

別添7：データの取扱い

症例 番号	コース	有害事象		Gr	関連	変更内容（備考）
		事象名	Gr			
B-005	1	脱毛	2	2	欠測	2 コースの浮腫の関連性を「あり」へ変更（1 コース目で関連性「あり」の浮腫 Gr2 が発現しているため）。それ以外の項目も「あり」へ変更（本薬剤において既に既知の「関連性あり」の有害事象であるため）。
	2	浮腫	2	2	欠測	
		脱毛	2	2	欠測	
		疲労	2	2	欠測	
C-002	4	神経障害-知覚	1	あり	あり	グレード「2」へ変更(CRF 修正クエリーに当該コースが「5 コース」と訂正されていたが、終了報告書において4コース目に発現した「神経障害-知覚」により本試験を中止しており、クエリーの記載が誤っていると判断したため）。
C-005	4	脱毛	2	2	欠測	関連性を「あり」へ変更（当該コース以前にも「関連性あり」の脱毛 Gr2 が発現しているため）
C-007	1	白血球数	2	2	欠測	全項目の関連性を「あり」へ変更（本薬剤において既知の「関連性あり」の有害事象であるため）。
		好中球数	2	2	欠測	
	2	白血球数	2	2	欠測	
		好中球数	2	2	欠測	
	3	Hb	2	2	欠測	
		白血球数	2	2	欠測	
	好中球数	2	2	欠測		

別添8：薬剤との関連性が否定されたグレード2以上の有害事象発現状況（全データ）

	DP				DJ				TJ			
	2	3	4	9	2	3	4	8	2	3	4	8
Grade	5	1	4	4	1	4	2	3	4	1	2	
Hb	1	4	4	1	4	2	3	3	2	2		
白血球数	2	2	5	1	4	3	2	2	4			
好中球数	1	1	1	1	1	3	2	2	3			
血小板数												
ビリルビン												
SGOT (AST)												
SGPT (ALT)												
Cr												
低 K 血症												
低 Ca 血症												
低 Alb 血症												
食欲不振	4	2			3				2	2		
便秘					1				2			
下痢	3	1	1						1			
悪心	5	1			4				3	1		
口内炎/咽頭炎	1											
嘔吐	2				2				4			
神経障害-運動性					1					2		
神経障害-知覚性									2	1		
筋痛										2		
発熱性好中球減少					1				1			
G3-4 好中球の感染					1							
感染									2			
浮腫									2			
脱毛	4				4					6		
疲労					1				2			
偽膜性腸炎										2		
脱水												1

別添9-1: A群において薬剤との関連性が否定されなかったグレード2以上の有害事象発現件数(コースごと)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
症例数	9	8	8	5	3	2	1	1	1	1
Grade	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4
Hb	2	3	4	1						
白血球数	2 3 1	3 1 2	1 4 2	3 1 1 1	2	2	1	1	1	1
好中球数	1 1 4	4 2 1 2 3	3 1 1 1	1 1	1 1	1 1	1	1	1	1
血小板数										
ビリルビン										
SGOT (AST)										
SGPT (ALT)										
Cr	1									
低K血症										
低Ca血症										
低Alb血症										
食欲不振	2 2	2	4	3	1	1	1	1	1	1
便秘										
下痢	1 1 1	1	3	2						
悪心	3 1	2	4	3	1	1	1	1	1	1
口内炎/咽頭炎	1									
嘔吐	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1
神経障害-運動性										
神経障害-知覚性										
筋痛										
発熱性好中球減少	1									
G3-4好中球の感染	1									
感染										
浮腫										
脱毛	1	3	3	2	1	1				
疲労										
偽膜性腸炎	1									
脱水										

別添9-2 : B群において薬剤との関連性が否定されたグレード2以上の有害事象発現件数 (コースごと)

コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
症例数	8	7	4	4	2	2	2	2	1	
Grade	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4
Hb	3 1	3 1	1 1	3	1	2	2	2	1	
白血球数	1 4 1	3 2 1	1 2	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1	
好中球数	3 2	2 3 2	2 1	2	2	1	1 1 1	1 1 1	1	
血小板数	2		1	1						
ビリルビン										
SGOT (AST)	1									
SGPT (ALT)	1									
Cr										
低 K 血症										
低 Ca 血症										
低 Alb 血症										
食欲不振	3	1								
便秘			1		1					
下痢										
悪心	3	1	1							
口内炎/咽頭炎										
嘔吐	1	1			1	1	1	1	1	
神経障害-運動性	1									
神経障害-知覚性										
筋痛										
発熱性好中球減少		1								
G3-4 好中球の感染										
感染	1	1								
浮腫	1	2								
脱毛	1	4	2	2	1	1	1	1	1	1
疲労	1	1								
偽膜性腸炎										
脱水										

別添9-3: C群において薬剤との関連性が否定されたグレード2以上の有害事象発現件数(コースごと)

コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
症例数	8	8	7	5	1	1				
Grade	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4
Hb	3	1 1 2	4 1 1	3 1	1	1				
白血球数	4	2 3 2 2	3 1 2	2 1	1	1				
好中球数	2	4 2 4 1	2 1 3 1	3 1	1	1				
血小板数	2	1 2	2	1	1	1				
ビリルビン			1							
SGOT (AST)		1	1							
SGPT (ALT)			1							
Cr										
低K血症										1
低Ca血症										1
低Alb血症										1
食欲不振	3	1	2 1	1 2						
便秘	2	2	2							
下痢	1	1	1							
悪心	3	1	2 1	2 1						
口内炎/咽頭炎										
嘔吐	4	3	2							
神経障害-運動性			1							
神経障害-知覚性	1	1	1	1						1
筋痛	1	2								
発熱性好中球減少										
G3-4好中球の感染										
感染										
浮腫										
脱毛	1	3	6	5	1					1
疲労	1	2	1 1							
偽膜性腸炎										
脱水										1

別添 10

重篤な有害事象の詳細

1) A-005(偽膜性大腸炎, 発熱性好中球減少)

実施医療機関：福岡大学病院 産婦人科

試験責任医師/試験分担医師：蜂須賀徹/中山直美

重篤な有害事象：偽膜性大腸炎, 発熱性好中球減少

試験薬：ドセタキセル, シスプラチン

経過および状況：

日付 (時刻)	状況
2004/05/21	白血球減少(300/ μ l), 好中球減少発現(測定不能), 発熱 (40°C), CRP 上昇のため, ファーストシンおよび G-CSF の投与を開始した。 白血球は順調に回復したものの, その後下痢が続いた。
2004/05/24	偽膜性大腸炎の診断した。フラジール内服およびファーストシンの投与を中止した。その後, 回復傾向を認めた。
2004/05/26 (18:31)	研究事務局に FAX にて有害事象を報告した。
2004/05/27 (20:15)	研究事務局 (慶應義塾大学 青木大輔) から電話により福岡大学婦人科 (蜂須賀徹先生) に状況を確認した (以下要旨)。 経過を通じて偽膜性大腸炎による, 脱水やショック状態, 発熱性好中球減少による敗血症性ショック状態には陥っていないため, 試験担当医師は両有害事象共に Grade3 と判断した。なお, 現在患者は回復に向かっていることであった。

大腸炎は, シスプラチンの添付文書では報告されていないが, ドセタキセルの添付文書には記載されている。一方, 抗生物質投与による偽膜性大腸炎も既知の副作用である。本症例で投与されたファーストシンの添付文書にもその記載がある。試験担当医師は, 本症例で発現した偽膜性大腸炎は本試験薬との関連性を否定することはできず, 脱水やショック状態に陥っていないため Grade3 と判断した。発熱性好中球減少も試験薬における既知の有害事象である。試験担当医師は, 敗血症性ショック状態に至っていないため, Grade3 (関連性あり) と判断した。子宮体がん委員長へ報告し, プロトコール委員および効果安全性委員会への報告の必要性を諮問した。子宮体がん委員長より, 「試験薬剤との関連性は否定できなが, 試験全体の中止が想定される重篤な有害事象には該当しないと思われる。実施医療機関への注意の喚起は必要である。」との回答を得たため, 研究事務局は本試験の継続を決定した。

2) B-008 (肺血栓塞症, 水腎症)

実施医療機関：四国がんセンター 婦人科

試験責任医師／試験分担医師：日浦昌道／大下孝史

重篤な有害事象：肺血栓塞症, 水腎症

試験薬：ドセタキセル, カルボプラチン

経過および状況：

日付 (時刻)	状況
2004/08/20	2 コース目の投与を開始した。
2004/08/31	下肢浮腫, 低アルブミン血症が発現した。
2004/09/11	水腎症の増悪, 胸水貯留, 呼吸困難, 心不全 (心拡大). 3 コース目の投与を延期決定した。
2004/09/13	処置として腎瘻増設した。以後, 上記症状は軽快しつつあり。
2004/09/20 (0:20 頃)	突然呼吸状態が悪化, 呼吸困難, チアノーゼ, 心停止. 蘇生するも死亡に至る(1:28). 剖検の結果, 肺血栓塞症が判明した。
2004/09/20 (13:26)	研究事務局にメールとFAXにて有害事象を報告した。
2004/09/21	担当医より院長に報告. 研究事務局から担当医へメールにて問い合わせた。
2004/09/22	本症例の経過についてメールにて回答を得る。

