

ized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-

risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) *J Clin Oncol* 25: 274s, (suppl; abstr 5503) 2007.

---

進行子宮体癌における術前化学療法法の試み

札幌鉄道病院産婦人科 寒河江 悟、長多 正美、杉村 政樹

はじめに

子宮体癌は全体としては比較的予後良好であり、その理由は進行期I/II期で発見される症例が多いからである。しかし全体の2割ほどは子宮外に進展し進行した状態で発見され、これらの症例の予後は極めて不良である。手術療法を行うも病巣の摘出が不完全に終わり、その後の放射線療法、化学療法に奏効せず、不幸な転移にいたる症例も多く見受けられる。

このような症例の予後改善を目指した取り組みとして、我々は術前化学療法により子宮外病巣の縮小を図りつつ完全摘出を目指し、その後に術後化学療法などを行う治療法を試みている。術前化学療法は子宮頸癌や卵巣癌で一般的な治療法であるが、子宮体癌での可能性について少数例の経験ではあるがそれらの症例を呈示し、文献的考察を加える。

〈症例1〉 62歳 女性 para(1)

初潮12歳、閉経51歳

合併症：高血圧、身長154cm 体重46kg  
 現病歴：両側卵巣腫瘍を指摘され、他院より紹介。子宮内腔に充満する充実腫瘍と両側卵巣が腫大し一部充実性の腫瘍を認めた。子宮体部、卵巣、消化管などの原発部位を考慮しつつ、細胞診、組織診、腫瘍マーカー、MRIを施行した。頸部細胞診I型、内膜細胞診V型腺癌、CA125 246・5U/ml、CA19-1 9275・5U/ml、MRIにて、子宮体癌が左卵管、卵巣への播種、頸部浸潤の疑いの読影(図1)であり、ただちの手術療法は困難と判断し、Fas<sub>175</sub>mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC5のTC療法を4サイクル行った。CA125は正常化し、子宮内腫瘍と卵巣腫瘍は明らかに縮小し(図2)、3ヵ月後手術を行った。子宮ならびに卵巣は124gで癒着し、骨盤リンパ節は左内腸骨リンパ節が腫大し、傍大動脈リンパ節は正常大であった。TAH、BSO、PLN、OMを行い、出血量

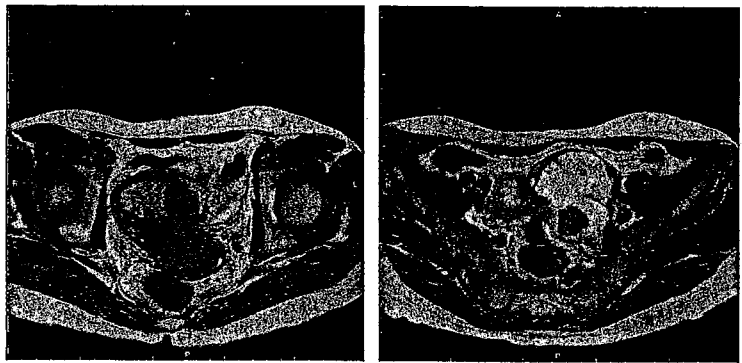


図1 症例1における治療前のMRI

500ml、時間150分で終了した。病理結果はendometrioid adenocarcinoma G1、筋層浸潤2/3以上、傍結合織浸潤陽性、両側付属器転移、左外腸骨と右大腿上リンパ節転移を認め、pTaN1M0であった。腸管との癒着はなく、子宮・付属器は完全摘出が出来た。術後さらにTC療法4サイクル追加し、6ヶ月間の初回治療は終了した。その後の腫瘍マーカー、CTなどでの検索では再発転移はない。現在2年経過しNE

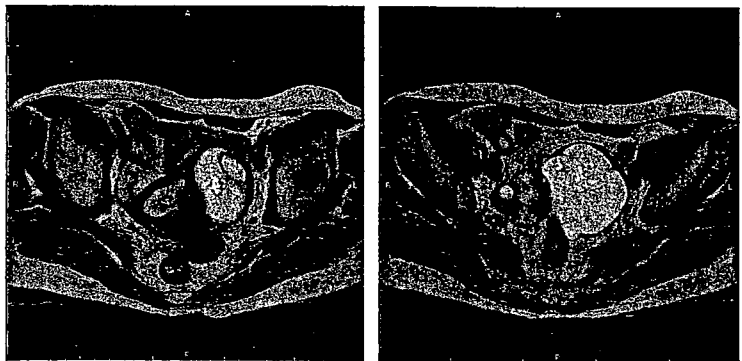


図2 症例1における術前化学療法後のMRI

Dである。

〈症例2〉 58歳 女性 para(0)

初潮14歳、閉経50歳

合併症：なし、身長155cm 体重46kg  
 現病歴：他院にて子宮体癌の診断で紹介さる。子宮は超が卵大に腫大し両側卵巣は4-5cmに腫大していた。CA125は103U/mlであった。MRIでは子宮体癌と直腸癌の合併の可能性と診断され(図3)、手術的に摘出が困難と判断し、AP療法60/60を2サイクル

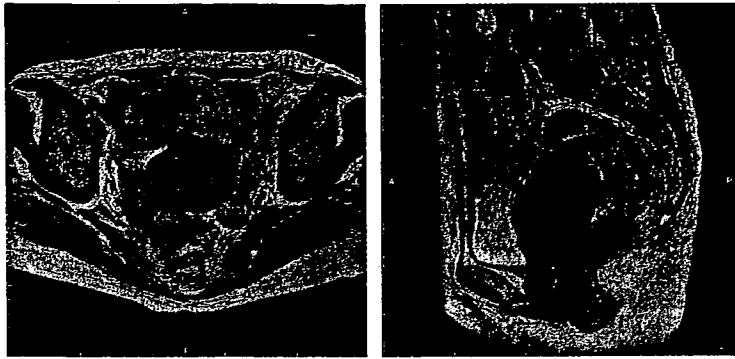


図3 症例2における治療前のMRI



図4 症例2における術前化学療法後のMRI

行うも子宮が増大したため、Fornix/CBC/DC A 270/600療法に変更し3サイクル行なった。腫瘍マーカーは正常化し、子宮は縮小し直腸との境界は保たれているとの診断(図4)のもと、初診から6ヵ月後に手術を施行した。T A H、B S O、P L Nを行い、傍大動脈リンパ節が1・5 cm大に腫大したが2・3個認められた。直腸は完全に癒着しており外科医による剥離術にて完全摘出が可能であった。出血量2486

ml、重量222g、時間8時間の手術であった。病理結果は類内膜腺癌G3、筋層浸潤1/2以上、頸管浸潤(+)、左付属器転移(+)、骨盤リンパ節転移(+)、ypT3aN0M0であった。術後T C療法3サイクル追加し、N E Dで現在1年6ヶ月経過している。

