

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

婦人科癌の腸閉塞に対する外科的介入の効果

研究分担者 高野 政志 防衛医科大学校病院産科婦人科・講師

研究協力者 後藤友子 防衛医科大学校病院産科婦人科・講師
平田純子 防衛医科大学校産科婦人科学・助教
佐々木直樹 防衛医科大学校産科婦人科学・助教
加藤雅史 防衛医科大学校産科婦人科学・研究科学生
宮本守員 防衛医科大学校産科婦人科学・通修医
鈴木亜矢子 防衛医科大学校産科婦人科学・技官
青山真 防衛医科大学校産科婦人科学・専門研修医
曾山浩明 防衛医科大学校産科婦人科学・専門研修医

研究要旨

当院で2005年から2010年の間に癌による腸閉塞と診断された（malignant bowel obstruction, MBO）症例における治療の転帰、予後因子について検討した。MBOと診断された計53例中の20例は外科的手術をうけ、33例は保存的治療を行った。術後60日以上、固形物摂取が可能であった症例は20例中14例（70%）であった。MBO診断からの生存期間中央値は手術群146日（61-294）、保存治療群69日と有意に手術群で良好であった。MBO診断からの生存期間に対する多変量解析では前治療からの期間（TFI）が長いことが独立予後良好因子であった。MBOに対する手術適応を考慮する際にはTFIが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

婦人科癌のなかでも卵巣癌は播種しやすい性格のため、初診時にすでに腸閉塞をききたいしていることも少なくないが、多くは再発時や再発後の治療が抵抗性になってくるとともに腸閉塞を合併してくる。癌による腸閉塞（malignant bowel obstruction, MBO）と診断された症例の長期予後はとくに不良であるとされ、過去の報告では年齢、Performance status、栄養状態、触知される腫瘍の有無、腹水の有無、腹腔外への転移、化学療法の治療歴等が予後因子であるとされている（Ripamonti et al. Int J Gynecol Cancer 12, 135-143, 2002;

Medina-Franco et al. Rev Invest Clin 60, 212-216, 2008）。MBOに対する外科的介入についてもいくつかの報告があるが、賛否両論あるのが現状である（Kucukmetin et al. Cochrane Database Syst Rev 7, CD007792, 2010）。今回、自験例の解析からMBOに対する外科的介入の功罪について検討することを目的として後方視的解析を行った。

B. 研究方法

2005年から2010年までに当院で再発腫瘍、あるいは前治療抵抗性の腫瘍のために腸閉塞（malignant bowel obstruction, MBO）と診断された婦人科癌症例のカルテか

ら Chart review を行った。一時的、かつ短期的に保存療法で軽快した症例は除外した。全患者に対して治療前には腹部単純 X 線撮影、ならびに CT 画像検索が行われていた。

MBO 症例に保存的治療としては胃管、イレウス管の挿入、水溶性造影剤による腸管造影等が適宜、行われていた。

MBO 症例に対する外科的介入の適応としては以下のものが挙げられるが病状、主治医の選択、さらには本人の希望等で決定されていた。

- 1) Performance status がよいこと
 - 2) 60 日以上生存が見込まれること
 - 3) 画像検索で外科手術によって腸閉塞が改善され経口摂取が可能と判断されること
- 腹腔鏡手術は本研究期間にはなされていなかった。悪性腫瘍の初回診断時に MBO を併発しており、初回手術で腸閉塞を解除した症例は除外した。

MBO に対する外科的介入の「成功」は 60 日以上、固形物を摂取可能であること、と定義した。前治療から MBO 発症までの期間を Treatment-free interval (TFI) と定義した。消化器症状発症後に画像で MBO と診断された日を MBO 発症日とした。MBO 発症後の全生存期間は MBO 発症日から死亡日、あるいは追跡可能な最終日までの期間をもとに解析した。

臨床情報相関性はカイ二乗検定、あるいは Fisher' s exact test で行った。累積生存率は Kaplan-Meier 法で産出し、Log-rank 検定で有意差の有無を検討した。p<0.05 を統計学的有意と定義した。

(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

対象期間中に当院で MBO と診断した婦人科癌症例は 53 例であった。表 1 に症例の概要を示す。

表 1 MBO 症例の背景

| Characteristic | Value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Age, median (range), years | 58 (35-85) |
| Origin of primary disease, n (%) | |
| Cervix | 9 (17) |
| Corpus | 11 (21) |
| Ovary | 29 (55) |
| Fallopian tube | 1 (2) |
| Primary peritoneal | 3 (6) |
| ECOG performance status, n (%) | |
| 1 | 18 (34) |
| 2 | 23 (43) |
| 3 | 11 (21) |
| 4 | 1 (2) |
| History of anticancer therapy ^a , n (%) | |
| Surgery | 49 (92) |
| Chemotherapy | 50 (94) |
| Radiotherapy | 17 (32) |
| Time from primary therapy to diagnosis of MBO, median (range), days | 780 (30-4486) |
| Treatment-free interval between last anticancer therapy and diagnosis of MBO, median (range), days | 51 (6-512) |
| Presence of massive ascites, n (%) | |
| Yes | 25 (47) |
| No | 28 (53) |
| Palliative procedure performed for MBO, n (%) | |
| Pharmacological treatment only | 33 (62) |
| Laparotomy | 20 (38) |

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. ^aIncludes more than one per patient. MBO, malignant bowel obstruction.

MBO 症例中、33 例 (62%) が卵巣、卵管、腹膜癌であり Mullerian carcinoma が半数以上をしめていた。25 例 (47%) に中等量以上の腹水貯留を認めた。53 例中、20 例 (38%) で外科的介入がなされ、33 例 (62%) では保存的治療のみがなされていた。

治療した上皮性卵巣癌患者の総数は 500 例であり、CCC の患者は 111 (22%) 例であり、SAC の患者は 199 (40%) 例であった。対象患者の背景を表 1 に示した。年齢の中央値は CCC 患者が 52 歳、SAC 患者は 55 歳であり、CCC の方が有意に若年発症であった

($p=0.03$)。

表 2 に外科的介入群 (n=20) の手術内容を示す。

表 2 MBO 症例に対する外科的介入の内容

| Characteristic | Value |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| Surgical procedure performed ^a , n | 20 |
| Transverse colostomy | 10 |
| Descending colostomy | 1 |
| Ileostomy | 7 |
| Bypass | 7 |
| Time from diagnosis of MBO to surgery, median (range), days | 9 (1-63) |
| Operating time, median (range), minutes | 97 (32-257) |
| Blood loss, median (range), gram | 97 (5-4620) |
| Time to resume diet following surgery, median (range), days | 5 (2-23) |
| Postoperative complications ^a , n (%) | 7 (35) |
| Abscess | 4 |
| Wound infection and dehiscence | 3 |
| Sepsis | 1 |
| Deep venous thrombosis | 1 |
| Short bowel syndrome | 1 |
| Symptoms unrelieved, n (%) | 2 (10) |
| Postoperative mortality within 30 days, n (%) | 1 (5) |
| Duration capable of postoperative oral diet, median (range), days | 100 (0-294) |
| Successful palliation following surgery (>60 days), n (%) | 14 (70) |
| On discharge taking oral diet, n (%) | 15 (75) |
| Median survival time following surgery (range), days | 143 (24-294) |
| Median survival time following diagnosis of MBO (range), days | 146 (40-334) |

^aIncludes more than one per patient. MBO, malignant bowel obstruction.

