

卵巣癌の予後と化学療法の効果

—多施設による共同研究—

¹⁾大阪市立大学医学部産婦人科 ²⁾東北大学医学部産婦人科
³⁾東京慈恵会医科大学産婦人科 ⁴⁾名古屋大学医学部産婦人科
⁵⁾近畿大学医学部産婦人科 ⁶⁾久留米大学医学部産婦人科

須川 侑¹⁾ 梅咲 直彦¹⁾ 矢嶋 聰²⁾ 佐藤 信二²⁾
 寺島 芳輝³⁾ 落合 和徳³⁾ 友田 豊⁴⁾ 加納 武夫⁴⁾
 野田起一郎⁵⁾ 薬師寺道明⁶⁾ 西村 治夫⁶⁾

Effect of Chemotherapy on the Prognosis of Ovarian Cancer

Tadashi SUGAWA¹⁾, Naohiko UMESAKI¹⁾, Akira YAJIMA²⁾,
 Sinji SATOH²⁾, Yoshiteru TERASHIMA³⁾, Kazunori OCHIAI³⁾,
 Yutaka TOMODA⁴⁾, Takeo KANO⁴⁾, Kiichiroh NODA⁵⁾,
 Michiaki YAKUSHIJI⁶⁾ and Haruo NISHIMURA⁶⁾

Department of Obstetrics and Gynecology,

¹⁾*Osaka City University Medical School, Osaka*

²⁾*Tohoku University School of Medicine, Sendai*

³⁾*The Jikei University School of Medicine, Tokyo*

⁴⁾*Nagoya University School of Medicine, Nagoya*

⁵⁾*Kinki University School of Medicine, Osaka*

⁶⁾*Kurume University School of Medicine, Kurume*

概要 全国22施設の協力により、1980年1月から1987年12月までの間に治療を受けた卵巣癌1,185症例を対象としてその予後を化学療法の効果の面より検討してみた。

まず寛解導入化学療法の効果に関して、(1) CDDP ならびにそれを主とした多剤併用例に有効性が認められ、特に臨床期Ⅲ、Ⅳ期あるいは初回手術時の残存腫瘍径が2cmを超える進行例において有意の効果が認められた。しかし second line 化学療法および再発例に対する化学療法の効果は満足できるものではなかった。(2) 組織型別の効果をⅢ期症例について検討した結果、類内膜、漿液性、粘液性腺癌に有意の効果を認めたが、明細胞癌では有効性を認めなかった。(3) 寛解導入療法の直接効果は必ずしも長期の予後に繋がるものではなく、再発防止を目的とした“補助・強化療法”が必要と考えられた。

次に長期予後改善を目的とした化学療法の効果、Ic 期以上の症例で寛解導入療法後の second look operation により残存腫瘍なしと判定された症例を対象として検討したが、(1) 弗化ピリミジンの長期経口投与による維持化学療法施行患者の長期予後は対照群と比べて有意の改善を認めず、(2) CDDP を主剤として行つた間歇的化学療法群に有意の改善を認めた。(3) しかし現行の免疫療法は、患者の予後改善に効果を示さなかった。

Synopsis Through the collaboration of 22 institutions nationwide, a total of 1,185 cases of ovarian cancer treated between January, 1980 and December, 1987, were investigated as to their prognosis from the aspect of the chemotherapeutic effect. (1) An excellent effect of the remission-induction chemotherapy was observed in a group receiving combination therapy with CDDP as the main ingredient. In particular a significant effect was seen in stages III and IV. In addition, the effect on the remaining tumors by diameter also showed a significant difference in cases of tumors of not less than 2cm in diameter. (2) As to the effect on histological types, a comparison in stage III showed a favourable effect on endometrioid, serous and mucinous adenocarcinomas, while no effect was observed in clear cell adenocarcinoma. (3) The effect of

the remission induction chemotherapy did not always give rise to an improvement in the long-term prognosis of ovarian cancer, and the establishment of a therapeutic method aimed at the prevention of recurrence was desired. (4) To improve the long-term prognosis, intermittent (or cyclic) chemotherapy with CDDP as the main ingredient was found to be very effective, but maintenance chemotherapy with orally administered 5-Fluorouracil or Tegafur was not effective. (5) The effect of the conventional immunotherapy was not observed at all.

