

20020522

厚生労働科学研究研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

子宮体がんに対する標準的化学療法の  
確立に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成 15 (2003) 年 3 月

## 目 次

I	構成員名簿-----	2
II	総括研究報告	
	子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究-----	3
	青木大輔	
III	分担研究報告	
	1 米国を中心とした子宮体がん化学療法の現況に関する調査研究-----	9
	工藤隆一，寒河江悟	
	2 大阪医科大学産婦人科における子宮体がん治療の現状-----	12
	植木 實，寺井義人	
	3 子宮体がんにおける CDDP 感受性と DNA 修復異常-----	15
	星合 昊，渡部 洋	
	4 当科における子宮体がん治療の現況-----	17
	八重樫伸生，新倉 仁	
	5 医師主導型治験におけるデータセンターの役割に関する研究-----	19
	竹内正弘，高橋史朗	
	6 進行子宮体がんに対する多施設共同研究のための背景データの作成と feasibility study -----	22
	勝俣範之，秋月晶子	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表-----	27
V	研究成果の刊行物・別刷-----	29

## 構 成 員 名 簿

### 主任研究者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

### 分担研究者

工藤隆一 札幌医科大学産婦人科 教授  
植木 實 大阪医科大学産婦人科 教授  
星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授  
八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科産婦人科 教授  
竹内正弘 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門 教授  
勝俣範之 国立がんセンター第一領域外来部乳腺科 医員

### 研究協力者（五十音順）

秋月晶子 国立がんセンター婦人科 医員  
寒河江 悟 札幌医科大学産婦人科 助教授  
鈴木 淳 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
鈴木 直 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師  
高橋史朗 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門 講師  
玉田 裕 国立病院東京医療センター産婦人科 医師  
寺井義人 大阪医科大学産婦人科 助手  
富永英一郎 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 助手  
新倉 仁 東北大学大学院医学系研究科産婦人科 講師  
野崎晃一 近畿大学医学部産科婦人科 病院講師  
野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手  
三上幹男 国立埼玉病院産婦人科 医長  
渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
総括研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

研究要旨

子宮体がんの標準的化学療法の確立を目途としてタキサンおよびプラチナ製剤による臨床第II相試験を実施し、有効性（奏効率）と安全性を確立する多施設共同の臨床試験を実施するうえで必要となる実施計画書の立案を行った。これまで行われてきた臨床試験の内容を調査した結果、抗がん剤としてはトセタキセルとシスプラチンを用いることとした。この併用療法は国内・国外ともに未だ行われておらず、本臨床試験の結果が得られれば世界初の evidence となることか期待される。

分担研究者

工藤隆一

札幌医科大学産婦人科学 教授

植木 實

大阪医科大学産婦人科学 教授

星合 昊

近畿大学医学部産科婦人科学 教授

八重樫伸生

東北大学大学院

医学系研究科産婦人科学 教授

竹内正弘

北里大学大学院薬学研究科

臨床統計部門 教授

勝俣範之

国立がんセンター中央病院

第一領域外来部乳腺科 医員

研究協力者

寒河江 悟

札幌医科大学産婦人科学 助教授

寺井義人

大阪医科大学産婦人科学 助手

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科学 講師

野崎晃一

近畿大学医学部産科婦人科学

病院講師

新倉 仁

東北大学大学院

医学系研究科産婦人科学 講師

秋月晶子

国立がんセンター中央病院婦人科

医員

進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科

講師

鈴木 直

慶應義塾大学医学部産婦人科  
助手

鈴木 淳

慶應義塾大学医学部産婦人科  
助手

野村弘行

慶應義塾大学医学部産婦人科  
助手

三上幹男

国立埼玉病院産婦人科 医長

雷永英一郎

東京歯科大学市川総合病院  
産婦人科 助手

玉田 裕

国立病院東京医療センター 医師

## A 研究目的

子宮体がんの標準的化学療法の確立を目途としてタキサンおよびプラチナ製剤による臨床第 II 相試験を実施し有効性（奏効率）と安全性を確立する臨床試験を実施するうえで必要となる実施計画書の立案を行うこと。

## B. 研究方法

本研究の目的としている子宮体がんに対する臨床第 II 試験を実施するにあたり、臨床試験実施計画書の作成に必要な調査研究を行い、プロトコルの背景データとして最新のものを収集するとともに、これに基づき適確な抗がん剤を選択する。さらに、薬剤の安全性、臨床試験の倫理性を十分検討した後、進行・再発子