大腸の人工肛門造設術は 20 例中、11 例 (55%) に、回腸の人工肛門造設は 7 例 (35%) に施行されていた。手術期の合併症としては感染症 (創部感染、膿瘍形成、敗血症等) が比較的多く認められたが、抗生剤投与で軽快していた。外科的介入にも関わらず、2 例 (10%) では経口摂取が可能とならなかった。この 2 例中 1 例は術後 1 ヶ月以内に急激な病状悪化で死亡している。MBO 手術の「成功」は 14 例 (70%) で得られていた。経口摂取が可能であった期間の中央値は 146 日 (61-294 日) で、外科的介入日からの全生存期間の中央値は 143 日 (24-294 日) であった。外科的介入群の

MBO 診断後の全生存期間は 146 日 (40-334 日) であった。

外科的介入群と保存治療群の MBO 診断後の累積生存期間を図 1 に示す。

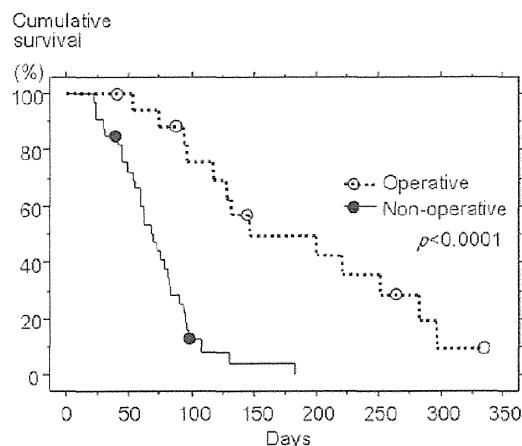


図 1 外科的介入群 (Operative) と保存治療群 (Non-operative) の MBO 診断後の累積生存期間

MBO 診断後の生存期間中央値は外科的介入群で 146 日であったのに対して保存里長群では 69 日であり、外科的介入群で有意に長期間であった。

表 3 に外科的介入群 (Operative) と保存治療群 (Non-operative) の臨床病理学的背景の比較を示した。年齢、癌腫、既治療内容、血液生化学データ等には両群間の差は認めなかった。その一方で、外科的介入群では①Performance status は良好であった、かつ、②TFI が長い、点において有意差を認めた。

表3 外科的介入群 (Operative) と保存治療群 (Non-operative) の臨床病理学的背景

| Characteristics | Operative (n=20) | Non-operative (n=33) | P-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------|
| Age, median (range), years | 58 (35-84) | 59 (40-85) | N.S. |
| Primary site, n (%) | | | N.S. |
| Cervix | 2 (10) | 7 (21) | |
| Cervix | 6 (30) | 5 (15) | |
| Ovary | 12 (60) | 17 (52) | |
| Fallopian tube | 0 | 1 (3) | |
| Peritoneum | 0 | 3 (9) | |
| ECOG performance status, n (%) | | | <0.001 |
| <2 | 15 (75) | 3 (9) | |
| ≥2 | 5 (25) | 30 (91) | |
| History of anticancer therapy*, n (%) | | | N.S. |
| Surgery | 19 (95) | 31 (94) | |
| Chemotherapy | 19 (95) | 31 (94) | |
| Radiotherapy | 7 (35) | 10 (30) | |
| Time from primary therapy to diagnosis of MBO, median (range), days | 820 (43-4456) | 720 (30-2430) | N.S. |
| Treatment-free interval between last anticancer therapy and diagnosis of MBO, median (range), days | 57 (6-512) | 39 (8-360) | <0.05 |
| Presence of massive ascites, n (%) | | | N.S. |
| Yes | 3 (40) | 17 (52) | |
| No | 12 (60) | 16 (48) | |
| Laboratory values, median (range) | | | N.S. |
| Hemoglobin, g/dl | 10.0 (6.7-13.0) | 9.3 (6.3-14.0) | |
| Serum albumin, g/dl | 2.8 (1.3-3.6) | 2.9 (1.6-4.3) | |
| White blood cell count (WBC), / μ l | 5400 (2790-21390) | 5300 (1410-16220) | |
| Total lymphocyte count (TLC), / μ l | 767 (362-2195) | 708 (106-2201) | |
| C-reactive protein (CRP), mg/dl | 5.3 (0.1-23.7) | 3.4 (0.3-27.3) | |

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MBO, malignant bowel obstruction; N.S., not significant. *Includes more than one per patient.

D. 考察

今回の検討では中等量以上の腹水を有する MBO 症例でも外科的介入の成功例を認めており、腹水貯留の有無だけで手術の適応を考慮するのは不十分であると思われる。とくに卵巣癌は初発時のみならず、再発の初期からも腹水を貯留することが多いため MBO と診断され治療を選択する際には留意が必要であろう。

MBO 症例に対して外科的介入がなされた群は、保存的治療だけであった群よりも有意に良好な生存期間を示した。これらの結果は以前の報告 (Mangili et al. *Int J Gynecol Cancer* 15, 830-835, 2005; Chi et al. *Oncologist* 14, 835-839, 2009) と同様の結果である。両群を比較すると外科的介入は有意に良好な Performance status であったこと、さらに有意に長い TFI を有していたことから、必然的に Selection bias が存在することに留意が必要である。

外科的介入の「成功」例は有意に長い TFI を有していたが、癌腫あるいは既治療内容等には差はなかった。

MBO に対する外科的介入では「成功」す

るか否かも重要であるが、それ以上に合併症をつくらないこと、さらには手術関連死は避けねばならない。MBO に対する外科的介入による合併症発生率も 5% から 49% と幅があるものの、概して高率であることは否めない (Medina-Franco et al. *Rev Invest Clin* 60, 212-216, 2008; Feuer et al. *Gynecol Oncol* 75, 313-322, 1999)。慎重な患者選択、ならびに周術期管理が必要といえよう。本解析では症例数は十分とはいえないものの、MBO 症例の外科的介入でメリットをうける選択の一助となるデータを提示できたと考える。

E. 結論

今後さらなる検討が必要ではあるが、MBO 症例の外科的介入を考慮する基準として、生存期間が 2 ヶ月以上見込まれる Performance status のよい症例であること、さらに前治療からの期間が長い症例が挙げられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano M, et al. Complete remission of recurrent and refractory ovarian cancers using weekly administration of bevacizumab and gemcitabine/oxaliplatin. *Eur J Gynaecol Oncol*, in press.
2. Takano M, et al. Complete remission of recurrent ovarian clear cell carcinoma by chemotherapy with bevacizumab, trabectedin, and oxaliplatin. *J Obstet Gynaecol Res*, in press.
3. Takano M, et al. Short response duration even in responders to chemotherapy using conventional cytotoxic agents in recurrent or refractory clear cell carcinomas of the ovary. *Int J Clin Oncol*, in press.
4. Takano M, Yokota H, et al. UGT1A1

