

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

子宮体がんに対する標準的化学療法
の
確立に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	2
II. 総括研究報告	
子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究	3
青木大輔	
III. 分担研究報告	
1. 子宮体がんのリンパ節郭清個別化のためのリンパ節転移予測スコアシステムの確立	9
櫻木範明, 渡利英道, 藤堂幸治	
2. 子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究	
一予後因子となる分子指標の検索を中心として	12
八重樫伸生, 伊藤 潔	
3. 子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究	15
深澤一雄, 香坂信明, 亀森 哲	
4. 熱可逆性ハイドロゲルを培養基材に用いた再発した子宮体がんに対する抗癌剤感受性試験	17
木口一成, 鈴木 直	
5. 本邦における子宮体がん手術療法の現状に関する調査	19
星合 昊, 渡部 洋	
6. 「第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を併合した臨床試験」に関する研究	21
竹内正弘, 宇野 一, 高橋史朗	
7. 海外における子宮体がん術後療法の現状	25
寒河江 悟	
8. 進行がん治療における臨床病理学的予後因子の解析	28
勝俣範之	
9. 初期子宮体がんに対する妊孕性温存を目的とした高容量黄体ホルモン療法の反復施行の効果と安全性の検討	31
進 伸幸, 野村弘行	
IV. 資料	
実施計画書 (プロトコール)	33
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
VI. 研究成果の刊行物・別刷	90

構 成 員 名 簿

主任研究者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

分担研究者

櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学野 教授
八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授
深澤一雄 獨協医科大学産科婦人科 教授
木口一成 聖マリアンナ医科大学産婦人科 教授
星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授
竹内正弘 北里大学薬学部臨床統計部門 教授
寒河江 悟 札幌鉄道病院産婦人科 副院長
勝俣範之 国立がんセンター中央病院第二通院治療センター 医長
進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

研究協力者（五十音順）

伊藤 潔 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 助教授
宇野 一 北里大学薬学部臨床統計部門 助教授
亀森 哲 獨協医科大学産婦人科 助手
香坂信明 獨協医科大学産婦人科 助手
斉藤英子 東京電力病院産婦人科 副科長
鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科 講師
鈴木雅美 荻窪病院産婦人科 医員
高橋史朗 北里大学薬学部臨床統計部門 講師
藤堂孝治 北海道大学病院婦人科 助手
富永英一郎 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手
野中美和 北里研究所・臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手
渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師
渡利英道 北海道大学病院婦人科 助手

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究要旨

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、標準的化学療法とである Doxorubicin + Cisplatin と Taxane + Platinum 製剤によるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を実施するに先立って、DP 療法 (Docetaxel + Cisplatin), DC 療法 (Docetaxel + Carboplatin), TC 療法 (Paclitaxel + Carboplatin) による第Ⅱ相試験が行われた。その結果、奏効率はそれぞれ 53.6%, 48.3%, 60.0% であり、3 コース以上実施できた割合はそれぞれ 78.6%, 69%, 90% であった。有害事象は大きな差があるとはいいがたく、以上より、第Ⅲ相試験の試験治療として DP 療法, TC 療法を選択し、従来より標準治療とされる AP 療法 (Doxorubicin + Cisplatin) と DP 療法, TC 療法とを比較するランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を開始した。

分担研究者

櫻木範明

北海道大学大学院医学研究科
婦人科学分野 教授

八重樫伸生

東北大学大学院医学系研究科
婦人科学分野 教授

深澤一雄

獨協医科大学産科婦人科 教授

木口一成

聖マリアンナ医科大学産婦人科
教授

星合 昊

近畿大学医学部産科婦人科 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床統計部門 教授

寒河江 悟

札幌鉄道病院産婦人科 副院長

勝俣範之

国立がんセンター中央病院

第一領域外来部

第二通院治療センター 医長

進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科
講師

研究協力者

渡利英道

北海道大学病院婦人科 助手

藤堂孝治
北海道大学病院婦人科 助手
伊藤 潔
東北大学大学院医学系研究科
婦人科学分野 助教授
香坂信明
獨協医科大学産婦人科 助手
亀森 哲
獨協医科大学産婦人科 助手
鈴木 直
聖マリアンナ医科大学産婦人科
講師
渡部 洋
近畿大学医学部産科婦人科 講師
宇野 一
北里大学薬学部臨床統計部門
助教授
高橋史朗
北里大学薬学部臨床統計部門 講師
野中美和
北里研究所・臨床薬理研究所 臨床
試験コーディネーティング部門
富永英一郎
慶應義塾大学医学部産婦人科
助手
野村弘行
慶應義塾大学医学部産婦人科
助手
斉藤英子
東京電力病院産婦人科 副科長
鈴木雅美
荻窪病院 産婦人科 医員

