 30 日、つくば市.
 38. 喜多恒和、高野政志、他. 本邦における HIV 感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状-産婦人科小児科全国調査から- 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010.11 月 24 日-26 日、東京.
- 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

再発卵巣癌に対する pegylated liposomal doxorubicin (PLD) の
臨床効果に関する研究等

研究分担者 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

再発卵巣癌に対する PLD の効果について、2009 年 4 月～2010 年 12 月に PLD 単剤 (40～50mg/m²) による治療を開始した再発卵巣癌 29 例を対象として臨床効果を検討した。対象症例の平均年齢は 63.9 歳 (範囲 43.2-83.0)、直前の化学療法終了から PLD 投与までの期間は中央値で 2.3 月 (範囲 0.5-17.1)、PLD は 29 例に対し平均 5.7 コース投与され、画像診断で奏効が確認できた症例の奏効率は 0.0%、GCIG の CA125 の定義による奏効率は 20.0%、PLD 治療による無進行生存期間の中央値は 6.1 月 (95%信頼区間 2.6-9.6)、PLD 治療後の生存期間の中央値は 18.1 月 (95%信頼区間 9.7-26.5) であった。PLD は再発卵巣癌に対し高い腫瘍増殖抑制効果を示した。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌の治療成績は 5 年生存率で 50%程度と比較的不良であるが、再発卵巣癌はさらに完治する可能性が低く、極めて予後不良と考えられている。再発卵巣癌に対する抗腫瘍薬は数多く報告されているが、現状では十分な効果を有する薬剤が見いだされておらず、治療成績は改善されていない。

pegylated liposomal doxorubicin (PLD) は再発卵巣癌に対する薬剤の一つとして認知されており、日本では 2009 年 4 月に認可され、現在広く使われている。今回は再発卵巣癌に対する PLD の効果について検討したので報告する。

B. 研究方法

2009 年 4 月～2010 年 12 月に PLD 単剤 (40～50mg/m²) による治療を開始した再発卵巣癌 29 例を対象とし、奏効率や無進行生存期間等の臨床効果を検討した。奏効率は画像診断による場合には RECIST を用い、CA125 による場合には IGCS の定義を用いた。無進行生存期間や全生存期間

は Kaplan-Meier 法により推定した。
(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

対象症例の平均年齢は 63.9 歳 (範囲 43.2-83.0)、初回治療時の組織型は漿液性腺癌 25 例、明細胞腺癌 2 例、類内膜腺癌 1 例、不明 1 例で、初回治療時の進行期は FIGO III 期が 19 例、FIGO IV 期が 10 例で、再発部位は腹膜播種が 20 例、肝実質 3 例、肺・胸腔内 2 例、鼠径～骨盤内～傍腹部大動脈リンパ節が 7 例、縦隔～腋窩～頸部リンパ節が 9 例、骨 2 例、脳 1 例あった。

対象症例は既に化学療法を多数投与されており、平均で 2.0 種類の化学療法を 19.6 コース投与されており、白金製剤を含む化学療法の回数は平均 11.2 コースであった。直前の化学療法終了から PLD 投与までの期間は中央値で 2.3 月 (範囲

0.5-17.1) であった。

PLD は 29 例に対し平均 5.7 コース投与され、13 例は腫瘍進行のため中止、3 例は ADM 総投与量が $>500\text{mg}/\text{m}^2$ となるため中止、4 例は高度の有害事象（口内炎 2 例、アレルギー反応 1 例、心毒性 1 例）のため中止で、9 例は治療継続中（投与回数 2 回 2 例、4 コース 1 例、5 コース 1 例、6 コース 2 例、8 コース 2 例、 >10 コース 1 例）であった。

画像診断で奏効が確認できた症例は 9 例のみで、stable disease (SD) が 4 例、progressive disease (PD) が 5 例で、奏効率は 0.0% であった。GCIG の定義による効果が確認できたのは 20 例で、CA125 が $<1/2$ に低下した response は 5 例、CA125 が $>1/2 \sim <2$ で変化した not response は 15 例、CA125 が >2 倍に上昇した progressive disease は 5 例で、奏効率は 20.0% であった。