- genotype-specific phase I and pharmacokinetic study for combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin: a Saitama tumor board study. *Eur J Gynaecol Oncol*, in press.
5. Yoshikawa T, Takano M, et al. Normal serum CA125 half-life and normal serum nadir CA125 level in patients with ovarian cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 13(3): 269-273.
 6. Kato M, Takano M, et al. The mTOR-HIF-1 α -Glut1 signaling is highly associated with ovarian clear-cell adenocarcinoma development. *Int J Gynecol Pathol* 2012, 31(3): 254-263.
 7. Yamamoto S, Takano M, et al. Accumulative copy number increase of MET drives tumor development and histological progression in a subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 2012, 25(1):122-130.
 8. Yoshihara K, Nogawa T Takano M, Seki H, et al. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by down-regulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 2011, 122(2): 1374-1385.
 9. Yamamoto S, Takano M, et al. ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Histopathology*, 2012, 60(7): 1073-1083.
 10. Yamamoto S, Takano M, et al. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 2012, 460(1): 77-87.
 11. Yamamoto S, Takano M, et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol*, 2012, 25(4): 615-624.
 12. Goto T, Takano M, et al. Outcomes of palliative bowel surgery for malignant bowel obstruction in patients with gynecological malignancy. *Oncol Lett*, 2012; 4(5): 883-888.
 13. Yamamoto S, Takano M, et al. Histological grading of ovarian clear cell adenocarcinoma: proposal for a simple and reproducible grouping system based on tumor growth architecture. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(2): 116-124.
 14. Takano M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Is there a role of histology-specific treatment? *J Exp Clin Cancer Res*, 2012; 31:53.
 15. Oda T, Takano M, et al. Immunocytochemistry of mesenteric malignant mixed müllerian tumour in peritoneal effusion cytology: case report. *Cytopathology*, 2012, 23(5): 334-337.
 16. Goto T, Takano M, et al. Prognosis of high-grade endometrial cancer: A comparison of serous type and clear cell type to Grade 3 endometrioid type. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(6):579-583.
 17. Ikeda Y, Takano M, et al. Weekly administration of bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with recurrent and refractory ovarian cancer: a preliminary result of 19 cases. *Int*

- J Gynaecol Oncol, 2013, 23(2): 355-360.
18. Miyamoto M, Takano M, et al. Clear cell histology as a poor prognostic factor for advanced epithelial ovarian cancer: A single institutional case series through central pathologic review. J Gynecol Oncol, 2013, 24(1):37-43.
 19. Miyamoto M, Takano M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma arising in mature cystic teratoma: a case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(4):414-418.
 20. 笹 秀典、高野政志、他:「子宮頸部病変に対するループ式電気円錐切除法(LEEP)の優位性」 防衛医科大学校雑誌 2012, 37 (3) :197-202.
 21. 笹 秀典、高野政志、他:「卵管間質部妊娠の保存療法—3例の検討」 埼玉産科婦人科学会雑誌, 2012, 24 : 131-136.
 22. 古谷健一、高野政志、他:「産科外来診療フローチャート- 妊婦管理のすべて - 合併症妊娠の評価と管理:卵巣腫瘍」産婦人科の実際, 2012, 61 (7) : 1071-1073.
 23. 高野政志、他:特集[卵巣明細胞腺癌と子宮内膜症—分子生物学的アプローチと治療戦略の展望]卵巣明細胞腺癌の治療と今後の展望. 産科と婦人科, 2012, 79 (10) :1211-1216.
 24. 古谷健一、高野政志、他:「産婦人科学に求められる近未来像 -常に前向きな姿勢が魅力ある産婦人科を作る-」 産婦人科の実際, 2012, 61 (10) : 1411-1416.
 25. 宮本守員、高野政志、他:「大細胞神経内分泌癌への分化を示した成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化の一例」 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2012, 30 (1) : 80-85.
 26. 加藤雅史、高野政志、他:「当院で経験した子宮腺肉腫の3症例」 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2012, 30 (2) :143-150.
 27. 加藤雅史、高野政志、他:「CIN 合併妊婦における妊娠中の保存的管理に関する検討」 日本臨床細胞学会雑誌, 印刷中
 28. 小宮慎之介、高野政志、他:「ペバシズマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン併用療法が著効を示した多剤耐性卵巣漿液性腺癌の2例」 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報, 印刷中
2. 学会発表
(特別講演、ワークショップ等)
1. Takano M. Interactive Session WHAT' S CLEAR AND NOT CLEAR ABOUT CLEAR CELL CANCER "CLINICAL AND PATHOLOGICAL ISSUE" The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (2012, Vancouver, Canada).
 2. 青山真、高野政志、他:ワークショップ「妊娠 20 週以降の来院時高血圧は PIH の予測因子である」第 22 回腎と妊娠研究会 2012 年 2 月 25 日、東京.
 3. 高野政志. ランチョンセミナー31 再発婦人科がん治療「再発卵巣がん治療におけるイリノテカンの位置づけ」第 64 回日本産科婦人科学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
 4. 高野政志. 特別講演 卵巣明細胞腺癌 Up-to-date 平成 24 年度 岩手産科婦人科学会学術講演会 (2012、盛岡市)
 5. 古谷健一、高野政志、他. ワークショップ「帝王切開時の筋腫核出に関する是非?帝王切開時の筋腫核出術:子宮筋腫合併妊婦に関する考察」第 123 回関東連合産科婦人科学会, 2012年6月17日, 東京.
 6. 高野政志. 講演「婦人科癌における分子標的薬の現状」第 4 回 埼玉南西部地区がん化学療法研究 (2012、所沢市)
 7. 高野政志. 特別講演「婦人科がんに対する分子標的治療の現状と展望」

