

201438053A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための
非ランダム化検証的試験
(H26 - 革新的がん - 一般 - 054)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 吉川 裕之

筑波大学 医学医療系
産科婦人科学 教授

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）による委託業務として、筑波大学が実施した平成26年度「上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証的試験」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証的試験	1
吉川 裕之	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. Yolk Sac Tumor（卵黄嚢腫瘍）の治療結果に関する調査研究ダム化検証的試験	7
佐藤 豊実	
2. 卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討	9
恩田 貴志	
3. カルボプラチン過敏性反応に対する脱感作投与の検討	13
松本 光史	
4. 上皮性卵巣癌の新旧 FIGO 分類の比較検討	15
牛嶋 公生	
5. 卵巣癌治療後のプラチナ製剤の薬剤耐性と感受性の研究	18
高野 忠夫	
6. 卵巣明細胞腺癌における X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) 蛋白発現の意義	20
高野 政志	
7. 卵巣癌における化学療法中の腹腔内細胞診の診断的意義に関する検討	28
川名 敬	
8. 近年の進行卵巣癌における予後改善の有無に関する検討	31
齋藤 俊章	
9. 卵巣明細胞腺がんの低酸素培養によるグリコーゲンの蓄積とその機序の解明	34
岡本 愛光	
10. 婦人科悪性腫瘍周術期血栓症とプロテイン S 比活性、 既存血栓マーカーとの関連に関する研究	39
加藤 聖子	
11. 卵巣がん治療不応例の診療例	42
横田 治重	
12. 上皮性卵巣癌における FDG-PET/CT の SUVmax について—組織型別での検討—	45
野河 孝充	
13. 進行卵巣癌における IDS 完全切除後の再発様式に関する検討	51
竹島 信宏	
14. 卵巣癌におけるトポイソメラーゼ II アルファに関する研究	53
山本 嘉一郎	
15. 高齢婦人科悪性腫瘍患者に対する化学療法の実態に関する研究	56
関 博之	
16. がん性腹膜炎の原発臓器および組織型推定に腹水セルブロック法は有用である	58
石川 光也	
17. 卵巣がん合併妊娠症例の臨床的取扱いに関する研究	60
青木 大輔	
III. 学会等発表業績	63
IV. 研究成果の刊行物・別冊	67

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証的試験

業務主任者 吉川裕之 筑波大学医学医療系 産科婦人科学 教授

研究要旨

現在、妊孕性温存治療の対象ではない IA 期の明細胞腺癌（clear cell histology : CCH）および IC 期の非明細胞腺癌（non-CCH）高・中分化型（G1/2）に対する妊孕性温存治療の有効性・安全性を検証し、対象を拡大することが目的である。研究形式は多施設共同非ランダム化検証的試験。主解析対象は63例であるが、そのために250例の登録が必要として計画した（診断が確定しない段階の術前登録のため）。登録数は平成27年2月4日で、34名である。年換算で約50例の登録であり、IRB承認が遅れた施設があったことを考慮すると登録はまずまず順調と考えている。また、登録開始時点において、病理中央診断の体制を整えた。

担当責任者

佐藤 豊実
筑波大学医学医療系
産科婦人科学・准教授

恩田 貴志
北里大学医学部
産婦人科・教授

松本 光史
兵庫県立がんセンター
診療部 腫瘍内科・医長

牛嶋 公生
久留米大学医学部
産婦人科・教授

高野 忠夫
東北大学病院
臨床研究推進センター・特任教授

高野 政志
防衛医科大学校病院
腫瘍化学療法部・部長・准教授

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

齋藤 俊章
国立病院機構 九州がんセンター
婦人科・部長

岡本 愛光
東京慈恵会医科大学
産婦人科学講座・教授

加藤 聖子
九州大学大学院医学研究院
産婦人科・教授

横田 治重
埼玉県立がんセンター
婦人科・婦人科長兼副病院長

野河 孝充
国立病院機構 四国がんセンター
婦人科・統括診療部長

竹島 信宏
がん研究会有明病院
婦人科・部長

山本 嘉一郎
近畿大学医学部堺病院
産婦人科・教授

関 博之
埼玉医科大学総合医療センター
総合周産期母子医療センター・教授

石川 光也
国立がん研究センター
婦人腫瘍科・外来医長

青木 大輔
慶應義塾大学医学部
産婦人科学・教授

A. 研究目的

本邦、欧米のガイドラインで妊孕性温存治療 (fertility-sparing treatment, FST) の対象ではない IA 期の明細胞腺癌 (clear cell histology : CCH) および IC 期の非明細胞腺癌 (non-CCH) 高・中分化型 (G1/2) に対する FST の有効性・安全性を検証し、上皮性卵巣癌の FST の対象を拡大する。

