

II. 分担研究報告書

3. 骨盤部放射線治療患者のQOL評価

主任研究者 伊東 久夫 千葉大学大学院医学研究院教授

分担研究者 竹内 正弘 北里大学薬学研究院教授

研究要旨

骨盤部に術後照射を行った場合、重篤な有害事象が発生し、患者の日常生活が著しく障害される場合がある。本研究では患者の主観的立場から有害事象を評価する方法の開発を試みた。1995-2004年の間にインデックス・メディクスに掲載された論文の中、子宮頸癌の放射線治療に伴う有害事象に関連して、QOLの評価を取り上げた論文は21編であった。癌の一般的評価を行っている場合、全ての論文でEORTC QLQ-C30(30項目)の質問票を用いていた。一方、子宮頸癌放射線治療後のQOLの評価には主に、ENT-SOMAの質問票とFranco-Italian glossaryの尺度評価表が用いられていた。前記のいずれの調査票にも、下肢や外因の浮腫による症状とQOL評価は記載されていなかった。日本の昼に座る生活は、独自の調査票の開発を必要とすると考えられた。

A. 研究目的

子宮頸癌の治療には手術療法、放射線療法あるいは化学療法がある。手術療法と放射線治療法は、単独で根治的に用いられた場合、過去の成績から有害事象の発生率と症状はほぼ分かっている。いずれの治療でも多くの症状は、直腸・膀胱に関連するものとなるが、その主な症状は異なる。例えば、手術療法による膀胱障害は排尿困難であるが、放射線治療の場合は頻尿となる。下肢や外陰の浮腫も有害事象としてみられるが、それぞれの治療が単独で行われた場合、発生頻度や重症度からあまり重視されていない。手術療法と放射線治療は併用されることも多く、この場合、有害事象の発生は単独で用いられた場合と異なっている。すなわち、頻度も多く、症状も重症になることがある。これらの有害事象は基本的には客観的評価が行われる。最近ではNCI-CTCによる分類が頻用されるようになった。一方、有害事象は客観的な評価以外に、患者自身による主観的評価も必要と考えられる。その最大の理由は、生活様式により客観的評価と主観的評価の間に、大きな隔たりが生じ

る場合があるためである。主観的評価には一般的に質問票による評価が行われている。すなわち、QOLを測定するための質問票と評価法である。

QOLを評価するための質問票は、症状を客観的に評価できる科学性が求められる。このため、文献的な調査研究を行った。

B. 研究方法

QOLに関する文献的検索と、婦人科腫瘍で骨盤部に放射線治療を行った患者に対してQOL調査を行った文献を検索して、国際的な評価法を開発するための資料を収集した。また、本研究のために作成したQOL調査票を、実際に患者に試して貰い、問題点を検討した。

1995-2004年の間にインデックス・メディクスに掲載された論文の中、子宮頸癌の放射線治療に伴う有害事象に関連して、QOLの評価を取り上げた論文は21編みられた(添付資料1)。これらの論文では癌の一般的評価

と骨盤部位の有害事象の両者を評価したものと、骨盤部の評価のみしか行っていないものがあつた。

CD. 研究結果と考察

QOLを調査するため、癌患者に対する質問票として、以下のようなことが提唱されている。

1. がん特異的尺度の特徴

がん罹患者は、良性疾患とは根本的に異なり、生命を脅かされるという極めて衝撃的な体験の一つである。症状の自覚、検査、病名や転移病巣の告知から予後の説明、治療に関するインフォームド・コンセントの各段階で否認、怒り、取引、抑うつ、受容といった心理的な反応が繰り返される。診断後は、各種治療が行われるが、治療は必ずしも患者に恩恵のみをもたらすのではなく、一定の割合で身体的・機能的障害（合併症や副作用）をもたらすことが避けられない。また、終末期になると、医療者や家族・友人が無関心を示したりすることにより孤独感や疎外感にさいなまれたり、自分の人生の意義について繰り返し考えるようになる。

がん患者には他の疾患にはみられない上記のような特徴がある。そのため、がん特異的QOL尺度には、含まれるべき幾つかの項目がある。すなわち、1)身体面(身体症状、副作用、身体の痛みなど)、2)機能面(日常活動など)、3)心理面(不安、うつ、認知能力、心の痛みなど)、4)社会面(家族や社会との調和、社会的役割、経済環境など)の項目である。これらの項目は一般に健康関連QOLと呼ばれる。これらに加えて、霊性・実存面(spiritual wellbeing; 平穏な気持ち、生きる意味、信念、宗教など)や性機能、医療に対する満足度(医療者・患者関係、医療へのアクセスの容易性など)の追加が重要とする意見もある。

2. がん特異的尺度を選択する際の留意点

がん臨床研究で尺度を選択する場合、患者の状態により質問数と質問内容を工夫する必要がある。PSの良い患者には、質問数が多くても詳

細な情報が得られるような尺度(通常100問位まで)や、複数の尺度の同時使用が可能である。一方、状態が悪い場合は、できるだけ平易かつ質問数が少ない尺度(30問前後以下)を選択する必要がある。がん患者用の尺度は、15分以内に記入できるものが適切とされている。

また、一般にがん特異的尺度は、比較的病状が進行した患者を想定下ものが多いが、健康人や良性疾患患者用の尺度のほうが適切な場合もある。目的に合わせて、健康関連QOLの領域の測定には包括的尺度である健康プロファイルに、心理尺度や疼痛の尺度、性機能障害の尺度などを組み合わせる。

3. 代表的ながん特異的尺度

前節に示した選択条件にほぼ合致して、わが国におけるがん臨床研究での使用がすすめられる代表的なものは、3つとされている。第1は本邦でがん患者を対象とした臨床研究や臨床試験用に開発された初めての本格的なQOL調査票である。がん薬物療法におけるQOL調査票(QOL-ACD)と呼ばれ、わが国の患者を対象とした薬物療法の第II、III相の臨床試験の評価に適している。しかし、国際的には余り評価されていないと考えられる。第2はEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)である。30項目の核となる質問票(Core questionnaire 30 [C30])とがん種別のモジュールが開発されている。これらは厳密な翻訳過程を経て、英語以外の7つのヨーロッパ言語と日本語に翻訳され、欧米を中心とした臨床試験や研究に広く用いられている。わが国でも大規模臨床試験に使用されている。第3はFunctional Assessment of Cancer Therapy (FACT)である。米国で開発されたがん患者を対象とした臨床試験用の自己記入式QOL質問紙である。本調査票は、米国およびわが国の肺癌や乳癌の大規模臨床試験に現在最も多く使用されているものの1つである。しかし、追加下位尺度の項目数は多すぎず(例えば、Bは9項目)、しかも種類が充満していることが何よりも本尺度の

利点であるが、肺癌患者を対象とした日本語版 version3の信頼性・妥当性検討では、社会・家族面において友人との関係と家族との関係の項目が同じ領域に帰属しないことなどが指摘されている。

4. 骨盤部放射線治療で用いられている質問票 癌の一般的評価を行っている場合、全ての論文でEORTC QLQ-C30 (30項目)の質問票が用いられていた(添付資料 2)。

一方、子宮頸癌放射線治療後のQOLの評価には各種の質問票が用いられていた。主要なものにはLENT-SOMAの質問票と、Franco-Italian glossaryの尺度評価表であった。その他にも研究者が独自に開発した質問票がみられた。しかし、質問の内容はいずれの評価法でも類似と思われた。そのため、LENT-SOMAの大腸・直腸の障害15項目、膀胱・尿管障害13項目、性行為障害(膣の障害を含む)16項目が、汎用性と広く認められていることから、適切であると考えられた。

