

## 腹腔内病変の摘出

横隔膜播種切除では、肝鎌状靭帯の切離に用いて術野を確保する。腹腔内播種層の切除 (図8)、脾臓摘出の際の脾周囲間膜の切離 (図9)、肝切除にも有効である (図10)。腸管切除では、腸間膜の処理に用いるが、腸管のシーリングは行ってはならない。

図9 脾臓周囲間膜の切離 (脾転移例)

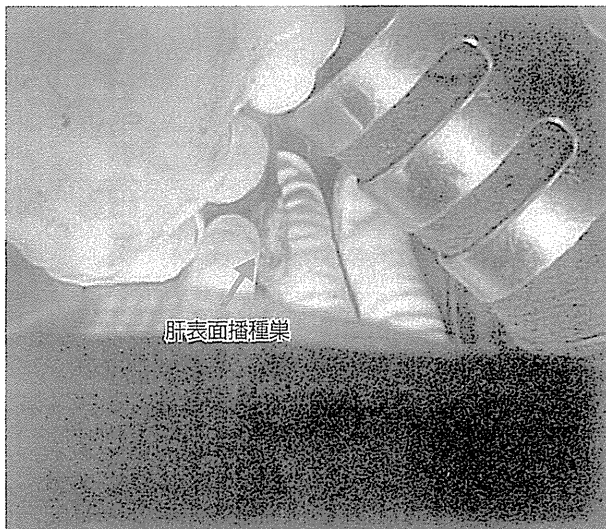
LigaSure™で脾横隔間膜を切離しているところ。



図10 肝辺縁の切離

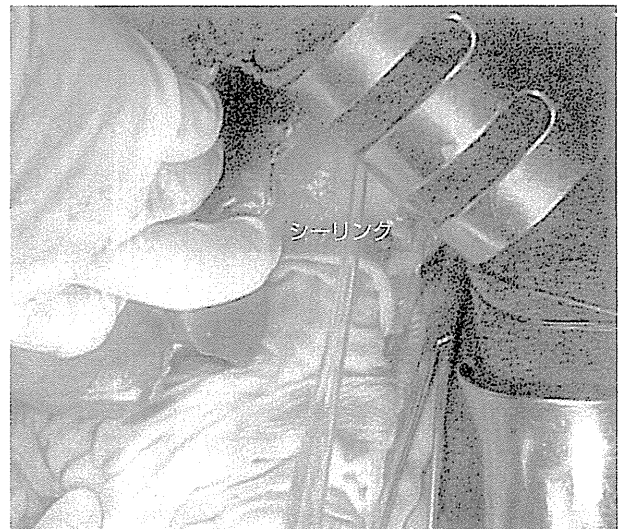
a: 切離前

肝左葉辺縁に播種巣を認める。



b: 切離後

LigaSure™を用いて肝左様辺縁の腫瘍を摘出した後である。



## リンパ節郭清

傍大動脈節の郭清術では、左腎静脈前面のリンパ管の処理、リンパ節を含む脂肪織のシーリング、卵巣血管摘出の際に周囲組織から剥離や筋肉枝の処理に用いる。LigaSure™ Impactの大きいあごは、繊細な操作には適さないため、リンパ節郭清等の繊細な操作にはパイポーラシザーズや電気メスを用いる。

### コツ & 注意点

#### ● LigaSure™ Impact使用時の注意点

- ①再滅菌、再利用はできない。
- ②血管病変（アテローム性動脈硬化、動脈瘤等）の症状を示す患者の手術の際は、病変のない血管部位でシーリングを行うなど注意して使用する。
- ③避妊手術を目的とした卵管結紮手術や卵管凝固、気管支・胆管・膀胱・尿管・精管・腸管等へのシーリングを目的とした使用は禁止されている。
- ④ブレードのシールプレートやナイフにニッケル・クロムを含んでおり、それらにアレルギーのある患者へは使用が禁止されている。
- ⑤電極の存在しない部分では完全なシーリングができないので、あごのヒンジや電極を越える部分で組織を把持しない。
- ⑥アクティブ電極と金属製のもの（止血鉗子、ステープル、クリップ、開創器等）を接触させない。必要以上の電流が流れ、予期せぬ結果につながる可能性がある。
- ⑦正しい圧力で組織に装着されるまで、出力を行わない。不完全なシーリングや周辺組織へ熱が伝わってしまう可能性がある。
- ⑧切離を行う前に、あご部が閉じたポジションに達している（あごの先端と根元の開きの差が2mm未満）の確認すること。切離機能に支障をきたしたり、ナイフがガイドの外側に外れたりする可能性がある。
- ⑨シールサイクル完了音が鳴らない場合、最適はシーリングが行われていない可能性がある。再出力して、正しくシーリングされていることを確認する。
- ⑩あごは、出力を停止した後も熱傷を負うほど熱い場合があるので、皮膚の上に直接置かない。
- ⑪手術中に発生した煙は潜在的に患者や手術スタッフに有害であるため、手術用スモーク・エバキュエータ等を使用して煙を取り除くことが奨励されている。
- ⑫LigaSure™ Impactは片手でも操作可能だが、先端がぶれないように、両手を添えるなどして固定して使用する。
- ⑬組織が薄いとうまく通電しないので、必要ならば組織量を増やして挟み直すか、電気メス等で処理する。
- ⑭あごの汚れは、シーリング効果を低下させるので、適宜清掃する。

## デバイスの適切な使用

新しいデバイスを適切に利用することで、術式の簡素化が可能となる。安全性の向上、手術時間の短縮は、術者のストレス軽減につながるだけでなく、患者やコメディカルにとっても負担軽減のメリットとなる。

---

### ■文献

- 1) 吉川裕之：卵巣癌腫瘍減量手術の基本手技を学ぶ—卵巣癌患者の予後とQOL向上を目指して—, 産婦人科手術 2013；24：69-75.
- 2) 佐藤豊実, 道上大雄, 吉川裕之：上皮性卵巣がんのdebulking —大網全摘術—, 産科と婦人科 2009；76(4)：420-4.
- 3) ForceTriadエネルギープラットフォーム ソフトウェアバージョン3.6x用取扱説明書, COVIDIEN, 2012年12月改訂
- 4) ForceTriadエネルギープラットフォーム (LigaSure Impact 18) 添付文書, コヴィディエンジャパン株式会社, 2013年11月14日作成 (第1版).

