

意な因子として選択され、次が初回治療法であった。

以上の結果より、再発子宮頸癌の予後には再発が発見された時点で、その部位が単発であるか多発であるかが最も重要なポイントとなることが分かった。再発部位と治療後の予後に注目してさらに詳しく検討した。再発後の生存率でみると単発再発では5年生存率が約20%に期待できるのに対して、多発再発ではほとんど期待できないことがわかった。単発再発の病巣別にみた場合、肺、傍大動脈リンパ節、腔断端再発の予後が良好であった。肺の再発に対しては、主として化学療法を中心に治療が行われていたが、症例により手術が併用されていた。また、傍大動脈リンパ節再発例では放射線治療が主治療であるが、長期生存例では手術の併用や術中照射の併用が行われていた。

初回治療からの予後でも、単発再発例では5年生存率45.4%と比較的良好で、長期の生存例も存在していたが、多発再発例ではその5年生存率は18.5%と不良であった。

D. 考察

子宮頸癌の再発症例について、その予後因子を解析した研究は未だ少ない。Wangらは広汎子宮全摘出後の再発症例に限って、その予後因子を解析した結果を近年報告している²⁾。多変量解析により、初回治療時のリンパ節転移の有無、組織型、再発時の治療が独立して有意な予後因子であったとしている。これに対して、再発のパターンは単変量解析では有意な因子であるが、多変量解析では有意な因子とはならなかったと述べている。

単変量解析では、初回治療時のリンパ節転移の有無が我々の結果では再発後の予後に差がなかった事を除けばほぼ同様の結果であった。

本研究の結果からは初回治療時の臨床的因子よりも、再発時の臨床的因子の方がより予後に影響している印象であった。実際、多変量解析を行ってみると、再発の予後と最も強く関連していたのは再発部位が単発か多発かということであり、この因子は、初回治療後の予後とも最も関連していた。多変量解析の結果がWangらの報告と異なるのは、解析対象が手術後症例だけでなく進行例の放射線治療後も含めている事や無治療を対象に入っていない事などが挙げられる。多変量解析で再発癌の予後因子を検討した論文は他には見当たらないが、再発部位が単一臓器に限定しているか或いは孤在性である場合は、集学的治療による予後の改善が期待できる事は従来から報告されていることである¹⁾。

単発再発例の中でも、肺と傍大動脈リンパ節への再発例の予後が比較的良好であった。個々の症例を見てみると、肺への単発再発例はCisplatinをKey drugとした化学療法と放射線治療の組み合わせや、切除可能と判断された症例には肺の部分切除や区域切除が行われてきた。子宮頸癌の肺転移症例の治療に関しては、切除により寛解が望める諸条件を満たした場合は、外科的切除も考慮すべきであるという報告は散見される^{3), 4), 5), 6)}。

Shiromizuらは肺への転移のみではなく、骨盤内の局所再発やリンパ節転移症例にも外科的治療や放射線治療、化学療法を積極的に行うべきであると述べている⁷⁾。

我々の症例も腔断端部再発はこの様な治療を行い比較的予後が良好であった。

傍大動脈リンパ節への単発再発例が他の報告と比較してその予後が良好であった理由の一つとして、術中照射の併用が挙げられる。12例中6例に術中照射(IOR)が行なわれ、他疾患死した一例を除き長期生存が得られている。術中照射は骨盤内の再発の治療にも有用であるという報告もあるが⁸⁾、我々は術中照射は骨盤内病巣よりも傍大動脈リンパ節転移のコントロールに有用であると考えている⁹⁾。また、傍大動脈リンパ節の単発再発例に対して、concurrent chemoradiation を行い5年生存率 51.2%であったとの報告もある¹⁰⁾。

我々の結果では再発後の治療法による予後の有意差は認められなかったが、Wangらは再発時の治療方法を多変量解析でも有意となる因子として重要視しており、放射線治療に化学療法を組み合わせたchemoradiation が予後を改善していると²⁾。今後の再発病巣に対する有望な治療法として考慮されるべきであろう。今回の研究より、今後の再発症例の治療にあたり、単発再発症例に関しては、遠隔転移であっても積極的に手術療法、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療を行うことが妥当である事が確認された。本研究班で確立しようとしてい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現段階で治癒の困難な多発臓器の再発例である。

参考文献

1)Waggoner, S.E. Cervical cancer,

Lancet 361:2217-2225, 2003.

2)Wang C.J., Lai C. H., Huang H. J., et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery : Am J Obstet. Gynecol. 181(3): 518-524, 1999

3)Imachi M., Tsukamoto N., Matsuyama T. et al. Pulmonary metastasis from carcinoma of the uterine cervix, Gynecol. Oncol. 33: 189-192,1989

4)Barter J. F., Soong S. J., Hatch K. D., et al. Diagnosis and treatment of pulmonary metastases from cervical carcinoma, Gynecol. Oncol. 38: 347-351,1990

5)Fuller A. F., Scannell J. G., Wilking E. W., Pulmonary resection for metastases from Gynecologic Cancers: Massachusetts General Hospital Experience, 1943-1982. Gynecol. Oncol. 23: 174-180, 1985

6)Anderson T. M, McMahon J. J., Nwogu C. E., et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies: Gynecol. Oncol. 83: 472-476, 2001

7)Shiromizu K., Kasamatsu T., Honma T., et al. Clinicopathological study of recurrent uterine cervical squamous-cell carcinoma J. Obstet. Gynaecol. Res. 25 (6): 395-399, 1999

8)Seltzer K.J., Koh, W-J., Greer B.E. et al. The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. Am. J. Obstet. Gynecol. 172:1881-1888, 1995.

