

## C. 研究成績

### 1. 放射線療法の補助化学療法

多くの化学療法剤が頸癌の転移や再発にある程度の効果を示す。シスプラチンは最も有用な化学療法剤で、反応率が20-40%である。ある程度効果を示す(10-15%)化学療法剤として、アドリマイシン、プレオマイシン、マイトマイシンC、5-FU、ビンブラスチン、メソトレキセートがある。化学療法剤は一般に無治療例には良好な成績を示すが、進行癌や再発癌ではCRを得ることは難しく、効果持続期間も短い。CDDPを含んだ多剤併用療法の第2相試験あるいは第3相試験では、PR率が50%で時にCRが見られる。

放射線療法に補助化学療法を行った場合、少なくとも7つの臨床試験では利点が示されなかった。1990年 Chauvergne らは195例を対象に無作為臨床試験を行い、2-4回の化療療法後に放射線を行った群と放射線療法単独群を比較した[9]。腫瘍の反応は両群に差が無く(放射線単独群86.8%、併用群96.3%)、3年無病生存率や生存中央値にも差はなかった。ブラジルでの研究ではIIIB期の107例を、放射線療法単独群と3回のBOMP後に放射線療法を行った群とした[10]。その結果、BOMP療法を受けた患者は、放射線療法単独群に比べて有意に予後が不良であった。これは化療群にプレオ肺線維症による死亡があったことも関与している。再発部位の解析でも化療の効果は認められなかった。これらの結果から、化学療法後に放射線療法を行う治療法は、有用ではなく推奨できないとされ、現在もこの考え方には変わりがない。

### 2. 同時化学放射線療法の有用性

化学療法と放射線療法の同時併用も長い間研究されてきた。第2相試験ではしばしば有用と思われたが、患者数が少なく経過観察期間も短かった。1999年CDDPを含む化学療法と放射線を同時併用する5つの別々の研究から、放射線と化学療法の同時併用に一定の利点が示された(表1)。その結果、過去50年間で最も重要な子宮頸癌治療法の突破口が見つかった

と評価されている。5つの研究中、ただ1つが放射線療法単独群を対照群としている[表1, 2 RTOG90-01]。この研究はIB-IIA期では5cm以上あるいは骨盤リンパ節転移がある症例と、IIB-IVA期症例403例を対象とした。外照射45Gy単独群とCDDP+5FUを3週間間隔で3回併用する群の2群に分けた。経過観察の中央値は43か月で、併用群の5年無病生存率は63%、単独群40%となった。再発と遠隔転移は単独群で有意に多くなった。化療併用群では早期の副作用が多かったが、晩期の副作用発生は同様であった。GOG120とSWOG87-97は対照群に放射線療法と子宮摘出を使用し、化療併用群は再発率に著しい改善が見られた。他の2つの検討では、ハイドロオキシウレア(HU)併用放射線療法を対照群としている。

Roseらの局所進行癌に対する3つの同時併用療法は、CDDPと放射線療法群、CDDP+5FU+HUと放射線療法群およびHUと放射線療法群である[表1, GOG120]。傍大動脈リンパ節転移のないIIB-IVA期の原発性頸部扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌を対象とした。CDDP単独群では毎週40mg/m<sup>2</sup>を6週間、CDDP+5FU併用群ではCDDP 50mg/m<sup>2</sup>と4gの5FUを96時間持続静注で1,29日目に、3gのHUを週2回投与した。526例で平均経過観察期間は35か月であった。CDDPを投与された2つの群は、投与されなかった群と比べて、有意に無病生存率と生存率が高くなった(表1)。これらの結果から、子宮頸癌に対するCDDP同時併用放射線療法は極めてエビデンス・レベルの高い治療法と評価された。

### 3. 同時化学放射線療法有用性への疑問

カナダの国立癌研究所が行った同様な研究では、有用性が証明されなかった[11]。対象患者はIB-IVA期の259例で、腫瘍サイズは5cm以上あるいは組織的にリンパ節転移が証明されている患者である。治療は外照射と腔内照射併用し、化学療法はCDDP40mg/m<sup>2</sup>を毎週投与した。経過観察期間中央値が82か月で、5年生存率が化学放射線群62%、放射線単独群58%となり、1年骨盤内制御率83%と78%で

あった。米国での研究と異なる結果になったことについて、著者らはいろいろの理由を考察している。米国の研究では全治療期間が遷延したものがあり、遷延群に併用効果が見られた。カナダでは治療の遷延はなく、併用両用の効果が不明瞭となった可能性が指摘された。また、カナダの研究では CDDP を単独で用い、5FU を併用した米国との違いも考えられた。さらに、カナダの研究は生存率が 15% 程度異なると予測して計画されたが、差が予測より小さく、統計的に有意さが証明されなかった可能性も指摘されている。化学療法により発生した貧血の関与も示唆されている。しかし、いずれにしても明らかな理由は分かっていない。対象患者や治療法の微妙な違いにより、併用効果が打ち消されるのかもしれない。

古平らは子宮頸癌II期と診断された84例全例にMRI検査を施行し、放射線治療を行った結果をretrospectiveに解析した[12]。MRI検査の結果から得られた腫瘍サイズ、腫瘍進展、およびリンパ節腫大の有無の所見と、治療成績(粗生存率、無病生存率、局所制御率、無転移生存率)の関係を解析した。その結果、腫瘍径5cm以上の患者群は、5cm未満の群と比べて5年無病生存率が著しく悪くなった。リンパ節腫脹のある患者群も、無い群に比べて生存率等が有意に悪くなった。MRI所見の腫瘍サイズとリンパ節腫大の2つの因子を用いて、患者を3群に層別した。すなわち(1)腫瘍サイズ5cm以下でリンパ節腫脹が無い群、(2)腫瘍サイズ5cm以上又はリンパ節腫脹のいずれか1つがある群、(3)腫瘍サイズは5cm以上でリンパ節腫脹もある群、である。その結果、5年無病生存率は(1)群が47例で93.2%、(2)群は29例で53.3%、(3)群は7例で25.0%となった。

II期の患者の約半数は、根治的放射線療法単独で極めて良好な成績が得られた。これらの患者は化学療法を行うと副作用等から却って治療成績が低下するおそれがある。一方、5cm以上でリンパ節腫脹がある患者(II期患

者の約10%)は、治療成績が極めて悪く化学放射線療法が必要と考えられる。この論文は放射線治療領域で最も権威がある雑誌に最近発表された。NCIがIB期以上の全子宮頸癌患者に、CDDP併用放射線治療を推奨して2年以上経過後、この論文は採用されている。放射線とCDDPの併用療法に疑問を持つ臨床家が米国にも居ることを伺わせる。