Key words: Ovarian cancer • Chemotherapy • CDDP • Prognosis

緒 言

卵巣癌の予後は、本症の性格よりして比較的進行例が多く、必ずしもよいとはいえない。しかし最近の化学療法の進歩、特にシスプラチン(CDDP)の適用により、少なくとも短期の予後は改善されていると考えられる成績が報告されている^{1)~4)}。

この報告は、全国22施設の協力により1980~1987年末までの8年間に治療された卵巣癌1,185症例を対象としてそれぞれの治療内容、特に化学療法と予後との関連につき検討を加え、また化学療法の効果が患者の長期予後の改善に繋がるための治療方式を模索すべく検討を行つたものである。

対象ならびに方法

1. 対象

表1に示す22施設において、前記期間に治療を受けた卵巣の上皮性悪性腫瘍(卵巣癌)1,185例を登録し、治療内容、経過、予後などについて共通のプロトコールにより調査を行つた。なお患者は初回治療例に限り、また重複癌症例は除いた。

2. 統計処理法

生存曲線はKaplan-Meier法で示し、その検定はgeneralized Wilcoxon法(G.W.法)および

log-rank法(L.R.法)により行つた⁵⁾。更に必要に応じて一部の生存曲線は、予後に関与する重要な因子と考えられる組織型、臨床期、残存腫瘍径、年齢、化学療法等を加味したCoxの比例ハザードモデル⁶⁾によつて作製した。実測生存例数比(3年未満死:3年以上生存)の群間の偏りの検定は χ^2 -testを用い、また順位効果を有する因子についてはKruskal-Wallis検定(H検定)を用いた⁵⁾。

成 績

1. 寛解導入化学療法の効果

a. First line 化学療法の効果

初回手術後最初に適用された寛解導入化学療法の薬剤別効果を、日本癌治療学会の直接効果判定基準⁷⁾に従い検討したのが表2の成績である。CDDP使用の有無別の効果を比較してみると、用いなかった群での有効率(CR+PR)は26%、使用群で52.7%とCDDPの効果が有意に認められた。また多剤併用の効果をみると、CDDPとアドリマイシン(ADM)併用群(主としてCAP療法)の効果が優れていた。表3は、臨床期別にみたCDDPの効果を生存率で検討した成績であるが、特にIII、IV期の進行例において生存率の向上が認められた。更にIII、IV期症例における薬剤別の効果をKaplan-Meierの生存曲線で比較したのが

表1 共同研究分担施設名

1. 札幌医科大学産婦人科	12. 京都大学医学部産婦人科
2. 岩手医科大学産婦人科	13. 京都府立医科大学産婦人科
3. 東北大学医学部産婦人科	14. 大阪大学医学部産婦人科
4. 千葉大学医学部産婦人科	15. 大阪市立大学医学部産婦人科
5. 東京慈恵会医科大学産婦人科	16. 近畿大学医学部産婦人科
6. 国立がんセンター婦人科	17. 国立福山病院産婦人科
7. 新潟大学医学部産婦人科	18. 岡山大学医学部産婦人科
8. 富山医科薬科大学産婦人科	19. 久留米大学医学部産婦人科
9. 浜松医科大学産婦人科	20. 九州大学医学部産婦人科
10. 名古屋大学医学部産婦人科	21. 長崎大学医学部産婦人科
11. 愛知県がんセンター婦人科	22. 鹿児島市立病院産婦人科