9)Saito, T., Tsukamoto N., Wada S., et al. Intraoperative radiation therapy for lymph node involvement in advanced or recurrent cervical cancer. Int. J Gynecol.

Cancer 9(suppl 1):108, 1999.

10)Chou H. H., et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma : Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 51(2):442-448,2001

E. 結論

再発子宮頸癌の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。また、本研究班で確立しようとしている新たな化学療法之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現段階で治癒の困難な多発臓器の再発例である。

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) Cancer history and loss of MSH2 and MLH1 protein expression in patients with endometrial hyperplasia. Maruyama,A., Saito, T., et al., Int J Gynecol Cancer, 13 : 352-360, 2003

2) A comparative analysis of human papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and Ki-67 in cervical, vaginal, and vulvar carcinomas. Koyamatsu,Y., Saito,T., et al., Gynecol. Oncol., 90 : 547-551, 2003

3) 11q23-24 loss is associated with

chromosomal instability in endometrial cancer. Kawasaki, K., Saito,T., et al., International J. Molecular medicine, 12 : 727-731, 2003

4) 子宮頸癌再発例の治療後の予後に関する後方視的検討、入江智子、齋藤俊章、他産婦人科の実際、in press

2. 学会発表

1)入江智子、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、小川伸二、植田多恵子、塚本直樹 子宮頸癌再発例の治療後の予後に関する後方視的検討、第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日、福岡

2)岡留雅夫、齋藤俊章、衛藤貴子、小川伸二、植田多恵子、入江智子、塚本直樹 性器外癌における子宮頸部・体部内膜細胞診陽性例の検討、第 55 回日本産科婦人科学会学術講演会、2003 年 4 月 15 日、福岡

3)岡留雅夫、齋藤俊章、小川伸二、塚本直樹、当科で行っている子宮頸部上皮内腫瘍に対するレーザー蒸散術、レーザー円錐切除術についての検討、第 35 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2003 年 11 月 27 日、山口

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的确立に関する研究

分担研究者 佐治 文隆 国立病院呉医療センター 院長

研究要旨

化学・放射線同時併用療法（Concurrent chemoradiation therapy, CCRT）がこれまで予後改善のなかった進行子宮頸癌に対する優れた治療法であることは広く認知されているが、症例の選択、至適 regimen の決定、晩期障害の検討などまだまだ解明すべき点が残されている。cisplatin に比べて腎毒性、悪心嘔吐などの消化器症状が著しく軽減された carboplatin (CBDCA) ならびに nedaplatin (CDGP) を併用白金製剤とした CCRT の安全性および効果を検討し、放射線治療を遅延させることなく安全に治療が行えることが判明した。本邦での大規模臨床試験の実施が待たれるところである。

A. 研究目的

近年、化学・放射線同時併用療法（Concurrent chemoradiation therapy, CCRT）の有効性が報告され、本邦においても CCRT が行なわれ始めておりその効果が期待されている。cisplatin に比べて腎毒性、悪心嘔吐などの消化器症状が著しく軽減された carboplatin (CBDCA) ならびに nedaplatin (CDGP) を併用白金製剤として選択し、CCRT の安全性および効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

進行子宮頸癌で根治的放射線療法を予定する症例および術後補助療法として放射線療法を行う症例に対し、CBDCA (AUC4) または CDGP (70mg/m²) を照射開始初日と 21~28 日目の 2 回施行することとし、傍大動脈領域への照射も行う場合は 3 回目の投与を行い、CCRT の安全性および効果を検討する。

（倫理面への配慮）

放射線療法は子宮頸癌取扱い規約に示された標準的治療に則って行い、化学療法併用に伴う変更は行わない。また全ての症例にインフォームドコンセントをとり診

療録に記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

根治的放射線療法を行った 34 例、術後補助療法として放射線療法を行った 52 例、計 86 例に対し計 164 コースの投与を行った。白血球減少、好中球減少が 73.4%、58.9% に認められ、うち Grade3 はおのおの 16.9%、7.3% に認められた。G-CSF が 3 コースで投与されて速やかに回復したため放射線治療の遅延はなかった。血小板減少は 16.9% に認められ、Grade3 は 2 例 1.6% に認められ、1 症例では 2 回目の抗癌剤投与が中止されていた。Grade4 の血液毒性は認められなかった。Grade3 の下痢は 4.8% に認められるものの、内科的治療でコントロール可能であった。放射線治療に伴う晩期障害は、出血性直腸炎 3 例 (4.6%)、放射線性腸閉塞 2 例 (3.1%) が認められたが、放射線単独治療における頻度と差はなかった。

D. 考察

Nedaplatin (70 mg/m²) および Carboplatin (AUC 4)、21~28 日間隔投与による concurrent chemoradiation therapy の安全性を検討し、血液毒性には

十分な注意が必要なものの副障害は軽微で、外来ベースでの治療も可能と考えられた。

E. 結論

今回の検討をふまえて concurrent chemoradiation に関する dose escalation study が必要である。その上で concurrent chemoradiation の基本的薬剤である CDDP を control とした比較対照試験が必要であろう。