- KCOG 学術集会 (2012、横浜市)
8. 高野政志. 要望講演 中央病理判定に基づく臨床研究：卵巣 JGOG3014 — 組織型の中央病理判定を取り入れた本邦での前向き臨床試験 — 第 51 回日本臨床細胞学会 秋期大会, 2012 年 11 月 9 日-10 日、新潟。(一般講演等)
 9. Sasa H, Takano M, et al. Usefulness of diagnostic needle biopsy for patients with gynecologic malignant tumors. The 64th annual meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology (2012, Kobe)
 10. Goto T, Takano M, et al. The outcome of palliative care including bowel surgery for malignant bowel obstruction (MBO) in patients with gynecologic malignancy. The 64th annual meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology (2012, Kobe)
 11. Takano M, et al. Is genotyping of UGT1A1 really useful for gynecologic cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy? The 64th annual meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology (2012, Kobe)
 12. Kitagawa R, Takano M, Yoshikawa H, Kamura T, et al. Japan Clinical Oncology Group. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). The 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2012, Chicago, USA)
 13. Ikeda Y, Takano M, et al. Effect of weekly administration of bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with heavily pretreated ovarian cancer. The 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2012, Chicago, USA)
 14. Chiyoda T, Takano M, et al. A gene expression profile as a predictor of recurrence in low and intermediate-risk endometrial cancer. The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)
 15. Takano M, et al. Is genotyping of UGT1A1 really useful for gynecologic cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy? The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (2012 Vancouver, Canada)
 16. Nagao S, Takano M, et al. Is platinum free interval following primary chemotherapy a predictive factor of survival after second-line chemotherapy in recurrent endometrial cancer? The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)
 17. Miyamoto M, Takano M, et al. Preliminary analysis of combination chemotherapy with irinotecan and platinum for patients with recurrent endometrial carcinomas. The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)

18. Goto T, Takano M, et al. The outcome of palliative care including bowel surgery for malignant bowel obstruction in patients with gynecologic malignancy. The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)
19. Aoyama T, Takano M, et al. The rising rate of CA125 after the first administration predicted the response of Pegylated liposomal doxorubicin (PLD). The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)
20. Miyamoto M, Takano M, et al. X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) is an independent poor prognostic factor in ovarian clear cell carcinoma. The 14th biennial meeting of the International Society of Gynecological Cancer (IGCS) (October 13-16, 2012 Vancouver, Canada)
21. 大久保和樹、高野政志、他：「子宮頸部病変の診断における細胞診の有用性-円錐切除例の検討」第 49 回埼玉県医学会、2012 年 1 月 22 日、さいたま市.
22. 笹秀典、高野政志、他：「子宮頸部病変に対するループ式電気円錐切除 (LEEP) の優位性」第 57 回防衛衛生学会、2012 年 2 月 2 日、東京.
23. 太枝美帆、高野政志、他：「追加の切り出しで微小な卵管癌が発見された漿液性腺癌の 2 症例-卵巣がん発生母地のパラダイムシフト」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
24. 大久保和樹、高野政志、他：「膣原発 Undifferentiated sarcoma の一例」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
25. 高橋詳史、高野政志、他：「子宮内膜細胞診の精度に関する研究」第 56 回防衛衛生学会. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
26. 佐々木直樹、高野政志、他：「卵巣癌におけるパクリタキセル耐性獲得に関与する分子生物学的機序の解明」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
27. 宮本守員、高野政志、他：「再発子宮体癌に対する塩酸イリノテカンの有効性」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
28. 青山真、高野政志、：「再発卵巣癌へのドキシル投与における奏効率と CA125 の変動について」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
29. 喜多恒和、高野政志、他：「わが国の HIV 感染妊婦と母子感染予防対策の現状」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
30. 加藤雅史、高野政志、他：「mTOR, HIF-1 α , Glut1 の異常発現は卵巣明細胞腺癌 (CCA) の腫瘍形成と密接に関連する」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
31. 池田悠至、高野政志、他：「難治性再発卵巣癌における Weekly bevacuzumab +GEMOX (Gemcitabine+Oxaliplatin) 療法の検討」第 11 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会. 2012、日光.
32. 鈴木亜矢子、高野政志、他：「子宮頸部病変における肺異形成遺伝子の免疫組織化学染色に関する検討」第 53 回日本臨床細胞学会学術集会、2012 年 6 月 1 日-3 日、幕張
33. 後藤友子、高野政志、他：「婦人科癌終末期における腸閉塞についての検討」

- 第52回日本婦人科腫瘍学会 2012年7月19日-21日、東京.
34. 加藤雅史, 高野政志, 他:「前駆病変と隣接する卵巣明細胞腺癌におけるBaf250a欠失の頻度」第52回日本婦人科腫瘍学会, 2012年7月19日-21日 東京.
 35. 青山 真, 高野政志, 他:「カルボプラチンアレルギー患者に対するシスプラチン投与に関する検討」第52回日本婦人科腫瘍学会 2012年7月19日-21日、東京.
 36. 高野政志, 他:「UGT1A1 遺伝子多型の測定によりイリノテカンの毒性は軽減されたか?」第52回日本婦人科腫瘍学会, 2012年7月19日-21日、東京.
 37. 中西篤史, 高野政志, 他:「卵巣腫瘍術後に大腿神経麻痺をきたした1例」第124回関東連合産科婦人科学会, 2012年10月28日、山梨.
 38. 喜多川亮, 高野政志, 横田治重, 落合和徳, 吉川裕之, 嘉村敏治, 他:「IVb期・再発子宮頸癌に対する化学療法の治療効果予測因子の検討(JCOG0505 試験より)」第50回日本癌治療学会学術集会. 平成24年10月25日-10月27日. 横浜.
 39. 高野政志, 他:「UGT1A1 多型検査導入前後のイリノテカン治療による副作用Profileの変化」第50回日本癌治療学会学術集会. 平成24年10月25日-10月27日. 横浜.
 40. 宮本守員, 高野政志, 他:「c-Met 蛋白発現は卵巣粘液性腺癌の発癌に関与する」第50回日本癌治療学会学術集会. 平成24年10月25日-10月27日. 横浜.
 41. 青山真, 高野政志, 他:「再発卵巣癌への Pegylated liposomal doxorubicin(PLD)投与での奏効率とCA125の変動」第50回日本癌治療学会学術集会. 平成24年10月25日-10月27日, 横浜.
 42. 後藤友子, 高野政志, 他:「卵巣明細胞腺癌再発症例についての検討」第50回日本癌治療学会学術集会. 平成24年10月25日-10月27日. 横浜.
 43. 加藤顕人, 高野政志, 他:「汎発性腹膜炎を発症した変性子宮筋腫の1例」第82回埼玉産科婦人科学会・埼玉県産婦人科医会・平成24年度後期学術集会, 2012年11月10日、さいたま市
 44. 喜多恒和, 高野政志, 他:「当 HIV 感染妊娠の動向と母児感染予防対策」第26回日本エイズ学会学術集会, 2012年11月24日-26日、横浜.
 45. 青山真, 高野政志, 他:「TC療法におけるアレルギー予測因子の解析」第16回産婦人科臨床フォーラム, 2012年12月12日、東京.
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特記事項なし

進行卵巣がんに対する Interval Debulking Surgery (IDS) の有用性と予後因子の検討

研究分担者 川名 敬 東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座・准教授

研究要旨

進行卵巣癌に対する Interval debulking surgery (IDS) の意義については明確な結論はない。そこで本研究では進行卵巣癌に対する IDS 後の予後因子解析と治療成績を検討した。