A. 研究目的

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、従来から標準的化学療法

とされてきた Doxorubicin + Cisplatin と Taxane+Platinum 製剤によるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を実施し、それぞれの治療法の無増悪生存期間を比較することを目的とした。

B. 研究方法

1) 子宮体がんの予後改善を目指し、既に行われた Taxane + Platinum 併用療法の第Ⅱ相試験の中から DP 療法 (Docetaxel 70 mg/m² + Cisplatin 60 mg/m² day 1 q3 weeks) と TC 療法 (Paclitaxel 180 mg/m² + Carboplatin AUC 6 day 1 q3 weeks) を選択し、臨床的有効性を従来から標準的化学療法とされてきた Doxorubicin + Cisplatin (AP 療法 : Doxorubicin 60mg/m² + Cisplatin 50mg/m²) とのランダム化比較第Ⅲ相試験によって比較検証する。なお、本試験の遂行に際しては、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守し、実施計画書 (プロトコール)、同意説明文書等はすべての参加施設の倫理委員会または臨床試験審査委員会 (IRB) の承認を得るなど「医薬品の臨床試験の実施の基準」等が尊重された。

2) 本試験に引き続くべき将来の臨床試験を考案するために役立つ以下の情報収集や付随的研究を実施する。

- ・海外における子宮体がんを対象とした臨床試験の動向の調査。
- ・わが国における子宮体がん治療の実

態調査。

- ・ 初期子宮体がんの妊孕性温存療法の効果と安全性。
- ・ 進行がんにおける化学療法の feasibility。
- ・ 子宮体がん治療の個別化に役立つ新たな指標や biomarker の検討。

C. 研究結果

1) 本第Ⅲ相試験に先立って行われた第Ⅱ相試験の結果の概略を示す。

- ・ 奏効率はそれぞれ 53.6% (15/28, 95%CI: 33.9 ~ 72.5%) , 48.3% (14/29, 95%CI: 29.4 ~ 67.5%) , 60.0% (18/30, 95%CI: 40.6 ~ 77.3%) であった。
- ・ 重篤な薬物有害反応としては、DP 療法で偽膜性大腸炎(G3)、発熱性好中球減少(G3)、DC 療法で肺血栓塞栓症(G4)、TC 療法で低カリウム血症 (G4) がそれぞれ 1 例ずつ報告された。
- ・ 3 コース以上実施できた完遂率は DP 療法 78.6% (11/28)、DC 療法 69%(20/29)、TC 療法 90%(27/30) であった。

第Ⅲ相試験の計画に際しては、それぞれ併用療法の奏効率の 95%信頼区間の下限がいずれも当初設定した閾値奏効率 25%を超えたことから、優劣はつけがたいものの期待奏効率 50%を超えた上位 2 つの DP 療法と TC 療法を試験治療として第Ⅲ相試験のプロトコルを作製することとなった。標準治療である AP 療法については、わが国では平成 17 年に Doxorubicin

60mg/m²+ Cisplatin 50mg/m² の併用療法として子宮体がんに対して保険適応となり (抗がん剤併用療法に関する検討会)、さらに Doxorubicin の用法容量に定められた投与量よりも多い 60mg/m² で行った AP 療法の feasibility study により 6 コース程度は安全に実施可能であることも報告され、全国レベルでの多施設共同研究として本治療法を行うことは妥当であると判断された。

対象としては、術後補助化学療法実施のコンセンサスが得られている筋層浸潤 1/2 を超える G2, G3 の I-II 期症例 (high-intermediate risk) または残存腫瘍 2 cm 以下の III-IV 期の症例 (腹腔を超えた部位への遠隔転移を認める症例を除く)、すなわち高再発危険群とし、さらに子宮全摘出術と両側付属器切除術に加えて少なくとも骨盤リンパ節郭清を施行した症例とした。

目標症例数の設定にあたっては、以下の点が考慮された。米国で行われた GOG122 試験では III-IV 期子宮体がん患者 (残存腫瘍が 2 cm 以下) に対する術後化学療法としての AP 療法の 5 年無増悪生存率は約 42%と報告されている。一方、本邦で実施された JGOG2033 試験では、筋層浸潤 1/2 を超える子宮体がん患者に対する術後化学療法としての CAP 療法の 5 年無増悪生存率を 82%と報告している。GOG122 試験では、漿液性腺がんが 20%、G3 が 50%含まれており、JGOG2033 試験は使用レジメンが CAP 療法であり、G1 の症例が 55%含ま