従来、リンパ節転移は術後照射の最大の適応とされていた。しかし、最近ではリンパ節転移例では遠隔転移が多く、術後照射が役立っていない可能性が指摘されている。宇野らは従来の術後照射の適応からリンパ節転移を除いて検討すると、術後照射により無病5年生存率が約90%になるとしている[13]。最近では同様な報告が多くなっている。米国NCIの治療指針では、術後照射にもCDDPの併用が強く推奨されている。しかし、リンパ節転移のない症例では、術後照射のみで化学療法を併用しなくても十分と考えられる。

#### D. 考察

米国の5つの研究結果から、CDDPの同時化学放射線療法が有用であることが示された。しかし、実際にこの治療法を行うためには、未解決な問題が存在している。

1) CDDPの最良な投与スケジュールは不明である。RTOGの研究と毎週のCDDP投与法は、CDDP投与量が最も多い。GOG-85はCDDP量が最少であり、RR率が最も低くなった。現在明らかなことは、CDDPの毎週投与法あるいはRTOGの投与法が最良と思われる。現時点ではCDDP量を毎週40mg/m<sup>2</sup>以下に減量するのは危険である、

2) 5FUの併用が有用なのか否か不明である。GOG123での2つのCDDP群の生存率は、5FUが貢献していないことを示唆している。一方、Eifelらは1960年代に行われた持続動注5FU併用放射線治療の成績を最近解析したところ、大きな腫瘍のIIIB期患者は外照射50 Gyと5FUを併用すると、驚くべき長期の生存がみられたとしている。

3) 他の薬剤で有効なものはあるか否か。Taxanes, gemcytabine、等の薬剤も放射線増感剤として興味を持たれる。しかし、現在CDDPが著明な効果を示すことが確認され、他の薬剤を単独で試すことは不可能である。腎障害のある患者ではカルボプラチンを使用することが考えられるが、頸癌に対してはCDDPと比べて全体的反応率が低く、カルボプラチンの効果を認めた臨床データはほとんど無い。カルボプラチンの価値が無作為臨床試験で示されない限り、CDDPの代用として使用すべきではないと思われる。

4) 本邦と米国では同一進行期における腫瘍サイズ、骨盤部の解剖学的条件、小線源治療法、手術適応等、子宮頸癌の治療に関して異なる点が多々ある。米国の臨床試験の結果は極めて高いエビデンスであるが、日米では病名が同一でも内容がかなり異なることに注意が必要である。したがって、米国のエビデンスをそのまま取り入れることは危険を伴う。

#### E. 結論

1. 米国の5つの臨床試験で、CDDPを含む同時併用化学放射線療法の対象となった病態には、本邦でもこの治療法を標準治療法とすべきかもしれない。しかし、これらの臨床試験の対象は割合若い患者であった。本邦で放射線治療を受ける患者は、高齢者が多い傾向がある。日本人と欧米人の体型・局所解剖学的違い等を考慮すると、このプロトコールがそのまま日本人に当てはまるか否かは不明である。また、米国は低線量率腔内照射が主体であるが、本邦では高線量率腔内照射が主に用いられる。同一進行期で日米の腫瘍サイズを比較すると、本邦に比べて米国の患者の腫瘍は著しく大きい。そのため、米国では本邦より同一進行期の局所制御率や生存率も低くなっている。本邦の治療成績は、化学放射線療法により改善した米国の生存率よりさらに高い。本邦ではCDDPを放射線と併用した大規模な臨床試験は行われていない。しかし、各施設で個別に行った成績を見ると、CDDPの

併用は放射線の副作用を増強し、治療効果を改善している印象はあまりない。このような状態で、化学放射線療法を行った場合、治療成績が改善するか否か疑問がある。本邦で化学放射線療法を行う場合、古平の検討[12]のように、対象患者の選択が必要と思われる。

#### 文献

1. 田崎瑛生:日本における子宮頸癌に対する放射線治療の歴史的展開. 日腫放会誌 11:157-173, 1999.
2. National Cancer Institute : Cancer Trials : NCI issues clinical announcement on cervical cancer. cancer.net.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. Engl J Med 340(15): 1137-43, 1999.
4. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. Clin Oncol 17(5):1339-48, 1999.
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340(15):1144-53, 1999.
6. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trials of the Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med 340:1154-1161,

7. Peters WA III, Liu PY, Barrentt RJ :  
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.
8. CancerNet  
[cancernet@icicc.nci.nih.gov](mailto:cancernet@icicc.nci.nih.gov)  
cn-1000103 Cervical Cancer – Treatment option overview .
9. Chauvergne J, Rohart J, Jeron JF, et al.  
Essai randomize de chimiotherapie initiale dans 151 carcinomes du col uterin localement etendus *Bulletin du Cancer (Paris)* 77:1007-1024, 1990.
10. Southami L, Gil R, Allan S, et al. A randomized trial of chemotherapy followed pelvic radiation therapy in Stage IIIB carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:871, 1993.
11. Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al.  
Phase III Trial Comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced Squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 20:966-972, 2002.
12. Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, et al.  
Clinical assessment by MRI for patients with stage II cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis : Are all patients with stage II disease suitable candidates for chemoradiotherapy? *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 52(3):627-636, 2002.
13. Uno T, Ito H, Yasuda S, et al.: Adjuvant pelvic irradiation in patients with node-negative carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer res* 22:1213-1216, 2002.

表1. CDDP同時併用化学放射線療法の概要

治験名	適応	治療法	患者数	3年生存率	文献
GOG85	IIB-IVA; PAN(-)	RT+HU(1)	191	57	4; Whitney CW
		RT+5FU+CDDP(1)	177	68	
GOG120	IIB-IVA; PAN(-)	RT+HU(2)	177	47	5; Rose PG
		RT+CDDP(2)	176	65	
		RT+CDDP+5FU+HU(2)	173	65	
GOG123	IB>4cm, node(-)	RT→EF hyst.*	183	74	6; Keys HM
		RT+CDDP→EF hyst.(3)	186	83	
RTOG90-01	IB1(n+) or IB2(>5)-IVA PAN(-)	RT (pelvic+PA)	193	63	3; Morris M
		RT+CDDP+5FU(4)	193	75	
SWOG87-97	IB-IIA, S/P RH-Pel N1 Margin or para (+)	RT	116	77	7; Peters III WA
		RT+CDDP+5FU(5)	127	87	
NCI Canada	IB/IIA/IIB(>5cm),III,IV or pelvic N+ any size	RT	127	66	12; Pearcey R
		RT+CDDP(6)	126	69	