表 2 First line 化学療法の効果

Regimen(症例数)	効果	CR	PR	NC	PD	CR+PR
CDDP(-) (50例)		1 (2.0%)	12 (24.0%)	19 (38.0%)	18 (36.0%)	13 (26.0%)
CDDP(+) (207例)		31 (15.0%)	78 (37.7%)	43 (20.8%)	55 (26.6%)	109 (52.7%)
CDDP 単独 (64例)		8 (12.5%)	20 (31.3%)	17 (26.6%)	19 (29.7%)	28 (43.8%)
CDDP+他剤 (13例)			6 (46.2%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)
CDDP+ADM+他剤 (130例)		23 (17.7%)	52 (40.0%)	22 (16.9%)	33 (25.4%)	75 (57.7%)

Kruskal-Wallis 検定: $p=0.0067$

表 3 CDDP 適用の有無別にみた期別生存率の比較

Stage	CDDP 有無	3 生率 (%)	5 生率 (%)
I	無 (75例)	91.6	91.6
	有 (238例)	91.8	87.1
II	無 (29例)	70.4	62.3
	有 (115例)	80.0	69.5
III	無 (58例)	27.1	25.0
	有 (363例)	41.2	29.7
IV	無 (25例)	0	0
	有 (107例)	31.8	19.3

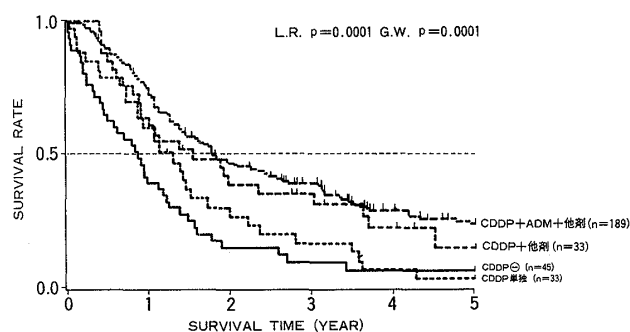


図 2 薬剤別にみた寛解導入療法の効果比較 (残存腫瘍径2cmを超える症例)

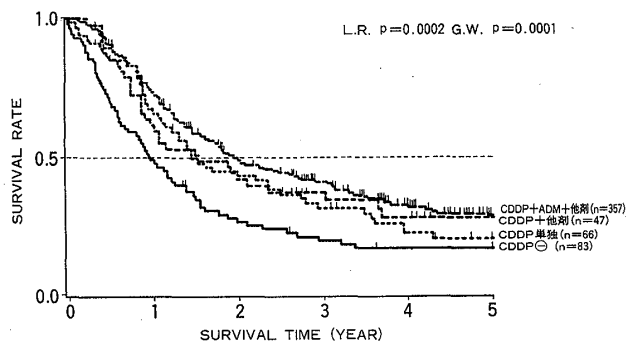


図 1 III, IV期症例における薬剤別寛解導入療法の効果

図 1 である。CDDP 使用例の予後は有意に改善されていた。

b. Second line 化学療法の効果

first line 化学療法の効果が認められなかった症例に対して引き続き施行した異なった薬剤での化学療法を second line 化学療法と定義し、その効果を検討してみた。80症例の検討において、

CDDP の使用されなかった症例 (52例) に second line で CDDP あるいは CAP 療法を施行した場合、19.2%(10例)の有効率を示したが、CDDP 使用例における second line の化学療法の有効性はほとんど認められなかった。

c. 残存腫瘍径別の効果

初回手術時に残存腫瘍組織なしの群では CDDP の有無別による予後の差は認められず、また 2cm 以下の群でも有意の差がなかった。しかし 2cm を超える残存がみられた症例では、CDDP を主とした多剤併用群に有意の延命効果が認められた (図 2)。

d. 組織型別の効果

CDDP の効果が進行例において有意に認められたことから、組織型別の効果を III 期症例に限定して比較検討した。図 3 に示すごとく明細胞癌では他の組織型に比して化学療法の効果は乏しく、予後は最も悪かった。また粘液性腺癌は漿液性腺

