

課題番号 : (H14-効果(がん)-041)

分担研究者: (所属施設)信州大学医学部 産科婦人科 小西郁生

: (氏名) 同 堀内晶子

研究要旨:子宮平滑筋肉腫では細胞骨格蛋白であるカルポニン h1 の発現が、正常子宮筋および良性子宮平滑筋腫瘍に比べ低下しており、さらに、培養子宮平滑筋肉腫細胞にカルポニン h1 遺伝子を導入すると、造腫瘍能が抑制されることを示した。そこで、子宮平滑筋肉腫に対するカルポニン h1 遺伝子を用いた遺伝子治療法の開発を目的とした。低電圧 in vivo EP 法を用いて、カルポニン h1 の遺伝子導入を行うこととした。低電圧 in vivo EP 法は in vivo での遺伝子導入に有効であることが示された。また、カルポニン h1 遺伝子治療は、子宮平滑筋肉腫の新しい治療法として応用できる可能性が示唆された。

本年度の研究成果

A. 研究目的 子宮平滑筋肉腫は、子宮の悪性腫瘍の約 3%とその頻度は高くないものの、患者の5年生存率は 15%前後と極めて予後不良の腫瘍である。本腫瘍は再発、転移を引き起こし、放射線療法、化学療法ともに効果がなく、より有効な新しい治療法の開発が望まれている。カルポニン h1 は平滑筋アクチン、トロポミオシン、カルモジュリンに結合する細胞骨格蛋白で、特に分化型平滑筋に発現し、ミオシン Mg-ATPase 活性の抑制、アクチンの働きの抑制などから平滑筋細胞の収縮抑制に関与しているといわれている。これまでに、我々は、子宮平滑筋肉腫では細胞骨格蛋白であるカルポニン h1 の発現が、正常子宮筋および良性子宮平滑筋腫瘍に比べ低下しており、さらに、培養子宮平滑筋肉腫細胞にカルポニン h1 遺伝子を導入すると、造腫瘍能が抑制されることを示した。そこで、子宮平滑筋肉腫に対するカルポニ

ン h1 遺伝子を用いた遺伝子治療法の開発を目的とした。

B. 研究方法 近年、種々の固形癌に対して 1,000V/cm 以上の高電圧 in vivo electroporation (EP)法を用いて制癌剤の膜透過性を高める治療法が注目されている。我々は、患者にとって、より安全な、低電圧 in vivo EP 法を開発し、子宮平滑筋肉腫にきわめて有効であることを示してきた。さらに、IVE は制癌剤の透過性を亢進させるだけでなく、遺伝子導入にも用いられことが明らかとなってきている。そこで低電圧 in vivo EP 法を用いて、カルポニン h1 の遺伝子導入を行うこととした。

1) Green fluorescent protein (GFP)を発現する vector (pcDNA3.1/GFP-TOPO) に人カルポニン h1 cDNA を組み込み、遺伝子導入に用いた。子宮平滑筋肉腫細胞株 SK-LMS-1 をヌードマウス(BALB/c)の皮下に移植し腫瘍体積が 100~200mm³ になった時点で、PBS+EP 群、カルポニン

h1 遺伝子局注群、control vector+EP 群、カルボニン h1 遺伝子 +EP 群の 4 群それぞれ 6 腫瘍以上で実験を行い、EP 群の電流、電圧を計測した。2) in vivo EP 法で遺伝子導入した腫瘍を 48 時間後に採取し、蛍光顕微鏡で GFP の発現を観察した。3) 4 群間で腫瘍体積を比較した。

C. 研究結果 1) EP を行った各々の群に、電流および電圧には有意差はなかった。2) 48 時間後に蛍光顕微鏡で観察したところ、control vector +EP 群およびカルボニン h1 遺伝子 +EP 群では GFP の発現が認められた。2) 腫瘍体積を測定したところ、PBS+EP 群に比べてカルボニン h1 遺伝子局注群および control vector +EP 群では腫瘍の増大に差異は認められなかったが、カルボニン h1 遺伝子 +EP 群では、EP 後 14 日目から腫瘍の増大が有意に抑制された($p < 0.01$)。

D. 考察 今回の検討から、低電圧 in vivo EP 法は in vivo での遺伝子導入に有効であることが示された。

E. 結論 カルボニン h1 遺伝子治療は、子宮平滑筋肉腫の新しい治療法として応用できる可能性が示唆された。

G. 発表論文 (効果的医療技術の確立推進研究事業の研究成果に関するもの)

Horiuchi A, Nikaido T, Mitsushita J, Toki T, Konishi I, Fujii S. Enhancement of antitumor effect of bleomycin by

low-voltage in vivo electroporation: a study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. *Int J Cancer*. 2000 Nov 15;88(4):640-4.

