

悪性卵巣腫瘍治療の現況と展望

新潟大学医学部産科婦人科学教室（主任：田中憲一教授）

児 玉 省 二

Current Status and Prospects of Therapy
for Malignant Ovarian Tumour

Shoji KODAMA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

From January 1983 through December 1991, 320 patients with epithelial ovarian cancer were treated at 4 institutions including our hospital. The patients were analyzed as to their condition and treatment method such as FIGO stage, tumor type, type of surgery, and diameter of residual tumor at second look operation (SLO). The breakdown of the patients regarding clinical stage was 33.8 % in stage I, 15.3 % in stage II, 40.0 % in stage III and 10.9 % in stage IV. The rate of complete removal in initial surgery was 99.1 % in stage I, 73.5 % in stage II, 12.5 % in stage III and 11.4 % in stage IV. Sixty six percent of patients in stage III and stage IV had unresectable tumors of more than 2 cm in diameter. SLO revealed persistent or recurrent tumor in 1.4 % of stage I, 16.7 % of stage II, 18.2 % of stage III and 66.7 % of stage IV. Prognosis was also analyzed according to prognostic clinical characteristics. The 5-year survival rate was 93.0 % in stage I, 70.4 % in stage II, 30.5 % in stage III and 9.5 % in stage IV. The overall survival rate was 54.2 %. The patients who had undergone SLO with complete removal at the initial operation had better prognosis than those who had not. The 5-year survival rate of those with and without SLO was 97.1 % v.s. 91.2 % in stage I, 75.5 % v.s. 53.0 % in stage II, and 85.7 % v.s. 80.0 % in stage III. Recent combined treatment using of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and cisplatin-containing chemotherapy showed better prognosis than chemotherapy alone; survival rate was 83.7 % v.s. 27.3 % ($p < 0.05$).

Reprint requests to: Shoji KODAMA,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部産科婦人科学教室

児 玉 省 二

The result suggests that this combination therapy may be hopeful for advanced ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, prognostic factor, tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)

卵巣癌, 予後因子, 養子免疫療法

はじめに

悪性卵巣腫瘍は、わが国においても欧米と同様に年次的増加を示し、地域によってはすでに“子宮がん”の死亡数を上回り婦人科領域の癌で最も悪性な疾患となっている¹⁾。

卵巣癌が予後不良な理由として、腹腔内臓器組織由来であることから初期症状に乏しく、初発症状は腹腔内腫瘍あるいは腹水貯留による進行した症状で発見されることがあげられる^{1)~3)}。

1983年から悪性卵巣腫瘍の地域登録を新潟県で実施しているが¹⁾、その資料を参考にこれまでの治療成績の現況を分析し、今後に期待できる特異的免疫療法の tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) 療法の治療状況について述べる。

対象と方法

1983年～1991年間に県内4施設で治療された悪性表層上皮性・間質性腫瘍320例を対象に分析した。進行期分類は、1988年のFIGO分類にて再分類した²⁾。手術完遂度は、肉眼的に完全摘出例(A)、残存腫瘍最大径が2cm以下の微小病変(B1)、残存腫瘍最大径が2cmを越える病変(B2)、試験開腹手術に終わった場合(C)に区分して評価した。また、Second look operation (SLO)の際の腹腔内病変が、残存無し(A')、残存腫瘍最大径が2cm以下(B1')、残存腫瘍最大径が2cmを越える(B2')、多量に存在(C')に分類して解析した。予後は、Kaplan-Meier法による累積生存率で算出し、1993年5月31日の時点で評価した。また、SLOの予後評価は、SLOの手術日から算定した。

特異的免疫療法である tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) 療法は、手術による摘出物あるいは悪性腹水から得られた腫瘍塊を培養し、一部は凍結保存した。IL-2を添加培養し、リンパ球サブセットでCD8優勢、キラー活性テスト陽性を示した場合に本人の体内に戻した。現在のTIL療法のプロトコールは、化学療法を平均5コース例投与した約1ヶ月後に投与するまで凍結保存し、細胞数が凍結融解後の培養で 1×10^9 に達しないものは

投与せずコントロール群とした⁴⁾⁵⁾。

成 績

I. 治療内容

1. 手術療法

1) 進行期、組織型別頻度(表1)

4施設320例の進行期別頻度は、I期108例(33.8%)、II期49例(15.3%)で、III期は128例(40.0%)と最も多く、III・IV期を合わせると50.9%と進行例が50%以上を占めた。進行期細分類では、Ic期はI期の63.0%、IIc期はII期の87.8%、IIIc期はIII期の89.8%を占めた。