第 66 回日本産科婦人科学会・学術講演会  
会長講演

未来の医療を創る臨床試験—計画・実行の勧め—

筑波大学医学医療系産科婦人科学

教授 吉川 裕之

Clinical Trials for Establishing the Future Standard Treatments; Recommendation of  
the Planning and Conduct of Trials

Hiroyuki YOSHIKAWA

Professor & Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki

はじめに

未来の医療を創る臨床試験—計画・実行の勧め—と題して、講演します。これからの時代の産婦人科医療を担う先生を主な対象としてお話ししたいと思います。

臨床試験は臨床研究の一部であり、製薬企業などが新薬・新医療器具として厚生労働省から承認されるために行う治験と研究者・医師が主体になって非営利で行う研究者主導試験に分かれます。本講演では、この研究者主導の臨床試験に加えて、臨床研究である疫学研究や多施設での調査研究なども含めてお話ししたいと思います(図 1)。

日本では、学術論文数が多い臨床領域でアメリカに次いで多い一方で、一流の臨床医学雑誌への掲載となると極端に少ない(20 位以下)という特徴があります<sup>1)</sup>。その理由は、コホート研究、症例対照研究のような疫学研究やランダム化比較試験などの臨床試験が極端に少ないため、臨床でのエビデンスの発信が少ないからです。私自身は 1998 年から班研究などで疫学研究および臨床試

験を主体的に進める立場になり、今日に至っております。

I. 疫学研究

病気の原因やリスク因子を探るには、症例対照研究やコホート研究などの疫学研究が役立ちます。

1. 症例対照研究(case-control study)

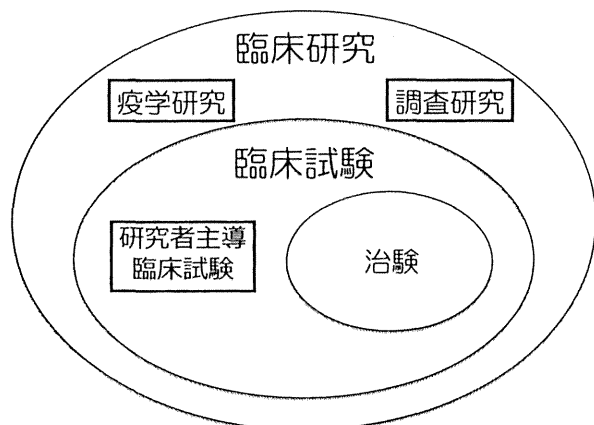
このデザインは、疾病にかかった人を症例(case)として選び、次に、年齢などが似た人を対照(control)として選び、症例と対照で、疾病の原因を調査し、比較するものです。例えば、血栓症患者とコントロールの健常者でピルの服用歴を比べ、血栓症患者にピル服用者が多いことにより、ピルは血栓症のリスク因子であることを示すような方法です。

2. コホート研究(cohort study)

コホート研究では、特定の要因を保有した集団を追跡して、その要因がリスク因子であることを示す方法です。ピル服用者を追跡して、一般の人よりも血栓症の発症が多いことを示すような研究

---

キーワード：臨床研究、臨床試験、疫学研究、JCOG 婦人科腫瘍グループ  
今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。



【図1】 臨床研究・臨床試験とは？

になります。リスク因子を解明する研究では、コホート研究は症例対照研究よりも確かなエビデンスとなります。ランダム化比較試験として、ピル服用群とプラセボ群にランダムに振り分けて服用させ、副次項目として血栓症の頻度を比較するようなことも状況によっては不可能ではありませんが、一般にはコホート研究が最も高いエビデンスになります。

### 3. 疫学研究の実際

1995年にCINの症例対照研究を全国9施設で開始しました。症例(CIN患者)、対照(年齢・施設をマッチさせた健常コントロール)で168組を比較しました。HPV DNAと血清カロテノイドについて報告した<sup>23)</sup>後、HPV中和抗体<sup>4)5)</sup>、クラミジア感染・喫煙<sup>6)</sup>などについても報告しました。CIN1/2の185名(対照が得られなかった症例も含む)を追跡するコホート研究1を行い、HPV 16/18/33/52/58感染がある場合には有意にCIN3へ進展することを報告しました<sup>7)</sup>。また、この症例対照研究の付随研究としていくつかの解析が行われました<sup>8)~13)</sup>。

1998年からは、LSILでかつCIN1/2の症例を対象に検討するリスク因子を大幅に増やして、本格的なコホート研究2の登録を開始しました。コホート研究2は平成10年度から16年度までの文部科学省特定領域研究として、その後はいろいろな研究費を得ながら継続しました。東北大学、筑波大学、千葉大学、東京大学、慶應義塾大学、癌

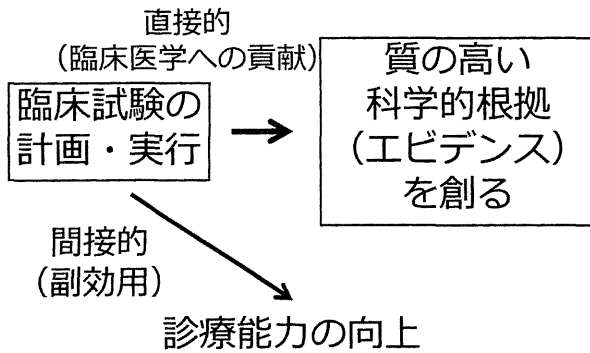
研究会附属病院、近畿大学、佐賀大学、琉球大学の9施設で、症例を登録し、外来管理・追跡しました。HPV DNA、HPV中和抗体、HLA検査は一括して検査しました。厳密な中央病理診断を登録時と進展時に取り入れ、検討項目を増やし、長い追跡期間を経て解析することになりました。細胞診でCIN3への進展を疑う場合以外は生検を行わない non-intervention cohort study として行われました。このコホート研究2では、多くのリスク因子を解析し、検討項目は、HPV DNA<sup>14)</sup>に加え、喫煙(喫煙はCIN消退を妨げる)<sup>15)</sup>、HPV抗体(この存在は消退、進展に無関係)<sup>16)17)</sup>、HLA(HLA DR13保有者は進展しにくい)<sup>18)</sup>、カロテノイド<sup>19)</sup>、VEGG-C<sup>20)</sup>、中央病理診断<sup>21)22)</sup>などについて多くの論文が発表されました。HPV 16/18/31/33/35/45/52/58感染がCIN1/2の進展リスク判定に重要であることはガイドラインにも反映され、保険適用にも繋がりました。以上の疫学研究の多くは総説にまとめられています<sup>23)</sup>。

## II. 研究者主導臨床試験

### 1. 臨床試験の計画・実施から学ぶこと。

臨床試験は、直接的には、質の高いエビデンス(科学的根拠)を創り、患者さんの治療に貢献するためのものですが、臨床試験を計画、実行している個人の診療能力を向上させる間接的な副効用もあります(図2, 図3)。

副効用としては、第1にプロトコルを作成する段階で、対象の適格性を確認するための正確な診断法を用いること(中央病理診断、中央画像診断など)、評価法の決定、現在の標準治療を詳細に定義・記載すること(手術、化学療法、放射線治療の詳細決定)、既知、未知の有害事象(急送報告に影響)について頻度も含めて記載することなどが要求され、効果安全性評価委員会(DSMC)の審査に耐えるプロトコル作成自体が診療能力の向上に繋がります。第2に、臨床試験はJCOGやJGOGのような試験グループで実施されることが望ましいのですが、試験グループの品質が問われます。臨床試験の質を確保するには、施設訪問監査(Audit)、有害事象報告、効果安全性評価委員会が



【図2】 臨床試験は何に役立つか？

特に重要です。臨床試験の質を評価できることは、EBMを実践する場合に必要な臨床試験を吟味する力を付けることとなります。第3に、定期的に出るモニタリング結果をみることができ、安全性などの情報を早期に得ることができます。

## 2. 臨床試験の実施体制

私は主にJCOG婦人科腫瘍グループ(1994年結成)で活動してきました。1994～1997年は恒松先生、1998～2004年は私、2005～2013年は嘉村先生、2014年以降は八重樫先生がグループ代表を務めてきました。主に厚生労働省の研究費で支えられており、恒松班、吉川班、嘉村班、小西班が存在しました(図5)。