考 察

進行子宮体癌の治療は手術療法と放射線療法を併用することが標準であ

り、術後化学療法の有用性については最近のRCTにより徐々に明らかにされつつある。まず1990年代に記録が進んでいた進行子宮体癌症例の術後に放射線療法とAP療法を無作為に比較した臨床試験GOG122が2003年ASCOにおいてprimary sessionで衝撃的に発表された。その結果Ⅲ/Ⅳ期症例では有意にAP療法の化学療法群が放射線療法群より予後良好であった。また同時期に本邦で登録が進んでいたJGOG2033RCTでは放射線療法群と化学療法群(CAP療法)のPFS、OSともにほぼ同等の予後を示し、一部intermediate risk群においては明らかに化学療法群が予後良好であった。再発危険因子の中でもlow risk群では両群の予後に差はないが、よりhigh risk群では化学療法の有用性が示された。この研究は2005年ASCOで講演発表された。さらに2006年にはイタリアでも術後療法で放射線療法とAP療法の比較研究の成果が発表され、全体として両群に予後の差はなかった。したがってこれまで術後療法としての標準であった放射線療法は化学療法という新たな治療法の有用性が近年解明されつつあるのである。今年2007年のASCOではNSGOから術後療法での

放射線療法とその前後に化学療法を併用した群の予後の比較では、明らかに化学療法の併用群が予後良好であったという発表があった。現在進行中のPORTEC3で放射線療法単独と放射線療法に化学療法を同時併用するおとに化学療法を追加する群の比較試験が進行中である。この臨床試験の存否を左右しかねない今回の研究結果である。

現在の術後化学療法の動向は以上のごとくであるが、近年進行子宮体癌症例に手術不能であるために術前に化学療法を行って予後改善が得られたという報告が散見されるようになり、子宮体部の漿液性腺癌、明細胞腺癌という特殊な組織型の症例においても相当な治療効果が得られる可能性が示されている。その意味では我々の症例の経験からも完全手術不能症例には術前に行う化学療法の有用性を今後RCTにおいて検証される時代が来るかもしれない。これまでの手術療法と放射線療法という標準治療に、全身化学療法や分子標的治療などさらにホルモン療法を併用を行うなどの多様な近年進歩している。現在JGOGでは子宮体癌の術後化学療法におけるAP、DP、TC療法のRCTが進行中であり、600例の症例登録の成績が期待され

758°

文 献

- ①Ayhan A, et al. Eur J Gynaecol Oncol 2006, 27, 11.
- ②子宮体癌ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編 2006
- ③Randall ME, et al. J Clin Oncol 2006 ; 24, 36.
- ④Sagae S, et al. ASCO2005.
- ⑤Maggi R, et al. Br J Cancer 95, 266.
- ⑥Hogberg T, et al. ASCO2007.
- ⑦PORTEC3 GCI2006.
- ⑧Fujiwaki R, et al. Gynecol Oncol 1997, 65, 258.
- ⑨Despiere E, et al. Int J Gynecol Cancer 2006, 16, suppl 1, 273.
- ⑩Takami M, et al. Jpn J Cancer Chemother 2007, 34, 457.
- ⑪Kieser K, Oza AM. Curr Opin Oncol 2005, 17, 500.

## がん緩和療法 (Palliative cancer therapy)

## 化学療法

片山博文 勝俣範之

## Palliative chemotherapy in cancer patients

Hirofumi Katayama, Noriyuki Katsumata

Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital

## Abstract

Palliative chemotherapy is applied for incurable cancer patients to prolong their survival, decrease their cancer-related symptoms, and improve their quality of life. These are important end points in clinical trials of palliative chemotherapy. A lot of clinical studies have demonstrated the palliative effect of chemotherapy for incurable cancers such as advanced pancreatic cancer, non-small cell lung cancer and so on. On the other hand, treatment with anti-cancer drugs can be harmful, and sometimes the toxicities may be very-severe leading to worsened quality of life and shortened survival. So, we must carefully consider the application of palliative chemotherapy and discuss it with patients.

**Key words:** palliative chemotherapy, cancer, quality of life

## はじめに

がん治療における化学療法の目的は、治癒、延命、症状緩和および quality of life (QOL) の改善である。治癒を目指すものとして、急性白血病や胚細胞腫瘍のように、化学療法への感受性が高く、化学療法のみで治癒を目指すものや、乳癌や大腸癌などにおける術後補助療法としての化学療法のように、手術や放射線治療と組み合わせて治癒を目指すものがある。一方、治癒が望めない多くの進行・再発がんの場合、化学療法により腫瘍の縮小を図り、延命効果や症状緩和効果が期待できる場合には化学療法が選択される。このような化学療法は palliative chemotherapy と呼ばれる<sup>3,4)</sup>。

本稿では、治癒が望めないがんにおける緩和医療としての化学療法-palliative chemotherapy について述べる。

## 1. Palliative chemotherapy

表1に、各悪性腫瘍に対する化学療法の有効性について示す<sup>1)</sup>。

A群：がん薬物療法単独で治癒が期待できるがんであり、がん薬物療法が絶対適応となる。

B群：がん薬物療法単独で治癒することは難しいが、大半の症例で延命が十分に期待できる。また、再発防止目的の術後療法や、集学的治療がとられることも多い。

C群：がん薬物療法単独で治癒は得られない。延命効果は得られるが、その割合はB群に比べ

国立がんセンター中央病院腫瘍内科

表1 各種悪性腫瘍に対する化学療法の有効性

<b>A群</b> 治療が期待できる 急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 Hodgkin病 非Hodgkinリンパ腫(中・高悪性度) 胚細胞腫瘍 絨毛癌	<b>C群</b> 症状の緩和が期待できる 軟部組織腫瘍 頭頸部癌 食道癌 子宮癌 非小細胞肺癌 胃癌 大腸癌 膀胱癌
<b>B群</b> 延命が期待できる 乳癌 卵巣癌 小細胞肺癌 多発性骨髄腫 非Hodgkinリンパ腫(低悪性度) 慢性骨髄性白血病 骨肉腫 前立腺癌	<b>D群</b> 効果の期待が少ない 悪性黒色腫 膵癌 肝癌 脳腫瘍 腎癌 甲状腺癌

ると少なくなり、症状緩和、QOL改善も重要な治療目標となる。

D群：がん薬物療法の有効性は低く、延命効果も不十分である。抗悪性腫瘍薬使用は臨床試験における実施が好ましく、実地医療の場ではその適応を慎重に検討する必要がある。

化学療法の有効性を測る指標として、奏効率、全生存期間、無再発生存期間などがある。奏効率の高い治療が必ずしも効果の高い治療とはいえない。多剤併用療法の場合、単剤に比べ一般に奏効率は高くなるが、毒性も強くなるため、むしろ早期死亡が増え、QOLをかえて損ねてしまう場合がある。また、化学療法により延命効果が得られたとしても、その延命効果がわずかで、一方、治療のために長期の入院を要し、しかも抗がん剤の毒性に苦しめられるというのであれば、そのような治療はがん患者の真に望むものといえるだろうか？

palliative chemotherapyにおいては、延命効果とともに、がんの進行に伴う症状の緩和、QOLの改善が、治療の有効性を測る重要なエンドポイントとなる。