1996-2010 年に当科で初回治療中に IDS を施行した卵巣癌 T3c の 50 例（追跡期間中央値 45.9 か月、術前化学療法(NAC) 17 例・初回手術あり (PDS) 33 例) を対象とし、全生存期間 (OS)、無増悪期間 (PFS) に関する予後因子を Kaplan-Meier 法、Cox-hazard モデルにて解析した。IDS 時に腹腔内完全切除しえた症例に対しては系統的骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を加えた。IDS 時の腹腔内完全切除率は 64%であった。IDS を施行した全 T3c 症例の 3y-OS は 64.5%、3y-PFS は 13.1%であった。IDS 術中腹腔内細胞診陰性は、OS・PFS とともに独立した予後良好因子であった。IDS 時完全切除も OS・PFS とともに不完全切除と比べ有意に予後良好であった (3y-OS : 完全切除 vs 不完全=79% vs 35%)。IDS 施行例の予後因子として IDS 術中腹腔内細胞診が重要である。また IDS 完全切除例では良好な予後が期待できることがわかった。

A. 研究目的

進行卵巣癌の治療のうち、周術期合併症、手術侵襲を考慮し初回手術での十分な腫瘍減量手術が困難な場合は、Interval debulking surgery (IDS) の有用性が散見されるが、進行卵巣がんに対する IDS の意義については、明確な結論はない。本研究では、化学療法先行治療 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) 症例を含む進行卵巣がん症例に対して、化学療法中の減量手術を施行された症例における治療的意義とそれらの治療における予後因子を解析することを目的とした。

B. 研究方法

1996-2010 年に当科で初回治療中に IDS を施行した卵巣癌 T3c の 50 例（追跡期間

中央値 45.9 か月、術前化学療法(NAC) 先行 17 例・初回手術あり (primary debulking surgery: PDS : 33 例) を対象とした。年齢の中央値は 61.1 才、追跡期間の中央値は 45.9 か月、IDS 前の化学療法治療期間は 3.9 か月であった。

FIGO 進行期は、IIIc 期 36 例、IV 期 14 例であり、組織型は serous が 33 例、non-serous が 17 例であった。

IDS 前の化学療法レジメンは全例 TC であり、そのうち 30%が 4 コース施行されていた。

全生存期間 (OS)、無増悪期間 (PFS) に関する予後因子を Kaplan-Meier 法および Cox-hazard モデルにて解析した。

IDS 時に腹腔内完全切除しえた症例に対しては系統的骨盤・傍大動脈リンパ節

郭清を加えた。

(倫理面への配慮)

本研究は、調査研究であり、東京大学医学部研究倫理審査委員会による審査にて包括的婦人科腫瘍の調査研究として承認されている。

C. 研究結果

IDS 直前の臨床的完全寛解率 (clinical CR) は、52%であり、化学療法が有効であった症例が多く含まれていた。

50 例の IDS 症例において、IDS 時の腹腔内所見としては、腫瘍径 2cm 以上の播種を伴う症例が 50%であり、20 個以上の播種巣を認めた症例が 26%であった。これらの対象症例に対して、IDS 施行により、32 例 (64%) で完全切除となった。0<残存腫瘍径<1cm は 14 例 (28%)、1cm 以上の残存腫瘍径は 4 例 (8%) であった。

IDS 時の腹腔内細胞診では、class1 が 28 例 (56%)、class3 が 2 例、class4-5 が 20 例 (40%) であった。

予後解析では、3 年全生存率 (3y-OS) について検討した。3y-OS は、完全切除例 (n=32) で 79%、不完全切除例 (n=18) で 35% となり、完全切除例では有意に予後良好であった。

また、IDS 時の腹腔内細胞診が class3 以上の症例 (n=22) では、3y-OS が 40% となり、class1-2 の症例 (n=28) の 78% と比して、有意に予後不良であった。

PDS 施行例 (n=33) と NAC 症例 (n=17) の比較では、3y-OS が PDS 症例は 57%、NAC 症例は 89% であったが、有意差はなかった。

3y-OS と 3y-PFS (無増悪生存) について、Cox-hazard モデルにて各予後因子 (年齢、組織型、IDS 時最大腫瘍径、IDS 時腫瘍個数、IDS 時 CA125 値、PDS 有 vs NAC、IDS 時腹腔内細胞診、IDS 完遂度：完全切除 vs 不完全、CT 所見) を解析したところ、3y-OS では、多変量解析で IDS 完全切除が独立予後因子となった。3y-PFS では、IDS 時腹腔内細胞診陰性が独立予後因子とな

った。

D. 考察

本研究においては、IDS 時の腹腔内細胞診が、PFS の独立予後因子として抽出されたことは興味深い。IDS 後に、腹腔内細胞診陰性症例においても、80%以上が再発している。腹腔内細胞診陽性症例は 2 年以内に全例再発している。腹腔内細胞診陰性の場合、再発が遅延すると推察される。

しかし OS の独立予後因子としては、IDS 手術完遂度が独立予後因子となり、既報と同様の結果であった。

NAC 症例は、初回治療前の全身状態が不良であった症例であった (data not shown) が、PDS 症例と比して、OS、PFS ともに同等の予後であったことより、NAC 先行の正当性が推察されるが、本研究では PDS 時の手術完遂度にばらつきがありバイアスがかかっている。本邦で施行されているランダム化試験の結果 (JCOG0602) を待ちたい。

E. 結論

本研究により IDS 施行によって、不完全切除もしくは細胞診陽性例が予後不良因子として抽出された。このような症例においては、IDS 後の化学療法の改良による予後の改善が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Arimoto T, Kawana K, et al. Retreatment with nedaplatin in patients with recurrent gynecological cancer after the development of hypersensitivity reaction to carboplatin. J Obstet Gynaecol Res, 3013, 39(1):336-340.
2. Arimoto T, Kawana K, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel and carboplatin in

paclitaxel and platinum-pretreated ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. Med Oncol, 2012, 29(2): 1253-1254.

2. 学会発表

1. 長阪一憲、川名 敬、他：「当科における進行卵巣癌(T3c 期)に対する Interval Debulking Surgery (IDS) の意義について」第 52 回日本婦人科腫瘍学会、2012 年 7 月 19 日-21 日、東京.
2. 高橋樹里、川名 敬、他：「腹腔内播種を伴った卵巣低悪性度漿液性腺癌の 3 例」第 50 回日本癌治療学会、2012 年 10 月 25 日-27 日、横浜.
3. 三浦紫保、川名 敬、他：「再発卵巣明細胞腺癌に対する Gemcitabine 療法の有用性の検討」第 50 回日本癌治療学会、2012 年 10 月 25 日-27 日、横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことなし

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

プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する PLD と GEM 併用療法の検討

研究分担者 中井 英勝 近畿大学産科婦人科学教室・講師
(渡部 洋 近畿大学婦人科学教室・准教授)

研究要旨

前治療からの無治療期間（PFI）が 6 ヶ月未満の化学療法抵抗性再発卵巣癌治療においては、主として単剤化学療法が推奨されているが、その有効性は極めて不良である。化学療法抵抗性再発卵巣癌に対する non platinum 薬剤併用療法の有効性と安全性を検討するため、リポゾーマル化ドキシソルビン（PLD）と塩酸ジェムシタビン（GEM）併用療法の fixed dose による認容性試験を行った。

