

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

GOG-0218 日本人症例の有効性と有害事象に関する検討

分担研究者 竹内 正弘 北里大学 薬学部臨床医学（臨床統計学）教授  
研究協力者 道前 洋史 北里大学 薬学部臨床医学（臨床統計学）助教

研究要旨

GOG-0218 は、FIGO 分類Ⅲ期・Ⅳ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対する「カルボプラチン／パクリタキセルに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン／パクリタキセル＋同時併用ベバシズマブに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン／パクリタキセル＋同時併用ベバシズマブに続くベバシズマブ単独投与」のランダム化第Ⅲ相試験である。本研究では、GOG-0218 の日本人症例について、その無増悪生存期間（PFS）及び有害事象の発現について検討する。

A. 研究目的

GOG-0218 は、FIGO 分類Ⅲ期・Ⅳ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんの女性被験者に対し、（1）標準化学療法であるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法 6 サイクル単独 [arm1] と比較し、標準化学療法 6 サイクル＋同時併用ベバシズマブ 5 サイクル [arm2] が無増悪生存期間（PFS）を延長させるかどうか、（2）標準化学療法と比較し、標準化学療法 6 サイクル＋同時併用ベバシズマブ 5 サイクル＋ベバシズマブ 16 サイクル追加投与 [arm3] が無増悪生存期間（PFS）を延長させるかどうかを検討する目的で行われた。

本研究では、GOG-0218 に登録された

1870 症例のうち日本人 44 症例（1 例の不適格を含む）を対象として、その PFS と有害事象の発現について検討する。

B. 研究方法

1. 解析対象集団の定義

本研究では日本人症例の部分集団解析を行う。解析対象集団は安全性の解析を Exploratory Safety Population（ESP）で、有効性の解析を Full Analysis Set（FAS）で実施する。ESP とは、無作為割付され、サイクル 1 以降に少なくとも 1 回、本試験のいずれかの薬剤の投与を受けた被験者のことである。FAS とは、試験治療が少なくとも 1 回以上行われ、その

後も有効性に関する何らかの観察が行われたすべての被験者のことである。ただし客観的な適格規準に違反している被験者はこの解析対象集団から除外する

## 2. 解析内容

### 2.1. 無増悪生存期間

FAS を対象に、イベント数、打ち切り数、無増悪生存期間中央値とその95%信頼区間を治療群ごとに算出する。無増悪生存関数及び無増悪生存期間中央値の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。信頼区間の構成には Greenwood の方法を用いる。

### 2.2. 有害事象

ESP を対象に、各有害事象について、Grade3 以上の発現割合とその両側95%信頼区間を治療群ごとに算出する。有害事象の信頼区間はF分布に基づいて構成する。

## C. 研究結果

### 1. 無増悪生存期間

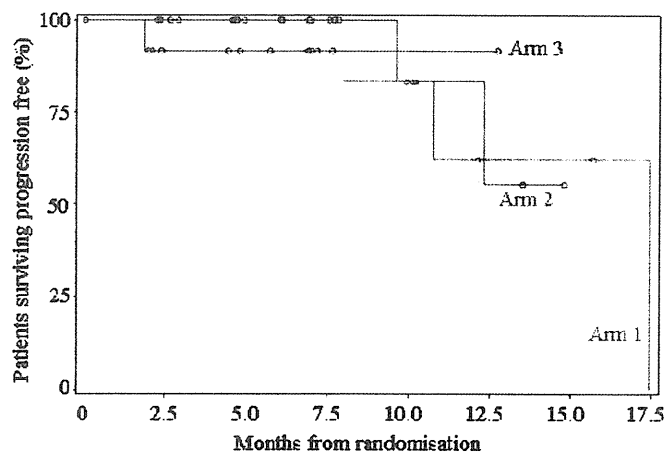
FAS を対象に、イベント数、打ち切り数、無増悪生存期間中央値とその95%信頼区間を下記表に示した。

治療群	症例数	イベント数	打ち切り数	無増悪生存期間中央値 (95%CI)
Arm1	19	3	16	17.45 (7.92 - 17.45)
Arm2	12	2	10	(9.63 - )
Arm3	12	1	11	( - )

Arm 1 においては、対象症例数は 19 例であり、イベント数は 3 例であった。無増悪生存期間中央値は 17.45 ヶ月と推定された。Arm2 においては、対象症

例数は 12 例であり、イベント数は 2 例であった。無増悪生存期間中央値は推定できなかった。Arm3 においては、対象症例数は 12 例であり、イベント数は 1 例であった。無増悪生存期間中央値は推定できなかった。

治療群別の無増悪生存関数を下図に示した。



### 2. 有害事象

ESP を対象に、いずれかの治療群で Grade3 以上の発現割合が 10% を超える有害事象の発現割合とその両側 95% 信頼区間を治療群ごとに算出し、下記表に示した。

有害事象名	Arm1 (n=20)	Arm2 (n=12)	Arm3 (n=12)
LEUKOCYTES	85.00 (62.11 - 96.79)	91.67 (61.52 - 99.79)	83.33 (51.59 - 97.91)
HEMOGLOBIN	25.00 (8.66 - 49.10)	41.67 (15.17 - 72.33)	41.67 (15.17 - 72.33)
PLATELETS	5.00 (0.13 - 24.87)	41.67 (15.17 - 72.33)	41.67 (15.17 - 72.33)
NEUTROPHILS	95.00 (75.13 - 99.87)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)
FEBRILE NEUTROPENIA	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	16.67 (2.09 - 48.41)
ALT	0	0	16.67 (2.09 - 48.41)

Grade3 以上の発現割合が 10% を超え

る有害事象の中でも、血液学的有害事象がいずれの治療群においても頻出していた。

#### **D. 考察**

各治療群に割り付けられた日本人症例数はわずか12例から19例であったため、治療群間でPFSの比較に妥当性があるとはいえない。そのため本研究ではPFSの治療群間の比較を行わなかった。

血液学的有害事象がいずれの治療群においても頻出したのは、カルボプラチン及びパクリタキセルによるものであると推定される。

#### **E. 結論**

欧州医薬品局はGOG-0218において、ベバシズマブのPFSに対する有用性から、2011年12月にベバシズマブの卵巣がんへの適応を承認した。GOG-0218は日本初の医師主導国際治験であり、今後の成功例のモデルケースとするためにも、日本でのベバシズマブの卵巣がんへの適応承認が望まれる。

