

腹水中に浮遊する癌細胞塊の存在と 卵巣癌難治性化との関連を実証 ～新たな治療標的の確立に期待～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の吉原雅人 特任助教、芳川修久 助教、梶山広明 教授、同生物統計学の江本 遼 特任助教、松井茂之 教授らの研究グループは、腹水中に浮遊する癌細胞塊の存在が、多様な病態を呈する卵巣癌において、病期分類、組織型^{*1}などの腫瘍の特性や、年齢や手術法などの患者背景に関わらず、治療後の生命予後を著しく悪化させることを、大規模な患者追跡予後調査と傾向スコア逆数重み付け法^{*2}を用いた統計モデルによって明らかにしました。

卵巣癌は婦人科領域における最も予後不良な癌の一つであり、血行性、リンパ行性の転移に加えて、経腹水性の転移に伴う腹膜播種^{*3}という特徴的な進展様式を示します。その際に、腹水中に存在する転移の「種」となる癌細胞塊の存在が、腹水細胞診により示されることは、早期卵巣癌における予後因子となることが知られておりました。しかし、すでに多くの転移を伴う進行卵巣癌や、年齢（若年者や高齢者）、手術法（縮小手術や拡大手術^{*4}）などの異なる患者背景において、腹水中の癌細胞塊が生命予後に与える影響は、これまで明らかではありませんでした。

研究グループは、東海地方で約 35 年に渡って集められた、総計約 5,000 人に上る悪性卵巣腫瘍患者の大規模データを用いて、腹水中の癌細胞塊の存在が、あらゆる病態の卵巣癌において生命予後を悪化させることを、多角的な統計学的調整手法を用いて実証しました。さらに、腹水中の癌細胞塊に対する化学療法の治療効果を確認することに成功しました。本結果は、病状の進行を予測する因子となることに加えて、腹水中の癌細胞塊が難治性の卵巣癌における今後の新たな治療標的となる可能性が期待されます。

本研究成果は、国際科学誌「Scientific Reports」（英国時間 2021 年 7 月 26 日付けの電子版）に掲載されました。

ポイント

- 腹水中に浮遊する癌細胞塊の存在が、あらゆる病態の卵巣癌において生命予後を悪化させることが明らかとなりました。
- 腹水中の癌細胞塊に対しての化学療法の治療効果を確認することに成功しました。
- 腹水中の癌細胞塊は、病状の進行を予測する因子となることに加えて、難治性の卵巣癌における今後の新たな治療標的となる可能性が期待されます。

1. 背景

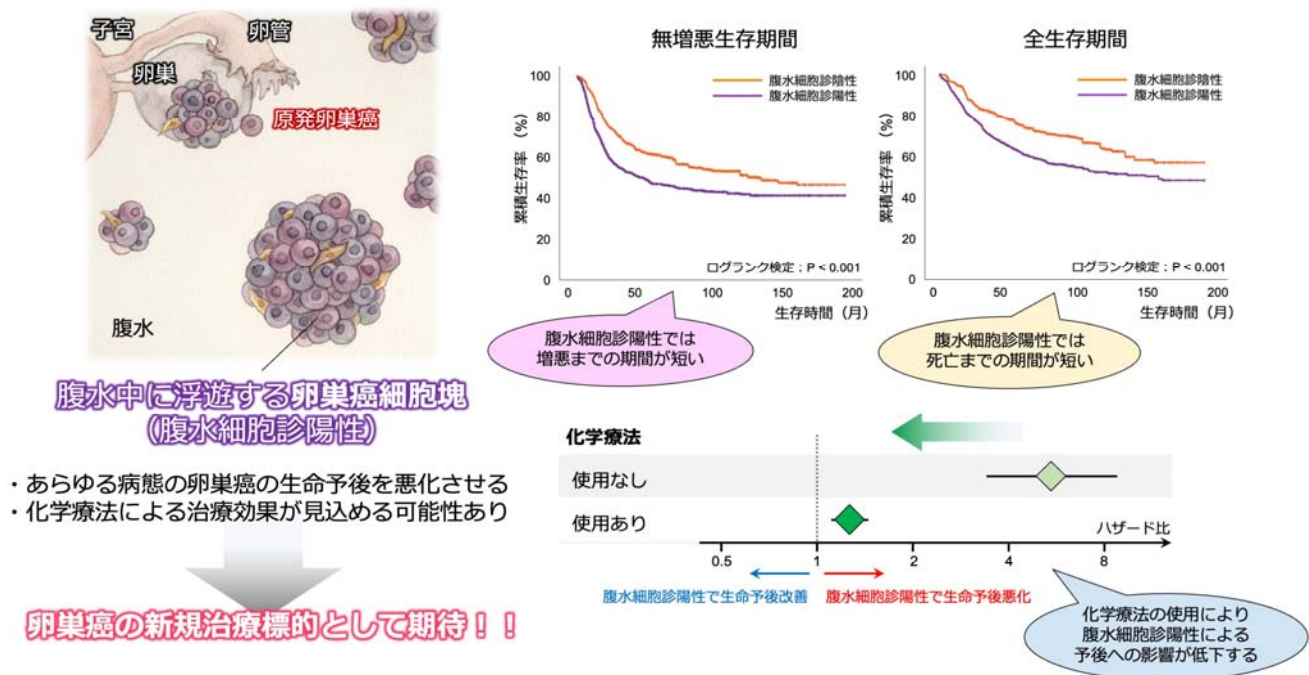
卵巣癌は婦人科領域における最も予後不良な癌の一つです。一般的な癌の進展経路である血行性、リンパ行性の転移に加えて、卵巣癌は経腹水性の転移に伴う腹膜播種^{※3}という特徴的な進展様式を示します。その際に、腹水中に存在する転移の「種」となる癌細胞の塊が存在することが知られており、腹水細胞診として臨床的に広く用いられております。早期の卵巣癌においては、腹水中の癌細胞の塊が証明された場合（腹水細胞診陽性）、治療後の再発リスクが上昇することが判明しております。しかし一方で、腹水中の癌細胞の塊の存在が、すでに多くの転移を伴う進行卵巣癌や、年齢（若年者や高齢者）、手術法（縮小手術や拡大手術^{※4}）などの異なる患者背景において、どの程度の臨床的意義を有するのかは、これまで明らかではありませんでした。