PLD による治療後、20 例で卵巣癌再燃が確認され、新たな治療に移行し、8 例が死亡した。PLD 治療による無進行生存期間の中央値は 6.1 月 (95%信頼区間 2.6-9.6)、PLD 治療後の生存期間の中央値は 18.1 月 (95%信頼区間 9.7-26.5) であった。

D. 考察

上皮性卵巣癌の治療成績は 5 年生存率で 50%程度と比較的不良であるが、再発卵巣癌はさらに完治する可能性が低く、極めて予後不良と考えられている。このため再発卵巣癌症例の治療目標は、腫瘍を体内から完全に消し去る「完治」から、癌は残っているが生存している「担癌生存」へと変更され、延命や quality of life (QOL) の維持を目的とした化学療法が望ましいと考えられている。

目標が「担癌生存」である化学療法は、延命のみではなく QOL の維持が目的とされているため、十分な臨床効果を有するとともに有害事象が軽微であることが望ましいことから、一般に初回治療に用いられる白金製剤を含めた多剤併用療法で

はなく、単剤による化学療法が主に考慮されており、今回検討した PLD の他、paclitaxel、docetaxel、topotecan、irinotecan、gemcitabine、etoposide などが主に用いられている。

PLD はその延命効果と少ない有害事象から、欧米では延命目的の化学療法の第一選択薬剤である。今回の検討でも無進行生存期間の中央値が 6.1 月 (95%信頼区間 2.6-9.6) と、非常に有効であった。また主な有害事象が口内炎と皮膚症状としての手足症候群、色素沈着などで、他の抗腫瘍薬にある骨髄抑制や消化器症状が少ない。中でも脱毛がほとんどないことは、女性の疾患である卵巣癌治療において患者さんに受け入れてもらいやすい要因となっている。

この様に再発卵巣癌に対する PLD の効果は疑うべくもないのだが、腫瘍を縮小するという抗腫瘍薬としての効果は決して高くはなく、従って「完治」を目指す治療ではないと考えられる。従来の日本では、治療行為そのものが「完治」を目標としているととらえられており、「完治」ではない目標を設定することは、「末期癌」とか「治療できない」という言葉と置き換えられ、患者に受け入れられない可能性があることから、十分普及してこなかった。

最近では社会の情報化により、本邦でも「担癌生存」を目的とした治療が、悪性腫瘍の治療として認知されてきた、さらに PLD を始め topotecan や gemcitabine などの抗腫瘍薬が卵巣癌の治療薬として認可されてきたことにより、日本での卵巣癌治療は大きく進歩したと考えられる。

E. 結論

PLD は再発卵巣癌に対し高い腫瘍増大抑制効果を示し、また有害事象が軽微であることから、再発化学療法として有用であると考えられた。

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. Hosono S, Nakanishi T, et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. Eur J Clin Nutr, 2010, 64(4):400-409.
2. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Nakagawa S, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1727-1732.
3. Fujiwara S, Nakanishi T, et al. Thyroid transcription factor 1 expression in ovarian carcinomas is an independent prognostic factor. Hum Pathol, 2010, 41(4): 560-565.
4. Hosono S, Nakanishi T, et al. HLA-A alleles and the risk of cervical squamous cell carcinoma in Japanese women. J Epidemiol, 2010, 20(4): 295-301.

2. 学会発表

1. 細野覚代、中西 透、他：日本人女性における成人期の体重増加と子宮内膜癌リスクとの関連 第48回日本婦人科腫瘍学会、7月8日～10日、2010、つくば。
2. 水野美香、中西 透、他：低悪性度子宮内膜間質肉腫の臨床病理学的検討 MPA療法は有用か？ 第48回日本婦人科腫瘍学会、7月8日～10日、2010、つくば。
3. 野崎浩文、中西 透、他：腹腔洗浄

液を用いたグライコプロテオミクス解析による明細胞性卵巣癌マーカーの探索 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会、9月21日、2010、大阪。

