

を決定し、個別的な化学療法（点滴静脈投与あるいは動注療法）を施行した。効果判定は婦人科癌化学療法の直接効果判定基準に沿って評価した。

C. 研究結果

組織検体を用いた子宮体癌5例と子宮頸癌7例では全例で、また卵巣癌については組織では100%、腹水検体では9例中4例、腫瘍内溶液検体では4例中3例において抗癌剤感受性の判定が可能であり、卵巣癌全体の判定可能率は87.8%で、検討した45例全体では41例（91.1%）において判定可能であった。

疾患別の薬剤感受性は、CDDPが各癌種において感受性が最も高く、全体で65.9%と比較的高い感受性を示した。以下感受性が高かった抗癌剤は5FU, MMCであった。CPT-11に関しては子宮体癌、子宮頸癌では感受性陽性の症例は認められなかった。

TGP法で判定可能であった41例について、実際に感受性試験で得られた抗癌剤を使用し化学療法を施行した。その症例のうち評価可能病変を有する症例は35例であった。子宮体癌では評価可能3例中CR1例, SD1例, PD1例であった。子宮頸癌ではCR2例, PR2例、卵巣癌ではCR3例, PR8例の効果が得られ、疾患別の奏効率は子宮体癌33.3%、子宮頸癌66.7%、卵巣癌42.3%、全体の奏効率は48.6%であった。

今回の検討において最も多い症例数が得られた卵巣癌について、抗癌剤

の投与経路の違いによる治療効果について比較検討した。卵巣癌33例のうち、化療施行例は26例で、奏効率は点滴静注で53.8%、動注療法で33.3%と、点滴静注の方が高い傾向がみられた。初回治療においてプラチナ系化合物とタキサン系化合物の併用化学療法を施行している再発卵巣癌例は25例で、前治療から再発までの期間は1ヶ月～7年、平均1年2ヶ月であった。その中でCDDPに感受性を認めたのは18例（72.0%）、PTXに感受性を認めたのは12例（48.0%）、CDDPおよびPTX両方に感受性を認めたのは9例（36.0%）であった。両者に耐性であったのは5例（20%）であり、この5例はMMCに感受性を認めた。今回感受性試験に基づいて化学療法を施行した評価可能病変を有する症例における平均奏効期間は、CR5例では11～42ヶ月で平均14.4ヶ月、またPR症例10例では3～43ヶ月で平均13.0ヶ月と、ほとんどが再発症例であることを考慮すると比較的良好な成績といえる。

D. 考察

婦人科癌領域においても再発症例に対する化学療法は癌種を問わず未だ確立されていないのが現状であり、より有効なかつ副作用の少ないレジメンの開発が望まれている。

今回の我々の検討では、主に再発婦人科癌に対して行ったTGP法は、91.1%という高い判定可能率であり、腫瘍組織のみならず腹水および腫瘍

内溶液においても感受性試験が可能であり感受性試験の幅を拡大できた。感受性試験結果に基づいた化学療法の奏効率は、卵巣癌症例においては42.3%であり、second-lineの化学療法としては評価できる数字であった。従って感受性試験法を確立することにより、適切な抗癌剤の選択が可能となり、治療の個別化と奏効率の向上につながると思われる。

再発腫瘍に関しては、再発部位により薬剤分布が異なる。子宮体癌・頸癌でしばしば認められる骨盤内再発や卵巣癌でよく認められる腹膜播種は薬剤到達度が低い可能性があり、従って抗癌剤感受性試験の結果感受性ありと判定されても、実際に奏効しない場合があることが推定される。そこで今回は薬剤投与経路を静脈注射と動注療法に分けて検討してみたが、結果は静脈投与の方が奏効率が高かった。今後はよりよい薬剤分布の得られる投与方法、例えば腹腔内投与などの検討や、pegylated liposomal doxorubicinなどの新しい drug delivery systemの開発が望まれる。

E. 結論

TGPを培養用基材に用いた感受性試験は、採取した組織への障害が少ないため判定率も高く、簡便に行える試験法である。TGPを使用した感受性試験に基づいた抗癌剤治療は、再発した婦人科癌患者の化学療法の個別化を目指す上で有効な手段であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 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. 34: 567-573, 2008

2) 小林陽一, 大原 樹, 奥田順子, 鈴木直, 木口一成, 石塚文平 : TGP (Thermoreversible gelation polymer) を用いた感受性試験に基づく婦人科癌化学療法の個別化の試み 日本婦人科腫瘍学会雑誌. (in press)

2. 学会発表

1) 渡部真梨, 小林陽一, 高橋則行, 大原 樹, 鈴木直, 木口一成, 石塚文平 : 子宮体癌細胞におけるMT1受容体発現とメラトニン作用に対するエストロゲンの影響。第60回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜), 2008年4月