宮体がんに対するドセタキセル (docetaxel, DOC) とシスプラチン (cisplatin, CDDP) の併用療法に関する臨床試験実施計画書（案）を作成する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準を遵守して行うものとする。「被検者への説明と同意」に関しては、担当者が説明文書やその他適切な資料を用いて十分に説明し、臨床研究への参加について自由意志による同意を文書で取得するものとする。本臨床研究は実施計画書を遵守して行うものとし、実施計画書、同意説明文書については各参加施設の倫理委員会または治験審査委員会の承認を得るものとする。

## C 研究結果

子宮体がんの化学療法に関しては、卵巣がんで汎用されてきた CAP 療法（cyclophosphamide, adriamycin, CDDP）が本邦における現在の標準的化学療法と考えられており、その奏効率は 30-56% と報告されている。一方、パクリタキセル (paclitaxel, PTX) を含む多剤併用療法では奏効率のみの比較ではあるがこれを上回ることも米国にて報告されていること (Gynecologic Oncology Group (GOG) Statistical Report, Jan, 2002)、また、PTX を含むプロトコルによる研究が進行中であるが、放射線療法に組み合わせられることから毒性も高く受け入

れかたい面かあるのにもかかわらず、しかも欧米では、これまで放射線療法か治療の基盤であったにもかかわらず、化学療法は放射線療法に優るとも劣らないとの認識に至っていることなどか明らかとなった（GOG Business Meeting, Jan 17-19, 2003）。

そこで、(1)近い将来必須となるCAP療法なとの無作為化比較試験（RCT）の全国規模での実施を前提とした第II相試験か必要であること、(2) PTXを含む多剤併用療法の子宮体がんに関する成績はいくつかの報告かあるか、DOCの成績は未だ単剤使用のみであること、(3)他がんの領域では、CDDPはcarboplatinより生存の延長に寄与することが示唆されること、以上より、DOCとCDDP併用療法の子宮体がんに対する有効性（奏効率）と安全性を検証する第II相試験を計画した。

立案された実施計画書の概要は以下のことくである。

- ・目的 進行・再発子宮体がん症例を対象にDOCとCDDPとの併用療法を行い、有効性と安全性について検討することを具体的な目的とした。
- ・選択基準 主要臓器の機能が保たれている子宮体がん症例のうち、原発巣が子宮体がん（肉腫、癌肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている（内膜組織診または手術病理組織による）進行（III, IV期）または再発症例で、一般状態（ECOG Performance Status, PS）

が0~2の症例、さらにCT、MRIで計測可能な最長径（一方向）20mm以上、またはヘリカルCTで計測可能な最長径（一方向）10mm以上の病変を有する症例とした。

- ・治療方法 DOC 70 mg/m<sup>2</sup>とCDDP 60 mg/m<sup>2</sup>の投与を3週毎に投与し、これを1コースとして少なくとも3コース以上可能な限り継続投与することとした。
- ・目標症例数 背景データを勘案し、本併用療法の期待奏効率を45%、閾値奏効率を20%と定め、 $\alpha$ エラー=0.05、 $\beta$ エラー=0.20とした。Simon's Minimax Designを用いて計算すると、症例数は22例となる。脱落例を考慮して最終的に目標症例数を30例とした。
- ・評価項目 primary endpointとして奏効率（腫瘍縮小効果）、secondary endpointsとして有害事象、完遂率（feasibility）、生存期間（overall survival, OS）、無増悪生存期間（progression free survival, PFS）とした。
- ・判定方法 腫瘍縮小効果についてはRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドラインに従って効果判定を行うこととし、有害事象の評価には「NCI-Common Toxicity Criteria version 2-日本語訳 JCOG 版第2版」を用いることとした。

## D 考察

子宮体がんの化学療法に関する臨

床研究は、世界的にタキサンが注目されているものの目下のところ併用療法としては PTX を含むものが報告されているにすぎず、DOC は単剤の奏功率 (33%, Gordon AN, et al, Ann Oncol 13 109, 2002) しか報告されていない。したがって、今回計画した DOC を含む regimen は国内・国外ともに未だ行われておらず、本臨床試験の結果が得られれば世界初の evidence となることか期待できる。

プラチナ製剤としては、今回は CDDP を採用した。これは、子宮体がんに関する併用療法が CDDP を用いるものか多く、histological data との比較が可能となること、他がんの領域では、CDDP は carboplatin より生存の延長に寄与することか示唆されること (Rosell R, et al, Ann Oncol 13 1539-1549, 2002) による。

