

進行卵巣癌における予後推定スコア作成の試み

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 川島 吉良

Prognosis Estimation Score in Advanced Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI and Yoshiro KAWASHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,

Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

概要 III期以上の進行卵巣癌患者で寛解導入化学療法として Cisplatin (CDDP), Adriamycin (ADM), Cyclophosphamide (CPM) の3剤併用化学療法を施行した68例について、治療後3年未満で死亡した症例(死亡例)49例と3年以上生存した症例(生存例)19例の背景因子を比較検討し、数量化理論I類により生存期間に影響をおよぼす因子を抽出し、重症度により各因子に1, 2, 3点と重みづけをして合計点数により予後を推定する予後推定スコア表を作成し、生存期間との相関を検討した。

進行卵巣癌の予後に関連する因子として、その影響の大きい順に、手術術式、治療後残存腫瘍の部位、腹膜播種の程度、CA125低下率、Performance Status (PS) および組織型の6項目が選択された。その結果、生存期間3年以内の症例に関しては、生存期間と予後推定スコアとは $Y=1.286X-3.429$ [X: 予後推定スコア, Y: 生存期間(月数)] という正の相関関係が得られた。全症例にこの式を適応させた結果、予後推定スコアが17点以内であれば84.2%の患者が21カ月以内に死亡していることが判明した。一方、3年以上生存例の89.5%が18点以上のスコアを有していたが、生存期間との相関は認められなかった。

今回の予後推定スコアは主に腫瘍側因子により生存期間を推定する試みであり、21カ月未満で死亡する予後の不良な症例の選択には有効な手段であり、治療法の個別化に役立つものと思われる。

Synopsis The retrospective analysis of 68 advanced ovarian cancer cases was performed mainly to see whether certain predictive factors were present which might distinguish patients with risk for recurrence or death from those with a good prognosis. Six factors, such as the mode of operation, the site of metastasis, the degree of peritonitis carcinomatosa, the rate of the decline in serum CA125, Performance Status, and pathological type were selected as factors influencing prognosis. We then tried to tally the prognosis estimation score using these factors. The correlation between this score and the survival period was noted in only patients with a survival time up to 3 years. The following formula was obtained: $Y=1.286X-3.429$ [X: prognosis estimation score, Y: survival period (months)]. Cases were classified as follows according to the this score. When patients had a value equal to or less than 17, 84.2% of patients died within 21 months, while if patients had a value greater than 17, 34.7% of cases survived more than 36 months. On the other hand, 89.5% of cases with a survival period longer than 36 months had a prognosis estimation score greater than 18. However, there was little significant correlation between this score and the survival period in patients with survival period longer than 3 years. To conclude, although a low value for this score in advanced ovarian cancer, indicates a poorer prognosis, we cannot make an accurate prognosis for more than 3 years from this score.

Key words: Ovarian cancer • Prognostic factor • Survival period • Statistical analysis

緒言

癌の治療の原則は可及的腫瘍摘除であり、残存腫瘍が2cm未満の症例はそれ以上の症例にくらべて有意に予後が良好であり、tumor reductionの意義は最も重要であると言われている⁵⁾⁸⁾⁹⁾。しかし、現在、当教室の卵巣癌に対する基本術式は

単純子宮全摘出術兼両側付属器摘出術兼大網切除術であり、子宮頸癌のような系統的リンパ節廓清術は行っていない。術前にcomputed tomography (CT) 検査で傍大動脈リンパ節等に明らかにリンパ節転移を認める症例のみ可及的リンパ節摘除を行つている。その後、術後の残存腫瘍に対す