二階堂敏雄、王 翠菊、堀内晶子、小西郁生

子宮平滑筋肉腫の遺伝子治療法の模索

産婦人科治療 2001 82. 599

堀内晶子

アクチン結合蛋白質カルボニン h1 は子宮平滑筋肉腫における腫瘍抑制遺伝子か？

信州医学雑誌 2001. 49. 95-96

厚生科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

研究課題名 (課題番号):

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)

分担研究者 : 岩手医科大学 杉山 徹

研究要旨:子宮肉腫に対する臨床試験として、世界ではじめて、塩酸イリノテカン(以下 CPT-11)単剤療法の、第Ⅱ相試験を企画した。また、本研究の独創的な点として、全症例網羅し、その、新鮮、凍結、ホルマリン固定標本を利用し、それぞれの基礎的研究に裏打ちされた臨床研究、いわゆるトランスレーショナルリサーチを行うことで、研究精度および密度をあげることを意図した。本疾患が稀な疾患であるため、症例集積には、全日本レベルでおこない、また複数年度研究を行う。

研究課題:子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号: (H14-効果(がん)-041)

分担研究者:(所属施設)岩手医科大学 産婦人科

:(氏名)杉山 徹

1. 本年度の研究成果

A. 研究目的 本研究の retrospective study で明らかになったように、子宮肉腫に対しては、ほとんどの化学療法が無効であることより新しい化学療法を中心とした標準治療の確立が急務である。以上のことより、厚生労働行政における、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の一環として行われる、メディカルフロンティア戦略に則って、働き盛りの女性国民ひいては、全国民の豊かで活力ある長寿社会を目指し、「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)」を行うことになった。本研究では、子宮肉腫に対して有効な化学療法を、エビデンスの高いスタディーで確立することを目指す。また、確固たる裏づけとなる基礎研究を同時に行う、トランスレーショナルリサーチという、スタ

ンスで行うことを基本とする。日本発、世界への新しい精度の高い臨床試験を行うことにより、子宮肉腫の治療の向上を目指すものである。

B. 研究方法 子宮肉腫の治療法に関しては、国内においての前方視的研究はなく、本班研究が初めての試みである。また、国外において過去には米国婦人科癌学会(GOG)の研究があるが、いずれも良好な成績をあげているとはいえない。2002年 Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Gemcitabin+Docetaxel の第Ⅰ/Ⅱ相試験が奏効率 53%と良好な成績を報告しているが、docetaxel を選択するという rationale に若干問題があり、現在、GOG0131G の第Ⅱ相試験として、再検討が行われている。我々の研究では、世界で初めて CPT-11 を選択した。これは、従来、子宮肉腫に使用された抗がん剤が、ア

ルキル化剤, DNA topoisomerase II inhibitor であつたのに対して, 子宮癌に有効性が確認されているが, 子宮肉腫には, かつて使用されたことのない, topoisomerase I inhibitor を使用する点で, 独創的である。しかしながら, 従来の化学療法では, 30%そこそこの奏効率であつたことを考えると, より良い奏効率が期待できる可能性がある。また, 今後の検討によっては, 遺伝子学的に検討され有効性の示唆される抗がん剤配合に対して, 可及的速やかに, 第 I/II 相試験を設定・施行していくシステム作りをおこなう。

具体的には, 子宮肉腫に対する臨床試験として, 世界ではじめて, 塩酸イリノテカン(以下 CPT-11)単剤療法の, 第 II 相試験を企画した

C. 結果 子宮肉腫の病因究明のため稀な本腫瘍を効率的に集積できるように班会議で登録システムと倫理的な問題の処理を決定した。IRB 申請用のプロトコールを作成し, IRB 許可施設での新規発生例より, 順次検体を集積できる段階に達した。登録はセンター登録方式で行う。班会議にてイリノテカン(CPT-11)単剤による第 2 相試験のプロトコールを作成した。同時に, 手術後の補助化学療法の有用性の検討を open study 形式で行うこととした。平成 15 年度研究から症例登録し, 稀な本腫瘍を基礎・臨床の両面から同時に効率的に研究を進めていける体制を確立できた。

D. 考察 現在, 臨床プロトコールは, 厚生労働省の新 GCP にのつとつた医師主導型臨床試験の実施要綱発表まちである。いかなる形となるかはいまだ未確定であるが早期に確立していただきたい。すでに 4 例の新規子宮肉が発生しており,

基礎研究に関してはすでに, 順調な登録作業が行われているが, 臨床試験は, pilot study として行われている。Pilot study の結果では, CPT-11 により 75% の縮小を示した。

E. 結論 平成 15 年度は, 平成 14 年度に完成したシステムに則り症例登録を順調に行うことにより, ①日本発の, 新抗がん剤 CPT-11(塩酸イリノテカン)の臨床応用は, 世界に先駆けた研究となる。さらに, retrospective study より, 得られた結果により, 平滑筋肉腫に対する術後補助化学療法の有用性が世界ではじめて前方視的に検討される。