上記のいずれの調査票にも記載されていないのが、下肢や外因の浮腫による症状とQOL評価である。日本は畳に座る生活が普及しているため、正座が日常生活の基本として必要である。一方、最近では生活環境の変化で、畳に座る生活が少なくなっている場合もある。生活様式により下肢や外陰の浮腫が、日常生活に及ぼす影響は全く異なる。そのため、浮腫については客観的評価と主観的評価に大きな食い違いが生じる場合がある。したがって、下肢や外陰の浮腫を科学的に評価する方法が必要であるが、国外の調査票から探すことは出来なかった。この項目を調査するためには、独自の調査票を開発する必要があった。

E. 結 論

本研究では患者の主観的立場から有害事象を評価する方法の開発を試みた。1995-2004年の間にインデックス・メディクスに掲載された

論文の中、子宮頸癌の放射線治療に伴う有害事象に関連して、QOLの評価を取り上げた論文は21編であった。癌の一般的評価を行っている場合、全ての論文でEORTC QLQ-C30 (30項目)の質問票を用いていた。一方、子宮頸癌放射線治療後のQOLの評価には主に、LENT-SOMAの質問票とFranco-Italian glossaryの尺度評価表が用いられていた。前記のいずれの調査票にも、下肢や外因の浮腫による症状とQOL評価は記載されていなかった。日本の畳に座る生活は、独自の調査票の開発を必要とすると考えられた。

F. 参考文献

1. 下妻晃二郎： 第3部 疾患特異的尺度 がん臨床のためのQOL評価ハンドブック (池上直巳、福原俊一、他編) 医学書院、pp52-61、2001.
2. 田中達也、小島淳美、西村隆一郎、他、：婦人科癌に対する骨盤内リンパ節郭清術後の下肢浮腫についてのアンケート調査。兵庫県立成人病センター紀要 18:11-15、2003.

資料1 質問票 EORTCQLQIC30 (version3)

私達は、あなたとあなたの虚康状態について関心を持っています。あなたの状態に、もっともよく当てはまる番号一つを○で囲み、全設問にお答え下さい。「正しい」答えや「誤った」答え、といったものはありません。なお、お答え頂いた内容については秘密厳守とさせていただきます。

あなたの名前前の頭文字を書いて下さい。 姓： 名： (例：山田花子さん。姓：や 名：は)

あなたの生年月日を書いて下さい。 19 (明大昭平 年) 年 月 日生

year month day

今日の日付を記入して下さい。 20 (平成) 年 月 日

year month day

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
1. 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。	1	2	3	4
2. 鼻と距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
3. 屋外の塹と距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
4. 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。	1	2	3	4
5. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、便所に行くことに人の手を借りる必要がありますか。	1	2	3	4

この一週間について

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
6. 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか。	1	2	3	4
7. 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。	1	2	3	4
8. 息切れがありましたか。	1	2	3	4
9. 痛みがありましたか。	1	2	3	4
10. 休息をとる必要がありましたか。	1	2	3	4
11. 睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12. 体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4
13. 食欲がないと感じましたか。	1	2	3	4
14. 吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15. 吐きましたか。	1	2	3	4

この一週間について

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
16. 便秘がありましたか。	1	2	3	4
17. 下痢がありましたか。	1	2	3	4
18. 疲れていましたか。	1	2	3	4
19. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
20. ものことに集中しにくいことがありましたか。たとえば新聞を読むときや、テレビを見るようなときなど。	1	2	3	4
21. 緊張した気分でしたか。	1	2	3	4
22. 心配がありましたか。	1	2	3	4
23. 怒りっぽい気分でしたか。	1	2	3	4
24. 落ち込んだ気分でしたか。	1	2	3	4
25. もの覚えが悪くなったと思いましたか。	1	2	3	4
26. 身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
27. 身鹿の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
28. 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか。	1	2	3	4

次の二つの質問では、1から7の数字のうち、あなたにもっともよく当てはまる数字を○で囲んで答えて下さい。

29. この一週間のあなたの健康状態全体としてどの程度だったでしょうか。
 1 2 3 4 5 6 7
 とても悪い とてもよい
30. この一週間、あなたの全体的な生活内容は質的にどの程度だったでしょうか。
 1 2 3 4 5 6 7
 とても悪い とてもよい

Cervical cancer, Radiotherapy, Questionnaire

1. Tan LT, Russell S, Burgess L. : Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004 Jun;16(4):255-60.

子宮頸癌化学放射線療法の急性治療関連毒性の検査が、日常臨床での耐容性をみるため行われた。

1999年5月から2003年4月の間に、74例の頸癌患者がCDDP化学放射線療法を受けた。59例(79%)は化学放射線療法が根治治療であったが、10例(13.5%)は根治術後予後不良因子があり補助療法として行われた。残りの5例(6.8%)は術後骨盤内再発に行われた。化学放射線療法の急性治療関連毒性の検査はNCI-CTCに従って毎週記載された。CDDPは毎週40mg/m²であった。

最も多い副作用は下痢(80.6%)、倦怠感(66.7%)と嘔気(62.5%)であった。最も多い血液毒性は貧血で41.7%はgrade1-2で、3例(4.2%)がgrade3-4になった。1例はgrade3の血小板減少になり、もう1例はgrade4の白血球減少であった。1例はgrade3の下痢を認めた。毒性と照射野サイズ、進行期の間に関連が見られた。97.3%は中断無く外照射を完遂できた。2例が毒性のため腔内照射に遅れが出た。70.2%は化学療法の回数を含めて治療を完遂でき、20.3%は化学療法を少なくとも3回は行えた。化学療法が完遂できなかった主な理由は、消化管障害であった。

48施設から化学放射線療法についてアンケート調査の協力が得られた(76%)。

2. Wilkinson JM, Harris MA, Davidson SE, et al.: A retrospective study of bladder morbidity in patients receiving intracavitary brachytherapy as all or part of their treatment for cervix cancer.

腔内照射後の膀胱の副作用の危険性を予測する物理的因子を同定するため、後ろ向きの研究が行われた。366例が腔内照射を受け、この中60例に膀胱障害が発生した

(Franco-Italian glossaryでgrade1-4)。同時期に腔内照射を受けて症状が発生しなかった年齢、進行期を合わせた60例と比較した。2群で使用されたアプリータのサイズを比較した。その他、恥骨結合からのアプリータの高さ、アプリータの前屈・後屈程度、ICRUで提唱された膀胱線量も比較した。CTが撮影されている場合は、膀胱のサイズ、形態、位置も見直してみた。これらのいずれの因子にも、両群で差がなかった。物理的因子では膀胱の副作用を推定することは出来なかった。膀胱の障害は骨盤の他部位の障害と有意に関連していた。

3. Davidson SE, Burns MP, Routledge JA, et al. : Assessment of morbidity in carcinoma of the cervix: a comparison of the LENT SOMA scales and the Franco-Italian glossary. Radiother Oncol. 2003 Nov;69(2):195-200.

