

20030451

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 太輔

平成16(2004)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. 子宮体がんに対するタキサン系薬剤.....	10
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	13
植木 實, 寺井義人	
3. 子宮体がんに対するタキサン系抗癌剤を用いた化学療法の認容性の検討.....	16
星合 昊, 渡部 洋	
4. 子宮体がんにおけるセンチネルリンパ節の同定.....	18
八重樫伸生, 新倉 仁	
5. 無作割付支援システムの構築に関する研究.....	21
竹内正弘, 高橋史朗	
6. CAP 耐性進行子宮体がんに対する weekly paclitaxel の検討	24
勝俣範之	
IV. 資料	
プロトコール, 同意説明文・同意書 (案), 症例登録票, 登録結果のお知 らせ, 症例調査票 (CRF; Case Report Form).....	27
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	123
VI. 研究成果の刊行物・別刷	126

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 国立がんセンター中央病院薬物療法部薬物療法室
医長

研究協力者（五十音順）

片岡史夫 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手
斉藤英子 東京電力病院産婦人科 副科長
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
鈴木雅美 荻窪病院産婦人科 医員
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 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手
寺井義人 大阪医科大学産婦人科 講師
冨永英一郎 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 助手
新倉 仁 東北大学病院産婦人科 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的确立に関する研究

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的确立を目途としてタキサン系薬剤およびプラチナ製剤による第II相臨床試験を実施し、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。これまで行われてきた臨床試験の内容および現行の現地医家での治療内容を調査した結果から抗がん剤としてはドセタキセルとシスプラチン、ドセタキセルとカルボプラチン、パクリタキセルとカルボプラチンを用いて、これら3群の併用療法による無作為化比較第II相試験を行うものとする。本試験は子宮体がんに対する薬物療法としてタキサンの導入をめざしたものであり、将来計画される第III相試験の適切な試験アームを選択することを目的としている。

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

薬物療法部薬物療法室 医長

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 講師

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科学 講師

新倉 仁

東北大学附属病院産婦人科 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

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

玉田 裕

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

片岡史夫

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

富永英一郎

東京歯科大学市川総合病院

産婦人科 助手

鈴木雅美

荻窪病院

産婦人科 医員

斉藤英子

東京電力病院

産婦人科 副科長

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系薬剤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）と安全性を検証する臨床試験を実施する。

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) + シスプラチン (cisplatin, CDDP)、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) の各併用療法による無作為化比較第 II 相試験の実施計画書を作成し、多施設共同研究を実施する。

（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（GCP）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。本臨床試験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機関審査委員会（IRB）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 (ADM), 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、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が米国にて報

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されることから毒性も高く受け入れがたい面があること、さらに、GOG122 として実施された全腹部照射と ADM + CDDP (AP) 療法の無作為化比較試験 (RCT) の結果、AP 療法が放射線療法より有意に予後改善効果を認めたことから、これまで欧米では、放射線療法が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が明らかとなった (ASCO, 2003)。

そこで、(1) 近い将来必須となる CAP 療法などとの RCT の全国規模での実施を前提とした第 II 相試験が必須であること、(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があるのに対して、DOC の成績は未だ単剤使用のみであるものの PTX と遜色のない有効性を認めること、(3) 卵巣がん領域における CDDP と CBDCA の役割はほぼ同等と評価されているが、他がんの領域では CDDP は CBDCA より生存の延長に寄与することが示唆されること、(4) 2種のタキサン系薬剤と2種のプラチナ製剤の考えられる4通りの組み合わせのうち、PTX と CDDP の組み合わせは神経毒性が増強する可能性があること、以上より、DOC + CDDP , DOC + CBDCA ,

PTX+CBDCA の併用療法による子宮体がんに対する有効性（奏効率）と安全性を検証する無作為化比較第 II 相試験を計画した。

作成した実施計画書の概要は以下のごとくである。

- ・目的： 進行・再発子宮体癌患者を対象にタキサン系薬剤とプラチナ製剤による併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。本臨床試験は、タキサン系薬剤とプラチナ製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第 III 相試験の最も有用な試験アームを選定することを目的とする。その際には、3群間の奏効率を基本とし、secondary endpoint である有害事象の Grade 別発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子による subset analysis も考慮に入れて臨牀的見地から総合的に選定することとする。
- ・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, P.S.）が 0～2 の症例、さらに CT、MRI で計測可能な最長径（一方向）20 mm 以上、またはヘリカル CT で計測可能な最長径（一方向）10 mm 以上の病変を有する症例とした。
- ・治療方法：