また, 間接的な社会効果としては, 当該治療法が確立され, 子宮肉腫の治癒率が向上し, 女性の最頻腫瘍である子宮筋腫に対する女性国民の不安を大幅に軽減することが可能である。このような, 女性国民の不安の軽減が, 女性国民の保健増進, 福祉の向上②寄与することは明白である。

G.1. 発表論文

1. Takeuchi S., Terai Y., Ogasawara T., Toyoda S., Suzuki A., Fujita H., Yano J., Hamana S., Kim T: Present Review of Management for Uterine Sarcoma, Int. Gynecol Cancer, proceedings, 9th Biennial Meeting of the IGCS, 221-225

2. 豊田進司, 竹内 聡, 寺井義人, 小笠原利忠, 山辺晋吾, 永野忠義, 中山理 本山 覚 矢野樹理, 藤田宏行, 菱田克己, 広瀬敏行 過去 10 年間に子宮肉腫の治療法は進歩したか? Retrospective study of uterine sarcoma, 日癌治 PS69-4

(抄録)

3. 1) Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, Ikeda M, Umesaki N, Hasegawa K, Ishikawa M, Saji F, Hiura M, Takahashi T, Sato S, Ochiai K, Kikkawa F, Takeuchi S, Ohashi Y, Noda K. Irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Oncology* 63(1):16-22, 2002.

2. 学会発表

2002 年日本癌治療学会

2002 年国際婦人科癌会議

International Gynecological Cancer Society IGCS; Souel)

2003 年米国臨床癌学会 American Society of Clinical Oncology, ASCO

2003 年ヨーロッパ臨床癌学会 European Clinical Cancer conference (ECCO)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

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

平成 14 年度 「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究
(H14-効果(がん)-041)班研究

分担研究者 寒河江 悟

札幌医科大学産婦人科助教授

研究要旨 子宮肉腫に対する化学療法は、これまでごく少数の薬剤の研究があるのみで確立されたものは皆無である。新規の抗癌剤の検討は急務であり、基礎的遺伝子解析をまじえた臨床研究はきわめて重要と考える

A.研究目的

数ある抗癌剤の中で子宮肉腫において効果が期待できるものは数種類しかない。そこで、これまでに治療された子宮肉腫症例における臨床的効果を検証することにより、子宮肉腫の新たな標準的治療法の開発を目指した。

B.研究方法

北海道内主要施設での子宮肉腫症例の治療成績の調査を行い、合わせて札幌医大婦人科での症例も包括し、予後因子を解析した。合計 106 例の子宮肉腫症例を解析し、組織学的には高倍率 10 視野で 5 個以上の核分裂像を有するものを肉腫の診断基準とした。

C.研究結果

癌肉腫症例では 93.5%が悪性疾患として術前に診断されており、内膜癌 69.6%、肉腫が 23.9%であった。一方、平滑筋肉腫や内膜間質肉腫では術前には良性平滑筋腫としてそれぞれ 65%、75%診断されていた。完全手術

が施行された症例での 5 年生存率は癌肉腫で 78.8%、平滑筋肉腫 73.0%であり、内膜間質肉腫はおおくが低悪性度の I 期症例のため 5 年生存率は 94.7%であった。治療法に関しては癌肉腫や平滑筋肉腫ではリンパ節郭清や術後化学療法が予後に及ぼす改善効果は乏しかった。予後因子の単変量・多変量解析で、遠隔転移、金送信準、不完全手術摘出が有意に予後不良因子であった。したがって、子宮肉腫の術前診断は正確ではなかったが、完全摘出が可能か否かが最も重要な予後因子であった。術後の補助療法は特に早期子宮肉腫症例には効果的ではなかったと総括した。

さらに全国の施設の症例も含めた解析を行い ASCO と ECCO に演題を提出した。

D.考察

進行子宮肉腫の予後は極めて不良であり、早期に治療が開始できた症例での再発予防の治療法の確立が急務と考えられた。世界的には CPT-11 を応用した臨床試験が行われておらず、

本班研究としてまず CPT-11 の有用性の検証を行うこととした。さらにこれまで行われてきた CYVADIC 療法、Ifosfamide/Adriamycin 療法、さらには無治療の 3 群に術後症例をグループ化し、各群での無病生存期間を比較検討することも予定している。さらには、今後の症例から得られた手術摘出材料を利用して肉腫組織での遺伝子異常の解析を行い、特異的異常の発見に努め、将来の分子標的療法の端緒にするべく基礎的研究も開始する予定である。

E. 結論

子宮肉腫に応用する化学療法は、これまでの薬剤、新規薬剤、基礎的研究からの薬剤などの解析を通じて早急に臨床応用されなければならない。その意味で本班研究の意義は大きいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 寒河江 悟 子宮体癌の化学療法の役割、歴史と現況 実践がん化学療法 犬山、井上編 2001 pp
2. 寒河江悟、工藤隆一 子宮体部の悪性腫瘍 進行期分類 <新女性医学体系> 中山書店 2001 pp96-112.
3. 工藤隆一、寒河江悟。 婦人科手術材料の取扱い法 婦人科腫瘍切

除標本取扱いの基本。臨床産科婦人科 55:194-200,2001.

