

20030416

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

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究

(H15-効果(がん)-036)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 嘉村 敏治

久留米大学医学部 産婦人科学 教授

平成16 (2004) 3月

目 次

I.総括研究報告書

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法確立に関する研究

嘉村敏治 1

II.分担研究報告

1. 笠松高弘	4
2. 喜多川亮	6
3. 吉川裕之	8
4. 梅澤聡	12
5. 葛谷和夫	14
6. 齋藤俊章	17
7. 佐治文隆	22
8. 小西郁生	24
9. 岩坂剛	27
10. 波多江正紀	30
11. 櫻木範明	32
12. 山本嘉一郎	35
13. 杉山徹	37

III.資料

コンセプトシート 41

IV.研究成果の刊行に関する一覧表 60

V.研究成果の刊行物・別冊 62

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

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産婦人科学講座 教授

研究要旨

婦人科がんの中では最も頻度が高いがんである子宮頸がん。しかし進行期別に5年生存率の経時的変化をみてみるとこの20年間改善が認められていない。このことは現在標準治療として行われている手術療法と放射線療法の限界を示すものであり、そこに新しい治療法としての化学療法を取り入れる必要がある。そこで本邦独自のエビデンスレベルの高い新しい標準的化学療法を確立することが急務である。現在本邦にはエビデンスレベルが高い子宮頸癌に対する化学療法は存在しない。米国ではいくつかの第3相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の2剤併用療法(TP療法)が標準的化学療法として行われている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、患者さんのQOLを損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわりに carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。現在第2相試験を終了し、200例で行う第3相試験を JCOG 研究として開始する予定である。

分担研究者

笠松高弘
国立がんセンター中央病院医長
喜多川亮
静岡県立静岡がんセンター副医長
吉川裕之
筑波大学臨床医学系教授
梅澤聡
癌研究会附属病院医員
葛谷和夫
愛知県立がんセンター部長
齋藤俊章
国立病院九州がんセンター医長
佐治文隆
国立呉医療センター院長
小西郁生
信州大学医学部教授
岩坂剛
佐賀大学医学部教授
波多江正紀

鹿児島市立病院部長

櫻木範明
北海道大学医学部教授
山本嘉一郎
近畿大学医学部堺病院助教授
杉山徹
岩手医科大学教授

A. 研究目的

現在本邦にはエビデンスレベルが高い子宮頸癌に対する化学療法は存在しない。米国ではいくつかの第3相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の2剤併用療法(TP療法)が標準的化学療法として行われている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、患者さんのQOLを損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわり

に carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。

B. 研究方法

再発子宮頸がんを対象として TJ 療法について第 2 相試験を分担研究者の施設で行い、その結果により現在米国で子宮頸がんに対する標準化学療法である TP 療法との間で第 3 相試験を JCOG 研究として行うためのコンセプトシートさらにプロトコール作成を行うこととした。

(倫理面への配慮)

TJ 療法の安全性については卵巣がん患者への使用で確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

研究期間中に再発・進行子宮頸癌を対象とした TJ 療法の第 2 相試験を行った。40 例を目標として研究分担施設の中で p プロトコールが IRB で承認された順に目標症例に達するまで症例集積を行ったが、現時点で目標症例に達した。中間解析では約 60%の奏成功率が認められている。本研究成果は 2004 年の ASCO 演題として採用されている。さらに平成 15 年中に TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験(第 3 相試験)のコンセプトシートが JCOG 運営委員会で承認され、現在研究プロトコール作成中である。

D. 考察

進行あるいは再発子宮頸がんはその発生部位の特性により尿路系の閉塞をきたすことが多く、腎機能の低下を招いている症例も少なくない。そこで cisplatin に比較して腎毒性が低い caruboplatin は治療の compliance が高いことは、第 2 相試験でもその可能性が確かめられ、しかも高い奏成功率が得られた。

E. 結論

第 3 相試験は非劣性試験になるが、compliance を含めた feasibility に関して TJ 療法の方が TP 療法よりも高い有用性を示すことが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Xiao H, Kamura T, et.al. Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker. *Gynecol Oncol*, in press, 2004.
2. Yamamoto K, Kamura T, et.al. Pulmonary matastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg*, in press, 2004.
3. Tsuda N, Kamura T, et.al. Vaccination with pre-designated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. *J Immunotherapy* 27:60-72, 2004.
4. Nishio S, Kamura T, et.al. Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. *Int J Clin Oncol* 8:45-48, 2003.
5. Kojiro S, Kamura T, et.al. Primary leiomyoma of the ovary- a report of 2 resected cases-. *Kurume Med J* 50: 169-172, 2003.

