

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

癌の浸潤、転移を制御する CXCR4 シグナル経路の解析

研究分担者 小林 裕明 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学・准教授

研究要旨

癌細胞の臓器選択的転移においてはGタンパク質共役型受容体(GPCR)であるケモカイン受容体が重要な役割を果たしている。癌細胞はこのケモカイン受容体を高発現し、その細胞遊走活性を利用することで浸潤、転移を来たすと考えられている。ケモカイン受容体の一つである CXCR4 は乳癌細胞で高発現している一方で、乳癌転移の好発臓器には CXCR4 のリガンドである stromal cell derived factor-1(SDF-1)が高発現しており、乳癌細胞の臓器への選択的転移において中心的な役割を果たしている。しかしながら、CXCR4 が癌細胞の浸潤、転移を制御するメカニズムは未だ明らかになっていない。

今回われわれは、各種乳癌細胞株を用いて悪性度の高い乳癌細胞株の浸潤、転移においては既知の CXCR4/G α i シグナルではなく、G α 13 の高発現に伴う CXCR4/G α 13/Rho シグナルの活性化が中心的な役割を果たしていることを解明した（卵巣癌細胞株に関してはいまだ解析中）。現時点でG α i を介した CXCR4 に対する分子標的治療は副作用が懸念され確立していないが、我々が新たに同定した CXCR4/G α 13/Rho シグナル経路に対する分子標的治療は癌細胞のみで亢進している特異的シグナル経路を選択的に標的とした、副作用の軽微な新規分子標的治療の開発につながる可能性がある。

A. 研究目的

癌細胞のリンパ節転移、臓器選択的転移においては膜七回貫通型の G タンパク質共役型受容体(GPCR)であるケモカイン受容体が重要な役割を果たしていることが知られている。シグナル分子(リガンド)が結合すると GPCR に構造変化が起こり、細胞内の三量体 GTP 結合タンパク(Gタンパク)が活性化し、シグナルを伝達する。ケモカイン受容体の生理学的役割は様々な免疫反応において白血球の炎症局所への遊走を制御することであるが、癌細胞はケモカイン受容体を高発現し、その細胞遊走活性を利用することで浸潤、転移を来たすと考えられる。

ケモカイン受容体の一つである CXCR4 は乳癌細胞で高発現している一方で、乳癌転移の好発部位である肺、骨、リンパ節には CXCR4 のリガンドである stromal cell derived factor-1(SDF-1)が高発現している。乳癌細胞が高発現する CXCR4 は、SDF-1 を分泌する臓器への選択的転移において中心的な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、CXCR4 が癌細胞の浸潤、転移を制御するメカニズムは未だ明らかになっていない。

そこで今回我々は、1) 各種乳癌細胞株を用いた培養実験と動物実験から、乳癌細胞の浸潤や転移が CXCR4 のどのようなシグナル伝達経路により制御されてい

るのかを明らかにすること、2) 卵巣癌においても同様の CXCR4/SDF-1 による臓器選択的転移は成り立っているのかを明らかにすること、を目的とした。

B. 研究方法

1) 生物学的特性の異なる様々な乳癌細胞株を用いて、SDF-1 により誘導される *in vitro* 細胞浸潤能、CXCR4 の発現レベル、CXCR4 の下流のシグナル伝達経路について解析する。

2) 上記で得られた結果をもとに様々な浸潤・転移能を有するヒト卵巣癌細胞株を用いて、上記と同じ解析を試みる。

(倫理面への配慮)

動物実験は院内の動物施設において、同施設委員会が規定する実験倫理規定に準じて行われた。

C. 研究結果

1) 様々な浸潤・転移能を有する乳癌細胞株を用いて、SDF-1 により誘導される *in vitro* 浸潤細胞数を評価したところ、各細胞株間で CXCR4 の発現レベルには差がないにも関わらず、マウスを用いた動物実験で転移を起こす細胞株のみが著明な細胞浸潤を起こすことが分かった。そのため、これらの細胞浸潤を制御する細胞内シグナル伝達経路について、次に解析を進めた。

CXCR4 は他のケモカイン受容体同様、G タンパク質 α サブユニットの中でも $G\alpha i$ と結合することが知られているが、悪性の高い乳癌細胞株の浸潤、転移においては既知の CXCR4/ $G\alpha i$ シグナルではなく、 $G\alpha 13$ の高発現に伴う CXCR4/ $G\alpha 13$ /Rho シグナルの活性化が中心的な役割を果たしていることがわかった。

一方、転移能の低いタイプの乳癌細胞株においては、ほとんどの場合、CXCR4 の活性化は細胞浸潤を誘導せず、一部のサブタイプ (luminal-type) で細胞浸潤が誘導される場合には CXCR4/ $G\alpha i$ シグナル

による低分子量 G タンパク質 Rac1 の活性化が重要であることがわかった。

2) *in vivo* における浸潤・転移能が高い癌細胞においては CXCR4 依存性の細胞運動が亢進していると考え、高浸潤・転移能を有する卵巣癌細胞株で CXCR4 依存性細胞浸潤、およびそれを制御する細胞内シグナルを解析したが、現時点ではまだ最終結論を得ていない。

D. 考察

乳がん細胞株において CXCR4 という同一の細胞膜表面受容体を介した細胞浸潤でありながら、それを制御するシグナル経路が高悪性度と低悪性度の細胞株間で異なっていたことは興味深い。卵巣癌細胞株に関してはいまだ解析中であるが、ここでも同様の結果が得られた場合、臨床治療困難な、卵巣癌の転移を抑制する新たな治療法の開発につながる可能性がある。

E. 結論

CXCR4 は癌細胞の臓器選択的転移を制御する分子としてよく知られており、様々な癌種においてその関与が報告されているが、現時点で CXCR4 に対する癌分子標的治療は確立していない。その理由としては、造血幹細胞の骨髄への homing/retention など、 $G\alpha i$ を介した CXCR4 の生理学的機能が阻害されることに伴う大きな副作用への懸念が挙げられる。本研究において、我々が新たに同定した CXCR4/ $G\alpha 13$ /Rho シグナル経路に着目し、癌の進展における役割を解析することは、癌細胞のみで亢進している特異的シグナル経路を選択的に標的とした、副作用の軽微な新規分子標的治療の開発につながる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Li Dan, Kobayashi H, et al.

- Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene*. in press
2. Ohishi Y, Kobayashi H, et al. E-cadherin nuclear staining is useful for the diagnosis of ovarian adult granulosa cell tumor. *Hum Pathol*, 2012, 43(6): 808-817.
 3. Nishimura I, Kobayashi H, et al. Expression and localization of E-cadherin and β -catenin in uterine carcinosarcoma. *Virchows Arch*, 2011, 458(1): 85-94.
 1. Ohishi Y, Kobayashi H, et al. Nuclear localization of E-cadherin but not beta-catenin in human ovarian granulosa cell tumours and normal ovarian follicles and ovarian stroma. *Histopathology*, 2011, 58(3): 423-432.

2. 学会発表

1. 八木裕史、小林裕明、他：「癌の浸潤、転移における CXCR4/G α 13/Rho シグナル経路の役割」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会，2012 年 4 月 13 日-15 日，神戸市。
2. Kaneki E, Kobayashi H, et al. Incidence of postmolar gestational trophoblastic disease in androgenetic moles and the morphological features associated with low risk postmolar gestational trophoblastic disease: International Federation of Placenta Associations (IFPA), Hiroshima, Japan, 18-21 September 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含） 特許取得

- 特記すべき事項なし
- 2. 実用新案登録
特記すべき事項なし
- 3. その他
特記すべき事項なし

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

当院における進行卵巣癌に対する手術治療

研究分担者 横田 治重 埼玉県立がんセンター 婦人科・部長

研究要旨

進行卵巣癌初回治療における腫瘍減量手術について、手術先行治療群(PDS群)と化学療法先行治療群(NAC+IDS群)の間でその特徴と予後との関係と比較検討した。【対象】当科で2004-2008年に初回治療を行ったIII-IV期卵巣・卵管癌76例中、PDS群は57例、NAC群は19例であった。NAC群のうち15例で化学療法中に腫瘍減量手術(IDS)が施行された。【結果】1)手術因子：すべてPDS/IDSの順に、手術時間(分)225/165、出血量(g)944/498、同種輸血率(%)26/13、他臓器合併切除率(%)18/20、系統的リンパ節郭清率(%)28/47であった。残存腫瘍径<1cmのoptimal debulking達成率は44/60(%)であったが、NAC群でIDSに至らなかった4例を母数に加えると47%となった。2)予後：対象57例の5年生存率は39%(PDS群45%/NAC群16%)、減量達成率別の生存期間中央値(月)は、完全切除/optimal/suboptimalの順に60以上/30/20であった。【結論】PDSの手術侵襲はIDSに比べ時間/出血/合併症ともに大きかった。切除完遂率は予後に強く関連した。NAC後IDSは手術侵襲の少なさ/切除完遂率ともPDSを上回ったが、NAC群にはIDS非施行例が含まれ、群全体としてPDS群より優れた治療とまでは言えなかった。PDS/NAC両群の正確な比較には複数のRCTの結果の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

進行卵巣癌に対する標準治療は腫瘍減量手術と化学療法であり、手術治療においては、予後改善のために最大減量手術“optimal reduction”が目的となる。

しかし進行症例に対する手術においては侵襲が大きくなりうるため、合併症や後遺症といった周術期負担のみならず、抗がん剤施行のタイミングや期待奏効率、治療予後への影響とのバランスが検討課題となる。

当院における卵巣癌手術治療の妥当性を検討することを目的として解析を行った。

B. 研究方法

当科で2004～2008年に初回治療をした卵巣癌118例及び卵管癌7例のうち、進行期(III～IV期)76例を対象とし、手術施行の時期、術前化学療法(NAC)の有無、術式、時間、出血量、周術期合併症、optimal手術達成(residual tumor<1cm)率、術後化学療法までの日数、予後について後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は治療的介入を伴わない後方視的調査研究であり、診療内容は保険診療の範囲である。個人情報取り扱いについても、当院での診療開始時に取得している包括的同意に含まれると考えられた。

従って患者への倫理的問題はなかった。

C. 研究結果

1. 対象の内訳：年齢は 29- 79 歳(中央値 58 歳)、卵巣癌 70 例/卵管癌 6 例、臨床進行期は III 期 58 例/IV 期 18 例、組織型は漿液性 49 例(64%)/明細胞腺癌 10 例(13%)/類内膜腺癌 4 例(5%)/粘液性 3 例(4%)/その他 10 例(13%)であった。

2. 手術施行時期：76 例中手術を先行治療とした(PDS 群)のは 57 例(75%；年齢中央値 57 歳)で、化学療法を先行治療とした(NAC 群)のは 19 例(25%；年齢中央値 55 歳)であった。NAC 群のうち 15 例(全例中 20%)で Interval Debulking Surgery (IDS) が行われた (IDS 群)。4 例(5%)では NAC 後 second-line 化学療法または症状緩和治療に移行した。

3. 手術内容

1)PDS 群：50 例(88%)で子宮及び両側付属器切除 (TAH+BSO) 以上が、16 例(28%)では系統的リンパ節郭清 (LND) が行われた。10 例(18%)では腸管など他臓器合併切除を施行した。

2)IDS 群:13 例(87%)で TAH+BSO 以上が、7 例(47%)で LND が行われた。3 例(20%)で他臓器合併切除を施行した。

3)PDS/IDS 群の比較:手術侵襲に関する両群の中央値は、手術時間 225 分(80-420)/165 分(100-335)、出血量 944g(5-4238)/498g(49-1966)、同種輸血率は 26%/13%であった。

Optimal debulking (<1cm)達成率は 44%/60%であった。但し NAC 群全体を母数とすれば NAC+/-IDS 群の Optimal 切除率は 47%となった。

手術から術後化学療法施行までの日数は 8-47(中央値 14)/9-19(14)であった。

4. 予後

対象 57 例の 5 年生存率は 39%(III 期 39%/IV 期 38%)であった。

初回治療中の手術完遂率別生存期間中央値(月)は、完全切除群/Optimal 群/

Suboptimal 群の順に 60 以上/30/20、無病生存期間中央値(月)は 60 以上/13(73%で CR 達成)/0(45%のみが CR 達成)とどちらも完全切除群で有意に予後良好であった。