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. 上浦祥司, 小林克弥, 大平裕己, 清野穂寿美, 橋本奈美子, 澤井啓祐, 鮫島義弘, 佐治文隆. 子宮頸癌に対する nedaplatin を用いた concurrent chemoradiation therapy 副作用に関する臨床的検討一. 癌と化学療法 28(7): 979-986, 2001
2. 上浦祥司, 小林克也, 古元淑子, 他: 子宮頸癌に対する nedaplatin または carboplatin を用いた concurrent chemoradiation therapy. 産婦進歩 55: 58-61, 2003.
3. 上浦祥司, 佐治文隆. 子宮頸癌に対する化学・放射線同時併用療法の有効性. 産婦人科治療 88: 17-23, 2004

2. 学会発表

1. 上浦祥司, 小林克弥, 古元淑子, 新井裕代, 清野穂寿美, 山本敏也, 木村正, 佐治文隆. 子宮頸癌に対する nedaplatin または carboplatin を用いた concurrent chemoradiation therapy. 第106回近畿産科婦人科学会第80回腫瘍研究部会, (大阪 2002.6.16)

2. 上浦祥司, 小林栄仁, 衣笠友基子, 太田行信, 山本敏也, 森重健一郎, 佐治文隆. 指定研究報告「子宮頸癌に対する concurrent chemoradiation therapy に関する研究」子宮頸癌に対する nedaplatin ・ carboplatin を用いた concurrent chemoradiation therapy. 第35回日本婦人科腫瘍学会 山口 (2003.11.27-28)

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 小西郁生 信州大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

子宮頸がん患者の予後向上を目指して、cisplatin, adriamycin, mitomycin C, 5-FU (PAM-5)を用いたネオアジュバント動注化学療法に関する pilot study を行った。また患者の QOL 向上のため、術後療法としては放射線療法を一切行わないこととした。PAM-5 療法の効果はきわめて良好であり、また、局所再発は認められなかった。以上の結果から、PAM-5 療法は、今後、子宮頸がんに対する多施設共同研究のプロトコール候補の一つとなりうると考えられる。

A. 研究目的

子宮頸癌の進行例および原発巣が bulky な症例では新しい治療法の導入による患者の生存率および QOL の向上が求められており、当科では平成 11 年から手術前のネオアジュバント化学療法を導入してきた。今回、その治療成績を明らかにする目的で、腫瘍縮小率、患者の生存率および QOL を解析した。

B. 研究方法

子宮頸癌 22 例 (Ib2 期 8 例、Iib 期 10 例、IIib 期 4 例；平成 11 年～14 年) に対して、術前に cisplatin 70 mg/m², adriamycin 40 mg/m², mitomycin C 20 mg/body, 5-FU 500 mg/body (PAM-5) による動注化学療法を 2 コース施行し、広汎子宮全摘術を行った。術後は放射線療法を行わず、ハイリスク症例のみに PAM-5 静注療法を 2 コース施行した。化学療法の効果は MRI を用いた腫瘍縮小率により評価した。患者は全例フォローアップされ、無病生存率および QOL を解析した。

(倫理面への配慮)

全ての患者から十分なインフォームドコンセントが得られており、カルテに記載した上で治療を施行した。

C. 研究結果

扁平上皮癌 16 例中、CR4 例 (25%)、PR12 例 (75%) と 100%に有効であり、腺癌 4 例では CR1 例、PR2 例、SD1 例、腺扁平上皮癌 2 例は全例 PR という結果であった。再発は 3 例にのみ認められ、うち腺癌 1 例は死亡したが、扁平上皮癌 1 例、腺扁平上皮癌 1 例は再発に対する治療が行われ生存中である。他の 19 例は全例無病生存している。有害事象として骨髄抑制が認められたが、保存的治療で軽快した。また、リンパ浮腫はほとんど認められていない。

