

20050049/B

厚生労働省科学研究費補助金

がん 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:H16-がん臨床-017)

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 伊東 久夫

(千葉大学大学院医学研究院)

平成18(2006)年3月

目次

I. 総合研究報告

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

(資料1) 術後照射の適応と治療成績	13
(資料2) 術後照射の副作用調査	15
(資料3) 婦人科腫瘍術後の副作用に関するアンケート調査	19
(資料4) 子宮頸癌化学放射線療法の有用性に関する論文	23
(資料5) 臨床試験実施計画書	27
(資料6) 放射線と併用するシスプラチン量と有害事象	69
(資料7) QOL質問票	71

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別冊	81
------------------------	----

総合研究報告書

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

研究要約

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。一方、術後照射群では晩期放射線障害によるQOL低下が問題となっている。上記結果を確認し、不要な術後照射を中止する目的で前向き臨床試験を施行した。資料収集を行う過程で、本邦では当該患者に対する標準的治療法が無いことが明らかになった。本研究では転移の抑制を目的に放射線療法と化学療法を併用する臨床試験計画を作成した。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。本研究結果として、

- (1) シスプラチンを併用した化学放射線療法を行う場合、術後照射併用例での安全な薬剤量が不明なため、まず第1相試験を行い、各種投与法における安全投与量を決定した。
- (2) 客観的 QOL 調査票を作成するため、資料に基づいて、独自の評価法を作成したが、下肢の浮腫の評価が難しく、客観的評価に問題が残った。
- (3) 臨床試験計画書に従って患者登録を行ったが、現在までのところ、十分な成果を上げられなかった。今後も引き続き研究を継続し、成果を上げるための努力をする。
- (4) 付随的研究として、i)正常組織細胞の放射線感受性に関する研究、ii)腺癌との比較からみた扁平上皮癌の特性、iii)婦人科腫瘍に対する新たな化学療法剤、iv)ヒト遺伝子多形と疾患の特性解析、v)術前化学療法の有用性、vi)早期癌の検出法の研究、を行い、将来、子宮頸癌の治療成績改善に役立つ成果が得られた。

分担研究者氏名・所属機関・職位

池田 恢・国立がんセンター中央病院・部長
植木 實・大阪医科大学・学長
植田 政嗣・大阪医科大学・助教授
梅咲 直彦・和歌山県立医科大学・教授
蔵本 博行・北里大学医療系研究科・教授
上坊 敏子・北里大学医療系研究科・助教授
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
野澤 志朗・慶應義塾大学医学部・名誉教授
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・講師

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。

本研究課題には術後照射の意義を明確にすることで、治療法の改善と副作用の軽減には、同時に各種の付随した研究課題が必要になる。すなわち、子宮頸癌のリンパ節転移発生の機序解明や、リンパ節転移発生の危険性が高い患者の選別、再発時の至適な治療法の開発、扁平上皮癌以外の組織型における病態、正常組織の放射線障害予防又は軽減、等の研究である。

B. 研究方法

上記目的を達成するため、全体で 3 年間（平成 15-17 年度）の研究計画を立案した。すなわち、初年度（平成 15 年度）は子宮頸癌術後予後不良因子のある場合、1-1)後療法に関する実態調査、1-2)子宮頸癌の化学放射線療法の普及に関する調査、1-3)実施計画書の作成とした。

2 年目（平成 16 年度）は、2-1)参加施設における IRB の承認、2-2)患者の登録を促進、2-3)子宮頸癌治療成績改善に関する付帯的研究、とした。3 年目（平成 17 年度）は、3-1)患者の登録を積極的に促進、3-2)最終解析と結果の公表の準備、3-3)子宮頸癌治療成績改善に関する付帯的研究、とした。この研究方法に従って、

1. 平成 15 年度は、

1-1) 子宮頸癌術後骨盤部放射線療法の副作用

について検討する。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ている。本研究では副作用の評価法を検討する。

1-2) 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。化学放射線療法の治療成績・副作用を文献により、国際的視点から調査する。本邦における化学放射線同時併用の普及も調査する。

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。主に 3 通りの併用法が行われている。実際に行われている治療法と、薬剤の投与量について、調査・検討する。

1-3) 各種の調査・検討結果をもとに、本臨床試験における実施計画書を作成する。

2. 平成 16 年度は、

本年度は研究 2 年目であり、参加施設に臨床試験実施計画書を提出し、IRB の承認をとり、臨床試験を実施する予定であった。しかし、薬剤を併用した化学放射線同時併用療法の安全性にも危惧が示され、確認のための予備試験を行うことになった。そのため、当初の予定より臨床試験の実施が遅れ、2 年目の登録患者集積が大幅に遅れた。平成 16 年度の本年度の研究方法を以下のようにした。