子宮頸癌で放射線治療を受けた患者の晩期障害について、LENT SOMA システムとFranco-Italian score の関連を確かめ、放射線治療群の違いを検出するスコアシステムの能力を比較する研究した。

この研究は後ろ向きである。この研究に参加した患者は子宮頸癌で放射線治療を受け、無病で最低3年以上経過観察されている。100例が研究に参加を同意した。公表されているスケールを患者が答える方法でLENT自覚データが得られた。LENT他覚所見、治療、Franco-Italian glossary scoreは医師により得られた。スコアの間に関連と治療群間の違いは、non-parametric testsで検討した。

平均LENT SOMAスコアは最大スコアより大きな分解能を持ち、最大スコアのみを用いると副作用を低く見積もることになる。Franco-Italian glossary scoresはLENT他覚scoreと強く相関し、LENT自覚scoreとの相関は低かった。治療群間の副作用の有意な差はLENT SOMA scoreとFranco-Italian glossaryの両者を用いて測定された。

LENT score の最大と平均値が各 subsite に対して報告されるべきである。LENT 他覚 score は確立された Franco-Italian glossary を用いて得られた score と良く相関したが、LENT システムは他覚的治療効果に更に情報を提供している。両システム共に治療法の違いによる影響を有意に測定することが出来た。

4. Davidson SE, Burns MP, Routledge JA, Swindell R. : The impact of radiotherapy for carcinoma of the cervix on sexual function assessed using the LENT SOMA scales. *Radiother Oncol.* 2003 Sep;68(3):241-7.

放射線治療が性行動に及ぼす影響を調べた研究はほとんど無いため、我々は頸癌の放射線治療が性行動に及ぼす影響を検討した。

LENT SOMA スケールの腔と性機能障害スケールを用いて、89 例について前向き試験で自覚的スケールを、放射線治療前から治療後 21、70、200、400、600 日に測定した。

治療前のスケールは進行期と関係なくかなりのバラツキがあったが、患者年齢と相関した。スコアは以前手術の影響も受けていた。最初の 3 点のデータが利用できた 48 例では、腔スコアは治療前と比べて 70 日後までに有意に低下したが、性機能障害には影響しなかった。時間とスコアの変化とは一定の関係にはならなかった。例えばある患者は腔スコア不変で、ある患者は減少、ある患者は増加した。

5. Coles CE, Burgess L, Tan LT. :

An audit of delays before and during radical radiotherapy for cervical cancer-effect on tumour cure probability. *lin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Apr;15(2): 47-54.

頸癌の根治放射線治療前・中の遅れが及ぼす影響を評価した。調査は 1996 年、1998 年と 2001 年に頸癌で根治的放射線治療を受けた患者を対象に、外照射治療中の休み、全体の治療期間、初診から治療開始までの期間、の記録を検討した。腫瘍制御(TCP)の算出には放射線生物学的手法を用いた。比較するため全英の 62 の癌治療施設にアンケート調査を行った。各年で中間全治療期間は 49 日、42 日、39 日となっていた。しかし、放射線治療を待っている待機期間は、それぞれの年で 14 日、18 日、35 日となった。

全国の調査結果を見ると、全治療期間の短縮と待機期間の延長が多くの英国の治療施設で見られた。生物学的検討では治療期間の短縮が TCP に与える良い影響は、待機期間の延長により完全にうち消されている。治療患者の順位付けや治療期間の短縮で利益のある患者を優先するシステムの導入が、現状の限られた治療施設を有効に利用するため必要であろう。

6. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. : The patients' perspective on physical symptoms after radio-therapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan;76(1):14-23.

この研究の目的は進行頸癌の放射線治療後 2 年間に発生する身体的症状を記載することである。

健康関連 QOL 質問票を用いた。これは EORTC QLQ-30 と追加特殊質問からなっている。患者は治療直後、1,3,6,12,24 ヶ月後に評価された。118 例からのスコアは 236 例の健常者と比較した。

治療直後から 3 ヶ月は多くの患者が急性身体症状を認めた。下痢や頻便の様な治療後の局所症状は慢性症状となる。

7. Klee M, Thranov I, Machin D. : Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan, 76(1): 5-13.

進行子宮頸がん患者の放射線治療前後での精神的および社会的反応をきさいするため、本研究は行われた。

健康に関する QOL の質問票は EORTC QLQ-30 を基本に特殊質問を加えた。118 例が治療後直後、1、3、6、12、18、24 ヶ月後に質問に答えた。無病患者からのスコアは健常人 236 例のそれと比較された。

多くの患者は治療直後、1、3 ヶ月後に精神的・社会的影響を受けていた。患者は検討期間の 24 ヶ月を通じて病気と治療について考え続けていた。全体の QOL のスコアは決して健常者には達しなかった。

頸癌で放射線治療を受けた無病の患者は精神的反応を持っていた。患者は治療後の経過で個人的各組を変化させていくことに注意が必要である。患者が治療後長期間にわたって、話し合いを求めていることに、医療従事者は気付くべきである。患者は精神的な危険について説明されるべきである。

8. Butler-Manuel SA. : Self-assessment of morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19(2):180-3

この研究の目的は初期の頸癌根治術後の障害の程度を評価することである。我々は 1995 年 7 月から 1996 年 12 月までの間に、Royal Masden と St. George's 病院で、子宮頸癌根治術とリンパ節郭清を受けた全患者 38 例を retrospective に検討した。直腸肛門、膀胱、性交機能に関するアンケートを、術前・術後に行った。16 例 (44%) は術後療法を受けた。手術と調査間の平均期間は、16.4 ヶ月 (8-25 ヶ月) であった。手術時の平均年齢は 40.5 歳であった。38 例中 36 例がアンケートに答えた (94.7%)。全体で 33 例 (91.7%) が新たな直腸肛門、膀胱、性交機能障害を訴えた。尿失禁、特に我慢が出来ないことと排尿困難が術後有意に増加していた。しかし、僅かに 5.3% の患者のみが治療を模索した。Tenesmus は有意に増加していたが、下痢や便失禁の増加は有意ではなかった。12.9% の患者は性欲増強を認めたが、54.8% は治療後性生活が悪化したと考えており、12.9% は性生活を完全に放棄していた。妊よう性のある年齢の患者では、53.8% が妊娠できなくなることで悪影響を受けていた。直腸肛門、膀胱、性交機能障害は子宮頸癌術後に最も共通した有害事象で、QOL を悪化させ、治療後 2 年目も続いていた。アンケート用紙は Combined Pelvic Floor Clinic at St George's Hospital で使用されていたものに、項目を追加して使用した。

9. Dent OF, Galt E, Chapuis PH, et al. : Quality of life in patients under- going treatment for chronic radiation-induced rectal bleeding. *Br J Surg.* 1998 Sep;85(9):1251-4.

レーザーとホルマリン治療は放射線による慢性直腸出血に安全な治療法であることが最近示された。患者の QOL 改善の観点から、この治療の有効性はまだ結論が出ていない。この研究の目的は慢性直腸出血患者の QOL を自己測定する質問票を開発することである。慢性直腸出血の QOL を自己完結性スケールは、慢性直腸出血患者が経験した社会的・精神的問題に基づき、通常の psychometric methods を用いて開発された。レーザーとホルマリン治療前、34 例の患者に質問票を完成して貰った。これは治療前 1 ヶ月と治療後 5 ヶ月で再度行った。スケールの価値は患者の治療への反応に関連して評価した。慢性直腸出血の QOL を自己完結性スケールは高度に信頼性があり、その価値は内視鏡で確認した直腸出血の治療前重症度と有意に相関があることから確認された。

直腸出血で QOL が低下している典型的症状にある患者 3 名に、最初に臨床心理士が徹底的な面談を行った。症状の多彩性と重症度、これらの症状が毎日の生活に及ぼす影響およびこの状態への感情的反応が記録された。これらの面談から幾つかの主題が形成され、症状の範囲、感情的反応、活動のレベルとその他の影響が包括された。これらの主題は自己完成型質問票に集約され、その中で各主題に直線スケールが付けられ、両端は“恒常的”と“無し”とが示され、患者には直腸出血の結果としての問題と症状により影響を受けている頻度を直線上に点として記入する方法が示されている。反応は 1 から 10 までの数値で示され、高い数値は QOL が高いことを示す。

10. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, et al. : Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):937-49. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15;58(4):1321.

