

200721010A

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 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成 20 (2008) 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, 野村弘行	
III. 分担研究報告	
1. 骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を含む手術療法と術後化学療法による子宮体癌治療後の再発様式と治療成績	10
櫻木範明, 渡利英道	
2. 骨盤リンパ節に複数個転移陽性の場合の子宮内膜癌における傍大動脈リンパ節郭清の治療的有用性に関する研究	13
八重樫伸生, 高野忠夫	
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	16
深澤一雄	
4. ヒト子宮体癌培養細胞におけるメラトニン受容体の発現	18
木口一成, 鈴木 直	
5. 分子生物学的情報に基づく婦人科癌化学療法の検討	20
星合 昊, 渡部 洋	
6. 「Q-TWiST解析を用いた子宮体がん併用化学療法の評価」に関する研究	22
竹内正弘, 道前洋史	
7. 子宮体癌における術後療法の有用性の検討	27
寒河江 悟	
8. 子宮体癌IV期の臨床経過についての検討	30
勝俣範之	
9. 初期子宮体癌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再発危険因子に関する検討	32
進 伸幸	
IV. 資料	
①実施計画書 (プロトコール)	36
②モニタリングレポート	103
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	115
VI. 研究成果の刊行物・別刷	117

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
寒江江 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薬物療法部薬物療法室 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）

小宮山慎一 藤田保健衛生大学医学部産婦人科 講師
鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科 講師
高野忠夫 東北大学病院婦人科 講師
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
野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助教
道前洋史 北里大学薬学部臨床統計部門 助教
渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 准教授
渡利英道 北海道大学病院婦人科 講師

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
研究協力者 野村弘行 慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

研究要旨

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、標準的化学療法である Doxorubicin + Cisplatin (AP 療法) と Taxane 製剤と Platinum 製剤の組み合わせのうち DP 療法 (Docetaxel + Cisplatin) および TC 療法 (Paclitaxel + Carboplatin) を比較するランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を開始した。本試験の Primary endpoint は無増悪生存期間、Secondary endpoint は全生存期間、有害事象発生率、投与状況、リンパ節郭清状況とした。

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
薬物療法部 薬物療法室 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 講師

高野忠夫

東北大学病院婦人科 講師

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 准教授

道前洋史

北里大学薬学部臨床統計部門 助教

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

野村弘行

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

小宮山慎一

藤田保健衛生大学医学部産婦人科

講師

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 併用療法 (AP 療法) と Taxane 製剤 + Platinum 製剤併用療法と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 PFS 等を比較することにより、子宮体がん 高再発危険群に対するより有効な新しい標準的化学療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1) 既に実施された Taxane + Platinum 併用療法の第Ⅱ相試験 (進行・再発子宮体癌に対する DP (Docetaxel + Cisplatin), DC (Docetaxel + Carboplatin), TC (Paclitaxel + Carboplatin) のランダム化第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、これらの臨床的有効性を、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。本試験の Primary endpoint は無増悪生存期間 (PFS)、Secondary endpoint は全生存期間 (overall survival)、有害事象発生率、投与状況 (tolerability)、リンパ節郭清状況とした。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した。

- ・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。
- ・後腹膜リンパ節廓清の位置づけとその有用性に関する検討。
- ・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 (Ⅳ期) における化学療法を含む集学的治療の考察。
- ・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。
- ・新たなホルモン療法の可能性に関する検討。
- ・QOL も加味した統計学的評価方法の検討。

C. 研究結果

1) 本第Ⅲ相試験に先立って行われた進行・再発子宮体癌に対する DP (Docetaxel + Cisplatin), DC (Docetaxel + Carboplatin), TC (Paclitaxel + Carboplatin) のランダム化第Ⅱ相試験の最終解析結果の概略を示す。

- ・奏効率は DP 療法 51.7% (15/29, 95%CI: 32.5~70.6%)、DC 療法 48.3% (14/29, 95%CI: 29.4~67.5%)、TC 療法 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)、アレルギー反応/過敏症(G4)、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 サイクル以上実施できた完遂率は DP 療法 72.4% (21/29, 95%CI: 52.8~87.3%)、DC 療法 69.0% (20/29, 95%CI: 49.2~84.7%)、TC 療法 90% (27/30, 95%CI: 73.5~97.9%) 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 サイクル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。

目標症例数は以下の点を考慮して設定された。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。しかしながら、GOG122 試験では、予後不良な組織型である漿液性腺がんが 20%、G3 が 50% 含まれていた。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% と報告しているが、こちら