以下に、臨床試験において化学療法の症状緩和効果が示された例を幾つか示す。

#### a. 膵 癌

膵癌は難治がんの一つであり、多くの症例は進行がんの状態で見られ、その予後は極めて不良である<sup>2)</sup>。抗がん剤としては5-FUが長らく使用されてきたが、進行膵癌に対する治療成績は不良であった。1990年代に入り gemcitabine (GEM)が登場し、未治療進行膵癌患者を対象とする5-FUとのランダム化比較試験<sup>3)</sup>において、Karnofsky performance status・疼痛・体重を指標とする clinical benefit response (CBR)が主要評価項目とされた。CBRの改善がGEM群24%、5-FU群5%とGEM群で有意に高かった。生存期間中央値もGEM群5.7カ月、5-FU群4.4カ月とGEM群で有意に良好であり、この結果、GEMが現在、進行膵癌に対する第一選択薬として位置付けられることとなった。

#### b. 非小細胞肺癌 (NSCLC)

肺癌は1998年以降、胃癌を抜いて日本人のがん死亡の第1位となっている。肺癌の80-85%を占めるNSCLCは化学療法の効果が低く、進行例の予後は依然不良である。未治療進行NSCLCに対し、プラチナ製剤を含む併用化学療法<sup>6-8)</sup>や paclitaxel (PTX)<sup>9)</sup>、docetaxel (DTX)<sup>10)</sup>、vinorelbine (VNR)<sup>11)</sup>による単剤化学療法が、

表 2 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS)

PS	内 容
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

best supportive care (BSC) との比較試験において、生存期間の延長とともに、QOL を改善させることが示された。VNR については、70 歳以上の高齢者が対象であった。その後我が国で 70 歳以上の未治療 NSCLC を対象に、VNR と DTX の第 III 相比較試験が行われ、DTX が奏効率、生存期間、QOL の点で VNR より優れていたと報告された<sup>13)</sup>。

プラチナ製剤を含む併用化学療法後の増悪例については、DTX が BSC との第 III 相比較試験で生存期間の延長と QOL の改善効果が示された<sup>12)</sup>。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤である gefitinib と erlotinib であるが、既化学療法例を対象としたプラセボとの第 III 相比較試験において、gefitinib の場合、延命効果は示されなかったが、サブセット解析で非喫煙者およびアジア人種で生存期間の延長が示唆された<sup>14)</sup>。erlotinib では、プラセボに比し奏効率、生存期間、症状改善効果が有意に優れ、効果予測因子として女性、腺癌、非喫煙者、アジア人種があげられた<sup>15)</sup>。gefitinib による急性肺障害が我が国で社会問題となったが、適した症例の選択が重要と考えられる。

### c. 乳 癌

Paul Geels らは、300 例の転移性乳癌患者を対象に、化学療法による腫瘍の縮小と疼痛、呼吸困難、不安や抑うつへの改善が有意に相関すると報告し、転移性乳癌における化学療法の症状緩和効果を示した<sup>16)</sup>。

## 2. Palliative chemotherapy の適応

palliative chemotherapy の適応を考慮する際に、患者の performance status (PS) (表 2)<sup>1)</sup> の評価は重要である。PS 低下は多くのがんで予後不良因子であることが示されている。PS の低下した患者では化学療法の毒性が強く現れ、化学療法の効果も得られにくい。表 1 の化学療法の有効性が限られる C、D 群に含まれるがんでは、PS3-4 の症例は多くの場合化学療法の適応とはならない。

化学療法の効果を評価する臨床試験において対象となる患者は、大抵 PS が 0-2 まで、臓器機能が保たれており、重篤な合併症を有さない症例に限られている。多くの抗がん剤が、このような比較的全身状態の良好な患者を対象にその効果が評価されている点に留意すべきである。

また、抗がん剤には毒性があり、十分な支持療法が行われなければ、毒性のために QOL を低下させ、重篤な場合には治療関連死を招きかねない。化学療法は、十分な知識と経験を有する医師の下、緊急時の対応も十分に行える施設において行われるべきである。

標準的な化学療法がやり尽くされた症例で、なお PS、臓器機能が保たれており、患者の希望がある場合には、未承認薬の第 I 相試験も勧められる。

## 3. Palliative chemotherapy の中止

palliative chemotherapy の適応がないと判断

される場合、その中止を患者に伝える必要がある。標準的化学療法をやり尽くし、これ以上化学療法の適応がないと考えられる場合でも、患者が強く希望しているという理由で、有効性の証明されていない化学療法が延々と行われることがある。抗がん剤には必ず毒性があり、そのような化学療法はかえって患者の余命を縮め、QOLを低下させてしまう可能性が高く、そのことを患者に十分説明する必要がある。有効性の証明されていない化学療法は可能なかぎり臨床試験の形で行われるべきである。

### おわりに

治癒不可能ながん患者にとって、残された時間は短く貴重である。化学療法は両刃の剣である。化学療法を行おうとするとき、その限界を知り、適応を慎重に選ばなければ、かえって患者の不利益を招いてしまう。何とかして欲しいと強く願う患者を目の前にして、その真の思いを汲み取り、その思いに化学療法が役立てるのかどうかを率直に患者と話し合わなければならない。本稿が適切な palliative chemotherapy が行われ、一人でも多くの患者がその利益を受けられる一助となることを願って止まない。

### 文 献

- 1) 国立がんセンター内科レジデント(編): がん診療レジデントマニュアル第3版, 医学書院, 2003.
- 2) 日本臨床腫瘍学会(編): Third edition 臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY, 癌と化学療法社, 2003.
- 3) Ellison NM: Palliative chemotherapy. In: Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology second edition (ed by Berger AM, et al), p698-709, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
- 4) Browner I, Carducci MA: Palliative chemotherapy: historical perspective, applications, and controversies. *Semin Oncol* 32(2): 145-155, 2005.
- 5) Burris HA III, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
- 6) Cullen MH, et al: Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 17: 3188-3194, 1999.
- 7) Thongprasert S, et al: Relationship between quality of life and clinical outcome in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 24: 17-24, 1999.
- 8) Helsing M, et al: Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomized phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 34: 1036-1044, 1998.
- 9) Ranson M, et al: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92(13): 1074-1080, 2000.
- 10) Roszkowski K, et al: A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 27(3): 145-157, 2000.
- 11) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91(1): 66-72, 1999.
- 12) Shepherd FA, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
- 13) Takeda K, et al: Randomized phase III study of docetaxel (D) versus vinorelbine (V) for elderly



- patients(pts) with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) : Results of a West Japan Thoracic Oncology Group trial(WJTOG9904). *J Clin Oncol* 23: 623s, 2005.
- 14) Thatcher N, et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-1537, 2005.
  - 15) Shepherd FA, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 : 123-132, 2005.
  - 16) Geels P, et al: Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18(12): 2395-2405, 2000.