11. Routledge JA, Burns MP, Swindell R, et al.. : Evaluation of the LENT-SOMA scales for the prospective assessment of treatment morbidity in cervical carcinoma. *nt J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jun 1;56(2):502-10

12. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, et al. : Patient-rating of distressful symptoms after treatment for early cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 May;81(5):443-50

13. Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, et al. : High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50(5):1123-35.
14. Potter R, Van Limbergen E, Gerstner N, Wambersie A. : Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2001 Jan;58(1):11-8.
15. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. : Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1383-9.
16. Nag S, Orton C, Young D, Erickson B. : The American brachytherapy society survey of brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the United States. *Gynecol Oncol.* 1999 Apr;73(1):111-8.
17. Yeoh E, Sun WM, Russo A, Ibanez L, Horowitz M. : A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jul 15;35(5):1003-10.
18. Lalos O, Lalos A. : Urinary, climacteric and sexual symptoms one year after treatment of endometrial and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17(2):128-36.
19. Rollison B, Strang P. : Pain, nausea and anxiety during intra-uterine brachytherapy of cervical carcinomas. *Support Care Cancer.* 1995 May;3(3):205-7.
20. Flay LD, Matthews JH. : The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 15;31(2):399-404.
21. Dutt SC, Wesley R, Madhavan J, et al. : Expert surrogate system. A new approach in clinical research in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995;16(3):216-23.

II. 分担研究報告書

4. 放射線と抗癌剤の併用療法に関する基礎的検討

分担研究者 梅咲 直彦 和歌山県立医科大学産科婦人科学教室教授
研究協力者 田中 哲二 和歌山県立医科大学産科婦人科学教室助教授

研究要旨

本研究は抗癌剤と放射線の至適併用法に関して、培養細胞と動物実験により基礎的な検討を行った。その結果、以下のことを明らかにした。(1)放射線化学療法を行なう場合は、抗癌剤の種類により、放射線照射との併用方法を適宜変更する必要がある。さもなければ、抗癌剤の併用により、放射線単独治療よりも、むしろ治療成績が低下する可能性もありうる。(2) DAPK 発現およびキナーゼ機能は抗癌剤感受性決定に大きく関与している可能性が高いが、放射線感受性への寄与度は低い。(3) DAPK は尿細管細胞に特に高発現しており、尿管が閉塞した場合は、DAPK 活性が亢進し、p53 発現亢進を促し、尿細管アポトーシスに抑制的に作用すると考えられる。

A. 研究目的

子宮頸癌には化学放射線療法が広く用いられるようになってきた。しかし、どの様な薬剤が最も有用であるか、あるいは投与方法に関しても、放射線と抗癌剤の至適投与スケジュールは不明なままである。本研究課題では子宮頸癌と放射線化学療法に関して3方向から研究を行なった。

1. 抗癌剤と放射線の至適併用法に関する基礎的研究:放射線および抗癌剤に高感受性のヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株を用いて、放射線照射と抗癌剤暴露に関する基礎実験を行なった。

2. 抗癌剤と放射線の感受性に関する death-associated protein kinase (DAPK)の意義

3. 進行期子宮頸癌患者に頻発する尿管閉鎖に伴う腎傷害の分子機序の解明:放射線治療の対象となる進行期子宮頸癌患者では、尿管閉塞を合併することが少なくない。治療が奏功する場合は、尿管が再開通するが、腎予備能力が低下しており、腎機能障害が進行することが多いが、その分子機構も予防方法も何

ら確立されたものはない。そこで、動物実験で、尿管閉塞に伴う腎尿細管細胞傷害を研究した。

B. 研究方法

1. 抗癌剤と放射線の至適併用法に関する基礎的研究

- 1) 放射線照射が抗癌剤感受性に及ぼす影響:放射線と抗癌剤の同時併用における抗癌剤感受性を測定した。
- 2) 抗癌剤暴露が放射線感受性に及ぼす影響:放射線と抗癌剤の同時併用における放射線感受性を測定した。
- 3) 抗癌剤と放射線照射の順序に関する効果:放射線と抗癌剤を8時間間隔で暴露した場合の抗癌剤感受性の差異を検証した。
- 4) 放射線照射後の生存癌細胞の抗癌剤感受性についての解析:ヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株に放射線を複数回照射した後に、生存していた癌細胞が

ら株化を試み、抗癌剤感受性を検証した。

- 5) 抗癌剤耐性細胞の放射線感受性についての解析: ヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株から単細胞由来の抗癌剤耐性株を樹立し、放射線感受性を測定した。

2. 抗癌剤と放射線の感受性に関する death-associated protein kinase (DAPK) の意義

- 1) 各種婦人科癌細胞における DAPK 蛋白の発現、DAPK promoter 領域 CpG island メチル化、DAPK mRNA 発現と発癌との関連性
- 2) 子宮頸癌における脱メチル化処理による抗癌剤感受性と DAPK 蛋白の発現の克服に関する研究
- 3) 抗癌剤耐性化子宮頸部扁平上皮癌細胞における放射線感受性と DAPK 蛋白の発現および各種アポトーシス関連分子の発現の解析

3. 進行期子宮頸癌患者に頻発する尿管閉鎖に伴う腎傷害の分子機序の解明

- 1) ヒト尿細管細胞における DAPK 蛋白の発現、ラットを用いた尿管閉塞実験に伴う DAPK 発現の分布とアポトーシスの解析
- 2) DAPK ノックアウトマウスを用いた尿管閉塞実験におけるアポトーシスの解析
- 3) DAPK ノックアウトマウスを用いた尿管閉塞実験における再開通に伴うアポトーシス細胞の分布と分子機序の解析
- 4) STAT6 ノックアウトマウスを用いた尿管閉塞実験におけるアポトーシスの解析

CD. 研究結果と考察:

1. 抗癌剤と放射線の至適併用法に関する基礎的研究

検討した抗癌剤は、cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA), nedaplatin, etoposide (VP16), SN38, 5-FU, mitomycin C (MMC), cyclophosphamide, pirarubicin (THP), doxorubicin (ADM), bleomycin (BLM), pepleomycin paclitaxel, docetaxel, actinomycin-D の計 15 種類である。ただし、未発表のデータが多いため個々の成績については公表をまだ控える。

- 1) 抗癌剤の種類により、放射線増感作用のあるもの、放射線減感作用のあるもの、放射線感受性には影響を与えないもの、の 3 種類が存在していた。
- 2) 抗癌剤の種類により、放射線照射により抗癌剤感受性が亢進するもの、低下するもの、変化しないもの、の 3 種類が存在していた。
- 3) 抗癌剤の種類により、放射線照射よりも前に抗癌剤暴露を行なわないと抗癌剤感受性が低下するもの、むしろその逆であるもの、放射線照射との時間差に何ら影響をうけないもの、などに分類できることがわかった。
- 4) 放射線照射後の生存細胞の抗癌剤感受性が亢進している抗癌剤、低下する抗癌剤、感受性が変化しない抗癌剤などに分類することができた。
- 5) 各種抗癌剤抵抗性株の放射線感受性の低下は、抗癌剤の種類により著しく差が存在することが判明した。