EF hyst\* : extrafascial hysterectomy

(1) CDDP 50mg/m<sup>2</sup>, day1,29 ; 5-FU 4000mg/m<sup>2</sup>/96hr, day2-5, 30-33 ; HU 80mg/kg 2X/w, 6w

(2) CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, 1X/w, 6w or CDDP 50mg/m<sup>2</sup>, day 1,22 ; 5-FU 4000mg/m<sup>2</sup>/96hr, day1-4, 22-25

(3) CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, 1X/w, 4-6w ; 5-FU 4000mg/m<sup>2</sup>/96hr, day 1-4,22-25 ;HU : 2-3mg/m<sup>2</sup> 6W

(4) CDDP 70mg/m<sup>2</sup>, day 1,22,43,64 ; 5-FU 4000mg/m<sup>2</sup>/96hr, day 1-4, 22-25, 43-46, 64-67\*\*

\*\* : 2 cycles were given during RT and two after

(5) CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, 1x/w, 6w

(6) CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, 1x/w, 6w

表 2. NCI の子宮頸癌治療指針 (放射線治療に関する部分のみ抜粋)

## 総論

- 1) 5 つの第 III 相無作為試験の結果、放射線と CDDP を含む化療の同時併用により、生存率が改善することが示された。
- 2) これらの検討では FIGO stages IB2 to IVA 頸癌患者に放射線療法が行われた。
- 3) 化療の同時併用により死亡率が 30%-50%減少した。その結果、頸癌患者で放射線療法を行う場合、化療を同時併用することを強く推奨することとなった。

## 各論

### 頸癌 0 期

医学的に手術不能例には腔内照射を 1 回行う。(5,000 milligram hours (8,000 cGy 腔表面))

### 頸癌 IA 期

放射線療法は手術不能例に限る。

### 頸癌 IB 期—IIA 期

放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：大きな腫瘍には CDDP あるいは CDDP+5-FU 同時併用放射線療法を行う。

### 頸癌 IIB 期—IVA 期

放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：化療と放射線療法 (外照射と腔内照射に化療 (CDDP, CDDP+5FU) を同時併用する)。

## 総論

- 1) 5つの第 III 相無作為試験の結果、放射線と CDDP を含む化療の同時併用により、生存率が改善することが示された。
- 2) これらの検討では FIGO stages IB2 to IVA 頸癌患者に放射線療法が行われた。
- 3) 化療の同時併用により死亡率が 30%-50%減少した。その結果、頸癌患者で放射線療法を行う場合、化療を同時併用することを強く推奨することとなった。
- 4) 初期の小さな体積の腫瘍には、手術と放射線療法は同様に有効である。若い患者では卵巣機能を温存し、膣の萎縮や閉塞を避けるするために手術が推奨される。
- 5) Patterns of care studies から腫瘍サイズと予後の間に負の関係が示されている。そのため、治療法は正確な FIGO 分類による各進行期毎、腫瘍サイズ、腫瘍の広がりから選択する必要がある。

## 各論

### 頸癌 0 期

外向発育型腫瘍の治療法は以下のものがある

1. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP).
2. Laser therapy.
3. Conization.
4. Cryotherapy.

内向発育型では以下の方法を用いる

1. laser or cold-knife conization
2. 閉経期以後の患者には子宮全摘も適応となる
3. 医学的に手術不能例には腔内照射を 1 回行う。(5,000 milligram hours (8,000 cGy 膣表面))

### 頸癌 IA 期

1. 子宮全摘
2. Conization:
3. 根治術
4. 腔内照射単独：浸潤が 3 mm 以内の場合でリンパ管浸襲が無い場合は、リンパ節転移は希のため外照射は不要。1-2 回の腔内照射で、6,500 to 8,000 milligram hours (10,000-12,500 cGy 膣表面)照射する。放射線療法は手術不能例に限る。

### 頸癌 IB 期

- 1) 腫瘍サイズが極めて重要な予後因子で、サイズ毎に至適な治療法を選択する。
- 2) 3cm 以上の腺癌は放射線療法が第一選択となる。
- 3) 肉眼的に分かるサイズのリンパ節転移は、切除後放射線療法が局所制御を改善する。
- 4) 2cm 以下の非切除 periaortic nodes は、L3 以下の拡大照射により長期局所制御が得られる。
- 5) 切除断端が<0.5 cm 以下では、術後照射が有用である。
- 6) 放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：

1. 放射線療法：外照射と2回以上の腔内照射の併用、高線量率腔内照射は治験の段階である。
2. 根治手術とリンパ節郭清
3. 根治手術後の術後照射(リンパ節転移陽性、断端陽性、子宮傍結合織腫瘍残存)には、放射線療法とCDDPあるいはCDDP+5-FUの同時併用が強く推奨される。
4. 大きな腫瘍にはCDDPあるいはCDDP+5-FU同時併用放射線療法を行う。

### 頸癌 IIA 期

- 1) 腫瘍サイズが極めて重要な予後因子で、サイズ毎に至適な治療法を選択する。
- 2) >6 cm 以上の内向発育型扁平上皮癌・腺癌には、手術より高線量の放射線療法の方が局所制御率と生存率が良好である。
- 3) 腫瘍が頸部に限局し、放射線療法により腫瘍の反応が悪い患者や小線源療法が不十分な患者では、照射後子宮切除が適応となる。
- 4) 手術的に小さな para-aortic nodal disease が確認され、骨盤内腫瘍が制御可能な場合は、骨盤と para-aorta の照射で制御可能である。
- 5) 骨盤内の肉眼的リンパ節転移は切除後の術後照射で局所制御が改善する。
- 6) 2cm 以下の非切除 periaortic nodes は L3 以下の拡大照射で長期制御が可能である。
- 7) 切除断端が<0.5 cm 以下では、術後照射が有用である。
- 8) 放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：

1. 放射線療法：外照射と腔内照射の併用、4cm 以上の腫瘍には para-aortic nodes 照射の適応がある。高線量率腔内照射は治験の段階である。
2. 根治手術とリンパ節郭清
3. 根治手術後の術後照射(リンパ節転移陽性、断端陽性、子宮傍結合織腫瘍残存)には、放射線療法とCDDPあるいはCDDP+5-FUの同時併用が強く推奨される。
4. 大きな腫瘍にはCDDPあるいはCDDP+5-FU同時併用放射線療法を行う。

### 頸癌 IIB 期

- 1) 手術的に小さな para-aortic nodal disease が確認され、骨盤内腫瘍が制御可能な場合は、骨盤と para-aorta の照射で制御可能である。
- 2) 術後照射が考慮されている場合、経腹膜法より腹膜外法の方が放射線による合併症が少ない。
- 3) 骨盤内の肉眼的リンパ節転移は切除後の術後照射で局所制御が改善する。
- 4) 2cm 以下の非切除 periaortic nodes は L3 以下の拡大照射で長期制御が可能である。
- 5) 放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：