#### **F. 健康危険情報**

該当項目なし

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表（雑誌・書籍）

該当項目なし

##### 2. 学会発表

該当項目なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### 1. 特許取得

該当項目なし

##### 2. 実用新案登録

該当項目なし

##### 3. その他

該当項目なし

# 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

卵巣がん領域における薬物療法のエビデンスの確立を目的とした臨床研究

研究分担者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究協力者 野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

### 研究要旨

再発卵巣癌は根治が困難であり、その第一の治療目標は QOL の維持および改善、症状の緩和である。再発卵巣癌に対しては化学療法が主たる治療となり、key drug であるプラチナ製剤の感受性により治療薬剤の選択が行われるが、標準レジメンが確立しているとはいいがたい。

再発卵巣癌に対する新たな治療戦略や個別化治療の模索として、卵巣癌の再発パターンによる薬剤感受性の比較、プラチナ抵抗性再発卵巣癌症例における有効な薬剤の選択につき検討を行った。

### A. 研究目的

上皮性卵巣癌は初回治療には比較的奏効するものの、半数以上の症例に再発を認める。再発卵巣癌に対しては化学療法が主たる治療となるが、初回化学療法の効果を超えることはなく、根治は困難である。そこで、QOL の維持および改善、症状の緩和を第一の治療目標と考え、治療方法や薬剤を選択していくことになる。

プラチナ感受性再発卵巣癌では、初回化学療法と同様のプラチナ製剤を含む多剤併用療法が選択される一方で、プラチナ抵抗性再発卵巣癌では、初回治療と交差耐性のない薬剤による単剤治療が基本とされている。しかしながら、現在再発卵巣癌に対する標準的レジメンは確立しているとはいいがたい。

そこで、再発卵巣癌に対する新たな治療戦略の模索として、卵巣癌の再発パターンによる薬剤感受性の比較、プラチナ抵抗性再発卵巣癌症例における有効な薬剤の選択につき解析を行った。

### B. 研究方法

1. 再発卵巣癌治療の個別化を模索するた

め、初回標準治療を施行後に再発を認め、second line 化学療法を施行した上皮性卵巣癌 44 例を対象に、化学療法の奏効率を臨床病理学的因子別に比較検討した。

2. プラチナ抵抗性再発卵巣癌における non-platinum regimen の第 1 選択はリポソーム化ドキソルビシンとされているが、現時点で標準的なレジメンが確立しているとはいいがたい。プラチナ抵抗性再発卵巣癌計 30 例に対して、従来本邦で頻用されてきたイリノテカンの臨床効果をリポソーム化ドキソルビシンと比較検討した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を尊重し研究を遂行している。

### C. 研究結果

1. 再発時化学療法の奏効率（CR+PR）および病巣制御率（CR+PR+SD）はそれぞれ 30%、51%であった。初回化学療法終了後から再発までの期間が 6 か月を超える症例で有意に奏効率が高かった（ $P=0.002$ ）が、年齢、レジメン、組織型

との関連は認められなかった。再発部位別では、リンパ節転移に対しての奏効率が高い傾向であった。

2. イリノテカンを投与した群 (15 例)、リポソーム化ドキシソルビシンを投与した群 (15 例) を比較した結果、それぞれ奏効率は 27%、27%、病巣制御率は 73%、33% ( $p<0.05$ )、無増悪期間は 28 週、17 週 ( $p=0.07$ ) であった。イリノテカンはリポソーム化ドキシソルビシンと同等以上の臨床効果があり、有害事象も少ない傾向であった。

#### D. 考察

再発卵巣癌に対する化学療法の奏効は、初回化学療法終了後から再発までの期間が重要な要素であり、リンパ節転移病変では他部位に比較して高い奏効が期待できる可能性が示唆された。

イリノテカンはプラチナ抵抗性再発卵巣癌においての有用な治療選択肢の 1 つであり、有害事象等を勘案しつつ使用を考慮すべき薬剤であると考えられた。

以上の知見は、再発卵巣癌治療における薬剤選択や治療ベネフィットを考えるにあたっての一つの方向性を示したものとする。

#### E. 結論

プラチナ抵抗性再発卵巣癌の治療目標は症状の緩和と QOL の維持であり、今回得られた知見をもとに薬剤の特徴や再発パターンを十分に把握し、個々の患者背景に応じた治療選択を行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし(総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kataoka F, Tsuda H, Nomura H, Chiyoda T, Tominaga E, Suzuki A, Susumu N, Aoki D: The chemosensitivity of nodal metastases in recurrent epithelial ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2011, 32: 160-163.

##### 2. 学会発表

- 1) 野村弘行：再発卵巣がん治療 (6 か月未満再発) について. 第 122 回関東連合・産科婦人科学会総会・学術集会 (横浜市), 2011 年 10 月.
- 2) 野村弘行, 津田浩史, 片岡史夫, 田中京子, 千代田達幸, 山上 亘, 平沢 晃, 冨永英一郎, 進 伸幸, 青木大輔: 上皮性卵巣癌における初回化学療法の prognostic marker としての血液毒性. 第 49 回日本癌治療学会学術集会 (名古屋市), 2011 年 10 月.
- 3) 片岡史夫, 津田浩史, 野村弘行, 千代田達幸, 進 伸幸, 青木大輔: 上皮性卵巣癌における転移・再発部位の相違による化学療法奏効率の検討. 第 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (札幌市), 2011 年 7 月.