表 1

3年未満死亡例(49例)の内訳

| 患者 | 年齢 | PS | 臨床進行期 | 組織型 | 手術術式 | 化学療法(PAC) | 施行回数 | 放射線療法 | 外療法維持 | 腹水量 | 腹膜播種 | 寛腫瘍の転移部位 | 後腹膜リン | CA125値(U/ml) | CA125低下率 | 生存期間(カ月) | 再発・死亡(再発) | 予後推定スコア |
|----|----|----|-------|-----|------------|-----------|------|-------|-------|-----|------|------------------------------|-------|--------------|----------|----------|-----------|---------|
| 1 | 50 | 1 | III | S | 完 | | 2 | - | - | - | + | - | - | >500 | 14.1 | 30 | 8 | 22 |
| 2 | 38 | 0 | III | S | 不 | | 5 | - | 5-FU | + | ++ | CT(-) | - | 483 | 12.8 | 21 | 3 | 18 |
| 3 | 61 | 2 | III | S | 不 | | 4 | - | UFT | + | + | CT(-) | - | >500 | 16.7 | 23 | 4 | 18 |
| 4 | 51 | 1 | III | S | 完 | | 3 | - | - | + | - | - | - | 296 | 11.8 | 35 | 17 | 22 |
| 5 | 40 | 1 | III | M | 完 | | 2 | - | - | - | - | - | + | 47 | 3.1 | 20 | 6 | 24 |
| 6 | 62 | 0 | III | M | 不 | | 4 | - | 5-FU | ++ | + | CT(-) | - | 36 | 1.8 | 31 | 5 | 22 |
| 7 | 51 | 1 | III | S | 不 \geq 2 | | 4 | + | - | + | ++ | 骨盤内4 \times 3cm | + | 136 | 2.3 | 13 | 7 | 12 |
| 8 | 46 | 1 | III | S | 不 | | 4 | - | - | + | - | 大網 | - | >500 | 15.6 | 17 | 8 | 19 |
| 9 | 62 | 2 | IV | M | 試 | | 3 | - | - | + | ++ | 肝・大網・骨盤内 | - | 390 | 6.0 | 11 | 3 | 15 |
| 10 | 52 | 1 | III | M | 不 | | 3 | - | 5-FU | ++ | + | 後腹膜リンパ節 | + | 231 | 3.7 | 9 | 2 | 21 |
| 11 | 71 | 2 | III | S | 不 \geq 2 | | 4 | - | UFT | ++ | + | 骨盤内3 \times 3cm | - | 396 | 7.9 | 16 | 7 | 15 |
| 12 | 40 | 0 | III | M | 完 | | 2 | - | - | + | - | - | + | >500 | 25.0 | 20 | 8 | 23 |
| 13 | 63 | 2 | III | E | 不 | | 3 | - | - | + | - | CT(-) | - | >500 | 12.8 | 26 | 16 | 19 |
| 14 | 72 | 3 | III | M | 不 \geq 2 | | 5 | + | - | ++ | ++ | 腹腔内3 \times 3cm | + | 112 | 3.2 | 15 | 5 | 20 |
| 15 | 41 | 1 | III | S | 不 | | 2 | - | 5-FU | + | - | CT(-) | - | 496 | 17.1 | 19 | 11 | 19 |
| 16 | 47 | 0 | III | M | 不 | | 4 | - | - | ++ | + | CT(-) | - | 46 | 1.6 | 34 | 6 | 22 |
| 17 | 70 | 3 | IV | C | 試 | | 5 | - | - | ++ | ++ | 肝・大網・骨盤内 | + | 126 | 1.8 | 7 | 2 | 11 |
| 18 | 53 | 1 | III | E | 不 | | 2 | - | - | + | - | CT(-) | - | >500 | 7.2 | 18 | 10 | 20 |
| 19 | 64 | 2 | III | S | 不 \geq 2 | | 5 | + | - | - | ++ | CT(-) | - | 360 | 6.1 | 17 | 10 | 13 |
| 20 | 58 | 3 | III | S | 不 \geq 2 | | 4 | - | - | + | ++ | 骨盤内9 \times 4cm | - | >500 | 2.1 | 20 | 4 | 13 |
| 21 | 68 | 2 | IV | M | 不 \geq 2 | | 5 | - | 5-FU | - | ++ | 鎖骨上リンパ節 骨盤内5 \times 4cm | - | 31 | 1.1 | 26 | 5 | 15 |
| 22 | 42 | 1 | III | S | 不 | | 2 | - | UFT | - | - | CT(-) | - | 141 | 3.6 | 30 | 13 | 21 |
| 23 | 40 | 0 | III | M | 完 | | 3 | - | - | + | - | - | + | 79 | 5.6 | 23 | 10 | 25 |
| 24 | 65 | 1 | III | S | 不 \geq 2 | | 5 | - | - | ++ | ++ | 骨盤内6 \times 5cm | - | 163 | 1.7 | 14 | 6 | 14 |
| 25 | 32 | 1 | III | S | 不 | | 3 | - | - | + | + | 後腹膜リンパ節 | + | 214 | 3.1 | 19 | 7 | 19 |
| 26 | 54 | 1 | III | M | 不 | | 4 | - | - | ++ | - | CT(-) | - | 113 | 3.9 | 35 | 4 | 23 |
| 27 | 42 | 1 | III | S | 完 | | 2 | - | 5-FU | + | - | - | - | >500 | 17.9 | 33 | 10 | 22 |
| 28 | 53 | 2 | III | M | 不 \geq 2 | | 4 | - | - | + | ++ | 大網3 \times 3cm | + | 30 | 1.1 | 12 | 2 | 13 |
| 29 | 54 | 2 | III | E | 完 | | 2 | - | UFT | + | - | - | - | 492 | 25.9 | 30 | 19 | 22 |
| 30 | 42 | 1 | III | S | 不 | | 3 | - | - | - | + | CT(-) | - | 361 | 6.0 | 19 | 9 | 21 |
| 31 | 43 | 0 | III | M | 不 | | 4 | - | - | - | - | CT(-) | - | 210 | 3.2 | 28 | 5 | 24 |
| 32 | 67 | 2 | IV | M | 不 \geq 2 | | 4 | + | 5-FU | + | ++ | 肝 | + | 161 | 1.9 | 13 | 4 | 13 |
| 33 | 54 | 3 | III | S | 試 | | 3 | - | - | + | + | 骨盤~腹腔 10 \times 8cm | - | >500 | 1.7 | 9 | 3 | 15 |
| 34 | 56 | 3 | III | S | 不 | | 2 | - | UFT | ++ | + | CT(-) | - | 326 | 4.9 | 20 | 6 | 20 |
| 35 | 33 | 0 | III | M | 不 | | 3 | - | 5-FU | + | + | CT(-) | - | 14 | 0.8 | 26 | 6 | 22 |
| 36 | 34 | 1 | III | S | 不 \geq 2 | | 6 | - | - | - | - | 骨盤内5 \times 4cm | + | >500 | 1.7 | 11 | 5 | 14 |
| 37 | 55 | 1 | III | S | 完 | | 4 | - | 5-FU | + | - | - | + | 39 | 3.5 | 31 | 3 | 24 |
| 38 | 70 | 2 | III | E | 不 \geq 2 | | 5 | - | 5-FU | - | - | CT(-) | - | 63 | 3.3 | 16 | 10 | 18 |
| 39 | 56 | 1 | III | E | 不 | | 3 | - | - | ++ | + | CT(-) | + | 193 | 3.9 | 21 | 15 | 20 |
| 40 | 44 | 1 | III | M | 不 \geq 2 | | 6 | - | - | + | - | CT(-) | - | 26 | 0.8 | 18 | 3 | 18 |
| 41 | 45 | 1 | III | E | 不 | | 3 | - | 5-FU | + | - | CT(-) | - | 163 | 3.0 | 20 | 13 | 20 |
| 42 | 56 | 2 | III | E | 不 \geq 2 | | 4 | - | - | + | ++ | CT(-) | + | 321 | 3.3 | 16 | 13 | 14 |
| 43 | 36 | 0 | III | C | 完 | | 2 | - | - | + | - | - | + | 146 | 5.8 | 30 | 5 | 23 |
| 44 | 60 | 2 | III | C | 不 \geq 2 | | 5 | - | 5-FU | + | ++ | 骨盤内3 \times 3cm | + | 128 | 2.2 | 11 | 3 | 11 |
| 45 | 57 | 2 | IV | E | 不 \geq 2 | | 4 | - | - | ++ | + | 肝 骨盤内5 \times 5cm | - | >500 | 2.3 | 13 | 9 | 14 |
| 46 | 47 | 1 | III | S | 不 | | 3 | - | UFT | + | - | CT(-) | - | >500 | 4.5 | 20 | 7 | 21 |
| 47 | 49 | 2 | III | C | 不 \geq 2 | | 6 | + | - | - | + | CT(-) | - | 324 | 3.2 | 21 | 7 | 17 |
| 48 | 37 | 0 | III | E | 完 | | 3 | - | - | + | - | - | - | 141 | 5.0 | 35 | 19 | 26 |
| 49 | 59 | 2 | III | C | 不 \geq 2 | | 7 | - | - | + | ++ | 骨盤内5 \times 5cm | + | 139 | 2.0 | 10 | 4 | 11 |