2-1) 子宮頸癌の放射線治療を行う場合、CDDP 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、放射線療法には化学放射線療法が有用とされているが、本邦では至適な CDDP 量が不明であった。予備研究として、骨盤部術後患者に CDDP と放射線療法の併用を行い、どの様な因子が投与量を規定する因子になり、どの程度の量間で投与可能かを検討する。

2-2) 客観的 QOL 調査票を作成するため、1995-2004 年に発表された頸癌放射線治療の QOL 調査票に関する論文は 21 編を検討し、客観的 QOL 評価法を確立する。

2-3) 臨床試験に不随する研究課題としては、子宮頸癌のリンパ節転移発生の機序解明や、リンパ節転移発生の危険性が高い患者の選別、再発時の至適な治療法の開発、扁平

上皮癌以外の組織型における病態、正常組織の放射線障害予防又は軽減、等の研究がある。この課題に対して検討する。

3. 平成17年度は、

3-1) 臨床試験に適した患者があれば、臨床試験に参加して貰うように積極的に働きかける。

3-2) 臨床試験に不随する研究課題として、昨年度に行った各種の研究を遂行する。

(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。

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(資料1)。本研究班でも術後照射の治療成績や問題点を指摘した(論文 2,3,12,13,16,37,40)。本研究は術後リンパ節転移陽性患者のみを対象として、術後照射の有無で再発や予後が異なるか否かを明らかにする。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。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。

1. 平成15年度は研究方法に従って、以下の様な結果を得た。

1-1) 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(資料1)。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(資料2)。

1-2) 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するエビデンスが示された(資料3)。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おり、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。本臨床試験では本邦における化学放射線療法の普及を見越して、治療法として CDDP 併用化学放射線療法を選択することとした。

1-3) 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(資料4)。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。本研究は転移の予防に重点が置かれているため、化学療法の投与方法は、放射線増感効果より転移抑制を主とする投与方法が望まれる。したがって、4週毎に大量の化学療法を併用するスケジュールで臨床試験実施計画書を作成した(資料5)。

1-4) 放射線治療成績改善のための付随的研究として、放射線の作用についても検討した(論文1,3,4,5)。

2. 平成16年度は研究計画に基づいて、以下のような結果を得た。

2-1) 本研究実施における安全性確認のため、本邦での婦人を対象として、術後シスプラチン併用化学放射線療法における併用シスプラチン量設定のための臨床第1相試験を行った。総症例数48例を対象とした検討の結果、本邦婦人を対象とした子宮頸癌化学放射線療法におけるシスプラチンの推奨投与量は週分割投与方法では 30 mg/m^2 、4週毎投与方法では 75 mg/m^2 となり、本研究において設定されているシスプラチン量 70 mg/m^2 は安全に併用できる事が確認された。なお、少量を連日併用する場合は、 8 mg/m^2 までは安全に使用することも確認した(論文15, 26, Watanabe et al. in preparation)(資料6)。この結果を基に、臨床試験計画書を修正した。無作為化比較第2相試験として、再度、当該施設にIRBの再提出を行った。承認の得られた施設から、実際の臨床試験を開始した。

本年度は研究2年目であり、患者の登録を促進し患者の集積につとめるはずであった。しかし、初年度作成した臨床試験実施計画書は、各施設での倫理審査の過程や、

実際に患者に適応するのに不適當な箇所があり、修正を行った後、全ての施設で再審査を受けた。また、薬剤を併用した化学放射線同時併用療法の安全性にも疑問があり、確認のための予備試験を施行した。そのため、当初の予定より臨床試験の実施が遅れ、2年目の登録患者集積が大幅に遅れた。

2-2) 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、RENT-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(資料7)。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、評価表を作成して試行した(資料3)。しかし、評価の客観性については十分な検討までにいたらなかった。

2-3) 付随する研究課題

(1) 放射線と抗癌剤の同時併用に関して、以下のことを明らかにした。(a)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。(b)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。(c)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(論文27,28,