PDS 群と NAC 群の 3 年/5 年生存率はそれぞれ 62%/45%と 16%/16%で、PDS 群で予後良好であった。

D. 考察

諸家の報告と同じく、PDS の手術侵襲は IDS に比べ時間/出血/合併症ともに大きかった。

初回治療中の手術における切除完遂率は予後に強く関連し、とくに完全切除群で有意に予後良好だった。

NAC 後 IDS は手術侵襲の少なさ/切除完遂率とも PDS を上回った。但し NAC 群には IDS 非施行例が含まれ、群全体として PDS 群より優れた治療とまでは言えなかった。

今回の対象は基本的に手術先行治療を標準治療と考えた治療をしており、全生存率において PDS 群が NAC 群を上回った背景には NAC 群で治療開始時 PS 不良等の選択バイアスが関与していると考えられた。

E. 結論

進行卵巣癌において手術先行治療と化学療法先行治療のどちらがより優れた治療であるかを検討するには、やはり十分な maximal debulking を行える環境下での複数の RCT の結果が必要だと考えられた。

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. 横田治重：増刊号 婦人科がん—最新の研究動向— II 子宮頸がん
11. 腺癌、腺扁平上皮癌の治療 日本臨床、2012, 70(1022): 265-268.
 3. 横田治重：子宮頸癌—腺癌・腺扁平上皮癌の治療 産婦実際 2012, 61(3):329-334.

2. 学会発表
無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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化学療法の検討

研究分担者 野河 孝充 四国がんセンター・手術部長

研究要旨

卵巣癌再発、再燃症例に対するゲムシタビン、ドセタキセル併用(GEM-DOC)療法は、partial response(PR)～stable disease(SD)が37%に、血清CA125値下降も63%にみられ、治療後生存期間は4～12ヶ月と短期間であるが、肺転移例ではPRとなり、30ヶ月の生存がある。有害事象はGrade3の好中球減少が50%に出現したが速やかに回復し、非血液毒性は認めなかった。今回、多数個の化学療法レジメンでの既治療例に少なからず有効性と忍容性が認められた。本治療法は再発卵巣癌に対し、quality of life(QOL)の改善、症状緩和や延命などのclinical benefitを十分に評価して選択することが重要である。

A. 研究目的

本邦の卵巣癌は増加傾向にあり、日本産婦人科学会の腫瘍委員会の2011年度報告は約4,700名、うちIII～IV期進行癌は1,740名で43%を占める。

白金・タキサン製剤の登場で卵巣癌の治療成績は改善したとされるが、本邦2004年度治療年報のIII～IV期進行癌の5年生存率は27～47%と依然不良である。このため、多くの卵巣癌患者が再発、再々発をきたし、繰り返し化学療法を受けることになる。卵巣癌に対して、paclitaxel/platinum(TC)療法が標準的治療とされ、多くが感受性を有し、当初の治療は奏功するが、再発、再燃を繰り返し、治療抵抗性となる。

再発卵巣癌は治療困難なため、生存期間延長とquality of life(QOL)を考慮し、特に感受性のある薬剤での治療法が求められる。従来、本邦では再発卵巣癌に対する2nd line、3rd lineの抗癌剤は少なく、イリノテカンやリポゾーム化ドキシソルビシン等が使用されていたが、最近トポテカンやゲムシタビンが再発難治性卵巣癌にも公知申請で使用可能となった。今回、再発卵巣癌に対しゲムシタビン、

ドセタキセル(GEM-DOC)併用療法を施行し、有効性、安全性について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は2007年から2012年に、国立病院機構四国がんセンター婦人科でGEM-DOC療法を行った再発卵巣癌8例である。対象症例の選択は、①組織学的に卵巣癌が確認されているもの、②performance status(PS)が0～2、③化学療法が2コース以上可能、④年齢が18～79歳、⑤骨髄・心臓・肺臓・肝臓・腎臓機能に明らかな異常が無いもの、⑥活動性重複癌が無いもの、⑦文書で同意が得られたものとした。投与方法はゲムシタビン；600～1,000mg/m²(30分)を第1、8日に、ドセタキセル；60～70mg/m²(60分)を第8日に投与を1コースとした。対象の本治療時の年齢は59～74(平均；61)歳、全例PSが1例、FIGO進行期はIIC期；1例、IIIC期；6例、IV期；1例、組織型は漿液性腺癌G-3；7例、類内膜腺癌；1例である。初回から本治療前までの期間に再発、再燃ごとに施行した化学療法の回数は3～5(中央値；4)回、レジメン数は

初回化学療法を含め1~4(中央値;3)である。また、初回治療から本治療開始までの期間は1年6ヶ月~5年(中央値;2年6ヶ月)であった。

主な評価病変は腹腔内腫瘍;7例、肺転移巣;1例、また2例がリンパ節転移を同時に有した。治療前血清 CA125(<35 U/ml)値は、77~3,395(中央値;367)であった。CT 検査による治療前後の評価病変に対する奏功率を判定、同時に血清 CA125の推移を観察した。有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE), version 4.0、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)により評価した。(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 抗腫瘍効果

再発後、再燃を繰り返した卵巣癌に GEM-DOC 療法を施行し、腫瘍効果を解析した。治療終了時の7症例の腹腔内腫瘍、1例の肺転移の評価病変に対する効果は、肺転移巣が partial response(PR);1例(13%)、腹腔内腫瘍では stable disease(SD);2例(25%)、progressive disease(PD);5例(62%)であった。同時に存在した骨盤-傍大動脈リンパ節転移巣の1例と縦隔リンパ節転移の1例は、共に増大してPDであった。血清 CA125 値の下降は5例(63%)、上昇は3例(37%)であった。

画像検査との比較では、CA125 値は評価病変がSDの1例で上昇し、PDの2例で下降がみられた。

2. 予後

8例の生存期間をみると、GEM-DOC 終了時にPDの1例は1ヵ月後に腸管穿孔で死亡した。他の4例は、その後も再燃を繰り返し4~12ヶ月後に現病死した。2例のSDのうち、1例が再燃し4ヶ月後に原病死、他1例が4ヶ月間担癌生存している。唯一の肺転移がPRの1例は、その後も