効果安全性評価委員会では、プロトコル改正・改訂、有害事象報告、モニタリングレポートの書面審査と勧告を行い、第Ⅲ相試験の中間解析審査については会議開催と勧告を行います。JCOGでも過去約30年間において有害事象報告は増加が続いています。特に2000年以降は、モニタリング開始とAudit開始により確実に報告がなされるようになりました。モニタリングレポートは年に2回必ず行われています。これにより、月別登録状況、登録症例の適格性、手術や化学療法による有害事象などについて、JCOGメンバーに徹底して伝えられることとなります。監査委員会が行う品質保証(IRB, IC, 適格性, 検査データ, プロトコル遵守などの確認)のための施設訪問監査は特に重要で、これなしには臨床試験の結果が信用されることはありません。乳癌の高用量化学療法において、唯一有効性を示した南アフリカ

1. 臨床試験計画(プロトコル作成)時に学ぶ
  - ・対象の適格性(中央病理診断、中央画像診断)
  - ・標準医療(コントロール)詳細の確認
  - ・評価法の決定
  - ・予想される有害事象(既知、未知)
2. 臨床試験実施中に学ぶ⇒EBMに役立つ
  - ・登録数の施設差(登録規準が異なる?)
  - ・試験Gの質(Audit、AE報告、DSMC)
  - ・検査、サンプリングについて
3. 臨床試験の途中結果から学ぶ
  - ・主要・副次評価項目の結果自体

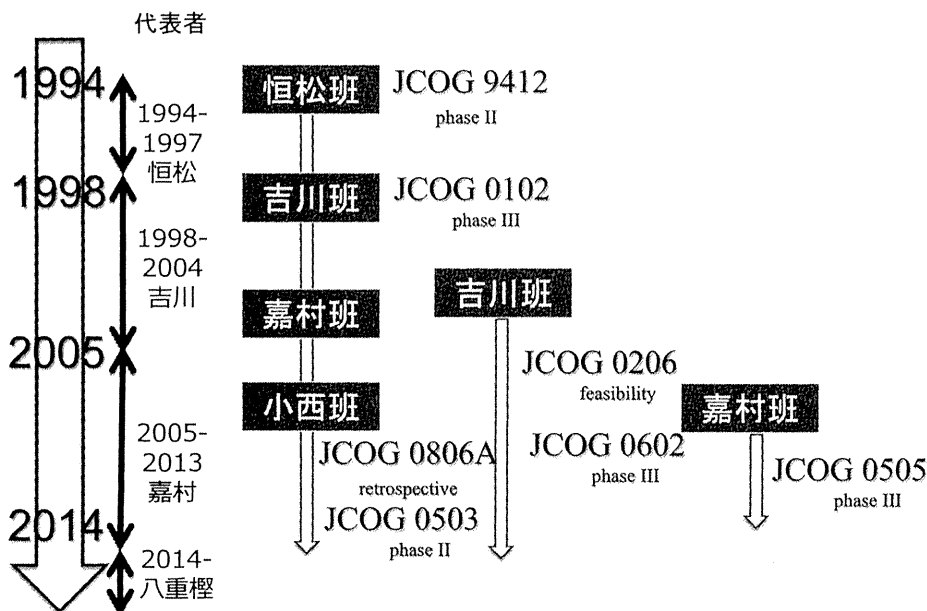
【図3】 臨床試験の計画・実行から間接的に得るもの

の単施設での臨床試験に対して施設訪問監査を行ったところ、記録が確認される患者は一部で、多くは患者すら存在しなかったという話は有名です。子宮頸癌で手術と放射線療法を比較したランダム化比較試験もミラノ大学単施設で行ったもので、現在なら信用されないこととなります(→施設訪問監査のない臨床試験は信用されない)。

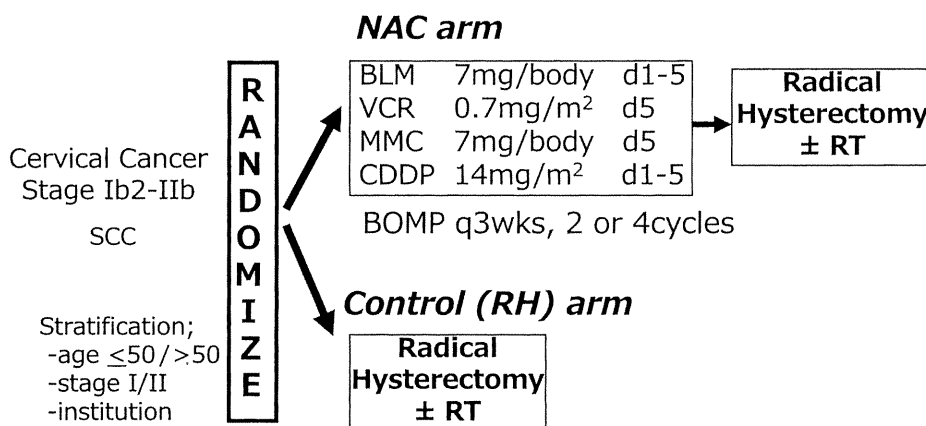
## 3. JCOG婦人科腫瘍グループと関連した臨床試験のまとめ

JCOG試験としては、intensive CAPの第Ⅱ相(JCOG 9412)<sup>24)</sup>、子宮頸癌Ⅰ/Ⅱ期NACの第Ⅲ相(JCOG 0102)<sup>25)</sup>、進行卵巣癌NACの第Ⅱ相(JCOG 0206)<sup>26)27)</sup>、進行卵巣癌NACの第Ⅲ相(JCOG 0602)<sup>28)30)</sup>、再発卵巣癌の第Ⅱ相(JCOG 0503)<sup>31)</sup>、進行再発子宮頸癌の第Ⅲ相(JCOG 0505)<sup>32)</sup>、とこれまでに6つの臨床試験および附随研究として子宮頸癌Ⅰ期の調査研究(JCOG 0806-A)を行いました。径2cm以下の子宮頸癌ⅠB1期に対する準広汎全摘の検証的試験(JCOG 1101)が進行中です。最近、卵巣癌の妊孕性温存手術対象拡大のための単アームの検証的臨床試験が開始されました(JCOG 1203)。

調査研究およびその他の臨床試験も行いました。初期子宮体癌、子宮内膜異型増殖症に対するMPA療法の調査研究<sup>33)</sup>に続いて単アームの検証的臨床試験<sup>34)</sup>を行いました。卵巣癌Ⅳ期の調査研究<sup>35)</sup>はNACの臨床試験前に行いました。その他、子宮頸癌Ⅰb-Ⅱ期の肺転移(再発)手術の調査研究<sup>36)</sup>、卵巣癌に対するTAPの推奨用量を決定するための第Ⅰ/Ⅱ相試験<sup>37)</sup>、妊孕性温存治療が行われ



【図4】 JCOG 婦人科腫瘍グループ



【図5】 JCOG 0102  
NAC+ARH±RT vs. ARH±RT

た I 期卵巣癌の調査研究<sup>38)</sup>、子宮頸癌 TC 療法の第 II 相試験<sup>39)</sup>、子宮体癌 IV 期の調査研究<sup>40)41)</sup>、APAM の調査研究<sup>41)</sup>を実施しました。以上の JCOG 研究の多くは総説にまとめられています<sup>23)</sup>。

4. 主な JCOG 臨床試験から学ぶこと

①子宮体癌

子宮体癌と子宮内膜異型増殖症で黄体ホルモン療法により妊孕性温存療法を行った症例の調査研究を行いました<sup>33)</sup>。中央病理診断では、施設病理診断での癌の約半数は子宮内膜異型増殖症と診断さ