- 29,30)。その他、放射線の正常阻止に対する作用機序も検討した（論文 7）。
- (2) 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（論文 14, 33）。その他の化学療法についても検討した（論文 10）。
- (3) 初期浸潤性子宮頸癌に対するレーザー他による侵襲性の少ない治療法を検討した（論文 9, 20, 21）。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。
- (4) 子宮頸癌スクリーニングの向上を目的に、子宮頸部擦過細胞浮遊液（液状検体）を用いた検体採取法が注目されている。子宮頸癌スクリーニングにおいて本邦では液状検体を用いた細胞診標本の信頼性および HPV 検出の有用性はいまだ報告されていない。そこで、その有用性を明らかにすることを試みた。さらには近年、性活動の若年化に伴う若年の子宮頸部腫瘍患者が増加していることから HPV 感染と子宮頸部病変の有無・進行について年齢との関連についても解析した。HPV 感染モノレーヤ標本の子宮頸部腫瘍に対する感度(73.9%)は、従来の細胞診標本(75.7%)と有意な差を認めなかった($P = 0.22$)。またモノレーヤ標本と従来の細胞診標本の細胞診一致率は 96.8%と良好であった。型判定の検討の結果、高度異形成以上の病変において HPV16 型、HPV52 型は他の型より高頻度に検出された($P < 0.01$)。モノレーヤ標本は従来の擦過細胞診標本と比較しても遜色のない方法であることが明らかとなった（論文 8,22）。
- (5) PTEN は腫瘍抑制遺伝子で細胞増殖を抑制するが、この作用が PTEN 遺伝子変異により廃絶する。本研究は PTEN 発現と、細胞周期の制御および子宮体内膜腺癌の臨床像との関係を検討した。子宮体内膜腺癌 117 例、正常子宮内膜 19 例、過形成内膜 20 例から組織を採取した。PTEN 免疫組織化学染色にはホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いた。PTEN の発現程度は先勝の程度により判定した。免疫組織化学では PTEN は核に発現しており、正常の子宮内膜では分泌期に比べて、増殖期では極めて強い陽性像を示した。過形成は各種の組織像があるが、染色程度に差は認めなかった。内膜腺癌の場合、G1 では 7.6、G2 で 9.6、G3 は 11.9 となり、組織学的に grade が高くなると、PTEN の発現も増加した。PTEN の染色程度は、FIGO 臨床

進行期、筋層浸潤の程度、脈管浸潤、リンパ節転移、等の臨床所見とは必ずしも一致しなかった。しかし、Ki-67, cdk2, cyclin D1, p27, p53 の様な細胞周期に関連する因子と相関していた。P53 野生形の PTEN 染色程度は p53 変異形に比べて有意に少なかった。卵胞ホルモンと黄体ホルモン受容体が高発現している場合、PTEN の発現は有意に少なくなった。高分化、野生形 p53 発現、ER・PgR 発現の増殖が遅い腫瘍では、PTEN 発現は少なくなった。これは PTEN 発現障害が高分化内膜癌の腫瘍化の初期に起こることを示唆している（論文 11）。

3. 平成 17 年度は研究計画に基づいて、以下のような結果を得た。

3-1) 本年度は研究 3 年目であり、患者の登録を促進し患者の集積につとめるはずであった。当初、月に 3-4 例の登録を予定し、年間 30-40 例を期待していた。しかし、実際には月に 1-2 例の登録に留まり、予定数の半数以下の登録となった。その最大の理由は、患者が従来の治療を止めることに不安を感じ、臨床試験への登録に消極的なことであった。また、術前化学療法が割合広く行われており、術後の化学療法を躊躇する患者もあった。さらに、放射線治療部門には術後照射を行う前提で来院し、臨床試験の説明を出来ない状態になっていた。そのため、手術を行った婦人科医が積極的に臨床試験を推進しないと、本研究の遂行は極めて困難であった。今後は婦人医を中心に本研究を進めて、患者登録を増やしていく必要があり、主任研究者の交代が必要と考えられた。本研究は今後も継続して、期待した成果を上げるべき努力する予定である。また、本研究に役立たせるため、各種の癌に対する放射線治療法の改善や問題点を検討した（論文 18,19,44）。

3-2) 付随する研究課題

平成 17 年度は平成 16 年度に引き続き、各種の付随的研究を遂行して、以下のような結果を得た。

(1) 放射線治療における重要な課題の 1 つ

に放射線感受性がある。放射線感受性には腫瘍と正常組織の 2 つの因子があり、腫瘍制御と障害発生に関連する。本研究課題は術後照射による有害事象の発生を問題としているため、患者毎に正常組織の放射線感受性が分かれば、有害事象発生を避けることも可能となる。この目的から随伴研究として、線維芽細胞の放射線感受性を容易に同定する方法の開発を行った（論文 17）。

細胞の放射線感受性は損傷を受けた DNA の修復が大きく影響する。この機序には ATM 遺伝子が関与し、ATM 変異を簡便に検出する方法の開発が考えられる。DNA 解析により ATM 遺伝子変異を同定することは容易ではない。本研究では、細胞に G0/G1 期で放射線照射を行い、カフェイン存在下で回復を起こさせて、その後、染色体変異出現率を FISH 法で同定すると、変異の出現率が増幅されることを見いだした。ATM 変異細胞は極め高い変異細胞出現率となり、この頻度と細胞生存率が相関することを明らかにした。この方法を用いて、正常組織の放射線感受性と放射線治療の有害事象発生の関係を明らかにしていく予定である。