Primary endpoint は、主解析対象群の 5 年生存割合 (5 年 OS) で、secondary endpoint は非主解析対象群の 5 年 OS。以下は主解析対象群、非主解析対象群共通の secondary endpoints ; 10 年 OS、5 年無致命的再発生存割合、5 年月経周期回復割合、5 年児獲得割合など。

B. 研究方法

研究形式は多施設共同非ランダム化検証的試験。未治療の、あるいは登録前 12 週以内に進行期決定上不完全な手術を受けた、I 期片側上皮性卵巣癌が想定される患者で、FST を希望し、PS 0-1、将来の妊娠・分娩が可能、16~40 歳の患者を妊孕性温存手術前に登録する。手術所見と施設病理診断で進行期と組織型・分化度が確定した段階で、IA 期の CCH、IC 期の non-CCH G1/2 の患者を主解析対象群とする。

症例登録は、データセンターでの中央登録。妊孕性温存手術前に電話・FAX・web で行う。

主たる解析は登録終了 5 年後に行う。全追跡期間 (10 年間) 終了後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。主解析対象群の予定登録数は 63 名。登録は手術前の推定診断によるので、より軽い例 (良性・境界悪性腫瘍、IA 期 non-CCH G1/2) やより重い例 (両側卵巣に癌、II 期以上、G3 など) も登録される。この非主解析対象群は追跡のみ行う。主解析対象群の登録数算定根拠は次のとおり。調査研究の結果 (IA 期 CCH と IC 期 non-CCH G1/2 の 5 年 OS は

100%と 96.9%) と日本産科婦人科学会の I 期卵巣癌患者の 5 年 OS (IA 期 95.5%、IC 期 90.3%)、44 歳以下のノルウェーの I 期卵巣癌の 5 年 OS が 96%であるので、5 年 OS の期待値を 95%とした。閾値は、本試験治療が妊孕性温存という明らかなメリットを有することから、FIGO の 5 年 OS (IA 期 89.6%、IC 期 83.4%) と SEER の 5 年 OS 推定値 90%より 5%まで劣ることを許容可能として 85%と設定した。有意水準片側 5%、検出力 80%とした時の必要症例数は 60 名となる。若干の不適合例や追跡不能例を見込んで予定症例数を 63 名とした。登録期間は 5 年、追跡期間は 10 年とする。主たる解析は primary endpoint の 5 年生存割合の検証を行うため 5 年で行い、secondary endpoint の妊娠割合、児獲得割合は 10 年間の追跡後行う。

実施施設は、本試験研究者の所属施設を中心とする JCOG 婦人科腫瘍グループ参加施設 40 施設。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。

また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

なお、現在改訂中の「臨床研究に関する倫理指針」に採用される見込みの Emanuel らの研究倫理 7 要件への対応は以下のとおり。

- 1) Social/Scientific Value : 医療の進歩に貢献し得る研究課題のみを採択し実施する。
- 2) Scientific Validity : 広く正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施する。すなわち適切な研究デザイン・データマネジメント・統計解析を行うことにより正しい結論を導く。施設からの提出データの正確性は施設訪問監査で確認される。また、収

集された症例報告用紙、解析に用いたデータセットおよび解析プログラムは半永久的に JCOG データセンターに保管される。これらにより研究の質及び透明性を確保する。

- 3) Fair Subject Selection : 被験者選択は公正に行う。適切な患者選択規準を設け、登録時および登録後に適格性の確認を行い不適格例の登録の最小化を図る。適格性は中央モニタリングで検討される。
- 4) Favorable Risk-Benefit Ratio : 被験者のリスクを最小化し、被験者や社会のベネフィットを最大化し、リスクとベネフィットのバランスを適正に保つよう研究を計画し、中央モニタリングにより継続的に適正化を図る。
- 5) Independent Review : 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 6) Informed Consent : 被験者に、十分な情報を提示し、適切な理解に基づいて、自発的同意を得る。同意のプロセスの適正性は施設訪問監査で確認される。
- 7) Respect for Potential and Enrolled Subjects : 被験者スクリーニングの段階から被験者候補に対して、および登録患者に対して、人権およびプライバシーの保護に最大限努める。

C. 研究結果

平成 26 年度の研究成果としては、本試験 (JCOG 1203) デザインペーパー (Sato T, et al. A non-randomized confirmatory study regarding selection of fertility-sparing surgery for patients with epithelial ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1203. JCO, under submission) を JCO に投稿中であり、現在 revise して再投稿したところである。

IRB 承認は平成 27 年 2 月 4 日現在で、38 施設で、未承認は 2 施設である。登録

数は平成 27 年 2 月 4 日で、34 名である。主解析対象群の予定登録数としては 63 名であるが、そのためには総登録総数は 250 名必要と考えている。5 年間での登録を予定しているが、登録開始が可能となったのは平成 26 年 3 月 17 日であったが IRB 承認を経て、第 1 例目が登録されたのは平成 26 年 5 月 1 日であった。その後は年換算で約 50 例の登録であり、IRB 承認が遅れた施設があったことを考慮すると登録はますます順調と考えている。