この結果、化学療法抵抗性再発卵巣癌に対する PLD 30mg/m² Day 1、GEM 1000mg/m² Days 1, 8, q 3 週治療は本邦婦人にとっても認容性のある治療であることが確認され、引き続き臨床試験での検証が期待される。

A. 研究目的

化学療法抵抗性再発卵巣癌に対する non platinum 薬剤併用療法の有効性と安全性を検討するため、PLD と GEM 併用療法の fixed dose による認容性試験を行った。

B. 研究方法

単施設認容性試験として院内倫理委員会施行許可のもと検証をおこなった。

（倫理面への配慮）

臨床試験の実施にあわせて院内倫理委員会にて施行許可を得た。

C. 研究結果

6 例の化学療法抵抗性再発卵巣癌について検討を行った。検討例の前治療のレジメン数の平均は 1.3 ± 0.4 （range 1-2）であり、PFI の平均は 3.2 ± 1.5 ヶ月（range 1-5）であった。本投与量における平均治療コース数は 7 ± 2 （range 4-10）であり、overall response rate は

50%、median time to progression は 8 ヶ月であった。投与中止理由は PD が 33.3%、血小板減少が 33.3%、口内炎が 16.7%であった。

D. 考察

化学療法抵抗性再発卵巣癌に対する PLD 30mg/m² Day 1、GEM 1000mg/m² Days 1, 8, q 3 週治療は本邦婦人にとっても認容性のある治療である可能性が示唆された。

E. 結論

PLD と GEM 併用療法は、化学療法抵抗性再発卵巣癌において有効性が期待される治療であると推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Nakai H, et al. Adenocarcinoma of the lower female genital tract in patients with

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome.
Am J Obstet Gynecol, 2012,
207(6):e5-6.

2. 学会発表

1. 中井英勝、渡部 洋、他：「再発卵巣癌に対する手術療法の有効性に関する後方視的検討 第50回日本癌治療学会 2010.10.25 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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、腹膜癌、卵管癌に対するシスプラチン、ゲムシタビン併用療法の検討

研究分担者 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

再発卵巣癌に対する Gemcitabine(GEM) を含む併用療法としては Carboplatin(CBDCA) +GEM 併用療法が一般化しつつあるが、胆道癌、膵癌などの他癌では Cisplatin(CDDP)+GEM 併用療法が広く行われている。当施設では早くより再発卵巣癌に対して Cisplatin (CDDP) +GEM 併用療法を行ってきた。本研究はその有害事象及び治療効果を検討することを目的とした。2006年1月から2011年10月の間に当科で CDDP+GEM 併用療法を行った再発卵巣癌 14 例、卵管癌 1 例、腹膜癌 3 例を対象とし後方視的に有害事象、臨床効果を検討した。投与方法は CDDP30mg/m²、GEM750mg/m²を day1 と day8 に投与し、4 週間間隔で治療を行った。治療施行回数の中央値は 3 回で、その治療効果は、CR1 例、PR 5 例 (RR=34%) と比較的良好であった。生存期間、無増悪期間の中央値はそれぞれ 11.0 ヶ月、3.0 ヶ月であった。血液毒性は、G4 好中球減少は 11.1%と少なかったが、G4 血小板減少は 22.2%とやや高頻度度であった。非血液毒性としては、CDDP に対する G2 アレルギー反応を 1 例認めるのみで、他は G1 程度の毒性であった。CDDP+GEM 併用療法は血液毒性に注意が必要であるが、非血液毒性は軽く患者の QOL を良く保つことができる治療である。

A. 研究目的

卵巣癌の多くの患者は進行した状態で診断され、高頻度で再発し、その予後は不良である。I-II 期であったとしても再発時には進行卵巣癌と同様の生存曲線を示すことが報告されている。再発治療の中心となるのは化学療法であるが、再発卵巣癌患者の大部分が初回治療に耐性を有しており、根治は困難である。そのため、症状を緩和して QOL を維持しながら延命効果を得ることが治療の最大の目的となる。

近年再発卵巣癌に対しては様々な抗癌剤が導入され、その奏効率が報告されている。Gemcitabine (GEM) もその一つであり、deoxycytidine のアナログである。

単剤での奏効率は 15-20%とされている。Cisplatin(CDDP)は広く使用されている抗癌剤であり、卵巣癌の治療の主体として 1970 年代に導入され、重要な役割をなしている。“platinum-resistance” という考えは臨床で広く認識されており、卵巣癌については重要な予後因子となる。

今までの研究から CDDP と GEM の組み合わせでは GEM がプラチナによって誘導された DNA 結合産物を増加させて CDDP の活性をあげることや、DNA 修復蛋白の ERCC1 活性を妨げてプラチナ抵抗性を改善させるような薬理作用の相乗効果をもたらすことが、卵巣癌細胞を含む様々な人間の腫瘍細胞で報告されている。膵臓癌、胆道癌、非小細胞肺癌では CDDP+GEM 併用療

法はすでに広く使用されている。

再発卵巣癌については2005年にプラチナ感受性再発症例に対する単剤、多剤併用療法のランダム化比較試験(AGO-OVAR)が行われ、Carboplatin(CBDCA)/GEM 併用療法群で Progression-free survival (PFS)が延長したと報告されて以降、GEMを含む併用療法では CBDCA+GEM 併用療法が一般化しつつある。CDDP は一般的に CBDCA に比し消化器症状が強く QOL が下がると考えられ、多くの併用療法で CDDP より CBDCA が好まれる傾向がある。

しかし、我々は近年の支持療法により CDDP の消化器症状は十分抑制されると考えている。2nd line 以降に問題となる骨髄抑制の観点からは、CBDCA に優る併用療法の一剤となり得ると考えられる。我々は一部の再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌患者に対して 2nd line、3rd line の治療で CDDP+GEM 併用療法を行っており、本研究では、臨床効果、有害事象を検討し、今後の再発卵巣癌の治療法の選択肢となる事を証明することを目的とした。

B. 研究方法

2006年1月から2011年10月の間にプラチナ製剤を含む他の薬剤で病状進行を認めた再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌患者に対して九州がんセンターでCDDP+GEM併用治療を行った。患者はCTやMRIなどの画像検査で測定可能病変をもち、PSは2以上で以前にGEMの投与を受けていないものとした。プラチナ抵抗性の定義は初回治療でプラチナベースのレジメンを受け、その治療の6カ月以内に増悪か再発したものとした。

治療は28日毎に行い、day1, 8に750mg/m²のGEMを30分かけて投与した後に30mg/m²のCDDPを2時間かけて投与した。発熱性好中球減少、G4血小板減少、G4好中球減少の遷延等、血液毒性が重篤であった場合は医師の判断で次のコースからGEMを600mg/m²へ減量し、それでも同

