

卵巣癌症例生存期間延長に及ぼす Cisplatin の効果の分析

大石 雄二, 宇賀治真紀, 山内 英明, 澤田 聡, 岡野有希子, 河本 義之,
藤原 道久, 杉山 守, 片山 誠, 小川 重男

卵巣癌に対する化学療法として cisplatin (CDDP) 使用群と非使用群を臨床期別・cytological grading 別・pattern grading 別・腫瘍別に分け, その生存率を比較検討した。

1. 臨床期別では II 期において CDDP 使用群に生存率が有意に良好であった。
2. cytological grading 別では G₂ において CDDP 使用群に有意に良好であった。
3. pattern grading 別では well pattern において CDDP 使用群に有意に良好であった。
4. 腫瘍別では serous cystadenocarcinoma において全症例を比較した場合に CDDP 使用群に有意に良好であったが, II 期及び III 期では有意差はなかった。

(平成元年3月10日採用)

Analysis of the Effect of Cisplatin on Prolongation of the Survival Duration Period in Ovarian Cancer Cases

Yuuji Oishi, Maki Ugaji, Hideaki Yamauchi, Satoshi Sawada, Yukiko Okano,
Yoshiyuki Komoto, Michihisa Fujiwara, Mamoru Sugiyama,
Makoto Katayama and Shigeo Ogawa

The survival prolongations of cases with ovarian cancer in one group receiving CDDP chemotherapy and in another receiving other antineoplastic agents were compared with respect to clinical stage, cytological grading, pattern grading and histologic types. The results obtained were as follows:

1. As for clinical stage, the survival prolongation in stage II of the group given CDDP differed statistically from that not receiving CDDP.
2. With regard to cytological grading, the survival prolongation of the group receiving CDDP differed statistically in G₂.
3. With regard to pattern grading, the survival prolongation of the group given CDDP differed statistically in a well differentiated pattern.
4. As for histological types, in cases of serous cystadenocarcinoma including stages I, II and III, the survival prolongation of the group receiving CDDP differed statistically from that not receiving the therapy, but there was no significant difference in the stage II and III groups. (Accepted on March 10, 1989)

Kawasaki Igakkaishi 15 (2) : 287-293, 1989

Key Words ① CDDP ② Cytological grading ③ Pattern grading

はじめに

卵巣癌に対する多剤併用化学療法として近年 CDDP を主とした CDDP+adriamycin+cyclophosphamide (以下 CAP と略) 療法が

有効であるという報告が多い。また、予後を推測する因子として臨床期分類のほかに悪性度の判定方法としての cytological grading や pattern grading の有効性についてはすでに幾多の著者により実証されている。^{1)~7)} 今回

Table 1. Ovarian cancer case

CDDP-treated group						
	年齢	進行期	組織所見	Cyto	Patt	生存月数
作○	61	Ia	s	G ₂	w	58
倉○	46		s	G ₃	m	69
岩○	68		m	G ₂	w	26
天○	55		m	G ₃	w	26
田○	48		c	G ₂	w	59
山○	54		c	G ₂	w	63
石○	14		emb	G ₄	p	50
平○	40	Ib	s	G ₄	m	47
練○	55	Ic	m	G ₂	w	20
山○	55		m	G ₃	w	38
北○	47		c	G ₃	w	3
亀○	22		emb	G ₄	p	8◆
西○	42	IIb	s	G ₄	m	38
袖○	73		s	G ₄	m	72
田○	41	IIc	endo	G ₄	m	25
広○	66	IIIc	s	G ₃	m	6◆
遠○	74		s	G ₃	w	10
西○	54		s	G ₄	m	12◆
清○	56		s	G ₃	p	13◆
津○	69		s	G ₃	m	17◆
小○	61		s	G ₃	m	18◆
森○	61		s	G ₄	m	19◆
江○	56		s	G ₃	m	20◆
内○	69		s	G ₄	m	22
高○	60		s	G ₂	w	22
岡○	50		s	G ₃	w	20◆
秋○	49		s	G ₄	p	28◆
三○	46		m	G ₃	w	4◆
鮑○	34		m	G ₃	m	8◆
三○	30		emb	G ₄	p	11◆
安○	51		und	G ₄	p	5◆
田○	57		und	G ₄	p	14◆