3年以上生存例(19例)の内訳

| 患者 | 年齢 | PS | 臨床進行期 | 組織型 | 手術術式 | 化学療法(PAC) | 施行回数 | 放射線療法 | 外療法 | 腹水量 | 腹膜播種 | 寛解後導の残部化存位 | 後パ腹節膜リン | CA125値(U/ml) | CA125低下率 | 生存期間(カ月) | 再発・再然るから | 現在(カ月) | 予後推定 | スコア |
|----|----|----|-------|-----|------------|-----------|------|-------|------|-----|------|------------|---------|--------------|----------|----------|----------|--------|------|-----|
| 1 | 46 | 0 | III | S | 完 | | 2 | - | - | + | - | - | - | 264 | 20.3 | 65 | N | | 23 | |
| 2 | 52 | 1 | III | S | 不 | | 3 | - | 5-FU | ++ | + | CT(-) | - | >500 | 26.3 | 39 | N | | 19 | |
| 3 | 48 | 2 | III | M | 不 | | 4 | - | 5-FU | + | - | 骨盤内2×1cm | - | 36 | 3.6 | 52 | 40 | | 22 | |
| 4 | 31 | 0 | III | S | 完 | | 2 | - | - | - | - | - | - | 311 | 28.3 | 60 | N | | 23 | |
| 5 | 54 | 1 | III | M | 不 | | 4 | - | 5-FU | + | ++ | CT(-) | - | 46 | 2.4 | 40 | N | | 19 | |
| 6 | 55 | 2 | III | S | 不 \geq 2 | | 4 | - | UFT | ++ | ++ | 骨盤内3×3cm | + | >500 | 17.2 | 36 | 23 | | 11 | |
| 7 | 55 | 2 | IV | M | 不 | | 4 | + | - | ++ | + | CT(-) | - | 67 | 2.3 | 46 | N | | 20 | |
| 8 | 36 | 1 | III | M | 不 | | 5 | - | 5-FU | + | - | 後腹膜リンパ節 | + | 40 | 1.3 | 43 | 残存 | | 19 | |
| 9 | 62 | 2 | IV | S | 不 | | 3 | - | - | + | + | CT(-) | - | 92 | 5.8 | 39 | N | | 20 | |
| 10 | 49 | 1 | III | M | 完 | | 2 | - | - | - | - | - | - | 18 | 1.2 | 62 | N | | 24 | |
| 11 | 69 | 2 | III | E | 完 | | 4 | - | - | + | - | - | - | 69 | 3.5 | 78 | N | | 24 | |
| 12 | 57 | 1 | III | E | 不 | | 5 | - | UFT | + | - | CT(-) | - | 116 | 4.0 | 70 | N | | 22 | |
| 13 | 39 | 2 | III | M | 完 | | 3 | - | - | - | - | - | - | 76 | 3.0 | 54 | N | | 23 | |
| 14 | 51 | 2 | III | S | 不 \geq 2 | | 7 | - | 5-FU | ++ | ++ | 骨盤内5×5cm | - | >500 | 16.7 | 42 | 残存 | | 13 | |
| 15 | 70 | 1 | III | M | 不 | | 3 | - | - | + | ++ | 大網6×6cm | - | 138 | 6.9 | 42 | 残存 | | 19 | |
| 16 | 73 | 1 | III | E | 不 | | 4 | - | - | ++ | ++ | CT(-) | - | 394 | 15.2 | 61 | N | | 18 | |
| 17 | 40 | 3 | III | C | 不 | | 6 | - | - | + | - | CT(-) | - | 306 | 10.6 | 53 | N | | 18 | |
| 18 | 59 | 0 | III | E | 完 | | 2 | - | - | + | + | - | - | 418 | 13.9 | 50 | N | | 24 | |
| 19 | 42 | 1 | III | M | 不 \geq 2 | | 7 | + | UFT | + | ++ | 骨盤内3×2cm | - | 98 | 4.7 | 49 | 残存 | | 18 | |