様の血液毒性が出現した場合はさらに75%dose、50%doseで減量を行った。治療は好中球数>1500と血小板数>10万で開始し、day8の投与は好中球数<1000もしくは血小板数<7.5万のときは中止とした。予防的G-CSF製剤は広範囲の放射線照射の既往がある患者でgrade4の好中球減少がみられたときに使用した。

病変の評価は患者の進行度に応じて各医師の判断で1コースから4コースの間で行われた。測定可能病変の評価はRECIST基準を用いて行われ、CRは4週以上すべての病変が消失した場合、PRは4週以上標的病変のベースライン径和が30%以上縮小した場合、PDは標的病変の径和が最小径和より20%以上増大するか新規病変が出現した場合、SDはPRに値する縮小やPDに値する増大がない場合、NEは検査が行えなかった場合とした。有害事象についてはCTCAE Ver. 4.0に基づいて評価を行った。

統計学的検討

無増悪期間(PFS)は今回の治療開始から病変の増悪が確認された日までの期間とした。分析はSPSSのソフトウェアを用いて行い、生存率についてはKaplan-Meier生存曲線を用いて算出した。

(倫理面への配慮)

全ての患者に対しては、本治療を行う前に十分な説明を行い、自主的な同意を得た上で署名して頂き、治療を行った。

C. 研究結果

2006年1月から2011年10月までにCDDP+GEM併用療法を行われた再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌計18例が対象となった。全症例の年齢の中央値は62歳であり、PSは1以下であった。前治療として中央値2.5回のプラチナベースレジメンを含む抗癌剤の投与を受けていた。5例では放射線治療も施行されていた。10例(55.6%)がプラチナ感受性再発であり、8例(44.4%)がプラチナ抵抗性再発であった。

施行コースの中央値は3回であった。

16例で画像検査で治療効果の評価を行うことができ、6例(33.3%)で効果を認めた。1例(5.6%)がCR、5例(27.8%)がPRであった。全体のResponse Rateは33.3%であった。全患者のPFSの中央値は3.5カ月(range1.0-11.0months)であり、生存期間の中央値は11.0カ月(range7.0-15.0ヶ月)であった。

この治療での主な有害事象は血液毒性であり、好中球減少はGrade3(44.4%)、Grade4(11.1%)、血小板減少はGrade3(50%)、Grade4(22.2%)に認めた。3例の患者でGrade3の貧血を認め、全治療過程において赤血球輸血を1例、血小板輸血を4例に行った。非血液毒性は嘔気が7例(38.9%)、嘔吐2例(11.1%)、倦怠感4例(22.2%)、食欲低下5例(27.8%)に認めたがいずれもGrade1以下であることが特徴的であった。血液毒性のため薬剤減量を行われたのは6例であり、血小板減少を認めた2例とCDDPのアレルギーを認めた1例、Grade2の血清クレアチニン値上昇を認めた1例の計4例が治療の途中で中止となった。治療関連死はなかった。

D. 考察

今回の研究の目的は、膵臓癌等の他の癌腫で有効とされて広く使用されているCDDP+GEM療法の効果と安全性を検討することである。効果については2006年に報告されたGOGのphaseII trialでプラチナ抵抗性患者に対するCDDP+GEM併用療法のRRは16%であったとしており、Roseらの報告ではRR43%、NagourneyらのphaseII trialではプラチナ抵抗性患者のRRは57%、感受性患者を含むと70%であったと報告している。いずれの報告でも結果に差はみられるが、有効なレジメであったとしており、これらの報告間のRRの差には各研究の患者でのPlatinum-free intervalの長さが関与しているかもしれない。我々の研究ではプラチナ抵抗性患

者、PFIに焦点をしばった分析は行っていないが、全体のRRは33.4%であり、他の研究とも比較できるものであり、有効であったと評価できる。

毒性については以前の研究でも血液毒性が主なものとされており、今回も同様の結果であった。血液毒性軽減のために投与スケジュールをBiweeklyへ変更した報告では、臨床効果を低下させることなく、毒性の軽減を認めたとしており、興味もたれるものであった。

また、CDDPとGEMの投与の順序によっても骨髄抑制の変化がもたらされるかもしれないと示唆している報告も見られ、投与スケジュールについてさらなる検討は必要であるが、安全面における改善が期待できるものであると考えられる。一方において、消化器症状を中心とする非血液毒性はいずれもG1で、一般に考えられている以上に良好な結果であった事は特筆すべきである。

CDDP+GEM併用療法での薬理的なプラチナ抵抗性の改善はすでに広く研究されている事柄であり、その効果は卵巣癌細胞でも証明されている。卵巣癌においてプラチナ製剤はKey drugであり、プラチナ抵抗性は重要な予後因子の一つである。現在はAGO-OVARの結果によりプラチナ感受性再発卵巣癌症例にはCBDCA+GEM併用療法が一般的となってきているが、CDDPとGEMの組み合わせによる相乗効果がプラチナ抵抗性再発症例にもたらす効果も今後注目していくべきである。

再発卵巣癌に対するCDDP+GEM併用療法は有効なレジメンであると考えられる。副作用で血液毒性に注意は必要であるが、非血液毒性は軽度であり、患者のQOLを損なわずに維持することができる治療であり、延命治療、緩和治療を目的とした再発卵巣癌の治療法の一つに充分なり得ると考える。

E. 結論

CDDP+GEM 併用療法は血液毒性に注意は必要であるが、非血液毒性は軽く患者の QOL を良く保つことができる治療である。再発卵巣癌における治療選択肢の一つとして今後さらに検討を行う意義があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Yokota H, Nogawa T, Yoshikawa H, Kamura T, et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecologic Oncology*, 2012, 127(2):338-344.
2. Hagiwara T, Kobayashi H, Saito T, et al. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: assessment of cytological features by histological subtypes. *Acta Cytologica*, 2013, 57(1):61-68.
3. 齋藤俊章:「外陰癌の新しいFIGO 進行期分類 New FIGO staging for vulvar cancer」*日本臨床*, 2012, 70 (suppl.4): 677-682.
4. 河村英彦、齋藤俊章、他:「卵巣に発生した低悪性度子宮内膜間質肉腫の一例」*福岡産科婦人科学会雑誌*, 2012, 36: 8-12.