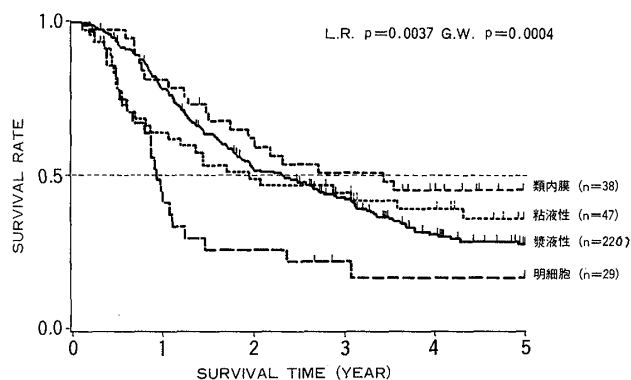


図3 寛解導入化学療法施行例における組織型別生存率の比較 (Ⅲ期症例)

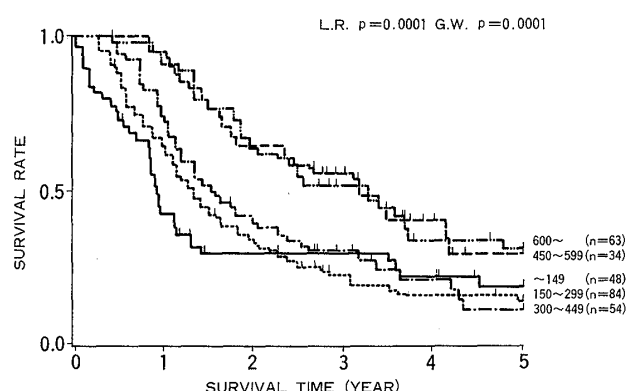


図4 CDDP投与量別にみた寛解導入療法の効果 (残存腫瘍径2cmを超える症例)

癌に比較して2年までの生存率は悪かったが、3年以降の生存率はむしろよい傾向がみられた。

e. CDDP 総投与量と予後

CDDPの効果を投与量の面より検討すべく、残存腫瘍径2cmを超えた症例を対象に、CDDPの総投与量を149mgまで、150~299mg、300~449mg、450~599mgおよび600mg以上の5群に分け、それぞれの効果を生存率で比較検討してみた。その結果450mg以上の投与群に有意に生存率の向上が認められた (図4)。

f. 化学療法効果別の長期予後

寛解導入療法の効果を先に示したが、効果判定別の3年および5年の実測生存率を表4に示した。有効例の生存率は無効例に比べて確かに良好ではあったが、3年生存率と5年生存率とを比較すると、CR群で12.4%、PR群では24.2%の低下がみられていた。

2. 長期予後の改善を目的とした化学療法の効

表4 寛解導入化学療法効果別予後

効果	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)
CR (32例)	71.3	58.9
PR (90例)	50.2	26.0
NC (62例)	20.0	8.0
PD (73例)	8.3	8.3

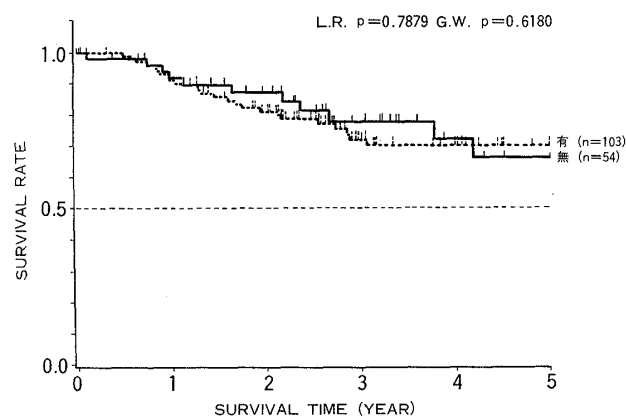


図5 維持化学療法の効果 (Ic期以上の症例でSLOによりCRと判定された症例の生存率比較)