れているため、これらの成績を本試験の目標症例数の設定根拠にそのまま使うことはできない。

JGOG の参加施設に対する子宮体がん治療実態調査の結果は、本試験対象の再発高危険群に対して積極的な術後化学療法の実施状況を示しており、Ⅲ-Ⅳ期の完全施行例患者 G2-3 のⅠ-Ⅱ期筋層浸潤 1/2 を超える患者から広く登録されることを予測し、本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率は、60%程度と推測した。そして、AP 療法に対する DP 療法もしくは TC 療法のハザード比が 63%であれば、本試験療法は臨床的に意義のある療法と考えることができる。

本試験の登録期間については 3 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間、試験全体としての両側有意水準を 5%と設定した本試験では、検出力をハザードに違いのある対を少なくとも 1 つ検出する確率 (any-pair 検出力) と定義し、これが 80%以上と設定した。無増悪生存期間に対しては指数分布を仮定し、症例数を変更しながら、上記の設定および閉検定手順を用いた際の any-pair 検出力を 1000 回のモンテカルロシミュレーションにより評価した。乱数発生シード値を変更しながら同様のモンテカルロシミュレーションを 100 回施行し、any-pair 検出力が安定して 80%を超える 1 群あたりの症例数は 190 例であった。若干の FAS (full analysis set) 除外例を考慮し、1 群あたりの症例数を 200 例と設定した。なお、症例数 190 例と設定したとき、すべての対の違いを検出する確率

(all-pair 検出力) は、安定して 70%を超えており、本例数で十分な検出力が保証されているものと考えられた。

primary endpoint は無増悪生存期間、secondary endpoints は全生存期間、有害事象発生率、投与状況 (tolerability) さらに手術の程度の差の指標としてリンパ節の郭清状況として第Ⅲ相試験のプロトコールを作成し (別添)、試験治療が開始された。

2) 子宮体がんの治療に関する調査研究としては、海外における子宮体がん治療が放射線療法から化学療法に移行しつつあること、本邦では施設間の術式の差が無視できないこと、などが判明した。また、初期子宮体がんではホルモン療法にて妊孕性温存が考慮できる可能性があること、一方で、進行がんの治療に際しては performance status 不良が予後因子となること、リンパ節転移の予測に CA125、volume index、分化度/組織型のスコア化が役立つこと、などが明らかとなった。さらに治療に役立つ指標として progesterone receptor isoforms、抗がん剤感受性試験の結果が検討され、今後の治療の個別化を包含した臨床試験を考案する際に役立つものと考えられた。

D. 考察

DP 療法、DC 療法、TC 療法の 3 つ併用療法の第Ⅱ相試験では、症例の背景因子をそろえるため 3 群に randomization が行われたが、奏効率

の統計学的な差を論ずるためには非現実的な多数の症例が必要であり、引き続き計画される第Ⅲ相試験の根拠となるデータのみを得る目的で各群 30 例の登録がなされた。その結果、得られた奏効率は TC 療法が最良であり DP 療法がこれに次いだ。有害事象は大きな差があるとは言い難く、完遂率も TC 療法が最良であり DP 療法がこれに次ぐ結果であった。

一方、第Ⅱ相試験の IRB 承認施設（約 70 施設）の調査により術後化学療法を行う子宮体がん症例は合計約 500 例／年程度であることが判明したので、200 例／年程度の症例数は十分に登録可能であると判断されたことから、3 群の治療法による第Ⅲ相試験、すなわち AP 療法を標準治療とし、奏効率の最も良かった TC 療法と、奏効率と完遂率で DC 療法に勝る DP 療法が試験治療として選択された。

プロトコールは既に完成し、2006 年 9 月には臨床試験審査委員会（特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構）の承認が得られ、各施設の IRB の承認のもと、同年 12 月より登録が開始され、2007 年 3 月現在、IRB 承認施設 58 施設、24 症例が登録されプロトコール治療が開始されている。