DOC と CDDP の併用療法は、同じ用量で卵巣がんに対して臨床第 I/II 相試験がすでに行われており、奏功率は 92.3% (12/13), CR 率 30.8% (4/13) ときわめて高い効果を示し、DLT の発現も許容範囲と考えられている。

作成した実施計画書 (案) は第 3 者的立場にある婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (NPO-JGOG) の治験審査委員会にて診査の後、各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認のもと、実際の臨床試験が開始されることとなる。一方、平成 15 年 7 月より始動か予定されている医師主導型治験との整合性を考慮すると、本臨床研

究のような臨床研究が医師主導型治験の中ていかなる位置づけにあるか未だ不明確な部分があり、各施設の対応も定型的なものはない。次年度の検討課題の 1 つと考えられた。

本研究計画で立案した臨床試験実施計画書に基づく臨床第 II 相試験はあくまで第 III 相試験としての RCT を行うことを前提としている。目下のところ、本邦における子宮体がんに対する CAP 療法と放射線単独療法との RCT の中間的な報告によれば両者間に生存率の差は見られていない (NPO-JGOG, 2003)。したがって、本試験で計画している DOC と CDDP 併用療法との間で将来 RCT を計画する場合、CAP 療法と放射線単独療法のとどちらが適切か確定しているとは言いが、関東近郊の 40 施設の調査結果によれば、大部分の施設で子宮体がんの補助療法として化学療法を選択していたことから、化学療法の方が放射線療法よりも acceptable であると考えられ、放射線単独療法が CAP 療法より有効であるとの最終報告かなされない限り、CAP 療法との間で RCT を計画することになろう。

目下、本邦では DOC ならびに PTX の子宮体がんの健康保険における適応症を得るべくそれぞれ単剤による第 II 相試験の症例登録が終了している。将来の第 III 相試験の実施を視野に入れると、本研究計画を遂行するのはこの時期が最も適時であると考えられる。

## E 結論

進行・再発子宮体がんに対する DOC と CDDP 併用化学療法を検討を行うべく、実施計画書を立案した。今後、始動する医師主導型臨床研究の動向を見据えて計画を遂行する必要があるものの、本臨床試験の結果が得られれば世界初の evidence となることか期待できる。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

- 1) Nakagawa-Okamura, C, Sato, S, Tsuji, I, Kuramoto, H, Tsubono, Y, Aoki, D, Jobo, T, Oomura, M, Hisamichi, S, Yajima, A  
Effectiveness of mass screening for endometrial cancer *Acta Cytol*, 46, 277-283, 2002
- 2) 青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸, 野澤志朗 腫瘍マーカーによる子宮体癌診断の要点 産婦人科の実際, 51 949-957, 2002
- 3) 青木大輔, 平沢 晃, 進 伸幸, 野澤志朗 婦人科癌と DNA ミスマッチ修復遺伝子 -HNPCC に関連する婦人科癌を中心として- 産婦人科の実際, 51 1361-1368, 2002
- 4) 青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸,

野澤志朗 子宮体部悪性腫瘍 産婦人科の世界, 54 45-54, 2002

- 5) 進 伸幸, 青木大輔, 鈴木 直, 野澤志朗 子宮体癌の化学療法 産科と婦人科, 69 595-603, 2002
  - 6) 進 伸幸, 青木大輔, 金杉 優, 平尾 健, 阪埜浩司, 鈴木 直, 野澤志朗 子宮体癌の治療法 産婦人科治療, 85 649-660, 2002
  - 7) 進 伸幸, 青木大輔, 塚崎克己, 野澤志朗 子宮内膜の癌化と糖鎖抗原の局在変化 病気の形態学(日本臨床電子顕微鏡学会 編), 223-225, 学際企画, 東京, 2002
- ### 2 学会発表
- 1) Hirasawa, A, Imoto, I, Aoki, D, Susumu, N, Nozawa, S, Inazawa, J  
Genomic instabilities are correlated with clinicopathological variables in endometrial cancer 93th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 2002, San Francisco, U S A
  - 2) 進 伸幸, 山上 亘, 青木大輔, 平沢 晃, 金杉 優, 瀬藤江里, 阪埜浩司, 吉村泰典, 野澤志朗 若年体癌 83 例における家族内癌集積性と臨床病理学的特徴の関連 第 54 回日本産科婦人科学会総会(東京), 2002, 4