No CDDP-treated group						
	年齢	進行期	組織所見	Cyto	Patt	生存月数
松○	28	Ia	m	G ₂	w	122
伊○	45		m	G ₂	w	128
片○	51		meso	G ₃	m	106
塚○	71	Ib	s	G ₃	m	14
山○	38	Ic	m	G ₂	m	110
林○	58	IIb	s	G ₂	w	8◆
井○	48		s	G ₃	w	8◆
井○	73		s	G ₃	w	30◆
友○	46		endo	G ₃	w	7◆
若○	38	IIc	s	G ₂	w	0◆
上○	56	IIIa	s	G ₄	p	13◆
石○	47	IIIb	s	G ₃	m	27◆
梶○	72	IIIc	s	G ₃	p	11◆
中○	51		s	G ₂	w	15◆
切○	44		s	G ₃	m	18◆
宮○	53		meso	G ₃	w	16◆
高○	70		und	G ₄	p	20◆
小○	38	IV	s	G ₃	m	14◆
長○	79		s			2◆
赤○	70		m	G ₂	w	5◆

sserous cystadenocarcinoma
 m.....mucinous cystadenocarcinoma
 cclear cell carcinoma
 meso ...mesonephroid carcinoma
 endo....endometroid carcinoma
 emb.....embryonal carcinoma
 undundifferentiated carcinoma
 Cyto.....cytological grading
 Patt.....pattern grading
 w.....well
 m.....moderate
 ppoor
 ◆.....死亡例

我々は CDDP 使用群と非使用群の臨床期別・cytological grading 別・pattern grading 別・腫瘍別における生存率の有意差及び cytological grading と pattern grading の生存率延長への有効性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象症例は川崎医科大学産婦人科学教室において1974年6月より1988年5月までに入院治療した卵巣癌症例で、その内訳は **Table 1** に示した。

2. CDDP 使用群として CAP 療法を選択した。CDDP 125 mg・aclarubicin 40mg・cyclophosphamide 500 mg を5日間で点滴投与した。上記投与量を1コースとして3～4週ごとに繰り返し、6コース行った。

3. CDDP 非使用群として FAMT 療法を選択した。fluorouracil 500 mg・mitomycin 2 mg・cyclophosphamide 200 mg・toyomycin 0.5 mg を週2回静注し、10回を1コースとした。

4. 臨床進行期として FIGO (1985) の新臨床期別分類によった。

5. cytological grading としては、細胞異型性の弱いものを G_1 、強いものを G_4 とし、 G_1 から G_4 と4段階に分類した。しかし G_1 は low potential malignancy に相当し、本検索症例は $G_2 \sim G_4$ に分布した。

6. pattern grading としては腺管構造の明瞭なものを well、不明瞭なものを poor とし、well・moderate・poor と3段階に分類した。

7. 生存曲線は Kaplan-Meier 法により表示し、有意差の検定は Logrank test によった。また CDDP 使用群及び CDDP 非使用群について年齢分布及び腫瘍の類別に有意差のないことを確認した。

結果

1. 臨床進行期における CDDP の効果

全症例について臨床進行期別に生存率を比較したところ、I期は他の臨床期に比べて有意

($p < 0.01$) に予後良好であった。II期とIII期では有意差はみられなかった。IV期は他の臨床期に比べて有意 ($p < 0.05$) に予後不良であった (**Fig. 1**)。

次にII期において CDDP の使用・非使用により生存率を比較したところ、CDDP 使用群に $p < 0.054$ で有意な結果が得られた (**Fig. 2**)。I期及びIII期では CDDP 使用・非使用により有意な結果は得られなかった。

2. cytological grading 別における CDDP の効果

全症例を G_2 から G_4 に分類し、それぞれの生存率を検討したところ、 G_2 と G_3 では $p < 0.05$ で G_2 に有意な結果が得られたが、 G_2 と G_4 及び G_3 と G_4 では有意差は得られなかった (**Fig. 3**)。また、III期における G_2 と G_3 と G_4 の間にも有意差は得られなかった。