## 産婦人科外来マニュアル

〔腫瘍〕

# 11. 外来化学療法の実際

山本春風<sup>1</sup>・勝俣範之<sup>2</sup>

国立がんセンター中央病院内科<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院第二通院治療センター・腫瘍内科医長<sup>2</sup>

Key Words/悪心，過敏反応，好中球減少症

## 要旨

外来化学療法を行ううえで大切なことは、外来化学療法を行える設備を整えることはもちろん、まず自分が行うレジメンについて、効果・副作用など習熟し、それに十分認容性をもつ患者を選択することである。患者のQOLを可能な限り保つよう、治療強度に応じた副作用対策を前もって行い、さらに副作用が生じたときに適切な対処が取れるシステムを院内に作っておくことも重要である。

外来化学療法は、患者さんが社会生活を送りながら治療を受けることができ、QOLの向上を得ることができる治療法である。さらに、それまで入院で行ってきた治療を外来にシフトすることで、医療費の抑制や医療効率の向上（短期間に多くの患者をケアすることができる）などを得ることができるという利点もある。しかし、一方では、化学療法に伴う副作用を考えると外来治療への移行を足踏みしてしまうという懸念もあるようである。したがって、ここでは、婦人科領域における化学療法を施行する上でのポイントを挙げていくこととする。

## 外来化学療法の施設基準 ならびに対象患者

平成14年度および18年度の診療報酬改定における外来化学療法加算にて、1日につき400点の加算が得られるようになった。また、施設基準としては、外来化学療法を行うにあたって必要な機器および十分な専用施設を有しており、緊急時の体制整備ができていないこととあり、そのうえで専用の病床の設置や専門看護師・専門薬剤師が勤務していることとある。

以上の施設基準を満たしたうえで、患者を選択するわけであるが、外来で治療を行うためには、外来通院ができることが前提となる。

(Performance status で1ないし2)。また、肝・腎・心・肺などの臓器機能が保たれていることや、投与薬剤に対する重篤な副作用を認めないこと、その他重篤な合併症がないことなどが必要になってくると考えられる。

## 外来化学療法の治療レジメン

現在、婦人科領域に対し使用される化学療法レジメンで主なものとして以下のレジメンがある。

子宮頸がん：①遠隔転移を認めない症例に対する放射線同時化学療法；Cisplatin 単剤毎週投与＋放射線照射，FP (5-FU/cisplatin) 療法＋放射線照射，②遠隔転移を認める進行例 (IVb 期) および再発例；CT (topotecan/cisplatin) 療法<sup>1)</sup>，TP (paclitaxel/cisplatin) 療法<sup>2)</sup> など。

子宮内膜がん：①術後補助療法；AP (doxorubicin/cisplatin) 療法<sup>3)</sup>，②再発例；(C) PA (cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin) 療法，TAP (paclitaxel/doxorubicin/cisplatin) 療法<sup>4)</sup> など。

卵巣がん：TC (paclitaxel/carboplatin) 療法<sup>5)</sup>，DC (docetaxel/carboplatin) 療法<sup>6)</sup>，Paclitaxel 単剤，Docetaxel 単剤，Irinotecan 単剤など。

婦人科領域の化学療法はプラチナ製剤が base となることが多いため、腎機能障害予防目的での十分な補液が必要な cisplatin を含むレジメンは外来治療としては困難であると考えられる。卵巣がんで主として用いられる carboplatin を含むレジメンは点滴時間の確保が可能であれば外来でも十分施行可能であろう。

## 外来化学療法施行時の注意点

化学療法による副作用は、各レジメンにおける抗がん剤の種類・投与量やスケジュールにより異ってくる。外来化学療法を施行するにあたり、その副作用の出現時期・種類や程度を把握しておくことは重要である。

### 1) 悪心・嘔吐

化学療法誘発悪心・嘔吐 (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting; CINV) は、抗がん剤投与後の出現時期などにより、①急性 (抗がん剤投与開始数時間～24 時間以内)、②遅発性 (抗がん剤投与後 24 時間～数日)、③予測性の 3 種類に分類される。CINV の発現には、消化管粘膜から分泌される 5-hydroxytryptamine (セロトニン, 5-HT) が 5-HT<sub>3</sub> 受容体を刺激する経路に加え、その他、ドパミン、アセチルコリンや Substance P (受容体は NK<sub>1</sub>) などが関与すると考えられている<sup>7,8)</sup>。セロトニンは、急性期に大きく関与しているが、遅発期での関与は薄い。そのため、現在日本で利用可能な 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は、遅発期で使用しても大きな効果は期待できない。一方、現在治験進行中の Palonosetron は 5-HT<sub>3</sub> 受容体に高い親和性と長い半減期を特徴としており、遅発期に対する効果もある程度期待できる。Aprepitant (NK<sub>1</sub> 阻害剤) は NCCN (National Comprehensive Cancer Network) および ASCO (American Society of Clinical Oncology) のガイドラインで推奨されているが、これもまだわが国では未承認である。表 1, 2 に、具体的投与法を示す。

### 2) アレルギー反応

婦人科領域の化学療法で使用されるもので、アレルギー反応発現に注意を要するものとして、Paclitaxel (PTX), Docetaxel (DTX), Cisplatin (CDDP), Carboplatin (CBDCA) がある。そのため、投与時には十分な観察と予防

表1 悪心・嘔吐を起こしやすい抗がん剤のrisk別分類<sup>9)</sup>

High risk (> 90%)	CDDP, CPA $\geq$ 1500 mg/m <sup>2</sup> , DTIC, ACT-D, mechlorethamine, streptozotocin, carmustine
Moderate risk (30 ~ 90%)	CBDCA, CPA < 1500 mg/m <sup>2</sup> , Ara-C > 1 g/m <sup>2</sup> , DNR, ADR, EPI, IDR, IFM, CPT-11, L-OHP
Low risk (10 ~ 30%)	5-FU, Ara-C $\leq$ 1 g/m <sup>2</sup> , DTX, VP-16, GEM, MTX, MMC, MIT, PTX, topotecan, trastuzumab, pemetrexed, bortezomib, cetuximab
Minimal risk (< 10%)	Cladribine, BLM, BUS, fludarabine, rituximab, VLB, VCR, VNR, bevacizumab