(2) 広汎子宮全摘術・骨盤内リンパ節郭清を行った子宮頸部腺扁平上皮癌 (ASC) Ib1 期 24 例を対象として、臨床所見と予後について、腺癌 (ADC) ならびに扁平上皮癌 (SCC) と比較検討した。術後の病理学的検討では、リンパ節転移の頻度は ASC:25.0% であり、ADC:15.9%、SCC:16.2% に比較してやや高頻度であった。脈管侵襲の陽性率は ASC:50.0%、ADC:46.0%、SCC:53.2% であった。また、ASC 全例の最長腫瘍径が 40mm 未満であったことから、Kaplan-Meier 法による Ib1 期症例全体の 5 年生存率を組織型別に比較した結果、ASC:84.4%、ADC:91.4%、SCC:94.3% と、ASC で予後不良の傾向が認められたが、有意差はなかった。さらに、Ib1 期の ASC 症例について、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間

質浸潤 10mm 以上、腫瘍径 20mm 以上のうち、いずれかが認められるものを high-risk 群、すべてが認められないものを low-risk 群に分類して、両群間で予後を比較した。その結果、low-risk 群の全 8 例が現在まで無病生存中であるのに対して、high-risk 群の 16 例中 5 例 (31.3%) に再発(骨盤内 1 例、肺転移 3 例、肝転移 1 例)を認めた。本研究の結果から、ASC の予後は ADC と同様に SCC に比べて不良であることが示唆され、その予後改善のために治療法の個別化が必要と考えられた。しかし、ASC でも low-risk 群の予後は良好であり、補助療法を省略できる可能性が示唆され (論文 38,39)。

- (3) 子宮頸癌は初期の段階で発見されれば病変を摘出することにより良好な治療成績をおさめているものの、進行癌と診断された場合や再発癌においては治療に難渋しており、新しい作用機序に基づく治療戦略開発が望まれている。新たな子宮頸癌の分子標的治療戦略として HPV18 型の E6,E7 遺伝子を標的とした siRNA をデザインし、子宮頸癌由来培養細胞における細胞増殖抑制効果を観察した。HPV の塩基配列特異的な siRNA はウイルス由来 E7 蛋白質の発現を抑制し、癌抑制遺伝子産物 Rb 蛋白質の発現を回復させ、老化を促し細胞増殖抑制効果を発揮する。さらに siRNA とアテロコラーゲン複合体は腫瘍移植治療実験において腫瘍細胞の増殖を抑制したことから、子宮頸癌に対するあらたな分子標的治療の候補として臨床応用が期待される (論文 22)。
- (4) ヒトゲノム計画の完了とともに、各種疾病の原因遺伝子の特定やその機能解析が加速度的に進められており、様々な遺伝子診断や分子標的治療への展開が期待されている。これを達成するための有力な手段として、近年注目されているのが遺伝子多型解析である。ヒトゲノム DNA は各個人でほぼ共通であるが、我々の姿形や体質が少しずつ異なっているように、DNA の塩基配列

には人により若干の相違がある。遺伝子多型 (genetic polymorphism) とは、ある塩基の変化が人口の 1% 以上の頻度で存在するものと定義されており、通常末梢血リンパ球 (germ line) DNA を用いて解析される。これまでに高血圧、糖尿病などの生活習慣病、膠原病や癌などの慢性難治性疾患において、発症関連遺伝子の SNP 解析が行われ、各疾患の予防や予後管理に役立てられてきている (31,33, 41,42,43)。

- (5) 子宮頸癌の治療成績を改善するためには、予後不良な患者を選別して、適切な治療を行うことである。本研究課題は 3 つの課題を検討した。(i) 本研究では CDDP を使用したが、それ以外の化学療法剤でも適切な薬剤が存在する可能性がある。各種の薬剤について、その副作用と抗腫瘍効果を検討した (論文 23,24,25,34,35)。(ii) 転移リンパ節の解析から、体癌におけるセンチネルリンパ節は内腸骨節と閉鎖節であると結論した。臨床進行期 I 期、高分化型類内膜腺癌、筋層浸潤がごくわずかである場合には、PAN と PLN 郭清を内腸骨節と閉鎖節の郭清で代用することが可能かもしれない (論文 33)。

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。一方、術後照射群では晚期放射線障害による QOL 低下が問題となっている。上記結果を確認し、不要な術後照射を中止する目的で前向き臨床試験を施行することになった。資料収集を行う過程で、本邦では当該患者に対する標準的治療法が無いことが明らかになった。本研究では転移の抑制を目的に化学療法併用する臨床試験計画を作成した。

- (1) シスプラチンを併用した化学放射線療法を行う場合、術後照射併用例での安全な薬剤量が不明なため、まず第 1 相試験を行い、各種投与方法における安全投与量を決定した。(2) 客観的 QOL 調査票を作成

するため、資料に基づいて、独自の評価法を作成したが、下肢の浮腫の評価が難しく、客観的評価に問題が残った。(3) 臨床試験計画書に従って患者登録を行ったが、現在までのところ、十分な成果を上げられなかった。今後も引き続き研究を継続し、成果を上げるための努力をする。(4) 付随的研究として、i) 正常組織細胞の放射線感受性に関する研究、ii) 腺癌との比較からみた扁平上皮癌の特性、iii) 婦人科腫瘍に対する新たな化学療法剤、iv) ヒト遺伝子多形と疾患の特性解析、v) 術前化学療法の有用性、vi) 早期癌の検出法の研究、を行い、将来、子宮頸癌の治療成績改善に役立つ成果が得られた。