4. 森 満、寒河江 悟 子宮癌の疫学 癌と化学療法 28:174-178,2001.
5. 工藤隆一、寒河江悟、他 文部省科学研究費報告書 平成 9-12 年度 文部省科学研究費補助金 (基盤研究 B) 500 万円「婦人科癌の組織型による浸潤、転移能に関する諸因子の解明とその制御に関する研究」(課題番号 09470363) 寒河江悟 (分担) (研究代表 工藤隆一) 2001
6. 子宮体がん委員会 子宮体がん化学療法第 5 次研究のプロトコールについて 工藤隆一、寒河江悟、ほか。第 18 回婦人科がん化学療法共同研究会記録集 2001:37-39
7. 寒河江悟 婦人科癌における DNA 修復遺伝子、beta-catenin,SKT11 などの遺伝子異常解析 平成 11 年度科学研究費補助金 (基礎研究 (C)) 研究成果報告書 2002:1-53.
8. 寒河江悟。 子宮体癌 術後療法 日本婦人科腫瘍学会誌 2002;20:33-40.
9. Moritani S, Sagae S, Ioffe O, Dahmouch L, Silverberg S. Apoptosis of glandular lesions in the cervix. Int J Gynecol Pathol 21:125-133,2002
10. Sagae S, Mori M, Moore MA. Risk factors for ovarian cancers: do subtypes require separate

- treatment in epidemiological studies? Asian Pacific J. cancer prev 2002;3:5-16.
11. Sakata K, Nagakura H, Oouchi A, Someya M, Nakata K, Shido M, Koito K, Sagae S, Kudo R, Hareyama M. High-dose-rate intracavitary brachytherapy: results of analyses of late rectal complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54:1369-1376, 2002.
 12. Sagae S, Fukunaka N, Ishioka S, Kudo R, et al. Combination therapy with granisetron, methylprednisolone and droperidol as an antiemetic prophylaxis in CDDP-induced delayed emesis for gynecologic cancer. Oncology (Basel) 64:46-53, 2003.
 13. Ioffe O, Sagae S, Moritani S, Dahmouh L, Silverberg S. Should pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesions "less than adenocarcinoma in situ"? point. Int J Gynecol Pathol 22:18-21, 2003.
 14. Sagae S, Sasaki H, Nishioka Y, Kudo R. Reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. Vth Sapporo International Symposium on ovarian function May 17th, 2002. Mol Cell Endocrinol in press
 15. Ishioka S, Sagae S, Silverberg S, et al. New Tumor grading system for epithelial ovarian cancer Biomarkers expression related with chemoresistance in ovarian cancer. Gynecol Oncol in press
- 2.学会発表
16. 寒河江悟 術後療法 シンポ 子宮内膜癌の取扱い Update 第32回日本婦人科腫瘍学会 2001年7.29 横浜 座長
 17. 寒河江悟、工藤隆一。子宮頸癌ならびに子宮体癌取扱い規約の問題点 Round table Discussion 「癌取扱い規約の問題点」第39回日本癌治療学会 広島 2001.
 18. 寒河江悟、工藤隆一、他。北海道における子宮肉腫の治療成績。第54回日本産科婦人科学会 東京 2002.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究」班(主任研究者：竹内 聡)

分担研究者 国立がんセンター中央病院 勝俣範之

タイトル

子宮肉腫に対する多施設共同研究のための背景データの作成

研究要旨

子宮肉腫の予後改善を目指すために多施設共同での臨床試験を計画する。そのための基礎データとして、臨床試験の背景となるデータを evidence-based medicine の手法を使ってレビューした。

A. 研究目的

「子宮肉腫に対する標準的化学療法 of 確立に関する研究」をするための臨床試験計画書の作成となる基礎データの作成

癌肉腫が 60%、平滑筋肉腫が 30%、その他 10%で、癌肉腫・平滑筋肉腫でほとんどが占められる。

B. 方法

子宮肉腫の化学療法についてデータベースから文献検索をし、evidence に基づく形で現在の標準的治療について検討する。

B) 癌肉腫・平滑筋肉腫の化学療法を行うにあたって

一般的に癌肉腫・平滑筋肉腫は化学療法に抵抗性である。進行・再発例に対して化学療法が行われることがあるが、化学療法の有用性は確立されていない。また、まれな疾患であるため、ランダム化比較試験もほとんど行われていない状況にあり、無治療との比較試験も行われていない。現時点では標準的な化学療法が確立していない状況であるため、癌肉腫・平滑筋肉腫の患者さんに化学療法を行おうとする際には、1. 標準的治療として確立しておらず、その効果には限界があること、2. 無治療という選択肢も存在すること、を必ず含めた十分なインフォームド・コンセントを取得することが望ましい。