GEM-DOC 療法をくり返して、30ヶ月後も担癌生存している。

3. 有害事象

Grade3の好中球減少が4例(50%)に出現したが、G-CSFを2例に投与し速やかに回復した。非血液毒性では、肝臓・腎臓機能異常、肺炎等の有害事象はなかった。

D. 考察

卵巣癌の約1/2がIII~IV期の進行癌で診断され、その多くが再発し、5年生存率は40%前後と不良である。一旦、再発すると再燃をくり返し、化学療法抵抗性となるため、QOLの維持、改善や症状の緩和を目的とした治療計画が必要になる。卵巣癌に対する2nd line、3rd lineの抗癌剤の種類は少なく、イリノテカンやリポゾーマルドキソルピシンがあるが、トポテカンとゲムシタビンが公知申請で再発卵巣癌に対する治療薬として最近承認された。卵巣癌には paclitaxel/platinum (TC)療法が標準療法とされ、従来、再発症例にはイリノテカンがよく使用されている。ゲムシタビンは白金・タキサン製剤及びイリノテカン共に作用機序が異なることから、交差耐性のない薬剤として、再発後の既治療症例にも効果が期待できる。今回の GEM-DOC 療法では評価病変に対し、PR~SDが37%にみられ、血清 CA125 値も5例に下降が観察されたことから有効であったと推定される。頻回化学療法症例では骨髓機能の疲弊が予想され、抗癌剤投与に際しては、Grade4の好中球減少、血小板減少に十分な注意が必要になるが、Grade3の好中球減少も速やかに回復しており、忍容性のある治療と考えられる。腹腔内病変のPDに伴う腸管穿孔の1例を認めたが、消化管壁を含む広汎な腹腔内播種症例の化学療法の施行に際しては注意が必要である。GEM-DOC 療法後の予後は肺転移のPR例の30ヶ月担癌生存を除き、治療開始後1ヶ月から1年であり、clinical benefitが見込まれる症例を慎重に選択することが重要である。

E. 結論

卵巣癌再発治療後に再燃した 8 例に GEM-DOC 療法を施行し、抗腫瘍効果と安全性について検討した。

本療法は再発卵巣癌に対する有効な治療法の一つであり、前治療歴を詳細に解析し、患者の QOL や予後を考慮して、適切な治療計画を立てることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshihara K, Nogawa T, Takano M, Seki H, et al. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res.* 2012, 18(5): 1374-1385.
2. Hiura M, Nogawa T. The Role of Modified Radical Hysterectomy in Endometrial Carcinoma. *HYSTERECTOMY.* 2012, pp51-74, INTEC, Croatia.
3. 野河孝充, 他: V. 外陰・膣がん 外因癌・膣癌の治療. 婦人科がん—最新の研究動向— 日本臨牀. 2012, 70(増刊号 4):687-691,
4. 大亀真一, 野河孝充: PART. 4 卵巣癌の最新医学「早期卵巣がんの治療方針」からだの科学. 2012, 274:123-125
5. 野河孝充: 婦人科腫瘍登録—本邦の婦人科腫瘍登録と頸癌・体癌の取扱い規約改訂について—. 愛媛県産婦人科医会報. 2012, 48:8-9.
6. 野河孝充: II. 子宮体部の細胞診・組織診 6. ヒステロスコピーのコツ. 婦人科外来診療のための細胞診・組織診のすべて 研修ノート. 2012, 90:87-97.
7. 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.

8. 松岡直樹, 野河孝充, 他:「右腎盂尿管術後の再発膀胱摘出後に膣に再々発したい移行上皮癌の臨床病理学的検討」 現代産婦人科. 2012, 61(1): 131-135.

2. 学会発表

1. 山口 聰, 野河孝充, 他:「婦人科がん治療の標準クリニカルパスの作成」 第 64 回日本産科婦人科学会. 2012 年 4 月 13 日-15 日、神戸.
2. Matsumoto M, Nogawa T, et al. Overexpression of E2F transcription factor 1 in epithelium of uterine cervix results in development of squamous cell carcinoma in transgenic mice. 64th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. April 13-15, 2012, Kobe.
3. 松岡直樹, 野河孝充, 他:「カルボプラチンに過敏反応症例に対するシスプラチン投与の安全性と治療効果」 第 53 回愛媛県産婦人科医会学術集談会. 2012 年 5 月 26 日、松山.
4. 大亀真一, 野河孝充, 他:「子宮体癌の再発における腹腔細胞診の意義について」 第 53 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 2012 年 6 月 1 日-3 日、千葉.
5. 松元 隆, 野河孝充, 他:「記述式内膜細胞診報告様式における異型増殖症以上を除外できない内膜異型細胞の検証」 第 53 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 2012 年 6 月 1 日-3 日、千葉.
6. 小島淳美, 野河孝充, 他:「子宮頸部「胃型腺癌」の細胞診判定: 四国がんセンターの現状」 第 53 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 2012 年