F. 健康被害情報

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. 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.
3. 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.
4. 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—より効果を上げるためには—。日本医師会雑誌 130(9):1193-1197, 2003.
5. 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.
6. 伊東久夫：放射線はなぜ癌に効くのか—より効果を上げるためには—。日本医師会雑誌 130(9):1193-1197, 2003.
7. Kawata T, Ito H, Uno T, et al.: G2 chromatid damage and repair kinetics in normal human fibroblast cells exposed to low- or high-LET radiation. *Cytogenet Genome Res* 104:211-215, 2004.
8. Masumoto N, Fujii T, Nozawa S, et al.: Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 out-patients. *Gynecol Oncol.* 94:509-14, 2004.
9. Ueda M, Ueki K, et al: Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 95:231-234, 2004.
10. Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, et al.: Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study. *Gynecol Oncol.* 95:127- 32, 2004.
11. Kimura F, Kuramoto H, et al.: PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:161-168, 2004.
12. 宇野 隆、伊東久夫、他:子宮頸癌術後照射の適応と方法・治療結果について教えてください。放射線治療(専門医に聞く最新の臨床)(渋谷 均、笹井啓資編) 中外医薬社、東京、pp218-220, 2004.
13. 宇野 隆、伊東久夫、他：子宮頸部断端癌の治療について教えてください。放射線治療(専門医に聞く最新の臨床)(渋谷 均、笹井啓資編) 中外医薬社、東京、pp221-222, 2004.
14. 山口聡、西村隆一郎、他:子宮頸癌に対する術前化学療法(NAC)は予後改善に有効か？産婦人科治療 88:18-16, 2004
15. Mitsuhashi A, Uno, Ito H, et al : Phase 1 study of daily cisplatin and concurrent radiotherapy in patients with cervicla carcinoma. *Gynecol Oncol* 96: 194-197, 2005.

16. Uno T, Ito H, Isobe K, et al.: Post-operative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 96:335-340, 2005.
17. Kawata T, Ito H, Saito M, et al. Caffeine sensitizes nondividing human fibroblasts to X rays by inducing a high frequency of misrepair. *Radiat Res* 164(4):509-513, 2005.
18. Isobe K, Uno T, Ito H, et al. Weekly cisplatin administration concurrent with radiation therapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Oncol* 10: 201- 203, 2005.
19. Takiguchi Y, Uruma R, Ito H, et al. Phase I study of cisplatin and irinotecan combined with concurrent hyperfractionated accelerated thoracic radiotherapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Int J Clin Oncol* 10(4):418-424, 2005.
20. Yamaguchi S, Tsuda H, Nishimura R, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol* 69:110-116, 2005
21. Akiba Y, Kubushiro K, Fujii T, et al. Is laser conization adequate for therapeutic excision of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix? *J Obstet Gynecol* 31(3): 252-256, 2005.
22. Fujii T, Matsumoto N, Saito M, et al. Comparison between in situ hybridization and real-time PCR technique as a means of detecting the integrated form of human papillomavirus 16 in cervical neoplasia. *Diagn Mol Pathol* 14:103-108, 2005. Kanda K, Ueda M, Ueki M, et al. Transcriptional expression of the genes implicated in angiogenesis and tumor invasion in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 98:453-461, 2005. Watanabe Y, Nakai H, et al. Carboplatin hypersensitivity induced by low-dose paclitaxel / carboplatin in multiple platinum-treated patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 15:224-7, 2005.
25. Watanabe Y, Nakai H, Hoshiai H. The effect of granisetron on in vivo metabolism of doxorubicin, irinotecan and etoposide. *Curr Med Res Opin*. 21:363-8, 2005.
26. Watanabe Y, Nakai H, et al. Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 96:323-9, 2005.
27. Tanaka T, Yukawa K, Umesaki N. Combination effects of irradiation and irinotecan on cervical squamous cell carcinoma cells in vitro. *Oncol Rep* 14(5):1365-9, 2005.
28. Tanaka T, Bai T, Umesaki N, et al: Radiation-induced cell death is independent of the apoptotic signals mediated by death-associated protein kinase in human cervical squamous cell carcinoma cells. *Oncol Rep*. 14(4):949-55, 2005.
29. Tanaka T, Yukawa K, Umesaki N. Radiation enhances cisplatin-sensitivity in human cervical squamous cancer cells in vitro. *Eur J Gynaecol Oncol*. 26(4):431-3, 2005.
30. Bai T, Tanaka T, Umesaki N, et al.: A novel mechanism for acquired cisplatin-resistance: suppressed translation of death-associated protein kinase mRNA is insensitive to 5-aza-2'-deoxycytidine and trichostatin in cisplatin-resistant cervical squamous cancer cells. *Int J Oncol*. 28(2): 497- 508, 2006.
31. Ueda M, Hung YC, Terai Y, et al. Glutathione-S-transferase and p53 polymorphisms in cervical carcinogenesis. *Gynecol. Oncol.*, 96:736-740, 2005.
32. Ueda M, Hung YC, Terai Y, et al.: Fas gene promoter-670 polymorphism (A/G) is associated with cervical carcinogenesis. *Gynecol. Oncol.*, 98: 129-133, 2005.
33. Jobo T, Sato R, Arai T, Tamura T, Watanabe J, Kuramoto H. Lymph node