水腎症に関しては、「腹部の巨大な腫瘤 (剖検にて 5.2kg の子宮筋腫と判明) による圧迫が原因であり, 試験薬との関連性はないものと判断する」との試験担当医師からの見解を得た。呼吸困難, 胸水貯留, 心不全などの有害事象は、「第 2 コース投与開始後 12 日から 23 日目に出現しており, 腎後性に尿流出減少がその原因」との試験担当医師の見解であった。また, 肺血栓塞症についても同様に、「腹部腫瘤圧迫による慢性的な血流動態不良の関与が考えられ, 薬剤との因果関係はないと考える」との試験担当医師からの見解を得た。しかしながら, カルボプラチンおよびドセタキセルにも肺血栓塞症および血栓の副作用が報告されているため, 研究会事務局としては試験薬剤との関連性は否定できないものと考えられた。その他の有害事象に関しても, 試験薬との関連性を完全に否定することは難しいものと考えられた。本有害事象は死亡にいたる重大な有害事象に該当するため, 2004 年 9 月 24 日に子宮体がん委員長より, 本試験を中止すべきかどうかを効果安全性委員会へ諮問するよう指示された。2004 年 9 月 27 日に効果安全性委員会へ本有害事象を報告し, 本試験の継続の可否に関して諮問した。2004 年 9 月 30 日に効果安全性委員長より、「死亡の原因は剖検によって肺血栓塞症と判断されている。この有害事象は本試験薬剤の既知の有害事象である。この場合は, 投与から短期間に出現することが多い。本症例では投与 1 ヶ月後に出現しており, 直接因果関係があつて誘発されたとは考えがたい。水腎症の増悪や胸水貯留,

心不全などによって二次的に誘発されることも推測される。そのため、浮腫、呼吸困難、胸水貯留、心不全が出現しており試験薬の影響が少なからずあったと考えられるものの、直接的な死亡原因とは断定できない。よって、本研究を中止決定するには充分な所見は得られていないと判断される。今後、安全性に関するさらなる注意を喚起することが必要である。」との見解を得た。同日に、研究会事務局として試験の継続を決定した。なお、現在の CRF では、これらの重篤な有害事象の発現がコメント欄に記載されているのみであり、グレードおよび関連性が CRF に記載されていない。そのため、再度薬剤との関連性を試験担当医師へ問い合わせるとともに、CRF への加筆を依頼する予定である。

3) C-001 (低カリウム血症)

実施医療機関：慶應義塾大学病院 産婦人科

試験責任医師／試験分担医師：青木 大輔／進 伸幸、平尾 健

重篤な有害事象：低カリウム血症

試験薬：バクリタキセル、カルボプラチン

経過および状況：

日付 (時刻)	状況
2004/05/24	低カリウム血症(1.7mEq/L;Grade4)が発現した。他に他覚症状として、脱水(Grade3)、全身倦怠感(Grade3)、食欲不振(Grade3)が発現していた。処置として電解質輸液を開始した。試験担当医師より、上記有害事象に関し、研究会事務局へ連絡がされた。
2004/05/25	電解質輸液を継続投与。
2004/05/26	血清カリウムは 1.8 mEq/L に改善傾向。電解質輸液を継続投与。
2004/05/28	電解質輸液を継続。血清カリウムは 3.6 mEq/L に回復した。
2004/05/31	低カリウム血症は Grade0 (4.0 mEq/L) に回復。電解質輸液を継続中。食欲不振も継続中。

カルボプラチンの添付文書にはカリウム異常の記載があり、試験薬剤との関連性は否定できない。本症例は、投与前より食欲不振を伴っており、試験中にも食欲不振が継続していることから、摂取不良による低カリウム血症が発現した可能性も否定できないとも考えられた。なお、本症例は原疾患によると思われるイレウス傾向を示すものの、低カリウム血症により発現すると想定される四肢麻痺、呼吸不全筋肉のけいれん、繊維索性収縮、呼吸低下、低血圧、タナーの発現は認

められていない。本有害事象は既知の有害事象であり、輸液によって速やかに改善し、臨床的に「生命を脅かす」ほどの有害事象ではないとの担当医師からの見解を得た。子宮体がん委員長へ報告し、プロトコル委員および効果安全性委員会への報告の必要性を諮問した。子宮体がん委員長より、「試験薬剤との関連性は否定できなきが、試験全体の中止が想定される重篤な有害事象ではない。実施医療機関への注意の喚起は必要である。」との回答により、研究事務局は本試験の継続を決定した。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
進 伸幸, 青木大輔, 塚崎克己, 野澤志朗	子宮内膜の癌 化と糖鎖抗原 の局在変化	日本臨床電 子顕微鏡学 会 編	病気の形態学	学際企画	東京	2002	223-225