E. 結論

DP 療法、DC 療法、TC 療法の 3 つの併用療法とも第Ⅲ相試験を行う上で奏効率、安全性ともに十分と判断されたが、奏効率、完遂率、第Ⅲ相試

験の必要症例数の検討から試験治療として DP 療法、TC 療法が選択され、国際的に標準治療と考えられている AP 療法とのランダム化比較第Ⅲ相試験のプロトコールを作製し、試験治療が開始された。

F. 健康危険情報

今回開始された第Ⅲ相試験では目下のところ重篤な有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Banno K., Yanokura M., Susumu N., Kawaguchi M., Hirao N., Hirasawa A., Tsukazaki K., Aoki D.: Relationship of the aberrant DNA hypermethylation of cancer-related genes with carcinogenesis of endometrial cancer. *Oncol. Rep.* 16: 1189-1196, 2006
- 2) Yanokura M., Banno K., Kawaguchi M., Hirao N., Hirasawa A., Susumu N., Tsukazaki K., Aoki D.: Relationship of aberrant DNA hypermethylation of CHFR with sensitivity to taxanes in endometrial cancer. *Oncol Rep.*, 17: 41-48, 2007

2. 学会発表

- 1) 青木大輔：生涯研修プログラム クリニカルカンファレンス 子宮体部漿液性腺癌、明細胞腺癌. 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学

術講演会 (横浜), 2006, 4月

- 2) 阪埜浩司, 矢野倉 恵, 進 伸幸, 川口牧子, 桑原佳子, 平尾薫丸, 塚崎克己, 三木義男, 青木大輔, 吉村泰典: 家系内癌集積性を有する子宮体癌症例を対象としたDNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の生殖細胞変異解析. 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (横浜), 2006, 4月
- 3) 進 伸幸, 平尾 健, 川口牧子, 東口敦司, 片岡史夫, 平沢 晃, 玉田裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典: 進行子宮体癌における新たな予後因子—CD8 陽性 cytotoxic lymphocyte とマイクロサテライト不安定性 (MSI) —. 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (横浜,) 2006, 4月
- 4) 進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 富田明代, 平沢 晃, 玉 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔: シンポジウム: 子宮体癌における妊孕性温存高用量MPA (酢酸メドロキシプロゲステロン) 療法の適応と安全性. 第 40 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 (岐阜), 2006, 7月
- 5) 末盛友浩, 進 伸幸, 野田朋美, 矢野倉 恵, 市川義一, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木

大輔: シンポジウム: 子宮体癌の予後因子としての COX-2 発現および腫瘍内 CD8 陽性リンパ球数の意義. 第 40 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 (岐阜), 2006, 7月

- 6) 市川義一, 進 伸幸, 末盛友浩, 川口牧子, 富田明代, 平沢 晃, 玉田裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 向井萬起男, 青木大輔: 子宮体癌の大網転移に影響する臨床病理学的因子の検討. 第 44 回日本癌治療学会総会 (東京), 2006, 10月
- 7) Kitagawa R., Yaegashi N., Aoki D., Sagae S., Sakuragi N., Takeuchi S., Watanabe Y., Ochiai K., Sugimori H., Noda K.: Practice patterns for the postoperative management of endometrial cancer: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). The 11th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, October 2006, Santa Monica, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

子宮体がんのリンパ節郭清個別化のためのリンパ節転移予測スコアシステムの確立

分担研究者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授
研究協力者 渡利英道 北海道大学病院婦人科 助手
研究協力者 藤堂幸治 北海道大学病院婦人科 助手

研究要旨

われわれは1)血中CA125レベル、2)MRIによるvolume index、3)腫瘍分化度・組織型の3つの指標の組み合わせによりリンパ節転移の確率を推測することができるか否かを検討した。これら3つの指標はそれぞれ独立したリンパ節転移リスク因子であった。これらの因子のうち幾つ認めるかをリンパ節転移スコア(LNM score)とした。スコア=0のlow risk groupでは傍大動脈リンパ節転移頻度は0.5%であり、傍大動脈リンパ節郭清は省略可能なことが示唆される。今後大規模な多施設共同研究により前方視的にこのLNM scoreの有用性が検討されるべきであると考えます。

A. 研究目的

子宮体がんにおけるリンパ節転移を術前に予測する方法を確立する。

患者コホートにあてはめ、本スコアの妥当性を検証する(validation study)。

B. 研究方法

骨盤および傍大動脈リンパ節郭清をふくむ手術治療を受けた214例の体がんのMRIによる3方向の腫瘍経の積(腫瘍量の指標:volume index)、術前血中CA125値、組織所見(分化度と組織型)とリンパ節転移との関連をロジスティック回帰分析を用いて検討し、リンパ節転移スコアを作成する(pilot study)。このpilot studyによるスコアを211例の異なる体がん