登録開始時点において、病理中央診断の体制を整えた。現在、組織型以外の条件が合致し、病理中央診断が行われたのは 3 例である。施設病理診断および進行期分類で、主解析対象とされた症例をこの対象としている。班会議では、低悪性度 (low potential malignancy) とされた症例についても、この対象とすべきという意見もあり、今後範囲を広げるかどうかについて検討する予定となっている。

D. 考察

研究が始まった初年度であり、考察できるような研究結果は得られていない。主解析対象の約 4 分の 1 が主解析対象と推定しているがこれについては、登録が 50 例に達した段階で確認する必要がある。これによって、登録状況が順調か否かを判断する。研究の意義についてのみ考察しておく。

JCOG 婦人科腫瘍グループでは過去 20 年間に片側卵巣限局卵巣癌で FST を施行した 211 名を対象に調査研究 (FST 調査研究) を行った (Sato et al, JCO, 2010)。この調査研究において、現標準治療では妊孕性温存が許容されていない対象である、15 名の IA 期 CCH の中には再発例がなく、67 名の片側病変 IC 期 non-CCH G1/2 患者の 5 年 OS は 96.9%、5 年 RFS は 92.1%で、正確な進行期分類と術後化学療法により FST が可能であることを示したことが、本研究を行う根拠となっている。妊孕性温存治療の対象

が拡大することは患者にとって価値が高いだけでなく、社会にとっても少子化対策になるという側面を有している。

E. 結論

JCOG 婦人科腫瘍グループの報告の前におがいては、最大の研究が60名で、対象が211名の我々の調査研究最も信頼できるデータであるが、これを前向きに検証し、エビデンスとして確立する必要があり、予定どおりの登録を継続することが現段階で最も重要である。

F. 健康危険情報

1例(13番目の登録例)において、化学療法中に生じた有害事象が2015年1月5日付で厚生労働省に対し、国立がんセンター多施設臨床試験支援センター、JCOG運営事務局より、健康危険情報として報告された。情報は、「上皮性卵巣癌に対する術後化学療法中に生じた有害事象(ALT増加、AST増加)」であり、評価(B)と判断し、試験の継続、プロトコール内容については問題なしとされた。

また、緊急の対応を要するものではないという判断も報告された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh T, Takano M, Yokota H, Saito T, Yoshikawa H, et al. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. *Eur J Cancer*. 2015, 51(3): 340-351.
2. Kitagawa R, Ushijima K, Takano M, Satoh T, and Yoshikawa H, et al. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505), JCO. in press
3. Nakamura Y, Satoh T, Yoshikawa H, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *IJCO*. in press
4. Nakamura Y, Satoh T, Yoshikawa H, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *IJCO*. in press
5. Sakurai M, Satoh T, Yoshikawa H, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. *Int J Gynecol Cancer*. in press
6. Kato T, Takeshima N, Kamiura S, Onda T, Takano M, Saito T, Yokota H, Yoshikawa H, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol*. in press
7. Morikawa A, Aoki D, Yoshikawa H, Satoh T, et al. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(6):1074-1079.
8. Noguchi R, Yoshikawa H, et al. Outcomes of patients with prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum in conjunction with ventriculomegaly. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(2):

- 237-242.
9. Konno R, Yoshikawa H, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: open follow-up of a randomised clinical trial up to four years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014, 10(7): 1781-1794.
 10. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. for MINT Study Group Monitoring the impact of a national HPV vaccination program in Japan (MINT study): rationale, design and methods. *JJCO*, 2014, 44(10):1000-1003.
 11. 越智寛幸、吉川裕之:「ベッセルシーリングの使い方 LigaSure™ 卵巣癌の手術」 *OGS* 18:78-85, 2014.
 12. 佐藤豊実、吉川裕之、他:「再発卵巣癌の手術」 *産婦人科手術* 25:17-22, 2014.
 13. 佐藤豊実、吉川裕之、他:「卵巣癌の治療と妊孕性温存」 *産科と婦人科* 81(10):1237-1242 (75-80), 2014.
 14. 吉川裕之:「産婦人科領域 この10年の進歩」 *内科* 114(6):1132-1136, 2014.
 15. 吉川裕之:会長講演「未来の医療を創る臨床試験—計画・実行の勧め—」 *日本産婦人科学会雑誌* 66(8):1948-1957. 2014.
2. 学会発表
1. Nishio S, Satoh T, Yoshikawa H, Okamoto A, Nogawa T, Ushijima K, et al. A cohort study of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: Multi-institutional study by Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
 2. Onda T, Yoshikawa H, Satoh T, Saito T, Nogawa T, Ushijima K, Takano T, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takehima N, et al, japan clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. ASCO 2014, 50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
 3. Okamoto A, Aoki D, Kato K, Yoshikawa H, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin (PC) versus cisplatin/irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIG study. 50th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
 4. Nishio S, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Okamoto A, Ushijima K, et al. Recurrence patterns of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: A subset analysis of the gynecologic cancer study group of the Japan Clinical