#### 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

子宮体部漿液性腺癌におけるマイクロ RNA の発現異常と臨床病理学的因子および

予後との関連

研究分担者 八重樫 伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

マイクロ RNA(miRNA) は遺伝子発現を転写後レベルで抑制する低分子の機能性 RNA として近年注目されており、様々な癌種における発癌過程において重要な役割を担うことが知られている。本研究では子宮内膜癌の中でも予後不良の組織型である漿液性腺癌において、miRNA の遺伝子発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連を明らかにし、それらの miRNA が癌細胞に与える影響について検討した。

miRNA マイクロアレイにより、正常内膜組織と比較して2倍以上の発現低下を認めた miRNA は 54 個あった。そのうち脈管侵襲と関連が認められたものは miR-10b\*, miR-29b, miR-455-5p (各々 P=0.048, P=0.013, および P=0.032)であった。多変量解析により全生存率では miR-152 (P=0.021)、無病生存率では miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。miR-101 および miR-152 を漿液性腺癌細胞株に導入したところ、いずれにおいても細胞増殖が有意に抑制され(各々 P<0.001 および P=0.01)、さらに遊走性においても有意に減少し (各々 P<0.001 および P=0.0148)、浸潤性については最も顕著に減少した (各々 P<0.001 および P=0.001)。また穏やかながらアポトーシス活性の上昇が確認できた (各々 P=0.0158 および P=0.0055)。miR-101 においては足場非依存性増殖能 (スフェロイド形成) の抑制も顕著に示された。さらに、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%)が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

以上より、miR-101 と miR-152 は子宮体部漿液性腺癌において有意な予後因子となりうる可能性が示唆された。また、それらの miRNA は漿液性腺癌細胞において抗腫瘍効果を示し、細胞増殖や浸潤性に関わる遺伝子を制御していると推定される。

A. 研究目的

漿液性腺癌は子宮内膜癌の 10%程度を占め、閉経後に好発するホルモン非依存性の疾患である。早期よりリンパ節転移、脈管侵襲、子宮外進展を高率に示し、再発および死亡率が高いなど予後不良の疾患として知られている。I 期に限定しても 5 年生存率が 15-51%であることや、Grade3 の類内膜腺癌と比較してもその予後が不良であるとの報告もあり、その組織学的悪性度の高さが注目されている。類内膜腺癌と比較して漿液性腺癌はその

症例数の少なさなどから発生および進展機序、予後因子を含め未だ不明な点が多い。

マイクロ RNA (microRNA: miRNA)とは、タンパク質をコードしていない1本鎖の内在性低分子 RNA であり、遺伝子発現を転写後レベルで抑制する機能性 RNA として近年注目されている。miRNA は多数の癌種における癌化の過程において、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として働くことがわかってきた。また、浸潤・転移に関与する miRNA についても報告がなさ

れており、miRNA の発現異常は発癌のみならず進展機構にも関与していると言える。そこで、miRNA を用いて漿液性腺癌の発癌および進展のメカニズムの一端を解明することができないであろうかと着想し、本研究では漿液性腺癌の miRNA プロファイリングを明らかにするとともに、その発現異常と臨床病理学的因子と予後の関連について検討した。また、miRNA 導入での癌細胞における *in vitro* での機能解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 症例

#### 1) 細胞株

癌研有明病院婦人科平井康夫博士より分与を受けたヒト子宮内膜漿液性腺癌由来の SPAC-1-L を用いた。細胞培養は推薦された条件に準じて行った。

#### 2) 臨床検体

2001 年から 2006 年の 5 年間に手術を行ない、病理組織学的検査により漿液性腺癌と診断され、予め本学倫理委員会に承認されたインフォームドコンセントの下に同意を得られた 21 例について検討した。また子宮内膜癌以外で手術を受けた 7 人の女性から得られた正常子宮内膜組織を(増殖期 4 例、分泌期 3 例)対照として用いた。他組織の混在を認めない症例を選択し、RNA 抽出には、ヘマトキシリン・エオジン染色により少なくとも 90% 以上の癌を含む標本を用いた。miRNA を含む全 RNA は凍結組織および培養細胞株から miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) を用いて抽出した。

### 2. miRNA マイクロアレイ解析

凍結組織より抽出した全 RNA の純度と濃度を、NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) および Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を用いて測定した後、470 個のヒト miRNA を解析可能なアジレント社の miRNA マイクロアレイスライドを用いてアレイ解析を行った。同社のプロトコールに沿って反応を行い、100 ng の全 RNA を pCp-Cy3 によりラベル化した。ハイブリダイゼーション後洗浄を行い、Agilent microarray scanner (Agilent Technologies) でスキャンを行った。Agilent Feature Extraction software Ver. 9.5.3.1 (Agilent Technologies) を用いてデータを抽出し、Gene Spring GX 7.3.1 software (Agilent Technologies) を用いて miRNA 発現解析を行った。発現量は中央値で表した。

### 3. Real-time 定量的 RT-PCR

臨床検体の凍結組織より抽出、精製した 5 ng の全 RNA に対し TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) を用いて逆転写反応を行い、cDNA を作製した。Real-time 定量的 PCR は、ABI7500 thermocycler (Applied Biosystems) および TaqMan probe (Applied Biosystems) を用いて施行した。マイクロアレイ解析で正常組織と比較し 2 倍以上の発現低下を認めた 8 つの miRNA (miR-101, miR-10b\*, miR-133a, miR-133b, miR-152, miR-29b, miR-34b, および miR-411) と発現上昇を認めた 3 つの miRNA (miR-200a, miR-200b, および miR-205) について発現量の検討を行った。RNU6B 遺伝子の値は内在性の標準と

して使用し、RNU6B 遺伝子の発現量を基準とした個々の miRNA 遺伝子の発現量で、臨床検体の発現を比較検討した。いずれの反応も 2 回施行し、結果には得られた値の平均値を用いた。

#### 4. 免疫組織化学染色

ストレプトアビジン・ビオチン法にて、ヒストファイブキット(Nichirei, Tokyo, Japan) を用いて行った。一次抗体として抗 COX-2 ポリクローナル抗体 (C-20) (Nichirei, Tokyo, Japan) を用いた。一次抗体の希釈は 500 倍で用いた。陽性コントロールはヒト腎臓を用いた。COX-2 の染色性は、癌細胞の細胞質に認められ、文献に従い陰性、弱陽性、強陽性に分類し評価した。

#### 5. miRNA 前駆体の導入

SPAC-1-L (細胞数:  $1 \times 10^5$  個) に 100 pmol の miRNA 前駆体物質である Pre-miR miRNA Precursor Molecules (Applied Biosystems) 、および Pre-miR miRNA Molecules Negative Control 1 (Applied Biosystems) を LipofectamineRNAiMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) を用いてリバーストランスフェクション法により導入した。機能解析には、導入の 72 時間後に細胞を回収し用いた。反応は  $N=3$  で 3 回施行し、結果には得られた値の平均値を用いた。