2. 学会発表

1. 島本久美、齋藤俊章、他:「再発子宮体癌における予後因子の検討」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012 年 4 月 13 日-4 月 15 日. 神戸
2. 衛藤貴子、齋藤俊章、他:「3c-4 期子宮体癌に対する治療法の選択 遠隔

転移例や摘出困難例の考察」第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2012 年 7 月 19 日-7 月 21 日. 東京

3. 島本久美、齋藤俊章、他:「再発子宮体癌の予後因子としての Treatment free interval (TFI) の検討」第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 平成 24 年 7 月 19 日-7 月 21 日. 東京
4. 島本久美、齋藤俊章、他:「再発卵巣癌に対するトポテカンの長期使用例の報告」第 50 回日本癌治療学会学術集会. 2012 年 10 月 25 日-10 月 27 日. 横浜
5. 富田友衣、齋藤俊章、他:「当院における再発卵巣癌に対する CDDP+GEM 併用療法の使用経験」第 50 回日本癌治療学会学術集会. 平成 24 年 10 月 25 日-10 月 27 日. 横浜.
6. 小玉敬亮、齋藤俊章、他:「妊孕性温存卵巣癌術後に発生した子宮体癌の一例」第 146 回福岡産科婦人科学会. 2013 年 1 月 20 日. 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

卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討

研究分担者 落合 和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科・教授

研究要旨

腫瘍局所免疫は多くの癌種において、その発生・進展に大きく関わる。上皮性卵巣癌におけるサイトカインを中心とした免疫関連遺伝子の網羅的発現解析により、上皮性卵巣癌の病理組織型を特徴づける発現プロファイルを見いだした。特に卵巣明細胞腺癌では IL-6 を含む、Th2 サイトカイン優位の発現パターンを呈した。そこで本研究では、卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナル伝達経路の分子標的治療ターゲットとしての有用性を検討することを目的とした。明細胞腺癌細胞株において IL-6 の発現抑制を行うことにより、IL-6 シグナル伝達経路の下流因子の一つである STAT3 のリン酸化が抑制され、抗癌剤（シスプラチン及びパクリタキセル）に対する薬剤感受性が亢進した。この研究成果は、化学療法抵抗性を示す明細胞腺癌に対する新たな治療戦略として、卵巣癌患者の個別化治療の一つの指標となることが想定され、術前化学療法患者選択の可能性を広げるものと思われた。

A. 研究目的

我々は、上皮性卵巣癌 50 症例を対象とした 16 種の免疫関連遺伝子の網羅的発現解析を行い、卵巣癌の病理組織型を特徴づける発現プロファイルを見いだした。卵巣明細胞腺癌では Th2 サイトカイン優位な発現パターンを呈し、特に IL-6 が高発現していることが明らかとなった。これまでも、卵巣癌患者の血清及び腹水における IL-6 発現量が患者予後と関連することが報告されている。

また近年、薬剤耐性卵巣癌細胞株を用いた基礎的研究から IL-6 が薬剤感受性に寄与し、そのモノクローナル抗体が卵巣癌治療に有用である可能性が示された。これらの知見は、IL-6 及びそのシグナル伝達経路が卵巣癌、特に卵巣明細胞腺癌における有力な分子ターゲットとなる可能性を示唆している。本研究では、卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナル伝達経路の分子標的治療ターゲットとしての有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

IL-6の強制発現制御による細胞変化の検討：

IL-6発現が確認された卵巣明細胞腺癌細胞株を用いて siRNA法により IL-6発現を一過性に抑制し細胞変化（形態変化、増殖能）を検討した。

また抗癌剤に対する感受性に関してパクリタキセル、シスプラチンを中心に検討した。

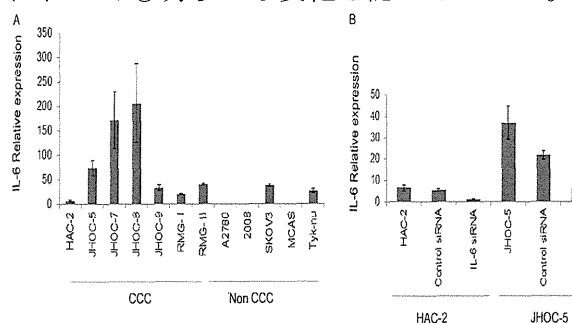
IL-6シグナル伝達経路の下流因子の同定：

IL-6発現の一過性抑制により、影響をうけるIL-6シグナル伝達経路の下流因子に関してこれまでに報告されているSTAT3を中心にウエスタンブロット法を用いて検討した。

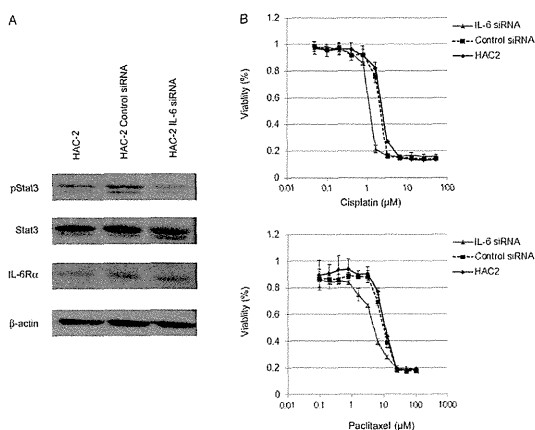
C. 研究結果

7種の卵巣明細胞腺癌細胞株および5種のその他の卵巣癌細胞株の内在性IL-6発現をReal-time RT-PCR法により検討し

た。下図 A に示すように、明細胞線癌細胞株では、相対的に他の細胞株に対して IL-6 の発現が高い傾向を認めた。次に、HAC-2 及び JHOC-5 を用いて、siRNA 法により IL-6 発現を一過性に抑制することを確認後（下図 B）、その細胞変化を検討した。光学顕微鏡による形態変化では特に変化を認めず、また MTT 法による増殖能においても明らかな変化を認めなかった。



IL-6 シグナル伝達経路の下流因子として STAT3 について検討した。HAC-2 を用いて、siRNA 法により IL-6 発現制御を行いウェスタンブロット法に供したところ、下図 A に示すように、全 STAT3 発現に比しリン酸化 Stat3 の著明な減少を認めた。さらに、抗癌剤に対する感受性に関してパクリタキセル、シスプラチンを用いて検討を加えた。下図 B に示したように、IL-6 発現制御により各々の抗癌剤に対する IC50 は有意に減少した。



D. 考察

明細胞腺癌細胞株において IL-6 の発現抑制を行うことにより、STAT3 のリン酸化が抑制され、抗癌剤感受性が亢進した。同様の知見は、明細胞腺癌以外の薬剤耐

性卵巣癌細胞株を用いた解析からも報告されている。近年、IL-6 に対するモノクローナル抗体である Siltuximab が *in vitro* で抗腫瘍効果を持つことが示され、薬剤耐性卵巣癌を対象とした Siltuximab の第 II 相臨床試験では、一定の治療効果を示した。卵巣明細胞腺癌は、薬剤耐性を示し予後不良であることから、難治性の上皮性卵巣癌として着目されている。本研究は、IL-6 シグナル伝達経路が卵巣明細胞腺癌における分子標的治療ターゲットとしての有用性であることを示すものである。

E. 結論

卵巣明細胞腺癌を対象とした個別化治療のとして IL-6 をターゲットとした新たな治療戦略が考慮された。薬剤耐性を示す難治性上皮性卵巣癌の術前化学療法選択に関する指標の一つとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanaihara N, Ochiai K, et al. Cytokine gene expression signature in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol*, 2012, 41(3): 1094-1100.

2. 学会発表

1. 矢内原臨、落合和徳、他：「卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討」第 63 回日本産婦人科学会学術講演会 2011 年 9 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