- 6月1日-3日、千葉.
7. 松岡直樹、野河孝充、他:「カルボプラチン過敏反応症例に対するシスプラチン投与の安全性と治療効果の検討」第45回国産科婦人科学会学術講演会. 2012年7月14日、高知.
 8. 横山 隆、野河孝充、他:「腹腔外病変を伴う進行子宮体癌の治療成績」第52回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2012年7月19日-21日、東京.
 9. 白山裕子、野河孝充、他:「卵巣明細胞腺癌に対する化学療法 of 検討」第52回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2012年7月19日-21日、東京.
 10. 松岡直樹、野河孝充、他:「内膜細胞診が有用であったタモキシフェン服用後の子宮内膜ポリープに発生した Endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) の1例」第27回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会. 2012年7月28-29日、出雲.
 11. 橋本久美、野河孝充、他:シンポジウム2「子宮頸がんの早期発見手段の把握とがん登録」第27回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会. 2012年7月28日-29日、出雲.
 12. 野河孝充:特別講演「子宮体癌の増加一見逃さないための検査法について」今治越智産婦人科医会. 2012年8月22日、今治.
 13. 松岡直樹、野河孝充、他:「子宮頸部上皮内癌に対するレーザー蒸散術手技の改善および円錐切除術との再発率比較」第65回中国四国産科婦人科学会総会ならびに学術講演会. 2012年9月22日-23日、出雲.
 14. 松岡直樹、野河孝充、他:「子宮頸部上皮内癌に対するレーザー蒸散術手技の改善」第35回日本産婦人科手術学会. 2012年9月29-30日、京都.
 15. 松元 隆、野河孝充、他:「CIN1 フォローアップにおける高リスク HPV in situ hybridization および p16 染色の意義」第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25日-27日、横浜.
 16. 松岡直樹、野河孝充、他:「カルボプラチン過敏反応症例に対するシスプラチン投与の安全性と治療効果について」第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25日-27日、横浜.
 17. 白山裕子、野河孝充、他:『「記述式子宮内膜細胞診報告様式」における「内膜異型細胞 (ATEC)」の妥当性の検証』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.
 18. 小島淳美、野河孝充、他:「集団検診で発見され、完全切除および神経温存が可能となった子宮温存が可能となった子宮頸部胃型腺癌の一例」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.
 19. 大亀真一、野河孝充、他:「卵巣明細胞腺癌 I 期における治療方針の検討」第66回国立病院総合医学会. 2012年11月16日-17日、神戸.
 20. 野河孝充、他:「カルボプラチン過敏反応発症後のシスプラチン投与の有用性の検討」第66回国立病院総合医学会 2012年11月16日-17日、神戸.
 21. 野河孝充:難治性婦人科悪性疾患に対する治療 悪性黒色腫. 第53回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2012年11月23日-24日、岡山.
 22. 友野勝幸、野河孝充、他:「液状処理細胞診導入後に集団検診で発見された子宮頸部“胃型”粘液性腺癌の一例」第54回愛媛産婦人科医会学術集談会. 2012年12月22日、松山.
 23. 大亀真一、野河孝充、他:「早期卵巣癌における術後治療の検討」第54回愛媛産婦人科医会学術集談会. 2012年12月22日、松山.
- 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）

研究分担報告書

卵巣癌患者家族歴調査表の遺伝性乳がん・卵巣がん症候群
拾い上げにおける有用性

研究分担者 竹島 信宏 がん研究会有明病院婦人科・部長

研究要旨

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(以下 HBOC)の可能性のある患者の拾い上げを徹底するため、家族歴調査票を作成し、卵巣・卵管腫瘍の新規患者に配布及び回収を行った。2011年1月から12月までに卵巣悪性腫瘍97例、境界悪性腫瘍28例の治療を行ったが、前者で51.5%、後者で46.4%の調査票の回収率であった。全体では6.3%の患者に乳癌既往、27%に乳癌・卵巣癌・卵管癌の家族歴を認めた。悪性腫瘍50症例に限ると、乳癌の既往3例、第一度近親者に乳癌の既往3例、第二度近親者に乳癌の既往4例、第二度近親者に卵巣・卵管癌の既往4例、第三度近親者に卵巣・卵管癌の既往1例であった。個人情報であるため、回収率を上げるにあたっては十分の配慮が必要であるが、卵巣癌治療患者における家族歴調査票による調査の徹底は、HBOC患者の拾い上げに有用性が高いと考えられた。

A. 研究目的

卵巣癌治療において、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, 以下 HBOC) の可能性のある患者の拾い上げを徹底することを目的とした。

B. 研究方法

HBOC の可能性のある患者の拾い上げを徹底するため、当院で来院時にルチーンで配布している家族歴アンケートとは別に、家族歴調査票を作成し、卵巣・卵管腫瘍の新規患者に配布、入院時に回収した。2011年1月から12月までに回収された家族歴調査票をもとに今後の課題を検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報であるため、家族歴調査票の作成を依頼はするものの、強制的になら

ないように配慮した。

C. 研究結果

研究期間に卵巣悪性腫瘍97例、境界悪性腫瘍28例の治療を行ったが、前者で51.5%、後者で46.4%の調査票回収率であった。全体では6.3%の患者に乳癌既往、27%に乳癌・卵巣癌・卵管癌の家族歴を認めた。悪性腫瘍50症例に限ると、乳癌の既往3例、第一度近親者に乳癌の既往3例、第二度近親者に乳癌の既往4例、第二度近親者に卵巣・卵管癌の既往4例、第三度近親者に卵巣・卵管癌の既往1例であった。境界悪性16症例に限ると、乳癌の既往1例、第一度近親者に乳癌の既往2例、第二度近親者に乳癌の既往4例、第三度近親者に乳癌の既往1例であった。

D. 考察

家族歴のある卵巣癌は 10%程度とされるが、今回の検討では上回る結果となった。

調査票が回収された症例のみの検討であり、家族歴のある患者のほうがより積極的に調査票を提出する傾向がある可能性も考えられた。症例を蓄積して検討する必要があるが、個人情報としての問題もあり、回収率を上げるにあたっては十分の配慮が必要であると思われる。

E. 結論

卵巣癌治療患者における家族歴調査票による調査の徹底は、HBOC 患者の拾い上げに有用性が高いと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Omatsu K, Takehima N, et al. Unexpected tumor progression after conization for carcinoma in situ of the uterine cervix. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(1):84-88.
2. 宇佐美知香、竹島信宏、他:「子宮頸癌放射線治療後の腫瘍残存に対し広汎子宮全摘術及び基靭帯断端部への小線源照射を行った 1 例」日産婦東京地方部会誌 2012, 60(4):589-593.
3. 宇津木久仁子、竹島信宏、他:「子宮頸癌～広汎子宮全摘出術～」産婦人科の実際 2012, 61(3):317-322.
4. 的田眞紀、竹島信宏、他:「反復照射後に根治手術を行った外陰癌の 1 例」日産婦東京地方部会誌 2012, 61(1):16-18.
5. 的田眞紀、竹島信宏:「子宮頸癌の治療:術後化学療法」日本臨床 2012, 70(4):251-254.
6. 宇津木久仁子、竹島信宏、他:「婦人科がん手術と合併症」日本臨床 2012, 70(4):771-776.
7. 潮田至央、竹島信宏、他:「原発性卵

巣癌との鑑別が困難であった肺癌卵巣転移の 1 例」日産婦東京地方部会誌、2012, 61(3):429-433.