C. 研究結果

文献検索による進行子宮肉腫の標準的治療についてのレビュー

A) 定義

子宮肉腫・癌肉腫は全ての子宮腫瘍の中で 3-5%に発生する極めて予後不良な疾患である。子宮体癌取り扱い規約(1996年)によると、子宮肉腫・癌肉腫は間葉性腫瘍と関連病変、上皮性・間葉性混合腫瘍の項に分類され、さらに病理形態によって細分化されている。その発生頻度をみると、

C) 化学療法単剤での奏効率

表1、表2に癌肉腫・平滑筋肉腫に対する化学療法単剤での奏効率を示す。癌肉腫では Ifosfamide (IFX), Cisplatin (CDDP)が、平滑筋肉腫では Doxorubicin (ADM)が奏効率が高い。

D) 併用化学療法での奏効率

表3に癌肉腫・平滑筋肉腫に対する併用化学療法での奏効率を示す。単剤で奏効率の高かった CDDP、IFX や他の肉腫でよく使われる Dacarbazine (DTIC)などを併用し、16-30%程度の奏効率が得られている。しかし、GOGで ADM単剤 vs. ADM+DTICの併用療法のランダム化比較試験が行われた

(図1)⁵が、奏効率はやや併用療法群で高かったものの、生存期間に差は認められなかった。また、DTICを Cyclophosphamide (CPA)に代えて比較試験を行った¹²が、この試験でも CPAの追加効果は認められなかった(図2)。GOGではそれまで癌肉腫・平滑筋肉腫と一緒にして臨床試験を行ってきたが、癌肉腫と平滑筋肉腫がやや化学療法の感受性が異なることから、その後の臨床試験から、癌肉腫・平滑筋肉腫と別々に臨床試験を組むこととしている。癌肉腫に対しては1998年の Society of Gynecologic Oncology (SGO)での中間解析の結果であるが、IFX単剤 vs. IFX+CDDP併用療法のランダム化比較試験を行い、奏効率が IFX+CDDP併用療法が56%とIFX単剤(36%)と上回り、IFX+CDDP併用療法に期待がされている(図3)。術後補助療法としては、術後に ADM60mg/m²を行う群 vs. 無治療群の比較試験が行われた¹³が、再発率(41% vs. 53%)、生存期間(73.7ヶ月 vs. 55.0ヶ月)ともにややADM群に良好な結果であ

るが、有意差は認められなかったため、この試験の結果から術後補助化学療法が有効であると判断することはできなかった。

D. 考察

これまで報告されている臨床試験の結果からは子宮肉腫に対して、化学療法は確立された治療であるとはいえない。単剤 vs. 多剤併用療法での比較試験でも多剤併用療法の有用性は証明されていない。また、術後補助療法としての化学療法の有用性も証明されなかった。以上のように化学療法の有用性に関しては非常に厳しい状況であるといえるため、基本的には化学療法は臨床試験としてのみ行われることが望ましいが、臨床試験以外で化学療法が行われることが許される状況としては、再発後で十分なインフォームド・コンセントが行われており、患者さんも治療を希望されている場合に限られていると思われる。化学療法剤の選択としては、現行の薬剤としては CDDP, IFX が今後は中心的な薬剤になっていくであろうと思われる。新規化学療法剤としては、paclitaxelで奏効率9%¹¹、amonafileで、4-6%と報告されており、悲惨な状況であるが、現在、liposomal doxorubicin や gemcitabine などの新規化学療法剤などの臨床試験も進行中であり、より有効な化学療法剤の開発が待ち望まれるところである。

E. 結論

子宮肉腫に対する標準的化学療法は現時点では確立されていないといった状況である。予後不良である子宮肉腫の治療成績の向上を目指すためには、しっかりと計画された臨床試験を遂行することが大切であると思われる。特に症例数の少ない子宮肉腫

では単施設では信頼できるデータにはなりにくいので、多施設共同試験での臨床試験が必要である。

G. 研究結果
学会発表

F. 健康危惧情報
特になし

論文発表

表 1 癌肉腫に対する化学療法単剤での奏効率

Drug	Schedule	Response Rate (95% CI)	References
Ifosfamide	1.5g/m ² d1-5	9/28 32% (15-49)	1
Cisplatin	50mg/m ²	17/91 19% (11-27)	2
	75-100mg/m ²	5/12 42% (14-70)	3
Doxorubicin	60mg/m ²	4/41 10% (7-19)	4
	50-90mg/m ²	0/9 0%	5
Etoposide	100mg/m ² d1-3	2/31 6% (0-15)	6
Mitoxantrone	12mg/m ²	0/17 0%	7