A 群：DP 療法 DOC 70 mg/m² + CDDP 60 mg/m²

B 群：DJ 療法 DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6

C 群：TJ 療法 PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6

各群を無作為に割り付け、それぞれを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。なお、割付調整因子としてはタキサン治療歴の有無、既往放射線照射域の測定可能病変の有無とした。

・目標症例数および設定根拠：GOG 177 の AP 療法で前化学療法のない (chemo naiv) 症例を対象に 34%の奏効率が報告されている。今回の研究対象患者には前化学療法のある患者が含まれることを考慮して、AP 療法の 95%信頼区間 (26%~43%) の下限 26%に従い、各群それぞれの併用療法の閾値奏効率を 25%とし、それぞれの群でこの 25%を下まわらないと仮定した場合、期待奏効率 50%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.20 の条件下で Simon の Optimal Two Stage Design を用いて計算すると、患者数は各群 24 例となる。脱落例を考慮して最終的に目標症例数を各群 30 例、合計 90 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 を用いることとする。

・臨床試験審査委員会ならびに IRB の承認：第 3 的な立場から婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) の臨床試験審査委員会の審査を受け、同理事会の承認も得られたことから、平成 15 年 12 月より本試験を開始し、各施設の IRB による審査が行われた。実際の IRB の審査に際しては、本試験で用いられる薬剤は子宮体がんでの保険適応がなく、一部の施設では IRB の承認が手間取ったが、もともと子宮体がんに適応のある薬剤として効果の高いものはほとんどないことから、また本試験の対象症例の多くは再発症例であり初回治療後であることなどが勘案され、平成 16 年 3 月現在、21 施設で承認を受け、症例登録が開始された。

D. 考察

子宮体がんの化学療法としては、これまでは ADM based として欧米では AP 療法などが汎用されてきたが、より効果的な regimen への変遷がなされていないのが現状である。こうした状況下にあつて卵巣がんの高い有効性が確認されているタキサン系薬

剤が世界的に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 は単剤の奏効率 (33%; Gordon AN, et al, Ann Oncol 13: 109, 2002) し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 となることが期待できる。

プラチナ製剤としては、今回は CDDP ならびに CBDCA を採用した。これは、子宮体がんに関する併用療法が CDDP を用いるものが多く、histological data との比較が可能となること、他がんの領域では、CDDP は CBDCA より生存の延長に寄与することが示唆される (Rosell R, et al., Ann Oncol 13: 1539-1549, 2002) もの、子宮体がんにおけるプラチナ製剤の役割が未だ明らかでないことによる。

以上より、試験アームとして 3 群を設定し無作為化比較第 II 相試験を計画した。今回の設定症例数ではそれぞれの群間の統計学的な差を論じることにはできないが、本試験の対象症例は限られることから実現可能性を重視し、奏効率の比較に加え、臨床的見地から、また背景因子などによる subset analysis なども参考に今後計画される第 III 相試験の最も有用な試験アームを選定することとした。

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、本邦で行われた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 (JGOG, 2003)。したがって、本試験で選定されたタキサン系薬剤とプラチナ製剤による多剤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どちらが適切か確定しているとは言い難いが、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がなされない限り、CAP 療法は RCT を計画する場合の候補となる regimen の一つであろう。