C. 研究結果

Pilot study (Am J Obstet Gynecol, 2003)の結果、子宮体がんの治療前に評価できる項目のうち、Volume index、血清CA125、分化度/組織型がリンパ節転移の独立危険因子であることが明らかとなった(表1)。これらの因子のうち幾つ認めるかをリンパ節転移スコア(LNM score)とした。このスコアに基づくリンパ節転移率は、スコア=0:3.4%、スコア=1:7.7%、スコア=2:44.4%、スコア=3:70.0%であった。

傍大動脈リンパ節転移について見ると、スコア=0: 0%、スコア=1: 5.8%、スコア=2: 30.6%。スコア=3: 50.0%であった。リンパ節転移について、スコア=0を低リスク群、スコア=1を中リスク群、スコア=2を高リスク群、スコア=3を極高リスク群とする。

	odds ratio (95%CI)	p-value
MRI Volume Index (<40 vs ≥40)	5.3 (2.1-13.3)	<0.0005
CA125 level (Low vs High)	3.0 (1.3-7.3)	<0.05
Myoinvasion by MRI (<1/2 vs ≥1/2)	2.0 (0.7-5.2)	NS
Histological grade/histology (G1/G2 vs G3/serous)	3.8 (1.4-10.4)	<0.01

(Todo et al. 2005, under submission)

表1. 術前に評価可能なリンパ節転移リスク因子の多変量解析

上記の LNM score を異なる体がん症例 211 例にあてはめた。この validation study においても、Volume index、CA125、分化度/組織型はリンパ節転移の独立危険因子として認められた。リンパ節転移頻度は低リスク群で 3.2%、中リスク群で 15.3%、高リスク群で 30.2%、極高リスクで 78.6%であった。傍大動脈節転移頻度は低リスク群で 1.0%、中リスク群で 11.9%、高リスク群で 23.8%、極高リスク群で 57.1%であった。これらは pilot study による LNM score で推定された転移頻度と高い確度で一致していた。

両 study を併せた合計 425 例での LNM score と骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移との関係を表 2 に示す。

LNMS	リンパ節転移率 (%)	
	骨盤リンパ節	傍大動脈リンパ節
0	3.3	0.5
1	11.7	9.2
2	36.4	28.0
3	75.0	54.2

表2. リンパ節転移スコアと予測リンパ節転移率 (LNMS: リンパ節転移スコア、LNM: リンパ節転移、PANM: 傍大動脈節転移)

これらの結果からスコア=0の low risk group では傍大動脈リンパ節郭清は省略可能なことが示唆される

D. 考察

傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義が不明確である現在、安易な縮小手術は治療成績の悪化を招く可能性があるが、低リスクにおいては傍大動脈リンパ節郭清の省略は妥当性を持つと考えられる。

リンパ節郭清の治療的意義がほぼ認められている現在、安易な縮小手術は治療成績の悪化を招くため低リスク全例に傍大動脈リンパ節郭清に加えて骨盤リンパ節郭清までを省略することはできない。ただし低リスク群の中でMRI上筋層浸潤が浅く、G1の類内膜腺癌では全てのリンパ節郭清を省略しうると考えられる

E. 結論

LNM score はリンパ節郭清術適応の個別化に有用な情報を与える。大規模多施設共同試験で本スコアの有用性が確立されることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Todo Y., Okamoto K., Hayashi M., Minobe S., Nomura E., Keira M., Hareyama H., Ebina Y., Watari H., Sakuragi N.: A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. Gynecol. Oncol., 104: 623-628, 2007

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究
— 予後因子となる分子指標の検索を中心として —

分担研究者 八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授
研究協力者 伊藤 潔 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 助教授