#### 6. miRNA 導入による機能解析

##### 6-1 : 細胞増殖能試験

$1 \times 10^5$  個のトランスフェクション後の細胞を 96well Plate へ播種し、72 時間後に Cell counting kit-8 (Dojindo) を用い

て吸光度を測定した。

##### 6-2 : 遊走能・浸潤能試験

1% BSA 培地中の  $5 \times 10^4$  個の細胞を 8  $\mu\text{m}$  の孔を有する 24 well insert チャンバー (BD Biosciences) の膜上に播種し、浸潤能アッセイでは同数の細胞を 24 well BioCoat Matrigel Invasion チャンバー (BD Biosciences) 膜上に播種した。いずれにおいても下方の Well には走化性誘起作用物質として 10% FBS を含む培地を用いた。遊走能アッセイは 6 時間、浸潤能アッセイは 12 時間培養した後、膜の孔を移動した細胞の細胞数をカウントした。

##### 6-3 : アポトーシス活性解析試験

Caspase 活性は Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega) を用い解析を行い、Annexin V Conjugates を用いた Flow Cytometry の解析は  $1 \times 10^5$  個の導入細胞を使用して Annexin V Assay Kits(MBL)を用いて解析を行った。

##### 6-4 : 足場非依存性増殖能試験

1%メチルセルロース (Promega) を含む Medium を用いて  $1 \times 10^3$  個の導入細胞を非接着性の培養用 96well plate (IWAKI) に播種し、一週間培養後に形成された細胞塊 (スフェロイド) の数および直径を測定した。

#### 7. 統計解析

統計学的解析には Stat View 5.0 (SAS Institute Inc, NC, USA) を使用した。正常組織と比較して 2 倍以上の増減のあった miRNA を選択し、さらに Mann-Whitney 検定により正常組織との間に有意差のあったものを後の検討に用いた。結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示し、Mann-Whitney 検定により病理組織学的因子と miRNA



の発現異常との相関を検討した。予後の検討には個々の miRNA の発現量の中央値を基準に群分けし用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、それぞれの臨床因子について全生存期間との関連を log-rank test で解析し、さらに多変量解析を行った。one-way ANOVA, Bonferroni 検定を多群間の比較検定に用いた。いずれの検定も危険率 P 値が有意水準 5% 以下をもって有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

研究を行うに当たり、事前に研究プロトコルを東北大学医学系研究科倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。

## C. 研究結果

### 1. miRNA マイクロアレイ解析

正常組織と比較し、漿液性腺癌において 2 倍以上の発現の上昇を示した miRNA は 66 個であり、発現の低下を示した miRNA は 54 個であった。最も発現の上昇を示したものは miR-205 (267.8 倍)で、最も発現の低下を示したものは miR-133a (142.1 倍)であった。

### 2. miRNA の発現量

miRNA の発現量の確認のために、文献でその機能が明らかとなっている 11 個の miRNA に着目し、Real-time 定量的 PCR を行った。マイクロアレイの結果とほぼ一致して、miR-101, miR-10b\*, miR-133a, miR-133b, miR-152, miR-29b, miR-34b, および miR-411 においては正常内膜組織と比較して発現量の低下を認め、miR-205 は発現量の上昇を認めた。

### 3. miRNA の発現異常と臨床病理学的因子

との関連

miR-10b\*, miR-29b, および miR-455-5p の発現低下と脈管侵襲の存在は有意な関連が認められた(各々  $P=0.048$ ,  $P=0.013$ , および  $P=0.032$ )。

また、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ、漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%)が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた ( $P=0.035$ )。

### 4. miRNA の発現異常と予後との関連

miR-101, miR-10b\*, miR-139-5p, miR-152, miR-29b, および miR-455-5p において、発現低下群で全生存期間は有意に短縮していた。miR-152, miR-29b, および miR-455-4p において、発現低下群で無病生存期間は有意に短縮していた。多変量解析により全生存では脈管侵襲と miR-152 ( $P=0.021$ )、無病生存では脈管侵襲、miR-101 ( $P=0.016$ ) および miR-152 ( $P=0.010$ ) において有意差が認められた。

### 5. miR-101 および miR-152 の漿液性腺癌細胞株への導入による影響

漿液性腺癌細胞における miR-101 および miR-152 の機能を明らかにするために、漿液性腺癌由来細胞株 SPAC-1-L に miR-101 および miR-152 を導入後、機能解析を行った。miRNA のいずれにおいても細胞増殖が有意に抑制された (各々  $P<0.001$  および  $P=0.01$ )。

さらに遊走性試験においては miR-101、miR-152 を導入した細胞はコントロール細胞と比較して 71.3%、27.4%の遊走能の減少が認められた。浸潤能においてはその

抑制効果は最も顕著であり 93.4%、74.3% の抑制効果が認められた。カスパーゼ 3/7 活性は穏やかながら miRNA 導入後の細胞で上昇が確認され (各々 P=0.0158 および P=0.0055)、フローサイトメトリーでの Annexin V の解析ではそれぞれの導入細胞でアポトーシス活性の上昇した Annexin V 陽性の細胞数の上昇 (各々 2.2 倍および 1.4 倍) が認められた。足場非依存性増殖能の指標であるスフェロイドの数の減少 (各々 3.2 倍、7.2 倍) およびその直径の減少 (各々 12.2 倍、6.1 倍) は miR-101 導入で顕著に確認されたが miR-152 導入では変化を示さなかった。

#### D. 考察

本研究では漿液性腺癌における miRNA の発現プロファイリングを明らかにし、その発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連、さらにそれらの miRNA の癌細胞での影響について検討した。多変量解析により miR-101 と miR-152 は有意な予後因子と考えられた。miR-101 および miR-152 の細胞導入により漿液性腺癌細胞の増殖は有意に抑制され、miR-101 導入群においてその抑制はより著明であった。また、癌細胞の遊走性・浸潤性も減少させることが分かった。さらに、穏やかながらアポトーシス活性も上昇を誘導し、miR-101 は、顕著にスフェロイド形成を抑制することがわかった。中でも特に転移・浸潤に関する浸潤能や足場非依存性増殖の制御が顕著であり、漿液性腺癌での子宮外病変が顕著であるという特徴から、それらとの関連を示す大変興味深い結果が得られたと考えられる。さらに、miR-101 の標的遺伝子のひとつと報告さ