れ、癌と診断されていた 3 例が atypical polypoid adenomyoma (APAM) であることが判明しました(→中央病理診断の重要性)。子宮体癌の 75% (9/12) と子宮内膜異型増殖症の 83% (15/18) が MPA により完全寛解が得られ、子宮体癌で 2 名が妊娠、1 名が出産、増殖症では 5 名が妊娠、4 名が出産に至っていました。

この調査研究に基づき、中央病理診断を取り入れて、若年性子宮体癌 (旧 IA 期) および子宮内膜異型増殖症に対する MPA 療法による妊孕性温存

について検証的な第Ⅱ相試験を行いました<sup>34)</sup>。MPAは600mg/日、26週間(約6か月)投与で、投与中の評価法を統一し、投与終了後の管理も一定した方針で行いました(→画像と病理組織の効果評価法の作成)。MPAによる妊孕性温存治療は、有用な治療であることが示されましたが、同時に嚴重な経過観察の必要性も示唆されました。子宮体癌では55%(12/28)、子宮内膜異型増殖症では82%(14/17)でCRが得られました。妊娠を希望する20名のうち、11名、12件の妊娠が成立し7件の満期産が達成されました。有害事象としては20kg以上の体重増加が2名に認められました(→前向き試験では有害事象が明らかになる)。この結果は2007年のJCOに掲載されました。

調査研究では3症例がAPAMであるのに子宮体癌と診断されていました。そこで、子宮ポリープ状異型腺筋腫(APAM)症例を29例集積して臨床病理学的検討を行いました<sup>41)</sup>。組織学的には浸潤子宮体癌との類似性を認め、子宮体癌との合併も17.2%に認められましたが、APAMの臨床経過は良好で、妊孕性温存治療の中では、子宮鏡下経頸管切除術(TCR)が有用であることが示されました。

## ②子宮頸癌

JCOG 0102は、JCOG婦人科グループとして行った初めてのランダム化比較試験で、IB2-II B期 Bulky 子宮頸癌に対する術前化学療法(NAC)の有用性(優越性)を検証した試験です<sup>25)</sup>。広汎子宮全摘術とNAC後の広汎子宮全摘術を比較したものです。術後の照射の基準は、両群ともに同じ基準にしました(図5)。

プロトコール作成段階で広汎子宮全摘術の定義と完全切除と認める許容範囲を決めました。術後の全骨盤照射についても適応および方法、スケジュールを厳密に決めました(→手術、放射線治療について標準治療の確定)。手術、化学療法、放射線治療による有害事象も、既知のもの頻度を記載する必要があります。未知の重篤な有害事象が出ると急送報告するわけですが、何が未知かが明確でないと急送報告すべきかを判断できなくなります(→未知、既知の有害事象のプロトコールへの

記載)。

200例を予定して計画いたしましたが、108名の中間解析の段階では、両群で死亡は9名だけでした。NAC群で6名、標準治療群で3名でした。プライマリーエンドポイントである全生存割合において、両群の有意差はないものの、むしろNAC群やや劣る結果でした。中間解析結果から評価安全性委員会(DSMC)により、このJCOG 0102は134名の登録段階で早期終了(無効中止)の勧告がなされました。NAC群のほうがむしろ悪い傾向があり、登録を継続してもNAC群の優越性が証明される可能性が低く(6%)、試験治療のほうがtoxicであることを考えると中止すべきという判断でした。

最終の解析においては、両群の全生存期間はほぼ同じで、NACによる全生存期間の改善は認められませんでした。ただし、術後放射線治療は、NAC群で58%、標準治療群で80%と、NAC群で有意に少ない結果でした。これを2013年にBr J Cancerに報告したわけです。

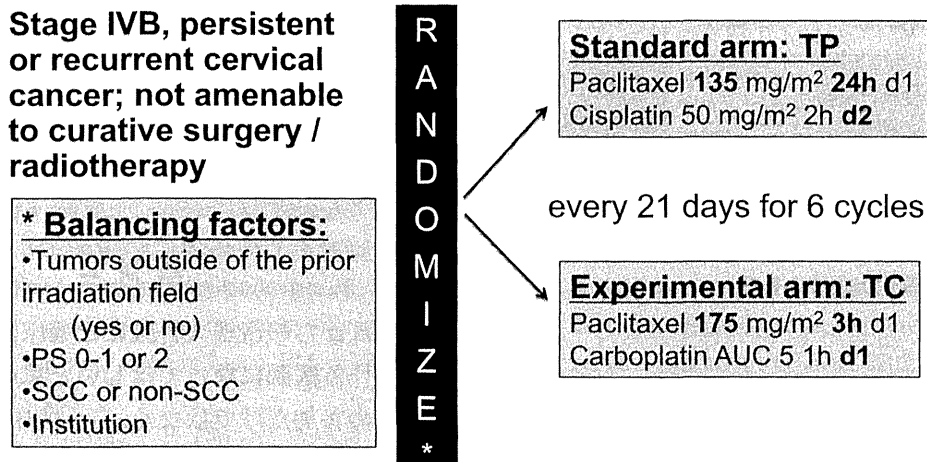
中間解析による有効中止や無効中止は、倫理的に妥当であることを学びました(→DSMCによる中間解析の妥当性)。同時に少数例のRCTは、無理な差を期待するので無効中止になりやすいことも学びました。

子宮頸癌Ib-II期の肺再発病巣に対する手術療法の調査研究を行いました<sup>36)</sup>。

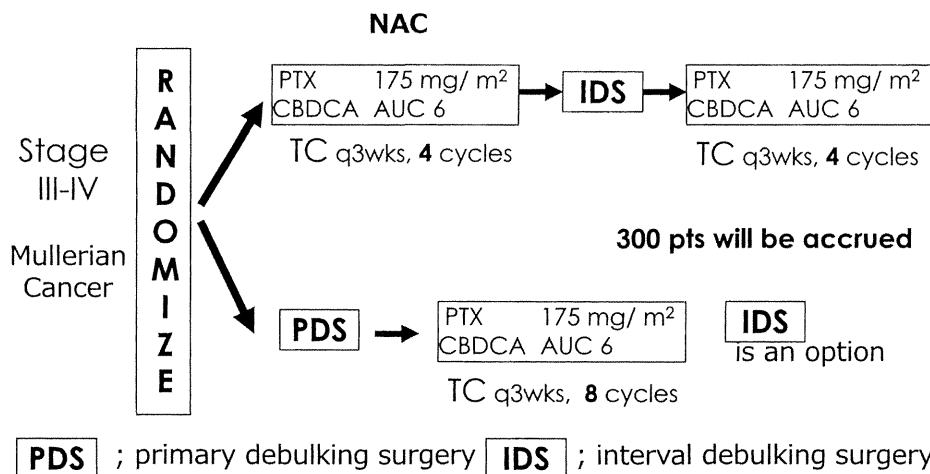
子宮頸癌患者7,748名のうち、29名で肺転移に対する手術療法が施行されていました。全体の再発後5年生存割合は32.9%で、転移巣が2個以内では42.2%、3個以上では0%でした。また扁平上皮癌では47.4%、腺癌では0%でした。2個以内で扁平上皮癌の場合、手術により良好な予後が得られており、手術適応があると考えられました。後にIVB期、再発子宮頸癌を対象として行った第Ⅲ相試験であるJCOG 0505はpalliativeな化学療法であるので、対象から根治可能な再発を除外することに役立ちました。