2. 抗癌剤と放射線の感受性に関する death-associated protein kinase (DAPK) の意義

- 1) DAPK 発現抑制が上皮性子宮癌卵巣癌に密接に関与していた。その発現は DAPK promoter 領域 CpG island メチル化により制御されており、脱メチル化処理により再発現誘導することも可能であることが証明された。

- 2) 子宮頸癌における脱メチル化処理は抗癌剤感受性を回復させたが、抗癌剤の種類により回復度に大きな差が認められた。
- 3) 放射線感受性と DAPK 蛋白発現、プロモーター領域のメチル化とは何ら相関性を認めなかった。

3. 進行期子宮頸癌患者に頻発する尿管閉鎖に伴う腎傷害の分子機序の解明

- 1) ヒト腎臓組織の中でも尿細管細胞の細胞質内に DAPK は蛋白および mRNA とともに高発現していた。DAPK の kinase domain を欠落させた変異マウスを用いた尿管閉塞実験では、有意に尿細管細胞にアポトーシス細胞が増加していたが、間質部細胞にはアポトーシス細胞数の変化は認められなかった。しかし、変異マウスを用いた尿管閉塞実験では尿細管および間質部の fibrosis が有意に増加していた。野生型マウスでは、尿管閉塞実験で再開通させると変異マウスに比較して、有意の DAPK 活性の亢進と、p53 発現の亢進を認めた。
- 2) STAT6 ノックアウトマウスを用いた尿管閉塞実験では、尿細管および間質部の fibrosis が有意に減少していた。

E. 結 論

1. 抗癌剤と放射線の至適併用法に関する基礎的研究

放射線化学療法を行なう場合は、抗癌剤の種類により、放射線照射との併用方法を適宜変更する必要がある。さもなければ、抗癌剤の併用により、放射線単独治療よりも、むしろ治療成績が低下する可能性もありうる。

2. 抗癌剤と放射線の感受性に関する

death-associated protein kinase (DAPK)の意義

DAPK 発現およびキナーゼ機能は抗癌剤感受性決定に大きく関与している可能性が高いが、放射線感受性への寄与度は低い。DAPK 発現はエピジェネティック制御を受けており可逆的であるため、臨床的癌治療においては、分子標的治療の候補分子になる可能性が有る。放射線化学療法においては DAPK は放射線感受性を直接的に制御するのではなく、抗癌剤感受性制御面から治療への有益性を高められる方法を検討するべきである。

3. 進行期子宮頸癌患者に頻発する尿管閉鎖に伴う腎傷害の分子機序の解明

DAPK は尿細管細胞に特に高発現しており、尿管が閉塞した場合は、DAPK 活性が亢進し、p53 発現亢進を促し、尿細管アポトーシスに抑制的に作用すると考えられる。STAT6 シグナルは尿管閉塞後の尿細管および間質部の fibrosis に促進的に作用している。

II. 分担研究報告書

5. 子宮頸癌に対する手術前化学療法（NAC）は予後改善に有効か？

分担研究者 西村隆一郎 兵庫県成人病センター婦人科部長

研究要旨

Friedlander らにより子宮頸癌の局所進行例に対して主治療たる手術や放射線治療に先行した形で化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC) が導入されて 20 年が経とうとしている。現在までに、放射線治療に先立って行われる NAC に治療的意義が乏しいことは、randomized study を含めた多くの報告とほぼ一致した見解となっている。一方、手術に先立って行われる「術前 NAC」は原発病巣に対して 70% をこえる高い奏効率を示し、手術適応例を増加させることができるだけでなく、リンパ節転移などの微小転移巣に対してもある程度の効果が期待できる。しかし、これがはたして患者の長期予後を向上させているのかについての明確な答えは得られてはいない。その原因の一つとして、NAC が surgical staging の前に行われるために、「どのような病期の、どのような病態を NAC で治療しているのか？」という常に投げかけられる疑問がその評価を複雑にしているためと思われる。本稿では手術を前提として行われる術前 NAC をめぐる最近の動向とその予後向上への意義についてレビューする。

A. 研究目的

本研究課題は子宮頸癌術後リンパ節転移陽性例に対して、骨盤部の術後照射を含めて、至適な治療法を検討する臨床試験である。臨床試験の対照群には化学療法単独が適応される。本邦では欧米に比べて、子宮頸癌には手術療法が広く適用されるため、従来から術前化学療法が行われてきた。しかし、術前化学療法の意義は必ずしも明確ではないが、手術により治療酷かを確認できる利点がある。本研究では文献的考察により、術前化学療法の意義を検討した。本研究課題における化学療法単独群の意義を考える上で有用な情報を提供するものとする。

B. 研究方法

本研究では過去の報告を元に、文献的に以下の項目について検討・考察した。

1) 術前化学療法に用いられるレジメンと奏効率

2) 術前化学療法の投与方法と期間

3) 術前化学療法が長期予後に与える影響を検討した non randomized study

4) 術前化学療法に関する randomized Study

5) 腫瘍サイズは術前化学療法の効果に影響するか？

6) 術前化学療法後の縮小手術の是非は？

7) 術前化学療法はリンパ節転移を減少させるか？

8) 術前化学療法を先行させた手術後の補助療法は必要か？

9) 頸部腺癌に対する術前化学療法

10) 日本における術前化学療法の多施設共同研究

11) 術前化学療法に関する米国 GOG トライアル

12) 新しい術前化学療法レジメン

13) 術前化学療法は長期予後を改善させているか？

CD. 研究結果と考察.

詳細は添付の参考文献にゆずるが、主要な結果と考察を簡単に記載する。

1) NAC に用いられるレジメンと奏効率

シスプラチンを key drug として、ほかのいくつかの薬剤と組み合わせた併用療法が多く用いられている[2]

[12] (表 1) [13]. ほとんどのレジメンにより 70%以上の高い一次奏効率が得られており、子宮頸癌が化学療法に感受性の高い固形癌であることをあらためて認識させられる。このような高い一次効末に永続性はないとしても、再発例に対する化学療法の奏効率がたかだか 30%に過ぎないことを考えると、初回治療として有効性の高い化学療法を用い、手術へと導入する治療過程は集学的治療の観点からも魅力的である。代表的な NAC レジメンである BOMP 療法[14]のプロトコルを表 2 に示した。最近では、後述するように paclitaxel, irinotecan, gemcitabine なども導入されつつあり、やはり高い奏効率が示されている。

2) NAC の投与方法と期間

NAC の薬剤投与ルートとして、静脈内投与（静注）と動脈内投与（動注）とが行われている。動注は薬剤の腫瘍内濃度を上げて、しかも副作用を軽減できるとされるが[15]、手技が煩雑である。欧米では静注が主流であり、動注を主流としてきた日本においても最近では静注が用いられるようになってきた。NAC の投与方法は weekly から 21 日周期までさまざま、その期間も 1 ヶ月間の短期から 3 ヶ月間投与まで行われ、標準的プロトコルはない。しかし、NAC の施行期間はその意義を何に求めるかに関わる重要な問題である。NAC には大きく二つの臨床的意義が期待されている。一つは、手術適応を目指した局所的な原発病巣の縮小効果であり、一つはリンパ節転移などの微小転移巣への