- 3) 平沢 晃, 青木大輔, 進 伸幸, 阪  
 埜浩司, 井本逸勢, 稲澤讓治, 吉  
 村泰典, 野澤志朗 子宮体癌にお  
 けるケノム不安定性と臨床病理学  
 的因子との関連性についての検討  
 第 54 回日本産科婦人科学会総会  
 (東京), 2002, 4
- 4) 金杉 優, 青木大輔, 進 伸幸, 鈴  
 木 直, 片岡史夫, 東口敦司, 宇  
 田川康博, 吉村泰典, 野澤志朗  
 Histoculture Drug Response Assay  
 (HDRA) 法を用いた子宮体癌に対  
 する薬剤感受性試験の有用性につ  
 いての検討 第 54 回日本産科婦  
 人科学会総会 (東京), 2002, 4
- 5) 青木大輔 細胞診による子宮癌検  
 診の現況と課題 子宮がんの動向  
 と検診の課題 第 43 回日本臨床  
 細胞学会総会 (大阪) 2002, 5
- 6) Susumu N, Aoki, D, Suzuki, N,  
 Tsuda, H, Mukai, M, Nozawa, S  
 Workshop Special technologies in  
 histochemistry Application of two-  
 color FISH with liquid-based thin-  
 layer cytological preparations for  
 uterine cancers The Sixth Joint  
 Meeting of the Japan Society of  
 Histochemistry and Cytochemistry  
 and the U S Histochemical Society,  
 July 2002, Seattle, U S A
- 7) Susumu, N, Aoki, D, Kanasugi, M,  
 Hirasawa, A, Suzuki, N, Nozawa,  
 S Clinical application of two-color  
 FISH with liquid-based thin-layer  
 cytological preparations for  
 endometrial cancers Ninth Biennial  
 Meeting of the International  
 Gynecologic Cancer Society, October  
 2002, Seoul, Korea
- 8) Hirasawa, A, Aoki, D, Susumu, N,  
 Imoto, I, Inazawa, J, Nozawa, S  
 Relationship between genomic  
 imbalances and clinicopathological  
 features in endometrial cancer Ninth  
 Biennial Meeting of the International  
 Gynecologic Cancer Society, October  
 2002, Seoul, Korea
- 9) 進 伸幸, 青木大輔, 野村弘行,  
 阪埜浩司, 鈴木 直, 野澤志朗  
 シンポジウム 子宮体癌における  
 傍大動脈リンパ節廓清後の長期予  
 後について 子宮体癌における傍  
 大動脈リンパ節廓清の意義 第 33  
 回日本婦人科腫瘍学会学術集会  
 (東京), 2002, 11

## H 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

米国を中心とした子宮体がん化学療法の現況に関する調査研究

分担研究者 工藤隆一 札幌医科大学産婦人科 教授  
研究協力者 寒河江 悟 札幌医科大学産婦人科 助教授

研究要旨

子宮体かんに応用する化学療法は、これまでの cisplatin (CDDP) などのプラチナ製剤と adriamycin などのアントラサイクリン系薬剤に加えて、さらに今後注目される Taxane 系薬剤などが中心になるてあることが現在の流れである。

A. 研究目的

数ある抗がん剤の中で子宮体かんに健康保険が適応できる薬剤の少ないわが国において、より有効な子宮体がんの治療法の開発を目指し、世界的な臨床試験の調査を徹底し、新たな臨床試験の樹立を試みた。

B. 研究方法

日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 NPO-JGOG の子宮体がん委員会委員として、さらには米国の Gynecologic Oncology Group (GOG) の国際メンバーである GOG-Japan の運営委員として GOG Business Meeting (Jan 17-19, 2003 Savannah, GA, USA) に参加し、現在の子宮体がんの治療法に関する世界的な取り組みの現状を調査した。

C 研究結果

これまで行ってきた日本婦人科悪

性腫瘍化学療法研究機構 NPO-JGOG の子宮体がん第 4 次研究は子宮体がん術後に補助療法として放射線療法と CAP 療法の無作為化比較試験であり、データの解析中である。症例登録終了後の中間的な解析報告では両者の最終予後に有意な差はなさそうであり、最終解析を急いでいる。また現在登録中の第 5 次研究は症例の集積が進まず、新規臨床試験の早期開始を企画している。いずれにしても現在使用できる抗がん剤がほとんとなない状況で、再発危険度の高い症例に対する補助療法の開発が急務である。

米国 GOG での Uterine corpus committee での議論では、まず GOG122 に関して (III / IV 期子宮体がんに対する全骨盤放射線療法と Adriamycin / CDDP 療法の無作為化比較試験)、副作用はより高度だが化学療法の方が予後が良好であった。2003 年 ASCO