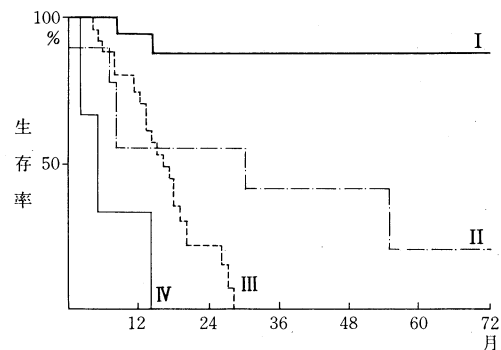


Fig. 1. Survival curve by stage

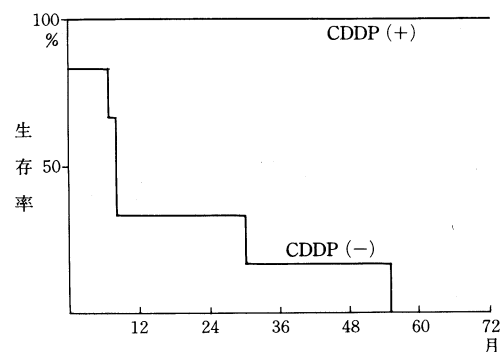


Fig. 2. Survival curve of CDDP-treated group and no CDDP-treated group with stage II

次にG₂においてCDDPの使用・非使用により生存率を比較したところ、CDDP使用群にp<0.05で有意であった(Fig. 4)。G₃とG₄ではCDDP使用・非使用により有意な結果は得

られなかった。臨床期別+cytological grading別におけるCDDP使用・非使用による比較はⅢ期においてのみ可能であったが、有意な結果は得られなかった。

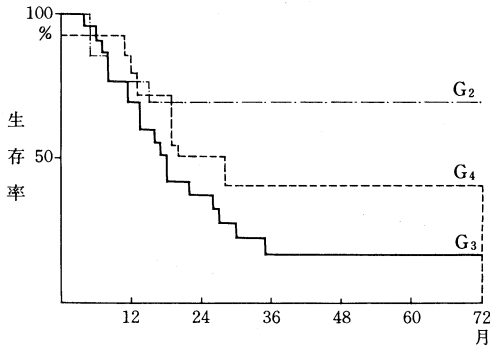


Fig. 3. Survival curve by cytological grading

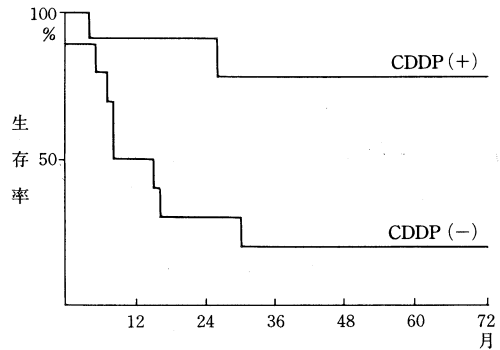


Fig. 6. Survival curve of CDDP-treated group and no CDDP-treated group with well

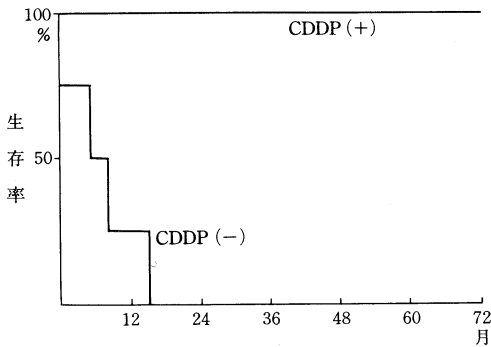


Fig. 4. Survival curve of CDDP-treated group and no CDDP-treated group with G₂

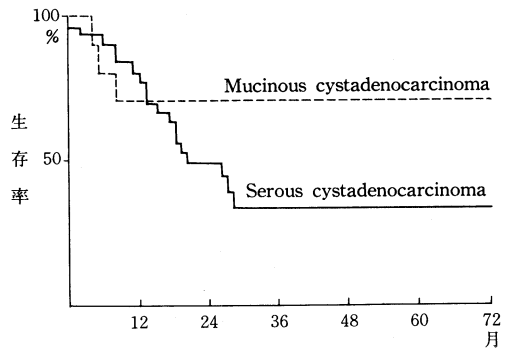


Fig. 7. Survival curve of serous cystadenocarcinoma and mucinous cystadenocarcinoma