組織型別では、漿液性が157例と最も多く、次いで粘液性58例、類内膜42例と明細胞40例がほぼ同数で、未分化型が21例、Brenner 2例であった。組織型と進行期別では、漿液性と未分化のIII期がそれぞれ52.2%、61.9%と進行例に多く、I期例で多いのは粘液性の60.3%、類内膜の45.2%、明細胞の50.0%であった。

2) 進行期別完遂度(表2)

初回手術の進行期別完遂度は、完全摘出例(A)がI期99.1%、II期73.5%、III期12.5%、IV期11.4%で、Ic期の1例が癒着のため $2\text{cm} \leq$ (B1)手術となった。最も症例の多いIII期は、56例(43.7%)が $2\text{cm} >$ (B2)、

表1 表層上皮性・間質性悪性卵巣腫瘍の進行期別、組織型別症例数

進行期	例数	漿液	粘液	類内膜	明細胞	未分化	Brenner
I	108						
a	38	12	12	8	5	0	1
b	2	1	1	0	0	0	0
c	68	20	22	11	15	0	0
II	49						
a	3	1	1	1	0	0	0
b	3	2	0	1	0	0	0
c	43	16	4	9	10	3	1
III	128						
a	3	2	0	1	0	0	0
b	10	7	0	2	1	0	0
c	115	73	14	9	6	13	0
IV	35	23	4	0	3	5	0
全体	320	157	58	42	40	21	2

表 2 進行期別初回手術完遂度

進行期	例数	初回手術完遂度				
		A	B1	B2	C	無
I 期	108	107 (99.1%)	1	0	0	0
II 期	49	36 (73.5%)	8	4	1	0
III 期	128	16 (12.5%)	28	56	28	0
IV 期	35	4 (11.4%)	7	12	11	1
合計	320	163 (50.9%)	44 (13.8%)	72 (22.5%)	40 (12.5%)	1

 A：完全摘出，B1：非完全摘出 ≤ 2 cm

 B2：非完全摘出 > 2 cm，C：試験開腹術

表 3 初回手術完遂度と SLO 時の腫瘍残存量

進行期 ／初回 完遂度	例数	SLO 施行 例数	SLO 時腫瘍残存量			
			A'	B1'	B2'	C'
I 期	108	69(63.9%)	68	1	0	0
A		69	68	1	0	0
II 期	49	35(71.4%)	26	4	4	1
A		24	20	0	4	0
B1		7	3	4	0	0
B2		3	3	0	0	0
C		1	0	0	0	1
III 期	128	81(63.3%)	27	18	18	18
A		11	9	2	0	0
B1		20	10	5	2	3
B2		29	6	5	11	7
C		21	2	6	5	8
IV 期	35	16(45.7%)	4	2	3	7
A		3	1	1	1	0
B1		4	2	1	0	1
B2		4	1	0	0	3
C		5	0	0	2	3
合計	320	201(62.8%)	125	25	25	26

 A'：病変無し，B1'：病変 ≤ 2 cm

 B2'：病変 > 2 cm，C'：腹腔内多量病変

28例 (21.9%) が試験開腹 (C) となり，65.6% が残存腫瘍の多い不完全手術に終わった。

4) Second look operation (SLO) (表 3)

SLO の施行率は，進行期別では I 期 63.9%，II 期 71.4%，III 期 63.3%，IV 期 45.7% で，全体では 62.8% であった。初回完遂度別に SLO 時の残存腫瘍量を評価すると，初回手術が A に終わった場合は，I 期で 1 例 (1.4%)，II 期で 4 例 (16.7%)，III 期で 2 例 (18.2%)，IV 期で 2 例 (66.7%) に病変が遺残した。B1 手術の場合は，II 期で 4 例 (57.1%)，III 期で 10 例 (50.0%)，IV

期で 2 例 (50.0%) の遺残が発見された。B2 手術では，III 期の 23 例 (79.3%) に遺残し，そのうち 18 例 (62.1%) が 2 cm $>$ の病変であった。試験開腹 (C) に終わった症例では，SLO で病変が無かったのは III 期の 2 例 (9.5%) に過ぎなかった。

2. 化学療法

1) 初回化学療法内容

初回の化学療法内容は，最も多い regimen は FCAP 多剤併用療法の 257 例 (80.3%) で，次いで CAP 療法 15 例 (4.7%)，EP 10 例 (3.1%) などが施行され，シスプラチン併用が 285 例 (89.1%) であった。そして，若年あるいは高齢などの年齢や合併症を考慮して 21 例が化学療法をされていない。

