

20030452

厚生労働省科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

(課題番号:H15-効果(がん)-037)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊東 久夫

(千葉大学大学院医学研究院)

平成16(2004)年3月

目次

I. 総括的研究報告	
子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究	3
伊東久夫	7
(資料)厚生労働省科学研究費補助金交付申請研究計画	7
II. 分担研究報告	
1. 術後照射のエビデンスに関する研究	13
伊東久夫	
2. 子宮頸癌の化学放射線療法	19
藤井多久磨、伊東久夫	
(資料1) NCI CancerNet PDQ Statement抜粋日本語訳	26
(資料2) NCIの治療指針で採用されているCDDP化療に関する論文	29
3. 術後照射の有害事象	31
西村 隆一郎	38
(資料1) 浮腫による自覚症状に関するアンケート用紙(既使用)	38
(資料2) 浮腫による自覚症状に関するアンケート用紙(本試験用改定)	
4. 培養細胞を用いたChemoradiotherapyの基礎的研究	43
梅咲 直彦	
5. 子宮頸がん患者に対する放射線とCDDPの併用	45
星合 昊	
6. 子宮頸癌根治術後の治療の現況	48
伊東久夫、池田 恢、植木 實、梅咲 直彦、竹内 正弘	
西村 隆一郎、星合 昊、藤井多久磨	
(資料1) 術後照射に関連する主たる論文(主にリンパ節転移について)	55
(資料2) 臨床試験計画書	58
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	100
IV. 研究成果の刊行物・別冊	101

I. 総括研究報告書

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

主任研究者 伊東 久夫 千葉大学大学院医学研究院教授

研究要旨

本研究は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確定した患者を対象として、無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、術後補助療法の適正化をはかる。本年度は臨床試験を開始するため、対象患者の治療法について、国内外における現状を解析し、臨床試験計画書を作成した。

分担研究者氏名・所属機関名・職位

池田 恢・国立がんセンター中央病院部長、
植木 實教・大阪医科大学教授教授、
梅咲 直彦・和歌山県立医科大学教授
竹内 正弘・北里大学薬学研究院教授
西村隆一郎・兵庫県立成人病センター部長
星合 昊・近畿大学医学部教授
藤井多久磨・慶應義塾大学医学部助手

A. 研究目的

子宮頸癌根治的手術後の病理学的検査で、(1)リンパ節転移、(2)子宮頸部の側方進展、(3)脈管侵襲、(4)腫瘍サイズ大、が診断されると予後不良である。これらの因子が陽性の患者は、一般的に術後骨盤部放射線治療が行われている。しかし、子宮頸癌術後照射の適応と利益・損失に関する無作為臨床試験は皆無である。子宮頸癌術後照射の治療成績を検討すると、リンパ節転移以外の予後不良因子のある患者は、術後照射により腫瘍制御率と生存率の改善が示唆される。しかし、リンパ節転移のある患者は術後照射を行っても、多くが遠隔転移により死亡し、予後は極めて不良である。一方、放射線治療による副作用や障害は確実に発生するため、治療による利益と損失の関係が不明瞭である。現在、本邦では年間約4000例の子宮頸癌患者

が根治的手術を受けている。リンパ節転移陽性患者はそのうち約15-25%で、600-1000例が有効性の不明な術後照射を受け、放射線治療による副作用が発生している可能性がある。今後、この治療法を継続するには明確なエビデンスが早急に必要と考えられる。

本研究は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が診断された患者を対象とする。化学療法群と化学放射線療法群との2群による無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかることを目的とした。すなわち、治療成績の改善を目的とするものではなく、従来から慣習的に行われてきた治療法が適正か否かを解明し、有用性の無い場合は中止して、患者の副作用軽減とQOL改善をはかるものである。

(倫理面への配慮)

リンパ節転移陽性患者は術後照射を行っても予後は極めて悪い。単一施設からの幾つかの報告では、術後照射群と無治療経過観察群の予後は同一とされている。術後照射が予後を改善できない理由は、リンパ節転移陽性患者では遠隔転移が多く発生し、骨盤部の術後照射では予防できないことに起因すると考えられる。したがって、本試験では全ての患者に、現在最も有効とされている全身化学療法を行う。また、局所再発は嚴重な経過観察で早期に発見し、適切な治療を行って根治を目

指す。以上の点から、本試験は倫理的に問題はないと考えられる。万が一、臨床試験遂行中に随時行われる解析で、少しでも患者の不利益が推測された場合、この臨床試験を中止する。

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守して行うものとする。「被検者への説明と同意」に関しては本臨床試験への参加に先立ち、担当者が説明文やその他の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、自由意思による同意を文章で取得する。

本臨床研究は実施計画書を遵守し行うものとし、実施計画書、被検者への同意説明書については、参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。被検者の権利、安全および福祉が最も重要視される問題であり、科学および社会の利益より優先されねばならない。また、本臨床試験を通じて得られた被検者に関する全ての情報が、被検者個人のプライバシーにかかわるものであることから、刑法に規定される各要件により、その保護に関して必要な処置を講ずるものとする。したがって、被検者の表記は本研究用被検者番号を用いることとする。

B. 研究方法

上記目的を達成するため、全体で3年間の研究計画を立案した。すなわち、初年度は実施計画書の作成と各施設のIRBの承認、2年目は患者の登録を促進し患者の集積につとめる。3年目は患者の登録を続けると共に、最終解析と結果の公表の準備をする。本年度は本研究の初年度のため、子宮頸癌根治術後補助療法に関する国内外の現状調査と検討・解析を行い、以下の結果を得て臨床試験計画書の作成を行った。