- Oncology Group (JCOG) GAS multicenter study ESMO 2014 September 26-30, 2014, Madrid, Spain
5. Fujiwara K, Yoshikawa H, et al. A subgroup analysis of TRINOVA-1: WEEKLY Trebananib or Placebo Plus Paclitaxel In Asian Women with Recurrent Ovarian Cancer. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014. Melbourne, Australia.
 6. Onuki M, Satoh T, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus (HPV) testing for women treated for CIN2/3 predicts recurrent or residual diseases: a systematic review. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014, Melbourne, Australia,
 7. Tenjimbayashi Y, Satoh T, Yoshikawa H, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for patients with FIGO stage Ib1 cervical cancer during pregnancy: A report of two cases. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014, Melbourne, Australia,
 8. Sakurai M, Satoh T, Yoshikawa H, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumour extension. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014, Melbourne, Australia,
 9. Saida T, Satoh T, Yoshikawa H, et al. Education Exhibits 「The Revised FIGO Staging System for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Important Implications for Radiologists.」 Radiological Society of North America 100th Scientific Assembly and Annual Meeting, November 30 - December 5, 2014 Chicago, Illinois, USA
- 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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

Yolk Sac Tumor（卵黄囊腫瘍）の治療結果に関する調査研究ダム化検証的試験

担当責任者 佐藤豊実 筑波大学医学医療系 産科婦人科学 准教授

研究要旨

1980年から2007年の28年間に初回治療が行われた卵巣卵黄囊腫瘍（Yolk sac tumor）患者211名をJCOG婦人科腫瘍グループに所属する施設から211名集積した。これを解析し、独立した有意な生命予後不良因子は年齢が22歳以上、治療開始前のAFP値が33,000以上、手術終了時に残存腫瘍がある事、BEP療法以外の化学療法が行われている場合である事を解明した。また、BEP療法が行われている場合でも、初回治療時に標準的投与量を標準的に投与（bleomycin: 20 mg/m²もしくは30 mg/bodyの少ない方、1週間ごと3回投与、etoposide: 100 mg/m²、5日間投与、cisplatin: 20 mg/m²、5日間投与）されていた患者は、被標準的な患者に比して予後が有意に良好である事が判明した。BEP療法後、月経は全例で治療開始前の状態に回復しており、挙児の検討を行った結果、妊孕性にも悪影響はないと考えられた。

A. 研究目的

本邦におけるyolk sac tumor（卵黄囊腫瘍、YST）に対する治療法の変遷にともなう治療成績の変化を調査する。手術、化学療法（レジメン、抗がん剤の投与量、投与間隔、コース数、有害事象[卵巣機能、二次発がん含む]など）、妊娠・分娩について調査する。化学療法（特にBEP療法）については標準的なものとそうでないもので生存期間を比較する。進行がんでの妊孕性温存手術の生命予後に与える影響についても検討する。

B. 研究方法

対象は1980年から2007年の28年間に初回治療が行われたYST患者とする（retrospective chart review）。①扱う要約統計量は、観察期間や年齢などは中央値を、化学療法における薬剤の投与量やコース数など数値化できる治療項目についても正規分布となるとは予測されず、

このため中央値を使い解析。②A群：BEP療法を原法通りの投与量と投与間隔、およびコース数で行なった群と、B群：BEP療法を行っているけれども投与量、投与間隔、コース数が原法から逸脱している群、そしてC群：BEP療法以外の群に分けて、カプランマイヤー法で生存曲線を描き、ログランク法で検定する。この際、特にB群においては逸脱の程度を得られたデータによって更に細分化してどの程度の逸脱までが許容範囲であるかを検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省14年6月17日制定、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正）を遵守する。患者の同定は各施設内で匿名化し、施設名と連続した番号のみで登録される。本試験の実施にあたっては、各施設の倫理審査委員会で審査承認された後に施設

長の承認を得て実施する。UMIN 臨床試験登録システムに臨床試験 (UMIN000005417)として登録し、調査研究を行うことを公表する。

C. 研究結果

予後不良因子は単変量解析で年齢が 22 歳以上、FIGO 進行期が III, IV 期である事、治療開始前の AFP 値が 33,000 以上、手術終了時に残存腫瘍がある事、BEP 療法以外の化学療法が行われている事が抽出された。この 5 因子を多変量解析したところ、年齢 ($p=0.02$)、AFP 値 ($p=0.005$)、残存腫瘍 ($p=0.02$)、BEP 以外 ($p=0.002$) が独立した有意な予後不良因子である事が解明した。BEP 療法を受けた患者のみを抽出して解析したところ、また、BEP 療法が行われている場合でも、初回治療時に標準的投与量を標準的に投与 (bleomycin: 20 mg/m^2 もしくは 30 mg/body の少ない方、1 週間ごと 3 回投与、etoposide: 100 mg/m^2 、5 日間投与、cisplatin: 20 mg/m^2 、5 日間投与) されていた患者 ($n=37$) の 5 年生存割合は 100%で、非標準的 BEP を受けていた患者の 91.0%と比較し有意 ($p=0.049$) に良好である事が判明した。