第Ⅲ相試験のJCOG0505はIVb期、再発子宮頸癌に対するpaclitaxel/cisplatin併用療法(TP療法)とpaclitaxel/carboplatin併用療法(TC療法)





【図6】 JCOG 0505



【図7】 JCOG 0602

のランダム化比較試験として行い<sup>32)</sup>、子宮頸癌に対してTC療法の有用性(非劣性)を証明することができました(図6)。この結果は2012年ASCOで世界で数題の口演発表に選ばれ、世界の注目を集めました。

③卵巣癌

JCOG 0206 は進行卵巣癌に対するNACのFeasibility試験(第Ⅱ相試験)です<sup>26)27)</sup>。56例が登録され、NAC療法の有用性および、NAC対象(Ⅲ/Ⅳ期の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌)が、臨床的に(MRI, CTと細胞診で)適切に診断可能であることを検証いたしました。その結果、NAC療法で良好な治療

成績が得られ、また対象疾患は診断的腹腔鏡を省略しても画像などで診断可能であることが示されました。

JCOG0206の結果を受けて行われた第Ⅲ相試験のJCOG0602は、Ⅲ期/Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する標準治療である手術先行治療と試験治療である化学療法先行治療のランダム化比較試験です<sup>28)~30)</sup>(図7)。抗がん剤の奏効割合が高いがんに対して手術を先にするか、化学療法を先にするかという治療選択に影響を与える研究で、EORTCやMRCの比較試験と並んで、世界的にも注目されています。本試験の登録(301名)は

進行期	組織型/分化度		
	FH (G1/2)	CCH	G3
1A	Offer FSS	Consider FSS + CT	No FSS
1C	Consider FSS + CT	No FSS	No FSS

【図8】 I期上皮性卵巣がん(片側性)における妊孕性温存手術(FSS)選択基準の推奨

2011年10月に終了し、現在追跡中です。登録数は0から45例と施設差が大きく、この点では各施設の適格規準が同一であるか疑問を持たれかねません。JCOGではⅢ/Ⅳ期の臨床試験で、うちの施設はⅢ期だけ登録すると言っただけで除名処分になった施設があります(→施設によって適格規準が異なることは許されない)。副次評価項目である侵襲性(手術回数、輸血量、アルブミン使用量など)の比較については2014年のASCOでの北里大学の恩田教授が口演発表します。2014年はJGOG 3017の結果を慈恵会医科大学の岡本教授も口演発表されますので、世界の数題の中に日本から2題が選ばれたことになり、日本の婦人科がん臨床試験のレベルの高さを示しています。

本邦のガイドラインでは上皮性卵巣癌の妊孕性温存手術の対象をIA期のG1とし、IA期G2と術中破綻のIC期も選択可能としています。ACOGはIA期G1,2のみ、ESMOはIA期、IC期のG1, G2を対象としています。妊孕性温存治療が行われたI期卵巣癌患者211名を対象に調査研究を行いました<sup>38)</sup>。明細胞腺癌とG3以外の組織型を予後良好組織型(FH)と定義しました。IA期明細胞腺癌は5年生存割合100%、IC期FHでは96.9%と、過半数で化学療法が追加されていたものの、従来から妊孕性温存手術の対象とされているIA期FHと同様の良好な予後が得られており、妊孕性温存治療を考慮しうる対象であることを示しました。この結果は2010年のJCOに掲載されました(図8)。しかし、これは前向きに検証する必要があります。IA期の卵巣明細胞腺癌およびIC

期(片側)の非明細胞腺癌の高・中分化型に対する妊孕性温存治療の有効性・安全性を検証し、妊孕性温存治療の対象を拡大することを目的に、非ランダム化検証的試験がJCOG 1203として登録が始まりました。正確な進行期分類ができる手術と術後補助化学療法を行い、その有用性を検証します。

## 最後に

これからの産婦人科医には臨床試験でエビデンスを作る医師になってほしいと思います。臨床試験への参加だけでなく、自ら臨床試験を計画し、実行する医師になることを期待します。疫学研究者や生物統計家などの助けを借りれば、臨床試験に一番必要なのは産婦人科医としての診療能力です。ライフワークとして続ける意義と喜びについて理解してほしいと考えます。

## 謝 辞

会長講演の座長の労をお執り下さいました学術委員長および次期学術集会長で、群馬大学医学部産科婦人科学教授の峯岸 敬先生に深謝致します。また、本学術講演会開催にあたり惜しみないご支援を頂いた日本産科婦人科学会会員、役員、事務局の皆様、筑波大学産婦人科教室員、同窓会員に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 福井次矢. 特集1: 臨床医学研究の発展のために、わが国の臨床研究の現状と課題. 学術の動向 2006; 8: 12-17
- 2) Yoshikawa H, Nagata C, Noda K, Nozawa S, Yajima A, Sekiya S, Sugimori H, Hirai Y, Kanazawa K, Sugase M, Shimizu H, Kawana T. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan. Br J Cancer 1999; 80: 621-624
- 3) Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozawa S, Yajima A, Sekiya S, Sugimori H, Hirai Y, Kanazawa K, Sugase M, Kawana T. Serum carotenoid and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case control study in Japan. Br J Cancer 1999; 81: 1234-1237

- 4) Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kawana T, Hirai Y, Yoshikawa H, Taketani Y. Neutralizing antibodies against oncogenic human papillomavirus as a possible determinant of the fate of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *BBRC* 2002; 296: 102—105
- 5) Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y, Kanda T. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *J Med Virol* 2003; 69: 441—446
- 6) Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Hoshi ai H, Taketani Y, Kawana T, Yoshikawa H. Are smoking and chlamydial infection risk factors for CIN?: Different results after adjustment for HPV DNA and antibodies. *Br J Cancer* 2003; 89: 831—833
- 7) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshi ai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2003; 192: 171—179
- 8) Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Nozawa S, Hoshi ai H, Shiromizu K, Kanda T, Taketani Y. Balance of IgG subclass toward human papillomavirus type 16 (HPV16) L1-capsids is a possible predictor for the regression of HPV16-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 128—131
- 9) Matsumoto K, Yoshikawa H, Nakagawa S, Tang X, Yasugi T, Kawana K, Sekiya S, Hirai Y, Kukimoto I, Kanda T, Taketani Y. Enhanced oncogenicity of human papillomavirus type 16 (HPV 16) variants in Japanese population. *Cancer Lett* 2000; 156: 159—165
- 10) Xin CY, Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Yamada M, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Shiromizu K, Fujii T, Taketani Y. Analysis of E6 variants of human papillomavirus type 33, 52 and 58 in Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia/cervical cancer in relation to their oncogenic potential. *Cancer Lett* 2001; 170: 19—24
- 11) Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, Hoshi ai H, Taketani Y, Kanda T, Kawana T, Yoshikawa H. IgG antibodies to HPV 16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2006; 231: 309—313
- 12) Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, Okubo M, Hirata R, Maeda H, Yoshikawa H, Taketani Y. Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 106: 919—922
- 13) Minaguchi T, Yoshikawa H, Nakagawa S, Yasugi T, Yano T, Iwase H, Mizutani K, Shiromizu K, Ohmi K, Watanabe Y, Noda K, Nishiu M, Nakamura Y, Taketani Y. Association of PTEN mutation with HPV-negative adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer Lett* 2004; 210: 57—62
- 14) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Predicting the Progression of Cervical Precursor Lesions by Human Papillomavirus Genotyping: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2898—2910
- 15) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Tobacco Smoking and Regression of Low-Grade Cervical Abnormalities. *Cancer Sci* 2010; 101: 2065—2073
- 16) Ochi H, Kondo K, Matsumoto K, Oki A, Yasugi T, Furuta R, Hirai Y, Yoshikawa H, Kanda T. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1536—1540
- 17) Ochi H, Matsumoto K, Kondo K, Oki A, Furuta R, Hirai Y, Yasugi T, Takatsuka N, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Kanda T, Yoshikawa H. Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? *J Med Virol* 2012; 84: 1128—1134