S：漿液性嚢胞腺癌，M：ムチン性嚢胞腺癌，E：類内膜癌，C：類中腎癌，

完：肉眼的完全手術，不：不完全手術であるが残存腫瘍の最大径が2cm未満，不 \geq 2：不完全手術であるが残存腫瘍の最大径が2cm

以上，試：試験開腹術，CT(-)：治療後CT検査で残存腫瘍が確認できない

N：CT等の諸検査で腫瘍が検出できない，残存：治療後より現在まで腫瘍が残っている

る化学療法として Cisplatin (CDDP) を含んだ多剤併用療法である PAC 療法，すなわち，CDDP 50 mg/m²，Adriamycin (ADM) 50mg/m²，および Cyclophosphamide (CPM) 500mg/m²を寛解導入化学療法として行っているのが現状である²⁾。

進行卵巣癌で長期生存している症例を検討すると，寛解導入化学療法としての PAC 療法で progressive disease (PD) となった症例で3年以上の長期生存例は認めていない。長期生存するためにはまず，PAC 療法に奏効することが必要である。さらに，奏効率を上げるためには dose intensity が重要であり，われわれの検討²⁾でも dose intensity が高い症例ほど腫瘍縮小率も高いことが証明された。しかし，dose intensity と生存期間には必ずしも相関が認められず，PAC 療法奏効例でも治療後約2年で再発，死亡する症例が多く認められ，現在行っている手術および PAC 療法では限界があるものと思われる。

進行卵巣癌の予後におよぼす因子を解析した結果，症例による治療法の個別化が必要なことが推定されたため，今回は進行卵巣癌患者68例について生存期間に影響をおよぼす各因子を数量化理論 I 類により各因子の基準化カテゴリー・ウェイトおよび偏相関係数を求め，これをスコア化することにより，予後推定スコア表を作成した。そして現在の治療法では延命の得られない症例を選択し，治療法の個別化を行うための方針について検討した。

研究方法

組織型を確認でき予後の追跡ができた III 期以上の卵巣癌患者68例について検討した。

その内訳は初回治療後3年未満で死亡した症例(以下死亡例と略す)49例と3年以上長期生存している症例(以下生存例と略す)19例である(表1)。

両群間で解析した項目は，初診時年齢，治療前の Performance Status (PS)，臨床進行期 (III 期

あるいはIV期で臨床進行期はFIGO分類に従った), 組織型(漿液性嚢胞腺癌(以下『S』と略す), ムチン性嚢胞腺癌(以下『M』と略す), 類内膜癌(以下『E』と略す), および類中腎癌(以下『C』と略す)の4種類), 手術術式(肉眼的完全摘除術(以下『完』と略す), 不完全手術であるが残存腫瘍最大径が2cm未満(以下『不』と略す), 不完全手術であるが, 残存腫瘍最大径が2cm以上(以下『 ≥ 2 』と略す), および試験開腹(以下『試』と略す)の4種類に分類), 寛解導入化学療法はPAC療法施行症例であり, その施行回数(PAC療法のdoseはCDDP, ADM, CPMがそれぞれ, 40~50mg/m², 40~50mg/m², 400~500mg/m²である), 放射線療法(主にMoving Strip法)の有無, 外来維持療法(使用薬剤は5-FU 200~300mg/日, UFT 3cap/日をそれぞれ最低12カ月以上内服)の有無, 腹水量の程度(500ml未満を(-), 500以上2,000ml未満を(+), 2,000ml以上を(++)として記載), 腹膜播種の程度(数個のみを(-), 両者の中間を(+), 健常腹膜が認められないくらいびまん性に多発している状態を(++))として記載), 寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位と大きさ, 後腹膜リンパ節転移の有無, 治療前CA125値, CA125低下率(治療前CA125値/治療開始1カ月のCA125値), 生存期間, 再発・再燃から死亡までの期間(あるいは再発・再燃から現在に到るまでの期間)の16項目である。

有意差検定は χ^2 およびt検定により行つた。

今回選択した各因子のなかで生存期間に関与する因子の抽出を数量化理論I類により行つた。アイテムおよびカテゴリーは表4に示した通りである。

結 果

1. 死亡例における各因子別の平均生存期間(表2)