(1)子宮頸癌の放射線治療を行う場合、シスプラチンを併用する化学放射線同時併用療法の有用性が米国で提唱された。本邦における化学放射線同時併用の普及を調査した。

(2)子宮頸癌術後骨盤部放射線療法の副作用

について検討した。下肢の浮腫は医師の重症度の判断と、患者の日常生活における自覚的障害の間に乖離が指摘された。本研究は副作用の評価法を検討した。

(3)放射線と化学療法を併用する場合、併用法により効果が異なる可能性が指摘されている。本研究ではこの点を培養細胞や動物実験により検討した。

(4)子宮頸癌患者にシスプラチンを併用した化学放射線療法を行う場合、各種の投与方法があるため現状を検討した。

(5)本研究で化学療法を用いるのは転移の抑制を目的とするため、大量を月に1回併用する方法を行う。根治術後の患者に大量のシスプラチンを放射線と併用する場合、至適薬剤量が不明なため、60-75mg/m²の範囲で5mg毎に増量して検討して安全性を確認した。

C. 研究結果と考察

海外の各施設による子宮頸癌根治術後の治療成績解析では、術後照射の有用性が疑問視され、明確なエビデンスが早急に必要と考えられる。本研究結果により、(1)無駄な治療を中止できる、(2)術後照射の副作用によるQOLの低下を防ぐ、(3)新しい標準的治療法の開発が可能になる、の成果が期待できる。

本研究は3年間で患者登録と中間評価を行う。その後、治療後5年まで経過を観察する。本年度は実施計画書の作成を主な課題とし、研究経過は以下のごとくに要約した。

(1)子宮頸癌の放射線治療を行う場合、シスプラチンを併用する化学放射線同時併用療法の有用性が米国で提唱された。術後の補助療法も例外ではなく、放射線療法単独より化学放射線療法が有用とされている。化学放射線療法は本邦の産婦人科医にも広く浸透してきたが、安全性の確認が不十分であると考えている医師も多くみられた。また、リンパ節転移は全身病との立場から化学療法のみを行う医師もあり、本邦では術後の補助療法に標準的治療法が存在しないことが明らかになった。本臨床試験では化学放射線療法の普及を見越

して、CDDP 併用化学放射線療法を行う。

(2)子宮頸癌術後骨盤部放射線療法の副作用の解析が不十分であることが指摘されてきた。消化管や尿路系の副作用はかなり解析されている。しかし、下肢や外陰部の浮腫に対する解析は余り行われてこなかった。特に、下肢の浮腫は医師の重症度の判断と、患者の日常生活における自覚的障害の間には、乖離が指摘されていた。本研究は予備段階で患者にアンケート調査を行い、患者の QOL 評価法を検討した。この調査成績を基本として、本研究では患者に対するアンケート調査票を作成した。

(3)放射線と化学療法を併用する場合、併用法により効果が異なる可能性が指摘されている。本研究ではこの点も培養細胞や動物実験により検討した。培養細胞では照射後にシスプラチンを投与すると、殺細胞効果が増強された。一方、マウスを用いて消化管の障害を検討した実験では、照射 30 分前に投与すると最大の障害発生を認めた。マウスの健常細胞と培養腫瘍細胞の間の違いが何故発生するか不明である。

(4)子宮頸癌患者にシスプラチンを併用した化学放射線療法を行う場合、シスプラチンの投与方法として3通りが報告されている。すなわち、1)大量の薬剤を3-4週に1回併用する、2)中等量を週1回併用する、3)少量を連日併用する、方法である。併用により期待される効果として、大量投与は転移の制御に主体が置かれ、少量投与では放射線の増感効果が主な目的となる。中等量の投与は増感と転移抑制の両者を目的とした治療法と考えられる。調査結果では本邦における併用法は、週1回投与が全体の50%以上であった。

E. 結論

各施設が子宮頸癌根治術後リンパ節転移患者の治療成績を解析した結果、術後照射群と無治療経過観察群との間に、生存率は差がないことが報告されている。

上記結果を前向きの臨床試験で確認するため、臨床試験計画書を作成した。資料収集を行う過程で以下の点が明らかになった。(1)本邦では当該患者に対する標準的治療法がなく、各種治療法がそれぞれの施設の考え方によって行われていた。(2)子宮頸癌にシスプラチンを用いた化学放射線同時併用療法を行う場合、各施設毎に各種の投与方法が行われ、至適の投与方法と投与量は不明であることが判明した。(3)根治術後のシスプラチン併用化学放射線療法は、各施設ともに余り経験が少なく、どのように行うのが適切は不明な状態であった。(4)本研究で化学療法を用いるのは転移の抑制を目的とするため、大量を月に1回程度併用することが適当な併用法と考えられた。安全性の確認から本研究では70mg/m²を用いることとした。これは国際的に使用されている投与量で、国外での研究結果との比較も容易になると考えられる。この投与方法に関する知見が本研究で確認できれば、今後本邦で治療が普及していく場合、広く利用できる貴重な資料となる。(5)放射線とCDDPを同時併用する場合、投与する順序やタイミングが問題となる。基礎的な検討では放射後の法が有用という結果も得られたが、本研究では月1回の大量投与のため、この点にはこだわらないこととした。

F. 健康危険情報

現在のところ報告すべき情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawata T, Ito H, George K, et al. Radiation-Induced Chromosome Aberrations in Ataxia Telangiectasia Cell Line: high frequency of deletions and misrejoining detected by fluorescence in situ hybridization. *Radiat Res* 159:597-603, 2003.
- 2) 斎藤正好、金井孝夫、伊東久夫、他：マウス

実験腫瘍に対する水溶性プロボリスの抗腫瘍効果について。Biotherapy 17:39-45, 2003.