- pathway in the spread of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol*, 2005; 26: 167-169
34. Tsunoda S, Jobo T, Arai, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer* 15: 295-300, 2005.
35. Katsumata N, Noda K, Jobo T, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. A Japanese Cooperative Study. *Br J Cancer* 2005; 93: 999-1004. 宇野 隆、磯部公一、伊東久夫：ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radio therapy か adjuvant chemo- therapy か。産婦人科の世界、57: 427-431, 2005.
37. 伊東久夫、宇野 隆、川田哲也：J. 女性生殖器。放射線治療グリーンマニュアル(久保敦司、土器屋卓志、安藤 裕編)、金原出版、東京、pp238-259, 2005
38. 安田進太郎・小島淳美・西村隆一郎、他：子宮頸部の腺扁平上皮癌の予後に関する臨床的検討－腺癌ならびに扁平上皮癌との比較－ 日本婦人科腫瘍学会雑誌 23(2): 135-140, 2005
39. 武木田茂樹・前野陽子・西村隆一郎、他：I b2、II b 期の子宮頸部扁平上皮癌に対する neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy -賛成の立場から 産婦人科の世界 57(6):P19-27, 2005.
40. Uno T, Ito H, Isobe K, et al. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Med* 24(2):91-97, 2006.
41. Ueda M, Terai Y, Kanda K, et al. Germ-line polymorphism of p53 codon 72 in gynecological cancer. *Gynecol. Oncol.*, 100:173-178, 2006.
42. Ueda M, Hung YC, Terai Y. et al. HER-2 codon 655 polymorphism in cervical carcinogenesis. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16:325-328, 2006.
43. Ueda M, Terai Y, Kanda K, et al. Fas gene promoter-670 polymorphism in gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, in press, 2006.
44. Isobe K, Uno T, Ito H, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Cancer* 106(3):609-15, 2006.
2. 学会発表
- 省略
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得
- 特になし。
2. 実用新案登録
- 特になし。
3. その他
- 特になし。

資料1 術後照射の適応と治療成績(単一施設後ろ向き試験)