化療と放射線療法：外照射と腔内照射に化療(CDDP, CDDP+5FU)を同時併用する。

### 頸癌 III 期

- 1) paracentral (point A) 線量の増加と腔内照射の併用により、局所制御と生存率が改善する。
- 2) 良好な局所制御は paracentral (point A)線量 8,500 cGy 以上で得られる。
- 3) 術後照射が考慮されている場合、経腹膜法より腹膜外法の方が放射線による合併症が少ない。



- 4) 骨盤内の肉眼的リンパ節転移は切除後の術後照射で局所制御が改善する。
- 5) 2cm 以下の非切除 periaortic nodes は L3 以下の拡大照射で長期制御が可能である。
- 6) 放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：

化療と放射線療法：外照射と腔内照射に化療(CDDP, CDDP+5FU)を同時併用する。

#### 頸癌 IVA 期

- 1) 腫瘍サイズが極めて重要な予後因子で、サイズ毎に至適な治療法を選択する。
- 2) 手術的に小さな para-aortic nodal disease が確認され、骨盤内腫瘍が制御可能な場合は、骨盤と para-aorta の照射で制御可能である。
- 3) 放射線療法を行う場合、CDDP を含む化療の同時併用が強く推奨される。

治療法：

化療と放射線療法：外照射と腔内照射に化療(CDDP, CDDP+5FU)を同時併用する。

#### 頸癌 IVB 期

標準的化療は無く、全て対症的治療となる。

治療法：

1. 放射線療法は子宮頸部病巣・遠隔転移病巣共に対症的に用いられる。
2. 化療. 検討されている薬剤は、cisplatin (15%-25% response rate), ifosfamide (31% response rate), paclitaxel (17% response rate), ifosfamide-cisplatin, irinotecan (21% response rate in patients previously treated with chemotherapy), paclitaxel/cisplatin (46% response rate), cisplatin/gemcitabine (41% response rate)

(資料 2) NCI の治療指針で採用されている CDDP 化学療法に関する論文

1. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group Study  
Alberts DS, Kronmal R, Bakker LH, et al J Clin Oncol 1987 5(11):1791-5.

転移や再発子宮頸がんには、シスプラチンが単一では最も強力な薬剤である。CDDP に MMC、vincristine、bleomycin(MVB)を加えた多剤併用療法で、割合 CR 率が高くなった。SWOG では CDDP、MMC+CCDDP、MVB+CDDP の 3 種による II 相試験を行い、119 例の未治療進行子宮頸癌に適用した。患者の登録があまり進まず、CDDP 単独は中止した。それぞれの群の反応率は、CDDP33%、MC25%、MVBC22%であった。持続期間の中央値は 6 カ月で、各群の生存中央値は、CDDP17.0、MC7.0、MVBC6.9 カ月であった。3-4 度の白血球減少、血小板減少は MC18%、MVBC24%であったが、CDDP にはなかった。この結果、CDDP 単独に比べて、多剤にする意義は認めなかった。

	反応率	生存中央値	G3-4 血液毒性
CDDP	33%	17.0	0%
MC	25%	7.0	18%
MVBC	22%	6.9	24%

2. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study.  
Thigpen JT, Blessing JA, Disaia PJ, et al. Gynecol Oncol 1989 32(2):198-202.

31 例の進行あるいは再発子宮頸部扁平上皮がんで、手術や放射線で治療不能例を対象に、CDDP を 50mg/m<sup>2</sup> 投与した。その投与法に、24 時間持続静注と 1 mg/min の急速静注で、効果が異なるか否かを検討した。全体の客観的腫瘍縮小率は 18%であり、両群で縮小効果に差はなかった。持続静注群では悪心と嘔吐の発生が著しく少なかった (34%と 18%)。腎毒性、神経毒性、骨髄毒性、等の他の副作用は違いがなかった。

3. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. (第 II 相試験)  
Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. J Clin Oncol 1999 17(9):2676-2680

以前の GOG の検討で、初めての化療として paclitaxel は単剤で有効なことが示された。今回は税所の化療として、paclitaxel と CDDP の併用について第 2 相試験を行った。

対象は手術又は放射線治療で根治が望めない頸部扁平上皮癌患者。paclitaxel135mg/m<sup>2</sup> を 24 時間持続静注後、CDDP75mg/m<sup>2</sup> を投与し、21 日毎に繰り返した。毒性により paclitaxel は 170mg/m<sup>2</sup> まで増量した。47 例が登録され、44 例で毒性の解析、41 例は効果判定が行えた。40 例(91%)は以前に放射線治療が行われていた。白血球減少 3 度(16%)と 4 度(61%)が最も頻度が多く、重症の副作用であった。13 例(28%)に発熱がおり、2 例は血液毒性の副作用で死亡した。4 度の血小板減少症は 6.8%であった。

CR は 12/41(12%)、PR が 46%であった。無進行中央値は 5.4 カ月。生存中央値 10 カ月(0.9-22.2 カ月)となった。この化療は進行再発子宮頸がんにも極めて有用。今後は第 III 相試験として、CDDP 単剤との比較を行う。

4. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent Squamous cell carcinoma of the cervix. (第 II 相試験)

Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al. Gynecol Oncol 2000 76(1):63-66

進行あるいは再発頸癌患者に対して、CDDP と gemcitabine の毒性を検討した。gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> を day1, 8+CDDP 50mg/m<sup>2</sup> を day1 に投与。21 日毎に繰り返す。19 例にこの治療を行ったが、2 例は薬剤量が不足で評価できなかった。そのため、17 例で解析した。薬剤の投与は平均 5 cycle(2-8)であった。4 度の白血球減少と貧血はそれぞれ 2.4% および 1.2% であった。全体の反応率は 41%(7/17)。1 例に CR がみられ、持続期間は 14 カ月であった。未照射群では反応率が 57%(4/7)、照射群は 30%(3/10)であった。この多剤化学療法は反応率が高く、副作用も耐容出来る範囲内であった。