伊東久夫：放射線は何故癌に効くのかーより効果を上げるためにはー。日本医師会雑誌 130(9):1193-1197, 2003.

- 3) 伊東久夫、川田哲也、宇野 隆：子宮頸癌治療の Controversy：6.放射線治療の適応と限界。産科と婦人科 70(5)：601-606, 2003.
- 4) 片山 仁、伊東久夫、辻井博彦、他：放射線治療の新しい流れ。日本医師会雑誌 130(9):1177-119, 2003.
- 5) 伊東久夫：放射線はなぜ癌に効くのかーより効果を上げるためにはー。日本医師会雑誌 130(9):1193-1197, 2003.
- 6) 宇野 隆、磯部公一、伊東久夫：子宮頸癌：術後放射線照射のエビデンスは？ 臨床婦人科産科 57(2):1494-1497, 2003.

2. 学会発表

- 1) 兼安祐子、廣川 裕、村上祐司、木村智樹、権丈雅浩、三橋紀夫、宇野 隆、伊丹 純、伊東久夫、茂松直之(2003)：子宮頸癌術後照射の検討 - 多施設共同研究 - 第41回日本癌治療学会総会、札幌、10/22-24.
- 2) 野崎晃一、渡部 洋、星合 昊(2003)：子宮頸癌に対する術後 adjuvant CDDP concurrent chemoradiation 療法に関する検討。日本癌治療学会総会、札幌、10/22-24.
- 3) 田中哲二、梅咲直彦(2003)：放射線感受性子宮頸癌細胞株を用いた chemoradiotherapy に関する基礎的解析。日本婦人科腫瘍学会、山口、11/27-28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

(資料) 厚生労働科学研究費補助金交付申請研究計画

研究実施期間 平成15年4月1日～平成16年3月31日

1. 申請金額 : 金 26,600,000 円也 (うち間接経費 0 円)

研究課題名 (課題番号) : 子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究 (H15-効果 (がん)-037)

研究事業予定期間 : 平成15年4月1日から平成16年3月31日まで
(3) 年計画の (1) 年目

申請者及び経理事務担当者

申請者	①所属機関 (部局)	千葉大学大学院医学 研究院放射線腫瘍学	②所属機関 所在地	〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1	
	③連絡先 TEL・FAX E-mail	TEL0 43-226-2099 FAX 043-226-2101 hisao@med.m.chiba-u.ac.jp	④所属機関に おける職名	教授	
	⑤最終卒業学 校・卒業年 次及び学位	慶應義塾大学医学部 昭和45年卒 医学博士	⑥専攻科目	放射線腫瘍学	
経理事務 担当者	(フリガナ) ⑦氏名	サカタヨシユキ 坂田 良之	⑧所属部・課名 TEL・FAX E-mail	千葉大学大学院医学研 究院・学術経理係 TEL 043-226-2014 FAX 043-226-2014	⑨事務の委任の 有・無 有

研究組織

①研究者名	②分担する研究 項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名	⑥研究費配分 予定額(千円)
伊東 久夫	臨床研究の総括 と参加施設間の 連絡・調整および 臨床研究の実施	慶應義塾大学医学 部・昭和45年卒・医学 博士、放射線腫瘍学	千葉大学大学院 医学研究院放射線 腫瘍学	教授	12,100
池田 恢	臨床試験の実施 および臨床試験 実施計画書作成	大阪大学医学部・昭和 42年卒・医学博士、放 射線腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 放射線治療部	部長	1,500

植木 實	臨床研究の実施	大阪医科大学大学院・昭和45年修了・医学博士、産婦人科学	大阪医科大学産婦人科	教授	2,000
梅咲 直彦	臨床試験の実施	大阪市立大学大学院・昭和50年修了・医学博士、産婦人科学	和歌山県立医科大学産婦人科	教授	2,000
竹内 正弘	医療統計学的解析	ハーバード大学大学院・平成3年修了・生物統計学博士、生物統計学	北里大学薬学研究科臨床統計学	教授	1,500
西村隆一郎	臨床試験の実施	神戸大学医学部・昭和48年卒・医学博士、産婦人科学	兵庫県立成人病センター産婦人科	部長	2,000
星合 昊	臨床試験の実施	東北大学医学部・昭和46年卒・医学博士、産婦人科学	近畿大学医学部産婦人科	教授	2,000
藤井多久磨	臨床研究の実施	慶應義塾大学大学院・平成7年修了・医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部産婦人科	助手	3,500