果

a. 維持化学療法の効果

維持化学療法 (maintenance chemotherapy) を、寛解導入療法後に行われる弗化ピリミジン系経口剤による長期 (1年以上) にわたる補助療法と定義し、本法の適用の有無別に患者の生存曲線を比較してみた。なおこの検討に際しては、患者の臨床的背景を均一化すべく、対象をIc期以上の進行例に限り、また second look operation (SLO) によつて残存腫瘍が認められなかつた症例に限定して行つた。またこの検討においては、SLO施行後6カ月以内の死亡例は除外した。本法適用群137例と対照群79例の生存曲線を図5に示した。またCoxの比例ハザードモデルによる検討結果 (図6)においても両群間には有意の差が認められず、維持化学療法は卵巣癌の再発防止に有効とは判定できなかった。

b. 間歇的化学療法の効果

間歇的化学療法 (intermittent chemotherapy) を、寛解導入化学療法後の再発防止を目的として導入療法に準じた薬剤 (CDDPを主剤とした) で、

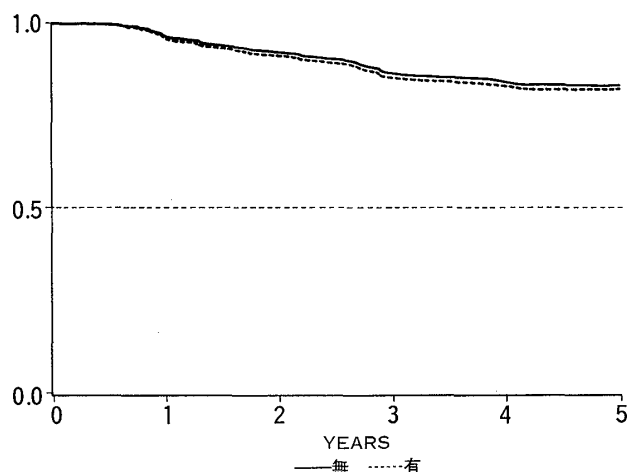


図6 Coxの比例ハザードモデルによる維持化学療法の評価

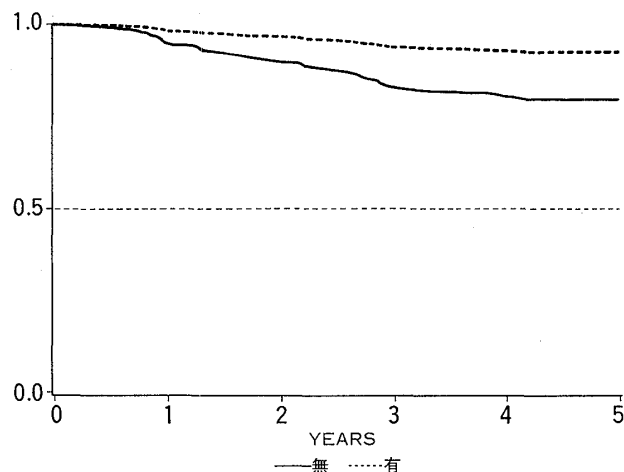


図8 Coxの比例ハザードモデルによる間歇的化学療法の評価

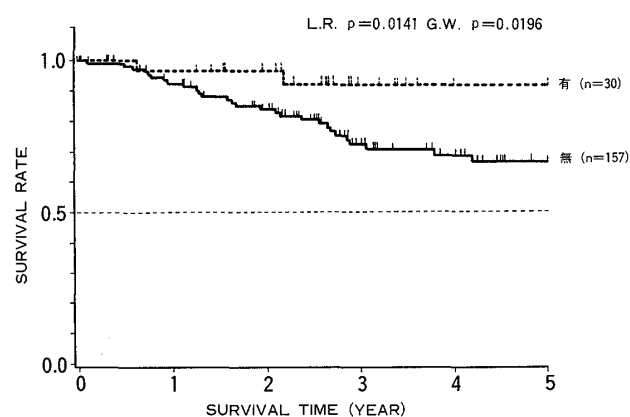


図7 間歇的化学療法の効果(Ic期以上の症例でSLOによりCRと判定された症例の生存率比較)