### 3. 術後照射の有害事象

分担研究者 西村 隆一郎 兵庫県成人病センター部長

#### 研究要旨

放射線治療による有害事象には、早期反応と遅発性反応がある。遅発性反応は照射後4ヶ月以上経過して出現する放射線に特有の有害事象で、一度出現すると症状の改善が難しい。そのため放射線治療による有害事象では、一般的に遅発性反応を意味することが多い。術後照射の場合、外部照射単独であれば直腸障害が出現する可能性は低い。しかし、照射野内に入り込む小腸の容積が増えることや、腸管の運動が低下していることなどにより、癒着、血行障害などの小腸障害の発症には注意が必要である。その他、膀胱障害、下肢の浮腫出現などがある。特に下肢の浮腫は術後照射を行うと60%以上に出現し、患者のQOLを著しく低下させる[26]。術後照射におけるその他の遅発性反応発生率は、障害の分類法と発症率の算出法によって異なるが、5-20%とされる。これらの発症率は、手術あるいは根治的放射線治療単独に比べて高頻度になる。術後照射の有害事象の中で、患者と医療従事者との評価の間に大きな違いがみられる事象として、下肢の浮腫がある。本研究ではこの点に注目する。

#### A. 研究目的

リンパ浮腫とはリンパの流れが阻害されたために生じる浮腫のことで、原因不明の一次性（原発性）と原因が明らかな二次性（続発性）に分けられる。ほとんどが二次性で、乳癌、子宮癌などでリンパ節郭清や放射線治療を行った後に発症するものが、リンパ浮腫患者の8割以上を占めている。下肢リンパ浮腫は、歩行に障害を生じたり正座がしにくくなるなど、日常生活に支障をきたすものであり、時にはうっ滞したリンパ液が細菌の好培地となり、蜂窩織炎、リンパ管炎をおこすこともある。これらを契機にさらにリンパ管のうっ滞が増悪し、感染を繰り返すという悪循環におちいる場合も多い。放置を続けた場合、二次性線維症、結合織の過剰形成がもたらされ、象皮症または強皮症様変化を生じることもある。

このように、下肢浮腫が患者のQOLを非常に低下させるものであるにも関わらず、現時点

での下肢浮腫に対する認識、対応は医療界全体でまだ充分になされていない。婦人科癌術後にリンパ浮腫が発症する頻度は20~30%程度とする報告が多く、当科でも1997~1998年に手術を行った患者102例中15例(14.7%)に下肢浮腫の発症が認められている。しかし、これらの発症頻度は医師側が診察により下肢浮腫と診断した場合のことであり、患者側の下肢の違和感、苦痛などの実感を充分反映しているとはいえない。また、これまで患者側に即した実態を調査したものはほとんどない。そこで、我々は患者側の実感としての下肢浮腫の実態を把握するために、当院で骨盤内リンパ節郭清術を行った患者に対し、郵送によるアンケート調査を行った。

#### B. 研究方法

兵庫県成人病センター婦人科で1997年から1998年の間に婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）でリンパ節郭清術を行った

症例181例のうち、死亡確認例29例と、消息不明例16例を除く136例に対しアンケートを送付し、そのうち102例より回答を得た。

アンケートの項目は、むくみの発生時期、程度、部位などと、どのような治療法を行っているか、その効果はどうかなどについて全部で22項目、すべて2~4の選択肢からなる質問形式で行った。

## C. 研究結果および考察

### 1. 患者背景

回答を得た102例のうち、子宮頸癌は43例、子宮体癌は46例、卵巣癌は13例であった。臨床期別分類では、子宮頸癌はⅠ期：32例、Ⅱ期：11例、子宮体癌はⅠ期：36例、Ⅱ期：4例、Ⅲ期：6例、卵巣癌はⅠ期：10例、Ⅱ期：1例、Ⅲ期：1例であった。平均年齢は、子宮頸癌で49.6歳、子宮体癌で57.5歳、卵巣癌で45.3歳、全体では52.8歳であった。また、術後追加治療として放射線治療を行ったのは20例、行わなかったのは83例であった。

### 2. アンケート結果

#### (1) むくみの自覚があるかどうか

有効回答102例のうち53例(51.9%)が何らかの下肢浮腫を自覚していると回答した(図1)。この数字は、外来診察で医師が下肢浮腫を他覚的に診断していた15例(14.7%)をはるかに上回るものであり、診察上明らかでなくとも患者が下肢浮腫を自覚している場合がいかに多いかということが判明した。下肢浮腫を自覚している割合を疾患別に見ると、子宮頸癌で55.8%、子宮体癌で52.2%、卵巣癌で38.5%であった。それぞれの疾患におけるリンパ節郭清術の手技は同様に行われているにもかかわらず、卵巣癌で低い傾向を認めた理由としては、術後の補助療法の違いによることが考えられる。すなわち、卵巣癌では全症例に対して化学療法のみが行われたのに対して、子宮頸癌や子宮体癌では放射線療法が中心に行われることが多いことが、下肢浮腫の発症率の差異につながっているものと考えられる。

#### (2) 具体的な症状

下肢浮腫を自覚している53例中、具体的な症状のあるものを集計した(図2)。一人が複数の症状を回答している場合を含んでいる。このように具体的な症状を有する例はかなりの重症例であり、QOLの低下につながるものである。今回は調査していないが、具体的な症状はなくても、スカートを着用できないことによる外見上の不満、長時間立ち仕事をすることに対する不安等を含めると、もっと多数の人が日常生活に支障をきたしていることになると思われる。

#### (3) むくみの程度

全体で「許容範囲」と回答したのは60.4%(32人)、「日常生活に軽い支障がある」と回答したのは28.3%(15人)、「日常生活にかなり支障がある」と回答したのは11.3%(6人)であった(図3)。当科医師の診察により下肢浮腫ありと診断した15人のうち「許容範囲」は5人、「日常生活に軽い支障がある」は5人、「日常生活にかなり支障がある」は4人であり、医師の診断と患者の自覚症状とは必ずしも一致しないことがわかった。疾患別に見ると、「日常生活にかなり支障がある」と回答したものは子宮頸癌に多く、卵巣癌では1人も認めなかった。疾患別に差が認められる原因としてリンパ節転移の有無、放射線治療の有無が影響すると考え、この2点につきさらに検討した。その結果、リンパ節転移陽性は9人(子宮頸癌5例、子宮体癌4例)で、そのうち術後放射線治療を受けた7人全員が下肢浮腫の自覚を有していた。そのうち、放射線療法を受けていた4人(子宮頸癌2例、子宮体癌2例)全員が「日常生活にかなり支障がある」と回答した。リンパ節転移陽性でありながら、全く下肢浮腫の自覚がなかったのは、放射線治療を受けていない子宮体癌の1例のみであった。以上のように、リンパ節転移陽性例では高率に術後下肢浮腫の自覚を認めたが、さらに術後の放射線治療の影響も加わって重篤度が増すものと推察された。

#### (4) むくみの状態

むくみが「永続性」と回答したのは45.3%、「一過性」と回答したのは37.7%であり、ほぼ同数であった(図4)。「一過性」の内容としては、多くは「夕方から」とか、「長時間立ち仕事をした時」というように、一定の時間立位を保った時に発症しやすいという回答が多かったが、時間に関係ないものもあった。やはり、従来から指摘されているように、長時間の立ち仕事、歩行はさけることが下肢浮腫の予防には重要と考えられる。