4. 久保田智巳、中西 透、他：卵巣がんバイオマーカーとしての糖転移酵素 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会、9月21日、2010、大阪。
5. 河合要介、中西 透、他：子宮体癌に対するリンパ節郭清の適用に関する検討 第48回日本癌治療学会学術集会、2010年10月28日～30日、2010、京都。
6. 吉田憲生、中西 透：子宮頸部円錐切除の治療成績と問題点 第49回日本臨床細胞学会秋期大会、11月21日～22日、2010、神戸。

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

ゲノムワイドな遺伝子発現解析に基づく卵巣明細胞腺癌に有効な薬物療法の開発

研究分担者 小西郁生 京都大学 婦人科学産科学・教授

研究要旨

ゲノムワイドな遺伝子発現解析に基づき、卵巣明細胞腺癌に有効な薬剤を探索し、マルチキナーゼ阻害剤 sorafenib が有効である可能性を示した。本研究は Bioinformatics を効果的に用いる事で、臨床試験のための社会的コストを削減し、個別化医療を推進するために有用である。

A. 研究目的

卵巣癌の手術の前に薬物療法を行うのか、まず手術を行うのかは重要な課題であるが、この研究を今後発展させていくためには、用いる抗腫瘍薬の種類を検討する必要がある。

卵巣癌の組織型によって、薬剤感受性や、有効な薬剤の種類が異なることが最近注目されている。そして、分子標的薬剤をはじめとする抗腫瘍薬の種類も飛躍的に増加しつつある。個々の組織型に対して、一つ一つの薬剤の臨床試験を行い、個別化とエビデンスの両方を満たす医療を目指すことが理想的であるが、そのためにはきわめて高いコストがかかり、現実的ではない。したがって、薬剤を効率的に探索することが求められる。

卵巣明細胞腺癌は日本で頻度が高い組織型である。化学療法に耐性であるため、新しい薬物療法を開発することが求められている。

本研究ではゲノムワイドな遺伝子発現解析に基づいて、効率よく卵巣明細胞腺癌に有効な薬剤を探索することを目的とする。

B. 研究方法

発現マイクロアレイを用いて、遺伝子発現解析を行って、卵巣明細胞腺癌を特徴づける遺伝子群を同定した。そして、pathway 解析、gene ontology 解析を行った。卵巣明細胞腺癌に有効と予測した薬剤を用いて、動物実験で有用性を評価した。

（倫理面への配慮）

動物実験の際には、京都大学動物実験委員会の承認を得た。卵巣明細胞腺癌患者へ sorafenib の投与を行うために、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

卵巣明細胞腺癌を特徴づける遺伝子群 (OCCC Signature) を同定した。それらの遺伝子群は、卵巣表層上皮細胞にチョコレート嚢胞内容液や、そこに多く含まれている鉄を添加することにより発現が誘導された。さらに、卵巣明細胞腺癌に対して有効な薬剤を探索した。OCCC Signature には、腎の発生に関与する遺伝子群が含まれており、遺伝子発現プロファイルから見て、卵巣明細胞腺癌と腎細胞癌がきわめて類似していることが明らかになった。そこで、腎細胞癌に有効な

薬剤が卵巣明細胞腺癌にも有効ではないかと考え、明細胞腺癌細胞株 RMG-II のマウス xenograft に対する治療実験を行ったところ、マルチキナーゼ阻害剤 sorafenib が著効することが判明した。

D. 考察

過剰な鉄は、細胞に強い酸化ストレスを生じさせ肝細胞癌などの原因となることが知られており、卵巣明細胞腺癌においては、チョコレート嚢胞内容液に含まれる鉄が発癌に関与していると考えられる。

発現マイクロアレイを用いる事で、発現プロファイル解析や pathway 解析が可能となり、卵巣明細胞腺癌と腎細胞癌の生物学的な類似性を見いだす事ができた。このような手法は癌の異なる組織型ごとに有用な薬剤を探索するために、きわめて有用と思われる。

E. 結論

ゲノムワイドな遺伝子発現解析は、卵巣癌を個別化した上で、有効な分子標的薬剤を探索するために有効である。本方法を用いる事で、臨床試験のための社会的コストが大幅に下がる可能性がある。

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. Matsumura N, Konishi I, et al. Epigenetic suppression of the TGF-beta pathway revealed by transcriptome profiling in ovarian cancer. *Genome Res.* 2011, 21(1):74-82.
2. Abiko K, Konishi I, et al. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histologic grade and degree of differentiation. *Am J Surg Pathol*,

2010, 34(12):1842-1848.