に報告予定である。また GOG177 により III / IV 期,再発子宮体かんに Paclitaxel / Adriamycin / CDDP (TAP) with G-CSF と AP の比較では、TAP がより成績が良い(JCO 掲載予定),さらに GOG184 では放射線療法と化学療法の併用療法のレシメンとして同様の TAP vs AP の比較試験が行われている。また GOG194 では、子宮体がん IC-IIIB 期で手術後に放射線療法 vs 放射線+化学療法(CDDP+Paclitaxel)の比較では、体かんに対する化学療法の重要性が見直されている。今後 Paclitaxel などの Taxane 系薬剤を含めた化学療法の検討が急務であり、委員会のメンバーに内科腫瘍医を増員していくことを決定し、内容的にも化学療法の内容には CDDP から Carboplatin に変えていく方向であった。

#### D. 考察

これまで行ってきた日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 NPO-JGOG の子宮体がん第 4 次研究の最終データ解析を急ぎ、術後療法の方向性を決定したい。そのうえで今後の化学療法の新しい臨床試験を開始したい。本班研究を通して新規標準的化学療法が確立できれば極めて意義深いことになると思う。また現在登録中の第 5 次研究は症例の集積が進まず、一日も早く新規臨床試験の早期開始を企画している。いずれにしても現在使用できる抗がん剤かほとんどない状況で、再発危険度の高い症例に

対する補助療法の開発ならびにその確立が急務である。国内での取り組みは海外での潮流にも合致しているへきてあり、その意味で米国 GOG での Uterine corpus committee での議論も重要である。GOG122 で III / IV 期子宮体かんに全骨盤放射線療法と Adriamycin / CDDP の化学療法の比較では、副作用はより高度だが化学療法の方が予後良好な様子であり、GOG177 により Paclitaxel / Adriamycin / CDDP(TAP)療法の有用性が指摘され、さらに GOG184 で放射線療法と化学療法の併用比較試験か、GOG194 でも術後に放射線療法 vs 放射線+化学療法の比較というように、子宮体がんに対する化学療法の重要性が見直されている。今後 Paclitaxel などの Taxane 系薬剤やプラチナ製剤の応用が中心になるであろうと考えられた。

#### E 結論

子宮体がんに応用する化学療法は、これまでの CDDP などのプラチナ製剤、Adriamycin などのアントラサイクリン系薬剤、さらに今後注目される Taxane 系薬剤などが中心になるであろうことが現在の流れてある。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) Mizumoto, H, Saito, T, Ashihara, K, Nishimura, M, Tanaka, R, Kudo, R

Acceleration of invasive activity via matrix metalloproteinases by transfection of the estrogen receptor-alpha gene in endometrial carcinoma cells Int J Cancer, 100 401-406, 2002

- 2) Ashihara, K , Saito, T , Mizumoto, H , Nishimura, M , Tanaka, R , Kudo, R Mutation of beta-catenin gene in endometrial cancer but not in associated hyperplasia Med Electron Microsc, 35 9-15, 2002
- 3) Ashihara, K , Saito, T , Mizumoto, H , Adachi, K , Tanaka, R , Nishimura, M , Ito, E , Kudo, R Loss of gamma-Catenin expression in squamous differentiation in endometrial carcinomas Int J Gynecol Pathol, 21 246-254, 2002
- 4) 工藤隆一, 寺澤勝彦 子宮体癌の手術療法 産婦人科治療, 85 661-665, 2002

## 2 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

大阪医科大学産婦人科における子宮体がん治療の現状

分担研究者 植木 實 大阪医科大学産婦人科 教授  
研究協力者 寺井義人 大阪医科大学産婦人科 助手

研究要旨

大阪医科大学産婦人科で治療した子宮体がん完全手術症例 324 例を対象に、再発について検討を行った。再発は 37 症例(11%)に認められ、手術進行期が進むほど再発率が高い傾向を認めた。再発部位の検討では骨盤内が 10/37(27%)と最多であった。また再発までの期間の検討では、3 年以内のものが 81.1%を占め、それらの 5 年生存率は 40%であった。進行がん症例、再発症例における従来の化学療法は、その効果は十分とは言えず、今後有効な治療法の確立が望まれる。その中で、卵巣癌で既に適応となっている Docetaxel などの新規抗癌剤併用療法が注目される。