2.2. 研究の概要

1. 目的：本研究は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確定した患者を対象として、無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、術後補助療法の適正化をはかる。
2. 研究の必然性と期待される効果：子宮頸癌根治術後リンパ節転移患者には、一般的に術後照射が行われている。しかし、術後照射の有用性を検討した無作為臨床試験は皆無である。手術と放射線療法はいずれも子宮頸癌を根治できるため、併用すると相乗効果が期待出来ると考えられ、慣習的に併用されてきた。最近、各施設が治療成績を解析した結果、術後照射の有用性が疑問視され、明確なエビデンスが早急に必要と考えられる。本研究結果により、(1)無駄な治療を中止できる、(2)術後照射の副作用によるQOLの低下を防ぐ、(3)新しい標準的治療法の開発が可能になる、の成果が期待できる。
3. 申請者の研究状況：申請者は産婦人科医および放射線治療医として、子宮頸癌の治療に長期間携わってきた。自身の臨床データの解析から、リンパ節転移例に対する放射線療法の限界を報告してきた。さらに、放射線治療成績改善に関する研究を通じて、本課題に精通している。
4. 研究期間：3年間で患者登録と中間評価を行う。その後、治療後5年まで経過を観察する。初年度は実施計画書の作成と各施設のIRBの承認に引き続き、患者の登録を開始する。次年度以降は患者の登録を促進し、患者の集積につとめる。
5. 研究組織：研究代表者と分担研究者を中心に複数の研究協力者で研究を行う。臨床試験審査委員会と効果・安全性判定委員会は、癌の放射線治療・化学療法を熟知した第三者的立場の有識者で組織する。
6. 研究計画と方法：子宮頸癌術後リンパ節転移例670例を、無作為に術後化学放射線療法群と化学療法群に割り付ける。術後照射が生命予後、転移、局所再発に及ぼす効果を比較検討する。約15参加施設の担当者を研究協力者とする。
7. 倫理面への配慮：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」

等の精神と目的を遵守し、インフォームドコンセントを得る。実施計画書、同意説明文については各参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。

2.3. 研究の目的、必要性及び期待される成果

研究の目的： 本研究は子宮頸癌根治術後の病理学的検査で、リンパ節転移が確定された患者を対象に、放射線療法群と化学放射線療法群との2群による無作為臨床試験を行い、術後放射線治療の利益と損失を明確にして、治療法の適正化をはかる。

研究の必要性と期待される効果： 子宮頸癌の根治的手術後、病理学的検査で、(1)リンパ節転移、(2)子宮頸部の側方進展、(3)脈管侵襲、(4)腫瘍サイズ大、が診断されると予後不良である。これらの因子が陽性の患者は、一般的に術後骨盤部放射線治療が行われている。術後照射を行う根拠は、「放射線療法は単独でも子宮頸癌を根治できるため、手術と併用すると相乗的な優れた効果が得られる」と信じられてきたためである。したがって、子宮頸癌術後照射の適応と利益・損失に関する無作為臨床試験は、皆無である。子宮頸癌術後照射の治療成績を検討すると、リンパ節転移以外の予後不良因子を持った患者は、術後照射により腫瘍制御率と生存率の改善が示唆される。しかし、リンパ節転移のある患者は、術後照射を行っても多くが遠隔転移により死亡し、予後は極めて不良である。一方、放射線治療による副作用や障害は確実に発生するため、治療による利益と損失の関係が不明瞭である。現在、本邦では年間約4000例の子宮頸癌患者が根治的手術を受けている。その中、リンパ節転移陽性患者は約15-25%のため、600-1000例が有効性の不明な術後照射を受け、放射線治療による副作用が発生している可能性がある。今後、この治療法を継続するには、明確なエビデンスが早急に必要と考えられ、本研究を立案した。

本研究の成果： 本研究成果から、(1)無駄な治療を中止できる、(2)術後照射の副作用によるQOLの低下を防ぐ、(3)新しい標準的治療法の開発が可能になる、等の成果が期待できる。本試験は放射線治療無施行群が、施行群に劣らないことを証明する非劣性試験である。しかし、意義のない無駄な副作用の発生を予防することに積極的意義を持っている。

2.4. この研究に関連する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

国内・国外における研究状況： 子宮頸癌根治術後に予後不良因子が確定されると、国内・外で広く術後照射が行われている(Eifel PJ, et al. Principles and Practice of Oncology, 1997:1433-1462)。この治療法は50年以上前から広く受け容れられ、標準治療とされてきた。術後照射の治療成績は国内・外から多数報告され、(1)術後照射により局所再発が10%以下、(2)リンパ節転移の無い患者は5年生存率が90%以上、(3)リンパ節転移がある患者は無い患者より5年生存率が30%以上悪い、とされている。しかし、リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を検討した無作為臨床試験は行われていない。術後照射が標準的治療とされたため、非照射対照群が存在せず、放射線治療の効果を客観的に評価することが出来ない。欧州で小規模の臨床試験が行われたが、術後照射の有効性を証明できなかった(Lahousen M, Gynecol Oncol 73: 196-201,1999)。無作為臨床試験が困難な理由は、「標準的治療を中止して治療成績が低下した場合、倫理的に問題があり、参加施設を確保出来なかった」ためである。

本研究の特色・独創的な点： 予後不良因子は複数あるが、本研究では対象をリンパ節転移のみに限定する。過去の臨床データの解析から、他の予後不良因子は術後照射により利益を得られる可能性があり、対象から除外する。一方、リンパ節転移患者は多くが遠隔転移で死亡するため、局所療法の術後照射が有効とは考えにくい。したがって、臨床試験の対象を限定し、上述した倫理的な問題を解決する。最近、予後不良因子のある患者は、化学放射線療法が推奨されている(Peters III WA JCO

18:1606-1613, 2000)。リンパ節転移がある患者は、術後無治療で経過を観察すると、倫理的に問題となる可能性がある。したがって、全ての患者に同一化学療法を行い、無作為に放射線療法群を追加して、放射線照射の意義を明確にする。本研究は子宮頸癌標準的治療法を開発していくために必須な臨床試験である。

2.5. 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

申請者は大学卒業後8年間慶應義塾大学病院産婦人科に在籍した。この間、婦人科医として子宮頸癌の治療に従事すると共に、発癌機序や予後因子の解析研究を行ってきた。その後、進行子宮頸癌の治療法開発のため、治療法の主体となる放射線治療部門に移籍した。移籍後は子宮頸癌の根治的放射線療法、特に高線量率腔内照射法の開発・改善を主な研究課題とした。また、治療成績を改善するため、放射線の効果を修飾する薬剤や治療法の開発、および腫瘍や正常組織の放射線感受性の予測に関する基礎的・基礎的研究を行ってきた。臨床応用を目的に実験的に新しい治療法を開発し、放射線治療効果の改善を目指している。