全身的効果である。局所的効果を第一義的に考えるなら、手術可能な腫瘍縮小効果が得られ次第に化学療法を打ち切るべきであるが、あわせて全身的効果をも期待するのなら、CR を目指して長期に行われるべきであろう。リンパ節転移などの微小病巣への効果は化学療法のサイクル数との相関が推定されているからである[16]。

3) 術前 NAC が長期予後に与える影響を検討した non randomized study

Serur ら[20]によるコホート研究では、頸部扁平上皮癌 stage Ib2 を対象に、NAC+根治術群（20 人）と根治術単独群（32 人）が比較された。NAC は CDDP+BLM+MTX あるいは VBP 療法を用いた。NAC の奏効率は 90%で、腫瘍径の大きい症例が NAC 群に多く含まれていたにもかかわらず、5 年生存率は NAC 群 80%、根治術群 69%で有意差があったと報告している。Benedetti-Panici ら[21]は 128 人の局所進行した頸部扁平上皮癌に対して NAC+根治術を行った結果、10 年生存率は stage Ib2~IIa bulky : 91%、IIb : 80%、III : 34.5%であり、標準的治療法を行った群よりも予後良好であった。Hwang ら[23]は 80 人の腫瘍径 4cm 以上の頸癌 stage Ib~IIb に対して NAC (VBP 療法)+根治術+RT を施行した結果、5 年、10 年無病生存率はそれぞれ 82%、79.4%と良好な予後であったと報告している。

以上の論文をはじめ多くの non randomized study がいずれも術前 NAC が予後向上をもたらす可能性を示唆しているが、どの論文でも最後の文章はいつも「この結果は大規模 randomized study より裏づけられる必要がある」と結ばれている。

7) NAC はリンパ節転移を減少させるか？

最近の画像診断技術の進歩をもってしても、治療前にリンパ節転移の有無を正確に評価することは困難であり、生検を行わない限

り微小転移巣の判定はできない。さらに、化学療法により消失したリンパ節転移巣を術後の病理所見で証明することも容易ではない。したがって、NAC がリンパ節転移巣に与える影響についての客観的評価は難しいが、NAC が骨盤内リンパ節転移の陽性率を減少させたとする多くの報告がある。それらをまとめると、NAC 後の骨盤内リンパ節郭清により確認された転移陽性率は、Ib2~IIb 期 10~25%、IIIb 期 30~50%で、NAC 前のそれぞれの臨床期から推定される陽性率よりも低いと報告されている (29ト32)

腫瘍のリンパ節への転移には、臨床期、原発巣の腫瘍サイズ、腫瘍の分化度などの関与が指摘されているが、NAC 後においてもリンパ節転移の陽性率は治療前の腫瘍サイズと相関することが報告されている。Giaroli ら [33]は、頭部扁平上皮癌(stage Ib bulky~III)に対して、NAC (modified VBP)を行った後の骨盤内リンパ節転移の陽性率を調べた。その結果、リンパ節転移陽性率は腫瘍径カラ 3cm を下回る症例で 9%、3~4cm で 10%、4~5cm では 25%であった。一方、5cm を上回る症例では 60%の高い陽性率であったが、NAC により 3cm となった場合には 14%に低下した。また、NAC により CR となった 56 例中ではリンパ節転移陽性はわずか 1 例のみであったのに対して、Stable disease であった 36 人中 24 人 (66.7%) が陽性であったことから、NAC 後の手術におけるリンパ節転移の陽性率や個数は、NAC 前の腫瘍サイズに比べ化学療法に対する感受性に依存する可能性がより高いことを示唆した。また、予後的にもリンパ節転移が陰性であった場合の 2 年無病生存率は 89.2%であったのに対して、1~2 個では約 70%、3 個以上ではわずか 25%と大きな有意差があった。以上の結果から、NAC 後に残存腫瘍径が 2cm 以下になり、リンパ節転移陰性かつ傍結合織陰性のものは手術により最良の予後が得られるが、残存腫瘍径 2cm 以上でリンパ

節転移が陽性であれば傍結合織浸潤はどうあれ、きわめて予後不良であると結論づけた。

以上のことから、NAC がどの程度のリンパ節転移を消滅させているか、またそのことが長期予後の改善に寄与しているかについては具体的に示されていないものの、大きなリスク因子であるリンパ節転移の陽性率を NAC が減少させていることが事実なら、十分に意義深いことと思われる。しかし、このことはNACがより完全なリンパ節郭清を可能にするということであり、これを省略できることを意味せず、予後の推定や向上のために必要な手術操作であることに変わりはない。

13) NAC は長期予後を改善させているか?

NAC の最終ゴールが予後の向上にあるのは勿論である。AC に感受性があり、根治術が可能であった頗癌患者の予後がもっとも良好であることは多くの報告の示すところである。しかし、化学療法に感受性の乏しい症例や過去の症例との比較で予後を評価することは、誤った結論を導く可能性がある。なぜなら、化学療法に対して不応性の頸癌患者は手術や放射線療法によってもまた本質的に難治性であることは十分にあり得るからである。したがって、NAC の正しい評価には大規模な第 3 相 randomized study が必須であるが、これがほとんど行われてこなかったのは述べてきた通りである。最近、英国で行われた NAC に関するメタアナリシス [41]によると、NAC が stage Ib/IIa bulky, Ib に対して高い臨床的、病理学的な奏効率を示し、手術適応例を増やすことが明らかになったものの、残念ながら 2~3 年の生存率でみた場合には NAC 群と標準的治療群の間に有意差を見出してはいない。対象論文数があまりに少ないとしながらも、現時点で予後向上の面において NAC が標準的治療に優るエビデンスはないとしている。

E. 結 論

現在までに、放射線治療に先立って行われる NAC に治療的意義が乏しいことは、randomized study を含めた多くの報告とほぼ一致した見解となっている。一方、手術に先立って行われる「術前 NAC」は原発病巣に対して 70% をこえる高い奏効率を示し、手術適応例を増加させることができるだけでなく、リンパ節転移などの微小転移巣に対してもある程度の効果が期待できる。しかし、これがはたして患者の長期予後を向上させているのかについての明確な答えは得られてはいない。その原因の一つとして、NAC が surgical staging の前に行われるために、「どのような病期の、どのような病態を NAC で治療しているのか?」という常に投げかけられる疑問がその評価を複雑にしているためと思われる。