れている COX-2 の免疫染色強発現群において miR-101 の発現は有意に低下しており、COX-2 タンパク質の発現異常と miR-101 の発現異常との間に関連があることが示唆された。今後はさらなる詳細な機能解析と標的遺伝子の検索を行うことにより、予後不良の漿液性腺癌における新規分子標的治療薬の開発などにつながると思われる。

#### E. 結論

漿液性腺癌において miR-101 および miR-152 は有望な予後因子候補になると考えられた。また、これらの miRNA は癌細胞において抗腫瘍効果、特に浸潤性を制御することが明らかとなった。miRNA は核酸医薬として注目されており、今後それらの詳細な機能や標的遺伝子についてさらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

論文発表：

Hiroki E, Suzuki F, Akahira JI, Nagase S, Ito K, Sugawara J, Miki Y, Suzuki T, Sasano H, Yaegashi N. MicroRNA-34b functions as a potential tumor suppressor in endometrial serous adenocarcinoma.

Int J Cancer. 2011. in press.

第 70 回日本癌学会学術総会「子宮体部漿液性腺癌 (UPSC) における microRNA-34b の発現制御および機能の解明」鈴木史彦、赤平純一、廣木恵理、永瀬智、伊藤潔、宇都宮祐貴、笹野公伸、八重樫伸生 2011

年 10 月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

「 卵巣粘液性腺癌に対する SOX 療法に関する研究」

研究分担者 紀川純三 鳥取大学医学部附属病院がんセンター 教授

研究要旨

近年、明細胞腺癌や粘液性腺癌の化学療法抵抗性が報告され、組織型に基づく化学療法レジメンの必要性が指摘されている。本研究では、卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法を開発するために、臨床的、基礎的検討を行い、S-1 と L-OHP 併用療法（SOX 療法）の有効性を示唆した。さらに、S-1 と L-OHP 併用療法（SOX 療法）の第 II 相試験を開始した。

A. 研究目的

卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法を開発する。

B. 研究方法

多施設共同研究により、卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的特徴について検討した。

卵巣粘液性腺癌由来細胞株を用いて、至適化学療法を探索した。

組織学的確定診断が得られている進行・再発・転移性卵巣粘液性腺癌を対象として、SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の有効性及び安全性を知るために第II相試験を開始した。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、臨床試験に関する倫理指針に従って実施する。

C. 研究結果

中央病理再判定（Central Pathological Review）の結果では、各施設で卵巣粘液性腺癌と診断された 189 例のうち、卵巣粘液性腫瘍は 151 例であり、卵巣粘液性腺癌と診断されたのは 64 例のみであった。粘液性腺癌と診断された 64 例のうち、45 例

（70.3%）が早期癌症例であった。腫瘍の完全摘出が可能であった卵巣粘液性腺癌と漿液性腺癌との間では予後に差を認めなかったが、腫瘍の完全摘出が不可能であった卵巣粘液性腺癌の予後は有意に不良であり、粘液性腺癌の化学療法低感受性が示唆された。

卵巣粘液性腺癌由来細胞株を用いた基礎的検討の結果、オキザリプラチン（L-OHP）と 5-FU との併用では、5 株中 4 株で 50%以

上の細胞増殖抑制効果を示し、ヌードマウスを用いた癌性腹膜炎モデルにおいても L-OHP あるいは 5-FU 単独療法に比して有意に生存期間が延長した。

進行・再発・転移性卵巣粘液性腺癌を対象として、SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の有効性及び安全性を知るために第 II 相試験の登録が終了した。

D. 考察

Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) は、卵巣粘液性腺癌に対する至適化学療法レジメンの候補としてカペシタビンと L-OHP との併用療法（XELOX 療法）と TC 療法との無作為比較試験を計画している。また、GOG では、XELOX 療法と分子標的薬剤の併用が検討されている。

SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の第 II 相試験の登録が終了し、解析結果が待たれる。

E. 結論

卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法として SOX 療法の効果が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし（総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません）

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minagawa Y, Shimada M, Itamochi H, Sato S, Sato S, Okada M, Kitada F, Kigawa J. Feasibility Study on Biweekly Paclitaxel Treatment as Maintenance Chemotherapy in

- Advanced Müllerian Carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2012 in press
2. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Histological Grading of Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma: Proposal for a Simple and Reproducible Grouping System Based on Tumor Growth Architecture. *Int J Gynecol Pathol.* 31(2):116-124. 2012
  3. Bartholomeusz C, Oishi T, Saso H, Akar U, Liu P, Kondo K, Kazansky A, Krishnamurthy S, Lee J, Esteva FJ, Kigawa J, Ueno NT. MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244) Inhibits Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma in a PEA-15-Dependent Manner in a Mouse Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.* 11(2):360-9. 2012
  4. H. Kaku, S. Kumagai, H. Onoue, A. Takada, T. Shoji, F. Miura, A. Yoshizaki, S. Sato, J. Kigawa, T. Arai, S. Tsunoda, E. Tominaga, D. Aoki, T. Sugiyama Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: A multicenter collaborative study *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 3 :60-65. 2012
  5. Masami Chujo, Junzo Kigawa and Hitoshi Okamura Psychological Factors and Characteristics of Recurrent Breast Cancer Patients without Psychosocial Group Therapy Intervention *Yonago Acta medica* 54:65-74. 2011
  6. Sato S, Fujiwara H, Oishi T, Shimada M, Machida S, Takei Y, Itamochi H, Suzuki M, Kigawa J. Evaluation of a formula for individual dosage of nedaplatin based on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* in press
  7. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Clear cell adenocarcinoma with a component of poorly differentiated histology: a poor prognostic subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 30(5):431-41. 2011
  8. Itamochi H, Yoshida T, Walker CL, Bartholomeusz C, Aoki D, Ishihara H, Suzuki N, Kigawa J, Terakawa N, Ueno NT. Novel mechanism of reduced proliferation in ovarian clear cell carcinoma cells: cytoplasmic sequestration of CDK2 by p27. *Gynecol Oncol.* 122(3):641-7. 2011
  9. Itamochi H, Oishi T, Shimada M, Sato S, Uegaki K, Naniwa J, Sato S, Nonaka M, Terakawa N, Kigawa J, Harada T. Inhibiting the mTOR pathway synergistically enhances cytotoxicity in ovarian cancer cells induced by etoposide through upregulation of c-Jun. *Clin Cancer Res.* 15:17(14):4742-50. 2011
  10. Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, Moriya T. Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol.* 30(2):129-38. 2011
  11. Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, Harada T, Ogawa T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: evaluation with 3.0T MR imaging. *Abdom Imaging.* 36(5):612-8. 2011
  12. Takekida S, Fujiwara K, Nagao S, Yamaguchi S, Yoshida N, Kitada F, Kigawa J, Terakawa N, Nishimura R. Phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced or recurrent cervical