子宮頸癌術後照射に関しては、慶應義塾大学病院の患者と千葉大学および関連施設の患者を解析した。その結果から他施設の報告と同様に、(1)術後照射例は局所再発が極めて少ないこと、(2)術後照射例の予後はリンパ節転移の有無とリンパ節転移数により決定されること、(3)術後照射例では局所進展が予後にほとんど影響を与えないこと、(4)術後病理学的に確定した局所進展例の解析でも、リンパ節転移のみが予後因子となること、等を明らかにした。また、術後照射を行った患者は副作用として、(1)日常生活を制限する下肢の著しい浮腫を生じること、(2)消化管の障害を生じること、を示した。これらの成果から、リンパ節転移陽性例は術後照射を行っても、予後の改善しないことが強く示唆される。一方、副作用は照射を行えば確実に発生する。そのため、根治術後リンパ節転移が確定された患者は、術後照射の明らかな利益が証明されない限り、継続すべきではないと考え、本研究を立案した。

2.6. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

本研究は前記目的を達成するために以下のごとく行う。

臨床試験実施計画書の作成と「臨床試験審査委員会」: 研究代表者(伊東)と池田を中心に、臨床試験実施計画書(案)を作成する。放射線療法と化学療法を熟知した第三者的立場の有識者(野田起一郎、野澤志朗、辻井博彦、平岡真寛)を中心に、臨床試験審査委員会を構成し、妥当性について審査を行い、臨床試験実施計画書を作成する。

参加施設: 研究代表者および分担者の施設、ならびに全国の子宮頸癌の根治手術を積極的に行っている施設約15施設を、研究協力施設として実施する予定である。各参加施設の担当者は研究協力者とする。各施設間の調整・連絡は伊東(放射線治療)と分担研究者・藤井(産婦人科)が担当する。

対象患者: 組織学的に扁平上皮癌の確定診断が得られた子宮頸癌I,II期患者で、根治手術後切除標本の病理学的検査で、リンパ節転移が確定された患者とする。患者の登録等は適格性の公正な判断のため、外部委託(株・北里研究所臨床薬理研究部)とする。

治療法: 子宮頸部扁平上皮癌の手術適応患者に根治手術を行う。術後病理学的検査によりリンパ節転移が検出された場合、補助療法を化学療法単独群と骨盤部化学放射線療法群との2群とする。術後照射は全骨盤に1日1回2 Gy、週5日で総線量50 Gyとする。化学療法はシスプラチン(40mg/m²、3週毎に2回)を両群に同様に施行する。局所再発・遠隔転移が出現した場合、どの様な治療法を用いても差し支えない。

目標患者数: 主要評価項目である生存率における非劣性試験とし、許容できるハザード比を1.3と

する。試験期間として受け入れ期間3年、追跡期間を5年とする。想定5年生存率を各群(術後化学療法単独群と術後化学放射線治療群)50%と仮定し、有意水準を片側5%、検出力を80%と仮定する。中間解析としてO'Brien and Fleming型の消費関数による第一種の過誤の調整を行うものとする。評価可能例数として、1群あたり304例、計608例となる。脱落患者、解析不能例を10%程度と考慮すると、1群あたり335例、計670例となる。

評価項目：主要評価項目(プライマリーエンドポイント)は生存率および遅発性反応とする。副評価項目は局所再発および遠隔転移発生率とする。遅発性反応はRTOG/EORCT規準で判定する。

選択基準、除外基準、被検者への説明と同意、その他本試験の適正な管理に係わる項目等：安全性を確保し、十分な倫理的配慮をすると共に、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」等に準拠して、これらの策定された主旨を遵守する。

中間解析の実施と「効果・安全性評価委員会」の設置：医療統計学的立場から分担研究者の竹内、第三者的立場あるいは臨床的立場から辻井博彦、平岡真寛を中心として、オブザーバー的な複数の研究協力者の参加を求めて効果・安全性評価委員会を構成する。また、プロトコールに準じて中間解析を行う。

統計解析：研究分担者(竹内)を中心とし、統計学を専門とする第三者を加えて解析する。

研究実施タイムスケジュール：

- ・平成15年度上半期：臨床試験実施計画書(プロトコール)の作成、各参加施設におけるIRBの承認。
- ・平成15年度下半期～16年度：患者の登録試験の実施。中間解析の結果に応じて試験期間の延長・中断や目標患者数の変更等を考慮する。
- ・平成17年度以降：最終解析と結果の公表

倫理面への配慮

対象となる患者が、本臨床試験に参加することにより不利益を被らないことは、過去の多くの治療成績の解析から明らかである。万が一、臨床試験遂行中に随時行われる解析で、少しでも患者の不利益が推測された場合、この臨床試験を中止する。

本臨床研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守して行うものとする。「被検者への説明と同意」に関しては本臨床試験への参加に先立ち、担当者が説明文やその他の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、自由意思による同意を文章で取得する。

本臨床研究は実施計画書を遵守し行うものとし、実施計画書、被検者への同意説明書については、参加施設の倫理委員会の承認を得るものとする。被検者の権利、安全および福祉が最も重要視される問題であり、科学および社会の利益より優先されねばならない。また、本臨床試験を通じて得られた被検者に関する全ての情報が、被検者個人のプライバシーにかかわるものであることから、刑法に規定される各要件により、その保護に関して必要な処置を講ずるものとする。したがって、被検者の表記は本研究用被検者番号を用いることとする。