2) 併用化学療法の治療コース数

進行期別の初回化学療法の投与コース数は，I 期 96 例では 3 コースが 84 例 (87.5%) で最も多く，次いで 2 コース 6 例，5 コース 4 例で，平均 2.7 コースであった。II 期 48 例では，3 コースが 35 例 (72.9%) で最も多く，次いで 5 コースの 9 例となり，平均 3.4 コースであった。III 期 115 例では，3 コースが 50 例 (43.5%) で最も多く，次いで 5 コースの 33 例 (28.7%) となり，平均 4.1 コースであるが，この期の化学療法では，薬剤抵抗性となり他の regimen に変更されたコース数を含まれていない。IV 期 30 例では，3 コース 7 例，6 コース 6 例，5 コース 4 例で 2～8 コースに及び，平均 4.1 コースとなり治療抵抗性による薬剤変更のため幅広い分布となった。

II. 治療成績

1. 進行期別予後

進行期別の 5 年生存率 (5 生率) は，I 期 93.0%，II 期 70.4%，III 30.5%，IV 9.5%，全体では 54.2% で，III 期以上の予後は急激に低下した。

2. 初回手術の完遂度別予後

I，II 期の 91% は完遂できたことにより予後良好である。III 期における完遂度別の 5 生率は (図 1)，A 群 84.4%，B1 群 41.6%，B2 群 22.2% で，試験開腹例 (C 群) に生存例を認めなかった。

3. SLO

1) 完遂度別予後 (図 2)

SLO 時の手術完遂度別 5 生率は，A 群 88.8%，B1 群 4.0%，B2 群 8.0% で，C 群は SLO 後最長で 945 日の生存に終わった。

2) 完全摘出例の開腹時病変と予後

SLO で開腹時病変と予後は，腹腔内に病変が無い (A') 125 例は 91.4% の 5 生率で予後良好であった。また，2 cm

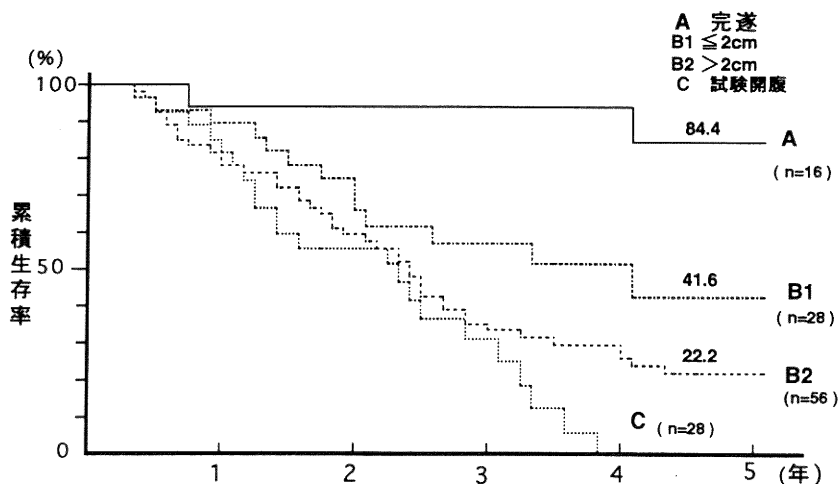


図1 表層上皮性・間質性悪性卵巣腫瘍Ⅲ期の初回手術完遂度別の子後

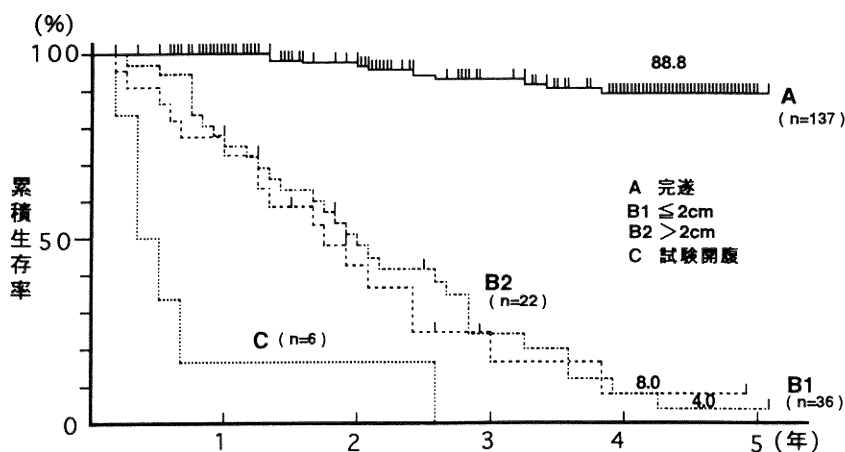


図2 SLO の手術完遂度別子後

≤の病変が遺残し完遂手術が可能であった (B1') 9例は64.3%, 2cm>の病変遺残で完遂できた (B2') 2例は1,508日の時点で50%, 試験開腹 (C') の1例は448日まで生存した。