**A 研究目的**

子宮体がんは欧米では一般的に子宮頸がんよりもその発生頻度が高く、婦人科がんの中でも最も発生頻度の高いがんの一つである。一方、本邦では子宮体がんの頻度が子宮頸がんよりも低いといわれていたが、年々増加傾向にある。子宮体がんはほとんどの症例が早期がんとして診断されることか多く、通常手術と放射線療法との併用により多くの症例で治療が望める一方、進行・再発子宮体がんには有効な治療法がないためにその予後は極めて悪い。近年子宮体がんは増加傾向にあり、それに伴い進行子宮体がん例や再発例も増加

しているか、未だに有効な治療法や標準的な治療が確立されていないため、卵巣がんに準じた抗がん化学療法を行っているのが現状である。そこで、今回同研究班では、子宮体がんの標準的治療法の確立を目指して研究することとなった。

**B 研究方法**

大阪医科大学産婦人科で 1988 年から 2001 年までの 14 年間に治療した子宮体がん 338 例のうち完全手術を施行しえた 324 例および、再発した 37 例を対象とし、進行期、組織型、再発部位、

再発までの期間、再発治療について検討した。

### C. 研究結果

子宮体がんに対する治療として手術療法を施行した後、子宮筋層浸潤 1/2 以上の症例に対しては、術後追加化学療法として CTP (Cyclophosphamide + THP + Carboplatin) 療法を追加してきたが、14 年間に治療した子宮体がん 338 例の 5 年生存率は、stage Ia 期 96%、Ib 期 96%、Ic 期 89%、II 期 81%、IIIa 期 87%、IIIb 期以上 50%であった。さらに、14 年間に治療した子宮体がん 338 例のうち完全手術を施行しえた 324 例より再発した 37 例を対象とし、進行期、組織型、再発部位、再発までの期間、再発治療について検討したところ、再発率は 37/324 (11%) であり、内訳は Ia 期 2/37 (5%)、Ib 期 6/134 (4%)、Ic 期 2/41 (5%)、IIa 期 2/12 (17%)、IIb 期 5/25 (20%)、IIIa 期 6/30 (20%)、IIIb 期 1/1 (100%)、IIIc 期 6/17 (35%)、IVb 期 6/6 (100%) であった。組織型では、類内膜腺癌 G1 14/201(7%)、G2 14/64(22%)、G3 7/27(25.9%)、腺扁平上癌 3/21 (14%)、明細胞腺癌 0/2(0%)、漿液性腺癌 2/3(66%)で、進行がんでの再発率が高い傾向があった。再発部位は骨盤内 10 例、膣壁 7 例、リンパ節 6 例、腹腔内 5 例、肺 3 例、その他、肝、脾、骨、脳であった。再発までの期間は、37 例中 3 年以内 30 例(81.1%)、3 年以降での再発 7 例(18.9%)で、再発診断時の有症状率は 14/37 (38%) であった。再発時に治療は CAP、EP、TJ、放

射線療法であり、3 年以内での再発の 5 年生存率は 40%、3 年以降での再発では 57%であった。

### D. 考察

14 年間に治療した子宮体がん 338 例の検討から、進行がん症例及び再発治療での化学療法の効果については、従来の CTP 療法は十分とは言い切れないことが判明した。従って、今後進行子宮体がんや再発子宮体がんに対する有効な治療法を確立することが急がれている。今回本研究では、進行子宮体がんに対する標準的治療を確立することを目的で、卵巣がんで既に適応となっている Docetaxel と CDDP との併用療法での治療効果と安全性を検討することを目指している。この研究により進行子宮体がんに対する新たな治療方法が確立される可能性がある。

### E. 結論

従来から予後が悪く標準的治療法が確立できていない進行・再発子宮体がんにおける Docetaxel と CDDP の併用化学療法を検討することによって、新たに有効な治療法が確立される可能性がある。