2. 学会発表

1. Kamura T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. 9th Seoul International Symposium, Seoul, Korea (2003.10.17-19)
2. Kamura T. Appropriate chemotherapy in ovarian cancer. The 17th FIGO World Congress Of Gynecology and Obstetrics, Santiago, Chile (2003.11.2~7)
3. Kamura T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. 17th FIGO World Congress Of Gynecology and Obstetrics, Santiago, Chile (2003.11.2~7)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

分担研究者 笠松高弘 国立がんセンタ - 中央病院婦人科 医長

研究要旨

局所再発子宮頸癌に対する化学療法を確立する目的で、まず局所再発頸癌の臨床経過を後方視的に検討した。その結果、救命し得たものは希少であり、中央部再発であって且つ、1.未照射野内の腫瘍径が小さい例に根治照射を施行した例と、2. 根治的骨盤内臓全摘術が可能であった例のみであった。現時点では、化学療法は主として、予後の延長、症状の緩和、QOLの向上を目標に確立すべき治療法と考える。

A. 研究目的

局所再発した子宮頸癌に対しては、外科切除、放射線治療、化学療法の集学的治療が行なわれるが、救命し得る例は少ない。局所再発に対する標準的化学療法を確立する目的で、まず局所再発頸癌の臨床経過の再検討を行なった。

B. 研究方法

1989年から2000年に国立がんセンタ - 中央病院で治療した子宮頸癌 Ib-IV a 期 664 例を対象とし、予後、再発形式、再発時治療法などの観点から臨床経過を後方視的に検討した。これらは、病歴調査と予後調査、および病理標本、画像の再検討を用いて行なった。

C. 研究結果

193 例（29%）が再発した。うち 67 例（35%）が骨盤内再発であり、109 例（57%）は骨盤外、13 例（7%）は骨盤内・外同時再発であった。この骨盤内再発 67 例のうち、中央部再発は 24 例（35%）、側方再発は 43 例（65%）であり、また照射野内の再発は 30 例（45%）であった。無治療例等を除く 47

例に、外科切除（11 例）、放射線治療（29 例）、化学療法（7 例）がそれぞれの適応に合わせて行なわれたが、再発後無病生存例（平均 5.7 年）は 8 例のみであった。この 8 例はすべて中央部再発例で、1.未照射野内の腫瘍径が小さい例に根治照射を施行した例と、2. 根治的骨盤内臓全摘術が可能であった例であった。他はすべて原病死した。再発後の 5 年生存率は 15%で、50%生存期間は 350 日であった。

D. 考察

現在のところ、局所再発で救命できる可能性があるのは、少数の限られた場合のみである。化学療法は P a l l i a t i o n を目的にした治療となる。よって、生存期間の延長のみならず、患者さんの負担が少なく、症状の緩和や QOL の向上を考えた方法を今後考えていかねばならない。

E. 結論

局所再発に対する化学療法の治療目的は P a l l i a t i o n である。生存期間の延長のみならず、症状の緩和や QOL

の向上を考えた方法を確立すべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi I, Tsuda H, Shimoda T, Maeshima A, Kasamatsu T, Yamada T, Tsunematsu R. Difference in cytoplasmic localization pattern of neutral mucin among lobular endocervical glandular hyperplasia, adenoma malignum, and common adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchow Arch* 2003;443:752-760.

2. Sawada M, Tsuda H, Kimura M, Okamoto S, Kita T, Kasamatsu T, Yamada T, Kikuchi Y, Honjo H, Matsubara M. Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2(c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer Sci* 2003;94:986-991.

2. 学会発表

1. 笠松高弘、恩田貴志、山田拓郎、恒松隆一郎. 子宮頸癌局所再発に対する Pelvic excenteration. 第 35 回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム 山口 (2003. 11)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

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

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

分担研究者 喜多川亮 静岡県立静岡がんセンター 女性内科 副医長

研究要旨

子宮頸癌に対する標準的化学療法を確立する目的で、まず Paclitaxel/Carboplatin 併用療法(TJ 療法)の IVb 期・再発子宮頸癌に対する有効性・安全性検討した。その結果、奏効率は 61%と良好で安全性も申し分なく、現在の標準療法である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法(TP 療法)とのランダム化比較試験を行うに十分な成績であった。