cancer. Int J Gynecol  
Cancer. 20(9):1563-8. 2010

13. Sato S, Aoki D, Kobayashi H, Saito T,  
Nishimura R, Nagano T, Yaegashi  
N, Enomoto T, Kigawa J. Questionnaire  
survey of the current status of radical  
trachelectomy in Japan. Int J Clin Oncol.  
16(2):141-4. 2011

14. Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T,  
Kigawa J, Fujiwara K, Takehara K, Kamiura  
S, Hiura M, Hatae M, Sugiyama T, Ochiai  
K, Noda K. A phase II clinical trial of  
topotecan in Japanese patients with  
relapsed ovarian carcinoma. Jpn J Clin  
Oncol. 41(3):320-7. 2011

15. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao  
S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki  
D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. A  
randomized Phase II/III trial of 3 weekly  
intraperitoneal versus intravenous  
carboplatin in combination with  
intravenous weekly dose-dense  
paclitaxel for newly diagnosed ovarian,  
fallopian tube and primary peritoneal  
cancer. Jpn J Clin  
Oncol. 41(2):278-82. 2011

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

卵巣がんにおける薬物療法に関する臨床的、臨床に繋がる基礎研究

分担研究者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室教授

GOG218 に我々は医師主導治験として症例登録を行い、治験薬の投与を終了し、経過観察を行った。2010ASCO にて GOG218 結果が発表され、有意な PFS の延長が認められた。医師主導治験として欧米と同時に bevasizumab が投与できたことは画期的なことであり、欧州での類似した試験 ICON7 結果も 2010ESMO/2011ASCO で発表され、欧州では IIIb/c 期癌に bevasizumab15mg/body が承認された。研究者はこの試験に加え JGOG3017 を通じてグローバル試験に関して、非常に多くのことを学ぶことができた。次の複数の医師主導試験が進行しており、我々も症例登録を進めている。

A. 研究目的

卵巣がんにおける薬物療法に関する臨床的、translational study (TR) を大きな目的とした研究である。重要な部分は共同研究として卵巣がん標準的治療の確立にむけてグローバルで進む臨床研究に当初より日本も参加することにより、日本でも欧米と同時に最新のエビデンスを共有し標準的医療の構築に参画できることである。アメリカ Gynecologic Oncology Group (GOG) に日本 12 施設が連携して入り、毎年 2 回、アメリカ各地で開催される business meeting に参加し、卵巣がんに関する臨床研究の議論に加わり、また、本邦でも実施可能な臨床試験を協議し、標準的な paclitaxel/ carboplatin に phase II study にて高い有効性が示されている bevasizumab を併用するランダム化試験 (GOG218) に参加して、世界と同時にこの研究結果が共有できることを目指した。この試験は米国 FDA への承認申請を目的とした治験として行なわれた。一方、難治性卵巣がんである明細胞腺癌に対する標準的治療は確立されておらず、組織型別の治療の重要性が必要であると

いう国際コンセンサスを得ることができた。明細胞腺癌に対する標準的治療の確立を目的にした明細胞腺癌に特化した国際ランダム化試験は日本を中心に Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) の枠組みの中で順調に登録が進み、予定より約 4 ヶ月早い 2011 年 2 月に終了し、現在経過の観察に移行した。さらに mTOR inhibitor を用いた GOG268 試験も日本との協議で revise して現在進行中である。さらに再発がんを対象にした GOG213 試験も bevasizumab を用いることができる。

B. 研究方法

1. GOG218: 初発の III/IV 期卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対して、「paclitaxel/ carboplatin に続くプラセボ投与」と「paclitaxel/carboplatin に bevasizumab 併用に続くプラセボ投与」と「paclitaxel/carboplatin に bevasizumab 併用に続く bevasizumab 投与」のランダム化試験 (NCI 承認 02/27/09) であり、bevasizumab とプラセボの提供は NCI が行なった。本治験は国内では医師主導治験として GCP 準拠して行なわれ、米国の規制要件および関連通知にも準じて

行なわれた (FDA 規制要件、Code of Federal Regulations)。被験者の保護に関して、研究者はすべてヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。NCI に登録した岩手医科大学治験審査委員会 (IRB) 承認を受けた。国内では岩手医科大学を含めて 8 施設で行なった。登録は 2007 年 11 月 21 日より 2009 年 10 月 31 日で、国際的に 1800 例集積のうち、日本から 44 例の登録 (岩手医科大学から 6 例) を登録することができた。

2. GCIG/JGOG3017 : 初発卵巣明細胞癌 I-IV 期を対象に、卵巣がんで標準的な「paclitaxel/carboplatin」を対照に「cisplatin/irinotecan」を比較する国際ランダム化試験である。日本発の初めての医師主導試験であり、24 時間体制の web randomization を行い、韓国、イタリア、フランス、イギリスが参加している。IRB 承認を受けヘルシンキ宣言下に GCP を遵守して行なわれている。登録期間は 2006 年 9 月から 2011 年 5 月の登録期間であったが、登録は順調に進み、2011 年 2 月で 662 例の登録が完了した。現在、2.25 年の follow-up 期間に入った。