D. 考察

子宮頸癌に対する PAM-5 による動注化学療法をきわめて有効であり、患者の生存率および QOL の向上に有用である可能性がある。

E. 結論

子宮頸癌に対する PAM-5 による動注化学療法は、今後、多施設共同研究のプロトコール候補の一つとなりうると考えられる。

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) Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, Sun H, Fujita M, Nakashiima R, Ueda Y, Wada H, Murata Y, Toki T, Konishi I, Fujii S: Mutations in the SKT11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest* 83:35-45, 2003
 - 2) Shiozawa T, Shiohara S, Kanai M, Konishi I, Fujii S, Nikaido T: Expression of p27Kip1 in normal squamous epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 92: 3005-3011, 2001
 - 3) Lu X, Nikaido T, Toki T, Zhai YL, Kita N, Konishi I, Fujii S: Loss of heterozygosity among tumor suppressor genes in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 10:452-458, 2000
 - 4) Itoh K, Toki T, Shiohara S, Oguchi O, Konishi I, Fujii S: A comparative analysis of cross sectional imaging techniques in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynecol* 107:1158-1163, 2000
 - 5) Nagata Y, Okajima K, Kokubo M, Kanamori S, Fujiwara K, Mizowaki T, Sasaki K, Hiraoka M, Kataoka N, Konishi I: Clinical results of transcatheter arterial infusion for uterine cancer. *Am J Clin Oncol* 22: 97-102, 1999
 - 6) Konishi I, Nanbu K, Mandai M, Tsuruta Y, Kataoka N, Nagata Y, Mori T: Tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with the expression of P-glycoprotein and PCNA but not GST- π in the tumor cells of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 70: 365-371, 1998
 - 7) 塩原茂樹、高津亜希子、伊東和子、堀内晶子、塩沢丹里、小西郁生: CHOP 化学療法により腫瘍の完全消失が得られた子宮頸部悪性リンパ腫の進行例. *日産婦関東連合会報* 38: 25-30, 2001
 - 8) 塩原茂樹、小西郁生: 子宮頸部腫瘍と薬物療法 ("女性診療科のための薬物療法マニュアル"), *産婦人科治療* 86:705-709, 2003
 - 9) 小西郁生、塩原茂樹: 広汎子宮全摘術の適応と限界. ("子宮頸癌治療の CONTROVERSY"), *産科と婦人科* 70:579-585, 2003
- ### 2. 学会発表
- 1) 小西郁生: 子宮がん治療における最近の進歩、ワークショップ「各科癌治療の工夫」、第 28 回日本外科系連合学会、平成 15 年 6 月 20~21 日、於: 東京
 - 2) 塩原茂樹、塩沢丹里、伊東和子、馮玉珍、大平哲史、小西郁生: 子宮頸部扁平上皮癌におけるサイクリン発現の免疫組織学的検討、第 41 回日本癌治療学会、平成 15 年 10 月 22~24 日、

於：札幌

- 3) 塩原茂樹、伊東和子、岡 賢二、大平哲史、塩沢丹里、小西郁生：当科における子宮頸癌に対するネオアジュバント化学療法、第 40 回日本癌治療学会、平成 14 年 10 月 18～22 日、
於：東京

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 岩坂 剛 佐賀大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

進行子宮頸癌および bulky 腫瘍の治療において、化学放射線同時療法が行われるようになったが、これに手術療法を加えることにより、局所再発を減少させる可能性が示された。しかし、化学放射線同時療法そのものにより膀胱・直腸を中心に合併症の発生が増加するのに加え、手術によりこれが増強される可能性があり、可及的縮小手術の適用が必要と思われる。

A. 研究目的

進行子宮頸癌に対する治療法として、従来の放射線療法に代わり、これに化学療法を組み入れた化学放射線同時療法が主流となりつつある。しかしながら、腫瘍の大きな頸癌においては、この方法によっても完全に癌を根絶できないことがある。そこで今回は、パイロット研究として、進行子宮頸癌に化学放射線同時療法（Concurrent Chemoradiation: CCR）を行い、さらに手術可能な状態になったものに手術を行い、主病変ならびにリンパ節を摘出することにより癌の根治をめざすことを目的とした。同時に、摘出標本中の癌組織遺残の有無を検索し、手術操作を追加することの意義について検討することを目的とした。

B. 研究方法

進行子宮頸癌および直径が4 cmを超える bulky な子宮頸癌20例（IB2期4例、IIB期8例、IIIA期1例、IIIB期6例、IVB期1例）に対して、外照射45-50Gy、腔内照射30Gyを照射した。この治療期間に、少なくとも2回の化学療

法（CDDP 70mg/m² + MMC 10mg/body）を併用した。傍大動脈リンパ節に追加照射を行う場合は、さらに1回化学療法を追加した。放射線治療終了1ヶ月後に手術を施行した。術式は、広汎子宮全摘術、骨盤リンパ節廓清、および傍大動脈リンパ節生検を基本術式としたが、主病巣を摘出できる可及的縮小手術を適用することとした。さらに手術を施行した症例の主病巣およびリンパ節における癌組織遺残の有無を検索した。

（倫理面への配慮）

放射線治療後の手術による合併症の可能性について詳しく説明した後、手術施行を希望した患者全ての症例から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

該当症例20例の内、手術可能と判断され、しかもインフォームドコンセントがとれた10例（IB2期4例、IIB期3例、IIIB期3例）に手術が行われた。術式は、単純子宮全摘術1例、準広汎子宮全摘術6例、広汎子宮全摘術3例であっ

た。CCR による主病巣における奏効率は 100%であったが、摘出標本の主病巣における癌遺残率は 5/10 (50%)、リンパ節における癌遺残率は 3/10 (30%)であった。術後合併症として、リンパ液流出遅延および腎盂腎炎を併発したものが 1 例、放射線膀胱炎および高度の放射線直腸炎を併発後、直腸腔瘻を形成したため、人工肛門をおいた症例が 1 例あった。2 - 4 年の観察期間では 1 例も再発をみしていない。

D. 考察

今回、CCR 後手術を行った 10 症例に対して、CCR のみで治療を終了したとしたら、少なくとも約 50%の症例に再発が起こる可能性があった。観察期間が未だ十分ではないので、断言はできないものの、手術を加えることによって、再発を予防できる可能性が示された。ただし、手術の追加によって増幅されるかもしれない放射線合併症の発生に注意を払う必要がある。予後改善と QOL の兼ね合いで治療の選択がなされる以上、CCR の晩期合併症および放射線後手術による合併症の解析が急務と思われる。