A. 研究目的

子宮頸がんの治療体系において、術前化学療法や放射線同時併用化学療法を始め、化学療法を用いた集学的治療の有効性が示されるとともに、化学療法の位置づけが重要視されてきている。よって、子宮頸がん治療において良好な全身制御を発揮し、なおかつ他の治療体系と組み合わせる時にも優れた実施可能性を期待できるより安全性の高い化学療法レジメンが求められている。Carboplatin (J)の毒性の軽さは集学的治療において併用する手術療法や放射線療法の実施可能性を低下させることが少ないと期待できるが、子宮頸がんに対するその有用性は証明されていない。J単剤での効果は Cisplatin(P)に劣るため、まず最近有望視されている Paclitaxel(T)との併用による TJ 療法の有効性と安全性を確認することとした。

B. 研究方法

手術や放射線治療により根治が期待できない IVb 期もしくは再発子宮頸がん患者を対象に、臨床第 Ⅲ 相試験として行った(2002 年 5 月 23 日、国立がんセンタ-

中央病院の倫理審査委員会承認)。T の 175mg/m² を 3 時間で day1 に、引き続き J の AUC 5 を 2 時間で day1 に、3 週を 1 コースとして投与した。主要評価指標は腫瘍縮小割合、副次的評価指標は薬物有害反応、無増悪生存期間、全生存期間とした。

C. 研究結果

2003 年 10 月までに計 24 例を登録した。年齢の中央値は 49 歳(29-67 歳)、効果と安全性を評価するに至ったのは 23 人(1 例は 1 コース目投与中の不整脈により投与中止となった。投与中止後には回復した)。RECIST に基づき評価した全奏効率は 61% (95%信頼区間. 41-78%)と極めて良好で、うち 2 例(9%)に CR を認めた。従来、化学療法が奏効しにくいといわれてきた非扁平上皮癌が対象となったのは 5 例と少ないながらも、奏効率は 40%(2 例)と良好であった。無増悪生存期間の中央値は 5.9 ケ月 (1.0-14.1 ケ月)と標準治療である TP 療法と遜色なかった。毒性は NCI-CTC ver.2 JCOG 日本語版に基づき、次コース投与予定日での Grade 4 以

上の血液毒性は貧血を 4 人(17%)に認めただのみで、非血液毒性は Grade 3 の末梢神経毒性が 2 人(8%)、Grade 3 の好中球減少性発熱が 3 人(13%)、いずれも入院治療や G-CSF 投与を必要とせず、治療関連死も認めず、毒性は十分忍容性が高いと結論した。

D. 考察

TJ 療法は卵巣がんで既に証明されているように TP 療法よりもかなり忍容性が高く、奏効率も良好であった。けれども、生命予後の改善にどれほど寄与するかについては、現在の世界で標準治療とみなされつつある TP 療法とのランダム化比較試験を施行しなければ結論は出ない。しかし、その試験をするに足る結果が TJ 療法からは得られた。

E. 結論

IVb 期もしくは再発子宮頸がんに対する Paclitaxel と Carboplatin の併用療法は有効性・安全性ともに優れ、子宮頸がんに対する化学療法の可能性を広げた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitagawa R, Katsumata N, Yamanaka Y, Ando M, Fujiwara Y, Kasamatsu T, Onda T, Yamada T, Tsunematsu R, Watanabe T; Phase II trial of paclitaxel (T) and carboplatin (C) in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. Proc ASCO 2004: #2846

2. 婦人科癌 (子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん) (国立がんセンター内科レジデント編)、がん診療レジデントマニュアル、医学書院:107-115,2003

3. 国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科における外来化学療法 (河野 勤、

喜多川 亮、勝俣 範之)、QOL 向上を目指した癌の外来化学療法マニュアル、メディカルレビュー社:222-231,2003

2. 学会発表

1. 喜多川 亮、勝俣 範之、山中 康弘; 再発子宮頸がんの化学療法 -TJ 療法の臨床第 相試験中間成績と今後の展望-第 35 回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム 山口 (2003. 11)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

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

子宮頸がんの予後向上をめざした集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究

分担研究者 吉川裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨

我々は子宮頸癌の術後照射を、リンパ節陰性の場合には小骨盤照射を行なってきた。1993～2001年に広汎子宮全摘術を施行した扁平上皮癌症例のうち、筋層浸潤 2/3 以上または子宮傍組織浸潤陽性または手術断端陽性で、リンパ節転移陰性の 56 例に対して、S3 上縁の小骨盤照射を施行した。全照射量は 50Gy である。pT1b1 21 例、pT1b2 17 例、pT2a 8 例、pT2b10 例であった。追跡期間の中央値 66 ヶ月で、再発例は 6 例で再発部位は照射野内局所再発 2 例、骨盤外再発 4 例であり、5 年生存率は 92.9%、5 年無病生存率は 89.3%であった。有害事象は下痢(Grade1~3)、好中球減少(Grade1~3)が全骨盤照射に比べ小骨盤照射で有意に低かった。子宮頸部扁平上皮癌術後の小骨盤照射は、生存率は良好で局所制御は全骨盤照射と遜色なく、かつ有害事象の発生が有意に低率であり、その有用性が示された。