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

Paclitaxel に起因するしびれ・筋肉痛に対する芍薬甘草湯の有用性
—TC 療法中の卵巣癌症例における検討—

研究分担者 山本 嘉一郎 近畿大学医学部堺病院産婦人科・教授

研究要旨

paclitaxel は化学構造・タキサン環を有するタイプの抗癌剤で、微小管の重合を促進することによりその脱重合を抑え細胞の分裂を阻害する。卵巣癌に感受性が認められ、末梢神経障害は用量規制因子の一つとなっている。芍薬甘草湯は筋肉痛に効果がある漢方薬である。今回 paclitaxel によるしびれ、筋肉痛に対する芍薬甘草湯の有用性について検討した。paclitaxel によるしびれまたは筋肉痛の発現頻度は非常に高く（95.2%）、しかも約 90%の症例が TC 療法第 2 コースまでに発現した。その程度は全て中等度以上で治療が必要であると判明した。このようなしびれ、筋肉痛に対して芍薬甘草湯はそれぞれ 69.2%、66.7%の奏効率を示しその有効性が示唆され、TC 療法中の卵巣癌患者の QOL の向上が期待された。さらに芍薬甘草湯による副作用は特に認められず、安全性においても問題点はなく臨床に応用しやすい薬剤といえる。

A. 研究目的

paclitaxel はイチイ科の植物 (Taxus baccata,) の抽出成分を原料として半合成された化合物で、化学構造 (タキサン環) を有するタイプの抗癌剤である。微小管の重合を促進することによりその脱重合を抑え細胞の分裂を阻害する。微小管が多く形成される分裂期 (M 期) や間期 (G1、G2 期) に作用する。卵巣癌に感受性が認められ、末梢神経障害は用量規制因子の一つとなっている。芍薬甘草湯は筋肉痛に効果がある漢方薬である。今回 paclitaxel によるしびれ、筋肉痛に対する芍薬甘草湯の有効性について検討した。

B. 研究方法

当科で paclitaxel を投与した卵巣癌 50 症例を対象とした。化学療法は paclitaxel (175mg/m²、3 時間投与) + Carboplatin (Calvert の式、AUC:5) (以下

TC 療法) を 3 週毎に投与するレジメンであった。

しびれおよび筋肉痛に対して経過観察のみであった 21 症例を対象に、TC 療法によるしびれおよび筋肉痛の解析を行った。

TC 療法を 2 コース以上施行し、先行コースでしびれあるいは筋肉痛が出現した症例の内インフォームドコンセントが得られた 21 症例を対象に、次コースで芍薬甘草湯を投与 (TC 療法開始 2 日前から 7 日間、7.5g/日) し、しびれあるいは筋肉痛の程度を比較・評価した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントが得られた症例を対象に芍薬甘草湯を投与した。

C. 研究結果

しびれと筋肉痛の発現に関しては、しびれ+筋肉痛の症例が 11 症例で最も多く、ついでしびれのみ 8 症例であった。筋

肉痛のみの症例およびしびれ、筋肉痛ともになしの症例はそれぞれ 1 症例のみであった。しびれあるいは筋肉痛が発現した症例は、それぞれ 19 症例および 12 症例であった。しびれまたは筋肉痛が発現した症例は 20 症例で 95.2% (20/21) であった。

しびれの初発コース数に関しては、17 症例において化学療法第 2 コースまでに発現を認めた (17/19, 89.5%)。

上肢・下肢におけるしびれの頻度に関しては、しびれが発現した 19 症例における検討では、上肢あるいは下肢に発現した症例はともに 16 症例で、このうち機能障害例はそれぞれ 1 症例および 6 症例であった。下肢の機能障害例の 1 症例では、転倒が認められた。

筋肉痛の初発コース数に関しては、11 症例において化学療法第 2 コースまでに発現を認めた (11/12, 91.7%)。

上肢・下肢における筋肉痛の頻度に関しては、筋肉痛が発現した 12 症例における検討では、上肢あるいは下肢に発現した症例はそれぞれ 2 症例および 7 症例で、このうち機能障害例は下肢の 3 症例であった。転倒した症例は認められなかった。

しびれと痛みの程度 (治療の必要性) に関しては、程度を 3 段階 (±: 軽度で気にならない、+: 中等度で気になる、++: 高度でつらい) に分けたところ、しびれでは、+: 12 症例、++: 7 症例、筋肉痛では、+: 10 症例、++: 2 症例ですべて中等度以上と判定された。± (軽度で気にならない) の症例はなかった。

芍薬甘草湯の効果に関しては、上述した 3 段階の程度 (±, +, ++) において 2 ランク以上軽快を著効、1 ランク軽快を有効、これら以外を無効と判定した。

しびれに対する芍薬甘草湯の効果に関しては、13 症例の検討で、著効 4 症例、有効 5 症例で奏効率は 69.2% であった。無効症例は 4 症例であった。

筋肉痛に対する芍薬甘草湯の効果に関

しては、9 症例の検討で、著効 4 症例、有効 2 症例で奏効率は 66.7% であった。無効症例は 3 症例であった。

芍薬甘草湯による副作用は特に認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、paclitaxel によるしびれまたは筋肉痛の発現頻度は非常に高く (20/21, 95.2%)、しかも約 90% の症例が TC 療法第 2 コースまでに発現した。その程度は全て中等度以上で治療が必要であると判明した。このようなしびれ、筋肉痛に対して芍薬甘草湯はそれぞれ 69.2% (9/13)、66.7% (6/9) の奏効率を示しその有効性が示唆された。これは次コースにおける症状発現予防あるいは軽減効果を示しており、しびれ、筋肉痛等の患者にとってつらい副作用においては、その QOL の向上も期待される。さらに芍薬甘草湯による副作用は特に認められず、安全性においても問題点はなく臨床に応用しやすい薬剤といえる。

E. 結論

paclitaxel によるしびれ、筋肉痛に対して芍薬甘草湯を予防的に投与することにより、その発現を回避できるあるいはその程度を軽減できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi S, Yamamoto K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage Ib2 to IIb, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1065). *Oncol Rep*, 2012, 28(2):487-493
2. 山本嘉一郎. 子宮頸癌の化学療法の

現状 . 産婦人科治療 .
2011. 103(4) : 435-442.