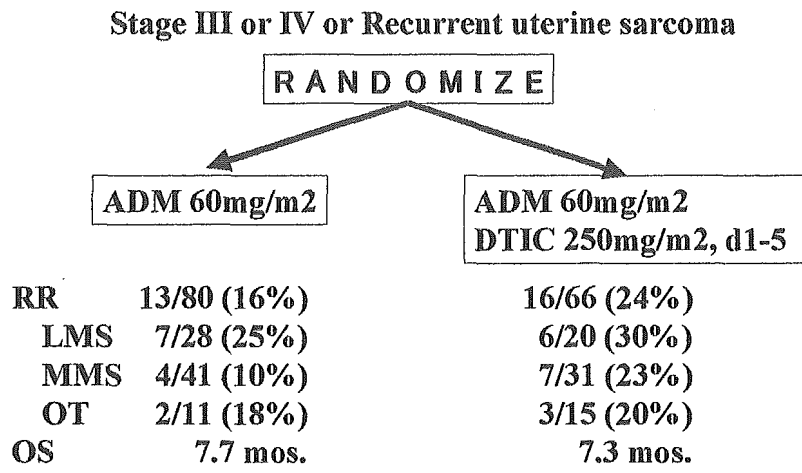
表 2 平滑筋肉腫に対する化学療法単剤での奏効率

Drug	Schedule	Response Rate (95% CI)	References
Doxorubicin	60mg/m ²	7/28 25% (9-41)	4
Ifosfamide	1.5g/m ² d1-5	6/35 17% (5-30)	8
Etoposide	100mg/m ² d1-3	3/28 11% (0-22)	9
Cisplatin	50mg/m ²	1/33 3% (0-9)	2
	50mg/m ²	1/19 5% (0-15)	10
Mitoxantrone	12mg/m ²	0/12 0%	7
Paclitaxel	175mg/m ²	3/33 9% (0-19)	11

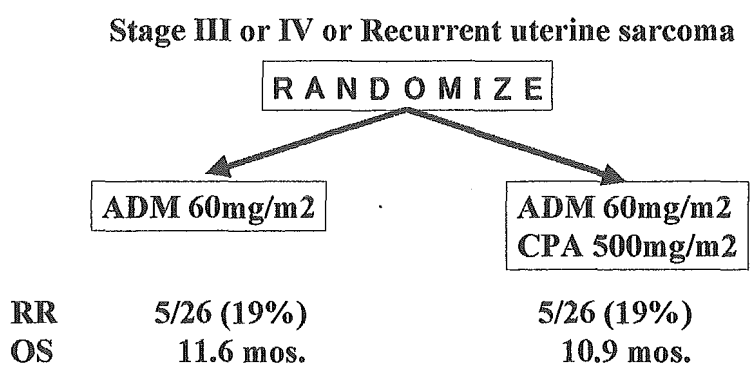
表 3 癌肉腫・平滑筋肉腫に対する併用化学療法の治療率

Drug	Schedule	Disease	Response Rate (%)	References
Cisplatin	50g/m ² d1	LMS	2/7 (29%)	14
Doxorubicin	50g/m ² d1			
Etoposide	100g/m ² d1, 2			
Ifosfamide	5g/m ²	LMS	10/33 (30%)	15
Doxorubicin	50g/m ²			
Dacarbazine	800mg/m ² d2	LMS	5/32 (16%)	16, 17
Hydroxyurea	2g d1	MMS	7/39 (18%)	
Etoposide	100g/m ² d2-4			

図 1



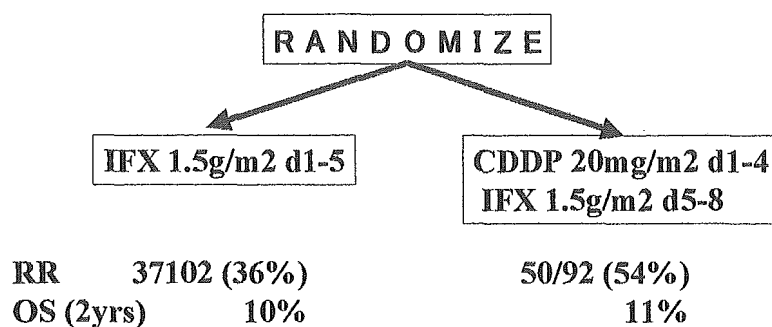
☒ 2



☒ 3

GOG 108

Advanced or Recurrent MMS



文献

1. Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, Photopulos G, DiSaia PJ. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:309-12.
2. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1962-6.
3. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT. Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987; 5:618-21.
4. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Freedman RS, Wharton JT. High-dose doxorubicin infusion therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *Cancer* 1987; 59:1264-7.
5. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52:626-32.
6. Slayton RE, Blessing JA, DiSaia PJ, Christopherson WA. Phase II trial of etoposide in the management

of advanced or recurrent mixed mesodermal sarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:661-2.