表2 制吐剤の投与方法

High risk	Day 1 : ①カイトリル® (Granisetron) 2 mg 経口または 1 mg (0.01 mg/kg) 静注 or ゾフラン® (Ondasetron) 24 mg 経口または 8 mg (0.15 mg/kg) 静注 or ナボバン® (Tropisetron) 5 mg 経口または 静注 or Palonosetron 0.25 mg 静注 + ②デキサメタゾン 12 mg (Aprepitant 未併用では 20 mg) 経口または 静注 + ③ Aprepitant 125 mg 経口 Day 2-3 : Aprepitant 80 mg 経口 Day 2-4 : デキサメタゾン 8 mg (Aprepitant 未併用では 16 mg) 経口
Moderate risk	Day 1 : ①カイトリル® (Granisetron) 2 mg 経口または 1 mg (0.01 mg/kg) 静注 or ゾフラン® (Ondasetron) 16 mg (8 mg を 1日 2回) 経口または 8 mg (0.15 mg/kg) 静注 or ナボバン® (Tropisetron) 5 mg 静注 or Palonosetron 0.25 mg 静注または 5 mg 経口 + ②デキサメタゾン 12 mg 経口 (Aprepitant 未併用では 8 mg 静注) + ③ Aprepitant 125 mg 経口 Day 2-3 : Aprepitant 80 mg 経口 Day 2-3 : デキサメタゾン 8 mg 経口 (Aprepitant 未併用でのみ投与)
Low risk	Day 1 : デキサメタゾン 8 mg 経口または 静注
Minimal risk	ルーチンとしての投与は必要なし
上記にても効果が不足する場合、下記のいずれか、もしくは併用を考慮	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワイバックス® (Lorazepam) 0.5 ~ 2 mg 経口もしくは 1 ~ 1.5 mg/m<sup>2</sup> 静注 4時間毎</li> <li>・プリンペラン® (Metoclopramide) 20 ~ 40 mg 経口もしくは 静注 4 ~ 6時間毎</li> <li>・ノバミン® (Prochlorperazine) 10 mg 経口もしくは 静注 4 ~ 6時間毎</li> <li>・セレネース® (Haloperidol) 1 ~ 2 mg 経口もしくは 1 ~ 3 mg 静注 4 ~ 6時間毎</li> </ul>	
予測性悪心・嘔吐	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワイバックス® (Lorazepam) 0.5 ~ 2 mg 経口 治療前夜および当日朝</li> <li>・ソラナックス® (Alprazolam) 0.5 ~ 2 mg 経口 1日3回、治療前夜より開始</li> </ul>

(文献9, 10より改変)

処置が必要である。

### ① PTX

投与開始後に膨疹、呼吸困難、頻脈や血圧低下などのアレルギー症状が現れることがある。特に初回、もしくは2回目までに出現することが多い。そのため、PTXの投与には前投薬が必須である。PTX投与30分前にデキサメタゾン20mgとH2-blocker(ラニチジン50mgなど)の投与に引き続き、抗ヒスタミン剤(レスタミン50mgなど)の投与を行う<sup>13)</sup>。

### ② CBDCA

CBDCAにも過敏反応が報告されており、症状はPTXによる症状と大きくは異なる。しかしながら、投与回数が増えるほど出現頻度が増す傾向にあり、この点でPTXによるものとは異なる。特に投与回数が7回を超えてくるときに注意を要する<sup>14)</sup>。症状出現時にはCBDCAの投与を中止し、抗ヒスタミン剤、ステロイドやエピネフリンの投与など、一般的なアナフィラキシーに対する治療を重症度に応じて行う。

CBDCAによる過敏反応が生じた際に、次回よりCBDCA投与を中止するかという問題が生

じるが、プラチナ感受性を持っている場合、投与継続が利益となることが多い。Roseらは過敏症状が出現した患者に対する脱感作療法の有効性を報告している<sup>15)</sup>。脱感作療法は低濃度にしたCBDCAの濃度を上げながら順次投与していくというもので、それを行うことで過敏反応を抑制し、CBDCAの継続も可能と考えられる。

### 3) 好中球減少

化学療法後は骨髓抑制が生じ、時に高度の好中球減少から重篤な感染症に陥り、生命にかかわることもあるため、化学療法を行う際には好中球減少性発熱(Febrile Neutropenia; FN)に対する適切な抗菌薬療法に習熟している必要がある。しかしながら、好中球減少のみで安易にG-CSF製剤を使用することは、医療コストなどの面からも厳に慎むべきである。表3にG-CSF製剤使用に関するASCOガイドラインを示す。外来で治療を行う場合、FNのrisk、対処法について患者に説明をしておき、適切な抗生剤を前もって渡しておくことなどを考えておくべきであろう。

以上、特に問題となりやすいと考えられるも

表3 造血因子使用に関するガイドライン

一次的予防投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20%以上の確率でFNが生じると考えられるときはG-CSFを初回から投与することが推奨される(上記に示した婦人科領域のレジメンで20%を超えるものはガイドラインにはあげられていない)。</li> <li>・20%未満の確率でも、high risk患者(65歳以上、PS不良、過去にFNをきたしたことがある、低栄養、開放創や活動性感染症の存在、より進行したがん、骨髓抑制をきたすような併用化学療法や広範囲放射線療法の既往、骨髓浸潤による骨髓抑制の存在などの有合併症患者)では一次的予防投与を考慮してもよい。</li> </ul>
二次的予防投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前コースの治療にてFNを経験した患者で、なおかつ抗がん剤の減量がoverall survivalやdisease free survival, treatment outcomeに不利益をもたらす場合はG-CSFの使用が推奨される。</li> <li>・好中球減少(500/mm<sup>3</sup>未満)で無熱の患者にはルーチンでG-CSFを使用してはならない。</li> </ul>
治療的投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FNで、さらにhigh risk患者(65歳以上、好中球100/mm<sup>3</sup>未満が10日以上続いている、コントロールされていない悪性腫瘍、肺炎、低血圧、多臓器不全、敗血症、浸襲的真菌感染症、入院中の発熱)ではG-CSFを考慮してよい。</li> </ul>

(文献14より抜粋改変)

ののみを取り上げたが、その他に抗がん剤血管外漏出や下痢などの副作用も認められることがある。このような副作用への対処は外来に限ったことではなく、化学療法を行う場合、医療従事者はそれらを習熟している必要がある。そのうえで、外来治療可能な患者・レジメンを選択し、化学療法を行うことは決して難しいものではないと考えられる。

- 1) Harry J Long, et al.: Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:4626-4633, 2005.
- 2) David H Moore, et al.: Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:3113-3119, 2004.
- 3) Marcus E Randall, et al.: Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36-44, 2006.
- 4) Gini F Fleming, et al.: Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:2159-2166, 2004.
- 5) A du Bois, et al.: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 16: Suppl 8 viii 7-viii 12, 2005.
- 6) Paul A Vasey, et al.: Phase III Randomized Trial of Docetaxel — Carboplatin Versus Paclitaxel — Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-1691, 2004.
- 7) 佃 守: 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. *日本臨床* 61:902-905, 2003.
- 8) 嶋田 顕・他: 新しい有害反応対策 悪心・嘔吐, 食欲不振. *癌と化学療法* 30:760-764, 2003.
- 9) Mark G Kris, et al.: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 24:2932-2947, 2006.
- 10) NCCN [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf)
- 11) M A Bookman, et al.: Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 8:611-614, 1997.
- 12) Maurie Markman, et al.: Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *J Clin Oncol* 18:102-105, 2000.
- 13) Peter G Rose, et al.: Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 89:429-433, 2003.
- 14) Thomas J Smith, et al.: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205, 2006.