A. 研究目的

我々は子宮頸癌の術後照射を、適応症例の中でリンパ節陰性の場合には、全骨盤照射ではなく小骨盤照射を行なってきた。今回その有用性について検討した。

B. 研究方法

1993～2001年に広汎子宮全摘術を施行した子宮頸部扁平上皮癌症例のうち、筋層浸潤 2/3 以上または子宮傍組織浸潤陽性または手術断端陽性ないし 5mm 以内であったが、リンパ節転移は陰性の 56 例に対して上縁を S2-S3 junction とする小骨盤照射を施行した。一回照射量は 1.8/2.0Gy、全照射量は 50.4/50Gy である。これらの

症例の 5 年生存率、無病生存率、再発部位を検討するとともに、有害事象の発生率についても同時期に全骨盤照射を施行した症例を対照として NCI の Common Toxicity Criteria の出現率より比較検討した。

C. 研究結果

小骨盤照射を行った症例の内訳は pT1b1 21 例、pT1b2 17 例、pT2a 8 例、pT2b10 例であった。追跡期間は 4～117 ヶ月（中央値 66 ヶ月）で、再発例は 6 例で再発部位は照射野内局所再発 2 例、骨盤外再発 4 例であり、5 年生存率は 92.9%、5 年無病生存率は 89.3%であった。有害事象は下痢(Grade1~3)、好中球減少(Grade1~3)が全

骨盤照射に比べ小骨盤照射で有意に低かった。

D. 考察

子宮頸部扁平上皮癌術後の小骨盤照射は局所制御は全骨盤照射と同等であり、有害事象が少ないのが特徴であるが、全骨盤照射で見られる terminal ileum における狭窄による腸閉塞は小骨盤照射ではみられない。今回の対照群では、照射しない施設も一部あるが、標準的には術後照射の対象であり、第3の治療選択を提示するもと考えている。

E. 結論

子宮頸部扁平上皮癌術後の小骨盤照射は、生存率は良好で局所制御は全骨盤照射と遜色なく、かつ有害事象の発生が有意に低率であり、その有用性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Onda T, Kamura T, Ishizuka N, Katsumata N, Fukuda H and Yoshikawa H. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *JJCO* (in press)
2. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi

N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y and Kanda T. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *J Med Virol* 2003, 69(3):441

3. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H and Itai Y. Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 1;55(2):354-61.
4. Nakauchi-Tanaka T, Sohda S, Someya K, Kono K, Hamada H and Yoshikawa H. Acquired Haemophilia due to factor VIII inhibitors in ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Human Reproduction* 2003, 18(3): 506-508.
5. Arimoto T, Katagiri T, Oda K, Tsunoda T, Yasugi T, Osuga Y, Yoshikawa H, Nishii O, Yano T, Taketani Y, Nakamura Y. Genome-wide cDNA microarray analysis of gene-expression profiles involved in ovarian endometriosis. *Int J Oncol.* 2003, 22(3):551-560.
6. Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Onda T, Kikuchi A, Fujii T, Kanda T, Taketani Y. Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol.* 2003, 20(1): 11-16.
7. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y. MR imaging of the uterine cervix: imaging-pathologic correlation. *Radiographics.*

- 2003, 23(2): 425-445.
8. Okuno S, Sato H, Kuriyama-Matsumura K, Tamba M, Wang H, Sohda S, Hamada H, Yoshikawa H, Kondo T, Bannai S. Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2003, 88(6): 951-956.
 9. Ohara K, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y, Hasezawa K, Yoshikawa H, Akine Y, Itai Y. Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in postoperative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003, 13(2): 170-176.
 10. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshiai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett*. 2003, 192(2): 171-179.
 11. Takizawa S, Nakagawa S, Nakagawa K, Yasugi T, Fujii T, Kugu K, Yano T, Yoshikawa H, Taketani Y. Abnormal Fhit expression is an independent poor prognostic factor for cervical cancer. *Br J Cancer*. 2003, 88(8): 1213-1216.
 12. Furuta R, Hirai Y, Katase K, Tate S, Kawaguchi T, Akiyama F, Kato Y, Kumada K, Iwasaka T, Yaegashi N, Kanazawa K, Yoshikawa H, Kitagawa T. Ectopic chromosome around centrosome in metaphase cells as a marker of high-risk human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Cancer*. 2003, 106(2):167-171.
 13. Ichikawa Y, Nakauchi T, Sato T, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. Ultrasound diagnosis of uterine arteriovenous fistula associated with placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003, 21(6): 606-608.
 14. Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, Okubo M, Hirata R, Maeda H, Yoshikawa H, Taketani Y. Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. *Int J Cancer*, 106(2): 919-922, 2003
 15. Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Hoshiai H, Taketani Y, Kawana T, Yoshikawa H. Are smoking and chlamydial infection risk factors for CIN?: Different results after adjustment for HPV DNA and antibodies. *Br J Cancer*, 89(5):831-833, 2003.
 16. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kino N, Oda K, Okada S, Kawana Y, Nei T, Takada T, Toyoshima S, Tsuchiya A, Kondo K, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine*, 21(27-30):4256-4260, 2003.