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakagawa-Okamura C, Sato S, Tsuji I, Kuramoto H, Tsubono Y, Aoki D, Jobo T, Oomura M, Hisamichi S, Yajima A.	Effectiveness of mass screening for endometrial cancer	Acta Cytol.	46(2)	277-283	2002
青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸, 野澤志朗	腫瘍マーカーによる子宮 体癌診断の要点	産婦人科の実際	51(7)	949-957	2002
青木大輔, 平沢 晃, 進 伸幸, 野澤志朗	婦人科癌と DNA ミスマッ チ修復遺伝子-HNPCC に 関連する婦人科癌を中心 として-	産婦人科の実際	51(10)	1361-1368	2002
青木大輔, 片岡史夫, 進 伸幸, 野澤志朗	子宮体部悪性腫瘍	産婦人科の世界	54(12)	45-54	2002
進 伸幸, 青木大輔, 鈴木 直, 野澤志朗	子宮体癌の化学療法	産科と婦人科	69(5)	595-603	2002
進 伸幸, 青木大輔, 金杉 優, 平尾 健, 阪埜浩司, 鈴木 直, 野澤志朗	子宮体癌の治療法	産婦人科治療	85(6)	649-660	2002
Mizumoto H, Saito T, Ashihara K, Nishimura M, Tanaka R, Kudo R.	Acceleration of invasive activity via matrix metalloproteinases by transfection of the estrogen receptor- α gene in endometrial carcinoma cells	Int. J. Cancer	100(4)	401-406	2002
Ashihara K, Saito T, Mizumoto H, Nishimura M, Tanaka R, Kudo R.	Mutation of b-catenin gene in endometrial cancer but not in associated hyperplasia	Med. Electron. Microsc.	35(1)	9-15	2002
Ashihara K, Saito T, Mizumoto H, Adachi K, Tanaka R, Nishimura M, Ito E, Kudo R.	Loss of g-Catenin expression in squamous differentiation in endometrial carcinomas	Int. J. Gynecol. Pathol.	21(3)	246-254	2002
工藤隆一, 寺澤勝彦	子宮体癌の手術療法	産婦人科治療	85(6)	661-665	2002

Ueda M, Terai Y, Yamashita Y, Kumagai K, Ueki K, Yamaguchi H, Akise D, Hung YC, Ueki M.	Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas	Int. J. Cancer	98(3)	335-343	2002
Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, Kanda K, Yamaguchi H, Akise D, Hung YC, Ueki M	Survivin gene expression in endometriosis	J. Clin. Endocrinol. Metab.	87(7)	3452-3459	2002
丹野純香, 伊藤 潔, 片平敦子, 岡村智佳 子, 八重樫伸生, 岡 村州博	わが教室における子宮体 癌の管理	産婦人科治療	85(6)	683-689	2002
Takeuchi M.	The issues to be considered in global drug development	Control. Clin. Trials.	23(1)	55-57	2002
Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y.	Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus	Br. J. Cancer	88(2)	245-250	2003
勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮	子宮体がん	癌と化学療法	29(8)	1371-1376	2002
勝俣範之, 渡辺 亨, 安藤正志, 清水千佳 子, 喜多川 亮, 山中 康弘, 徳永伸也, 河 野 勤, 大江裕一郎	外来化学療法におけるセ ーフティーマネージメン	乳癌の臨床	17(5)	418-422	2002
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(15)	5675-5682	2003
Banno K, Susumu N, Hirao T, Yanokura M, Hirasawa A, Aoki D, Udagawa Y, Sugano K, Nozawa S.	Identification of germline <i>MSH2</i> gene mutations in endometrial cancer not fulfilling the new clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer	Cancer Genet. Cytogenet.	146(1)	58-65	2003
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(3)	205-214	2003

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(10)	1615-1623	2003
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(2)	297-304	2003
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(4)	1002-1009	2003
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	64(1)	46-53	2003
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(4)	248-275	2003
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 (suppl)	430-431	2003
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(12)	1713-1721	2003
Hung YC, 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(5)	437-441	2003
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の成績と予後因子の解析	産婦人科の進歩	55(3)	332-334	2003

渡部 洋, 星合 昊	化学療法に適応と限界— 進行・再発体癌に対する 治療戦略	産科と婦人科	71(2)	189-194	2004
Watanabe Y, Nakajima H, Nozaki K, Hoshiai H, Noda K.	The effect of granisetron on <i>in vitro</i> metabolism of paclitaxel and docetaxel	Cancer J.	9(1)	67-70	2003
新倉 仁, 大槻健郎, 北村恭子, 八重樫伸 生	子宮癌	CURRENT THERAPY	21(7)	56-59	2003
Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N.	Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer	Gynecol. Oncol.	92(2)	669-674	2003
Utsunomiya H, Suzuki T, Ito K, Moriya T, Sato S, Yaegashi N, Okamura K, Sasano H.	The correlation between the response to progestogen treatment and the expression of progesterone receptor B and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human endometrial carcinoma.	Clin. Endocrinol	58(6)	696-703	2003
Katsumata N.	Docetaxel: an alternative taxane in ovarian cancer	Br. J. Cancer	89 (Supl.3)	S9-S15	2003
Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T.	Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan	Jpn. J. Clin. Oncol.	33(6)	309-313	2003
Oishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Fujiwara M, Numa F, Aotani E, Katsumata N, Kohno I, Kato H, Terakawa N; Sankai Gynecology Study Group	A feasibility study on biweekly administration of docetaxel for patients with recurrent ovarian cancer	Gynecol. Oncol.	90(2)	421-424	2003
Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N.	Unknown primary carcinoma: a feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel	Int. J. Clin. Oncol.	8(1)	23-25	2003
Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y.	Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus	Br. J. Cancer	88(2)	245-250	2003
Banno K, Susumu N, Yanokura M, Hirao T, Iwata T, Hirasawa A, Aoki D, Sugano K, Nozawa S	Association of HNPCC and endometrial cancers	Int. J. Clin. Oncol.	9(4)	262-269	2004