#### (5) むくみの部位

むくみの部位としては、「右下肢」が19.6%、「左下肢」が32.6%、「両下肢」が47.8%であった(図5)。片側性か両側性かの区別ではほぼ同数であり、予想以上に両側性が多いことが分かった。むくみの程度では、「日常生活にかなり支障がある」が片側性で20.8%(5人)、両側性で4.5%(1人)、「日常生活に軽い支障がある」が片側性で33.3%(8人)、両側性で27.3%(6人)、「許容範囲」が片側性で45.8%(11人)、両側性で68.2%(15人)であり、片側性に症状が重い傾向にあった。

#### (6) 下肢浮腫に対する治療法

なんらかの治療をおこなっていたのは25人で、1人が複数の治療を行っている場合が多く見られた(図6)。下肢浮腫に対しては様々な治療法が試みられているが、完全に軽快する場合は少ない。とはいえ、長期間無治療で経過した場合浮腫が高度になることがしばしば報告されており、保存療法を続けていけば浮腫の進行は停止、または軽快する傾向にあると考えられる。アンケートの結果では、弾性包帯が有効とする例が多く認められた。また、薬物療法の内容は利尿剤、抗生物質等で、他の治療法との併用している例がほとんどであり、薬物単独の効果である可能性は少ないと考えられる。

#### (7) 放射線治療の有無による下肢浮腫の発症率

術後に放射線治療を行ったのは20人(子宮頸癌16例、子宮体癌4例)で、そのうち「むくみの自覚あり」と回答したのは14人(70%)であった(図7)。リンパ節郭清術を受けたすべての患者がリンパ浮腫を発症するわけではなく、手術により断裂したリンパ管を補うように、バイパスが形成されてリンパ流が保たれると考えられている。しかし、術後の放射線治療はリンパ管再生を阻害しリンパ管の閉塞を来し、下肢浮腫の発症の原因となると考えられる。

#### (8) 術後化学療法の有無による下肢浮腫の発症率

術後に化学療法を行ったのは30人で、そのうち「むくみの自覚あり」と回答したのは16人(53.3%)であったが、その発症率は化学療法を受けなかった場合と比較して差異を認めなかった(図8)。抗癌剤はほとんどが血流により運搬、代謝されることから、リンパ管に対する影響はきわめて少ないものと考えられる。

#### (9) 傍大動脈リンパ節(PAN)郭清の有無による下肢浮腫の発症率

傍大動脈リンパ節郭清を行ったのは12人で、そのうち「むくみの自覚あり」と回答したのは7人(58.3%)であったが、下肢浮腫と相関を認めなかった。その理由としては、傍大動脈リンパ節付近には側副リンパ管が多数あり、傍大動脈リンパ節郭清を行ってもリンパ流が保たれるためであると考えられる。文献的にみても骨盤内リンパ節の中でも鼠径上リンパ節の郭清が下肢浮腫の発症ともっとも関係が深いとされている。

### E. 結論

婦人科癌に対する骨盤内リンパ節郭清術を施行した患者に対して、下肢浮腫の自覚についてのアンケート調査を行った結果、

1. 過半数(51.9%)の患者が「むくみの自覚あり」と回答した。この数字は、下肢浮腫の他覚的診断率の14.7%を大きく上回る結果

となり医師の予想以上に患者側が下肢浮腫を自覚している実態が明らかになった。

2. 疾患別での下肢浮腫を自覚している割合は、子宮頸癌で 55.8%、子宮体癌で 52.2%、卵巣癌で 38.5%であった。子宮頸癌で発症が高く、卵巣癌で低い原因として子宮頸癌では術後放射線の適応が、卵巣癌では抗癌剤の適応が多いことが一因と考えられる。
3. むくみの部位は片側性(右下肢あるいは左下肢)は 52.2%、両側性は 47.8%とほぼ同数であり、予想以上に両側性が多い結果となった。症状は「日常生活にかなり支障がある」と回答したのは片側性で 20.8%(5 例)に対し、両側性で 4.5%(1 例)であり、片側性に重症例を多く認めた。
4. 治療法としては弾性包帯、マッサージ等が非常に良く効いたと回答する例が多かった。一般に下肢浮腫の治療は難しいと言われるが、放置した場合に重症例が報告されており、保存的治療を続けていれば浮腫の進行は停止、あるいは軽快する場合は多いと考えられる。
5. 放射線治療を行った群で「むくみの自覚あり」と回答したのが 70%(14 例/20 例)であったのに対し、行わなかった群では 45.8%(38 例/83 例)であり、有意に放射線治療を行った群に多い結果となった。これは、放射線治療によりリンパ管のバイパスの形成が阻害され、リンパ流の閉塞を来すことが一因と予想される。これに対し、化学療法の有無、傍大動脈リンパ節郭清術の有無は下肢浮腫の発生とは無関係であると考えられた。
6. 今回のアンケート調査の結果より、骨盤内リンパ節郭清術後の下肢リンパ浮腫は医師による他覚的診断に比べて、患者ははるかに高頻度に自覚していることが判明した。今後は、より注意深い診察と問診を行い、リンパ浮腫の早期発見に努力する必要性を痛感した。

#### 参考資料

1. Takahashi T, Shibata M, Kamiya: A mechanism of macromolecule concentration in collecting lymphatics in rat mesentery. *Microvasc. Res.* 54:307-321, 1997
2. 野田雅也、伊東英樹、工藤隆一他、骨盤内リンパ節摘出後下肢リンパ浮腫に対する硬膜外ブロック法および腰部交感神経節ブロック法の効果 *日産婦誌* 11:947-953, 1998.
3. 山崎善弥他、リンパ浮腫の診断と治療 *診断と治療* 90巻, 5号, 2002.