17. Kita N, Satoh T, Onuki-Tanabe M, Aino Y, Yamada N, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like multinucleated giant cells arising in an ovarian mature cystic teratoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2003, 56(4):184-187.
18. Minami R, Tsunoda H, Iijima T, Yoshikawa H, Nemori R, Noguchi M. Early acquisition of gelatinolytic activity in carcinogenesis of the uterine cervix. *Mod Pathol.* 16(11):1164-1170, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

分担研究者 梅澤 聡 癌研究会附属病院婦人科 医員

研究要旨

子宮頸がんの治療の中で手術、放射線療法は重要な位置を占めてきた。また、最近では、化学療法が再発治療、Neoadjuvant 療法で有効であることが認められ、これらの治療法の役割と適応を検討する時期が来たと考えられる。これらの治療法個々の特徴および成績を整理解析することにより子宮頸癌の予後を向上させる集学的治療における化学療法の役割を明確にし、他の治療法との関連を考察することで予後向上のための治療法を確立する。

A. 研究目的

手術療法、放射線療法後の再発症例の経過を検討し両治療法の適応と化学療法を含めた治療選択または併用による治療戦略を検討する。

B. 研究方法

1 Ib~II 期症例の術後放射線療法の有効性の検討

広汎子宮全摘術を行った頸癌 Ib~II 期症例のうち、手術のみ(C)群 304 例、術後放射線治療施行群を Adjuvant (A)群 94 例として再発率・部位、生存期間を比較。

2 IIIb 期症例に対する放射線療法の治療成績の分析

278 例の対象症例の再発部位別の無病期間(DFI)と再発例の化学療法の治療成績を評価可能病変を認めた 68 例で検討。

(倫理面への配慮)

症例個々の匿名性を高めるために全て症例をコード化し、症例該当者を特定できないように配慮した。カルテ閲覧においては情報流出がないように当院における倫理規則を厳守し、情報の抽出は研究員、および研究員立ち会いの下における補助員によってのみで行った。

C. 研究結果

1 再発率は、C 群 17.1%(52/ 304)、A 群 44.7%(42/ 94)、部位は、骨盤内 :C 群 58%、A 群 50%; 遠隔: C 群 38%、A 群 29%; 両部位 :C 群 4%、A 群 21%。再発時からの生存期間中央値を再発部位別に比較すると、遠隔例では両群に有意差なく、骨盤内再発例では、A 群(196 日)、C 群(876 日)と有意差を認めた。

2 観察期間中に 107 例(38.6%)が再発した。1 年以内 47%、2 年以内 70%が再発した。部位は骨盤内(P)75 例(70.1%)、遠隔(D)30 例(28.0%)、両部位(B)2 例(1.9%)であった。再発部位別の化学療法奏効率(CR+PR)は、P37%、D58%、B29%。

D. 考察

放射線照射内の再発は、未照射群の再発に比べ治癒率が劣っている。また、5 年生存率でも優位な際を認めることより、未照射群において骨盤内再発に対して放射線照射は有効な治療手段である。また、照射野内再発群は化学療法に対する効果が未照射群に比べて低く照射野内再発に対する根治療法の選択肢が限定される事が予想される。

このため子宮頸癌の治療戦略として術後治療としての放射線照射の適応を検討すべきである。

1. 全再発症例 107 例において、75 例 (70%)が照射野内、30 例 (28%)が照射野外、2 例 (2%)が両部位に再発した。2. 再発時期は 2 年以内に再発症例の 72% (77/107)が再発した。また、照射野内の再発は 2 年以内に 83% (62/75)であった。3. 再発部位に対する 2 次治療としての化学療法の奏成功率は、照射野内 37%、照射外 58%であった。これらのことより III 期子宮頸癌に対しては、一次治療として放射線照射のみでは不十分であり、予後改善のためには放射線治療前からの有効な化学療法の導入が必要であると考えられた。