3. Okamoto T, Konishi I, et al. Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1. *Mod Pathol*, 2011, 24(2): 267-276.
4. Matsumura N, Konishi I, et al. Sorafenib efficacy in ovarian clear cell carcinoma revealed by transcriptome profiling. *Cancer Sci.* 2010, (12): 2658-2663.
5. Yamaguchi K, Konishi I, et al. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene*, 2010, 29(12):1741-1752.

2. 学会発表

1. 濱西潤三、小西郁生、他：「ケモカイン CCL19 遺伝子を導入した 胚性血管内皮前駆細胞を用いた 局所免疫の活性化は、卵巣癌の転移を抑制する」 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 平成 22 年 4 月 25 日 東京.
2. 山村省吾、小西郁生、他：「卵巣癌大網転移における TGF- β 活性亢進と TGF- β 阻害剤による治療の試み」 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 平成 22 年 4 月 25 日、東京.
3. 濱西潤三、小西郁生、他：「卵巣癌局所における免疫環境を推測する新たな解析法とその意義」 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 平成 22 年 4 月 25 日、東京.
4. 安彦 郁、小西郁生、他：「卵巣未熟奇形腫における Oct4 の発現」 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 平成 22 年 4 月 25 日、東京.
5. 岡本尊子、小西郁生、他：「原発性卵巣粘液性腺癌と転移性卵巣癌の鑑別：新規マーカー分子 DPEP1 を用いたアルゴリズム作成」 日本婦人科腫

- 瘍学会学術講演会 平成 22 年 7 月 8 日～10 日、つくば。
6. 山村省吾、小西郁生、他：「卵巣癌大網転移における TGF β 経路活性亢進とその阻害剤の治療効果」 第 9 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2010 年 9 月 10 日、大津。
 7. 岡本尊子、小西郁生、他：「卵巣明細胞腺癌における HNF1 β を介した糖代謝機構の解明」 第 9 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 2010 年 9 月 10 日、大津。
 8. 濱西潤三、小西郁生、他：「The immunologic change in advanced ovarian cancer patients after chemotherapy」 第 69 回日本癌学会学術講演会 平成 22 年 9 月 23 日、大阪。
 9. 山村省吾、小西郁生、他：「Upregulation of TGF β pathway in ovarian cancer metastasis and therapeutic effects of its inhibition」(卵巣がん腹膜播種における TGF β の活性化とその抑制による治療への試み)」 第 69 回日本癌学会学術講演会 平成 22 年 9 月 23 日、大阪。
 10. 安彦郁、小西郁生、他：「Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histological grade」 第 69 回日本癌学会学術講演会 平成 22 年 9 月 23 日、大阪。
 11. 岡本尊子、小西郁生、他：「Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1」 第 69 回日本癌学会学術講演会 平成 22 年 9 月 23 日、大阪。
 12. Hamanishi J, Konishi I, et al. 「The immunologic change in advanced ovarian cancer patients after chemotherapy with paclitaxel or carboplatin」 14th International congress of Immunology August, 22-27th, 2010 Kobe.
 13. 濱西潤三、小西郁生、他：「血管内皮前駆細胞を用いた新規がん免疫療法の基礎的検討」 第 51 回日本組織細胞化学会学術集会 9 月 4 日～5 日、2010. 東京。
 14. Yamamura S, Konishi I, et al. Upregulation of TGF β pathway in ovarian cancer metastasis and therapeutic effects of its inhibition. IGCS2010 (The 13rd Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2010), October, 25, 2010, Prague Congress centre, Prague, Czech Republic.
 15. Abiko K, Konishi I, et al. Oct4 Expression in Immature Teratoma of Ovary: Immunohistochemical Analysis of 18 Cases 第 9 回アジア臨床腫瘍学会学術集会 8 月 25～27 日 岐阜。
- 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