F. 参考文献

1. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson M, et al : The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer : a pilot study. *Gynecol Oncol* 19 : 1-7, 1984.
2. Dottino PR, Plaxe SC, Beddoe AM, et al : Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 40 : 7-11, 1991.
3. Leone B, Vallejo C, Perez J, et al : Ifosfamide and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 19 : 132-135, 1996.
4. Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi, et al : Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 67 : 372-379, 1991.
5. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al : High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma : a preliminary report. *Gynecol Oncol* 41 : 212-216, 1991.
6. Bolis G, van Zanten-Przybysz I, Scarfone G, et al : Determinants of response to a cisplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB-IIB invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 63 : 62-65, 1996.
7. Marth C, Sundfor K, Kaern J, et al : Long-term follow-up of neoadjuvant cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in bulky squamous cell carcinoma of the cervix. *Acta Oncol* 38 : 517-520, 1999.
8. Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, et al : Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 81 : 95-98, 1999.
9. Lai CH, Hsueh S, Chang TC, et al : Prognostic factors in patients with bulky stage IB or IIA cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 64 : 456-462, 1997.
10. Serur E, Mathews RP, Gates I, et al : Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 65 : 348-356, 1997.
11. Colombo N, Gabriele A, Lissoni A, et al : Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced uterine cervical cancer (UICC) : correlation between pathological response and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 : 352, 1998 (Abstract.1359).
12. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, et al : Phase I study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 17 : 756-760, 1999.
13. Gadducci A, Cosio S, Cionini L, et al : Neoadjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiation in the treatment of advanced cervical cancer. *Anticancer Res* 21 : 3525-3534, 2001.
14. Vogl SE, Moukhtar M, Calanog A, et al : Chemotherapy for advanced cervical cancer with bleomycin, vincristine, mitomycin C, and cisdiamminedichloroplatinum (II) (BOMP). *Cancer Treat Rep* 64 : 1005-1007, 1980.
15. Kanamori Y, Kgawa I, Minagawa Y, et al : Clinical response and platinum concentrations in tumors after intra-arterial and intravenous administration of cisplatin in the same patients with cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 44 : 57-60, 1997.
16. Di Vagno G, Cormio G, Pignata S, et al : Cisplatin and vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cancer : A phase I study. *Int J Gynecol Cancer* 13 : 308-312, 2003.
17. Sardi J, Sananes C, Giardli A, et al :

- Results of prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 49 : 156-165, 1993.
18. Porzio G, Ficorella C, Toro G, et al : Short-term weekly neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Tumori* 87 : 25-26, 2002.
 19. Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, et al : Combination chemotherapy with irinotecan (CPT-11) and mitomycin C (MMC) for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix : Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 465, 2003 (Abstract.1869).
 20. Serur E, Mathiews RP, Gates J, et al : Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 65 : 348-356, 1997.
 21. Benedetti-Panici P, Greggi S, et al : Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 34 : 341-346, 1998.
 22. Hwang YY, Moon H, Cho SH, et al : Ten-year survival of patients with locally advanced, stage IB-II B cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical surgery. *Gynecol Oncol* 82 : 88-93, 2001.
 23. Sardi J, Gialoli A, Sananes C, et al : Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB : a randomized control trial. *Int J Gynecol Cancer* 8 : 441-450, 1998.
 24. Chang TC, Chi CH, Hone JH, et al : Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 18 : 1740-1744, 2000.
 25. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al : Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer : results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 20 : 179-188, 2002.
 26. Napolitano C, Imperato F, Hossa B, et al : The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (IB-2b) : a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 14 : 51-59, 2002.
 27. Huang HJ, Chang TC, Hone JH, et al : Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (> 4 cm) stage I B and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 13 : 204-211, 2003.
 28. Scambia G, Ferrandina G, Distefano M, et al : Is there a place for less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 83 : 319-324, 2001.
 29. Rim D, Moon H, Tom K, et al : Two years survival : Preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cervical carcinoma stage IB and II with bulky tumor. *Gynecol Oncol* 33 : 225-230, 1989.
 30. Duenas-Gonzalez AQ, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, et al : A phase I study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer : neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol* 14 : 1278-1284, 2003.
 31. Di Vagno G, Cormio G, Pignata S, et al : Cisplatin and vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cancer : A phase II study. *Int J Gynecol Cancer* 13 : 308-312, 2003.
 32. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, et al : Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer : a gynecologic oncology group pilot study. *Gynecol Oncol* 57 : 412-416, 1995.
 33. Giaroli A, Sananes C, Sardi JE, et al : Lymph node metastases in carcinoma of the cervix uteri : response to neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival. *Gynecol Oncol* 39 : 34-39, 1990.
 34. Porzio G, Ficorella C, Toro G, et al : Short-term weekly neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Tumori* 87 : 25-26, 2002.
 35. Panici PB, Greggi S, Scambia G et al. Locally advanced cervical adenocarcinoma : is there a place for chemosurgical treatment? *Gynecol Oncol* 61 : 44-49, 1996.
 36. Zanetta G, Lissoni A, Gabriele A, et al : Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 64 : 431-435, 1997.
 37. Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, et al. : Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 70 : 236-240, 1998.

38. Huang HJ, Chang TC, Hong JH, et al : Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (> 4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 13 : 204-211, 2003.
39. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer : a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 57 : 412-416, 1995.
40. Zanetta G, Fei F, Mangioni C : Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer : the experience of Monza. *Semin Oncol* 27 (Suppl.1) : 23-27, 2000.
41. Tierney JF, Stewart LA, Farmer MKB : Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur J Cancer* 35 : 406-409, 1999.

6. 初期子宮頸癌のレーザーによる保存的円錐切除術

分担研究者 植木 實 大阪医科大学産婦人科学教室教授
研究協力者 植田政嗣 大阪医科大学産婦人科学教室助教授

研究要旨

初期浸潤性子宮頸癌に対するレーザーによる保存的円錐切除術を検討した。401名の初期子宮頸部扁平上皮癌患者401例に対して、レーザーによる保存的円錐切除術と、リンパ節郭清を含む縮小手術あるいは根治術を施行した。組織学的所見と臨床経過を後ろ向き試験で検討した。

200例の頸癌Ia1期は融合性浸潤あるいは血管浸潤を認めず、レーザー治療のみで再発はなかった。Ia1期の123例とIa2期の24例は融合性浸潤や血管浸潤があったが、浸潤の深さは4mm以下であり、リンパ節転移は認めなかった。一方、Ia2期の13例は4mm以上の浸潤があり1例にリンパ節転移を認めた。また、Ib1期の41例では5例にリンパ節転移があった。これらの6例全てに血管浸潤を認めた。

Ia期で浸潤の深さが4mm以内であれば、レーザーによる保存的円錐切除術のみで根治が可能であろう。しかし、血管浸潤がある場合はリンパ節転移の可能性を否定できない。

A. 研究目的

国際的にみた場合、頸癌は女性では2番目に多い癌であるが、初期癌で見つかり高率に根治するし、早期発見も可能な癌である。上皮内癌に対する保存療法の最近の長期成績では、少なくとも8年間浸潤癌にならない確率は95%である。上皮内癌の診断と保存療法として、円錐切除が広く行われている。以前行われていた凍結療法は、最近ではレーザー治療に変化した。この方法により、凍結療法では多かった再発や不完全な切除がほとんどなくなった。凍結療法やレーザーによる昇華法に比べて、この方法の利点は、組織学的に浸潤の深さと切除断端を診断できることである。本研究では初期癌に対する治療法として、若い女性の場合、保存的治療がどの程度可能かを検討した。またリンパ節転移のため、術後照射の適応となる患者群を同定するのにも役立つ研究と考える。

B. 患者と方法

1883年から1997年の15年間に初期子宮頸部扁平上皮癌401例を治療した。その組織学的所見と臨床経過を解析した。術前検査で微小浸潤癌が疑われた241例はNd-YAGレーザーで円錐切除を行った。切除標本の組織学的検索を行い、FIGO進行期分類で診断した。

241例中200例はIa1期であり、融合性浸潤や血管浸潤はなかった。これらの患者にリンパ節転移が発生することは無いという過去の経験から、これらの患者にはこれ以上の治療は行わなかった。41例(17%)は大きな腫瘤形成や血管浸潤、Ia2期、Ib1期の診断のため、リンパ節郭清を伴う縮小手術あるいは根治術を行った。他の160例は術前診断でIa2期あるいはIb1期と診断されたため、根治手術が行われた。401例の術後組織学的検討では、間質浸潤、融合病巣の頻度、血管浸潤、