1) 年齢

50歳未満の患者の平均生存期間は21.7カ月であり, 50歳以上の18.2カ月より生存期間の延長を認めたが統計学上有意差を認めなかつた。

2) 手術完遂度および組織型

生存期間は完が30.3カ月と最も延長し, 不, ≥ 2 ,

試の順に短縮し, それぞれ, 20.1, 14.7, 8.3カ月であつた。また, 完, ≥ 2 , 試では組織型別に生存期間に差を認めなかつたが, 不ではムチン性嚢胞腺癌の生存期間の短縮(平均14.5カ月)を認めた。これは再発・再燃してから死亡するまでの期間が短いことに起因しているように思われた。

3) PSとの関係

PS 0, 1, 2, 3の平均生存期間はそれぞれ, 23.4, 21.2, 17.3, 14.2カ月とPSが進むにつれて生存期間は短縮した。

4) 腹水量との関係

腹水量(-), (+), (++)の平均生存期間はそれぞれ, 20.4, 21.4, および14.7カ月であり, 腹水量2,000ml以上になると生存期間は短縮した。逆に, 腹水量2,000ml未満の症例では生存期間におよぼす影響は認めなかつた。

5) 腹膜播種との関係

腹膜播種(-), (+), (++)の平均生存期間はそれぞれ, 25.0, 17.6, および13.9カ月であり, 腹膜播種の程度が高度なほど生存期間は短縮した。

6) 寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位

CT等の画像診断で残存腫瘍を確認できなかつた症例の平均生存期間は23.5カ月であり, 残存腫瘍を認めた症例, すなわち, 骨盤内, 大網, 肝,

表2 3年未満死亡例における各因子別の平均生存期間

| | |
|--------------------|--|
| 年 齢 | 50歳未満: 21.7*, 50歳以上: 18.2 |
| 手術完遂度 | 完: 30.3, 不: 20.1, ≥ 2 : 14.7, 試: 8.3 |
| PS | 0: 23.4, 1: 21.2, 2: 17.3, 3: 14.2 |
| 腹水量 | (-): 20.4, (+): 21.4, (++) : 14.7 |
| 腹膜播種の程度 | (-): 25.0, (+): 17.6, (++) : 13.9 |
| 残存腫瘍の部位 | 残存腫瘍なし: 23.5, 骨盤内: 13.4 大網: 14.5, 肝: 10.5, 腹腔内: 15.0 後腹膜リンパ節: 15.0 |
| CA125低下率 | 3年未満死亡例: 6.1**(3年以上生存例: 9.9**) |
| 再発・再燃までの期間 | S: 13.4, M: 12.2, E: 10.9, C: 11.6 |
| 再発・再燃してから死亡するまでの期間 | S: 7.4, M: 4.7, E: 13.3, C: 4.2 |

*数値はすべて月数で示してある

**治療前CA125値/治療開始1カ月のCA125値

腹腔内、後腹膜リンパ節に腫瘍が確認された症例の平均生存期間はそれぞれ、13.4, 14.5, 10.5, 15.0, および15.0カ月であつた。とくに、肝や後腹膜リンパ節に転移を認めた症例での長期生存例は有意に少なかつた ($p < 0.05$)。

また、後腹膜リンパ節転移の有無による組織型別生存期間の比較では後腹膜リンパ節転移のある例では、とくに M と C において生存期間の短縮が認められた。

7) 治療前 CA125値

S と E には CA125値が高値を示す症例が多かつたが、各組織型別に検討してもいずれも治療前 CA125値と生存期間には相関は認められなかつた。

8) CA125低下率

CA125低下率と生存期間の相関係数を各組織型別に求めると、S は $r = 0.455$ ($p < 0.05$)、M は $r = 0.675$ ($p < 0.01$)、E は $r = 0.565$ ($p > 0.1$)、C は $r = 0.939$ ($p < 0.01$) となり、E 以外は良く相関した。

また、死亡例の CA125低下率の平均値は6.1であるのに対し、生存例では9.9であり、生存例の CA125低下率は有意に高かつた ($p < 0.05$)。

9) 再発・再燃までの期間とその後死亡するまでの期間

初回治療後、再発・再燃までの期間を組織型別に検討すると、S, M, E, C はそれぞれ13.4, 12.2, 10.9, 11.6カ月であつた。また、再発・再燃してから死亡するまでの期間はそれぞれ7.4, 4.7, 13.3, 4.2カ月であり、M と C では再発してから死