3) 初回完遂手術例の SLO の有無

初回手術で完全摘出できた症例の SLO の有無による5年生存率の比較では、Ⅰ期では97.1% (69例) VS 91.2% (37例), Ⅱ期では75.5% (24例) VS 53.0% (11例), Ⅲ期では85.7% (11例) VS 80.0% (5例) で有意な差はないもののいずれも SLO 施行例の子後が良好であった。

III. 養子免疫療法

1. 治療効果

TIL の治療効果は、単独でも58.3% (7例/12例), 化学療法との併用で80.0% (12例/15例) の奏効率を示し、従来の FCAP 化学療法単独の67.4% (29例/43例) を上回る一次奏効が得られ、肝転移病巣の消失例も経験した。しかし、その効果は一次的で、完全寛解あるいは長期生存率の向上に寄与するのに単独では困難であった。

2. TIL 併用化学療法の子後 (図3)

Ⅱc 期以上の症例について、TIL 療法の有無により子後を比較すると、TIL 療法 (21例) の83.7%に対し、

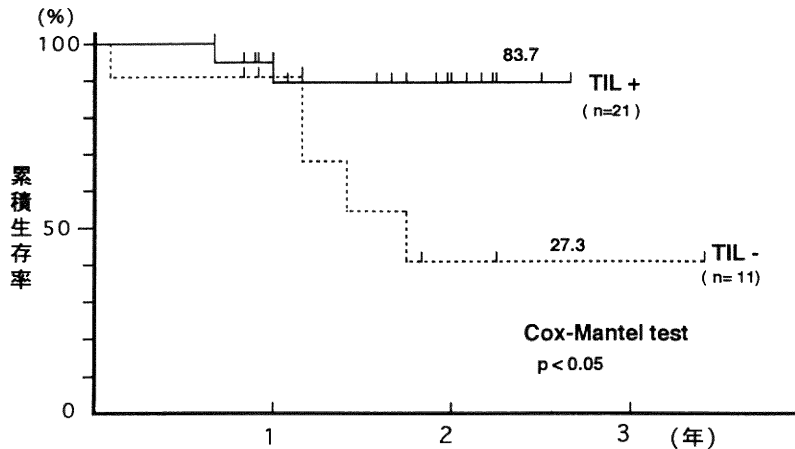


図3 II C 期以上例の TIL 治療による予後

非投与群 (11例) は 27.3 % に低下し両者間に有意な生存率の差を認めた ($p < 0.05$)。

考 察

卵巣癌は、抗癌剤のシスプラチンの登場により治療成績の大きな向上が期待されてきた²⁾³⁾。しかし、過去の FAMT 療法時代の治療成績と比較しどの程度に向上したかをみると、進行期別には I 期、II 期および IV 期は FAMT 療法よりシスプラチン併用療法の成績が年代毎に向上したが、最も症例の多い III 期ではほぼ同じ成績であり、現在の治療では限界を示し、今後多くは期待できないことが示された⁶⁾。

このため、卵巣癌治療は、現在の段階では手術と抗癌化学療法との上手な組み合わせにより予後改善を図るべきと考えられる。まず、初回手術では完全摘出を目指すものの、進行例の多い卵巣癌で完遂できる症例は少なく、Creaseman et al.⁷⁾ によれば 64/186 (34.4 %) に過ぎず、著者の集積結果も卵巣癌全体で 50.9 %, I 期では 99.1 % と高いものの、II 期では 73.5 % となり、III 期・IV 期では 12.2 % と低い成績であった。このように、手術単独では卵巣癌に対処できず、化学療法との併用療法が必要となる。しかし、初回手術にどの程度 cytoreductive surgery ができるかは重要な予後因子で、残存腫瘍が少ない場合は腫瘍が残存した場合と比較し予後は明らかに良好で²⁾⁷⁾、今回の成績でも III 期例において、完全摘出、2 cm 以内、2 cm 以上、試験開腹に終わった順に予後は低下している。