- 18) Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. HLA Class II DRB1\*1302.1 allele protects against progression to cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A multicenter, prospective, cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 471—478
- 19) Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 1091—1101
- 20) Inamine M, Nagai Y, Mitsuhashi A, Nagase S, Yaegashi N, Yoshikawa H, Aoki Y. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 498—504
- 21) Furuta R, Hirai Y, Katase K, Tate S, Kawaguchi T, Akiyama F, Kato Y, Kumada K, Iwasaka T, Yaegashi N, Kanazawa K, Yoshikawa H, Kitagawa T. Ectopic chromosome around centromere in metaphase cells as a marker of high-risk human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Cancer* 2003; 106: 167—171
- 22) Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, Maeda H, Mitsuhashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 233—239
- 23) Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 7—17
- 24) Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. The History of the Gynecologic Cancer Study Group (GCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1156—1161
- 25) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S, Mizunoe T, Hiura M, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T. Phase III randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013; 108: 1957—1963
- 26) Onda T, Kamura T, Ishizuka N, Katsumata N, Fukuda H, Yoshikawa H. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 43—45
- 27) Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, Fukuda H, Kamura T, Yoshikawa H. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 57—62
- 28) Onda T, Yoshikawa H. A phase III randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and upfront debulking surgery is indispensable as a basis for changing the standard treatment of advanced Mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 371—372
- 29) Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 74—77
- 30) Onda T, Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1055—1069
- 31) Matsumoto K, Katsumata N, Saito I, Shibata T, Konishi I, Fukuda H. Phase II study of oral etoposide and intravenous irinotecan for patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 222—225

- 32) Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 90—93
- 33) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, Hatae M, Kodama S, Kuzuya K, Sato S, Nishimura T, Hiura M, Nakano H, Iwasaka T, Miyazaki K, Kamura T. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young woman: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39—48
- 34) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798—2803
- 35) Akahira J, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 398—403
- 36) Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, Kamura T. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 2004; 77: 1179—1182
- 37) Onda T, Katsumata N, Tsunematsu R, Yasugi T, Mushika M, Yamamoto K, Fujii T, Hirakawa T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H. Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer: a phase I trial. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 540—546
- 38) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1727—1732
- 39) Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, Shimizu C, Fujiwara Y, Yoshikawa H, Satoh T, Nakanishi T, Ushijima K, Kamura T. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 307—311
- 40) Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, Hiura M, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 338—344
- 41) Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 574—580
- 42) Matsumoto T, Hiura M, Baba T, Ishiko O, Shiozawa T, Yaegashi N, Kobayashi H, Yoshikawa H, Kawamura N, Kaku T. Clinical Management of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus. A Clinicopathological Review of 29 Cases. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 54—57

## 産婦人科領域 この10年の進歩

吉川裕之 筑波大学医学医療系産科婦人科学

キーワード：婦人科新治療，妊孕性温存，妊娠と薬剤，家族性腫瘍

産婦人科領域におけるこの10年の進歩のなかで、内科診療との関わりが深い医療について概説する。

## 低侵襲化・多様化する婦人科疾患の治療

婦人科疾患の治療では、低侵襲化、機能温存に関して多くの進歩がある<sup>1)</sup>。そのなかで、内科疾患との鑑別を要する貧血と下腹痛の原因となる婦人科疾患の取り扱いの進歩、変化について取り上げる。

過多月経(貧血)や腹痛を伴う婦人科疾患の治療としては、手術治療が基本だが、筋腫核出術、子宮全摘術、卵管、卵巣嚢胞、卵管・卵巣(付属器)の摘出には腹腔鏡下手術が一般的に用いられている。婦人科がんのなかで子宮体がんについては腹腔鏡下での子宮悪性腫瘍手術が保険適用になり、高度先進医療では広汎性子宮全摘術をロボット手術で行う準備がされている。

過多月経に対しては、粘膜下子宮筋腫に対する子宮鏡下子宮筋腫核出術(transcervical resection: TCR)に加えて、同じく子宮鏡下手術である子宮内膜焼却術が保険適用になった。さらに、黄体ホルモン付加子宮内避妊具である levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS, ミレーナ)は過多月経に対して有効で自費でも普及していたが、2014年9月に保険適用が認められた。これらすべてがホルモン療法に加えて、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、再生不良性貧血、von Willebrand 病などの出血傾向を原因とする過多月経のコントロールに用いられる可能性がある。

## がん化学療法を行う場合の妊孕性温存方法

生殖補助療法の進歩に伴い、多様化している。これについては、強力な化学療法を行う女性の悪性腫瘍に共通の対応である。男性では精子の冷凍保存なのでもっと単純である。婦人科がんでは、生殖補助療法とは別に、子宮、卵巣を温存するという妊孕性温存手術や、最近では子宮移植などの特殊な方法がある。ここでは、内科医にも関連があるがん化学療法前に行う生殖補助技術を用いた女性の妊孕性温存について説明する。

化学療法による卵巣機能低下を予測して行う受精卵、未受精卵の冷凍保存がある。子宮、卵巣を摘出する婦人科がんでは、代理懐胎を前提とした受精卵・未受精卵の凍結保存、凍結保存卵巣組織の移植も行われている。受精卵の冷凍保存がもっとも確立しているが、化学療法開始を遅らせることもあって実際には行われることは多くない。凍結未受精卵を用いた例は、2005年までに120例の報告がある。冷凍卵巣組織から得た卵を用いた live birth は、2005年までに2例の報告がある。

## 妊娠と薬剤への適切な対応

妊娠中や妊娠の可能性のある女性への薬剤の投与は、胎児への有害作用と母体疾患への有用性の両者を勘案し、正しい情報に基づき行われる必要がある<sup>2~4)</sup>。

「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2014」では、次の4つの Clinical Question (CQ) に対し、具体的薬剤名をあげて解説している。添付文書の改訂が遅れているので、正しい情報を伝える必要性からガイドラインに加えることにした。

## CQ-1. 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

受精前, 受精後2週間, 妊娠4~7週末, 妊娠8~11週末, 妊娠12週以降に分けて記載. 催奇形性, 胎児毒性が証明されたものとして, アミノグルコシド系薬, ACE-I, ARB, サリドマイド関連薬, NSAIDsなどの医薬品をリストアップした.

## CQ-2. 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち, 特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か, もしくは推奨される代表的医薬品は？

臓器移植後またはステロイドだけでは管理できない膠原病への免疫抑制薬(azathioprine, ciclosporin など), 人工弁置換後の warfarin, 一部の抗がん剤などである.

## CQ-3. 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち, 妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合(偶発的使用)でも, 臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

薬剤投与後の判断は, 必要のない人工妊娠中絶や医療訴訟を防ぐ意味で重要である. 投与後の判断は米国のFDA分類において改訂時に組み込むことが2008年に宣言されている. 投与前の判断と投与後の判断は必ずしも一致しない. 該当するのは経口避妊薬, 風疹などの生ワクチン, 抗菌薬, 抗真菌薬, 経口血糖降下薬, ACE-I, ARB以外の降圧薬などである.