妊孕性温存治療を受けた 40 歳以下で生存患者で、十分な情報を得られた 109 人 (BEP 療法: 74 人、non-BEP 療法: 35 人) 中 106 人は月経周期を回復し、2 人は初経を迎えた。放射線療法を受けた 1 人は月経が回復しなかった。BEP 療法を受けた患者のうち、妊孕性温存手術を受けた時点で 0 回経産婦で調査時点で結婚していた 23 人のうち 16 人 (70%) が児を得ていた。

D. 考察

これまで YST については数十人単位での調査研究しかなかった。本研究も後方視的研究ではあるが、大規模なものであり、詳細な解析を行う事ができた。後方視的研究としての欠点はあるが、過去の文献や経験を裏付け BEP 療法の non-BEP

療法に対する優越性を探索的に示すことができた。さらに標準的投与量・投与方法の遵守が良好な予後に繋がる事を示し、かつ生殖的予後に悪影響を与えない事も示した。

E. 結論

卵巣 YST 患者に対しては、BEP 療法を標準的に行うべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh T, Takano M, Yokota H, Saito T, Yoshikawa H, et al. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. Eur J Cancer. 2015, 51(3): 340-351.

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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討

担当責任者 恩田貴志 北里大学医学部産婦人科 教授

研究要旨

悪性・境界悪性胚細胞腫瘍例への妊孕性温存治療の有効性や安全性について検討した。1998年から2013年に初回治療を行った32例中、妊孕性温存治療を行った14例(44%)を主な対象とし、診療録を用いた非介入後方視的検討を行った。生存期間については、Kaplan-Meier法を用いて解析を行った。32例の全体の年齢分布は20歳未満3例、20代11例、30代6例、40代6例、50代3例、60代3例で、妊孕性温存治療の対象となる40歳未満の症例は、20例、63%を占めていた。妊孕性温存例の組織型は卵黄嚢腫瘍7例、未分化胚細胞腫3例、未熟奇形腫4例で、進行期の内訳は、Ia期5例、Ic期5例、IIc期1例、IIIc期1例、IV期1例であった。妊孕性温存のための手術として、片側付属器摘出+対側卵巣楔状切除6例、片側付属器摘出のみ7例、片側卵巣腫瘍摘出+対側卵巣楔状切除1例が行われた。術後は8例にPEP、2例にBEPによる化学療法が行われた。14例の5年生存率は83%で、化学療法による二次発癌例は認めなかった。妊孕性温存例のうちIII、IV期症例は、卵黄嚢腫瘍の2例で1年以内に原病死に至った。全例月経再開し、結婚例4症例のうち3症例で5人の生児が得られた。悪性・境界悪性卵巣胚細胞腫瘍症例では、化学療法を追加することにより、妊孕性温存治療が可能と考えられるが、組織型や進行期によっては慎重な対応が必要であると考えられた。

A. 研究目的

卵巣胚細胞腫瘍は10～20歳代の若年層に好発し、化学療法が有効で術式が予後に影響しないとされていることから、若年例では妊孕性温存手術が許容される。

今回悪性・境界悪性胚細胞腫瘍例への妊孕性温存治療の有効性や安全性について検討した。

B. 研究方法

当院で1998年1月から2013年12月までに初回治療終了した悪性および境界悪性胚細胞腫瘍32例中、妊孕性温存治療(子宮および片側卵巣の温存手術)を行った

14例(44%)を主な対象とした。

年齢、妊娠歴、初回治療(手術、化学療法)、組織型、進行期分類、月経再開の有無、再発の有無、予後、妊孕性の予後について診療録を用いた非介入後方視的検討を行った。生存期間については、Kaplan-Meier法を用いて解析を行った。
(倫理面への配慮)

本研究は北里大学倫理審査委員会の承認を得て行った。本研究は、後方視的検討のため、本人からの直接的な同意は得ていないが、本研究に関するポスターを掲載し、本研究への参加を辞退する機会を提供することで代用した。

C. 研究結果

32例全体の年齢分布は20歳未満3例、20代11例、30代6例、40代6例、50代3例、60代3例で、妊孕性温存治療の対象となる40歳未満の症例は、20例、63%を占めていた。