3. 山本嘉一郎. 婦人科癌治療と漢方. 産婦人科治療. 2011. 103(5) : 526-530.
4. 山本嘉一郎. 婦人科がん-最新の研究動向-子宮頸がん 術前化学療法. 日本臨牀社. 2012. 1022:246-250.

2. 学会発表

1. Yamamoto K. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride (CPT-11) and nedaplatin (254-S) against human cervical cancer cell lines, 3rd Cancer Targets and Therapeutics, 7-28, Feb., 2012, USA.
2. Yamamoto K. Efficacy of Shakuyaku-kanzo-to in the treatment of paclitaxel-induced Muscle pain-VAS assessment, 11th International Conference of functional foods and chronic inflammation, 21-23, Aug., USA.
3. Yamamoto K. Effects of Shakuyaku-kanzo-to on Muscle Pain from Combination chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin for ovarian and uterine cancer. The 17th World Congress on Advances in Oncology, and 15th International Symposium on Molecular Medicine, 11-13, Oct., 2012, Greece.

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

局所再発卵巣癌に対する放射線療法の有効性に関する研究

研究分担者 関 博之 埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科・教授

研究要旨

再発卵巣癌に対しては化学療法が主たる治療法とされ、一般に放射線療法は、緩和医療の手段として限定的に行われることが多い。

一方、局所再発したプラチナ抵抗性卵巣癌に対して放射線療法が有効であったとする報告も散見される。今回、上皮性卵巣癌局所再発に対して局所制御を目的とし放射線療法を施行した 16 例について、治療効果、安全性等を検討した。対象は埼玉医科大学総合医療センターにて 2002 年から 2010 年の期間に再発病巣の局所制御を目的とし放射線療法を施行した再発上皮性卵巣癌 16 例（I 期：2 例、II 期：1 例、III 期：11 例、IV 期：2 例）である。組織型は漿液性腺癌：11 例、粘液性腺癌：1 例、明細胞腺癌：2 例、低分化型腺癌：1 例、移行上皮癌：1 例。初回治療時の平均年齢は 58.0 歳（39-72）、放射線療法開始時の平均年齢は 60.6 歳（40-76）であり、初発から放射線療法施行までの平均期間は 34.8 ヶ月（3.7-100.8）であった。放射線療法開始時よりの無増悪期間（PFS）の平均値は 5.4 ヶ月（95%CI, 1.7-9.1）であった。放射線療法前の化学療法からの無治療期間（TFI）が 3 ヶ月未満での PFS は 4.8 ヶ月であるのに対し TFI が 3 ヶ月以上での PFS は 14.0 ヶ月と有意な延長を認めた（ $p=0.030$ ）。再発卵巣癌に対する放射線療法は二次化学療法 1 レジメンに匹敵する無増悪期間を有すると考えられ、また治療の忍容性も良く、生存期間の延長、QOL の改善という観点から、治療戦略上の一手段として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

再発卵巣癌に対しては化学療法が主たる治療法とされるが、TFI（treatment-free interval）が 6 ヶ月未満のいわゆるプラチナ耐性卵巣癌では、選択できる抗癌剤の奏効期間は決して満足のものではない。一般に放射線療法は、緩和医療の手段として限定的に行われることが多い。

一方、局所再発したプラチナ抵抗性卵巣癌に対して放射線療法が有効であったとする報告も散見される。本研究では、上皮性卵巣癌局所再発に対して局所制御を目的とし放射線療法を施行した 16 例に

ついて、治療効果、安全性等の検討を行った。

B. 研究方法

埼玉医科大学総合医療センターにおいて、2002 年 1 月～2010 年 12 月までの期間に再発病巣の局所制御を目的とし放射線療法を施行した再発上皮性卵巣癌 16 例について、患者背景、再発／照射部位、治療効果、有害事象等を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は後方視的研究であり、本研究で使用する情報の全ては通常の診療過程で得られたものである。今回の研究にあ

たっては個人情報流出防止、匿名性の保持に関して十分に配慮している。

C. 研究結果

進行期別症例数はI期：2例(Ia；1例、Ic；1例)、II期：1例(IIc；1例)、III期：11例(IIIb；2例、IIIc；9例)、IV期：2例であり、組織型は漿液性腺癌：11例、粘液性腺癌：1例、明細胞腺癌：2例、低分化型腺癌：1例、移行上皮癌：1例であった。初回治療時の平均年齢は58.0歳(39-72)、放射線療法開始時の平均年齢は60.6歳(40-76)であり、初発から放射線療法施行までの平均期間は34.8ヶ月(3.7-100.8)であった。放射線療法前に施行された化学療法のレジメン数は、1レジメン：4例、2レジメン：7例、3レジメン：1例、4レジメン：1例、5レジメン：2例、6レジメン：1例であり、平均レジメン数は2.6レジメン(range 1-6)であった。また、放射線療法後に施行された化学療法のレジメン数は、0レジメン：6例、1レジメン：7例、2レジメン：1例、3レジメン：1例、4レジメン：1例であり、平均レジメン数は1.0レジメン(range 0-4)であった。放射線療法の照射部位(症例により重複あり)はリンパ節：15例(鎖骨上窩；1例、縦隔；2例、傍大動脈；8例、骨盤；4例)、局所照射として骨盤内；4例、腹腔内；1例、骨(腰椎)；1例であった。放射線療法開始時よりの無増悪期間(PFS)の平均値は5.4ヶ月(95%CI, 1.7-9.1)であった。放射線療法前の化学療法施行レジメン数別にみると、3レジメン未満でのPFSは5.4ヶ月であるのに対し3レジメン以上でのPFSは7.3ヶ月と延長を認めたが有意差は認められなかった($p=0.877$)。放射線療法前の化学療法からの無治療期間(TFI)が3ヶ月未満でのPFSは4.8ヶ月であるのに対しTFIが3ヶ月以上でのPFSは14.0ヶ月と有意な延長を認めた($p=0.030$)。放射線療法