リンパ節転移が検討された。全ての患者を術後3-6ヶ月毎に2003年まで経過観察した。経過観察の中央値は117.1ヶ月であり、72-240ヶ月となった。

C. 研究結果

レーザー手術には平均12分を要した。出血量が30mlを越えたのは11%で、頸部閉鎖は経過観察中8%に発生した。

表1は401例の浸潤の深さと間質浸潤の直径である。Ia1期の323例中200例(62%)は融合性浸潤や脈管浸潤が無く、追加治療は行わなかった。323例中123例(38%)は融合性浸潤や脈管浸潤を伴うIa1期、あるいはIa2期、Ib1期であったため、腹式手術が追加された。Ia2期の37例とIb1期の41例は最初から根治手術が適応された。浸潤の深さと腫瘍径は良好な相関が認められる。

表2は間質浸潤の深さと融合性浸潤頻度、脈管浸潤、リンパ節転移との関係である。間質浸潤の深さや進行期は融合性浸潤頻度、脈管浸潤と関連していた。Ia1期の323例では、融合性浸潤頻度は3.7%(12/323)、脈管浸潤は3.1%(10/323)であった。323例中200例はレーザーによる円錐切除のみの治療とした。残りの123例にリンパ節郭清を伴う縮小手術あるいは根治術を行ったが、リンパ節転移はなかった。間質浸潤が4mm以内のIa2期の24例では、融合性浸潤頻度が16.7%(4/24)、脈管浸潤は12.5%(3/24)であった。しかし、これらの24例でもリンパ節転移はなかった。逆に、4mm以上の間質浸潤のあったIa2期13例中1例、Ib1期41例中5例にリンパ節転移がみられた。これらの6例全例に切除標本で脈管浸潤が認められた。

融合性浸潤あるいは脈管浸潤のないIa1期でレーザー治療のみを受けた200例中、11例は円錐切除断端が陽性であった。2例は再度円錐切除を受け、1例は昇華療法を受けた。他の8例は9-47ヶ月の経過観察中に自然消退した。レーザー治療を受けた200

例全例が再発無く経過している。レーザー円錐切除後に子宮全摘を行った41例の最終診断は、Ia1期3例、Ia2期10例、Ib1期28例であった。リンパ節転移のあった6例には術後照射が行われた、再発無く経過している。そのため、この治療を受けた401例全例が観察期間中に再発することはなかった。

D. 考察

Ia1期ではリンパ節転移の危険性はないが、Ia2期になるとリンパ節転移の危険性が出てくる。そのため、Ia2期のリンパ節転移の頻度が問題となる。報告では、0/44(0%) [9], 2/59(3.4%) [11], 2/28(7.1%) [12], 7/94(7.4%) [13], and 2/9(28.6%) [14]となっている。脈管浸潤の頻度は、11/44(25%) [9], 30/59(53%) [11], 15/28(54%) [12], 31/94(33%) [13], and 7/9(77.8%) [14],と報告されている。ちなみに、文献的にはIa1期のリンパ節転移の頻度は、1/679(0.15%)となっている。NIHの標準治療では、Ia2期は根治手術が推奨されている。もし子宮を残存させて妊よう性を保ちたい場合は、腹腔鏡下でのリンパ節検索が推奨されている。

リンパ節転移は間質への浸潤の深さと密接に関連することが報告されている。4mm以内の場合、リンパ節転移が発生する可能性はない。

E. 結論

200例の頸癌Ia1期は融合性浸潤あるいは血管浸潤を認めず、レーザー治療のみで再発はなかった。Ia1期の123例とIa2期の24例は融合性浸潤や血管浸潤があったが、浸潤の深さは4mm以下であり、リンパ節転移は認めなかった。一方、Ia2期の13例は4mm以上の浸潤があり1例にリンパ節転移を認めた。また、Ib1期の41例では5例にリンパ節転移があった。これらの6例全てに血管浸潤を認めた。

Ia期で浸潤の深さが4mm以内であれば、

レーザーによる保存的円錐切除術のみで根治が可能であろう。しかし、血管浸潤がある場合はリンパ節転移の可能性を否定できない。

F. 参考文献

1. W.P. Soutter, A. de Barros Lopes, A. Fletcher, J.M. Monaghan, I.D. Duncan and E. Paraskevaïdis et al., Invasive cervical cancer after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasias, *Lancet* 349 (1997), pp. 978-980.
2. M. Ueki and G.H. Green, Cervical carcinoma in situ after incomplete conization, *Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol.* 14 (1988), pp. 147-1153.
3. M. Ueki, K. Kitsuki, O. Misaki, Y. Seiki and M. Ueda, Clinical evaluation of contact Nd-YAG laser conization for cervical intraepithelial neoplasia of the uterus, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 71 (1992), pp. 465-470.
4. M. Ueki, Y. Okamoto, O. Misaki, Y. Seiki, K. Kitsuki and M. Ueda et al., Conservative therapy for microinvasive carcinoma of the uterine cervix, *Gynecol. Oncol.* 53 (1994), pp. 109-113.
5. M. Ueki, M. Ueda, K. Kumagai, Y. Okamoto, S. Noda and M. Matsuoka, Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasias during pregnancy, *Int. J. Gynecol. Pathol.* 14 (1995), pp. 63-69.
6. Y. Okamoto, K. Ueki and M. Ueki, Pathological indications for conservative therapy in treating cervical cancer, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78 (1999), pp. 818-823.
7. FIGO Cancer Committee, Staging announcement, *Gynecol. Oncol.* 8 (1979), pp. 353-385.
8. W.T. Creasman, B.F. Fetter, D.L. Clarke-Pearson, L. Kaufmann and R.T. Parker, Management of Stage IA carcinoma of the cervix, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153 (1985), pp. 164-172.
9. W.T. Creasman, R.J. Zaino, F.J. Major, P.J. DiSaia, K.D. Hatch and H.D. Homesley, Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178 (1998), pp. 62-65.
10. B.U. Sevin, M. Nadji, H.E. Averette, S. Hilsenbeck, D. Smith and B. Lampe, Microinvasive carcinoma of the cervix, *Cancer* 70 (1992), pp. 2121-2128.
11. P. Elliott, M. Coppleson, P. Russell, P. Liouros, J. Carter and C. MacLeod et al., Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases, *Int. J. Gynecol. Cancer* 10 (2000), pp. 42-52.
12. A.G. Ostor and R.M. Rome, Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up, *Int. J. Gynecol. Cancer* 4 (1994), pp. 257-264.
13. S.L. Buckley, D.M. Tritz, L. Van Le, R. Higgins, B.U. Sevin and F.R. Ueland et al., Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer, *Gynecol. Oncol.* 63 (1996), pp. 4-9.
14. L.D. Roman, J.C. Felix, L.I. Muderspach, T. Varkey, A.F. Burnett and D. Qian et al., Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix, *Gynecol. Oncol.* 68 (1998), pp. 220-225.
15. National Institute on Health Consensus Development Conference Statement of Cervical Cancer, *Gynecol. Oncol.* 66 (1997), pp. 351-361.
16. G. Koliopoulos, A. Sotiriadis, M. Kyrgiou, P. Martin-Hirsch, G. Makrydimas and E. Paraskevaïdis, Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility, *Gynecol. Oncol.* 93 (2004), pp. 469-473.
17. R.J. Zaino, S. Ward, G. Delgado, B. Bundy, H. Gore and G. Fetter et al., Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix, *Cancer* 69 (1992), pp. 1750-1758.