2.7. 経費所要額調書（補助金の管理及び経理を研究機関の長へ委任する場合）

(1)総事業費	26,600,000 円	(2) 寄付金その他の収入額	0 円	(3) 差引額 ((1)-(2))	26,600,000 円
(4) 補助金対象経費 支出予定額	(5) 交付基準額	(6) 選定額 〔(4)と(5)を比較して 少ない方の額〕	(7) 補助金所要額 〔(3)と(6)を比較して 少ない方の額〕		

26,600,000 円		26,600,000 円		26,600,000 円		26,600,000 円	
(8) 補助対象経費支出予定額内訳							
① 経費区分	金額	① 経費区分	金額	① 経費区分	金額		
1. 直接研究費 (1)+(2)	(円) 22,100,000		(円)	2. 委託費	(円)		
(1)一般分	21,569,300	(2)海外渡航分		3. 間接経費	4,500,000		0
((1)+(2)+(3)+(4))		((1)+(2))	530,700				
①人件費	0	①旅費					
②諸謝金	2,130,000	②調査研究費	530,700				
③旅費	1,120,000						
④調査研究費	18,319,300						
備品費	250,000						
消耗品費	10,889,300						
印刷製本日	1,650,000						
通信運搬費	900,000						
光熱水料	100,000						
借料及び損料	820,000						
会議費	160,000						
賃金	1,770,000						
雑役務費	1,780,000						
合計							

備品の内訳（30万円以上の備品を購入する場合のみ記入）

備品名	数量	規格	保管場所

II. 分担研究報告書

1. 術後照射のエビデンスに関する研究

分担研究者 伊東 久夫 千葉大学大学院医学研究院教授

研究要旨

骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかはいまだ明らかではない。膣断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。骨盤リンパ節転移陽性例を主体とした再発危険因子群に対する術後放射線化学療法にもまだ十分なエビデンスはない。

A. 研究目的

子宮頸癌に対する術後放射線治療は、主として、術後の病理組織学的検索をもとに、予後不良とされる因子をもつ症例を選んで、経験的に施行されてきた。そのため、術後照射の有用性を支持する根拠のほとんどは、遡及的研究結果によるものであり、よく計画された前向き臨床試験の結果に基づくレベルの高いエビデンスは少ない。したがって、術後照射を行うことによって最終的に患者の予後が改善するかどうかは、いまだ明らかではない。本研究では過去の報告を検討し、現状を解析した。

B. 研究方法

子宮頸癌根治術後の補助療法について、過去 20 年間の文献検索を行った。この中で主に術後放射線治療に関する論文を抽出し、対象患者、治療法、治療成績、等を検討した。

C. 研究結果

1. 子宮頸癌術後照射—欧米の研究対象—

欧米と日本とでは、そもそも切除の対象となる臨床病期に大きな違いがみられる。欧米では、根治的手術は IB, IIA 期までの病変を

対象としている。したがって、術後照射は「再発危険因子を持つ IIA までの早期例に対する術後補助療法」という位置づけである (1)。一方、日本では、IIB 期までは切除対象とされる場合がほとんどであり、最近の報告でも、IIB 期までを術後照射の検討に含めているものが多い (2-4)。さらに、国際的に十分な根拠があるとは言い難い III 期症例に対する導入化学療法後の切除例までもが術後照射の対象となっている。つまり日本では「病期は問わず手術後に行われる放射線照射」という考え方である。

一般に IIB 期以上では、再発危険因子を持つ場合がほとんどで、根治術後に術後照射あるいは術後化学放射線治療が行われることが多い。したがって、どうしても手術と放射線治療の両方が必要となり、放射線治療単独あるいは化学放射線療法よりも晩期毒性が強くなる。そのため欧米では、はじめから IIB 期を手術対象外の進行例としている。つまり、術後照射の有用性についての多くの議論は、IB-IIA までの早期例を対象として進められてきた。IIB 期以上の症例の術後照射については、おもにアジアを中心とした地域の単一施設からの遡及研究しか報告がないことに注意

方針自体が日本と欧米で異なることから、本稿における術後照射は IB-IIA を対象とした場合について論じることとする。

2. 再発危険因子の決定過程—欧米での術後照射

再発危険因子は、切除後の病理組織学的所見と再発様式とを対比することによって、おもに症例数の多い遡及的研究で抽出されてきた(5-7)。腫瘍径、骨盤リンパ節転移、リンパ節転移の個数、筋層浸潤の程度、脈管侵襲、病理組織型、分化度など様々な因子が挙げられてきた。しかし、腫瘍径、筋層浸潤の程度とリンパ節転移の有無との間には関係があるなど、再発危険因子相互の間には相関関係が報告されている(8,9)。したがって、統計学的検討が制限されることもあり、再発危険因子の重要度に順位をつけることはきわめて難しいと考えられてきた。このような状況で、Thomas と Dembo は、同様に大規模な遡及的研究をすることによって、再発危険因子と主要な再発部位とを検討した(10)。彼らによると、リンパ節転移が陽性の場合、骨盤内再発の有無にかかわらず遠隔転移が主要な再発となり予後不良である。そのため、生存率の向上には全身化学療法が必要となる。一方、術後の骨盤照射が有用なのは、再発が骨盤内に限局されやすい症例、つまり、リンパ節転移以外の再発危険因子を持つ症例であるとしている。一般に、早期子宮頸癌の最も重要な予後因子の一つとして、腫瘍径が挙げられる(11)。腫瘍径は、FIGO の病期分類にも取り入れられており、根治的放射線治療がおこなわれた症例における遠隔転移を規定する因子としても知られている(12)。したがって、リンパ節転移の有無のみで、再発危険因子の重要度を分けてしまう Thomas と Dembo の考え方には無理がある。しかし、手術症例における遡及研究の多くで、最も重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移の有無であることが示されてきた(5,7,13,14)。実際、IB 期における