全体の組織型(妊孕性温存例の組織型)は、卵黄嚢腫瘍10例(7例)、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化10例(0例)、未分化胚細胞腫4例(3例)、混合胚細胞腫瘍2例(0例)、未熟奇形腫6例(4例)であった。

全体の進行期(妊孕性温存例の進行期)の内訳は、Ia期6例(5例)、Ic期9例(5例)、IIc期5例(1例)、IIIa期1例(0例)、IIIc期10例(1例)、IV期1例(1例)であった。

妊孕性温存のための手術として、片側付属器摘出+対側卵巣楔状切除6例、片側付属器摘出のみ7例、片側卵巣腫瘍摘出+対側卵巣楔状切除1例が行われた。

術後は8例にPEP(シスプラチン、エトポシド、ペブレオマイシン)による化学療法、2例にBEP(シスプラチン、エトポシド、ブレオマイシン)による化学療法が行われた。

観察期間の中央値8年4か月で、14例の5年生存率は83%であった。化学療法による二次発癌例は認めなかった。

妊孕性温存例のうちIII、IV期症例は、卵黄嚢腫瘍の2例(14%)で1年以内に原病死に至った。

治療後1~9ヶ月で全例月経の再開が認められた。既婚を含め結婚例は4症例で、そのうち3症例で5人の生児が得られた。

D. 考察

悪性・境界悪性卵巣胚細胞腫瘍では、年齢・進行期・組織型に応じて術後化学療法を追加することで良好な治療成績が得られていた。

BEPやPEPの卵巣機能に対する障害は少ないと考えられた。妊孕性温存治療に

より生児が得られた症例も複数認められた。

III期以上の卵黄嚢腫瘍症例では予後不良であり、症例毎に慎重な対応が望まれる。

E. 結論

悪性・境界悪性卵巣胚細胞腫瘍症例では、化学療法を追加することにより、妊孕性温存治療が可能と考えられる。ただし、組織型や進行期によっては慎重な対応が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tazo Y, Onda T, et al. Bifunctional roles of survivin- DeltaEx3 and survivin-2B for susceptibility to apoptosis in endometrial carcinomas. J Cancer Res Clin Oncol. in press
2. Kunieda F, Onda T, et al. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(1):123-126.
3. Yamashita H, Onda T, et al. Treatment results for Stage Ib cervical cancer after stage subdivision by MRI evaluation. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(5):499-502.
4. 岩端俊輔、恩田貴志、他:「機能性子宮を有する子宮頸管閉鎖・上部膈欠損の治療に腹腔鏡・子宮鏡下手術の併用が有用であった一例」日本産科婦人科内視鏡学会雑誌、2014, 29(2):502-507.

5. 恩田貴志. クリニカルカンファレンス 腫瘍 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66(9): 2107-2110.
 6. 恩田貴志. 子宮頸がん ワクチンの今後. 日本病院薬剤師会雑誌 2014; 50(2): 147-151.
 7. 恩田貴志. 進行卵巣癌に対する術前化学療法の臨床試験. 産婦人科の実験 2014; 63(13): 2045-2050.
2. 学会発表
1. Onda T, Yoshikawa H, Satoh T, Saito T, Nogawa T, Ushijima K, Takano T, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takeshima N, et al, japan clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. ASCO 2014, 50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
 2. Iwase H, Onda T, et al. Efficacy of Multiline Chemotherapy for Platinum-Refractory or -Resistant Recurrent Ovarian Cancer; The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014. Melbourne, Australia.
 3. Furukawa S, Onda T, et al. Clinico-Pathological Features of Uterine Serous Carcinoma: A Single-Institution Experience; he 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, November 8-11, 2014. Melbourne, Australia.
 4. 神尊貴裕, 恩田貴志, 他:「卵巣明細胞腺癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析」 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 18 日-20 日. 2014 年. 東京
 5. 下田隆仁, 恩田貴志, 他:「3D-CT angiography (CTA) が診断に有用であった胎盤ポリープの 2 例」 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 18 日-20 日. 2014 年. 東京
 6. 恩田貴志. 「標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法」 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 18 日-20 日. 2014 年. 東京
 7. 古川正義, 恩田貴志, 他:「当院で初回治療を行った子宮体部明細胞腺癌の臨床的検討」 第 56 回公益社団法人日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日, 2014. 宇都宮.
 8. 古江明子, 恩田貴志, 他:「肝細胞癌治療後に発症した卵巣肝様癌の一例」 第 56 回公益社団法人日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日, 2014. 宇都宮.
 9. 吉村嘉広, 恩田貴志, 他:「卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討」 第 56 回公益社団法人日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日, 2014. 宇都宮.
 10. 下田隆仁, 恩田貴志, 他:「卵巣 Sertoli-Leydig cell tumor の 4 例」 第 56 回公益社団法人日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日, 2014. 宇都宮.
 11. 板倉彰子, 恩田貴志, 他:「最近経験した非交通性副角子宮に対して腹腔鏡下手術を施行した 2 症例」 第 54

回日本産科婦人科内視鏡学会. 2014
年9月11日-13日、鹿児島.