表 1 Gynecologic Oncology Group による中等度再発危険因子群
これらの患者は術後照射の適応となる。

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%

資料2 術後照射の副作用調査

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。）

図1. むくみの自覚

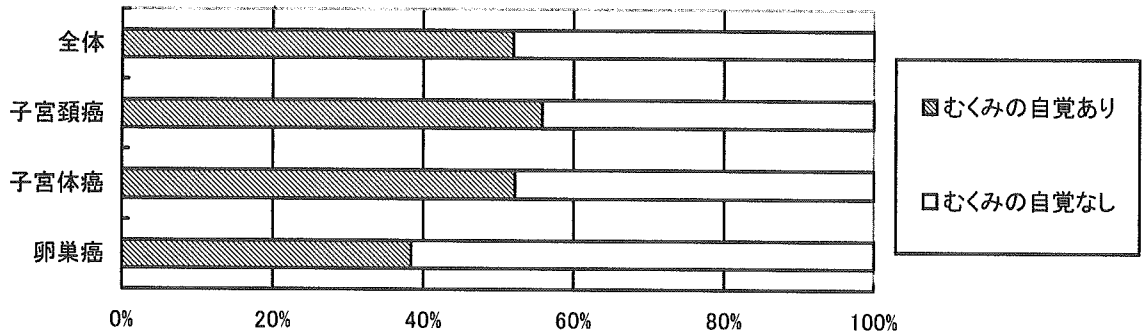


図2. 具体的症状

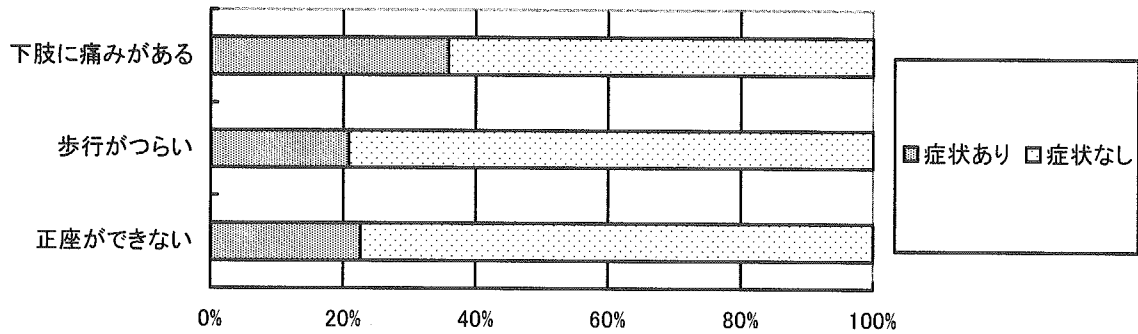


図3. 浮腫の程度

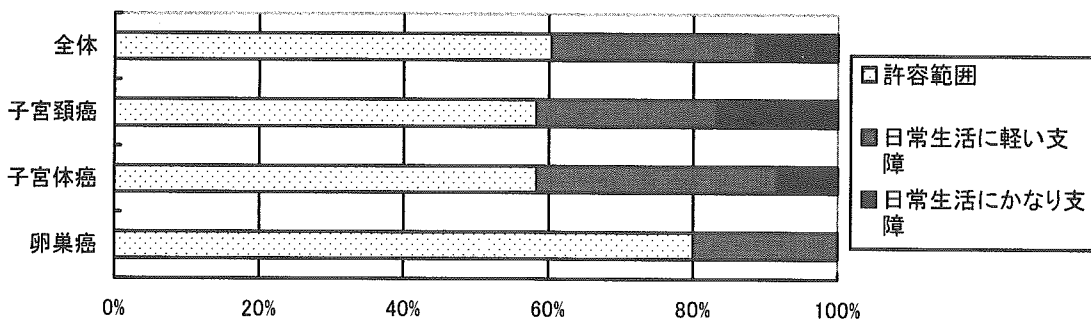


図4. 浮腫の状態

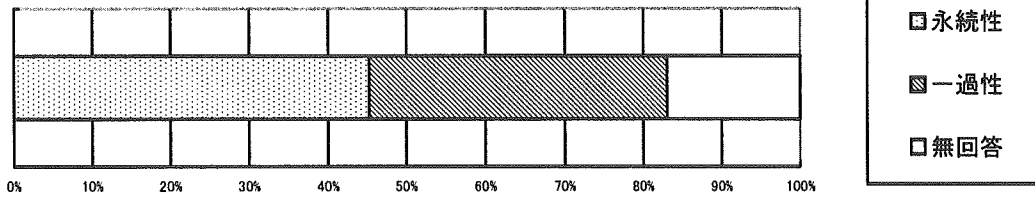


図5. 浮腫の部位

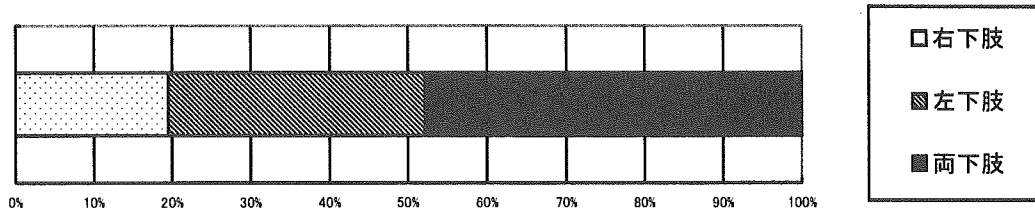


図6. 浮腫に対する治療

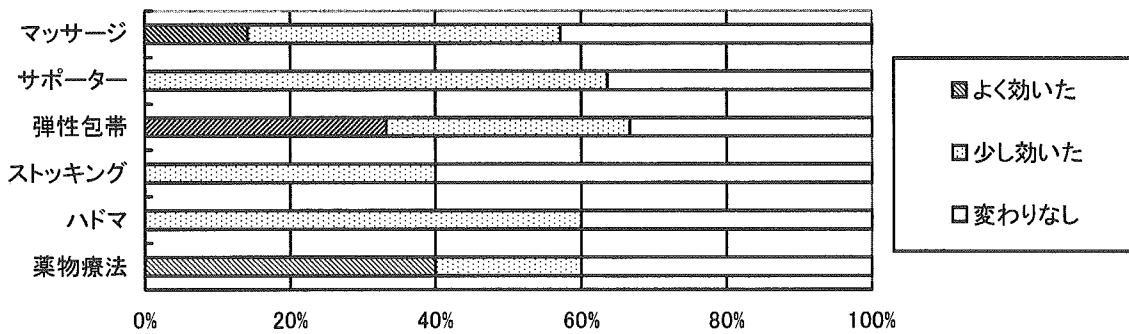


図7. 放射線治療の有無による浮腫発生

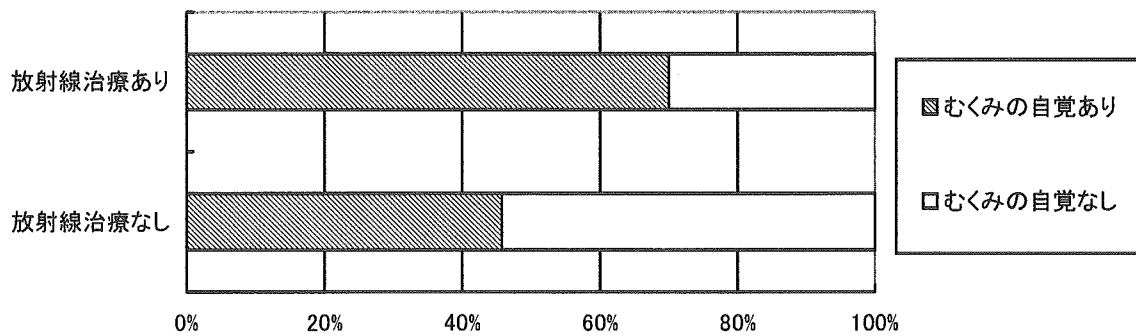


図8. 化学療法と浮腫発生

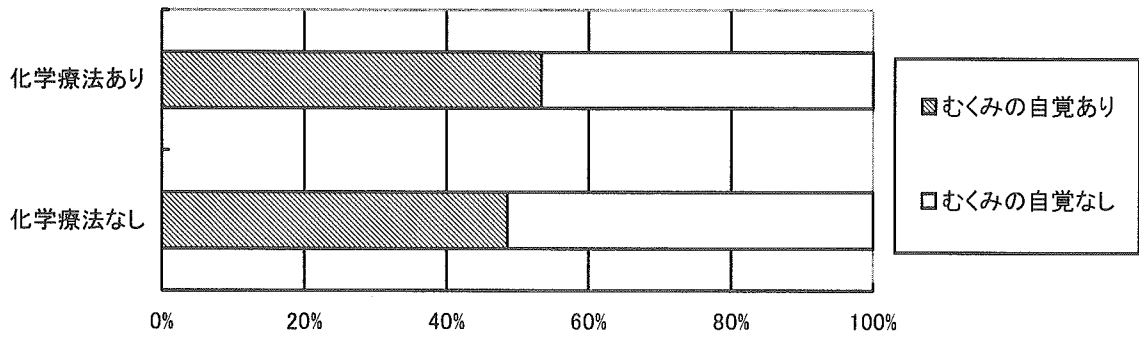
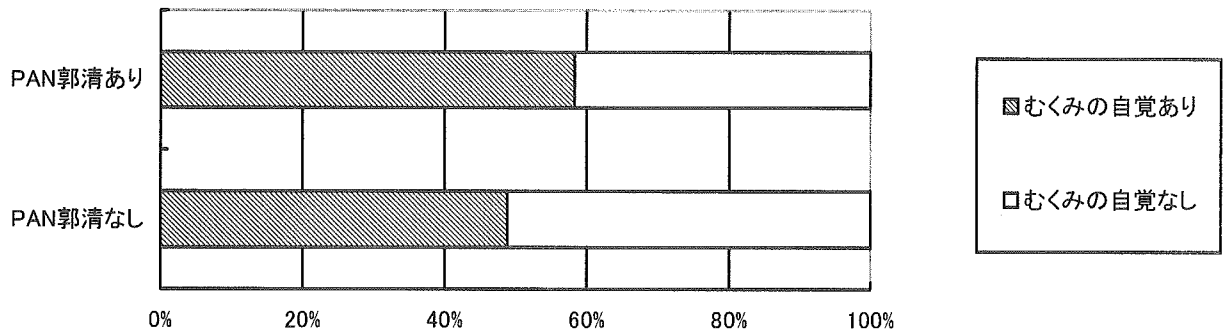


図9. 傍大動脈覚醒と浮腫発生率



資料3 婦人科腫瘍術後の副作用に関するアンケート調査

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、)

➤ 下肢・外陰浮腫

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（例えば左下肢が太い

困っている事柄（例えば歩くのが大変

➤ 自律神経系症状

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（例えば顔が火照る、肩が凝る、

困っている事柄（例えば人前に出たくない

➤ その他（上記の分類が分からないことも書いてください）

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（

困っている事柄（

6. 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）のみ再度ご記入をお願いいたします。

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

その他（具体的にあればご記入下さい）

（ ）

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 () ヶ月位続いた
() 永続性 () ヶ月以上続いている
() 年 以上続いている

4) 浮腫(むくみ)の部位はどこですか。

() 両側、
() 片側 (右 ・ 左)

5) どのような治療を受けられましたか。その効果はいかがでしたか。

1) 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)

2) 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)

3) 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)

4) 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)

5) 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)

6) 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)

7) 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)

8) 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)

9) 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)