E. 結論

進行子宮頸癌および bulky 腫瘍の治療において、CCR 後、手術を加えることにより、予後の改善が得られる可能性が示された。ただし、膀胱・直腸を中心とした合併症の発生が表裏一体の危険性として存在する。

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. Koyamatsu Y, Yokoyama M, Nakao Y, Fukuda K, Saito T, Matsukuma K, Iwasaka T. A comparative analysis of human

papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 90:547-551, 2003

2. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y, 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* 69:441-446, 2003
3. 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 Letters* 192:171-179, 2003
4. Yasunaga M, Yamasaki F, Tokunaga O, Iwasaka T. Endometrial carcinomas with lymph node involvement: Novel histopathologic factors for predicting prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 22:341-346, 2003
5. Furuta R, Hirai Y, Katase K, Tase 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 106:167-171, 2003

6. Yamada Y, Watanabe H, Miura F, Soejima H, Uchiyama M, Iwasaka T, Mukai T, Sakaki Y, Ito T. A comparative analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 21q. Genome Research 14:247-266, 2004
7. Yokoyama M, Noguchi M, Nakao Y, Pater A, Iwasaka T. The tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis, and telomerase activity in cervical cell lines. Gynecol Oncol 92:197-204, 2004

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確立に関する研究

分担研究者 波多江正紀 鹿児島市立病院産婦人科 部長

研究要旨

子宮頸癌患者に対する化学療法併用放射線治療の後方視的検討を行った。子宮頸癌患者 35 人のうち、15 人の患者で 7 週間以内の治療が完了することが出来なかった。急性の adverse event に関しては管理可能で、重篤なものはない。しかしながら遅発性の adverse event に関しては更なる長期にわたる観察が必要である。また治療期間の延長に伴う望まざるマイナス効果も考慮する必要があり、治療効果の指標として長期予後についても更なる観察が必要と思われた。

A. 研究目的

子宮頸癌患者における化学療法併用放射線治療 chemoradiation の有効性について GOG123, SWOG8797, RTOG9001, GOG85, GOG120 などの報告がなされてきており、標準的治療として広く取り入れられてきているが、海外の放射線治療の相違点も含め、果たして本邦の患者において chemoradiation が充分受け入れ可能な副作用の範囲を示すものか後方視的検討を行った。

B. 研究方法

2000 年 1 月から 2001 年 12 月までに化学療法併用放射線治療を受けた 35 人の放射線治療について検討対象とした。進行期は IA 期から IVA 期までで、年齢は中央値 63 才、(36~68) で、11 例は広汎性子宮全摘術後の high risk 患者を対象として骨盤照射を実施した患者を含んでいる。外照射線量 external-beam fractions は 2.0 Gy/day、総照射量を 50 Gy とし、腔内照射 A 点線量 high-dose rate brachytherapy は 20 Gy/week とし、外照射中央遮蔽併用で総 A 点線量 50 ± 5 Gy とした。Cisplatin

40mg/m²/week で最大 6 コースまで実施した。

C. 研究結果

35 名中 26 名が 6 コースの併用化学療法を完遂し、4 コース以降、grade 3/4 leukopenia が半数の患者で観察され、治療コースの延長が必要となった。治療実日数の中間値は 42 日 (33~61 日) であり、15 人の患者では 7 週間以内での治療が完了しなかった。血液毒性以外の adverse event は消化管異常であったが、重症例はなく管理可能であった。

D. 考察

子宮頸癌に対する放射線治療は、海外の治療成績の報告に従い、化学療法併用放射線治療 chemoradiation が推奨されるようになってきた。併用される化学療法剤は cisplatin を中心とし、投与スケジュールについては幾通りかの報告がなされている。多くの比較試験で chemoradiation の優位性を報告するものが多いが、本邦では欧米と比較して放

射線治療量が少ないことが指摘されている。そもそも欧米と比較して少ない線量で治療しても良好な成績が報告されているが、そのことは日本人は放射線耐用量が低いとも言える。そのような状況で化学療法剤の併用がどのような副作用を短期的に長期的に及ぼし、予後そのものも改善されるのかは今後検討されるべき重要な問題である。短期的には adverse event はコントロール可能ではあるが治療期間の延長がかなりの症例で起こることが確認された。全治療期間が延長することによる長期的予後についても長期的 adverse event と並んで今後は慎重に検討する必要があると思われる。

E. 結論

35 名中 26 名が 6 コースの併用化学療法を完遂し、4 コース以降、grade 3/4 leukopenia が半数の患者で観察され、治療コースの延長が必要となった。治療実日数の中間値は 42 日 (33~61 日) であり、15 人の患者では 7 週間以内での治療が完了しなかった。血液毒性以外の adverse event は消化管異常であったが、重症例はなく管理可能であった。

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. Hatae M, et al. Effect of 5'-DFUR used concurrently in radiotherapy and immunotherapy uterine cervical cancer - Pilot Study-. Jpn J Cancer Chemother 25(5):705-711,1998.

2. 池田正典、波多江正紀、他 子宮頸癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与による後期第 II 相臨床試験 ETP21 研究会 子宮頸癌分科会 癌と化学療法 25 (14) : 2249-2257,1998.