施行の全16例の全生存期間(overall survival：OS)は46.4ヶ月であった。

また放射線療法の治療効果別のOSの比較では奏効例：CR+PR(12例)で48.8ヶ月、抵抗例：SD+PD(4例)で28.5ヶ月という結果であった($p=0.073$)。有害事象としてはGrade 3の食欲不振を2例(12.5%)に認めた以外、重篤なものは認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、局所制御を目的とした放射線療法の無増悪期間(PFS)の中央値は5.4ヶ月であり、重篤な有害事象は認められなかった。この結果は再発プラチナ抵抗性卵巣癌に対して行われる二次化学療法の各レジメンの治療成績とほぼ同様の結果であるといえる。再発卵巣癌に対する二次化学療法の目的はQOLの改善および延命であること考慮すると、放射線療法は十分な忍容性があると思われる。また今回の検討では全治療としての化学療法レジメン数と放射線療法のPFSには有意な関係は見いだせなかったが、放射線療法施行前の無治療期間が長い症例では有意に放射線療法後のPFSの延長を認めた。この結果は化学療法においてTFIが長いほどその後の治療の感受性が高くなることと類似している。

E. 結論

再発卵巣癌に対する放射線療法は二次化学療法1レジメンに匹敵する無増悪期間を有すると考えられ、また治療の忍容性も良く、生存期間の延長、QOLの改善という観点から、治療戦略上の一手段として有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 学会発表

1. 長井智則、関 博之、他：「局所再発上皮性卵巣癌に対する放射線療法の検討」第64回日本産科婦人科学会学術講演会、2012年4月13日-15日、神戸
2. Nagai T, Seki H, et al. Efficacy and safety of radiation therapy for locally recurrent epithelial ovarian cancer. 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), October 13-16, 2012, Vancouver Canada

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
特記すべき事なし

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

卵巣癌手術における選択的リンパ節廓清に関する研究

研究分担者 笠松 高弘 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科・科長

研究要旨

腹腔内 I 期 (pT1) の卵巣癌に対して、術中迅速病理診断を用いて後腹膜リンパ節転移の有無を確認したのち、陽性例にのみ系統的リンパ節廓清を行う（選択的リンパ節廓清）手術の予後に関する妥当性を単施設、症例調査研究で行った。対象は本方法で I 期とされた上皮性・間質性悪性腫瘍 47 例であり、全例に残存腫瘍はなかった。5 年全生存割合は 93.6% (95%CI 93.7-93.5) で、IC 期 3 例が原病死した。3 例の再発部位はそれぞれ、腹膜、肺、肝でリンパ節再発はなかった。pT1 症例に対して行う選択的リンパ節廓清は検討する余地があると推定された。

A. 研究目的

腹腔内 I 期 (pT1) の卵巣癌に対して、術中迅速病理診断を用いて後腹膜リンパ節転移の有無を確認したのち、陽性例にのみ系統的リンパ節廓清を行う（選択的リンパ節廓清）手術の予後に関する妥当性を検討した。

B. 研究方法

2002 年-2006 年に当院で初回手術を行った FIGO 臨床進行期 I 期の表層上皮性・間質性卵巣癌を対象とした症例調査研究である。本研究期間における基本術式は内性器全摘+両側付属器切除+大網切除+リンパ節生検であり、リンパ節生検部位は、画像や術中所見で転移が疑われる部位、患側の骨盤リンパ節および大動脈リンパ節（下腸間膜動脈起始部上）などである。術後補助化学療法は TC 療法を IC 期に施行した（一部 IA/B 期の明細胞腺癌にも適用）。

（倫理面への配慮）

診療録のみによる調査研究であり、疫学研究倫理指針に基づいて行った。

C. 研究結果

1. 47 例が該当した。FIGO 進行期は IA

期 26 例 (55%)、IB 期 1 例 (2%)、IC 期 20 例 (43%) であり、組織型は類内膜腺癌 16 例 (34%)、明細胞腺癌 14 例 (30%)、粘液性腺癌 10 例 (21%)、漿液性腺癌 3 例 (6%)、その他であった。年齢は中央値 55 歳 (34-81 歳)、観察期間の中央値は 63 ヶ月 (12-105 ヶ月) であった。

2. 47 例の 5 年全生存割合は、93.6% (95%CI 93.7-93.5) であり、IA、IB 期は 100%、IC 期は 85.0% (95%CI 85.3-84.7) (p=0.04) であった。

3. IC 期の 3 例（類内膜腺癌 1 例、明細胞胃傍腺癌 2 例）が再発、原病死した。再発部位はそれぞれ肺、肝、腹膜でありリンパ節再発は確認できなかった。

D. 考察

pT1 期の所属リンパ節転移率は 5-21% 程度とされ、IA、B、C 期および骨盤、大動脈リンパ節で大きな差はないとされている。

また組織型別では漿液性腺癌に高頻度である。正確な staging には系統的廓清が不可欠ではあるが、sampling である程度の把握ができ、かつ潜在的な見逃しによる再発が救命できれば、手術侵襲を最小化できる。本研究の結果から、対象症

例数が少ない、漿液性腺癌の割合が少ない、リンパ節再発例が含まれていない、などの点で不十分ではあるが、今後選択的リンパ節廓清術をさらに検討する余地はありと推定された。

E. 結論

腹腔内 I 期 (pT1) の卵巣癌に対して、選択的リンパ節廓清は検討する余地があると推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Togami S, Kasamatsu T, Onda T, et al. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 73(1): 26-31.
2. Togami S, Onda T, Kasamatsu T, et al. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci*. 2012, 103(5):926-932
3. Uehara T, Onda T, Kasamatsu T, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2):280-285.
4. Ikeda S, Onda T, Kasamatsu T, et al. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(10):

1260-1265.

5. 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.
6. Kuroda Y, Kasamatsu T, et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. *J Radiat Res*, 2012, 53(4): 588-593.

2. 学会発表

1. Togami S, Onda T, Kasamatsu T, et al. Clinicopathological and prognostic impact of HER2 and hormone receptor expressions in uterine papillary serous carcinoma (UPSC). 14th. Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Vancouver, Canada, October, 13-16 2012.
2. Kasamatsu T, Onda T, et al. Prognostic significance of positive cytology in adenocarcinoma of the uterine cervix. 14th. Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Vancouver, Canada, October, 13-16 2012.

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