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

卵巣明細胞腺癌の進展に関わる新規分子の同定

研究分担者 中川俊介 東京大学医学部産婦人科・特任講師

研究要旨

我々は当院にて治療を受けた卵巣明細胞腺癌の病理検体を免疫染色法により解析し、Rsf-1 (HBXAP) 遺伝子の高発現が臨床進行及びリンパ節転移と関連することを同定した。

A. 研究目的

卵巣癌の発症および予後に関わる分指標的を探索する。卵巣癌のなかで、特に予後不良とされる明細胞腺癌の病理および臨床像に関わる分子標的を探索する。

B. 研究方法

当院において治療を受けた明細胞腺癌症例においてクロマチンリモデリング分子であるRsf-1 (HBXAP)の発現を免疫組織染色により検討した。Rsf-1 (HBXAP)はいくつかの他臓器癌においてその発現の増幅が報告されている。

(倫理面への配慮)

本研究は当院における研究倫理委員会において承認をされている。

C. 研究結果

Rsf-1 (HBXAP)の発現強度は臨床進行期分類と関連し、その発現強度が高い程、臨床進行期が進んでいる傾向を認めた。

また、本遺伝子の発現強度は後腹膜リンパ節転移と相関関係を示すことが明らかになった。

D. 考察

我々の研究から予後不良明細胞腺癌の進展に関わる新規分子標的が同定された。

今後はこの蛋白の持つ機能解析を進め、以下に本遺伝子増幅が明細胞癌の進展に関わるかを明らかにしていきたい。

E. 結論

我々は、予後不良明細胞癌の進展に関わる新規分子標的を同定した。

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. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Nakagawa S, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, and Yoshikawa H, et al. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. J Clin Oncol. 2010, 28(10):1727-1732.

2. Maeda D, Nakagawa S, et al. Rsf-1 (HBXAP) expression is associated with advanced stage and lymph node metastasis in ovarian clear cell carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2011, 30(1):30-35.

2. 学会発表
なし

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

多剤治療後再発卵巣癌に対する経口化学療法の検討

研究分担者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科学教室・教授

研究要旨

現在多剤治療後再発卵巣癌における経口化学療法ではエトポサイドの使用が推奨されているが、血小板減少を主とする骨髄毒性による治療コンプライアンスの低下が問題となっている。そこで諸固形癌に保険適応を有するエンドキサンを用いた経口 salvage 化学療法の安全性と有効性について検討した。

この結果経口エンドキサン治療は、消化器毒性の管理を有効に行うことにより安全に適用できる新規治療であることが確認され、将来的な臨床試験による検証が望まれる。

A. 研究目的

卵巣癌化学療法では、本班研究において検証が行われている化学療法先行治療と共に、多剤治療後卵巣癌における salvage chemotherapy の検討も重要な問題点である。そこで、多剤治療後卵巣癌に対する経口エンドキサン療法に関する feasibility study を行った。

B. 研究方法

単施設 feasibility study として院内倫理委員会の施行許可のもと検証を行った。

（倫理面への配慮）

本試験は近畿大学臨床試験審査委員会による審議を受け、正規院内臨床試験として実施した。

C. 研究結果

総数 14 例の多剤治療後再発卵巣癌 (median prior chemotherapy:3) について経口エンドキサン 50mg 2 回投与による有効性検討を行った。直接効果は partial response 1 例、stable disease 8 例であり、median time to progression 3

か月、median survival 7 か月であった。

治療有害事象では消化器毒性が最も頻度が高く 21.4%に確認された。

D. 考察

卵巣癌化学療法においては海外臨床第 3 相試験成績からタキサン+プラチナ併用化学療法が標準的レジメンとされ、エンドキサン投与は行われなくなっている。

今後はタキサン+プラチナ併用化学療法後再発治療においてはエンドキサンの適応も選択肢の一つであると考えられる。

E. 結論

経口エンドキサン治療は多剤治療後再発卵巣癌において有効性の期待される salvage chemotherapy であると推察された。

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.
Feasibility study of oral cyclophosphamide salvage therapy for the treatment of heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Int J Clin Oncol 2010, 15(5):468-471.