表3 3年未満死亡例と3年以上生存例の比較

| 項目 | 3年未満死亡例(49) | 3年以上生存例(19) | χ^2 検定 |
|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 年齢分布 | 32~72歳 (平均 51.9歳) | 31~73歳 (平均 52.0歳) | $p = 0.9677$ 有意差なし |
| PS | 0(9), 1(20), 2(15), 3(5) | 0(3), 1(8), 2(7), 3(1) | $p = 0.8964$ 有意差なし |
| 臨床進行期 | III期(44), IV期(5) | III期(17), IV期(2) | $p = 0.6852$ 有意差なし |
| 組織型 | S(20), M(15), E(9), C(5) | S(6), M(8), E(4), C(1) | $p = 0.7361$ 有意差なし |
| 手術術式 | 完(10), 不(19), ≥ 2 (17), 試(3) | 完(6), 不(10), ≥ 2 (3), 試(0) | $p = 0.2438$ 有意差なし |
| PAC療法施行回数 | 平均3.7回 | 平均3.9回 | $p = 0.7348$ 有意差なし |
| 放射線療法 | (5) | (2) | $p = 0.6852$ 有意差なし |
| 外来維持療法 | なし(31), 5-FU(12), UFT(6) | なし(11), 5-FU(5), UFT(3) | $p = 0.8959$ 有意差なし |
| 腹水量 | (-)(10), (+)(28), (++) (11) | (-)(3), (+)(11), (++) (5) | $p = 0.8864$ 有意差なし |
| 腹膜播種 | (-)(21), (+)(14), (++) (14) | (-)(9), (+)(4), (++) (6) | $p = 0.8197$ 有意差なし |
| 寛解導入治療後の 残存腫瘍の部位 | 骨盤内(11), 大網(3), 肝(4) 腹腔内(2) | 骨盤内(4), 大網(1), 肝(0) 腹腔内(0) | |
| 後腹膜リンパ節転移 | (17) | (2) | $p = 0.0463$ 5%の危険率で 有意差あり |
| 治療前 CA125値 | 269U/ml | 210U/ml | $p = 0.2327$ 有意差なし |
| CA125低下率 | 6.1 | 9.9 | $p = 0.0497$ 5%の危険率で 有意差あり |

()内の数字は症例数を示す。

亡するまでの期間が短かつた。

2. 生存例49例と死亡例19例の背景因子の検討 (表3)

両者の背景因子のうち χ^2 検定の結果, 有意差を認めたのは後腹膜リンパ節転移と CA125低下率の2項目のみであった。

3. 予後推定スコアと生存期間の関連 (表4,

表4 各因子(アイテム)のカテゴリー分類, 基準カテゴリーウェイトおよび偏相関係数

| アイテム | カテゴリー | 偏相関係数 | X | 基準カテゴリーウェイト |
|-----------|--------------|------------|-----------------|-------------|
| 年齢 | 50歳未満 | 0.154289 | X ₁ | +2.13179 |
| | 50歳以上 | | X ₂ | -2.25294 |
| PS | 0 | 0.225582 | X ₃ | +15.6681 |
| | 1 | | X ₄ | +0.82778 |
| | 2 | | X ₅ | -8.4221 |
| | 3 | | X ₆ | -2.77655 |
| 臨床進行期 | III期 | 0.155657 | X ₇ | +0.815359 |
| | IV期 | | X ₈ | -6.11519 |
| 組織型 | S | 0.199668 | X ₉ | -7.47918 |
| | M | | X ₁₀ | +10.2846 |
| | E | | X ₁₁ | +0.676219 |
| | C | | X ₁₂ | -3.97021 |
| 手術術式 | 完 | 0.577076 | X ₁₃ | +16.8595 |
| | 不 | | X ₁₄ | +3.39008 |
| | 不 \geq 2 | | X ₁₅ | -15.1924 |
| | 試 | | X ₁₆ | -13.5073 |
| PAC 施行回数 | 1から3回 | 0.156454 | X ₁₇ | -5.77892 |
| | 4から6回 | | X ₁₈ | +4.37589 |
| | 7回以上 | | X ₁₉ | +7.82358 |
| 放射線療法 | なし | -0.0514094 | X ₂₀ | +0.0938359 |
| | あり | | X ₂₁ | -0.615524 |
| 外来維持療法 | なし | 0.0339058 | X ₂₂ | -0.382162 |
| | 5-FU | | X ₂₃ | +0.160457 |
| | UFT | | X ₂₄ | +1.64532 |
| | | | | |
| 腹水量 | (-) | 0.0642111 | X ₂₅ | +9.03815 |
| | (+) | | X ₂₆ | -2.05188 |
| | (++) | | X ₂₇ | -3.03516 |
| 腹膜播種 | (-) | 0.36851 | X ₂₈ | +1.9302 |
| | (+) | | X ₂₉ | +2.27178 |
| | (++) | | X ₃₀ | -5.51721 |
| 残存腫瘍 | なし | 0.442847 | X ₃₁ | +4.21283 |
| | 骨盤, 腹腔等 | | X ₃₂ | +4.76889 |
| | 肝, 後腹膜リンパ節 | | X ₃₃ | -12.1348 |
| | | | | |
| CA 125値 | 99U/ml 未満 | -0.0885441 | X ₃₄ | -7.45302 |
| | 100から499U/ml | | X ₃₅ | +4.35856 |
| | 500U/ml 以上 | | X ₃₆ | -0.295539 |
| | | | | |
| CA 125低下率 | 10以上 | 0.352012 | X ₃₇ | -1.09225 |
| | 6.1から9.9 | | X ₃₈ | -8.23272 |
| | 3.1から6.0 | | X ₃₉ | +1.55044 |
| | 3.0以下 | | X ₄₀ | -0.444732 |
| | | | X ₀ | +25.1496 |

5. 図)