は予後良好な組織型である G1 の症例が 55%含まれていた。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ものとした。以上より、目標症例数は、各群 200 例、計 600 例とした。

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。

primary endpoint は PFS、secondary endpoint 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施設格差の指標としてリンパ節の郭清状況として第Ⅲ相試験のプロトコルを作成した (別添資料を参照)。

本第Ⅲ相試験のプロトコルは、2006 年 9 月に特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) の臨床試験審査委員会の承認が得られ、各施設の IRB の承認のもと、同年 12 月より登録が開始された。2008 年 3

月現在、IRB 承認施設 101 施設、58 施設から 170 例が登録されている。この間、2007 年 7 月に第 1 回のモニタリングを行い安全性を確認した上で、同年 8 月にはより登録を容易とするためにプロトコルを改訂した。次いで 2008 年 1 月に第 2 回のモニタリング (別添資料を参照) を実施した。

2) 子宮体がんの治療に関する調査研究の結果、海外における子宮体がん治療では放射線療法と化学療法の優劣が論じられるだけでなく、併用療法の有効性が検討されていることが判明した。特に北欧を中心としたグループでは全骨盤照射と化学療法 (化学療法のレジメが厳密に規定されていない) を併用すると照射単独より予後が良好であることを示していることから、その際にどのような化学療法のレジメンがもっとも有効かという課題が注目されている。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が、治療の成否に関する因子として月経周期の不整やがん家族歴が関与する可能性があることが示された。一方で、進行がんの治療に際しては、PFS として 1 年程度が期待され、増悪が認められてもさらに約 1 年の生存が期待できることから局所再発に対する放射線療法やホルモン治療も視野に入れた集学的治療が必要であることなどが判明している。リンパ節廓清の範囲や程度は施設によってはさまざまであり、特に傍大動脈リンパ節廓清については現時点でも

一定の見解が得られているとはいえないが、系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清が適確な術後化学療法と組み合わせられることによって予後の改善が見込まれることも示された。さらに、新規ホルモン療法剤としてのメラトニンの可能性や抗がん剤感受性を規定する因子として hMLH1, metastatin, AXOR12, HIF1-alpha の発現があわせて検討された。これらの知見は、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が、あわせて、QOL の評価をも組み込んだ統計解析手法も将来的には有用と考えられ、臨床試験の解析に Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST) 解析を取り入れることを試みた。

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いえず、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、臨床第 III 相試験である本試験

が開始され、実際の運用にあたっては、データセンターおよび試験事務局を中心とした組織が順調に機能していることが必須である。2008 年 3 月の時点で 58 施設から症例登録がなされ、多数の施設が参加する本試験の運営にあたっては今後もデータマネジメント機能を強化し試験の質を維持することが重要である。

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 相試験のプロトコルを作製し、試験治療が開始された。現在、順調に症例の集積が行われている。

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急送報告を要する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) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N, Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Status of surgical treatment

- procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey. *Gynecol Oncol*, 105: 325-328, 2007
- 2) Banno K, Yanokura M, Kawaguchi M, Kuwabara Y, Akiyoshi J, Kobayashi Y, Iwata T, Hirasawa A, Fujii T, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Epigenetic inactivation of the *CHFR* gene in cervical cancer contributes to sensitivity to taxanes. *Int J Oncol*, 31: 713-720, 2007
2. 学会発表
- 1) 阪埜浩司, 矢野倉 恵, 進 伸幸, 桑原佳子, 平沢 晃, 塚崎克己, 菅野康吉, 青木大輔, 吉村泰典: マイクロサテライト不安定性(MSI)陽性子宮体癌におけるフレームシフト変異標的遺伝子の解析. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会(京都), 2007, 4月
- 2) 野村弘行, 進 伸幸, 鶴田智彦, 末盛友浩, 市川義一, 東口敦司, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌における傍大動脈リンパ節転移に関わる危険因子および術中迅速病理診断の有用性に関する検討第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会(京都), 2007, 4月
- 3) 末盛友浩, 進 伸幸, 矢野倉 恵, 市川義一, 野村弘行, 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: COX-2発現量およびCD8陽性リンパ球数が進行期子宮体癌の予後に与える影響. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会(京都), 2007, 4月
- 4) 市川義一, 進 伸幸, 鶴田智彦, 末盛友浩, 東口敦司, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔, 吉村泰典: 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59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会(京都), 2007, 4月
- 5) 市川義一, 進 伸幸, 末盛友浩, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 富永英一郎, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔: 再発子宮体癌に対するDP (docetaxel, cisplatin)療法の認容性および治療効果に関する検討. 第42回日本婦人科腫瘍学会学術集会(東京), 2007, 4月
- 6) Yanokura M, Banno K, Susumu N, Kuwabara Y, Hirasawa A, Tsukazaki K, Aoki D: Expression of a mitotic kinase, Aurora-A, affects taxane sensitivity in endometrial cancer. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG2007), September 2007, Tokyo, Japan