---

著者連絡先

(〒 104-0045)  
 東京都中央区築地 5-1-1  
 国立がんセンター中央病院腫瘍内科  
 勝俣範之

---

# 子宮体がんに対する化学療法

—MPA から分子標的薬まで—

堀田 洋介\* 勝俣 範之\*

## Key words

子宮体がん, 化学療法

### はじめに

欧米では婦人科がんの中で子宮体がんが最も多いのと比較し、我が国では罹患率において第1位は子宮頸がんであり、子宮体がんはそれに次いで全子宮がんの約38%を占めるに過ぎない<sup>1)</sup>。しかしながら、食生活の欧米化や少子化・晩婚化といったライフスタイルの変化に伴い、体がんは年齢階級を通じて近年、増加傾向にある<sup>2)</sup>。今後、体がんの長期予後改善における化学療法の位置付けは、さらに重要となってくることが予想される。化学療法剤の進歩は、子宮体がんにおいてもその恩恵を与え始めているが、本稿では子宮体がん化学療法の現状と問題点ならびに将来的展望について、ホルモン療法や分子標的薬の話題も加えながら進めていきたい。

Horita Yosuke, Katsumata Noriyuki

\* 国立がんセンター中央病院腫瘍内科  
(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

### 1. 化学療法の適応

表1に子宮体がんの進行期別標準治療を示す。ここにあるように化学療法は進行III, IV期, 再発例に対しての治療として適応がある。また、この進行期と悪性度分類を組み合わせると術後の再発リスクが分類され、術後補助療法の方針決定に用いられている(表2)。Highリスクの患者には術後補助化学療法の適応となるが、Intermediateリスクの場合にはコンセンサスが得られておらず、その適応には慎重を要する。

表1 子宮体がんのステージ別標準治療

進行期	標準治療
Stage I	手術 (子宮単摘+両側付属器切除)
Stage II	手術
Stage III	手術+化学療法
Stage IV	放射線 or ホルモン療法 or 化学療法
再発期	なし (放射線 or ホルモン療法 or 化学療法)

表2 再発のリスクと術後療法

Risk 分類		術後治療法
Low risk	IA, G1 & G2	経過観察のみ
Intermediate risk	IA, G3 IB, IC any grade IIB, IIC any grade IIIA (cytology) Non-endometrioid	コンセンサスなし
High risk	IIIA, IIIB, IIIC any grade IVA, IVB	化学療法±放射線療法

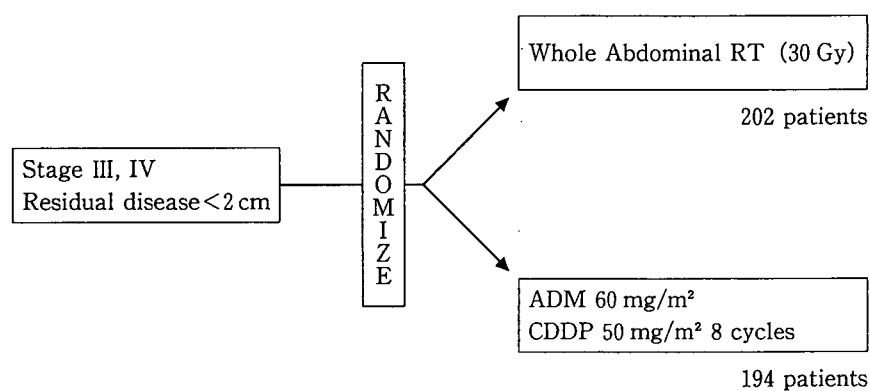


図1 Adjuvant RT vs. Chemotherapy—GOG 122

## 2. 術後化学療法

子宮体がん術後補助全身療法は確立されていなかったが、米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) が III/IV 期で術後残存腫瘍径 2 cm 未満の症例 (n=396) を対象に行った RCT (GOG 122 試験; 図 1) の結果において、AP 療法 (ADM 60 mg/m<sup>2</sup>+CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>, 21 日毎, 計 8 サイクル) が全腹部放射線療法 (WAR; 計 30 Gy/20 Fr) と比較し、無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS) とともに優れる (PFS; HR=0.68, 95% CI: 0.52~0.87, OS; HR=0.69, 95% CI: 0.53~0.89) という報告がなされ、III 期・IV 期 (High リスク群) の患者に対する術後補助療法の第 1 選択としての根拠となっている<sup>3)</sup>。しか

しながら AP 群において感染や心毒性のため、約 4% の症例に治療関連死亡が生じており (WAR 群では 2%)、化学療法選択の際にはその患者の耐用性も十分吟味する必要がある。

本邦では、JGOG (Japan Gynecologic Oncology Group) が行った JGOG 2033 において術後化学療法について検討された。対象は、内膜浸潤が筋層の 50% 以上を超える、Ic~IIIC 期の術後残存病変を認めない症例 385 名で、全骨盤照射群 (WPI; 40 Gy/20 Fr) と CAP 群 (CPA 333 mg/m<sup>2</sup>+ADM 40 mg/m<sup>2</sup>+CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>, 4 週毎, 計 3 サイクル以上) に振り分けられ検討された。全体では PFS・OS とともに、両群に差は見られなかったが (WPI vs. CAP; PFS (5 yr) = 84.0:82.1 (%), p=0.672 OS (5 yr) = 85.9:87.1 (%), p=0.496)、サブグループ解析では High-Intermediate リスク群 (stage II and IIIa (cytology+)) において CAP 群が良好な結果



であった (WPI vs. CAP ; PFS (5 yr) =64.2 : 84.5 (%),  $p=0.058$  OS (5 yr) =80.9 : 97.5 (%),  $p=0.019$ )<sup>4)</sup>. しかしこの有意な結果はあくまでサブグループ解析としての解釈が必要であろう. その他 JGOG では, 現在, 術後高再発リスク症例を対象とし, AP (ADM+CDDP), DP (DTX+CDDP), TC (PTX+CBDCA) の 3 療法のランダム化第III相試験が進行中であり, その結果が待たれるところである.

先に挙げた JGOG 2033 の結果も, 術後リスクが Intermediate な症例における術後補助療法を決定づけるものではなかったが, 2007 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) において発表された NSGO-EC-9501/EORTC 55991 において, (主に) Intermediate リスクにおける放射線併用化学療法の有用性について検討されている<sup>5)</sup>. 対象は Surgical stage I・II 期, 腹水細胞診のみ陽性 IIIA 期, 骨盤リンパ節のみ陽性 IIIC 期の患者 372 名で, 放射線 (44 Gy 以上) 単独群と放射線治療の前後に化学療法を行う群に振り分け比較検討された. 結果は OS では有意差は出なかった (HR=0.65 ; CI 0.4~1.06,  $p=0.08$ ) が, Primary endpoint である PFS は有意な結果 (HR=0.62 ; CI 0.4~0.97,  $p=0.03$ ) であった. しかしながら, この結果では Intermediate リスクに対しての術後放射線化学療法の意義が確立したとは言えないであろう. というのも, この Study には, ①化学療法のレジメが定まっていない (AP でも TC や TAP, DTX/Epirubicin/CBDCA いずれでもよい) ことや, ②手術や放射線治療が各施設でスタンダード化されていないこと, ③計 4 コースの化療が 70 % しか完遂できていない (そのうち 42 % は患者側の拒否にて) ことなどいくつかの問題点が挙げられており, やはり表 2 に示したように, Intermediate 症例に対しての術後補助療法は未だ controversial の域を脱してはいない.