E. 結論

進行子宮頸癌に対する放射線治療の効果は、限定されると考えられる。特に、遠隔転移の危険性を考える必要があることから、化学療法を導入した治療戦略が必要である。

また、放射線照射部位の再発に対する化学療法の奏成功率は低下する傾向にあり、治療選択順位についても検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 梅澤聡, 清水敬生, 小林弥生子, 加藤友康, 宇津木久仁子, 荷見勝彦. 再発子宮頸癌の治療戦略. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 21(4):309,2003

2. 加藤友康, 小林弥生子, 宇津木久仁子, 梅澤聡, 清水敬生, 荷見勝彦. 子宮頸癌 II b 期に対する広汎子宮全摘術の根治性と機能温存産婦人科手術 14:169,2003

3. 梅澤聡, 清水敬生, 小林弥生子, 田村和

也, 宇津木久仁子, 荷見勝彦. 進行子宮頸部腺癌における腫瘍マーカの臨床的役割

日本婦人科腫瘍学会雑誌 21(3):199,2003

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究

分担研究者 葛谷和夫 愛知県がんセンター病院 婦人科部部长

研究要旨

進行子宮頸癌に対する化学療法+放射線治療の有効性を検証する目的で、当院で施行された 5FU+CDGP による交替療法を併用した症例と、放射線単独により治療した症例、他の化学療法を併用した症例を比較検討した。結果、5FU+CDGP の併用により進行子宮頸癌の治療成績には改善傾向が認められ、今後長期予後改善への寄与が期待された。

A. 研究目的

現在、化学療法+放射線治療は進行子宮頸癌等に対し広く用いられており、治療成績の向上が期待されている。当院では 1992 年に放射線治療と低用量 CDDP との併用療法を始めたが、最近では CDGP の標準用量での投与による直接的な抗腫瘍効果を期待し、1998 年から 5FU（700mg/m², day 1-5）+CDGP（120-140mg/m², day 6）を使用した化学療法+放射線の交替療法 (alternative chemoradiation) を中心に施行している。今回は当院における進行子宮頸癌に対する化学療法+放射線治療の成績を検討した。

B. 研究方法

1991~2002 年に当院で放射線治療を中心に治療した進行子宮癌症例は 148 例を対象とし、これらの臨床記録より治療内容・予後を検討した。

C. 研究結果

対象症例の平均年齢は 65.2 歳（範囲 32.4~92.8 歳）、生存症例の経過観察期間の中央値は 51.8 ヶ月であった。FIGO 臨床進行期は IIb 期が 57 例、III 期が 70 例、IV 期が 21 例、組織型は扁平上皮癌が 140 例、腺癌が 6 例、小細胞癌と未分化癌が 1 例ずつであった。計 61 例に化学療法を併用し、その内訳は低用量 CDDP 投与（6mg/日、10~15 日間投与）が 13 例、BLM+IFM+CDDP が 5 例、5FU+CDGP が 38 例、CDGP 単剤の 1 日投与が 1 例、CDDP 単剤の 1 日投与が 1 例、CDDP+CPA が 1 例、5FU+CBDCa が 2 例であった。

148 例全体の 3 年生存率は 69.3%、3 年無病率は 53.6% で、FIGO 臨床進行期別では IIb 期 57 例の 3 年生存率は 79.6%、3 年無病率は 63.1%、III 期 70 例の 3 年生存率は 69.2%、3 年無病率は 54.5%、IV 期 21 例の 3 年生存率は 37.5%、3 年無病率は 20.3% であった。放射線治療単独で治療した FIGO IIb 期 42 例の 3 年

生存率は 79.2%、3 年無病率は 57.8%、III 期 37 例の 3 年生存率は 60.8%、3 年無病率は 46.6%であったが、5FU+CDGP を併用した IIb 期 13 例の 3 年生存率は 92.3%、3 年無病率は 50.4%、III 期 18 例の 3 年生存率は 79.5%、3 年無病率は 77.8%で、比較的良好な予後が得られたが、低用量 CDDP 投与を併用した III 期 11 例でも 3 年生存率 65.5%、3 年無病率 70.0%と同様の結果であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で予後因子を検討したところ、生存期間による解析では、FIGO 進行期・腫瘍径・併用化学療法が独立した予後因子であったが、無病期間による解析では FIGO 進行期のみが有意であった。検討した 148 例中、再発した症例は合計で 73 例 (49.3%)、放射線単独で治療した症例では 44 例 (50.6%)、5FU+CDGP を併用した症例では 14 例 (36.8%) であった。再発部位を検討すると、放射線単独で治療した症例では骨盤内再発が 29 例 (65.9%)、遠隔再発が 17 例 (38.6%) であったのに対し、5FU+CDGP を併用した症例では骨盤内再発が 5 例 (35.7%)、遠隔再発が 9 例 (64.3%) と、放射線照射野内の制御が良好であった。