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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

カルボプラチン過敏性反応に対する脱感作投与の検討

担当責任者 松本光史 兵庫県立がんセンター 診療部 腫瘍内科 医長

研究要旨

卵巣癌の初回化学療法の標準治療はカルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法である。その問題点の一つに、カルボプラチンへの過敏性反応が挙げられる。アナフィラキシーによる治療関連死のリスクがあるため投与継続を断念することが多いが、海外では脱感作投与による投与継続成功例の報告が多い。本邦での脱感作投与の普及に向けて、当院でのデータを後方視的にまとめた。2010年1月から2013年12月まで、20人の婦人科がんの患者が脱感作投与（4ステップ4時間法）を受けた。20人中19人（95%）は初回の脱感作投与を完遂した。1例はアナフィラキシーのため中止したが、治療関連死は見られなかった。合計83サイクルの脱感作投与のうち79サイクル（95.2%）で投与完遂できた。既報と比較してより短時間に、より少ないステップ数で投与完遂しているが、アナフィラキシーを含む過敏性反応が見られており、過敏性反応への対応、並びに脱感作投与に習熟したスタッフの管理下で慎重に行うべきと考えられた。安全に投与できた患者への治療時間をより短縮しつつ、過敏性反応が生じた患者への治療再開基準を事前に規定した前向き試験を計画し、今後複数施設での共同研究として開始予定である。

A. 研究目的

当院において施行したカルボプラチン脱感作投与の有効性、安全性をまとめ、今後の前向き研究に必要な情報を得る。

B. 研究方法

デザインは、実地臨床の後方視的検討である。婦人科がんの治療中にカルボプラチン過敏性反応を生じた患者のうち、更なるカルボプラチン投与のメリットが大きいと考えられる患者に対して、治療のリスクとベネフィットを代替治療手段や治療の不確実性も含めて事前に文書で説明した上で、データの公表も含めて文書同意を取得した上で行った。カルボプラチンは4ステップ4時間法（1/1000濃度、

1/100濃度、1/10濃度、原液、の順に1時間ずつ点滴）で行った。過敏性反応が生じた場合、すぐに点滴を中止し、標準的な対応を行った。Grade3以上の反応が生じた場合は直ちに投与を中止し、Grade2以下の場合は症状が消失している場合、半分以下の点滴速度で投与を再開した。（倫理的な配慮）

施設の倫理審査委員会にて後方視的検討と発表についての審査を依頼、承認を得た。

C. 研究結果

2010年1月から2013年12月まで、20人の婦人科がんの患者が脱感作投与（4ステップ4時間法）を受けた。17名が卵巣癌

で、3名が初回治療での発症であった。20人の婦人科がんの患者が脱感作投与(4ステップ4時間法)を受けた。20人中19人(95%)は初回の脱感作投与を完遂した。1例はアナフィラキシーのため中止したが、治療関連死は見られなかった。合計83サイクルの脱感作投与のうち79サイクル(95.2%)で投与完遂できた。化学療法の有効性はCR5、PR7名、SD7名、PD1名で奏効割合は60%であった。脱感作投与後に再度プラチナ感受性再発をきたした患者には再度脱感作投与を行い、問題なく完遂し奏効を得ている(2名、6コース)。

D. 考察

脱感作プロトコールは標準として確立されたものがまだなく、4-12ステップの溶液を用いており、今回採用した4ステップはより簡便で実地臨床に応用しやすいと考えられた。完遂率は海外の既報に匹敵するがやや低い。

しかしながら海外報告では脱感作投与中に過敏性反応が再発してエピネフリンや $\beta 2$ 吸入薬の投与を要したような比較的重症例でも投与再開した上でのデータであり、今後の検討では投与再開基準の明文化を行った上、前向き試験として行うことでこの点のバイアスの軽減に資することが治療成績の比較可能性向上、ひいては治療成績の向上のために重要と考える。

E. 結論

本邦においてもカルボプラチン脱感作投与は有効かつ安全に実施可能である。ただし過敏性反応の対応、並びに脱感作投与に習熟したスタッフの下施行する必要がある。今後更に治療プロトコールを改良して標準治療の一角として普及させていくためには、更なる前向きの臨床試験が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takase N, Matsumoto K, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. Int J Clin Oncol. in press.
2. Matsumoto K, Satoh T, Takano T, et al. Phase II trial of oral etoposide plus intravenous irinotecan in patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer (JCOG0503). Gynecol Oncol, 2015, 136(2):218-223.