3. 波多江正紀、他 癌化学療法総論 II 婦人

科癌化学療法の現状 新女性医学体系 中山書店 19-38,2000

4. Onishi Y, Hatae M, et al, Phase I study of weekly nedaplatin and radiation therapy for advanced cervical cancer .Proc Am Soc Clin Oncol (abstract 2528),2002

5. Matsui T, Hatae M, et al, Weekly cisplatin and radiation for cervical cancer- feasibility study in Japan .Proc Am Soc Clin Oncol 22:480(abstract 1927), 2003

2. 学会発表

1. 松井 貴子、波多江正紀、他 子宮頸癌に対する chemo-radiation 療法の効果と副作用 第 41 回日本癌治療学会 PS2-99,2003

2. 山本 文子、波多江正紀、他 当科における子宮頸部腺癌の臨床統計 第 41 回日本癌治療学会 PS2-152,2003

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

広汎性子宮全摘術および傍大動脈リンパ節郭清施行子宮頸癌の
病理組織学的予後因子の多変量解析

分担研究者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野教授

研究要旨

広汎性子宮全摘術を施行した I-II 期子宮頸癌における病理組織学的予後不良因子の多変量解析を行い組織型、脈管侵襲、子宮傍結合織浸潤、リンパ節転移が独立した予後因子であることを明らかにした。その組合せにより術後再発リスクを層別化し、それにより術後補助療法の個別化基準をより明確にすることができる可能性を示した。

A. 研究目的

広汎性子宮全摘術および傍大動脈リンパ節郭清を施行した Ib - IIb 期頸癌の予後因子を明らかにする。

B. 研究方法

1982 年から 1995 年の期間に広汎性子宮全摘術を施行した子宮頸癌 187 例を対象とした。臨床進行期の内訳は Ib 期 86 例、IIa 期 13 例、IIb 期 88 例である。年齢は 24-77（平均 48.2）歳である。観察期間中央値は 83 か月（11-176 か月）である。再発リスクが高いと考えられる症例に対しては術後全骨盤照射（50Gy）を追加した。総腸骨節あるいは傍大動脈節転移症例には傍大動脈照射（40Gy）を行った。検討した病理組織学的因子は組織型、腫瘍径、脈管侵襲、頸部間質浸潤、傍結合織浸潤、膈壁浸潤、体部浸潤、骨盤リンパ節転移、傍大動脈節転移、卵巣転移である。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、その比較は log-rank test を用いて行った。独立予後因子の検討は Cox 回帰分析を用いて行い、各因

子間の関連は Logistic 回帰分析を用いて解析した。

C. 研究結果

単変量解析では臨床進行期、組織型、腫瘍径、頸部浸潤の深さ、体部浸潤、傍結合織浸潤、脈管侵襲、骨盤リンパ節転移、傍大動脈節転移、卵巣転移が予後と有意に関連していた。多変量解析の結果、組織型、脈管侵襲、傍結合織浸潤、リンパ節転移が独立予後因子であることが判明した。これら予後因子の組合せにより脈管侵襲、傍結合織浸潤あるいはリンパ節転移のいずれも認められない場合の累積 5 年生存率は 100%であった。脈管侵襲はあるが傍結合織浸潤あるいはリンパ節転移のいずれも認められない場合、あるいは扁平上皮癌で傍結合織浸潤あるいはリンパ節転移が認められる場合の累積 5 年生存率はおよそ 85%であった。純粋腺癌で傍結合織浸潤あるいはリンパ節転移が認められる場合、あるいは総腸骨節または傍大動脈節転移が認められる場合の累積 5 年生存率は 0-30%であった。

D. 考察

広汎性子宮全摘術にて治療した子宮頸癌の病理組織学的検討により、再発リスクを層別化できることが示された。

E. 結論

広汎性子宮全摘術施行の頸癌症例の予後を規定する病理組織学的因子は純粋腺癌、脈管侵襲、傍結合織浸潤、リンパ節転移であり、これらの因子の組合せにより頸癌症例を予後良好群、予後中間群、予後不良群に分けることが可能である。予後良好群には術後補助療法は不要と考えられる。

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. 櫻木範明, 佐藤 力, 田中俊誠, 堀川 泉, 西谷雅史, 大久保 仁, 平島功二, 大河内俊洋, 岩川良樹, 藤本征一郎: 子宮頸癌における旁大動脈リンパ節転移について, 日本産科婦人科学会雑誌 42:60-66, 1990
2. Tabata M, Makinoda S, Yamaguchi T, Sakuragi N, Fujimoto S: Importance of the transitional zone between the cervical stroma and the parametrium in the treatment of cervical carcinoma. J Obstet Gynaecol Res 23:111-117, 1997
3. Kagei K, Shirato H, Nishioka T, Kitahara T, Suzuki K, Tomita M, Takamura A, Arimoto T, Matsuoka S, Mizoe JE, Sakuragi N, Fujimoto S, Miyasaka K: High-dose-rate intracavitary irradiation using linear source arrangement for stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Radiother Oncol 47: 207-213, 1998
4. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S: Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer 85: 1547-1554, 1999
5. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada Si, Yamamoto R, Fujimoto S: A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. Cancer 88:2578-2583, 2000
6. Yamamoto R, Okamoto K, Ebina Y, Shirato H, Sakuragi N, Fujimoto S. Prevention of vaginal shortening following radical hysterectomy. Br J Obstet Gynaecol 107:841-5, 2000
7. Yamamoto R, Saitoh T, Kusaka T, Todo Y, Takeda M, Okamoto K, Nomura E, Ebina Y, Kaneuchi M, Sakuragi N, Fujimoto S: Prevention of lymphocyst formation following systematic lymphadenectomy. Jpn J Clin Oncol 30:397-400, 2000
8. Yamamoto R, Okamoto K, Todo Y, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S: A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. Gynecol Oncol 82:312-6, 2001

9. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Fujimoto S: Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand 81:451-7, 2002
10. Fujimoto T, Sakuragi N, Shimizu M, Watari H, Takeda M, Okamoto K, Nomura E, Yamamoto R, Okuyama K, Fujimoto S. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a report of two cases with human papillomavirus 16 DNA. Acta Obstet Gynecol Scand 81:176-8, 2002
11. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathological prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. Acta Obstet Gynecol Scand 81:1144-51, 2002

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確立に関する研究

分担研究者 山本嘉一郎 近畿大学医学部 堺病院産婦人科教授

研究要旨

子宮頸癌の肺再発病巣切除症例の予後に関する因子を解析することにより、肺切除の適応の決定と、本治療の確立を目的とした。1983.1.1-1997.12.31 に初回治療を開始した、子宮頸癌 Ib/II 期で初回治療後無病期間を経た後、肺に再発し、1998.6.30 までに肺切除を目的に開胸した症例のすべてを対象とした。多変量解析の結果から、転移個数が 2 以下で扁平上皮癌であれば、長期無病生存が期待でき

A. 研究目的

子宮頸癌の肺再発病巣切除例の予後に関する因子を解析することにより、肺切除の適応の決定と、本治療の確立を目的とした。

B. 研究方法

1983.1.1-1997.12.31 に初回治療を開始した、子宮頸癌 Ib/II 期で初回治療後無病期間を経た後、肺に再発し、1998.6.30 までに肺切除を目的に開胸した症例のすべてを対象とした。方法は症例カードによる調査とした。総施設は 28 施設で、このうち 6 施設を除く 22 施設から回答があった。該当症例数は 39 症例であった。39 症例のうち肺以外の再発病巣有 8 例、試験開胸術 2 例の計 10 例を除く 29 症例（全症例数 7748 例に対して 0.37%）を解析対象例とした。生存曲線は Kaplan-Meier 法により、比較は logrank test を用いた。多変量解析は Cox proportional hazard model を用い、P-value は 0.05 未満を有意とした。

C. 研究結果

初回治療時における症例の内訳は以下のものである。40 歳未満：5 例、40～59 歳：11 例、60 歳以上：13 例、Ib 期：12 例、IIa 期：5 例、IIb 期：12 例、扁平上皮癌：20 例、腺扁平上皮癌：3 例、腺癌：6 例、広汎子宮全摘術：25 例、放射線照射：4 例、骨盤リンパ節転移陽性：8 例、陰性：17 例、不明：4 例（放射線照射例）。肺転移病巣切除時における症例の内訳は、以下のものである。40 歳未満：5 例、40～59 歳：8 例、60 歳以上：16 例、無病期間は 11-97 か月（中央値：42）、肺転移個数 1：17 例、2：6 例、3：3 例、4：3 例。単変量解析の結果、無再発生存に関与する有意な予後因子は、組織型（ $p=0.0141$ ）、年齢（ $p=0.0071$ ）、肺転移個数（ $p=0.0003$ ）であることが判明した。さらに肺転移個数、年齢、組織型、無病期間を因子として多変量解析を施行したところ、肺転移個数（ $p=0.0232$ ）、組織型（ $p=0.0168$ ）のみが有意な独立予後因子であることが判明した。5 年無再発生存率は、肺転移個数が 2 個以下の症例では 42.2%、3 あるいは 4 個の症例では 0%であった。組織型が扁平上皮癌の

症例では 47.4%、腺扁平上皮癌あるいは腺癌の症例では 0%であった。

D. 考察

遠隔再発転移巣を有する子宮頸癌症例の予後は一般に不良である。肺再発転移症例に対しても全身療法である化学療法が施行されているが予後の向上に寄与するレジメンはまだない。今回、子宮頸癌 Ib/II 期で初回治療後無病期間を経た後、肺に再発し、肺切除を施行した症例を対象に解析したところ肺転移個数および組織型が有意な独立予後因子であることが判明した。これまでの臨床経験から、子宮頸癌の肺転移症例に対する手術療法の評価はおおむね良好であったが、今回のように多数症例で統計学的に検討した研究はなく、本結果の有用性は高い。

E. 結論

子宮頸癌 Ib/II 期で初回治療（広汎子宮全摘術あるいは放射線照射）後無病期間を経た後、肺に再発した症例では、転移個数が 2 以下で扁平上皮癌であれば、長期無病生存が期待できる。今回のように多数症例で統計学的に検討した研究はなく、本結果は今後の臨床に寄与するところ大である。

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. Yamamoto K, Iwahana M, Kumazawa E, Kakihata K, Abe K, Hirano F, Tohgo A, Hoshiai H, Noda K. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin against human cervical cancer cell lines. *Oncol Rep* 10 : 593 - 598, 2003

2. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, Kamura T. Pulmonary Metastasectomy for Uterine Cervical Cancer: A Multivariate Analysis. *Ann Thorac Surg* 2003 ; (in press)

3. Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, Nakajima H, Ohashi K, Kudo R, Okuda H, Takahashi T, Origasa H, Sugimori H. Adjuvant Oral 5-Fluorouracil for Cervical Cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Report. *Int J Oncol* 2003 ; (in press)

2. 学会発表

1. Yamamoto K, Iwahana M, Kumazawa E, Kakihata K, Abe K, Hirano F, Ikoma N, Tohgo A, Hoshiai H, Noda K. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin against human cervical cancer cell lines. The 8th World Congress on Advances in Oncology, and 6th International Symposium on Molecular Medicine, Greece. (2003.10.16~10.18)

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 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

局所進行子宮頸癌に対する術前化学療法の有用性を検証するための研究において、cisplatin/irinotecan 併用療法での phase II study、さらに、cisplatin を用いた放射線化学療法のパイロット研究を検討した。術前化学療法は、奏効率は80%を超え、down-staging 効果を有することが示された。放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、長期に渡り晩期毒性を監視していく必要がある。

A. 研究目的

局所進行子宮頸癌の臨床進行期別の予後の改善はみられていない。多くの RCT にて主治療を放射線療法とした neoadjuvant chemotherapy の効果は否定されたが、術前化学療法の効果に関しては概ね有効と考えられているが、エビデンスに乏しい。多施設での無作為化比較試験が計画されているが、本研究では臨床第2相試験として術前化学療法の効果と安全性を検討することを主目的とした。また、高齢者、合併症を有する患者や手術を希望しない患者に対しては cisplatin を用いた放射線化学療法のパイロット研究を行い、その安全性についても同時に検討している。

B. 研究方法

Ib2~IVa 期の患者を対象として、cisplatin 単剤で検討してきたが、2002年より Ib2~IIb 期と卵巣機能温存が必要な40歳以下の III 期を対象として cisplatin 70mg/m²+irinotecan 70mg/m²、静注、2コースでの phase II study を開始した。放射線化学療法（パイロット研究）では

cisplatin 30mg/m² 毎週併用で行っている。

C. 研究結果

研究期間中にインフォームドコンセントを取得した10例が登録され、8例の奏効が確認された。Grade3 以上の好中球減少が5例に見られたが、G-CSF 投与により速やかに回復した。Grade3 以上の下痢や grade 2 以上の血小板減少は認めなかった。奏効した症例は広汎性子宮全摘術が施行されたが、効果を認めなかった（NC）2例は放射線療法を行った。

放射線化学療法は5例に行われ、grade 3 の好中球減少を1例に認めたが、放射線療法は予定どおり完遂された。

D. 考察

現在のところ、3週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全に行え、術前化学療法として短期間での治療であり、cisplatin dose intensity (DI) も 23mg/week で、その有効性が示唆される。さらに症例を増やしてこの結果を確認する必要があると思われる。また、術後、病理学的な検討を加えねば

ならない。

放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、長期に渡り晩期毒性を監視していく必要がある。

E. 結論

3週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全かつプラチナ DI も 20 以上あり、術前化学療法の有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Ando Y, Ueoka H, Sugiyama T, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyl-transferase and pharmacokinetics of irinotecan. Ther Drug Monit 24: 111-116, 2002.
2. Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, et al. Advances in chemotherapy for ovarian cancer and uterine cervical cancer-Focusing on irinotecan (CPT-11)- Res. Adv.in Cancer 2:87-96, 2002.
3. 杉山徹、大蔵尚文、嘉村敏治：骨盤外科と排尿異常—産婦人科領域—、泌尿器外科 15 (1):7-11,2002.
4. 杉山徹、駒井幹、本田志寿恵、他：広汎子宮全摘術における排尿機能温存技法、産婦人科手術 13:43-50,2002.
5. 杉山徹、村上文洋、嘉村敏治：婦人科がんにおける分子標的療法. 日産婦誌 54 : 1256-1265,2002
6. 杉山徹、吉崎陽：婦人科手術 腹式単純子宮全摘術. 産科と婦人科

70(Suppl.)195-201,2003

7. 杉山徹、寺内文敏：局所（骨盤内）再発の取り扱い. 産科と婦人科 5:643-650,2003
 8. 杉山徹：婦人科癌（子宮癌、卵巣癌）と漢方治療の役割.産婦人科治療 86(5),968-974,2003
 9. Sugiyama T, Yakushiji M, Ochiai K, Noda K. Japanese ovarian trials: focus on irinotecan. ONCOLOGY 17:29-33, 2003
- #### II. 学会発表
1. Ushijima K, Sugiyama T, Kamura T, Tomonari R, Shinagawa A, The Clinical Effects of Chinese Herb Medicine for Paclitaxel-induced Neuropathy and CPT-11-induced Diarrhea. The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society , Seoul , Korea. (2002.10.20 ~ 10.24)
 2. Tsuda N, Ushijima K, Komai K, Sugiyama T, Itoh K, Kamura T, Phase I Clinical Trial of Peptide-Based Immuno-therapy for Patients with Recurrent Gynecologic Cancer. The 9th Biennial Meetings of the International Gynecologic Cancer Society Seoul, Korea. (2002.10.20 ~10.24)
 3. Sugiyama T. Japanese Ovarian Trials. The 5th University of Texas MD Anderson Cancer Center Investigator's Workshop (招請講演)San Diego,USA. (2002.7.24~7.28)