表 3 単剤化学療法の成績

Drug	n	Response Rate (%)
CDDP	63	21
CBDCA	82	28
Epirubicin	27	26
ADM	161	26
5-FU	34	21
Paclitaxel	47	36
Docetaxel (tri-weekly) <sup>9)</sup>	32	31
Docetaxel (weekly) <sup>10)</sup>	33	21

### 3. 進行 (Stage IVb) ・ 再発子宮体がんに対する化学療法

Stage IVb ・再発子宮体がんに対する化学療法の目的は, 治癒ではなく, あくまで延命や症状緩和のための姑息的手段 (palliative therapy) の域を出ない. 現時点での化学療法の奏効率は約 20~60 % であり, 生存期間の中央値は約 7~12 カ月である.

#### 1) 単剤化学療法

子宮体がんに対する単剤での化学療法で, 有効と考えられる agent の奏効率を表 3 に示した<sup>6,9,10)</sup>. 中でもタキサン系薬剤である Paclitaxel (PTX) は最も良好な成績である. Ball らの報告した GOG で行われた第 II 相試験の結果では, 進行・再発子宮体がん (前化学療法歴なし) 28 例に対し, PTX 単剤を 250 mg/m<sup>2</sup> を 3 週毎に投与した結果, 奏効率 36 % (CR 4 例, PR 6 例) であった<sup>7)</sup>. Lissoni らは前化学療法歴のある患者を対象としているが (n=19), 175 mg/m<sup>2</sup> を 3 週毎の投与量で奏効率 37 % (CR 2 例, PR 5 例) と, Ball らの報告と同程度の成績を報告している<sup>8)</sup>.

PTX と同じくタキサン系薬剤である Docetaxel (DTX) について, 本邦での多施設試験 (第 II 相) の報告が Katsumata らによりされているが<sup>9)</sup>, 前化学療法歴がないもしくは 1 レジメ以内の患者 33 例に対し, DTX 単剤 70 mg/m<sup>2</sup> を 3 週毎に

		RR	PFS (mo.)	OS (mo.)
GOG 48 (1994)	ADM	22 %	3.2	6.7
	ADM/CPA	30 %	3.9	7.3
GOG 107 (2004)	ADM	25 %	3.8	9.2
	ADM/CDDP	42 %	5.7	9.0
EORTC (2003)	ADM	17 %	7.0	7.0
	ADM/CDDP	43 %	8.0	9.0
GOG 163 (2004)	ADM/CDDP	40 %	7.2	12.6
	ADM/PTX +G-CSF	43 %	6.0	13.6
GOG 177 (2004)	ADM/CDDP	34 %	5.3	12.3
	TAP (AP+PTX) +G-CSF	57 %	8.3	15.3

図2 進行子宮体がんに対するランダム化比較試験

投与し、奏効率31%、TTP (time to progression) 3.9カ月であった。しかし、有害事象としてG3・4の好中球減少の出現が94%と高いことが問題として挙げられた。一方Gunthertらは、DTXを35 mg/m<sup>2</sup>毎週投与を6週1サイクルとし2週休薬後、繰り返すレジメの第II相試験の結果、奏効率は21%だったものの、有害事象としてG3・4血液毒性が33例中1例も認めなかったと報告している<sup>10)</sup>。

## 2 併用化学療法

併用化学療法の基本的な考え方は単独で有効とされ、異なる機序の化学療法剤を組み合わせ、その相乗効果によってより高い抗腫瘍効果を得ようとするものである。図2に、進行子宮体がんに対する併用化学療法の開発の歴史とも言えるGOGの第III相試験の結果を並べる。まず、GOG 48においてADM単剤(60 mg/m<sup>2</sup>)とCPAとADMの併用療法(CA療法; CPA 500 mg/m<sup>2</sup>+ADM 60 mg/m<sup>2</sup>)の比較の結果、奏効率では有意差は認めなかったが、生存期間でわずかにCA療法が優れていた<sup>11)</sup>。その後、ADM単剤(60 mg/m<sup>2</sup>)とCDDPとADMの併用療法(AP療法; ADM 60 mg/m<sup>2</sup>+CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較がGOG 107で行われた。結果、奏効率では25%:42%とAP療法が優れており、PFSでも3.8カ月:

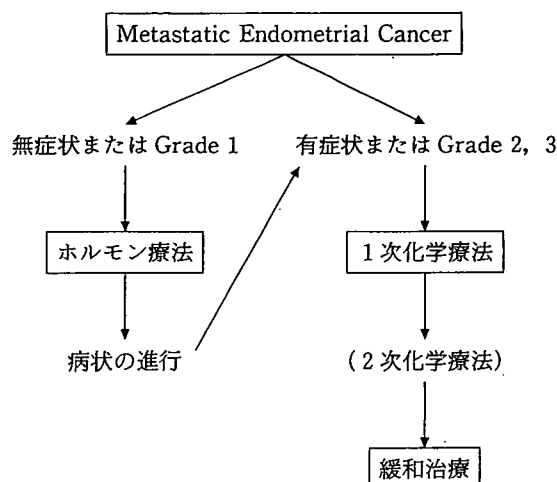
5.7カ月とAP療法が有意に優れていた<sup>12)</sup>。GOG 107では、生存期間において有意差を認めなかったが、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)で行われたtrialにおいては、AP療法群がADM単剤と比較し良好な奏効率(43%:17%)とOS(9カ月:7カ月)を示し<sup>13)</sup>、以後AP療法が進行・再発子宮体がんの標準療法として位置付けられている。

また、前述した単剤でのタキサン系薬剤の有用性から、現在PTXを中心とした併用化学療法の開発が進められている。まずRCTとして、GOG 163においてAT療法(ADM 60 mg/m<sup>2</sup>+PTX 150 mg/m<sup>2</sup>)とAP療法(ADM 60 mg/m<sup>2</sup>+CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>)が比較された。317例が登録され、奏効率AT 43%、AP 40%、PFS (progression free survival) AT 6.0カ月、AP 7.2カ月、OS (overall survival) AT 13.6カ月、AP 12.6カ月であり、いずれも有意差がなくAT療法はAP療法に優る結果ではなかった<sup>14)</sup>。GOGはこの結果を受けて、ADM、PTXにCDDPを加えた3剤併用(TAP)療法とAP療法の比較試験を行った(GOG 177)<sup>15)</sup>。AP療法(ADM 60 mg/m<sup>2</sup>+CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)7コースに対し、TAP療法(PTX 160 mg/m<sup>2</sup> 3 hr投与+ADM 45 mg/