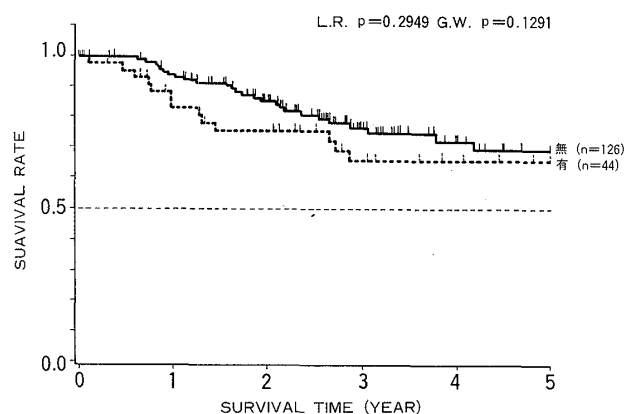


図9 免疫療法の効果(Ic期以上の症例でSLOによりCRと判定された症例の生存率比較)

2～3カ月間隔で6カ月以上周期的に行う化学療法と定義し、その効果を検討してみた。対照・適用両群の背景因子を均一化するため、Ic期以上の症例でSLOにより残存腫瘍を認めない例に限って比較した。なお対照群には維持化学療法適用例も含まれている。また両群ともSLO施行後6カ月以内の死亡例は除外した。

Kaplan-Meier法による両群の生存率を図7に示した。またCoxの比例ハザードモデルによる生存曲線を示したのが図8である。この成績から間歇的化学療法は卵巣癌の長期予後改善に有意の効果を示すことが認められた。

c. 免疫療法の効果

今回の登録症例中313例に免疫療法が適用されていた。その内容は、OK-432（ピシパニール）と

PSK（クレスチン）であつた。それらの効果をKaplan-Meier法により検討した成績は図9に、Coxの比例ハザードモデルにより検討した成績は図10に示したが、免疫療法適用群と対照群の間に差は認められなかつた。

考 察

抗癌化学療法の進歩は婦人科悪性腫瘍の治療においても重要な役割を担うようになり、特に卵巣癌の治療においてはCDDPの効果がかなりの信頼性をもつて評価されている^{1)~4)}。

今回は最近の本邦における卵巣癌の治療成績、特に化学療法の効果を評価するとともにその限界を把握すべく検討を加えてみた。

はじめに初回手術後の寛解導入療法の直接効果について薬剤別に日本癌治療学会の固型癌治療効

果判定基準⁷⁾に従い検討してみた。手術後の遺残病巣の測定可能例257例を対象として、CDDP ならびに CDDP に他剤を加えた治療群と CDDP 非使用群との比較において、使用群では有意に有効例が多かった。更にその効果をIII, IV期および残存腫瘍径2cm を超える例の生存曲線で比較してみたが、CDDP を主剤とした化学療法、特に CDDP に ADM を加えた多剤併用の効果が顕著に認められた。

組織型別の効果をIII期症例に限って生存曲線で検討した結果、明細胞癌は他の組織型に比べて有効性が有意に低かった。この結果から、明細胞癌の予後が不良であることの理由として、化学療法に対する感受性が低いことが関与しているとの解釈もなし得た⁸⁾。

CDDP 投与量別の効果を検討する目的で、初回手術時に残存腫瘍径2cm を超える症例について調査してみた。その結果3年生存率でみると450 mg 以上の投与量が必要であるとの理解が得られたが、重症例では十分な量の抗癌剤投与がなしかく、また早期死亡例では予定投与量を満たすことにはならず、それらの事情を考慮にいれて成績を評価しなければならないものとする。