数量化理論 I 類による偏相関係数の高い順, すなわち, 生存期間に影響する因子の強い順に示すと表4のようになり, 手術術式, 寛解導入化学療法後の残存腫瘍の部位, 腹膜播種の程度, CA125低下率, PS, 組織型が選択された. さらに各因子ごとの基準化カテゴリーウェイトは表4のようになり, 生存期間(月数)を Y とすると

$$\begin{aligned}
 Y = & 25.1496 + 2.13179X_1 - 2.25294X_2 \\
 & + 15.6681X_3 + 0.82778X_4 - 8.4221X_5 \\
 & - 2.77655X_6 + 0.815359X_7 - 6.11519X_8 \\
 & - 7.47918X_9 + 10.2846X_{10} + 0.676219X_{11} \\
 & - 3.97021X_{12} + 16.8595X_{13} + 3.39008X_{14} \\
 & - 15.1924X_{15} - 13.5073X_{16} - 5.77892X_{17} \\
 & + 4.37589X_{18} + 7.82358X_{19} + 0.0938359X_{20} \\
 & - 0.615524X_{21} - 0.382162X_{22} + 0.160457X_{23} \\
 & + 1.64532X_{24} + 9.03815X_{25} - 2.05188X_{26} \\
 & - 3.03516X_{27} + 1.9302X_{28} + 2.27178X_{29} \\
 & - 5.51721X_{30} + 4.21283X_{31} + 4.76889X_{32} \\
 & - 12.1348X_{33} - 7.45302X_{34} + 4.35856X_{35} \\
 & - 0.295539X_{36} - 1.09225X_{37} - 8.23272X_{38} \\
 & + 1.55044X_{39} - 0.444732X_{40}
 \end{aligned}$$

という式が得られた. 各症例に本式をあてはめ計算すれば生存期間の予測値が算出されるが, 本式をより簡便にするため, 偏相関係数と基準カテゴリーウェイトの両者を考慮して表5のような予後推定スコア表を試作した. それに基づいた生存

表5 予後推定スコア表

| 項目 | 係数 | 点数 | | |
|-----------|----|----|-----------|------------------------|
| | | 3 | 2 | 1 |
| 手術術式 | 3 | 完 | 不 | 不 \geq 2, 試 |
| 残存腫瘍部位 | 2 | | 転移(-), 骨盤 | 肝, 後腹膜リンパ節 |
| 腹膜播種の程度 | 2 | | (-), (+) | (++) |
| CA 125低下率 | 2 | | 3.1から6.0 | \leq 3.0, \geq 6.1 |
| PS | 1 | 0 | 1 | 2, 3 |
| 組織型 | 1 | M | E | S, C |

例えば, 症例1では手術術式が「完」だから $3 \times 3 = 9$, 残存腫瘍部位は「なし」だから $2 \times 2 = 4$, 腹膜播種の程度は (+) だから $2 \times 2 = 4$, CA 125低下率は14.4だから $2 \times 1 = 2$, PSは1だから $1 \times 2 = 2$, 組織型は「S」だから $1 \times 1 = 1$ であり, その合計は22点である. これを予後推定スコアとして計算した.

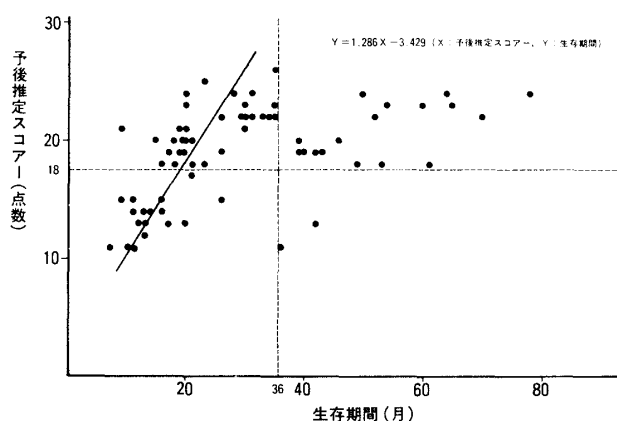


図 予後推定スコアと生存期間の関係

期間との相関を図に示すと、生存期間3年以内の症例に関しては予後推定スコアとは正の相関を認め、

$Y = 1.286X - 3.429$ [X: 予後推定スコア, Y: 生存期間 (月数)]

という相関関係が得られた。すなわち、予後推定スコアが17点以下であれば84.2% (16/19) が21カ月以内に死亡していることが判明した。逆に3年以上の長期生存例は89.5% (17/19) が18点以上のスコアを有していたが、スコアが18点以上の症例では生存期間とスコアの相関は認められなかった。

考 案

浜松医科大学産科婦人科学教室では昭和52年の開院以来、昭和55年までは寛解導入化学療法としてMETVFC (mitomycin C 0.04mg/kg, CPM 2mg/kg, toyomycin 0.01mg/kg, vincristine 0.02mg/kg, 5-FU 10mg/kg, cytosine arabinoside 0.8mg/kg) 療法を主体に行ってきたが、昭和55年以降は寛解導入化学療法としてCDDP 50mg/m², ADM 50mg/m², CPM 500mg/m²を用いたPAC療法を実施している。昭和60年に行った解析の結果²⁾、PAC療法の奏効率は初回治療であれば67%とMETVFCにくらべて非常に優れた治療方法であった。しかし、奏効率の上昇を認めたにもかかわらず3年生存率ではCox-Mantel法で両療法に有意差を認めない結果に終わった。この時点での外来維持療法は主に5-FUやUFTなどの経口抗癌剤を主治医の判断により使用していた。

そこで、昭和60年以降は寛解導入化学療法としてPAC療法を施行し、Ic期以上の症例でNC以上が得られた症例ではほぼ全例、外来維持療法として数カ月ごとに2～3日間の短期入院によりPAC療法を実施している。しかし、症例によつてはover treatmentの感もあり症例の個別化を行う必要性が痛感された。