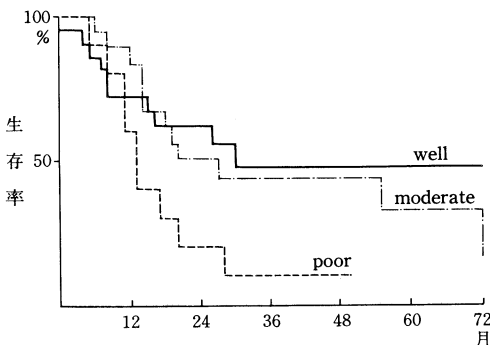


Fig. 5. Survival curve by pattern grading

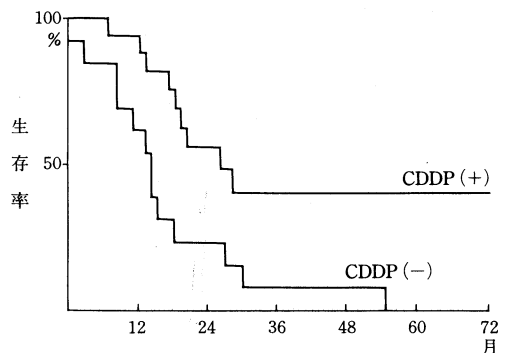


Fig. 8. Survival curve of CDDP-treated group and no CDDP-treated group by serous cystadenocarcinoma

3. pattern grading 別における CDDP の効果

全症例を well・moderate・poor に分類し、それぞれの生存率を検討したところ、well と moderate では有意差はなかった。well と poor では $p < 0.077$ で、moderate と poor では $p < 0.05$ で有意であった (Fig. 5)。また III 期における well と moderate と poor の間には有意差はなかった。

次に well において CDDP の使用・非使用により生存率を比較したところ、CDDP 使用群に $p < 0.05$ で有意であった (Fig. 6)。moderate 及び poor では CDDP の使用・非使用により有意な結果は得られなかった。臨床期別+pattern grading 別における CDDP 使用・非使用による比較は III 期においてのみ可能であったが有意な結果は得られなかった。

4. 腫瘍別における CDDP の効果

腫瘍別では serous cystadenocarcinoma 及び mucinous cystadenocarcinoma においてのみ検討した。serous cystadenocarcinoma は advanced stage が、mucinous cystadenocarcinoma は early stage が多い傾向がみられたが、生存率に有意差は認められなかった (Fig. 7)。

次に全臨床期における serous cystadenocarcinoma の CDDP 使用・非使用による比較を行ったところ、CDDP 使用群に $p < 0.01$ で有意であった (Fig. 8)。しかし、II 期及び III 期では有意差は得られなかった。

mucinous cystadenocarcinoma では症例数が少ないため、全臨床期においてのみ比較が可能であったが、CDDP 使用・非使用により有意な結果は得られなかった。

考 察

近年卵巣癌に対する化学療法として CDDP を主とした多剤併用化学療法が有効であるとの報告が多い。今回の結果では臨床期 II 期・cytological grading G₂・pattern grading well において CDDP 使用が生存期間延長に有効で

あるとの結果が得られ、CDDP の有効性が確認された。しかし advanced stage 及び high grade では CDDP の有効性が認められず依然として予後不良であった。これに反して他施設では advanced stage 及び high grade においても有効性を認めたとの報告が多かった。^{8)~11)} その理由は現時点では不明である。

卵巣癌の予後に関する因子の一つとして臨床期別分類があげられ、腫瘍種類は予後因子とはなり得ないということがいわれており、組織像の悪性度判定法としての分化度の方がより重要であるといわれている。¹²⁾ 分化度の分類法としては二つの方法があり、一つは Allan and Hertig が分類しているもので、高分化型・中間型・低分化型の 3 群に分類する方法であり、¹⁾ pattern grading とも呼ばれている。他の一つは Broders 分類であり、未分化細胞の占める割合で grade 1~4 の 4 群に分類する方法であり cytological grading とも呼ばれている。²⁾ Day らは 250 例の卵巣癌について分化度を grade I (well differentiated), grade II (moderately differentiated), grade III (poorly differentiated) に分類して予後との検討を行い grade が高くなるにつれて生存率が下がる傾向にあること、与えられた臨床期では grade が高くなるほど予後が不良であることを報告している。³⁾ また、Malkasian らは 730 例の卵巣癌を Broders 分類を用いて分化度を grade 1~4 に分類して検討を行い、そのうち 492 例の serous cystadenocarcinoma については stage I では grade 1 がほかより予後良好、stage II では grade が高くなるほど予後不良の傾向を示し、stage III, IV では同様に grade が高くなるほど予後不良の傾向を示すと報告している。⁴⁾ また、154 例の mucinous cystadenocarcinoma については、stage I では grade 1 が 2 より予後良好、stage III では grade 1 と 2 に有意差は認められず、stage III, IV では grade は 5 年生存率に影響を及ぼさないと報告している。Sorbe らは 501 例の卵巣癌について分化度を grade 1 (well