2. 学会発表

1. 中井英勝、星合 昊、他. :再発卵巣癌における PET と CA125 についての検討. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～25 日、東京.

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

卵巣顆粒膜細胞腫の臨床病理学的検討に関する研究

研究分担者 齋藤俊章 九州がんセンター 婦人科・部長

研究要旨

卵巣腫瘍のうち顆粒膜細胞腫は稀な境界悪性腫瘍で比較的予後も良好である。しかし一方において、初回治療時に進行した症例や再発することもよく知られた事実である。本研究は本邦における顆粒膜細胞腫の病態と予後危険因子を明らかにすることを目的として2施設共同で過去の症例について後方視的に検討を行った。20例の病理組織学的に明らかな顆粒膜細胞腫を対象とした。25%に子宮、乳房に前癌或いは癌性病変を合併していた。進行期はIa期が11例と最も多かったがIc期7例、IIIc期2例と進行した症例も認めた。再発は成人型の5例に認められ、生存期間の中央値は76ヶ月、無病生存期間の中央値は49ヶ月であった。2例が原疾患死していた。単変量解析で病理組織学的な5MF/10HPF以上の核分裂像が統計学的に有意な予後因子であった。

A. 研究目的

卵巣顆粒膜細胞腫（GCT）は境界悪性の性索間質腫瘍に分類される比較的稀な腫瘍である。比較的良性的経過をたどることの多い腫瘍であるが、一部には再発を繰り返す予後不良例があり、化学療法が必要な症例も存在する。本研究はGCTの臨床病理学的特性を検討し、予後因子について評価することを目的とした。

B. 研究方法

1997年から2008年までに、九州厚生年金病院で加療したGCT8例と1974年から2008年に九州がんセンターで加療した12例の計20例を対象とした。それぞれの施設の診療録及び予後観察記録から必要な臨床情報を得た。病理組織標本は20例全てについて、婦人科病理医がこれを見直し、組織学的に検討を行った。

（倫理面への配慮）

いずれの症例も治療前に治療の同意が書面にて得られていた。2000年以降の症例においては、摘出標本等の臨床材料を

将来の研究のために使用する場合がある旨の包括同意書が治療前に得られていた。

また、この研究は過去の症例の診療録からの調査研究であり、それぞれの施設の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

20例の顆粒膜細胞腫の組織型は成人型GCT（AGCT）18例、若年型GCT（JGCT）2例で、平均年齢はそれぞれ57歳、3歳であった。AGCTは閉経後出血や腹痛を主訴とし、子宮内膜異型増殖症（2例）、乳癌（1例）、子宮体癌（2例）を合併していた。JGCTでは乳腺腫大や血性帯下を認めた。手術進行期はAGCTでIa期9例、Ic期7例、IIIc期2例で、JGCTは2例ともIa期であった。血清エストラジオール値はAGCTの10例で明らかに上昇していた。JGCTは患側付属器摘出術および大網切除術、AGCTは8例で骨

盤リンパ節郭清術を含む卵巣癌根治術が施行され、試験開腹術となった1例を除いた全例で少なくとも単純子宮全摘術および両側付属器摘出術が施行された。AGCTの5例で術後化学療法が追加された。再発したAGCTの5例で、病理学的に5MF/10HPF以上の核分裂像を認めた。骨盤内再発の4例はすべて腫瘍切除術が施行された。腫瘍死となった2例中、1例はIIIc期であったが、1例はIa期で著しい核分裂像を認めた。生存期間の中央値は76ヶ月、無病生存期間の中央値は49ヶ月であった。単変量解析により、無病生存期間に対する臨床病理学的因子の解析を行った結果、病理学的な5MF/10HPF以上の核分裂像のみが有意な予後不良因子であった。