- 7) Seo KY, Suzuki A, Nakagawa H., Yamagami W, Nomura H, Suemori T, Susumu N, Y. Yoshimura, D. Aoki: Establishment and characterization of an endometrial cancer lymph node metastasis mouse model. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG2007) , September 2007, Tokyo, Japan

- 8) Nomura H, Aoki D, F Takahashi, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N: Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group trial (JGOG2041), ASCO, 2008 submitted

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

骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法による
子宮体癌治療後の再発様式と治療成績

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 講師

研究要旨

子宮体癌の手術療法においては、骨盤および傍大動脈リンパ節を含む系統的なリンパ節廓清が正確な病期の決定のために重要であることは広く認知されているが、特に傍大動脈リンパ節廓清の治療的意義については未だ議論のあるところである。また、子宮体癌の術後療法として、従来より広く用いられていた放射線療法よりも化学療法の有用性に関する報告が近年散見されるようになってきている。そこで、従来よりわれわれの教室で行って来た系統的なリンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法を組み合わせた治療法を用いた場合の再発部位とそれらの危険因子、および治療成績を検討することで、その治療戦略の有用性を検証することを本研究の目的とした。

A. 研究目的

系統的な骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法を行った患者の初回再発部位とその危険因子および治療成績を検討することで、治療戦略の有用性を明らかにすること、治療成績向上の為の今後の課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1982-2002年に初回治療として拡大子宮全摘術+両側付属器摘出術+系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清

を行い、再発危険群に対して化学療法を施行した子宮体癌症例の初回再発部位およびその病理組織学的危険因子、進行期別の5年生存率を検討した。

C. 研究結果

この研究期間の5年生存率は、I期:97.5%、II期:87.5%、III期:85.2%、IV期:12.5%であった。288例中32例(11.1%)に再発を認めた。リスク群別には、低リスク群92例中2例(2.2%)、中リスク群98例中9例(9.2%)、高リスク群98例中20例(20.4%)の頻度であった。

再発部位としては、遠隔(12例)、腔断端(8例)、腹腔内(7例)、骨盤内(2例)リンパ節 2例)の順に認められた。リンパ節再発の2例はいずれも廓清範囲外の再発であった。最も高頻度に認められた遠隔再発に対する病理学的危険因子は、構造異型、核異型、筋層浸潤、脈管侵襲、頸部浸潤、リンパ節転移であり、腔断端再発の危険因子は頸部浸潤とリンパ節転移であった。

I/II期症例においては、構造異型と核異型が遠隔再発と関連が認められた。低・中リスク群の再発症例においては、11例中7例が生存していたが、高リスク群における再発症例では20例中わずか1例のみが生存していた。

D. 考察・結論

系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法の組み合わせによる集学的治療により、リンパ節再発を減少させることが明らかとなった。また、遠隔再発が最も高頻度に認められたことから、今後は新たな薬剤の組み合わせによる化学療法の有用性、あるいは分子標的薬剤の有効性などを検討することで、さらなる子宮体癌患者の治療成績の向上を目指さなければならないと考えられた。

E. 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) Steiner E, Plata K, Interthal C, Schmidt M, Faldum A, Hengstler JG, Sakuragi N, Watari H, Yamamoto R, Kolbl H. Diabetes mellitus is a multivariate independent prognostic factor in endometrial carcinoma. A clinicopathologic study on 313 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*.; 28: 95-97, 2007

2. 学会発表

- 1) 渡利英道, 森脇征史, 保坂昌芳, 原 洋子, 藤堂幸治, 武田真人, 蝦名康彦, 櫻木範明. 骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法による子宮体癌治療後の再発様式. 第42回日本婦人科腫瘍学会(東京), 2007年, 6月
- 2) Watari H, Xiong Y, Kojima T, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N: Cyr61, a member of ccn family, predicts survival of patients with endometrial cancer. XXth Asian Oceanian Congress of Obstetrics and Gynecology, September 2007, Tokyo, Japan