Susumu, N., Aoki, D., Noda, T., Nagashima, Y., Hirao, T, Tamada, Y., Banno, K., Suzuki, A., Suzuki, N., Tsuda, H., Inazawa, J., Nozawa, S.	Diagnostic clinical application of two-color fluorescence <i>in situ</i> hybridization that detects chromosome 1 and 17 alterations to direct touch smear and liquid-based thin-layer cytologic preparations of endometrial cancers	Int. J. Gynecol. Cancer	15(1)	70-80	2005
Kuwabara, Y., Susumu, N., Banno, K., Hirao, T., Kawaguchi, M., Yamagami, W., Suzuki, N., Aoki, D., Nozawa, S	Clinical characteristics of prognostic factors in poorly differentiated (G3) endometrioid adenocarcinoma in Japan	Jpn. J. Clin. Oncol.	35(1)	23-27	2005
本間寛之, 寒河江悟, 寺澤勝彦, 田中綾一, 千田学, 水元久修, 石岡伸一, 斎藤 豪, 工藤隆一	進行子宮体癌に対する Paclitaxel, Doxorubicin, Cisplatin 併用化学療法の臨床的検討	癌と化学療法	31(4)	549-553	2004
Sagae, S., Yamashita, K., Ishioka, S., Nishioka, Y., Terasawa, K., Mori, M., Yamashiro, K., Kanemoto, T., Kudo, R.	Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan	Oncology	67(1)	33-39	2004
Sagae, S., Saito, T., Satoh, M., Ikeda, T., Kimura, S., Mori, M., Sato, N., Kudo, R.	The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading	Oncology	67 (5-6)	344-350	2004
Ueda, M., Ueki, K., Kanemura, M., Izuma, S., Yamaguchi, H., Terai, Y., Ueki, M	Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer	Gynecol. Oncol.	95(1)	231-234	2004
渡部 洋, 星合 昊	子宮体癌の治療 化学療法—概論—	日本臨床	62(10)	346-350	2004
上田 晴彦, 渡部 洋, 星合 昊	子宮頸癌の治療 血中へモグロビン値と再発率	日本臨床	62(10)	222-224	2004
Toyoshima, M., Akahira, J., Matsunaga, G., Niikura, H., Itoh, K., Yaegashi, N., Tase, T.	Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus	Gynecol. Oncol.	94(3)	774-778	2004

Onda, T., Kamura, T., Ishizuka, N., Katsumata, N., Fukuda, H., Yoshikawa, H.	Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206	Jpn. J. Clin. Oncol.	34(1)	43-45	2004
Shimizu, C., Hasegawa, T., Tani, Y., Takahashi, F., Takeuchi, M., Watanabe, T., Ando, M., Katsumata, N., Fujiwara, Y.	Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in primary breast cancer: immunohistochemical analysis	Hum. Pathol.	35(12)	1537-1542	2004

5. 子宮内膜の癌化と糖鎖抗原の局在変化

はじめに

子宮内膜癌は日本では年間約2500~3000人が罹患し、罹患率は欧米の約1/6~1/7であるが、食生活の欧米化が進行する中で、近年明らかな増加傾向にある。子宮癌全体(頸癌と体癌)に対する割合も漸増し、最近では30%を越えている。組織型は90%が類内膜腺癌であり、分化度、筋層浸潤などが予後に大きく関与しているが、複数の糖鎖抗原の発現の程度により予後に差異が認められることが報告されている。細胞表面の糖鎖は、細胞の形態、相互認識、運動などに関与しており、我々は従来より子宮内膜の癌化における複合糖質(糖蛋白質と糖脂質)の発現動態の研究を行っている。

1) 体内膜の病変と MSN-1 抗原発現

我々は、高分化型類内膜腺癌細胞より樹立した細胞株 SNG-II を免疫原としてモノクローナル抗体 MSN-1 を作成し、この抗体の抗原決定基が中性糖脂質上の糖鎖、主として Lewis b 抗原などのフコシル化糖鎖であることを報告した¹⁾。この抗体を用いて、

癌化に伴う糖鎖抗原の局在変化をヒト正常子宮体内膜と、類内膜腺癌(高分化, 中分化, 低分化)を対象として、免疫組織化学的に検討した。光顕(ABC法)的には、陽性率は正常内膜5.1%(7/137)、内膜増殖症52.8%(93/176)、体癌90.2%(147/163)と癌化に伴い増加し、また類内膜癌の中でも低分化型69.6%(16/23)、中分化型90.9%(50/55)、高分化型95.3%(81/85)とその分化度が増すにつれて増加した²⁾。この結果より、正常内膜、内膜増殖症、体癌の鑑別に MSN-1 抗体を用いた抗原抗体反応が有用であることが示唆され、新しい細胞診の補助的診断法の開発にも着手している²⁾。