### F 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1 論文発表

1) Ueda, M, Terai, Y, Kumagai, K, Ueki,

- K, Yamaguchi, H, Akise, D, Hung YC, and Ueki, M Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas Int J Cancer, 98 335-343, 2002
- 2) Ueda, M, Yamashita, Y, Takehara, M, Teraï, Y, Kumagai, K, Ueki, K, Kanda, K, Yamaguchi H, Akise, D, Hung, YC and Ueki, M Survivin gene expression in endometriosis J Clin Endocrinol Metab, 87 3452-3459, 2002
- 2 学会発表
- 1) 熊谷広治, 植田政嗣, 神田宏治, 植木 健, 寺井義人, 山口裕之, 植木 實 婦人科癌 dihydropyrimidine dehydrogenase の発現と遺伝子変異, 第 54 回日本産科婦人科学会総会(東京), 2002, 4
- 2) 寺井義人, 植田政嗣, 植木 健, 明瀬大輔, 山口裕之, 佐藤靖史, 植木 實 婦人科癌における血管新生因子を分子標的とした浸潤転移の制御, 第 54 回日本産科婦人科学会総会 (東京), 2002, 4
- 3) 神田宏治, 寺井義人, 植木 健, 鶴長建充, 植田政嗣, 植木 實 子宮内膜癌術後患者の再発時における臨床的分析, 第 54 回日本産科婦人科学会総会 (東京), 2002, 4
- 4) 寺井義人, 植田政嗣, 植木 實, 佐藤靖史 シンポジウム 血管新生因子を分子標的とした婦人科癌の発育・進展とその制御, 第 43 回日本臨床細胞学会総会 (大阪), 2002, 5
- 5) 神田宏治, 山下光里, 植木 健, 熊谷広治, 植田政嗣, 植木 實 子宮内膜癌手術例への補助化学療法の成績と予後因子の解析, 第 107 回近畿産科婦人科学会学術集会, 第 81 回腫瘍研究部会 (大阪), 2002, 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

子宮体がんにおける CDDP 感受性と DNA 修復異常

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科学教室 教授  
研究協力者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科学教室 講師

研究要旨

子宮体がんに対する標準的化学療法確立のため、子宮体がん由来の培養細胞を用いて主に DNA 修復機能異常と抗がん剤耐性に関する基礎的な検討を行った。この結果、子宮体がん由来の cell line である HEC 59 cell に正常染色体導入によって DNA mismatch repair proficient 化を行った isolated clone HEC 59-Ch cell では cisplatin (CDDP) に対する感受性の回復が確認された。すなわち、子宮体がんに対する有効な化学療法 regimen の確立においては DNA 修復異常を含む遺伝子学的プロファイルの把握が必要であると考えられた。

A. 研究目的

子宮体がんにおける DNA mismatch repair 機能異常と CDDP 耐性について検討する。

B. 研究方法

子宮体がん由来の DNA mismatch repair deficient cell line である HEC 59 cell に micro-cell mediated chromosome transfer によって正常染色体の導入を行い、DNA mismatch repair proficient isolated clone を作製し、CDDP 添加による細胞増殖能について検討を行っ

た。

C 研究結果

1 正常染色体導入によって HEC 59 cell の microsatellite instability は完全に消失し、DNA mismatch repair proficient 化が確認された。

2 DNA mismatch repair proficient isolated clone HEC 59-Ch では parental cell line と比較して CDDP の感受性が回復した。

D. 考察

子宮体がんは婦人科がんの中で最



も DNA mismatch repair 機能異常を高率に有するとされているため、子宮体がんに対する効果的な化学療法の確立のためには DNA mismatch repair 機能を中心とした DNA 修復機能の抗がん剤奏効性に及ぼす影響についての検討が必要である。

今回の検討結果によって、DNA mismatch repair 機能は子宮体がんにおける CDDP 耐性との有意な関連性が示唆された。

#### **E. 結論**

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立のためには、子宮体がんの遺伝子学的プロファイルの把握が重要であると考えられた。

#### **F 健康危険情報**

特記すべきことなし。

#### **G 研究発表**

準備中

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

当科における子宮体がん治療の現況

分担研究者 八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科 教授  
研究協力者 新倉 仁 東北大学大学院医学系研究科 講師

研究要旨

東北大学医学部附属病院で治療した子宮体がん症例 188 例を対象として従来の治療法による成績を検討した。III, IV 期の進行子宮体がんにおいては補助療法として CAP 療法（cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin）を中心とした化学療法や放射線療法を施行してきたか、5 年生存率は III 期で 62%、IV 期で 20%と低く、新規抗がん剤による化学療法の確立が望まれる。

A 研究目的

子宮体がんの手術術式や補助療法についてはいまだ統一した見解が得られておらず、それが「子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究」班での検討課題である。本研究班が遂行する「トセタキセルとシスプラチンの併用化学療法」の有効性を考えた場合、それに対する比較対照として従来の治療法の効果をまず明らかにしておくことが重要である。そこで我々は東北大学産婦人科で治療した子宮体がん症例の治療法と予後について検討した。

B 研究方法

1993 年から 1998 年までの 6 年間に東北大学医学部附属病院で治療した子宮体がん症例 188 例を対象とした。病歴、手術記録、手術病理検査報告などから情報を収集し、Kaplan-Meier 法により生存率の検討を求め、log rank test を用いて検定した。予後因子の解析は Cox の比例ハザードモデルを用いた。