E. 結論

進行・再発子宮体がんに対するタキサン系薬剤とプラチナ製剤による併用療法の無作為化比較第 II 相試験を多施設共同研究として開始した。本邦ではタキサン系薬剤とプラチナ製剤による子宮体がんに対する報告は pilot study 程度であることから、また海外においても新規 regimen としてタキサンが注目されていることから、本試験の結果が得られれば、子宮体がんの化学療法の break through となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirasawa, A., Aoki, D., Inoue, J., Imoto, I., Susumu, N., Sugano, K., Nozawa, S., Inazawa, J.: Unfavorable prognostic factors associated with high frequency of microsatellite instability and comparative genomic hybridization analysis in endometrial cancer. *Clin. Cancer Res.*, 9: 5675-5682, 2003
 - 2) Banno, K., Susumu, N., Hirao, T., Yanokura, M., Hirasawa, A., Aoki, D., Udagawa, Y., Sugano, K., Nozawa, S.: Identification of germline *MSH2* gene mutations in endometrial cancer not fulfilling the new clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 146: 58-65, 2003
 - 3) Susumu, N., Kawakami, H., Aoki, D., Suzuki, N., Suzuki, A., Uejima, T., Hirano, H., Nozawa, S.: Subcellular localization of galactosyltransferase associated with tumors in endometrial and ovarian cancer cells. *Acta Histochem. Cytochem.*, 36: 205-214, 2003
2. 学会発表
 - 1) 進 伸幸, 青木大輔, 阪埜浩司, 平尾 健, 岩田 卓, 平沢 晃, 金杉 優, 鈴木 直, 菅野康吉, 宇田川康博, 吉村泰典, 野澤志朗: 子宮体癌における Microsatellite Instability と薬剤感受性試験による cisplatin 感受性との関連. 第 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4
 - 2) 安田 允, 木村英三, 三沢裕子, 野澤志朗, 青木大輔, 菊地義公, 高野政志, 吉川裕之, 角田 肇, 落合和徳, 岡本愛光, 古川隆正, 間崎和夫, 落合和彦, 西井寛, 蔵本博行, 上坊敏子, 長塚正晃, 大久保和俊, 木口一成, 齊藤 馨, 岩田正範, 小林重光: 上皮性卵巣癌に対する Paclitaxel(PTX) 180mg/m² と Carboplatin(CBDCA) AUC 6 の併用化学療法 100 症例の検討. 第 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4
 - 3) 進 伸幸, 青木大輔, 阪埜浩司, 平尾 健, 平沢 晃, 岩田 卓, 鈴木 直, 菅野康吉, 向井万起男, 野澤志朗: 子宮体癌における Microsatellite Instability (MSI) の検出に免疫組織化学は有用か? 第 34 回日本産婦人科腫瘍学会学術集会 (京都), 2003, 7
 - 4) 阪埜浩司, 進 伸幸, 平尾 健, 岩田 卓, 平沢 晃, 青木大輔, 菅野

康吉，野澤志朗：遺伝性腫瘍として
の子宮内膜癌の頻度と病態に関
する解析．第 62 回日本癌学会総
会（名古屋），2003，9

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研究事業）
分担研究報告書

子宮体がんに対するタキサン系薬剤

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

子宮体がんに対する化学療法は、これまでは Adriamycin や Cisplatin などごく少数の薬剤の研究があるのみで確立されたものはない。そこで子宮体がんに対し効果が期待されているタキサン系薬剤の導入を目指し、Paclitaxel、Doxorubicin、Cisplatin による多剤併用療法を行い、効果と安全性に関して検討を行った。

A. 研究目的

進行子宮体がんに対し Paclitaxel (PTX)、Doxorubicin (DXR)、Cisplatin (CDDP) 併用化学療法 (TAP 療法) を行った。

また、PTX 投与により生じる末梢神経障害は G2 が 5 例に認められた。抗腫瘍効果は、評価可能病変のある 5 例中 4 例で PR、漿液性腺癌の 1 例が NC であった。

B. 研究方法

2000 年 6 月から 2002 年 3 月までの間に当科で診断治療した子宮体がん 8 症例を対象に、PTX135mg/m²、CDDP50mg/m²、DXR30mg/m² を 4 週毎に 3 - 5 コース施行した。

D. 考察

これまで主流であった AP あるいは CAP 療法に代わり、最近の研究では Taxane 系薬剤が子宮体がんでも応用されつつある。今回はこれまでの CAP 療法 (Cyclophosphamide、DXR、CDDP) に代わり、Cyclophosphamide を PTX に変更して、3 剤の併用療法の効果を検討した。骨髄抑制が比較的高頻度に認められたが、おおよそ継続が可能であり、今後期待される治療法の可能性がある。