が必要である。IIB期以上については、治療

リンパ節転移陽性例の5年生存率は50-60%程度である(15,16)。これらの経緯から、現在、手術症例におけるもっとも重要な再発危険因子は骨盤リンパ節転移であるとする考え方が主流となりつつある。なお、癌遺残がある場合の術後照射は、本来の術後補助療法の定義とは異なる。切除断端陽性を再発危険因子に含めているかどうかは研究ごとにまちまちであり、注意が必要である。

D. 考察

IB-IIA 期子宮頸癌に対する術後放射線照射の適応は、上述のような再発危険因子を症例ごとに検討したうえで決定する必要がある。近年、これらの因子を組合わせて検討することで、放射線照射を必要としない症例、術後照射によって骨盤内制御率が上昇し、ひいては予後の向上につながる可能性のある症例、および全身化学療法を併用すべき症例に分類する努力がなされている。

Gynecologic Oncology Group (GOG) の基準によれば、骨盤リンパ節転移が陰性で、腫瘍径が4 cm 未満、リンパ管侵襲がなく、筋層浸潤が1/3 未満のものは、骨盤内再発の可能性が極めて低いとされ、術後照射の適応外とされる。骨盤リンパ節転移陰性の症例のうち、リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側1/3 におよぶ、中間1/3 で腫瘍径が2 cm 以上、内側1/3 までで腫瘍径が5 cm 以上、のいずれかの場合、あるいは、リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍径が4 cm 以上かつ間質浸潤1/3 以上の場合は(表1)、根治術後の経過観察のみでは、骨盤内制御率が不十分とされ、これらを中等度再発危険因子群としている(6)。GOG では広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節廓清が行われた IB 期子宮頸癌の中等度再発危険因子群に対して、術後骨盤照射の有用性を検討するランダム化比較試験を行った(GOG 92)。照射群では再発率が47%減と有意に低下し、2年無再発率は照射群88%に対して非照射群79%($p=0.008$)であった(17)。

この研究により、中等度再発危険因子群では骨盤照射によって再発率が有意に低下することが示された。しかし、この試験には、経過観察が不十分で生存率の解析がまだ行われていない、術後例にもかかわらず客観性を欠く術前の双合診で決定された腫瘍径をもちいた、放射線治療のコンプライアンスが低い、減少したものの骨盤再発が照射群で13%とまだ高かった、消化管障害、下肢の浮腫など重要な晩期有害事象について検討されていないなどの様々な問題点があった。したがって、今のところ、中等度再発危険因子群に対して術後骨盤照射が有用であるかどうかについてのエビデンスは十分ではない。

一方、骨盤リンパ節転移陽性例では、遠隔転移出現の可能性が高く、術後照射を行っても、他の因子によって術後照射が施行されたリンパ節転移陰性群と比較して、生存率は有意に低い(18-21)。米国では、骨盤リンパ節転移陽性例を85%含むIA2-IIA期の再発危険因子群を対象とした大規模なランダム化比較試験(SWOG 8797)が行われた。全身化学療法としてCDDPと5-FUの同時併用による化学放射線療法群で4年生存率が81%であり、術後照射単独群の71%を有意に上回った(22)。術後の治療方針の違いが生存率に有意な差をもたらすことを示した最初の大規模な前向き研究となった。しかし、そもそも有用性の証明されていない骨盤照射が両群に施行されていて、研究デザイン自体に問題があった。化学放射線療法群は補助化学療法単独群とも比較される必要があった。さらに、この研究での照射法は1回1.7 Gy 週5回(週間線量8.5 Gy)で、通常よりも治療期間の長くなるものであった。骨盤リンパ節転移以外の因子でエントリーされた症例が15%あり、また、補助療法としながらも癌遺残症例も含めていたことなど、対象症例に均一性を欠いていた。したがって、この試験の結果からは、対象とした症例すべてに術後化学放射線療法が標準治療となるとは言いきれず、過治療であった症例が含まれている可能性が否定できない。

実際、リンパ節転移を伴わない子宮傍組織浸潤例に対しては、骨盤照射で十分とする報告もみられる(23)。ちなみにこの研究の多変量解析において、最も予後に影響を与えた因子は腫瘍径であった。

術後化学放射線療法を行った症例では、晩期有害事象についての経時的な検討が必要である。臨床試験では、通常、治療後に発症する下肢浮腫などの有害事象を十分に勘案していない点に注意が必要である。米国を中心に、IB2を対象として、根治手術後の術後化学放射線療法と根治的化学放射線療法を比較する臨床試験が行われていることはとても興味深い。術後に化学放射線療法を要することが予想される症例は、はじめから根治的化学放射線療法の適応という考え方である。

E. 結論

10年以上も前にThomasとDemboが述べているように、骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかはいまだ明らかではない。臏断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。骨盤リンパ節転移陽性例を主体とした再発危険因子群に対する術後放射線化学療法にもまだ十分なエビデンスはない。

文献

1. Koh WJ, Panwala K, Greer B: Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 10:51-60, 2000
2. Chatani M, Nose T, Masaki N, et al: Adjuvant radiotherapy after radical

- hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 174:504-509, 1998
3. Uno T, Ito H, Yasuda S, et al: Postoperative radiation therapy for stage IB-IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20:2235-2239, 2000
 4. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al: High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 77:305-309, 2000
 5. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al: Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33:34-39, 1989
 6. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38:352-357, 1990
 7. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al: Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 78:1438-1446, 1996
 8. Inoue T, Casanova HA, Morita K, et al: The prognostic significance of the minimum thickness of uninvolved cervix in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Gynecol Oncol* 24:220-229, 1986.
 9. Delgado G, Bundy B, Fowler WC, et al: A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35:314-320, 1989
 10. Thomas GM, Dembo AJ: Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1: 1-8, 1991
 11. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al: Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1289-300, 1995
 12. Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, et al: Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:777-782, 1999
 13. Piver MS, Chung WS: Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46:507-510, 1975
 14. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al: Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138:550-556, 1980
 15. Pettersson F: Annual report on the results on treatment in gynecologic cancer. 22nd vol. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm, 1995
 16. Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 3:5-34, 1998.
 17. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB

- carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73:177-183, 1999.
18. Gonzalez DG, Ketting BW, van Bunningen B, et al: Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:389-395, 1989
 19. Frigerio L, Busci L, Rabaiotti E, et al: Adjunctive radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 15:132-137, 1994.
 20. Garipagaoglu M, Tulunay G, Kose MF, et al: Prognostic factors in stage IB-IIA cervical carcinomas treated with postoperative radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 20:131-135, 1999.
 21. Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, et al: Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 72:10-15, 1999.
 22. Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, et al: Concurrent Chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606-1613, 2000.
 23. Uno T, Ito H, Itami J, et al: Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12:187-191, 2002

表 1

Gynecologic Oncology Group による中等度再発危険因子群 (文献 20 より)

脈管侵襲	筋層浸潤	腫瘍径
あり	外側 1/3	すべて
あり	中間 1/3	2 cm 以上
あり	内側 1/3	5 cm 以上
なし	中間 1/3 以上	4 cm 以上

表 2

IB-IIA 期子宮頸癌に対する術後照射骨盤部リンパ節転移の有無による治療成績

著者 (報告年)	骨盤リンパ節 転移	症例数	5 年生存率
Gonzalez (1989)	無し あり	43 89	85% 60%
Fringerio (19894)	無し あり	98 39	88% 44%
Garipagaouglu (1999)	無し あり	67 33	95% 65%
Yeh (1999)	無し あり	113 66	81% 53%
Tsai (1999)	無し あり	150 72	87% 71%

2. 子宮頸癌の化学放射線療法

分担研究者 藤井多久磨 慶應義塾大学医学部助手
伊東久夫 千葉大学大学院医学研究院教授

研究要旨

1999年・2000年にかけて、子宮頸癌を対象として5つの大きな臨床試験の結果が報告された。種々の病態に対する全ての臨床試験で、放射線治療にシスプラチンを併用すると、生存率が改善することが確認された。そのため、米国癌研究所による治療指針では、子宮頸癌の放射線治療は術後照射も含めて、標準治療法としてシスプラチンの同時併用を強く推奨している。本邦における子宮頸癌の化学放射線療法には、以下の如く、必ずしも十分はコンセンサスが得られているとは言えない。しかし、日本婦人科腫瘍学会が会員に行ったアンケートでは、術後照射単独では患者登録の意欲に乏しく、化学放射線療法が選択されるべきとの結論になった。CDDPの使用法にも3通りの方法があり(表1)、どの方法が至適か不明である。本研究は転移抑制を目的に、4週毎に1回大量投与することとした。

A. 研究目的

子宮頸癌の放射線治療は長い歴史がある。1895年レントゲンがX線を発見し、1898年にキュリー婦人がラジウムを発見した。子宮頸癌の放射線治療はその直後から開始され、根治性があり優れた治療法と評価された。1913年子宮頸癌に対するラジウム治療の良好な成績がドイツで報告され、手術法の開発に情熱を傾けていた婦人科医が嘆いたと言われている[1]。その後も臨床的経験に基づき、治療法は少しずつ改善されて治療成績も向上した。1950年代超高压放射線治療機器が開発・普及し、リンパ節転移や骨盤側壁の腫瘍も治療が可能となった。

最近では動注療法を含めて様々な投与方法で化学療法を併用し、治療成績の改善が模索されてきた。しかし、併用療法は局所腫瘍の良好な縮小効果を示すが、生存率を改善しないとされていた。米国National Cancer Institute (NCI)による1996年の子宮頸癌治療指針でも、“現在のところ化学療法の併用は何らの利点もない”、とされていた。しかし、NCIは

1999年2月緊急提言を行い、“子宮頸癌に化学療法と放射線を同時併用すると、生存率は著しく改善し有効な治療法である”と変更した[2]。その根拠は、GOG (Gynecologic Oncology Group) と RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)で行われた5つの無作為臨床試験の結果、全ての研究でシスプラチン(CDDP)併用群の生存率が、非併用群を上回ったためである(表1)[3-7]。米国NCIの進行子宮頸癌の治療指針では、放射線療法とCDDPを含む化学療法の同時併用が強く推奨されている(表2)[8]。本邦における子宮頸癌放射線治療でも、この治療指針を標準治療とすべきか否かについて考察することを目的とした。

B. 研究方法

子宮頸癌根治術後の補助療法について、過去20年間の文献検索を行った。この中で主に術後放射線治療に関する論文を抽出し、対象患者、治療法、治療成績、等を検討した。