研究要旨

子宮体がんにおけるprogesterone receptor isoform (PRA, PRB)の予後因子としての特異的な役割は、いまだ解明されていない。本研究では、子宮類内膜腺癌局所におけるPR isoformの発現を調べ、臨床病理学的因子や予後との相関を検討した。当科にて手術を施行した子宮類内膜腺癌103例を使用し、PRA、PRB、ER α 、ER β 、Ki67の免疫組織化学染色を施行した。また類内膜腺癌33例においてRT-PCRでPRBのmRNA定量を行った。PRAは51例(48.5%)、PRBは79例(76.7%)で発現を認めた。PRBの免疫組織化学染色の発現とreal time RT-PCRでのmRNA量は有意な相関を認めた(P=0.012)。PRA、PRBの発現が高い症例は有意に高分化型であった(PRA; P=0.0001, PRB; P=0.002)。PRAまたは/かつPRB陰性症例は有意に無病生存期間が短かった(P=0.0005)。また、生存している症例94人のうち、PRAまたは/かつPRB陰性症例は43人(45.7%)であったが、死亡した症例9例全てがPRAまたは/かつPRB陰性であった(100%)。加えて、多変量解析を施行したところ無病生存期間に関して、PRAの発現の有無が独立した予後因子となった(P=0.0258)。子宮類内膜腺癌において、PRA、PRBの共発現、特にPRAの発現が重要な予後因子となりうる可能性がある。

A. 研究目的

子宮体がんの増殖進展には、局所におけるエストロゲンの持続的な暴露が強く関与することがよく知られている。そしてプロゲステロンは、子宮体がんにおいて増殖抑制能を有していることが報告されている。

PRにはAとBの2つのisoformが存在する。PRAの一次構造は、PRBのN末端側の164アミノ酸を欠いたものである。PRBはリガンド結合依存的に標的遺伝子の転写活性を促進する一方、PRAはそのPRBの機能を抑制する機能をもつことがわかっている。

いままでの検討で、PRA が進行子宮体がんが発現を認めないとの報告や、PRB が遠隔転移において発現しているとの報告がみられる。それに反して、低分化癌においてPRBの発現が低下しており、PRAではなくPRBの発現の低下が予後不良因子であるなど、子宮体がんにおけるPR isoform (PRA, PRB) の予後因子としての特異的な役割は、いまだ解明されていない。本研究では、子宮類内膜腺癌局所におけるPR isoformの発現を調べ、臨床病理学的因子や予後との相関を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1993年から2004年まで東北大学病院で施行した手術症例より採取した類内膜腺癌103例を使用しPRA、PRB、ER α 、ER β 、Ki67の免疫組織化学染色を施行した。さらに類内膜腺癌33例においてPRBのreal time RT-PCRによりmRNA定量を行った。そして臨床病理学的因子、予後との相関を比較検討した。本研究は当院倫理委員会の了承を得るとともに、すべての症例においてインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

免疫組織化学染色ではPRA、PRB、ER α 、ER β 、Ki67ともに癌細胞の核に発現を認めた。PRA陽性は51例(48.5%)であり、このうちPRB陰性は1例(1.9%)のみであった。PRB陽性は79例であり、このうちPRA陰性は29例(36.7%)であった。PRA陽性かつPRB

陽性例は48.5%(50/103)、PRA陰性かつPRB陰性例は22.3%(23/103)であった。PRA、PRBともに、高分化な症例で有意に高発現していた(PRA;P=0.0001、PRB;0.002)。PRA、PRBともにER α と有意に正の相関(PRA;P=0.003、PRB;P<0.001)、Ki67と負の相関(PRA;P=0.003、PRB;P=0.002)を認めた。PRBの免疫組織化学染色の発現とreal time RT-PCRでのmRNA量は有意な相関を認めた(P=0.012)。

類内膜腺癌103例における単変量解析ではPRA、PRBの発現の有無、分化度が無病生存期間、全生存期間ともに予後因子となる結果であった。そして Kaplan-Meier法による生存曲線における解析では、PRA または/かつ PRB 陰性症例は有意に無病生存期間が短かった(P=0.0005)。また、生存している症例94人のうち、PRA または/かつ PRB 陰性症例は43人(45.7%)にも関わらず、死亡した症例9例全てがPRA または/かつ PRB 陰性であった(100%)。加えて、多変量解析を施行したところ無病生存期間に関してPRBではなくPRAの発現の有無が独立した予後因子となった(P=0.0258)。

D. 考察

PRBの発現は予後良好な高分化型で有意に高発現しており、PRB陰性例は有意に予後不良であるが、PRAの発現は予後には関与しないなどの報告がみられる。しかしながら、これらはPR isoform両方の発現を同時に検討をしているものではない。今回われわれ