2) 類内膜癌細胞内の MSN-1 抗原の局在変化

細胞内局在に関しては、蛍光抗体法では正常内膜細胞ではごく稀に腺腔面の細胞膜に微弱な陽性反応が認められるに過ぎないが(図1a)、類内膜腺癌細胞では腔面細胞膜に加えて、核上部の細胞質にも陽性であり(図1b)、側壁部細胞膜も陽性になる傾向が認められた。レーザー顕微鏡を利用することにより、

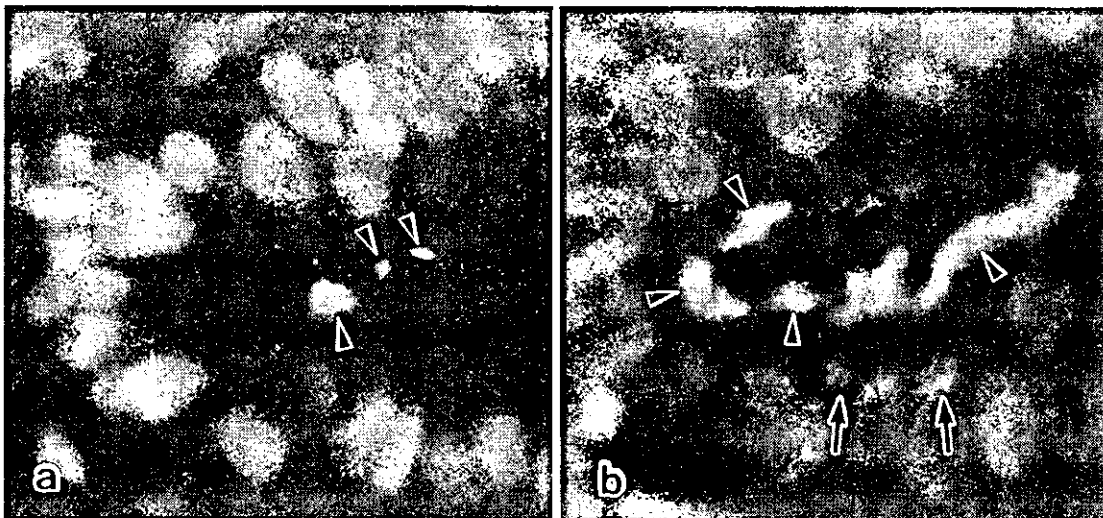


図1 蛍光抗体法 文献3より

- a: 正常内膜腺細胞における MSN-1 陽性反応はごく一部の腺細胞の腔面細胞膜(矢頭)に陽性。
b: 類内膜腺癌細胞における MSN-1 陽性反応は腔面細胞膜(矢頭)および核上部細胞質内(矢印)に認められる。

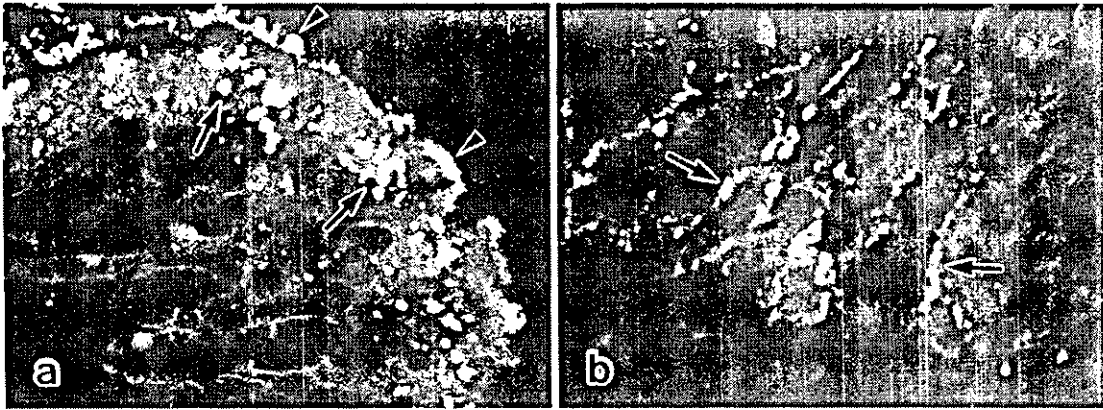


図2 類内膵腺癌細胞におけるMSN-1陽性反応。蛍光抗体法(レーザー顕微鏡撮影)。文献3より。
a: 腔面細胞膜(矢頭), および核上部に粗大または細顆粒状(矢印)に陽性。
b: 側壁部細胞膜(矢印)に陽性。