F. 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

骨盤リンパ節に複数個転移陽性の場合の子宮内膜癌における
傍大動脈リンパ節郭清の治療的有用性に関する研究

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 高野 忠夫 東北大学病院婦人科 講師

研究要旨

子宮内膜癌の生存率が傍大動脈リンパ節 (PAN) 郭清の有無によって改善するかどうかを知るために、1993 年から 2004 年にかけて、東北 6 大学で根治外科治療を行った子宮内膜癌患者から計 63 人の IIIc 期患者を抽出した。全ての患者は子宮全摘出術、左右付属器摘出術、骨盤内リンパ節 (PLN) 郭清を行い、補助的化学療法を術後に行った。生存率は Kaplan-Meier 曲線や log rank test を用いて解析した。予後因子に関しては多変量解析によって決定した。PLN+PAN(-)郭清(25 人)と PLN+PAN(+)(38 人)のグループの間で、年齢差や組織病理学的検討で予後因子に統計学的な有意差はなかった。組織の分化度 ($p=0.026$)、腹膜転移 ($p=0.033$)そして PLN 陽性部位の数 (≤ 1 または ≥ 2) ($p=0.010$) は生存率に関係していた。多変量解析では、PLN 陽性部位の数が生存率に関係した ($p=0.040$)。PLN 陽性が 2 ヶ所以上 (33 人) の場合、PAN 郭清を施行した群では PLN 郭清だけ ($p=0.011$) に比べて生存率が顕著に改善していた。初期の PAN 領域の再発は、PLN+PAN 郭清のグループ (38 人中 1 人) より、PLN 郭清のグループ (25 人中 6 人) のほうが高かった ($p=0.013$, Odds Ratio=11.68)。以上から、PLN 陽性部位の数が子宮内膜癌ステージ IIIc の予後に関係している因子であることが示唆された。PAN 郭清は PAN の再発を減らし、PLN 陽性部位が 2 つ以上の患者の生存率を改善する可能性がある。今後臨床的な試みによって、PAN 郭清の戦略や手術操作を確立する必要がある。

A. 研究目的

この研究は、傍大動脈リンパ節 (PAN) 郭清が子宮内膜癌 IIIc 期患者の生存率

を改善する独立した予後因子となりうるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

東北6大学で1993年から2004年にかけて手術を施行した子宮内膜癌の患者のうち、計63人のIIIc期患者を抽出した。全ての患者は補助的化学療法を術後に伴い、子宮全摘出術、左右付属器摘出術、骨盤内リンパ節(以下PLN)郭清を行なった。傍大動脈リンパ節(以下PAN)郭清はPLN郭清と併用されたり、単独で行われたりした。生存率は Kaplan-Meier 曲線や log rank test を用いて解析した。予後因子に関しては、関連する項目を選んで多変量解析によって決定した。様々な変数での相関はカイ二乗検定とフィッシャーテストを用いて分析した。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計学的解析は StatView software package 用いて行った。

C. 研究結果

PLN+PAN(-) 郭清 (25 人) と PLN+PAN(+) 郭清(38 人)のグループの間で、年齢差や組織病理学的検討において、予後因子に統計学的な有意差はなかった。組織の分化度($p=0.026$)、腹膜転移($p=0.033$)そして PLN 陽性の数 (≤ 1 または ≥ 2) ($p=0.010$)は生存率に関係した。多変量解析では、PLN 陽性数は生存率に相関した($p=0.040$)。PLN 陽性が2ヶ所以上(33人)の場合、PAN郭清は PLN 郭清だけ($p=0.011$)に比べて生存率が顕著に改善した。初期の PAN の再発の発現は、PLN+PAN 郭清のグループ(38人中1人)より、PLN郭清のグループ(25人中6人)のほうが高かった($p=0.013$, Odds Ratio=11.68)。

予後因子を全63患者で解析した。単変量解析では、構造学的分化度($p=0.026$)、腹膜転移(0.033)、そして PLN 陽性の数($p=0.010$)が生存率に関連していた。脈間侵襲($p=0.198$)、組織学的亜型($p=0.150$)、子宮筋層浸潤($p=0.539$)、頸部浸潤($p=0.979$)、そして卵巣転移($p=0.529$)は生存率に関連しなかった。PLNとPLN+PAN郭清グループの生存率も比較したが、2つのグループの間で生存率の差はなかった($p=0.191$)。5年生存率は PLN 郭清で53.9%、PLN+PAN郭清グループで69.1%であった。さらにPAN転移がPLN+PAN郭清グループの予後に影響を与えるかどうか解析したところ、5年生存率はPAN転移陰性で82.4%で、PAN転移陽性で43.5%($p=0.039$)であった。