7. Muss HB, Bundy BN, Adcock L, Beecham J. Mitoxantrone in the treatment of advanced uterine sarcoma. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:32-4.

8. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:556-9.

9. Slayton RE, Blessing JA, Angel C, Berman M. Phase II trial of etoposide in the management of advanced and recurrent leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:1303-4.

10. Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD. Cisplatin as second-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1986; 9:18-20.

11. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999; 74:346-9.

12. Muss HB, Bundy B, DiSaia

PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985; 55:1648-53.

13. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1240-5.

14. Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers IT. Malignant uterine smooth muscle tumors: role of etoposide, cisplatin, and doxorubicin (EPA) chemotherapy. *J Surg Oncol* 1996; 63:145-7.

15. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62:226-9.

16. Currie JL, Blessing JA, McGehee R, Soper JT, Berman M. Phase II trial of hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide (VP-16) in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 61:94-6.

17. Currie J, Blessing JA, Muss HB, Fowler J, Berman M, Burke TW.

Combination chemotherapy with hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide in the treatment of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 61:27-30.

厚生科学研究費補助金
(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

研究課題名 (課題番号):

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)

分担研究者 : 鳥取大学医学部 産婦人科

紀川純三

研究要旨:

子宮肉腫の治療前診断の困難さ, 化学療法への不応性, 発生過程が未知であることがあげられる。子宮肉腫は発生頻度が低いため, 十分な症例の集積が困難であった。本研究では, 多施設から新鮮検体を集積し, 分子生物学的な見地から子宮肉腫の生物学的特性を明らかにして治療法開発の一助にするために, 癌化学療法耐性遺伝子と抗癌剤感受性の関連について検討した。

A. 研究目的

多施設から新鮮検体を集積し, 分子生物学的な見地から子宮肉腫の生物学的特性を明らかにして治療法開発の一助にすることを目的とした。

B. 研究方法

多施設から新鮮検体を集積し, 分子生物学的な見地から子宮肉腫の生物学的特性を検索する。子宮肉腫の術前診断は困難であるため, 疑いのある症例は手術前に同意をとる。同意を得て, 手術時に得られた摘出子宮から肉腫組織と良性組織(正常筋層ならびに子宮筋腫)を採取する。採取量は各組織最低 1g 程度が必要であり, 別個の容器に入れて直ちに液体窒素またはドライアイスで凍結する。術後に病理組織学的な確認を行うため, 採取組織を半切し, 一部は当該施設の病理検査へ提出し, 残りは -80°C または液体窒素で凍結保存する。

組織結果を送付し, 良性であった場合は対照として保存解析する。

DNA, RNA およびタンパク質を抽出し解析する。

解析に際しては, cDNA マイクロアレイを用い, 遺伝子発現の差異を網羅的に検索する。さらに, 肉腫関連遺伝子の発現を real-time RT-PCR で比較する。

以上の検討により, 標的遺伝子を絞り, 蛋白発現量の変化等をもることにより, 子宮肉腫の生物学的特性を明らかにする。

cDNA マイクロアレイを用い, 遺伝子発現の差異を網羅的に検索する。さらに, 肉腫関連遺伝子の発現を real-time RT-PCR で比較し, 標的遺伝子を絞り, 蛋白発現量の変化等をもることにより, 子宮肉腫の生物学的特性を明らかにしようとする。

倫理面への配慮等

倫理面への配慮としては, 文書による説明・同意はもちろんのこと, 同意撤回に

おける患者の不利益はないと考える。

C. 研究結果

研究の実績

子宮肉腫の病因究明のため以下の研究（前方視的検討）を行っている。すなわち、IRB 申請用のプロトコールが作成され、IRB 許可施設での新規発生例より、順次検体を集積・検討中である。登録はセンター登録方式（資料2）で、センターパソロジーシステムで行っている。集積された組織の一部はすでに、DNA, RNA およびタンパク質を抽出し、解析の準備中である。

現在までに、in vitro の成績で抗癌剤に対する遺伝子を用いた感受性試験を行い、CDDP には MRP, PTX には MDR-1, CPT-11 には topoisomerase の各遺伝子が関与していることを明らかにした。また、PTX 感受性と MDR-1 についてはすでに、臨床検体により確認している（ref5）。

D. 考察

子宮肉腫は婦人科悪性腫瘍のなかでも死亡率が高い難治性疾患である。本症の無病5年生存率は 27-37%であり、子宮頸癌 IV 期に匹敵する。平滑筋肉腫と多くの女性にみられる良性腫瘍の子宮筋腫との関連については明らかではない。また、癌肉腫や間質肉腫（endometrial stromal sarcoma）の発生機序も不明である。子宮肉腫の発生機序や生物学的特性を解明することは、診断や治療法開発のために極めて有用であると考えられる。