図1. むくみの自覚

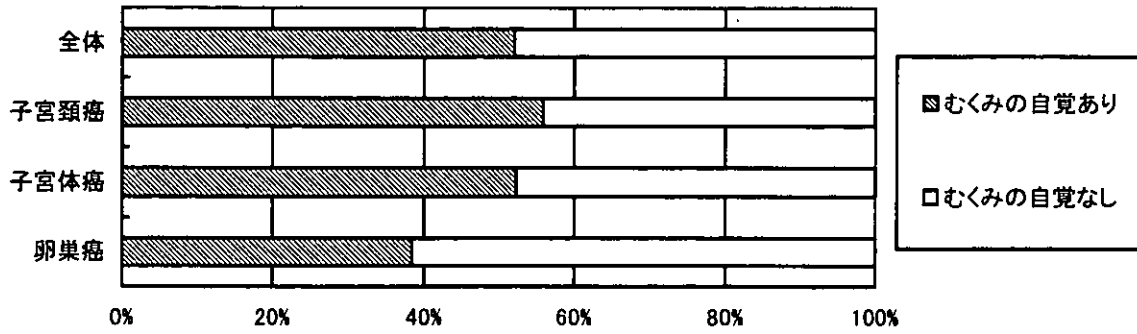


図2. 具体的症状

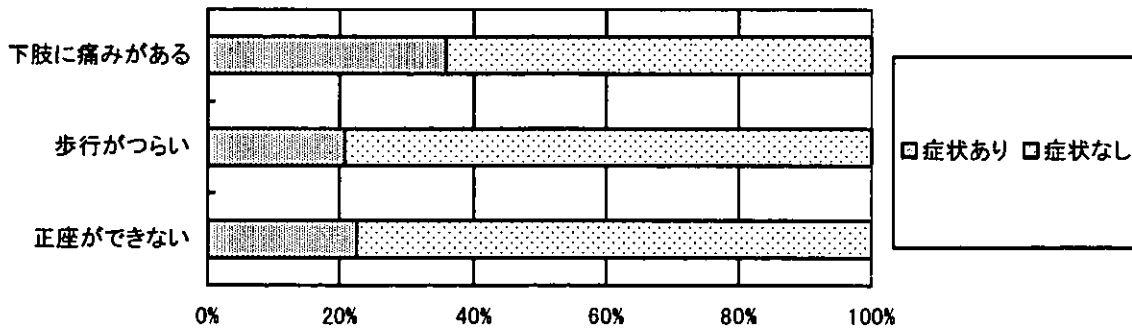


図3. 浮腫の程度

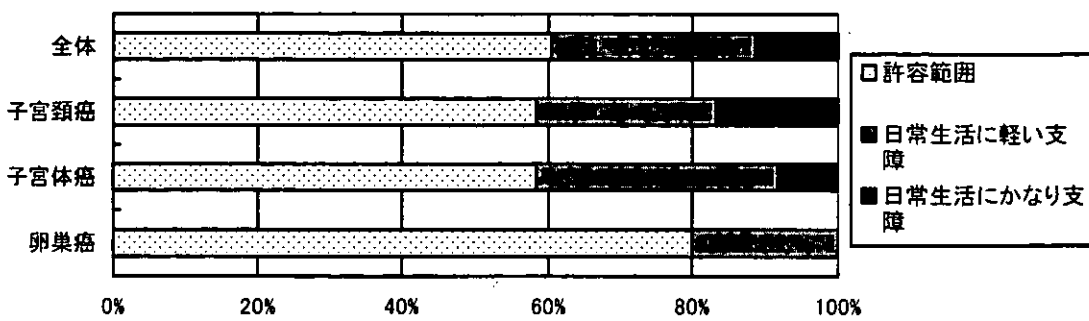




図4. 浮腫の状態

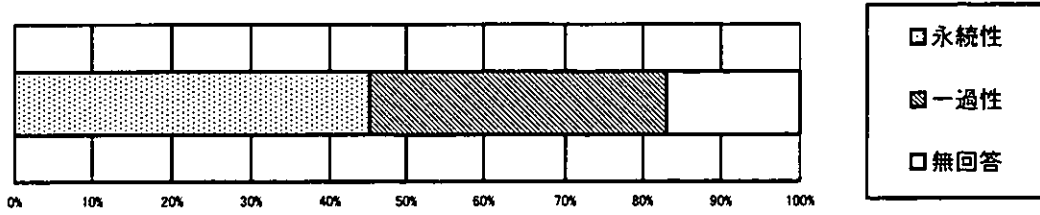


図5. 浮腫の部位

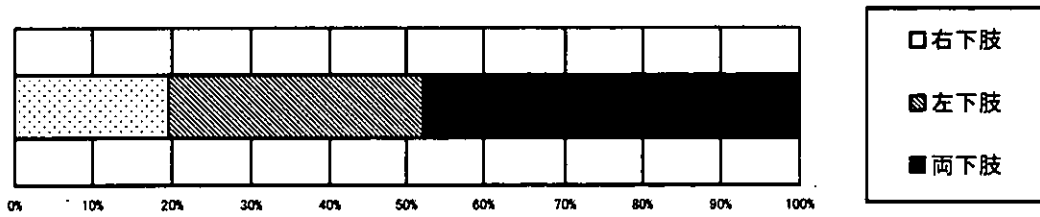


図6. 浮腫に対する治療

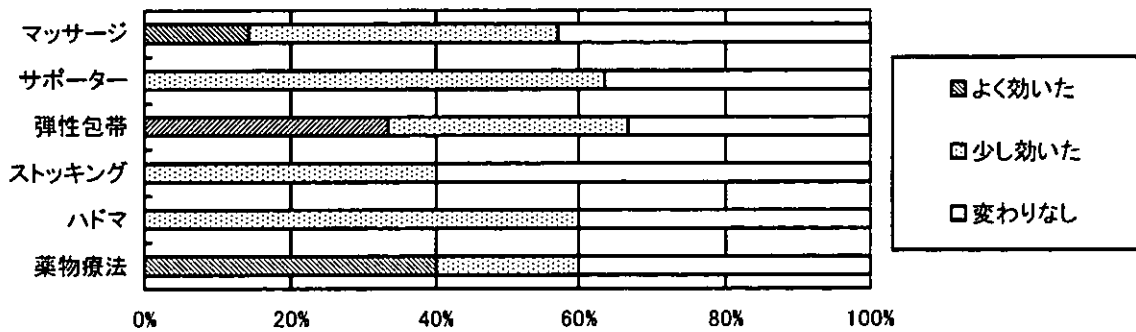


図7. 放射線治療の有無による浮腫発生

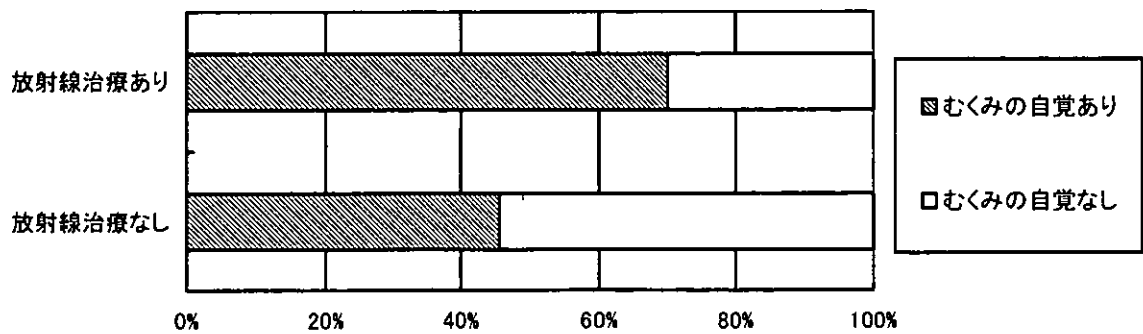


図8. 化学療法と浮腫発生

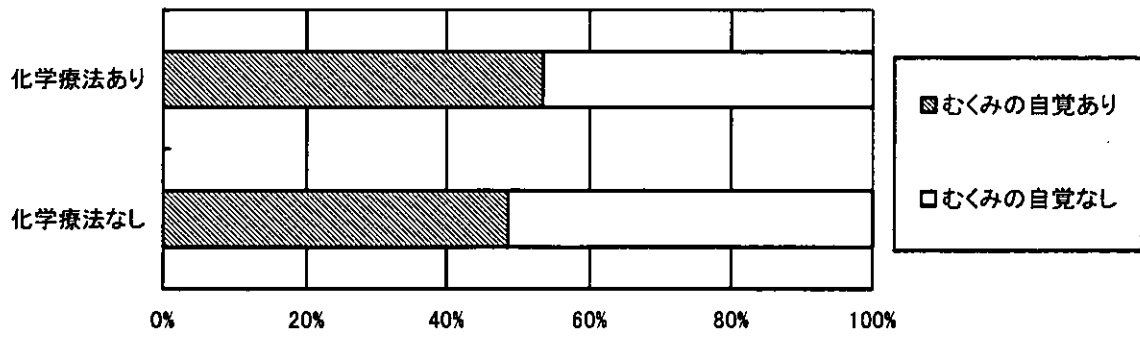
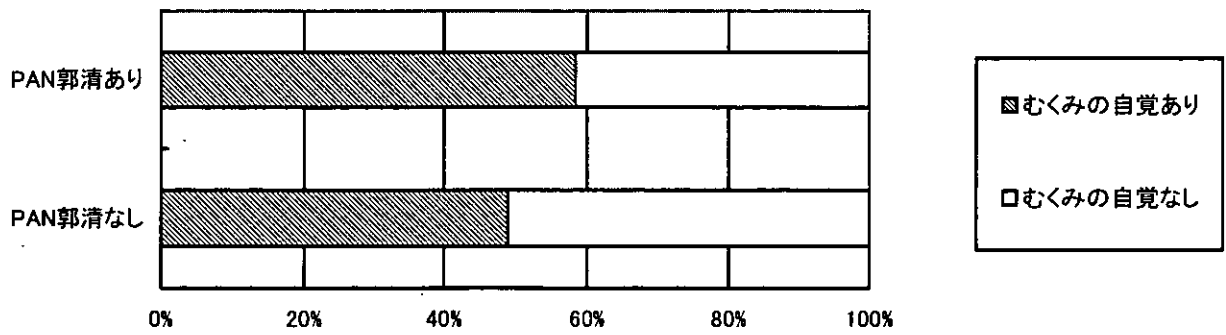


図9. 傍大動脈覚醒と浮腫発生率



(資料1) アンケート用紙

アンケート用紙

このアンケートは、産婦人科疾患にてリンパ節郭清を施行後に発生する下肢のむくみについてお伺いするものです。本アンケート結果の分析をすることで、下肢のむくみが患者様の日常生活にどのような影響を及ぼしているかを明らかにし、今後、リンパ節郭清を受けられる患者様の下肢のむくみに伴う生活への影響を最小限にするための援助のあり方について検討するために行われるものです。皆様、何卒、本調査の主旨をご理解のうえ、ご協力いただけますようお願いいたします。

記載日 2000年00月00日

1. 氏名 \_\_\_\_\_

2. 生年月日 1900年00月00日 3. むくみ発生時年齢：00歳

4. 手術後に気になる症状があればご記入下さい。

(排尿障害、下肢浮腫、自律神経系症状、その他 ( \_\_\_\_\_ ))

5. 手術後、下肢にむくみを感じた方(上記で下肢浮腫を選択された方)のみご記入下さい。

1) むくみの程度はいかがですか。

(許容範囲、日常生活に軽く支障が生じる、日常生活にかなり支障が生じる)

2) 具体的な症状はありますか。

正座ができない、歩行が辛い、下肢に痛み(違和感)がある、

その他(具体的にあればご記入下さい \_\_\_\_\_ )

3) 浮腫(むくみ)の状態はいかがですか。

(一過性、永続性)

4) 浮腫(むくみ)の部位はどこですか。

(両側、片側(右、左))

5) どのような治療法で対処しましたか。その程度はいかがでしたか。

マッサージ : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