C. 研究結果

有害事象は顆粒球減少は NCI-CTC G3 以上が全コースでみられたが、重篤な感染の合併はみられなかった。G3 の血小板減少が見られた 1 例は 3 コースで治療中止となったが、残りの 7 例については治療を完遂できた。

E. 結論

以上より TAP 療法は進行子宮体がんに対し G-CSF 投与を必要とするが、安全に行うことが可能で、かつ効果も期待できる治療法と考えられた。今後さらに症例を重ね、多数の症例での臨床比較試験が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura, M., Saito, T., Yamasaki, H., Kudo, R.: Suppression of gap junctional intercellular communication via 5' CpG island methylation in promoter region of E-cadherin gene in endometrial cancer cells. *Carcinogenesis*, 24: 1615-1623, 2003
- 2) Tanaka, R., Saito, T., Ashihara, K., Nishimura, M., Mizumoto, H., Kudo, R.: Three-dimensional coculture of endometrial cancer cells and fibroblasts in human placenta derived collagen sponges and expression matrix metalloproteinases in these cells. *Gynecol. Oncol.*, 90: 297-304, 2003
- 3) Saito, T., Nishimura, M., Yamasaki, H., Kudo, R.: Hypermethylation in promoter region of E-cadherin gene is associated with tumor dedifferentiation and myometrial invasion in

endometrial carcinoma. *Cancer*, 97: 1002-1009, 2003

- 4) Sagae, S., Ishioka, S., Fukunaka, N., Terasawa, K., Kobayashi, K., Sugimura, M., Nishioka, Y., Kudo, R., Minami, M.: 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
 - 5) Committee on classification of regional lymph nodes of Japan Society of clinical oncology (Kudo, R., Sagae, S., et al.): Classification of regional lymph nodes in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8: 248-275, 2003
 - 6) 寒河江悟, 小林寛治, 杉村政樹, 江坂嘉昭, 石岡伸一, 寺沢勝彦, 工藤隆一: 婦人科で用いられる抗癌剤. *産婦人科治療*, 86: 430-431, 2003
 - 7) 寒河江悟, 石岡伸一, 杉村政樹, 寺沢勝彦, 江坂嘉昭, 工藤隆一: 子宮体癌の治療 術後追加療法—放射線療法か, 化学療法か?—. *産婦人科の実際*, 52: 1713-1721, 2003
- ##### 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 講師

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 419 例を対象に検討を行った。予後因子について単変量解析を行ったところ、BMI、CA125、腹水細胞診、年齢では有意差は認めなかったものの、組織分化度、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、脈管浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移では有意差を認めた。そして、多変量解析の結果、リンパ節転移、卵巣転移が独立した予後因子となった。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が多く、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が、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 1978 年から 2001 年までに治療した子宮体がん 443 例のうち完全手術を施行しえた 419 例を対象とし、子宮体癌に対する補助化学療法をはじめとする治療成

績と多変量解析した結果から過去に導入した各症例の risk 群(I,II,III)別化管理法について検討した。

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、24 年間に治療した子宮体がん 419 例の 5 年生存率は、stage Ia 期 96%、Ib 期 96%、Ic 期 89%、II 期 86%、IIIa 期 82%、IIIb 期以上 50%であった。さらに、予後因子について年齢、組織分化度、筋層浸潤度、子宮頸部への浸潤、卵巣転移、リンパ管への浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移の有無、腹水細胞診、BMI、CA125 について単変量解析を行ったところ、BMI、CA125、腹水細胞診、年齢では有意差は認めなかったものの、組織分化度、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、尿管浸潤、腫瘍 size、リンパ節転移では有意差を認めた。そして、多変量解析の結果、リンパ節転移、卵巣転移が独立した予後因子となった。

Risk 群別の予後解析を確認したところ、高危険群とした risk III 群では、risk I,II 群に比べて有意に予後不良であった。Risk I 群、II 群間の予後には有意差は認められなかった。

D. 考察

24 年間に治療した子宮体がん 419 例の検討から、進行がん症例や高危

険群とされた risk III 群での化学療法の効果については、従来 of 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として、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) Hung, Y.C., Ueda, M., Terai, Y., Kumagai, K., Ueki, K., Kanda, K., Yamaguchi, H., Akise, D., Ueki, M.: Homeobox gene expression and mutation in cervical carcinoma cells. *Cancer Sci.*, 94: 437-441, 2003