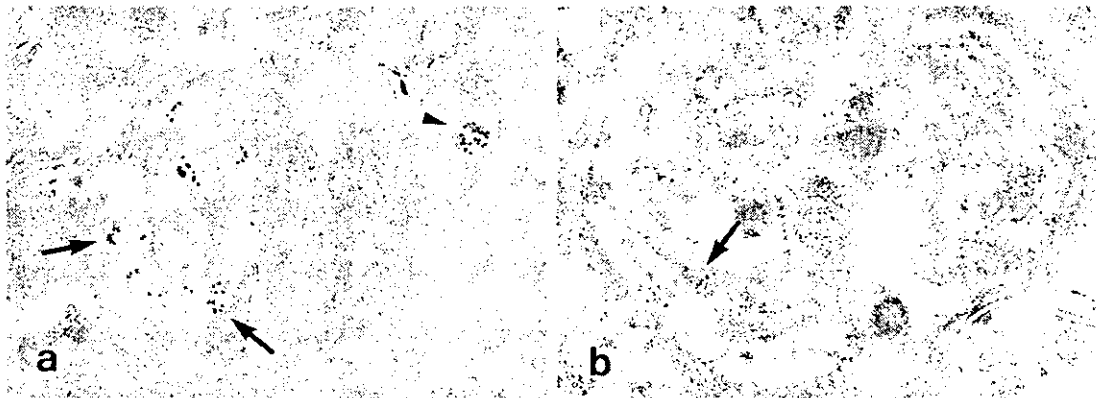


図3 ゴルジ装置におけるMSN-1陽性反応。免疫電顕法(post-embedding法)。文献3より。
a: 類内膵腺癌細胞においてはゴルジ装置trans側からcis側まで(矢印), また細胞内顆粒様構造内(矢頭)に陽性。
b: 正常膵腺細胞においてはゴルジ装置trans側(矢印)のみに陽性。

細胞内の陽性部位は、細顆粒状ないし粗大顆粒状であることが確認され(図2a)、側壁部細胞膜にも陽性所見が認められた(図2b)。

免疫電顕法(post-embedding法)にて検索すると、腺癌細胞の腺腔面の細胞膜および微絨毛、側壁部細胞膜に陽性であり、光顕的に細胞質内に認められた陽性部位は、電顕的にはゴルジ装置trans側、細胞質内顆粒構造(図3a)であり、正常腺細胞ではこれらの反応は微弱であった。ゴルジ装置内の陽性部位に注目すると、腺癌細胞ではtrans側のみならずcis側にも陽性であるものも認められたのに対し(図3a)、正常腺細胞ではtrans側のみで陽性であった(図3b)。癌

化に伴い、フコシル化糖鎖の suborganellar levelでの局在変化が生じていることが判明したが、この原因としてはゴルジ装置内における各種糖転移酵素の発現変化、もしくはその結果生じたフコシル化糖鎖のゴルジ装置trans側からの overflow が考えられる³⁾。

癌細胞に発現する糖鎖発現異常が、転移・浸潤をはじめとする多様な癌の細胞生物学的特性と深く関わっていることが指摘されており、ポストゲノム時代に向けて、複合糖質の研究は重要な研究分野であるといえよう。

(執筆: 進 伸幸, 青木 大輔,
塚崎 克己, 野澤 志朗)

文 献

- 1) Iwamori M, et al.: Monoclonal antibody-defined antigen of human uterine endometrial carcinomas is Le^b. *J. Biochem.* 105: 718-722, 1989.
- 2) 塚崎克己 他: 子宮体癌における免疫組織化学—複合糖質を中心として— 子宮体癌アトラス(第2版), p29-40, 文光堂, 東京, 1997.
- 3) Susumu N, et al.: Subcellular localization of blood group Le^b carbohydrate antigen (MSN-1-reactive antigen) in endometrial cancer cells. *Cancer Res.*, 53: 3643-3648, 1993.

Effectiveness of Mass Screening for Endometrial Cancer

Chikako Nakagawa-Okamura, M.D., Shinji Sato, M.D., Ichiro Tsuji, M.D., Hiroyuki Kuramoto, M.D., F.I.A.C., Yoshitaka Tsubono, M.D., Daisuke Aoki, M.D., Toshiko Jobo, M.D., F.I.A.C., Mineo Oomura, M.D., Shigeru Hisamichi, M.D., and Akira Yajima, M.D.

OBJECTIVE: To investigate the effectiveness of mass screening for endometrial cancer using Endocyte (Laboratoire CCD, Paris, France) endometrial smears.

STUDY DESIGN: The study subjects were consecutive patients with documented endometrial cancer diagnosed between January 1, 1989, and December 31, 1997, at 22 hospitals in Japan. One hundred twenty-six cases were detected by mass screening and 1,069 diagnosed in outpatient clinics. We compared the stage of cancer at diagnosis and

survival rate of patients in the two groups.

RESULTS: Early stage was significantly more frequent in the screening group ($P < .001$); stage I comprised 88.1% of the screening group as compared with 65.3% of the outpatient group. Well-differentiated adenocarcinoma was significantly more frequent in the screening group ($P < .01$); grade 1 constituted 74.7% of the screening group as compared with 61.0% of the outpatient group. The five-year survival rate was significantly higher in the screening group than

**Screening with endometrial smears
has the potential to reduce
mortality from endometrial cancer.**

From the Departments of Obstetrics and Gynecology and of Public Health, Tohoku University School of Medicine, Sendai; Departments of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo; and Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan.