3. GOG268 : 進行明細胞腺癌をターゲットとして標準的な TC 療法に mTORinhibitor を併用する医師主導試験であり、日本とアメリカで 41 例づつの症例を集積する。

4. GOG213 試験 : プラチナ感受性再発がんを対象に腫瘍減量術と化学療法をランダム化する 2 by 4 の試験であり、bevasizumab を使用することも可能である。

#### C. 研究結果

1. GOG218 : 研究期間中にインフォームドコンセントを取得した 6 例が登録された (8 施設全体では 44 例)。現時点で 6 例中 4 例が再発している。8 施設での IRB 認可手続きにばらつきがあったこと、bevasizumab への期待が高く、accrual が良好で試験が早期に終了したことより、

本邦からの登録は予定の 90 例には達しなかったが、GOG からの監査では高い quality であることが報告された。GOG218 最終結果では、bevasizumab を TC 療法と併用し、さらに bevasizumab での維持療法を行うことで無増悪生存期間 (PFS) の改善が示されたが、全生存期間 (OS) の改善は無く、費用対効果が現実的な課題であることが明確になった。

2. GCIG/JGOG3017 : 2011 年 2 月 4 日で予定の 662 例の集積が完了した。試験開始半年は各施設での IRB 承認などの関係で登録が進まなかったがそれ以降は順調な登録が進んだ。国際的には各国で規制要件や薬剤提供などが異なることより、logistic meeting を世界数箇所で開催しながら、調整を行なった。プロトコルに原因する患者被害に関する保険も初めて日本の保険会社と締結し、国際的に対応できる体制も整った。韓国、イタリア、フランス、イギリスからの登録も行われた。

3. GOG268 : 平成 23 年末より登録開始された。

4. GOG213 試験 : すでに日本からの登録が行われており、bevasizumab を使用することも可能である。岩手医大から 1 例登録した。

#### D. 考察

FDA の治験として GOG が進めた GOG218 に日本からも医師主導治験として症例登録を行うことができた。bevasizumab が未承認薬であることより、安全性に最大限に留意し各施設 1 例 1 例慎重に登録を行なったことより、岩手医科大学から 6 例、全体で 44 例に留まった。実際当初から bevasizumab 特有の有害事象である腸管穿孔が起こり、日本から登録する症例について班員で議論を繰り返した。また、国際的には bevasizumab への期待が高いことを物語るように accrual が加速度的



に進み、試験終了が早まった。そういった状況であったので、本邦からの登録数は予定を下回ることになった。しかし、この試験は日本初の医師主導国際試験であり、厚労科研費にてサポートされた意義は大きい。GOGはこの試験は米国FDAへの承認申請を目的とした試験として行なったわけで、欧米での同様な試験(ICON7)も同様に positive data が発表された(2010ESMO/2011ASCO)。欧州では平成23年12月にIII期癌に対しTC療法との併用で承認され、米国では注意深く経過をみている。本邦PMDAでも卵巣がんに対して bevasizumab の承認が進むとすると画期的なことであり、医師にとっても患者にとっても大きな意義を示すことになると考えられる。また、研究者はこの試験を通じて GOG との協議などグローバル試験に関して、非常に多くのことを学ぶことができた。同様に日本初の日本発の国際ランダム化試験である GCIG/JGOG3017 試験では国による規制、SAE 報告などの違いを1つずつ解決していきながら、慎重に試験を進めた結果、予定より早く登録は終了できた。グローバル試験として明細胞腺癌 662 例が集積され、世界に大きなインパクトを示した。病理診断は web 下での国際中央病理判定(CPR)を行ない、計4回の CPR が行われ、全症例のレビューが終了した。Independent Data Monitoring Committee (IDMC) も ASCO 時にアメリカで毎年3回開催し、高品質な試験としての評価を受けるだろう。同時にこの試験では translational study (TR) も行なっており、平成23年から開始された次世代プロジェクトの中で解析が進み、将来の分子標的治療への足がかりともなることが期待できる。以上、この取り組みからも今後のグローバル試験の方法論の多くのことを学ぶことができた。m-TOR inhibitor を用いた GOG268 試験も開始でき、難治性がんである卵巣明細胞腺癌に対するエビデンスが日本を中心とした試

験から世界へ発信できる期待がある。

#### E. 結論

2つの国際医師主導試験(治験)を行なった。まず、卵巣がんにて最も期待される分子標的薬である血管新生阻害剤 bevasizumab を用いた、次の標準的治療法に繋がる GOG(US) が主導する試験(GOG218)に岩手医科大学から6例(日本全体で44例)登録し、この結果は positive で2010年の ASCO plenary session で発表された。また、第2は我々が主導する難治性卵巣がん「明細胞腺癌」に対する国際ランダム化試験は順調に進み、予定より4ヵ月早く目標症例662例に到達した。今後は follow-up と TR が進んでいく。新たに GOG268、GOG213 試験が進行している。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表 (21年度)

##### I. 英語著書

1. Sugiyama T, Tsuda H. Clear Cell Carcinoma of the Ovary. Rare and Uncommon Gynecological Cancers. A Clinical Guide. (Nicholas Reed, John A. Green, David M. Gershenson, Nadeem Siddiqui, and Rachel Connor. (ed), Springer: pp91-103 (2010)

##### II. 英語論文

1. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2011 41:278-82.