- 2) 神田宏治, 植田政嗣, 植木 健, 熊谷広治, 寺井義人, 山下光里, 植木 實: 子宮内膜癌手術例への補助化学療法成績と予後因子の解析. 産婦人科の進歩, 55:332-334, 2003
2. 学会発表
- 1) 植田政嗣, 寺井義人, 山下能毅, 熊谷広治, 植木 健, 神田宏治, 山口裕之, 明瀬大輔, 山下光里, 植木 實: ヒト癌細胞における glutathione-S-transferase 遺伝子多型の解析. 第 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4
- 2) 寺井義人, 植田政嗣, 明瀬大輔, 山口裕之, 植木 健, 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 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4
- 3) Akise, D., Ueda, M., Yamashita, Y., Takehara, M., Terai, Y., Kumagai, K., Ueki, K., Kanda, K., Yamaguchi, H., Yamashita, H., Ueki, M.: Biological implications of surviving gene expression in the development of endometriosis and endometrial carcinoma. 第 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡), 2003, 4
- 4) 神田宏治, 植田政嗣, 山下光里, 寺井義人, 植木 健, 熊谷広治, 植木 實: 子宮体癌における腹腔細胞診の臨床的意義と予後に関する検討. 第 44 回日本臨床細胞学会総会 (東京), 2003, 5
- 5) 神田宏治, 植田政嗣, 山下光里, 寺井義人, 植木 健, 熊谷広治, 植木 實: 当科における子宮内膜癌再発例の検討. 第 34 回日本婦人科腫瘍学会 (京都), 2003, 7
- 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

子宮体がんに対するタキサン系抗癌剤を用いた化学療法の認容性の検討

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の確立のため、海外 phase II trial から有効性が期待されるタキサン系抗癌剤を用いた併用化学療法について、教室における自主臨床研究から子宮体がん患者に対する認容性について検討した。この結果、タキサン系抗癌剤は安全性が高く、特に週分割併用 regimen において高い認容性が認められた。今後体がんに対するタキサン系抗癌剤を用いた併用化学療法についての臨床試験による有効性の検証が望まれる。

A. 研究目的

進行・再発子宮体がんに対する phase II trial の前臨床試験として High-risk 子宮体がんに対する adjuvant therapy としての paclitaxel + carboplatin 併用療法(TJ)の安全性と認容性について検討する。

B. 研究方法

Adjuvant therapy として TJ が施行された high-risk 子宮体がん症例について TJ 療法の安全性と認容性を評価し、さらに every 3 weeks の standard regimen (STJ)と weekly regimen (WTJ) について認容性の比較を行う。

C. 研究結果

1. Adjuvant therapy として STJ が施行された症例は 3 例、一方 WTJ が

施行された症例は 4 例であった。

2. STJ においては全例予定 6 コースの投与が可能であり、WTJ においても全例予定 18 コースの投与が可能であった。

3. TJ 施行 7 例における NCI-CTC grade 3/4 の有害事象の発現は 42.9% に好中球減少が認められ、regimen 別では STJ で 66.6%、WTJ では 25.0% であったが、いずれも回復は良好であった。

4. NCI-CTC grade 1 の神経毒性は STJ で全例に WTJ では 1 例(25.0%)のみに認められた。

5. Neutropenic fever, hypersensitivity は 1 例も認められず、有害事象に基づく患者治療拒否も認められなかった。

D. 考察

体がんに対する adjuvant therapy として TJ は認容性が高く、安全な治療法であると考えられた。

E. 結論

今後長期 follow-up による治療効果の確認は必要であるが、体がんに対するタキサン系抗癌剤を用いた併用療法に関する系統的な臨床試験が必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

1. 論文発表

- 1) 渡部 洋, 星合 昊: 化学療法の適応と限界—進行・再発体癌に対する治療戦略. 産科と婦人科, 71: 189-194, 2004
- 2) Watanabe Y, Nakajima H, Nozaki K, Hoshiai H, Noda K: The effect of granisetron on *in vitro* metabolism of paclitaxel and docetaxel. Cancer J., 9: 67-70, 2003