SLO の目的は、(1) 初回不完全手術例に対する resta-

ging、(2) 初回手術後の化学療法による腹腔内遺残病巣の効果判定、および (3) 十分な化学療法が投与され、臨床的には病巣が無く治療打ち切りを確認することが挙げられるが、実際には初回手術施設や CA 125 などの腫瘍マーカーの意義を評価すれば (3) の目的での実施例が主体である³⁾。しかし、(3) を目的とした SLO が negative の場合でも 25~50% の再発があり、SLO が予後改善に貢献していないとの指摘も見られる²⁾。今回の (2)、(3) を目的とした SLO は、62.8 % に実施され、病変がない場合の 5 生率は 91.4 % と良好なのに対し、遺残例では生存率は 10% 以下ときわめて予後不良であることが示された。この SLO で遺残病変に完遂手術が可能となれば予後の改善が予想され、今回の成績からは 2 cm 以下病変では 40% から 64% に、2 cm を越える病変では 20% から 50% 程度に向上する結果が得られた。しかし、SLO 時に腫瘍が遺残し、肉眼的に腫瘍摘出が完遂できた症例は 15.8 % に過ぎなかった。このように、SLO で腹腔内に病変が無い場合には 90% 以上の 5 生率が期待できるものの、遺残があった場合には約 85% は病巣の完遂はできず予後向上への貢献は期待したほどでない。ただ、今回の成績から (3) を目的とした場合には、有意ではないが予後の改善があり、画像診断や腫瘍マーカー等で病巣の存在が十分疑われる場合には SLO の意義は少ないものと判断された。

養子免疫療法は、腫瘍組織内に直接浸潤し、腫瘍と直接的な関係を持つリンパ球を Interleukin-2 (IL-2) 存在下で培養し活性化させる特異的免疫療法で⁹⁾、転移性の悪性黒色腫に効果があり、他の悪性腫瘍でも有効性が

報告されている¹⁰⁾。この治療法は、単独でも有用性があるものの長期予後には限界を示し、卵巣癌ではシスプラチン併用化学療法での予後が改善される報告がなされている⁴⁾。今回の成績でも、卵巣癌の標準的化学療法である5コース投与終了した1カ月後にTIL療法を施行し、有意な予後改善を見た。進行癌が半数を占める卵巣癌において、従来の生存率を上回る良好な治療成績を示すこの新しい治療法は、今後に期待できる治療法である。

貴重なる資料を御恵与いただいた、新潟県立がんセンター新潟病院産婦人科高橋 威部長、新潟市民病院産婦人科徳永昭輝部長、長岡赤十字病院須藤寛人部長に心から感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 児玉省二: 悪性卵巣腫瘍治療の現況と展望—疫学, 臨床病理, 集学的治療の検討—, 第41回日産婦学会北日本連合地方部会誌特別講演要旨, 1993.
- 2) **Morrow, C.P.:** Malignant and borderline epithelial tumors of ovary: clinical features, staging, diagnosis, intraoperative assessment and review of management. *Gynecol. Oncol.* p571~607, Vol I. ed Coppleson, M. second ed. Churchill Livingstone, New York, 1993.
- 3) **DiSaia, P.J. and Creasman, W.T.:** Epithelial ovarian cancer. p333~425. *Clin Gynecol. Oncol.*, 4th ed. 1993, Mosby Year-Book, Inc., St Louis.
- 4) **Aoki, Y., Takakuwa, K., Kodama, S., Tanaka, K., Takahashi, M., Tokunaga, A. and Takahashi, T.:** Use of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Research*, **51**: 1934~1939, 1991.
- 5) **Ikarashi, H., Fujita, K., Takakuwa, K., Kodama, S., Tokunaga, A., Takahashi, T. and Tanaka, K.:** Immunomodulation in patients with epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Research*, **54**: 190~196, 1994.
- 6) 児玉省二, 田中憲一: 内科周辺領域の癌診断と治療—卵巣癌治療の進歩, *nano GIGA*, **3**, 125~128, 1994.
- 7) **Creasman, W.T., Gall, S., Bundy, B.N., Beecham, J., Mortel, R. and Homesley, H.D.:** Second-look laparotomy in patients with minimal residual stage III ovarian cancer (a gynecologic oncology group study). *Gynecol. Oncol.*, **35**: 378~382, 1989.
- 8) **Gall, H.H., van Nagell, J.R., Donaldson, E.S., Hanson, M.B. and Kryscio, R.J.:** Prognostic implications of large volume residual disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **27**: 220~225, 1987.
- 9) **Rosenberg, S.A.:** A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor infiltrating lymphocyte. *Science* **233**, 1318~1321, 1986.
- 10) **Rosenberg, S.A.:** The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 180~199, 1992.