Second line 化学療法および再発症例に対する効果の検討から、化学療法ことに CDDP に対する薬剤抵抗性の問題が改めて認識させられ、現時点における化学療法の限界を感じさせられた。

以上、卵巣癌治療における CDDP を主剤とした寛解導入化学療法の効果が明らかとされたが、その効果が果たして患者の長期予後の改善に繋がるか否かについては疑問がある¹⁰⁾¹¹⁾。今回の検討においても寛解導入療法の直接効果が CR と判定された患者も3年生存率、5年生存率は次第に低下を示していた。この問題について、今回は特に化学療法の“一次効果”を長期に繋ぐための“補助・強化療法”として、維持および間歇的化学療法の効果を検討してみた。

維持化学療法は、婦人科領域において子宮頸癌の再発防止に有効であることが認められており¹²⁾¹³⁾、卵巣癌に対する適用も試みられている¹⁴⁾。

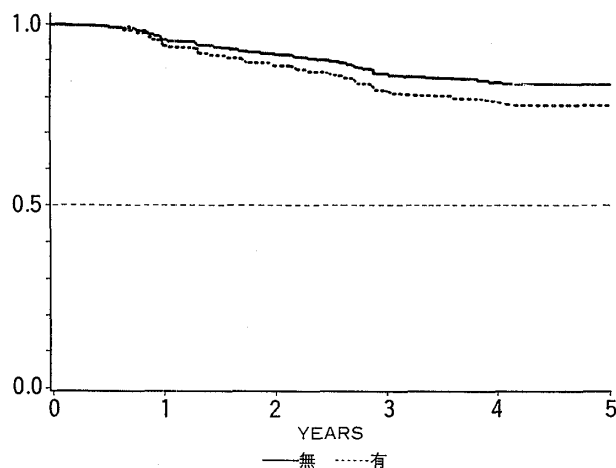


図10 Cox の比例ハザードモデルによる免疫療法の評価

今回の検討においても562例に維持化学療法が適用されていた。維持化学療法の効果を評価する際、常に問題となるのは初回治療後早期に死亡した症例の取扱いである。今回の検討においては、本法適用群、対照群ともに初回治療後6ヵ月以内の死亡例は除外して比較してみた。また両群の臨床的背景を均一化すべく、症例をIc期以上でSLOにより残存腫瘍が認められなかった例に絞って検討してみた。Kaplan-Meier 法およびCox の比例ハザードモデルによる補正生存曲線で比較すると、両者の間に差はみられず、卵巣癌の長期予後の改善に維持化学療法の有効性は認められなかった。

間歇的化学療法の効果を同様に検討してみたが、今回の登録症例中本法適用例は148症例あり、平均して生存率は良好であつた。それらの症例の中、臨床期Ic期以上で寛解導入療法後のSLOでCRと確認された30症例を同じ臨床的背景をもつ対照群とKaplan-Meier 法ならびにCox の比例ハザードモデルによる補正生存曲線で比較検討したが、その結果本法適用群の5年生存率は対照群に比し有意に好転していることが認められ、今後の卵巣癌の治療、特に再発防止を目的とした治療方式¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾として有用なものと評価された。しかし本療法の終了時期あるいは副作用の軽減など検討すべき問題が残されている。

卵巣癌に対する免疫療法の効果についての報告¹⁷⁾があるが、今回の検討においても現行の方法

の有効性は認められなかった。

以上、本邦における卵巢癌治療、特に化学療法の効果について多数例をもとに検討を加えてみたが、統計学的な検討につきまとういくつかの問題がある。今回はそれを考慮に入れて解析し得るだけの症例が集積され、Cox の比例ハザードモデルにより補正生存曲線を求めてみる事ができた。この方法論は現在、予後因子や治療効果の判定に理想的な統計指標と考えられている⁵⁾。その結果、寛解導入化学療法における薬剤の選択に関しては、CDDP 有無別の寄与率でみると β 値 = -0.34678 、有意水準 p 値 = 0.0131 であり、卵巢癌治療における CDDP 適用の意義が十分に評価された。また間歇的化学療法の延命への寄与率は β 値 = -1.14487 、 p 値 = 0.0141 と高い評価がなされた。