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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

上皮性卵巣癌の新旧 FIGO 分類の比較検討

担当責任者 牛嶋公生 久留米大学医学部産婦人科 教授

研究要旨

卵巣癌の進行期分類は 1988 年以降長く改訂されていなかったが、2014 年 FIGO が進行期の一部を改訂し、2014 年日産婦学会もそれを採用した。その要点は主に III 期において、従来腹腔内所見に依らず（p T1-3）後腹膜リンパ節転移があれば全て IIIc 期とされていたが、腹腔内 2cm 以上の播種病変を認める pT3c 期のみを IIIC とし、pT1-3b までの症例ではリンパ節転移の有無にかかわらず IIIA と変更するものである。これは旧 IIIc 期の中で予後良好な群が存在することによると思われる。当科で治療した卵巣癌症例において、過去の治療例を改訂された新分類に当てはめて、その妥当性を検証した。

2000 年から 2010 年に治療した 200 例の卵巣癌症例において、新分類に当てはめて検討したところ、pT1-2N0 と N1 の症例には有意に後者が予後不良であったが、旧 IIIc 期症例において pT1-3aN1 症例と pT3c 期症例との比較では後者に予後不良の傾向が認められた。後腹膜リンパ節転移は卵巣癌において予後不良因子であることは明らかであるが、腹腔内播種はさらなる予後不良因子であり、N1 例を IIIA 期とし、さらに旧 IIIc 期を腹腔内所見により、IIIA 期と B, C 期に区分した新進行期分類の妥当性が示された。

A. 研究目的

新 FIGO (2014) 分類 (日産婦 2014) 進行期分類の妥当性を検証する。

B. 研究方法

2000 年から 2010 年までに当科で治療を行った上皮性卵巣癌症例について、改訂となった新臨床進行期分類特に III 期症例について旧分類と予後の比較をおこなった。

(倫理面への配慮)

過去に治療した患者のデータの検討であり、侵襲を与えるものではない。個人が特定される性格のものではない。

C. 研究結果

対象は I-III 期症例 200 例であり、pT1-2N0 新分類 (I-II 期) (n=112) と pT1-2N1 新分類 IIIA (n=10) では有意に後者が予後不良であった (P=0.04)。新分類での III 期内で pT1-3aN0 および N1 症例での比較を行うと両者に予後の差を認めなかった。また旧分類 IIIc 期のうち pT1-3aN0 (新分類 I-IIIA n=13) と pT3c (新分類でも IIIC n=58) 期の比較では有意差は無かったが後者に予後不良の傾向がみられた。

D. 考察

開腹時の所見 pT1-2 期において、後腹膜リンパ節転移は依然として重要な予後

因子であることが確認された。しかしながら、従来全て IIIc 期として同等に取り扱われていた pT1-3N1 症例において、pT1-3aN1 と pT3c 期では予後が異なり、腹腔内播種の有無はさらなる予後因子である可能性が示された。

E. 結論

新分類において pT1-3aN1 と pT3c 期を区別した事はより患者の予後を推察するのに有用であり、新分類の妥当性が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, Ushijima K, et al. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patient with endometrial cancer. *Cytopathol*, 2014, in press
2. Nishio S, Ushijima K, et al. Nuclear Y-box-binding protein-1 is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3):703-708.
3. Kawano K, Ushijima K, et al. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(3):224-236.
4. Takemoto S, Ushijima K, et al. Validity of intraoperative diagnosis at laparoscopic surgery for ovarian tumors. *J Min Inv Gynecol*, 2014, 21(4):576-579.
5. Tsuda N, Ushijima K, et al. Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal

bipolar vessel sealing device. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(3):229-235.

2. 学会発表

1. Nishio S, Satoh T, Yoshikawa H, Okamoto A, Nogawa T, Ushijima K, et al. A cohort study of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: Multi-institutional study by Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, May 30-June 3, 2014, Chicago, Illinois
2. Ushijima K. Borderline ovarian tumor diagnosis and treatment strategy. The 100th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology and The 19th Seoul International Symposium, Sept. 26-27, 2014, Seoul.
3. Nishio S, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Okamoto A, Ushijima K, et al. Recurrence patterns of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: A subset analysis of the gynecologic cancer study group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) GAS multicenter study ESMO 2014 September 26-30, 2014, Madrid, Spain
4. Nishio S, Ushijima K, et al. Prognostic factors for 266 patients with stage IVB cervical cancer. -M.D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE-. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer

Society, November 8-11, 2014,
Melbourne, Australia,

5. Kawano K, Ushijima K, et al.
Optimal cone length to avoid
margin positive status of cervical
intraepithelial neoplasia. The
15th Biennial Meeting of the
International Gynecologic Cancer
Society, November 8-11, 2014,
Melbourne, Australia,
6. 河野光一郎、牛嶋公生、他：「卵巣癌
の臨床進行期分類（FIGO1988分類）
は後腹膜リンパ節転移を過大評価し
ているか？」 第66回日本産科婦人
科学会学術講演会 4月18日-20
日. 2014年. 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