研究グループはこれまでに、卵巣癌の腹膜播種における「土壌」となる腹膜と、「種」としての癌細胞と関係性に着目して、研究活動を行って参りました。今回、腹水中に浮遊する癌細胞塊の存在と、多様な卵巣癌の病状における予後との関連を、大規模な患者追跡予後調査と多角的な統計学的調整手法を用いて明らかにしました。

2. 研究成果

名古屋大学医学部附属病院を中心とした東海卵巣腫瘍研究会による大規模患者追跡予後調査を元に、これまで東海地方で約35年に渡って集められた総計約5,000人に上る悪性卵巣腫瘍患者データをいたしました。本研究の項目に該当した1,906例の卵巣癌患者の内、腹水細胞診陽性患者885例、陰性患者1,021例を後方視的^{※5}に比較検討しました。その際、傾向スコア逆数重み付け法^{※2}という多角的な統計学的調整手法を用いることで、両群間の患者背景に生じるバイアス^{※6}を可能な限り調整しました。

その結果、腹水中の癌細胞塊の存在が、進行期分類におけるステージIVと粘液性癌という組織型以外のあらゆる病態の卵巣癌において、生命予後を悪化させることを実証しました（図1）。また、年齢区分（45歳以下、46～64歳、65歳以上）、進行期分類（ステージI、II、III期）、組織型^{※1}（漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌、その他特殊型）、手術法（拡大手術^{※4}、縮小手術）、残存腫瘍の有無、腹水量、化学療法の有無（図2）に関わらず、腹水中の癌細胞塊の存在は患者の生命予後を悪化させることを示しました。一方で、腹水中の癌細胞塊に対して、化学療法を使用した場合の生命予後が改善する可能性を推定し、治療効果を有する可能性を確認することに成功しました。これは、腹水中に浮かぶ癌細胞塊を消滅させることで、卵巣癌の治療成績が向上することを示唆する結果でした。



3. 今後の展開

腹水中の癌細胞塊の存在は、卵巣癌の病状の進行を予測する因子となることに加えて、浮遊する癌細胞塊自体を治療の標的とすることにより、卵巣癌の難治性を打破する新たな治療戦略の確立が期待されます。

4. 用語説明

- ※1 組織型：卵巣癌の中でも顕微鏡的に細胞の種類が異なり、主に漿液性癌、明細胞癌、粘液性癌、類内膜癌の4つの分類が存在する。
- ※2 傾向スコア逆数重み付け法：ある患者がそれぞれの群（本研究では、腹水細胞診陽性と陰性それぞれの患者グループ）に割り当てられる確率を傾向スコアとして算出し、逆数を重み付けすることで、群間の不均衡を調整する統計学的手法。
- ※3 腹膜播種：腹膜を覆う腹膜表面へ腫瘍細胞が「種を播いた」ように散布し、腹膜に転移巣を形成する卵巣癌に特徴的な転移形態。
- ※4 拡大手術：子宮と両側の卵巣・卵管に加えて所属リンパ節の郭清を含めた手術様式。縮小手術の場合は、子宮と片側の卵巣・卵管を残す妊孕性温存手術やリンパ節郭清を省略したものが含まれる。
- ※5 後方視的：介入を行わずに、これまで治療を行なった患者のデータを集計する手法。
- ※6 バイアス：本研究の様な調査研究において、患者群間の背景因子（例えば年齢や手術法の違い、化学療法の有無など）に生じる偏り。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Scientific Reports

論文タイトル : A large-scale multi-institutional study evaluating prognostic aspects of positive ascites cytology and effects of therapeutic interventions in epithelial ovarian cancer

著者 : Masato Yoshihara¹, Ryo Emoto², Kazuhisa Kitami¹, Shohei Iyoshi^{1,3}, Kaname Uno^{1,4}, Kazumasa Mogi¹, Sho Tano¹, Nobuhisa Yoshikawa¹, Shigeyuki Matsui², Hiroaki Kajiyama¹

所属 :

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2. Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine
3. The University of Freiburg's Faculty of Medicine
4. Lund University Faculty of Medicine

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93718-3>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Rep_210726en.pdf