稿を終わるにあたり、本研究に参加し協力戴いた22施設の各位に深甚なる謝意を表するとともに、集計作業に協力戴いた日本化薬株式会社学術部の方々に御礼を申し上げます。

文 献

1. 嘉村敏治, 塚本直樹, 末永俊郎, 加来恒寿, 松隈敬太, 松山敏剛. 上皮性卵巢癌の術後治療としての Cisplatin を中心とした化学療法の有用性について. 癌と化療 1987; 14: 1260—1263
2. 加藤 俊. 共同研究による cisplatin の phase II study. 癌と化療 1982; 9: 694—701
3. Gershenson DM, Wharton JT, Herson J, Edwards CL, Rutledge FN. Singleagent cis-platinum therapy for advanced ovarian cancer. Obstet Gynecol 1981; 58: 487—496
4. Wiltshw E, Kroner T. Phase II study of cis-dichlorodiamineplatinum (II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep 1976; 60: 55—60
5. 浜島信之, 佐々木隆一郎, 柴田敦子, 鈴木貞夫, 玉腰暁子, 青木国雄. Cox の proportional hazard model を用いて自分のデータを解析したい研究者のために. J Jpn Soc Cancer Ther 1989; 24:

579—584

6. 富永祐民. 治療効果判定のための実用統計学. 東京. 蟹書房, 1987.
7. 小山善之, 齊藤達雄. 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. J Jpn Soc Cancer Ther 1986; 21: 929—942
8. 寺島芳輝, 堂園晴彦. 卵巢癌維持化学療法—とくにこの概念の再検討と今後のあり方を中心に—. 産婦治療 1987; 54: 125—130
9. 高橋幸男, 村江正始, 田平勝郎, 山本研吾, 落合和彦, 木村英三, 森本 紀, 安田 允, 寺島芳輝, 堂園晴彦. 卵巢 clear cell carcinoma の予後に関する検討. J Jpn Cancer Ther 1989; 24: 1238—1242
10. 池田正典, 野田起一郎. 卵巢癌に対する cisplatin 療法の長期予後. 産と婦 1990; 57: 903—909
11. 梅咲直彦, 康 文豪, 大鹿幸信, 山本久美夫, 須川 信. 進行卵巢癌に対する維持化学療法としての CDDP 間歇療法の役割. 日産婦誌 1989; 41: 191—195
12. 山片重房, 山本久美夫, 須川 信. 子宮頸癌術後維持化学療法. Oncology & Chemotherapy 1988; 14: 31—37
13. Sugawa T, Yamagata S, Yamamoto K. Chemotherapy for cancer of cervix-current status and its evaluation. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1982; 8: 343—355
14. 杉森 甫, 田中正久, 自見昭司, 渡辺英一, 加藤義徳, 森田 隆, 執行律夫, 山下裕国, 西村篤乃, 川上昌男, 豊田 泰, 塚本直樹, 松山敏剛, 滝 一郎. 卵巢癌に対する FT-207 による維持化学療法. J Jpn Soc Cancer Ther 1981; 16: 633—640
15. 井上正樹, 谷沢 修. 卵巢癌に対する周期的癌化学療法 of 予後. 産と婦 1990; 57: 916—921
16. 小林 浩, 早田 隆, 寺尾俊彦, 川島吉良. 進行卵巢癌に対する周期的 Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamide 併用化学療法の検討. 日産婦誌 1989; 41: 1936—1942
17. 西田裕一, 榊原克己, 加納武夫, 太田正博, 友田豊. 悪性卵巢腫瘍に対する非特異的免疫賦活剤 OK-432 使用による免疫療法の効果—有効症例別の試み—. 日産婦誌 1986; 38: 1017—1025

(No. 7205 平4・4・17受付)