Dr. Nakagawa-Okamura is Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine.

Dr. Sato is Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine.

Dr. Tsuji is Associate Professor, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine.

Dr. Tsubono is Assistant Professor, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine.

Dr. Aoki is Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine.

Dr. Jobo is Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine.

Dr. Kuramoto is Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine.

Dr. Oomura is Director, Tokyo Gan Kenshin Center.

Dr. Hisamichi is Professor, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine.

Dr. Yajima is Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine.

Supported in part by the Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, Japan.

Address reprint requests to: Chikako Nakagawa-Okamura, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574, Japan (cnakagawa@ob-gy.med.tohoku.ac.jp).

Financial Disclosure: The authors have no connection to any companies or products mentioned in this article.

Received for publication June 30, 2000.

Accepted for publication January 25, 2001.

0001-5547/02/4602-0277/\$19.00/0 © The International Academy of Cytology
Acta Cytologica

in the outpatient group (94.0% vs. 84.3%, $P = .041$). The crude hazard ratio (HR) of dying of endometrial cancer for the screening group as compared to the outpatient group was .47 (95% CI .22-.99, $P = .048$). HR became .96 (95% CI .45-2.08, $P = .925$) after adjustment for age, study area and cancer stage.

CONCLUSION: The results suggest that an endometrial cancer screening program would lead to early detection and improved survival among women with endometrial cancer. (Acta Cytol 2002;46:277-283)

Keywords: mass screening, endometrial neoplasms, survival rate, survival analysis, Endocyte.

The incidence of endometrial cancer in Japan has increased markedly in recent years and is expected to keep increasing. The age-adjusted incidence rate

The five-year survival rate in the screening group (94.7%) was significantly higher than that in the outpatient group (85.7%).

per 100,000 (30-74 years of age) increased from 2.6 in 1970 to 7.3 in 1985 in Miyagi prefecture, Japan.¹

Mass screening for endometrial cancer has been conducted in Japan since 1987 under the Health and Medical Service Law for the Aged. Among the participants in cervical cancer screening, gynecologists select subjects at high risk for endometrial cancer according to an interview and invite them to participate in screening for endometrial cancer. Endocyte (Laboratoire CCD, Paris, France) endometrial smears are used for screening, and cytodiagnostic findings are classified as positive, suspicious or negative. In positive or suspicious cases, close examination of tissues is performed by fractional curettage. According to the Ministry of Health and Welfare, Japan, 3,843,482 women participated in cervical cancer screening in 1995. Of these, 217,827 participated in endometrial cancer screening, 4,219 (1.94%) were referred for a diagnostic work-up, and 238 (0.1%) were diagnosed as having endometrial cancer.²

Past studies of endometrial cancer screening were aimed at estimating prevalence and incidence of endometrial cancer³⁻⁵ and sensitivity and speci-

ficity of the screening test.⁶⁻¹⁰ To our knowledge, there has been no epidemiologic study before evaluating the effectiveness of endometrial cancer screening. In this study, we compared the stage of cancer and the survival rate of endometrial cancer cases detected by screening (screening group) with those diagnosed at outpatient clinics (outpatient group).

Materials and Methods

Screening Program in Japan

Screening for endometrial cancer has been conducted throughout Japan since 1987 under the Health and Medical Service Law for the Aged. According to the law, gynecologists interview participants in the cervical cancer screening program to select candidates for endometrial cancer screening. Women are recommended to participate in endometrial cancer screening if they have had abnormal genital bleeding within the previous six months and meet at least one of the following three conditions: (1) age ≥ 50 years, (2) postmenopausal, or (3) nulligravid, with irregular menstruation. Endometrial cancer screening is done with cytodiagnostic findings. The subjects with positive or suspicious results are referred for a diagnostic workup by fractional curettage.

Study Subjects

The study subjects were consecutive patients with documented endometrial cancer diagnosed between January 1, 1989, and December 31, 1997, at 22 hospitals in Japan. These included 15 hospitals in Miyagi prefecture and three hospitals in the metropolitan area. The hospitals in Miyagi prefecture, ranging from community hospitals to the university hospital, covered all endometrial cancer cases in that prefecture; thus, the cases in Miyagi were population based. The three hospitals in the metropolitan area were Kitasato University Hospital, Keio University Hospital and Tokyo Gan Kenshin Center. Those are specialized medical centers; thus, the cases in the metropolitan area were not population based. In Miyagi prefecture there were 697 subjects. In Tokyo there were 729. There was no difference in mean age, stage distribution or survival rate between the cases in Miyagi prefecture and those in the metropolitan area; therefore, we combined the two groups for this study.

We collected 1,426 cases. Of these, 167 were detected by a screening program under the Health and Medical Service Law for the Aged, 1,122 were