の検討では、PR isoform の発現を同時に検討し、PRA, PRB 両方とも発現を認めない症例は有意に予後不良であった。そして、どちらか一方しか発現が認められない症例も、有意に予後不良であった。そのうち PRA 陰性、PRB 陽性の症例は 1 例のみであり、さらに多変量解析では、PRB ではなく PRA の発現の有無が独立した予後因子であったことを考慮すると、PRA の発現の有無が子宮類内膜腺癌の予後に関与するのではないかと考えられた。今までの検討では、子宮体がんにおいて PRB を介した増殖抑制との報告が多くみられていた。しかしながら、最近の報告では体がんの cell line において、PRB より PRA が増殖抑制に働いているとの報告もみられていることを考えると、PRB のみならず、PRA の発現が子宮体がんの増殖、進展、予後に関与している可能性がある。

E. 結論

子宮類内膜腺癌において、PRA、PRB の共発現、特に PRA の発現が重要な予後因子となりうる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito S., Ito K., Nagase S., Suzuki T., Akahira J., Okamura K., Yaegashi N., Sasano H.: Progesterone receptor isoforms as a prognostic marker in human endometrial carcinoma. *Cancer Sci.*, 97: 1308-1314, 2006

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

分担研究者	深澤一雄	獨協医科大学産婦人科	教授
研究協力者	香坂信明	獨協医科大学産婦人科	助手
研究協力者	亀森 哲	獨協医科大学産婦人科	助手

研究要旨

進行子宮体がんに対しては有効な治療法がないためにその予後は極めて悪い。今回、同時化学放射線療法の有効性が示唆された。

A. 研究目的

本邦ではまだ子宮頸がんの方が多いが、体がんは年々増加傾向にあり、生活習慣の欧米化を考慮すると、近い将来その比率が逆転する可能性がある。子宮体がんの中でも早期がんは治癒が望める一方、進行がんは有効な治療法がないためにその予後は極めて悪い。そこで今回、進行子宮体がんに対して、同時化学放射線療法の有効性について検討した。

B. 研究方法

子宮体がんIV期症例に対して、DP(Docetaxel + Cisplatin)、TC(Paclitaxel + Carboplatin)いずれかの化学療法を行い、同時に放射線照射(全骨盤)を開始した。効果判定及び有害事象等の出現により、薬剤や照射の変更、中止を考慮した。(倫理面への配慮)人権擁護上の配慮、不利益や危険性の排除等、研究対象者

より十分なインフォームドコンセントを得て行い、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

4例すべてIVb期(肺転移3例、上縦隔リンパ節転移1例)で、上記治療によりPR3例、PD1例であった。上縦隔リンパ節転移部位と1例の肺転移部位ではCRが得られた。PDの1例は、多発肺転移に部分的縮小を認めたが、新病変が1カ所出現したことによるもので、4例すべてで腫瘍マーカーは減少した。

D. 考察

子宮体部局所に関しては4例ともPRで、上縦隔リンパ節転移症例は他のリンパ節の縮小も著しく、化学療法4コース施行後に手術を行い(両側付属器転移あり)、現在維持化学療法中で経過良好である。他の3例においても重篤な有害事象は出現しておらず、現在も化学療法を継続中である。

E. 結論

進行子宮体がんに対する DP、TC を用いた同時化学放射線療法は、重篤な有害事象の出現もなく、有用な治療法となり得る可能性が示唆されたが、まだ症例数が少なく、今後も検討を重ねたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

熱可逆性ハイドロゲルを培養基材に用いた再発した子宮体がんに対する
抗癌剤感受性試験

分担研究者 木口一成 聖マリアンナ医科大産婦人科 教授
研究協力者 鈴木直 聖マリアンナ医科大産婦人科 講師

研究要旨

再発した子宮体がんを熱可逆性ハイドロゲルを培養基材に用いた抗癌剤感受性試験を行い、結果に基づきオーダーメイドな化学療法を行い、治療効果を解析し、その有用性について評価した。この結果、判定可能率は100%であり、薬剤感受性率がCDDP、MMC、5FUがともに40.0%であったことより、これらの薬剤がkey drugになる可能性が示唆された。また、奏効率は、33%であった。新しい培養用基材を使用した感受性試験は、再発した子宮体がん患者の化学療法の個別化を目指すうえで有効な手段であると考えられる。

A. 研究目的

近年子宮体がんは増加傾向にあり、それに伴い、再発例も増加しているが、有効な治療法や標準的な治療は確立されていない。熱可逆性ハイドロゲル（Thermoreversible gelation polymer; TGP）は、転移温度(22°C)の上下でゾル・ゲル状態が可逆的に変化する高分子化合物である。TGPの特徴として、細胞の包埋・回収が酵素処理を必要とせず、温度変化のみで可能であり、細胞や組織に障害を与えないことが挙げられる。本研究では、TGPを培養用基材に用いて、再発した子宮体がんに対する感受性試験を行い、結果に基づきオーダーメイドな化学療法を行い、治療効