表4 進行・再発子宮体がんに対するMPA療法—GOG 81

	Grade	Response		MST (mo.)
		No.	%	
Grade	1	22/59	37	18.8
	2	26/113	23	7.5
	3	12/127	9	6.9
ER	<10	4/55	7	6.7
	≥10	20/77	26	8.3
PgR	<50	7/86	8	6.8
	≥50	17/46	37	12.1

m<sup>2</sup>+CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>) 7 コースを比較したところ、奏効率 (AP 34 %, TAP 57 %), PFS (AP 5.3 カ月, TAP 8.3 カ月), OS (AP 12.3 カ月, TAP 15.3 カ月) と有意に TAP 療法群が優っていた。しかしながら, G2 以上の神経毒性が AP 療法群で 5 %であったのに対し, TAP 療法群では 40 %と有意に多く, その原因として PTX の投与方法の問題 (3 hr 投与が行われたこと), CDDP の総投与量の差の問題 (G-CSF 使用基準が両群間で違ったことから, AP 群が TAP 群と比較し CDDP の総投与量が低かった) 等が挙げられている。しかしながら, この結果により PTX を含む併用化学療法の有用性についてはある程度の根拠ができたと考えられ, その上で安全に施行できるレジメの模索として, 引き続いて現在 GOG では TAP 療法群と TC 療法 (CBDCA (AUC5) + PTX 160 mg/m<sup>2</sup> 3 hr 投与) の RCT (GOG 209) が進行中である。また, 本邦においてもタキサン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法の有効性の検討として, DP (DTX+CDDP), DC (DTX+ CBDCA), TC (CBDCA+PTX) の 3 群を比較した RCT (JGOG 2041) の症例集積が終了し, 結果が待たれるところである。

図3 進行 (Stage IVB)・再発子宮体がんの治療  
NCCN ガイドライン <http://www.nccn.org/>

#### 4. 内分泌療法

子宮体がんに対してのプロゲステロン製剤による治療はかなり歴史のあるもので, 1984 年の Kauppila らの review では異なる複数の trial において Medroxyprogesterone Acetate (MPA) も含めたプロゲステロン製剤治療を受けた 1068 名の進行・再発子宮体がん患者に対する奏効率は 34 %であった<sup>16)</sup>。しかしながら, その後の治療効果判定が確立していく中で行われた臨床試験においては, 奏効率 11~16 %と結果は満足できるものではなかった<sup>17,18)</sup>。1999 年 Thigpen らに報告された GOG 81 において, 進行・再発子宮体がん患者 299 名が MPA 200 mg/日投与群と 1000 mg/日投与群に分けられ比較された<sup>19)</sup>。200 mg 投与群で奏効率が 25 %であったのに対し 1000 mg 投与群では 15 %であり, PFS 3.2 カ月と 2.5 カ月, OS 11.1 カ月, 7 カ月といずれも 200 mg 投与群が成績良好であった。また, この試験の中で Grade, ER レベル, PgR レベルが MPA の奏効率や予後に重要な影響を与えていることが認め

られた(表4)。この結果から、MPA療法は、ホルモンレセプター(特にPgR)陽性で、加えてHE染色での悪性度(Grade)が低い症例を選択して投与することが有用であり、またその初期投与量は200mg/日が望ましいことが示された。現在、NCCNのガイドライン(Webを引用;<http://www.nccn.org/>)においてホルモン療法は、症状を伴わないGrade 1の症例に対し1st lineとして位置付けられている(図3)。

子宮体がんにおけるプロゲステロン製剤の活性は、腫瘍組織内でしばしば起こるPgRのdown-regulationによって制限される。一方、Tamoxifen(TAM)は腫瘍組織内のPgRを増加させる作用があるとされるため、プロゲステロン製剤との併用療法についての臨床試験がGOGにおいて第II相試験として行われた<sup>20)</sup>。対象として61名の進行・再発子宮体がん患者が登録され、TAM 40mg/日内服とMPA 200mg/日内服を1週間交替で続けられた。結果は奏効率33%、PFS 3カ月、OS 13カ月であった。一見結果として比較的良好に見えるが、前述のGOG 81と比べPFSはほとんど変わらない点から、少なくともTAM併用がそのPgR増加作用によりプロゲステロン製剤の有効期間を延ばすには至らないのではと疑問が出てくる。しかしながら、これはあくまで第II相試験の結果であり、結論を得るには第III相試験での評価が必要であろう。

## 5. 分子標的治療

近年、分子細胞生物学の進歩により、がん細胞の浸潤・増殖・転移などに関係する因子(target)の研究が進み、その因子に直接、作用することを目指した分子標的治療薬が様々な癌種で臨床応用され、その効果が証明されているが、子宮体がんにおいてはまだその段階までは至らず、有用と思われる候補を見つけようとしている段階と言える。

る。その候補をいくつかを挙げてみる。

### 1 mTOR (mammalian target of rapamycin)

#### 阻害剤

腫瘍増殖においてPI3K-AKT-mTORシグナル経路はRAS-RAF-MARK-ERK経路と同様、非常に重要である。腫瘍細胞中のPTEN機能の消失は、mTOR経路の下流因子の活性化を促し、PTEN機能の低下の原因と考えられるPTEN遺伝子変異は、悪性神経膠腫や前立腺がん、そして子宮体がん等に見られる。子宮体がんにおけるPTEN機能消失は、遺伝子変異やその他の要因により割合早い段階で36~83%に認められると言われている。最近の研究では子宮体がん61検体において、66%がPTEN発現低下を示していたと報告されている<sup>21)</sup>。Terakawaらは、98例の進行子宮体がん患者で、PTEN発現陽性患者が陰性患者と比較し、明らかに生存率が良かったと報告している<sup>22)</sup>。このようにPTEN機能消失が子宮体がんにおいて高頻度に見られていることから、mTOR経路阻害剤による腫瘍抑制効果が期待され、RapamycinアナログであるCCI779

(Temsirolimus)やRAD-001(Everolimus)、AP23573(ARIAD)等の臨床試験が現在進められている<sup>23)</sup>。この中で2007年ASCOにおいて、AP23573単剤投与の第II相試験の結果が途中報告されている。対象はほとんどが前治療歴のある進行子宮体がん患者で、その27名中の33%がCBRs(Clinical Benefit Response: CR or PR or long SD)を得たとしている<sup>24)</sup>。毒性は倦怠感・貧血・口唇痛・嘔気等で、今のところ大きな問題はないようである。今後これらの第II相試験が積み重ねられ、その結果を踏まえて第III相試験が組まれていくものと考えられる。

### 2 EGFR (epidermal growth factor receptor)

#### 阻害剤

EGFRは正常子宮体内膜にも発現するが、子宮体がんにおいて過剰発現をし、進行度や予後との関連も指摘されている。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるGefitinibやLapatinib, Erlotinib