D. 考察

卵巣顆粒膜細胞腫は組織像から成人型、若年型に分けられ、ホルモン産生卵巣腫瘍の80%以上の頻度を占める。主としてエストロゲン活性を示し、稀にはアンドロゲン活性を示す。高エストロゲン血症に伴う症状として若年者では思春期早発症が有名であるが、本研究でも、乳腺腫大や血性帯下が認められた。成人では腫瘍増大に伴う症状の他に月経異常、閉経後では不正性器出血などがあると言われているが、我々の症例も閉経後出血などの症状を伴っていた。

また、高エストロゲン状態に起因する子宮内膜病変も高率にみられ、子宮内膜増殖症や子宮体癌を合併するとされている。我々の検討結果でも、20例中5例(25%)と高率に子宮内膜異型増殖症(2例)、子宮体癌(2例)さらに乳癌(1例)の高エストロゲン状態に起因すると考えられる他臓器の病変を合併していた。

顆粒膜細胞腫の基本術式は子宮全摘術および両側付属器摘出術であるが若年者で妊孕性温存希望のあるIa期症例では患側付属器摘出術および対側卵巣生検も考慮すべきと考えられている。一方の進行症例および、腫瘍径の大きいもの、分

裂像の著明なもの、腫瘍破裂例には、手術療法に加え化学療法を行うべきという意見もある。我々の症例においても5例に術後化学療法が施行されていた。術後化学療法としては一般的にシスプラチンを含む多剤併用療法が試みられている。再発例に対して、上皮性卵巣癌で使用されるカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法が奏功する症例があることも報告されている。

予後因子の解析の報告は少ないが、Uygunらは術後進行期III・IV期と残存腫瘍の存在、藤本らは術後進行期III・IV期と核分裂像が4 MF_10 HPF以上が予後不良因子になると報告している。同様にMillerらは術後進行期に加えて、高度の細胞異型や5MF/10HPF以上の核分裂像のものに再発例が多いとしている。

本研究では、再発は5症例に認められ、2例が原疾患にて死亡していた。初回治療時の進行期が進んでいるものは当然予後不良であるが、病理学的因子である5MF/10HPF以上の核分裂像が予後に影響していることが明らかにされたことには意義があると考えている。すなわち、早期症例においても核分裂像の多いものについては再発のリスクが高く、化学療法等の補助療法や厳密な経過観察が必要であることを意味している。

一般的に顆粒膜細胞腫の予後は良好で再発するとしても再発までの期間が長いと考えられており、ともすると安易な経過観察となりがちであるが、上記の様な危険因子を考慮しながら通常の卵巣癌に準じた対応が必要な症例のあると考えられる。

E. 結論

進行期だけでなく、病理組織学的な核分裂像もGCTの有力な予後因子であることが示唆された。本研究では症例数が少なく十分な解析が行えたとは言えない。今後、多施設での共同研究も必要と考えた。

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. Okadome M, Saito T, et al.
Postoperative pulmonary embolism including asymptomatic cases in gynecologic oncology. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(4): 655-663.
2. Yasunaga M, Saito T, et al.
Dedifferentiated chondrosarcoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: A Case report. Int. J Gynecol Pathol, in press.
3. Yanazume S, Saito T, et al.
Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. Am J Obstet Gynecol. in press.
4. 齋藤俊章. 再発卵巣癌の化学療法-プラチナ感受性を基にした現在の治療戦略. 日本産科婦人科学会、2010, 62:1066-1074.

2. 学会発表

1. 岡留雅夫、齋藤俊章、他.: 無症状例を含む婦人科腫瘍術後肺塞栓症の臨床的特徴と危険因子の検討. 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日~10日、つくば.
2. 萩原聖子、齋藤俊章、他.: 卵巣顆粒膜細胞腫の臨床病理学的検討. 第48回日本癌治療学会総会、2010年10月28日~30日、京都.

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