5FU+CDGP を併用した 38 例の平均投与回数は 2.45 コース (範囲 1-3 日) で、骨髄抑制 (G4)、感染症 (卵管留膿腫)、下痢 (G4) による中止が各々 1 例づつ、骨髄抑制 (G4) による減量が 3 例認められた。G3 以上の血液毒性は、白血球減少が 71.1%、好中球減少が 47.4%、血小板減少が 50.0%、貧血が 34.2%に認められた。また 5FU+CDGP 併用の化学療法+放射線治療の治療期間の平均は 100.3 日 (範囲

56-182 日) で、放射線単独による平均治療期間 71.7 日 (37-297 日)、低用量 CDDP を併用した場合の平均治療期間 64.2 日 (20-104 日) に比べて長かった。

D. 考察

近年無作為比較試験により、化学療法+放射線治療が進行子宮頸癌の治療成績を向上することが示され、標準的な治療の一つとして急速に広がってきた。放射線治療は標準的な治療法が確立されており、施設間に大きな差はない。しかし併用される化学療法に関しては統一された知見がなく、使用される薬剤や用量・投与方法等、多様な化学療法が使用されているのが現状である。

使用される薬剤は CDDP 等が中心であるが、これより子宮頸癌に対しより強い抗腫瘍効果を有する抗癌剤や、また腎機能障害など有害事象の点で優れているものも報告されている。CDDP の投与量は、化学療法の放射線治療の増感作用だけを期待のするか、化学療法の抗腫瘍効果も期待するのか、目的により異なる。この違いは、化学療法・放射線同時治療 (concurrent) か、化学療法・放射線交替療法 (alternating) か、の併用方法の違いや、投与回数にも関連している。

今回併用した化学療法 5FU+NDP は、化学療法による直接の抗腫瘍効果を期待する目的で、十分な用量を投与するために化学療法・放射線交替療法を採用した。III 期で約 10%予後が改善され、原発巣制御に特に有効との結果が得られたが、遠隔再発の頻度は改善されず、遠隔病巣には有効性低いと考えられた。今後さらに検討が必要であるが、特に化学療法併

用による治療効果と有害事象のバランスについて十分考察すべきと考えられる。

E. 結論

化学療法の併用により進行子宮頸癌の治療成績には改善傾向が認められた。5FU+CDGP を併用した化学療法+放射線治療は、交替療法であるが良好な成績を示しており、今後長期予後改善への寄与が期待された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Niwa Y, Kuzuva K, et al. Salvage treatment with docetaxel for recurrent epithelial ovarian cancer. *int J Clin Oncol* 8 : 343-347, 2003.

2) Nawa A, Kuzuva K, et al. Oncolytic viral therapy for human ovarian cancer using a novel replication-competent herpes simplex virus type I mutant in a mouse model. *Gynecol Oncol*. Oct 91(1) : 81-8, 2003.

3) Nakanishi T, Kuzuva K, et al. Associations between tumor diameter and prognostic variables of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 24 : 45-47, 2003.

4) Nakanishi T, Kuzuva K, et al. Associations between tumor diameter and prognostic variables of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*

24 : 45-47, 2003

5) Kodaira T, Kuzuva K, et al. Comparison of prognostic value of MRI and FIGO stage among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 769-777, 2003.

6) Kodaira T, Kuzuva K, et al. Clinical evaluation using magnetic resonance imaging for patients with stage III cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis its usefulness and limitations in clinical practice. *Am J Clin Oncol* 26:574-583, 2003.

2. 学会発表

1. 中西透、葛谷和夫. 当院における進行子宮頸癌に対する化学療法+放射線治療
日本婦人科腫瘍学会「シンポジウム 1」
第 35 回日本婦人科腫瘍学会 山口 (2003. 11)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

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

子宮頸癌再発例の治療後の予後に関する後方視的検討

分担研究者 齋藤俊章 九州がんセンター婦人科部長

研究要旨

過去の再発子宮頸癌症例を対象として、臨床的諸因子と予後との関連について検討した。最も強い予後因子として、再発時の再発部位が単発か多発であるかが抽出された。肺や傍大動脈リンパ節への転移でも単発であれば積極的な治療を考慮する必要がある。新たな化学療法の恩恵を最も受ける再発癌の対象は放射線治療が困難で化学療法の有効性が示唆される肺転移例や治癒の困難な多発臓器の再発例と考えられる。