そこで現在われわれが実施している治療法では短期に死亡してしまい延命効果の得られない症例を選択し、治療法の個別化を計るため、過去に治療した卵巣癌患者68例について3年以上の生存例と3年未満の死亡例について解析を行い、予後に関連する因子を検討した。

解析の結果、手術術式、治療後残存腫瘍の部位、腹膜播種の程度、CA125低下率、PS、組織型の6項目が予後関連因子として選択され、それぞれ重症度により1, 2, 3点とスコアリングし、各因子に生存期間に關与する係数を乗じて6項目の合計点数により予後を推定する方法をとつた。その結果、表5に示す予後推定スコア表が試作された。このスコアを卵巣癌患者68例にあてはめてretrospectiveに検討してみると、生存期間3年未満の症例では $Y = 1.286X - 3.429$ [X: 予後推定スコア, Y: 生存期間 (月数)]と正の相関が認められた。すなわち、スコアが17点以下の症例は84.2%が21カ月以内に死亡しており、これらの症例は寛解導入化学療法としてのPAC療法に奏効しにくく、後腹膜リンパ節や肝転移を認めた症例が多いことが確認された。したがって、このような症例には漫然とPAC療法を行うのではなく、術後傍大動脈リンパ節を含んだ放射線治療を併用するか、可能であれば腎動脈起始部より傍大動脈リンパ節および骨盤内リンパ節までのaggressiveなリンパ節廓清などが外科的手術として必要になってくるものと考えられる。

一方、予後推定スコアが18点以上の49例について検討すると3年未満死亡例が32例 (65.3%)、3年以上生存例は17例 (34.7%)であり、スコア18点以上の症例では明確に生存期間を反映することは不可能であり、腫瘍側因子がほぼ同一の背景であつてもこれのみで生存期間を推定することは

困難であり、長期生存例では腫瘍側以外の因子、例えば宿主側因子等も生存期間に大きく関与していることが示唆された。

一般に癌の予後を左右する因子には腫瘍側因子、宿主側因子、治療因子の3項目が必要であると考えられる¹⁾³⁾。例えば、頭頸部扁平上皮癌患者について Huang, A.T. et al⁶⁾が報告しているようにリンパ球サブクラスやインターロイキン-2 生合成能が予後と大きく関連していることを考えると宿主側の免疫能も重要な因子であると思われる。さらに腫瘍の量的診断のみならず、乳癌における estrogen receptor の有無⁴⁾や epidermal growth factor receptor の有無⁷⁾などの腫瘍の質的性格の相違が予後を大きく左右している可能性も考慮しなければならない。

また、今回われわれは CA125低下率という概念を予後推定因子の一つとして採用したが、絨毛性疾患における hCG にくらべるとはるかに感度が鈍いため CA125 単独では実用性に乏しい。すなわち、CA125 値が治療後正常値を示しても進行癌であれば多くの症例が将来再発してくる。しかし、逆に CA125 が治療後も正常値に復さない症例は予後不良であることは明白であった。

今回の予後推定スコアは主に腫瘍側因子より生存期間を推定する試みであり、21カ月未満で死亡する予後の極めて不良な症例の選別には非常に有効な手段であった。しかし、腫瘍の質的性格、宿主側因子を組み入れないかぎり生存期間を明確に推定することは困難である。すなわち、卵巣癌患者の予後を推定する因子としては、まず、腫瘍

側因子と治療因子が重要であるが、3年以上長期生存するかどうかは宿主側因子あるいは腫瘍の質的性格も大切であると考えられる。

文 献

1. 池田龍介, 鈴木孝治, 津川龍三, 山田裕一: 多変量解析による腎癌の予後に影響する因子の検討, 癌の臨床, 32: 357, 1986.
2. 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, 日産婦誌, 23: 829, 1988.
3. 久保田進, 奥村敏之, 大原 潔, 秋貞雅祥, 五味弘道, 中野隆史, 荒居龍雄: 子宮頸癌の予後因子とその総合指標, 癌の臨床, 33: 1061, 1987.
4. Clark, G.M., Sledge, G.W. Jr., Osborne, C.K. and McGuire, W.L.: Survival from first recurrence: Relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J. Clin. Oncol., 5: 55, 1987.
5. Hacker, N.F., Berek, J.S., Lagasse, L.D., Nieberg, R.K. and Slashoff, R.M.: Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. Obstet. Gynecol., 61: 413, 1983.
6. Huang, A.T., Mold, N.G., Fisher, S.R., Brantley, B.A., Cole, T.B., Wallman, M.J. and Crocker, A.I.: A prospective study of squamous head and neck carcinoma. Cancer, 59: 1721, 1987.
7. Sainsburg, J.R.C., Farndon, J.R., Needham, G.K., Malcom, A.J. and Harris, A.L.: Epidermal-growth-factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. Lancet, 20: 1398, 1987.
8. Schwartz, P.E.: Surgical management of ovarian cancer. Arch. Surg., 116: 99, 1981.
9. Wijnen, J.A. and Rosenshein, N.B.: Surgery in ovarian cancer. Arch. Surg., 115: 863, 1980.

(No. 6634 平1・6・6 受付)