単変量の解析で生存率に関連する統計学的に重要な予後因子を集めて多変量の解析を行った。多変量の解析では、PLN 陽性の個数だけが生存のための予後関連因子であった($p=0.040$)。

さらに、PAN 郭清が生存率に影響を与えるかどうかを PLN 陽性数で検討した。PLN 陽性が2つ以下の場合(33人)、PAN 郭清は PLN 郭清だけに比べて生存率が改善していた($p=0.011$)。5年生存率は PLN グループ(12人)で19.4%であり、PLN+PAN グループ(21人)で59.6%だった。PLN 郭清グループ(25人)と PLN+PAN 郭清グループ(38人)の間での PAN 転移の再発の発生率が比べられた。しかし、これらのグループの間で PLN 陽性について有意差はなかった($p=0.140$)。PAN 再発の発生率は

PLN+PAN 郭清グループ (2.6%, 1/38; $p=0.013$, Odds Ratio=11.68) よりも PLN 郭清グループ (24.0%, 6/25) のほうが特に高かった。

D. 考察

リンパ節転移は子宮内膜癌にとって最も決定的な予後因子の1つである。

東北6大学病院の子宮内膜癌患者の5年生存率は、I期 (PLN 郭清グループ; 218人, PLN+PAN 郭清グループ; 185人)、II期 (30人, 33人)、そしてIIIa期 (32人, 41人) で、それぞれ 97.7%、94.3%、86.7%とすばらしい結果だった。各ステージにおいて、PAN 郭清は生存率を改善しないという結果が得られている (結果は別に発表)。すなわち PAN 郭清は初期の子宮内膜癌の患者における生存率を改善しなかった。このようなことから、我々はステージIIIcの患者に焦点を当てた。

PLN陽性が2つ以上の患者では、PAN 郭清がIIIc期の患者の生存率を統計学的に有意に改善した。また、PAN転移が PLN+PAN 郭清グループの予後に影響を及ぼすかどうかを解析した。5年生存率は PAN陰性で 82.4%、PLN陽性で 43.5%だった ($p=0.039$)。

PLNグループと PLN+PAN 郭清グループにおいて PANの再発の発生率も比べた。PANの再発の発生率は、PLN+PAN 郭清グループよりも PLN 郭清グループのほうが高かったことから、PAN 郭清が PAN再発を減少させる可能性が示唆された。これらより、PLN陽性数が、子宮内膜癌患者の独立した予後因子であること

と、2つ以上の PLN陽性の患者で PAN 郭清が生存率改善のために欠くことのできないものであるということを特定する初の報告である。さらに、PAN 郭清は他の臓器転移の源となりうる PAN再発を改善することが示唆された。

E. 結論

PLN陽性の数が子宮内膜癌IIIc期の予後に関係している因子である。PAN 郭清は PANの再発を減らし、PLN陽性を持つ患者の生存率を改善する可能性がある。今後、臨床的な試みによって、PAN 郭清の戦略や手術操作を確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T: Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multi positive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 107: 253-259, 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

厚生労働省科学研究費補助金（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が、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
療が望める一方、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)いづれ
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。効果判定お
よび有害事象等の出現により、薬剤や
照射の変更、中止を行った。

（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。1
例の上縦隔リンパ節転移部位、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、肺に新病変が1カ所出現し
たことによるもので、その後抗癌剤を
変更したが効果なく、治療開始から1
0ヶ月で永眠された。PR3例のうち
2例に対しては子宮摘出術が施行さ
れ、3症例とも現在担癌生存中である。

D. 考察

子宮体部局所に関しては4例とも
PRであったが、肺に新病変が出現し
たPD1例は前述のように永眠された。
上縦隔リンパ節転移の1例は他のリ
ンパ節の縮小も著しく、化学療法4コ
ース後に手術施行し（両側付属器転移