## CQ-4. 添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品のうち, 妊娠中の投与に際してとくに胎児・新生児に対して注意が必要な医薬品は？

有益性投与の医薬品の一部には催奇形性・胎児毒性に関して留意すべき医薬品がある. まさに治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与されるべき薬剤を示した. thiamazole, paroxetine, 抗てんかん薬, NSAIDsなどである.

## 低用量経口避妊薬(OC)の使用拡大と有害事象

機能性月経困難症に対して, つまり, 子宮内膜症, 子宮腺筋症, 子宮筋腫などの器質的病変が見つからない月経困難症に対して, 2010年に低用量OCであるヤーズ配合錠とルナベル配合錠の保険適用が認められた. 低用量OCが, 避妊目的だけでなく, 子宮内膜症の治療薬, 機能性月経困難症の治療薬として用いられるようになってきたので, 血栓症などの副作用が起こった場合, 内科などを受診する機会も多くなると考えられる<sup>5)</sup>.

2013年, 低用量OCの副作用としての血栓塞栓症で2名が死亡したことが話題になった. 一人は頭痛で内科に行った症例(脳静脈洞血栓症), もう一人は脚のむくみで整形外科を受診した症例であった(肺塞栓症). 日本産科婦人科学会では, 血栓の前兆になる頭や胸, ふくらはぎの痛み, 視野の異常などがあれば専門医を受診するように注意喚起した. 医薬品の安全を管理する独立行政法人の集計などによると, 2008~2013年上半期に, 低用量OC11品目で血栓症が延べ361件ほど副作用として報告されていた. 死亡は11件で10歳代1人, 20歳代2人, 30歳代4人, 40歳代1人, 50歳代2人, 不明1人だった.

## 遺伝性・家族性腫瘍

BRCA1/2が関与する遺伝性乳がん, 卵巣がんとLynch type IIともいわれるhereditary non-polyposis colorectal cancer(HNPCC)が主な遺伝性婦人科腫瘍である. HNPCCでは子宮体がん, 卵巣がんの発生も多いのである. 腫瘍内科医, 消化器内科医として, 乳がん, 結腸直腸がんを扱う場合には, 家族歴による情報提供がとくに必要となる.

## 文献

- 1) 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編・監), p75-96, p113-118, 2014
- 2) 吉川裕之: 薬事53(8): 121-126, 2011
- 3) 産婦人科診療ガイドライン産科編2014, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編・監), p62-74, 2014
- 4) Minakami H et al: J Obstet Gynaecol Res 40(6): 1469-1499, 2014
- 5) 岩下光利ほか: 日産婦誌58: 894-962, 2006



# 再発卵巣癌の手術

筑波大学医学医療系産科婦人科学

佐藤豊実, 小関 剛, 櫻井 学,  
中尾砂理, 越智寛幸, 小貫麻美子,  
水口剛雄, 松本光司, 吉川裕之

## はじめに

再発卵巣癌治療の第一選択は化学療法とされているが、化学療法を選択した場合にはその患者が根治することは期待できない。初発に比べて再発卵巣癌が難治性であることに議論の余地はなく、一般に再発に対する化学療法は初回化学療法の奏効期間を超えることはない<sup>1)</sup>。再発卵巣癌に対する化学療法は延命とともにQOLを可能な限り保ち、限られた年月にせよ症状の緩和を図ることを目的とするpalliative therapyである。

一方secondary debulking surgery (SDS)はcurative therapyと位置づけられる。SDSの適応は再発時期、再発部位、大きさ、個数などを十分に評価した上で慎重に決定されるべきであるが、慎重になりすぎるあまりに患者の治療の可能性を奪ってはならない。

## 卵巣癌再発腫瘍手術の治療成績

SDSでoptimal surgeryの定義を残存腫瘍径2cm未満とした2つの報告ではoptimal surgeryを達成できた患者とできなかった患者の生存期間中央値(MST)には差がなかったとしているが<sup>2,3)</sup>、optimal surgeryを残存腫瘍1cm未満と定義した報告では達成できた場合には良好な予後が得られたとする報告がほとんどである。

われわれは第36回日本産婦人科手術学会で1982年から2009年までにSDSを行った72名(観察期間中央値73カ月)を解析し、SDS後の全体の5年全生存割合(5yr-OS)は41.4%、10年全生存割合(10yr-OS)は25.3%、肉眼的腫瘍完全摘出患者37名の5yr-OSは64.1%、10-yrはOS38.7%であったことを報告した。

EisenkopらはSDSを行った無病期間6カ月を超える卵巣癌初回再発患者106名の検討で肉眼的完全切除が達成できた87名のMSTは44.4カ月、5y-OSは28%、できなかった19名のMSTは19.3カ月、5年生存者はおらず有意( $p=0.007$ )に完全切除例で予後良好であったと報告している<sup>4)</sup>。また、Zangらはoptimal surgeryを残存腫瘍径1cm未満と定義し、完全寛解期間が3カ月以上の卵巣癌初回再発患者117名の検討を行い、optimal surgeryを達成できた72人のMSTは26.5カ月で、できなかった45名のMSTの14.5カ月より有意( $p<0.0001$ )に予後良好で、5y-OSは完全手術の11名で61.4%、完全手術には至らなかったがoptimal surgeryを達成できた61名では21.1%、suboptimal surgeryでは4.5%であったと報告している<sup>5)</sup>。

Ondaらは無病期間が6カ月以上の初回再発卵巣癌患者のうち44名にSDSを行い、完全手術が達成できた26名の5y-OSを47.6%、10年全生存割合(10y-OS)は数値として示されていないが、論文中の生存曲線によるとほぼ40%とい



う成績を報告している<sup>6)</sup>。

2006年にはDESKTOP-OVAR試験(2000～2003年にドイツとスイスの25施設267名のSDSを受けた患者の後方視的試験)で、完全切除133名の生存期間中央値が45.2カ月に対し10mm以下および10mmを超える肉眼的残存の患者65名と69名では19.6カ月、19.7カ月で、完全切除患者の予後は残存があった患者と比較して独立して有意( $p < 0.001$ )に良好であることが示された<sup>7)</sup>。

この他、最近の報告<sup>8, 9)</sup>にも、完全手術が得られた場合には再発卵巣癌であっても初回治療の卵巣癌Ⅲ期に匹敵する良好な予後を期待できることが示されている。SDSで真にoptimal surgeryと呼べるのは完全手術で、これがSDSの目標となる。

## SDSの患者選択条件

われわれの施設の解析ではSDSを選択する条件として、多変量解析で再発までの期間(DFI)18カ月以上、遠隔転移再発ではない、再発腫瘍個数が1個、PSが0であることが独立した有意な予後良好因子として抽出された。OndaらはDFI12カ月超、肝転移がない、個数が1個、腫瘍径6cm未満と報告している<sup>6)</sup>。

完全切除との相関についてはDESKTOP-OVAR試験でPerformance status 0, primary debulking surgery (PDS)時の残存腫瘍0, 再発時の腹水が500ml未満の3項目が独立した有意な因子として抽出された<sup>7)</sup>。この結果をもとに、DESKTOP II-OVAR試験では、この3因子を満たす患者に再発腫瘍摘出術を行った場合の完全切除割合が前方視的に研究され、SDSが行われた129名中98名(76%)で達成できたことが報告された<sup>11)</sup>。現在はDESKTOP III-OVAR試験として3因子を満たす無病気間6カ月を超える患者を対象にSDS群と非SDS群のランダム化比較試験が行われている。