① サポーター : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

② 弾性ストッキング : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

③ スリープストッキング

: 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

④ ハドマー : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

⑤ メドマー : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

⑥ 手術 : 無、有(手術方法: \_\_\_\_\_ 分からなければ結構です)

(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

⑦ 薬物療法 : 無、有(使用薬剤: \_\_\_\_\_ 分からなければ結構です)

(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

⑧ 神経ブロック法 : 無、有(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

⑨ その他 : 無、有(具体的にご記入下さい。)

(資料2)

## 婦人科腫瘍術後の副作用に関するアンケート調査

このアンケートは、産婦人科疾患にて手術施行後に発生する下肢のむくみとその他の副作用についてお伺いするものです。本アンケート結果の分析をすることで、下肢のむくみや副作用が患者様の日常生活にどのような影響を及ぼしているかを明らかにし、今後、リンパ節郭清を受けられる患者様の生活への影響を最小限にするための援助のあり方について検討するために行われるものです。皆様、何卒、本調査の主旨をご理解のうえ、ご協力いただけますようお願いいたします。

記載日 200( )年( )月( )日

1. 氏名 \_\_\_\_\_

2. 生年月日 19( )年( )月( )日

3. 子宮腫瘍による手術日 200( )年( )月( )日

4. 術後放射線治療の有無 ( 有 ・ 無 )

5. 手術後に気になる症状があればご記入下さい。具体的に症状と日常生活で困っている事柄をお書き下さい。なお、分類が分からないときはその他に書いてください。

➤ 排尿障害

いつ頃から (例えば〇〇年〇〇月頃から)

症状 (例えば尿意がない)

困っている事柄 (例えば尿を失禁する)

➤ 排便障害

いつ頃から (例えば〇〇年〇〇月頃から)

症状 (例えば便意がない)

困っている事柄 (例えばお腹が張る、下剤がたくさん必要、)