あり)、その後 Virchow リンパ節転移に対して放射線治療を行い、現在治療開始から1年半経過し担癌ではあるが比較的良好である。化学療法6サイクル後に手術を施行できた肺転移の1例は、現在治療開始から1年3ヶ月経過し、化学療法継続中で良好である。残りの肺転移1例に対しては、手術は施行できなかったが、治療開始から1年10ヶ月経過し、現在も化学療法継続中で比較的良好である。すべての症例において重篤な有害事象は出現せず、QOLは維持された。

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。まだ症例数および経過年数も少ないため、今後も検討を重ねたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

1) 田中聡子, 亀森 哲, 山崎龍王, 稲葉不知之, 香坂信明, 林 正路, 坂本尚徳, 大田順子, 深澤一雄, 稲葉憲之: 子宮体癌症例における術前 FDG-PET の有用性の検討. 第42回日本婦人科腫瘍学会(東京), 2007, 6月

2) 坂本尚徳, 深澤一雄, 稲葉憲之:

当科の婦人科癌診療における FDG-PET の有用性の検討. 第45回日本癌治療学会(京都), 2007, 10月

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

ヒト子宮体癌培養細胞におけるメラトニン受容体の発現

分担研究者 木口 一成 聖マリアンナ医科大学産婦人科 教授
研究協力者 鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科 講師

研究要旨

子宮体癌に対するメラトニンの影響を検討するため、子宮体癌培養細胞 Ishikawa においてメラトニン受容体の mRNA の発現を RT-PCR および免疫細胞染色により解析した。またエストロゲンとの interaction についても解析を行なった。その結果、Ishikawa 細胞にはメラトニン MT1 の受容体が発現していること、また Ishikawa 細胞のエストロゲン受容体 mRNA はメラトニン添加により減弱する事が示された。従ってメラトニンはエストロゲン受容体陽性子宮体癌に対する新たなホルモン療法としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年生活様式の欧米化に伴い、子宮体癌は我が国においても増加の傾向にある。比較的早期の子宮体癌は予後は良好であるが、進行および再発症例に対する治療法は未だ確立しておらず、早急な対策が望まれている。一方で一部の子宮体癌は乳癌と同様にエストロゲン受容体を有する事から、高容量黄体ホルモンによるホルモン療法も施行されているが、血栓症などの副作用の問題もあり、多用されてい

ないという現状がある。そこで新たな子宮体癌の治療法を模索するため本研究を行った。

B. 研究方法

エストロゲン受容体陽性の子宮体癌培養細胞株 Ishikawa に対し、今までの検討では松果体ホルモンであり、種々の固形癌に対し細胞増殖抑制効果を有するメラトニンが、Ishikawa 細胞に対しても増殖抑制効果を有する事、またその作用はメラトニン受容

体を介するものであることが明らかとなった。そこで本研究では Ishikawa 細胞におけるメラトニン受容体 mRNA の存在を RT-PCR および免疫細胞染色的に検討した。またメラトニンによる抗癌剤感受性に対する影響を見るために、熱可逆性ハイドロゲルを用いた抗癌剤感受性試験をメラトニン非添加/添加群で検討した。

C. 研究結果

RT-PCR により Ishikawa 細胞には MT1 の mRNA の発現が確認されたが MT2 は認められなかった。同様の結果は免疫細胞染色でも確認された。またメラトニン添加により Ishikawa 細胞におけるエストロゲン受容体の mRNA の発現の減弱を認めた。抗癌剤感受性試験ではメラトニンは Ishikawa 細胞に対するパクリタキセルの作用を有意に増強した。

D. 考察

本研究により子宮体癌培養細胞 Ishikawa において MT1 メラトニン受容体が発現していることが明らかになった。またメラトニン添加によりエストロゲン受容体の発現が減弱することから、エストロゲン受容体陽性の子宮体癌に対してメラトニンの抗腫瘍作用が期待され、高容量黄体ホルモン療法に加えて臨床応用が期待され

る。またパクリタキセルの抗腫瘍効果を増強したことから、メラトニンの biochemotherapy としての役割も今後検討されていくべきであろう。

E. 結論

子宮体癌培養細胞 Ishikawa には MT1 受容体が発現し、メラトニンの機序の1つとして、エストロゲン受容体の発現を減弱する事により細胞増殖抑制作用をきたす可能性が示唆された。メラトニンは子宮体癌培養細胞に対し、パクリタキセルの作用を増強する事が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kiguchi K, Ishizuka B. Expression of melatonin receptor (MT1) and Interaction between Melatonin and Estrogen in Endometrial Cancer Cell Line. J Obstet Gynaecol Res. (in press)

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