果を解析し、その有用性について評価した。

B. 研究方法

2004年2月から2006年6月まで聖マリアンナ医科大学病院にて手術あるいは生検をした再発した子宮体がん5例を対象とした。全例、試験前に十分な説明を行い、文書で同意を得た。TGPを用いた感受性試験を施行し、cisplatin (CDDP)、mitomycin C (MMC)、5-fluorouracil (5FU)、paclitaxel (PTX)、irinotecan (CPT-11)に対するIC₅₀値 (inhibition concentration; 50%抑制濃度)を求めた。IC₅₀値と各抗癌剤の最高血中濃度 (peak plasma concentration; PPC)を比較し、

IC₅₀ 値 < PPC の場合、感受性ありと判断した。患者の全身状態、再発部位を考えながら感受性が認められた抗癌剤を中心に投与計画を決め、オーダーメイドな化学療法(点滴静脈投与、動注療法)を施行した。

C. 研究結果

1. TGP 法で判定可能であった症例数は5例中5例で、判定可能率は100%であった。
2. TGP 法による薬剤感受性率は、CDDP、MMC、5FU がともに 40.0%、PTX が 20.0%、CPT-11 が 0%であった。
3. 判定可能であった5例について、癌病変部において抗癌剤の効果を評価できる症例は3例認めた。CR1例、SD1例、PD1例認め、奏効率は33.3%であった。

D. 考察

再発した子宮体がんに対して行ったTGP法は、100%と高い判定可能率であった。また、薬剤感受性率がCDDP、MMC、5FU がともに40.0%であったことより再発した子宮体がんに対し、これらの薬剤が key drug になる可能性が示唆された。評価できた症例が3例と少数であったため、今後の課題であるが、症例数を集め、感受性の判定基準にIC₅₀値のCut off値を設定し、より厳密な判定をしていきたい。

E. 結論

新しい培養用基材(TGP)を使用した感受性試験は、再発した子宮体がん患

者の化学療法の個別化を目指すうえで有効な手段であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大原 樹, 木口一成, 和田康菜, 鈴木直, 小林陽一, 月川 賢, 石塚文平: 熱可逆性ハイドロゲル(Thermoreversible gelation polymer; TGP)を培養基材に用いた婦人科癌に対する抗癌剤感受性試験. 聖マリアンナ医科大学雑誌, 34: 73-85, 2006
- 2) 木口一成, 小野晃子, 星川咲子: 子宮体癌の細胞診・組織診. 臨床婦人科産科, 61:120-125, 2007

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

本邦における子宮体がん手術療法の現状に関する調査

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授
研究協力者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師

研究要旨

子宮体がんに対する標準的手術療法検討のため、本邦における子宮体がん手術の現況について主要婦人科がん治療施設にアンケート調査を実施した。子宮摘出術式については単純子宮全摘術のみを採用する施設が 35.3%と最も多く、次いで準広汎子宮全摘術のみを採用する施設が 30.2%であった。一方、臨床病理学的因子によって術式を変更している施設が 35.5%であったが、広汎子宮全摘術を採用している施設は 29.5%に留まった。今回の調査から本邦においては子宮体がんに対する手術術式は統一されておらず、治療標準化のための前方視的臨床試験による手術治療成績の検証が必要であると考えられた。

A. 研究目的

子宮体がんに対する標準的手術療法の検討のため、本邦における子宮体がん手術の現況について主要婦人科がん治療施設にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

総数 215 施設に文書を用いた調査を行った。

C. 研究結果

調査施設中 139 施設 (57.2%) から有効回答が得られた。この結果、子宮摘出術式については術前検査情報に

関係なく単純子宮全摘術のみを採用する施設が 35.3%と最も多く、次いで準広汎子宮全摘術のみを採用する施設が 30.2%であった。一方組織分化度、頸管浸潤、画像所見による筋層浸潤等の術前臨床情報によって子宮摘出術式を変更している施設は 35.5%であったが、広汎子宮全摘術を子宮体がんの手術術式として採用している施設は全調査施設中 29.5%に留まった。さらに子宮摘出術式については調査対象施設中大学病院および一般病院に比較してがん治療専門施設において、より高頻度に単純子宮全摘術が選択されている傾向が認められた。また骨