C. 研究結果

標準的な手術術式を単純子宮全摘術（ATH）、両側付属器切除術（BSO）、骨盤リンパ節郭清（PLA）とした。ただし IV 期症例に対しては ATH+BSO のみとし、化学療法を追加

した。手術不適例を以下に設定し、これらに対しては放射線療法を選択した。手術不適例 BMI(body mass index)>35 の高度肥満、PS $\geq$ 4、宗教上の理由や合併症のある症例、75 歳以上の高齢者など。また BMI>32、PS $\geq$ 3、70 歳以上の高齢者にはリンパ節郭清を施行しなかった。

術後補助療法の施行基準は、術後進行期 I a 期と I b 期の場合には組織学的分化度 G3、脈管侵襲、特殊組織型（漿液性、明細胞腺がんなど）を示すものとし、I c 期以上のものは全例で施行した。補助療法としては化学療法の CAP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) (cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 30mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>) または放射線療法を選択した。ただし特殊組織型や CAP 療法後の再発例には paclitaxel と carboplatin の併用療法を採用した。

対象症例の平均年齢は 55.3 $\pm$ 10.7 歳、進行期は、I 期 133 例、II 期 18 例、III 期 25 例、IV 期 5 例であった。治療内容では、手術のみか 95 例、手術+化学療法か 64 例、手術+放射線療法か 16 例、手術+化学療法+放射線療法か 6 例であった。

子宮体がんの 5 年生存率は I 期 (95%)、II 期 (100%)、III 期 (62%)、IV 期 (20%) であった。多変量解析による予後因子の検討では年齢 (60

歳以上)、骨盤リンパ節転移、臨床進行期が有意な予後不良因子であった。

#### D. 考察および結論

病変が子宮に局限している I, II 期の症例では現在の治療法でも良好な治療成績が得られることが判明した。一方、III, IV 期症例に対しては満足する治療効果が得られず、新しい治療法の検討、特に卵巣がんで有効率の高い Taxane 系の薬剤を組み合わせた多剤併用療法など新たな治療法の開発が最重要課題である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) 丹野純香, 伊藤 潔, 片平敦子, 岡村智佳子, 八重樫伸生, 岡村州博 わが教室における子宮体癌の管理 産婦人科治療, 85 683-689, 2002

##### 2 学会発表

- 1) 岡村智佳子, 新倉 仁, 伊藤潔, 八重樫伸生 子宮体癌検診の適応—現行の子宮がん検診の問題点と展望— 第 11 回日本婦人科がん検診学会 (東京), 2002, 11

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

医師主導型治験におけるデータセンターの役割に関する研究

分担研究者 竹内 正弘 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 教授  
研究協力者 高橋 史朗 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 講師

研究要旨

医師主導型治験を実施するに当たり、様々な基盤整備が必要である。特に第三者によるデータセンターは、薬剤師や看護師などの治験協力者と連携することにより、臨床研究の質を向上させ、結果の公平性を保つ重要な役割を果たすことが期待される。

A 研究目的

医師主導型治験は、患者に対する最善の治療法や標準的治療法、EBM（Evidence Based Medicine）を確立するために必要な証拠を創ることを目的としている。平成14年7月の薬事法の改正に伴い、平成15年7月に施行予定の「医師主導の治験の実施の基準に関する省令（案）」（仮称）に従い実施した医師主導の臨床研究が、医薬品承認申請データとして活用できるようになる。特に医師主導型治験では、

- (1) 先端医療研究に基づく新薬開発
  - (2) 小児用医薬品や難病治療薬などの必要性が高い分野の新薬開発
- が期待される。

「医師主導の治験の実施の基準に関する省令（案）」（仮称）は、企業主体の治験で用いられている現行GCPとほぼ同等の基準である。この基準に準拠した臨床研究を行うため

には、

- (1) 科学的な治験実施計画書などを作成できる医師を育成・配置
- (2) 薬剤師、看護師などの治験協力者の育成・配置
- (3) 臨床研究の質を向上するためのデータセンターの設立・拡充

などの基盤整備が急務であると考えられる。

本研究では、医師主導型治験におけるデータセンターの役割について注目する。まず、国内外の製薬企業やCRO(Clinical Research Organization)のデータマネジメント部門の業務内容を把握する。そして、限られた研究費や助成金の範囲内で、質の高いデータを得るためにデータセンターの業務内容について考察することを目的とする。

B. 研究方法

現行GCPに準拠した臨床試験を実