近年、分子生物学の進歩に伴い、いくつかの子宮肉腫の生物学的特性に関する研究成績が示されている。しかしながら、子宮肉腫の発生頻度は全悪性腫瘍の3%程度と低いため、従来の報告では in vitro の成績や少数例の解析の段階であり、子宮肉腫の生物学的特性は明確ではない。

臨床検体を用いた検討により、癌化学療法耐性遺伝子と各種抗癌剤に対する感

受性の関連が明らかになりつつある。

以上のことから、多数の臨床検体による生物学的特性の解析が望まれる。

G. 発表論文（効果的医療技術の確立推進研究事業の研究成果に関するもの）

1 Fujiwara K, Kigawa J et al . Effect of simple omentoplasty and omentopexy in the prevention of complications after pelvic lymphadenectomy.

Int J Gynecol Cancer. 2003 Jan-Feb;13(1):61-6.

2. Sultana H, Kigawa J et al .Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer.

Ann Oncol. 2003 Feb;14(2):214-9.

3.Kanamori Y Kigawa J et al .PTEN expression is associated with prognosis for patients with advanced endometrial carcinoma undergoing postoperative chemotherapy.

Int J Cancer. 2002 Aug 20;100(6):686-9.

4. Itamochi H, Kigawa J et al .Low proliferation activity may be associated with chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary.

Obstet Gynecol. 2002 Aug;100(2):281-7.

5. Kamazawa S, Kigawa J et al . Multidrug resistance gene-1 is a useful predictor of Paclitaxel-based chemotherapy for patients with ovarian cancer.

Gynecol Oncol. 2002 Aug;86(2):171-6

6. Itamochi H, Kigawa J et al .
Mechanisms of cisplatin resistance in
clear cell carcinoma of the ovary.

Oncology. 2002;62(4):349-53.

7. Itamochi H, Kigawa J et al .
Sensitivity to anticancer agents and
resistance mechanisms in clear cell
carcinoma of the ovary.

Jpn J Cancer Res. 2002
Jun;93(6):723-8

8. Kigawa J, Shimada M et al. Effect of
p53 gene transfer and cisplatin in a
peritonitis carcinomatosa model with
p53-deficient ovarian cancer cells.

Gynecol Oncol. 2002 Feb;84(2):210-5.

9. Sato S, Kigawa J et al. Timing of
G-CSF administration based on the
circadian rhythm in patients with
ovarian cancer.

Am J Clin Oncol. 2002 Jun;25(3):289-90

厚生科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

研究課題名 (課題番号):

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)

分担研究者 : 県立奈良病院 産婦人科

豊田進司

研究要旨:子宮肉腫の臨床病理学的検討を所属施設(13施設)ならびに Kansai Clinical Oncology Group (KCOG)施設 10施設における過去 10年間における retrospective study を行った。結果、予後因子を規定する病理学的因子として、最大腫瘍径(すなわち、進行期)、転移の有無、腫瘍細胞の Mitotic Index,などが考えられた。また、補助化学療法は 20種類近くが行われ、標準的治療の亡きことを、露呈していた。今回の検討では、手術療法、化学療法の種類においてバイアスを認めるものの、90例の集積結果、LMS症例では補助化学療法により、5年 PFS が良好であった。この結果を、今回の班研究の臨床研究のひとつの基礎とした。

研究課題:子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号:(H14-効果(がん)-041)

分担研究者:(所属施設)県立奈良病院 産婦人科

:(氏名) 豊田進司

1. 本年度の研究成果

A. 研究目的

診断が困難で治療法が確立していない子宮肉腫に対して、臨床施設として協力をを行い、その結果を速やかに患者にフィードバックすることを今回の目的とした。

B. 研究方法

分担研究者としては基礎研究として、ホルマリン固定標本の細胞・組織確認を行うこととした。またその結果も踏まえ臨床研究として今回の班研究での礎となるべき臨床病理学的検討を多施設協同による後方視的検討にて行った。この後方視的検討の方法では進行期、手術法、化学療法、転移巣などの臨

床事項および、Mitotic Index, 腫瘍径などの病理学的事項などにつき解析を行った。

C. 研究結果

今回の多施設協同後方視的研究の結果としては集積 97例のうち詳細な検討の可能であった90例につき検討した。内訳は、子宮平滑筋肉腫(LMS)38例、癌肉腫(MMT)37例、子宮内膜間質肉腫(ESS)15例である。手術療法別では、単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術は、43例、広範子宮全摘は11例であった。補助化療群と補助化療非施行群との間で、無病再発率(PFS)、全生存率(TS)を