2. 学会発表

準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

子宮体がんにおけるセンチネルリンパ節の同定

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 東北大学病院 講師

研究要旨

東北大学病院にて子宮体がんとして標準手術（子宮全摘、両側付属器切除、骨盤及び傍大動脈リンパ節廓清）を施行予定の28症例を対象とした。99mTc-phytate 投与を子宮内膜下に行い、術前のシンチグラフィおよび術中、術後のγプローブによりセンチネルリンパ節の同定を試みた。センチネルリンパ節の検出率は82%で、平均の個数は3.1個（range:1~9）であった。同定された領域は傍大動脈領域のみの症例が3例、骨盤内領域のみが5例、残りの15例が両領域にまたがりセンチネルリンパ節が存在していた。傍大動脈リンパ節が同定された場合の平均個数は1.7(range:1~4)であった。感度、特異度ともに100%であった。

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いない。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。特に、傍大動脈リンパ節の廓清については、その施行の是非、生検を含めた廓清の程度などが統一されておらず、追加療法と密接に関わるリンパ節転移の把握が正確になされているかという疑問もある。また、傍大動脈リンパ節廓清による手術侵襲の大きさは術後の補助化学療法の施行にも影響を与えるとも考えられる。

本研究班が遂行する標準的化学療法の確立を考えるにあたって、補助化学療法が必要な症例を適切に選択し、速やかに化学療法を施行することを可能にするために、リンパ節転移陽性群を低侵襲で、正確に把握する方法を開発することは重要である。そこで我々はセンチネルリンパ節の同定法、センチネルリンパ節生検の妥当性を検討した。

B. 研究方法

2001年7月から2003年1月の間に東北大学病院で子宮体がんとして標準手術（子宮全摘、両側附

属器切除、骨盤及び傍大動脈リンパ節廓清)を施行予定の28症例を対象とした。99mTc-phytate 投与を子宮内膜下に行い、術前のシンチグラフィーおよび術中、術後のγプローブによるセンチネルリンパ節の同定を試みた。

C. 研究結果

術前のシンチグラフィーでは19例(68%)に最低1個以上のセンチネルリンパ節が同定された。シンチグラフィーにて同定されなかった9例中4例では術中及び術後のγプローブによる検索でセンチネルリンパ節が同定可能であり、センチネルリンパ節の同定率としては82%であった。筋層浸潤が1/2に満たない22例中21例ではセンチネルリンパ節の描出可能であったが1/2をこえる症例では6例中2例しか検出できなかった(95%(21/22) vs. 33%(2/6) ($P=0.003$, Fisher's exact test))。検出されたセンチネルリンパ節の平均の個数は3.1個(range:1~9)であった。

センチネルリンパ節として検出された領域としては傍大動脈領域が18症例、外腸骨リンパ節が11症例、閉鎖節が10症例と多く、傍大動脈領域のみの症例が3例、骨盤内領域のみが5例、残りの15例が両領域にまたがりセンチネルリンパ節が存在していた。傍大動脈リンパ節が同定された場合の平均個数は1.7(range:1~4)であった。

センチネルリンパ節が同定された23例中1例のみにリンパ節転移を認め、センチネルリンパ節にも転移を認めた。他の22例にはセンチネルリンパ節転移を含めリンパ節転移を認めなかった。以上より感度、特異度ともに100%であった。

D. 考察および結論

初期の子宮体がんでのセンチネルリンパ節の同定は可能であり、センチネルリンパ節の生検のみに省略できる可能性が示された。子宮体がんの標準手術として傍大動脈領域のリンパ節廓清を考えた場合、系統的な廓清は患者の侵襲が大きく、また生検にとどめればこの広範囲のどこを適切に生検すればよいのか問題点が多い。今回の検討では傍大動脈リンパ節が同定された場合の平均個数は1.7個であった。実際の臨床の場に応用されれば適切な生検が可能になり、さらに廓清の負担もかなり減らせると考えられ、補助化学療法の必要な症例の適切な選択、速やかな補助化学療法の施行につながると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 新倉 仁, 大槻健郎, 北村恭子, 八重樫伸生: 子宮癌. CURRENT THERAPY, 21: 56-59, 2003