卵巣癌再発治療においては、安易にpalliative

な化学療法を選択するのではなく、さまざまな因子を総合的に勘案しSDSの適応を検討すべきである。

## 再発部位

われわれが再発腫瘍摘出術を行った72名の転移部位はリンパ節が27名(骨盤9名, 傍大動脈6名, 骨盤+傍大動脈2名, 鼠径4名, 腸間膜3名, 鎖骨上+腋窩3名)骨盤内が24名, 骨盤を超える腹腔内が35名, リンパ節以外の腹腔外が11名(腹壁4名, 肺3名, 胸膜1名, 脳3名)であった(複数部位の患者あり)。脳転移では、われわれは症状がコントロールでき、大きさが3cm程度までで数個以内の場合、原則としてガンマナイフを選択している。

DESKTOP II-OVARでは広範な癌性腹膜炎であった患者が21%存在し、転移部位は骨盤内が72%, 骨盤を超える腹腔内が63%, 後腹膜が34%, 実質臓器が27%, その他が2%と報告している<sup>10)</sup>。このほか肝転移が14%であったと報告しているが、われわれの経験では画像上肝転移に見えても開腹してみると右横隔膜播種再発の肝臓への食い込み、肝表面に留まる播種、肝鎌状靱帯に沿って広がる病変という場合が多く、実際に肝実質転移であったことは少ない。

## 再発腫瘍摘出術の実際

われわれが再発腫瘍摘出術を行った72名の手術時間の中央値は3時間40分(範囲:15分～18時間36分), 出血量284(範囲:少量～7260)ml, 手術時間が5時間を超えたのは18名(25%), 出血量が1,000mlを超えたのは15名(20.8%), 輸血を要したのは16名(22.2%)であった。

われわれは再発腫瘍摘出術の選択に際して、病巣が1個か1部位に限定されている場合を基準のひとつに加えており、広範な腹膜播種を伴った患者に対するPDSよりも容易なこと多い。

DESKTOP II -OVAR 試験の患者選択基準には再発腫瘍個数や部位は条件に含まれていないが、手術時間の中央値は4時間（範囲：37分～13時間30分）、出血量の中央値は350ml（範囲：0～8,000ml）<sup>10)</sup>で、われわれとほぼ同じである。

PDSに比べて困難な手技は、開腹と癒着剥離である。PDS閉腹時に癒着防止剤を使用していたとしても、SDSの再開腹時には腹膜と消化管が一体化して容易に開腹できない場合がある。腹膜を開けたつもりが小腸に切り込んでいたなどという事態は避けたく、粘り強く、かつ慎重に安全に開腹できる場所を探す。

また再発腫瘍に辿り着くまでに消化管同士、あるいは消化管と腹膜の癒着剥離を要することも多い。癒着剥離は正しい層で行うことが肝要で、強固な癒着部位は電気メスなどによる鋭的な切断を要しても、正しい層に入っていれば多くの部分は手指やクーパー剪刀の背などで鈍的に剥離できることが多い。

消化管に腫瘍が発生している場合も消化管の筋層と漿膜の間か、筋層に切り込みながらも粘膜を開けずに摘出できることが多いが、粘膜面まで達する場合には完全切除を達成できるのであればためらわずに消化管合併切除を行う（図1）。

リンパ節再発は脈管と強固に癒着し、ときに尿管を巻き込む。しかし、血管壁や尿管壁に沿って

これを露わにする層にいったん入れればクーパー剪刀の背で血管、尿管を圧するようにして安全に剥離できることがほとんどである（図2）。

横隔膜への播種再発は視野の展開が完全切除の可否を握る。まず、肝鎌状靭帯を切断し、ケント鉤をかけて十分に視野が得られていることを確認する。肝に癒着している場合には電気メスを60Wに上げて肝臓からの剥離を行う。腫瘍の横隔膜付着部をしっかりと把持し切除する（図3）。横隔膜を損傷し開胸となった場合には、小孔であればたばこ縫合を行い、リークテストで修復の確認を行う。

遠隔転移は再発手術の適応とならないことも多いが、図4に示した胸膜への再発では胸部外科の協力を得て胸腔鏡下での摘出術を行った。必要であれば他科の専門家の協力を仰ぐことをためらうべきではない。

## おわりに

卵巣癌では再発腫瘍手術による予後良好因子のすべては満たさなくとも、完全摘出を見込める患者は完治の可能性がある。われわれはこの可能性が見逃すことがないように心がける必要がある。

**図1** 消化管粘膜に突出した転移巣

完全切除が可能であれば、ためらわずに消化管合併切除を選択する。

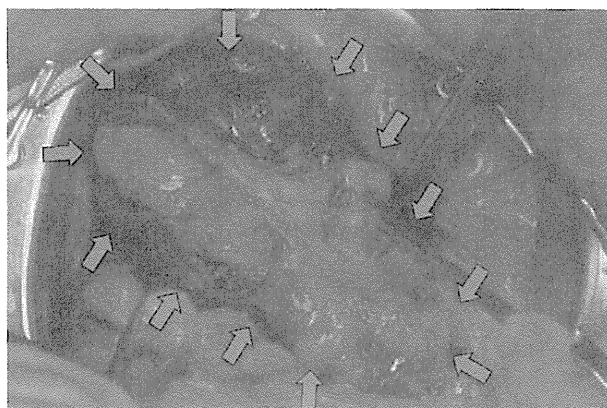


**図2** 巨大リンパ節転移

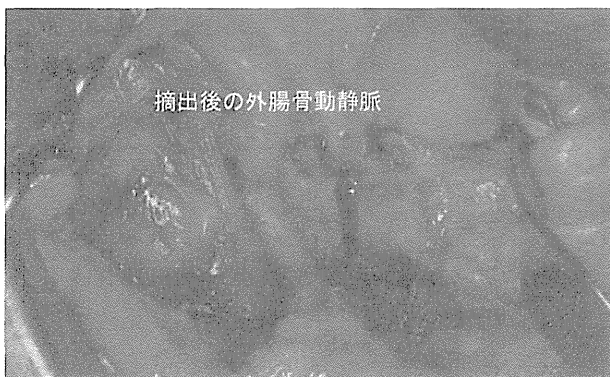
**a** : 明細胞腺癌のリンパ節転移再発 (MRI)。



**b** : 外腸骨動静脈を巻き込んで発育。



**c** : 血管からの剥離は血管壁に沿って行い、層に入ればクーパー剪刀の背で押すようにして比較的容易に可能である。



**図 3** 肝に食い込む横隔膜播種の切除

**a** : 肝鎌状靭帯を離断する。病巣摘出後は縫合する。



**b** : ケント鉤をかけて視野を展開する。



**c** : 肝に食い込む部分は通常 40W で用いている電気メスを 60W に上げて用いている。



**d** : 横隔膜への腫瘍の付着部位を把持し切除。現在はバイポーラシザーズを用いている。



文 献

- 1) Markman M, Markman J, Webster K, et al : Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer : implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3120-5.
- 2) Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, et al : Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989 ; 34 : 334-8.
- 3) Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, et al : Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001 ; 81 : 237-41.
- 4) Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM : The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000 ; 88 : 144-53.