A. 研究目的

子宮頸癌の治療成績は長期間大きな改善を認めていなかったが、近年僅かに臨床期毎の5年生存率の上昇を認めている。再発を可能な限りおこさない適切な初回治療と共に再発時の有効な治療の導入が長期予後の改善には必要である。しかし、初回治療に関する種々の解析や新しい試みに比べ、再発子宮頸癌に対する検討や治療の試みに関する研究はまだ不十分であり、一般的にはほとんどの再発頸癌では治療は効果がなく、その5年生存率も5%以下と考えられている¹⁾。当施設では再発子宮頸癌に対しても、可能なかぎり積極的に治療する方針で診療を行ってきた。これらの過去の症例を解析し、その中から予後の改善に寄与する因子や治療の可能性を検討する事は意義があると考えられる。

本研究では、再発子宮頸癌の臨床的諸因子と予後との関連について検討し、予

後との関連が強い因子を抽出する事を目的とした。

B. 研究方法

対象

本研究では、初回治療の時点から治療抵抗性で病巣の消失が認められない症例は初回治療の観点から検討する必要があるため、これらの症例は除外することとした。1988年から2001年12月の期間に初回治療後、一旦寛解に至り6ヶ月以上経過し、評価可能な再発病巣が明らかとなった再発子宮頸癌症例は80症例であった。さらに、対症療法のみを行った6症例を除く74症例が対象となった。

方法

進行期等の7つの臨床的諸因子と当院で治療した再発子宮頸癌の予後との関連につき単変量解析と多変量解析を用いて解析し、予後に関連の強い因子を抽出した。臨床的諸因子の中で、再発部位に関して

は単一臓器に再発した単発再発症例と、多臓器に渡る再発を認める多発再発症例に分類した。生存曲線は Kaplan-Meier 法によって計算し、単変量解析には Log rank test を、多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

C. 研究結果

患者背景

年齢は 26-84 歳に分布し、中央値は 56 歳であった。初回治療の進行期は、期 23 例、期 29 例と多く、次いで期 18 例、期 4 例と続く。組織型は 58 例が扁平上皮癌、14 例が腺癌あるいは腺扁平上皮癌であった。初回治療は手術に術後放射線治療を追加した症例が 27 例と最も多く、次いで放射線治療単独が 25 例、手術のみが 7 例、手術・放射線治療に化学療法を併用したものが 15 例であった。初回治療時の骨盤或いは傍大動脈リンパ節転移は 36 例に認められた。

今回対象とした、再発子宮頸癌の初回治療から、再発までの無病期間は 6 ヶ月以上 1 年以内が最も多く 31 例であった。3 年以内の再発が 61 例とほとんどを占めていたが、5 年以上経過して再発した例も 7 例認めた。再発からの追跡期間は 1.9 ヶ月～113 ヶ月で中央値は 14 ヶ月であった。

単変量解析

臨床的諸因子と再発後の予後を単変量解析にて検討した。進行期別にみると、再発後の予後も初回治療時の進行期が進んでいたものが悪く、組織型は腺扁平上皮癌、小細胞癌が扁平上皮癌、腺癌に比し予後不良であった。初回治療法を手術のみ、放射線治療のみ、手術+放射線治療、

手術+放射線治療にさらに化学療法を併用したという 4 群に分けてみると、初回治療が手術のみの再発例の予後がより良好であり、治療法による再発後の予後の差を認めた。リンパ節転移の有無では傍大動脈リンパ節転移例の予後が悪い傾向はあるが、統計学的に有意の差は認められなかった。

74 症例中、単発再発例は 46 例、多発再発例は 28 例であった。その再発後の生存期間の中央値はそれぞれ 25 ヶ月、10.1 ヶ月と 1 年以上の有意の差を認めた。再発時の治療法とその予後をみてみると手術或いは術中照射の予後が若干良いようにみえるが、統計学的に有意な差は認められなかった。再発治療時の効果を化学療法の効果判定基準に準じて評価した結果とその予後を検討すると、当然の事ながら CR であった症例の予後が良好であった。

多変量解析

以上の様に、いくつかの因子により治療後の予後が強く影響されていることは判明したが、これらの中で最も予後に影響を与えている因子は何かという事が、今後の治療戦略を考えるうえで重要である。そこで、単変量解析で調べた因子に年齢、再発までの無病期間を加えて多変量解析を行った。

目的事象を再発治療からの予後とした場合、再発部位が単発であるか多発であるかが最も有意に選択され、次が再発時の治療効果、さらに再発までの無病期間とつづく。同じ目的事象で治療効果を除いた場合も、同様に再発部位が最も有意に選択された。目的事象を初回治療からの予後とした場合も、再発部位が最も有