differentiated), grade 2 (moderately differentiated), grade 3 (poorly differentiated) に分類し予後との検討を行い grade が高くなるほど予後が不良となること, stage I 及び II では grade が高くなるほど予後不良であるが stage III, IV では予後に差を認めないと報告している。⁵⁾ Jacobs らは CDDP にて治療された stage III, IV の卵巣癌について分化度を well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated の3群に分類して検討しているが, 分化度と予後は全く関係ないと報告している。¹³⁾ Ozols らは stage III・IV の82例の卵巣癌について pattern grading 及び cytological grading について予後との関係を検討し, grade が高くなるにつれて予後不良となることを報告している。⁶⁾

以上の結果の違いは一概には比較できず, 各

研究者により分化度の分類基準が若干異なること 治療法の違い及び患者の performance status の違いもその原因の一部と考えられ, 今後これらを取り除いて十分なマッチングの上に立った比較が必要と思われる。この意味では1機関での卵巣癌症例の収集が少数例である現状より考え, 上記の点を考慮した多機関での協同研究が必要であると考えられた。今回の検討では CDDP の有効性が一応認められたが, 長期予後に関しては極めて予後不良であることは従来に比しあまり改善がないのも事実である。また, CDDPは腫瘍の類別が同一でもそれに対する感受性は個々の症例で異なること, 耐性の発現と思われる現象のあることも含め, 今後さらに強力な抗癌剤の開発及び有効な投与法を検索し, より適切な治療体系の確立が切に望まれる。

文 献

- 1) Allan, M. S. and Hertig, A. T.: Carcinoma of the ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 58: 640—653, 1949
- 2) Broders, A. C.: Carcinoma: Grading and practical application. *Arch. pathol. Lab. Med.* 2: 376—381, 1926
- 3) Day, T. G., Jr., Gallager, H. S. and Rutledge, F. N.: Epithelial carcinoma of ovary: Prognostic importance of histologic grade. *Cancer Inst. Monger.* 42: 15—18, 1975
- 4) Malkasian, G. D., Jr., Decker, D. G. and Webb, M. J.: Histology of epithelial tumors of the ovary: Clinical usefulness and prognostic significance of the histologic classification and grading. *Semin. Oncol.* 2: 191—201, 1975
- 5) Sorbe, B., Frankendal, B. and Veress, B.: Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 59: 576—582, 1982
- 6) Ozols, R. F., Garvin, A. J., Costa, J., Simon, R. M. and Young, R. C.: Advanced ovarian cancer: Correlation of histologic grade with response to therapy and survival. *Cancer* 45: 572—581, 1980
- 7) 田代正道: 卵巣漿液性嚢胞腺癌における臨床病理学的検討—とくに予後を左右する因子および化学療法効果推定因子の検討—. *久留米医学会誌* 50: 613—625, 1987
- 8) 小林 浩, 前田 真, 早田 隆, 川島吉良: 卵巣癌に対する多剤併用化学療法 (PAC療法) の検討. *日癌治療会誌* 23: 829—836, 1988
- 9) 澤田益臣, 尾崎公巳, 稲垣 実, 本郷二郎, 廣田養和, 高山克巳, 有本洋子, 和田武郎, 滝 一郎, 柳田隆穂, 柳本時廣, 丸尾 薫: 上皮性卵巣癌に対する Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamide 併用化学療法. *癌と化療* 14: 3301—3304, 1987
- 10) 嘉村敏治, 塚本直樹, 末永俊郎, 加来恒寿, 松隈敬太, 松山敏剛: 上皮性卵巣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—Cisplatin 以前の症例の予後との比較—. *癌と化療* 14: 1260—1263, 1987

- 11) 嘉村敏治, 塚本直樹, 徐 千晃, 加来恒寿, 井町正士, 松隈敬太, 松山敏剛: 上皮性 卵巣癌に対する Cisplatin, Adriamycin による併用化学療法—予後に関する因子の解析—. 癌と化療 13: 2954—2959, 1986
- 12) 上田外幸: 化学免疫療法. 産と婦 51: 1395—1401, 1984
- 13) Jacobs, A. J., Deligdish, L., Deppe, G. and Cohen, C. J.: Histologic correlation of virulence in ovarian adenocarcinoma: i. Effect of differentiation. Am. J. Obstet. Gynecol. 143: 574—580, 1982