2. Shoji T, Takatori E, Omi H, Kumagai S, Yoshizaki A, Yokoyama Y, Mizunuma H, Fujimoto T, akano T, Yaegashi N, Tase T, Nakahara K, Kurachi H, Nishiyama H, Sugiyama T. Phase II clinical study of the combination chemotherapy regimen of irinotecan plus oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*) 2011. 21 (1) . 44-50.
  3. Yamamoto S, Tsuda H, Shimazaki H, Takano M, Yoshikawa T, Kuzuya K, Tsuda H, Kurachi H, Kigawa J, Kikuchi Y, Sugiyama T, Matsubara O. Clear Cell Adenocarcinoma With a Component of Poorly Differentiated Histology. *Int J Gynecol Pathol* . 2011 . 30(5):431-441 .
  4. Haba G, Nishigori H, Tezuka Y, Kagami K, Toru Sugiyama , Nishigori H. Effect of antithyroid drug on chick embryos during the last week of development: Delayed hatching and decreased cerebellar acetylcholinesterase activity. . *J Obstet Gynaecol Res* 2011. 37( 11): 1549- 1556.
- III. 日本語論文
1. 杉山 徹. 婦人科がん科学療法ハンドブック . 中外医学社 . 2011
  2. 杉山 徹. Part2 卵巣癌(上皮性悪性腫瘍). 外来癌化学療法 2(2): 92-97, メディカルレビュー社. 2011
  3. 杉山 徹. ベバシズマブ (bevacizumab) の追加 (今月の臨床 卵巣がん—最新の治療戦略) — (初回治療—ファーストラインの化学療法) 臨床婦人科産科 65(7), 884-890, 医学書院. 2011
  4. 杉山 徹. 卵巣がん最新の治療戦略～初回治療ファーストラインの化学療法～ベバシズマブ (bevacizumab) の追加. 臨床婦人科産科 65( 7) . 884-890. 医学書院. 2011
  5. 杉山徹. がん化学療法の進歩 (8) 卵巣がん (上皮性悪性腫瘍). 医薬ジャーナル社. 2011. 27 (増刊号). 105-114
  6. 庄子 忠宏 , 高取 恵里子 , 杉山 徹 . 子宮頸癌の化学療法と支持療法 (特集 これだけは知っておきたい 子宮頸癌の診断・治療と予防) . 産婦人科治療 102(6), 975-983, 永井書店. 2011
  7. 熊谷 晴介 , 杉山 徹. ベバシズマブを用いたレジメン (特集 卵巣がんの薬物療法—その現状と将来展望) — (卵巣がん薬物治療の実際 上皮性癌に対する治療 新たな治療法の開発)臨床腫瘍プラクティス 7(2), 148-154, ヴァン・メディカル. 2011
  8. 熊谷 晴介 , 杉山 徹. わが国における国際共同臨床試験 (企業治験および研究者主導試験)の現状と問題点 婦人科がん (特集 国際共同臨床試験の現状と問題点) . 腫瘍内科 7(3), 275-280, 科学評論社. 2011
  9. 庄子 忠宏 , 高取 恵里子 , 杉山 徹 . 卵巣がんに対する個別化治療の試みと実際 (特集 個別化治療に向けた化学療法のこれから) — (各がん種への個別化治療の実際) 臨床腫瘍プラクティス 7(1), 42-49, ヴァン・メディカル. 2011
  10. 島田 宗昭 , 熊谷 晴介 , 杉山 徹. 婦人科癌治療薬 (新薬展望 2011) — (治

療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉—新薬の広場)医薬ジャーナル. 47(S1), 190-196, 医薬ジャーナル社. 2011

11. 小見 英夫、苔米地 英俊、杉山 徹. 卵巣癌のバイオマーカー (特集 抗癌剤とバイオマーカー—個別化医療を目指して) 成人病と生活習慣病 41(9) 1069~1072 . 東京医学社. 2011
  12. 竹内 聡、杉山 徹. ベバシツマブの効果と限界. 腫瘍内科. 科学評論社 7(1), 93-102, 2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)  
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

「卵管癌の臨床的検討 —漿液性卵巣癌との比較—」

研究分担者 竹原和宏 施設名 呉医療センター・中国がんセンター

所属部署・役職名 婦人科 科長

研究要旨

卵管癌は臨床上まれな腫瘍であるが、発生学的にミュラー管を起源としており、卵巣癌、腹膜癌と同様、Mullerian carcinoma に分類されている。最近の発生仮説から卵管癌と卵巣癌の臨床病態を比較することは意義のあることと想定されるので、その病態を漿液性卵巣癌と比較検討した。

今回検討された卵管癌 7 例はすべて閉経後の症例で、初診時の主訴はすべて不正出血であり、この点は留意する必要がある。また、卵巣癌と比較して再発率、リンパ節転移率は低い傾向があるが、生存率では差を認めなかった。

A. 研究目的

原発性卵管癌は婦人科腫瘍の 0.1-0.5% の頻度で発生するまれな腫瘍である。解剖学的・病理学的特徴や進展形式が卵巣癌と類似することから治療は卵巣癌に準じて行われている。

近年、卵巣癌の発生仮説において Type II の serous carcinoma は卵管采部からの発生が考えられており、卵巣癌と卵管癌は今後新たな分類がなされる可能性もある。

今回我々は実臨床で経験された卵管癌について卵巣癌との比較で検討を行った。

B. 研究方法

1993 年から 2010 年の 18 年間に呉医療センターで診断、治療を行った 7 例と、1995 年から 2004 年の 10 年間で経験された漿液性卵巣癌 35 例を対象とし、診断時の平均年齢、臨床進行期、治療方法、リンパ節転移率、再発率、5 年生存率などについて検討を行った

（倫理面への配慮）

本研究は単一施設で治療された卵巣癌、卵管癌のレトロスペクティブ研究であり、個々のデータは診療録を参照することで得られる。また研究成果で患者名が公表されることはないため、患者に不利益は発生し

ないと判断された。

C. 研究結果

卵巣癌の初回治療時の平均年齢は 55.9 歳であったのに対し、卵管癌では 63.7 歳であり、全て閉経後の症例であった。卵管癌 7 例中 5 例 (71.4%) は漿液性腺癌であった。初診時の主訴は、卵管癌の全例が子宮出血であった。全ての症例で手術を施行し、卵巣癌症例の臨床進行期は I 期が 12 例 (34.2%)、II 期が 2 例 (5.7%)、III 期が 14 例 (40.0%)、IV 期が 6 例 (17.1%) であり、卵管癌では I 期が 2 例 (28.6%)、II 期が 1 例 (14.3%)、III 期が 4 例 (57.1%)、IV 期は 0 例であった。手術時にリンパ節転移が確認されたものは卵巣癌で 17 例 (48.6%)、卵管癌で 1 例 (14.3%) であった。治療後、卵巣癌で 42.8%、卵管癌で 20% が再発した。5 年生存率は卵巣癌が 80.0%、卵管癌が 83.3%であった。

D. 考察

卵管癌では卵巣癌と異なり、閉経後に不正出血を主訴に受診する傾向がある。また、