2) 小林陽一, 大原 樹, 鈴木直, 木口一成, 石塚文平 : TGP (Thermoreversible Gelation

Polymer) を用いた感受性試験に
基づく婦人科癌化学療法の個別化
の試み (ワークショップ)。第 44
回日本婦人科腫瘍学会 (名古屋),
2008 年 7 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体癌 I, II 期に対する術後化学療法適応症例の検討

研究分担者 青木陽一 琉球大学医学部器官病態医科学講座
女性・生殖医学分野 教授

研究要旨

子宮体癌 I, II 期に対する術後化学療法の適応を明らかとするため、再発の危険因子、術後化学療法の有用性について後方視的検討を行った。深い筋層浸潤、低分化型、脈管侵襲、頸部浸潤の4因子のうち、1因子のみを有する例では再発を認めなかった。2因子を有する例では 13%の再発、また化学療法未施行例では 50%に再発を認めた。3または4因子を有する例では全例に術後化学療法が施行され、1例 (9%)のみに再発を認めた。子宮体がん I, II 期でリスク因子を 2 因子以上有する症例に対して、術後化学療法は有用と考えられる。

A. 研究目的

子宮体がん I, II 期に対する術後化学療法の適応を明らかとする。

B. 研究方法

当科で治療した子宮体がん（類内膜型腺癌）I, II 期の 169 例に関し、再発の危険因子、術後化学療法の有用性について後方視的検討を行った。

C. 研究結果

患者年齢は中央値 57 才、144 例に単純子宮全摘術、5 例に準広汎、20 例に広汎子宮全摘術を施行し、臨床病理学的リスク因子を持つ 41 例に術後 CAP 療法を施行した。観察期間 12~120 か月で 9 例に再発を認め、5 年無再発率は

94%であった。深い筋層浸潤、低分化型、脈管侵襲、頸部浸潤の4因子のうち1因子も有さない106例には術後化学療法は施行されず3例 (2.8%)に腔単独再発を認めた。1因子のみを有する31例では16例に術後 CAP 療法が施行され再発を認めなかった。2因子を有する21例では15例に術後化学療法が行われ2例 (13%)の再発、また化学療法未施行の6例では3例 (50%)に再発を認めた。3または4因子を有する11例では全例に術後化学療法が施行され、1例 (9%)のみに再発を認めた。再発9例は治療により3例は無病生存、4例は原病死、2例は担癌生存中である。単変量解析では脈管侵襲、頸部浸潤、また多変量解析では脈管侵襲が再発の危険因子であっ

た。

D. 考察

子宮体癌の術後追加治療の適応は、再発リスクの評価により決定され、また再発部位により、さらに予後改善がもたらされることを前提に選択される。術後の補助療法として欧米では放射線療法が用いられ、わが国では 80%以上の施設で化学療法が選択されている。術後の全骨盤外部照射、腔断端腔内照射が全生存期間延長に寄与するかは明らかでなく、また傍大動脈リンパ節への照射の有用性に関する十分な根拠はない。化学療法についても GOG 122 の III, IV 期症例で術後残存腫瘍 2 cm 以下の症例において、術後化学療法 (AP: シスプラチン 50 mg/m² + アドリアマイシン 60 mg/m²) が全腹部照射との比較でその有用性が示されているだけである。

化学療法と放射線療法の比較試験の報告は少ないものの、GOG 122 の報告に続き、JGOG 2033、さらにイタリアからも I 期のリスク症例をも対象とした試験が報告され始めている。JGOG2033 では、中リスク群 (I c 期症例が各群約 60%) に対する CAP 療法と放射線療法の比較試験で同等であること、さらに subset 解析ではあるものの、intermediate-high リスク群 (I c 期 G3 症例が各群約 25%) では CAP 療法が優れていることが示された。イタリアからの報告で high risk 群に対する CAP 療法と放射線療法の比較試験であり、やはり両者の同等性と放射線療法は局所再発を、化学療法は遠隔転移を減らす傾向 (有意差なし) が示された。

子宮体がん I, II 期の症例では intermediate, intermediate-high risk の症例が含まれ、どの subgroup に対して術後化学療法を行うかは、未だ議論の多いところである。今後、新しい分子マーカーの開発とともに大いに検討すべきである。

E. 結論

子宮体がん I, II 期でリスク因子を 2 因子上有する症例に対して、術後化学療法は有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y, Masamoto H, Watanabe M. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. *Current Research in Cancer. Research Media*, (in press)
- 2) Sunagawa N, Inamine M, Norioka T, Chiba I, Morita N, Aoki Y, Suzui M, Yoshimi N. Inhibitory effect of rice bran-derived crude glycosphingolipid on colon preneoplastic biomarker lesions induced by azoxymethane in male F344 rats. *Mol Med Rep*, 2: 45-50, 2009
- 3) Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M, Mekar K, Yagi C, Masamoto H,

Aoki Y. Heparanase expression in endometrial cancer: Analysis of immunohistochemistry. *J Obstet Gynaecol*, 28: 634-637, 2008

- 4) 平川 誠, 長井 裕, 久高 亘, 稲嶺 盛彦, 青木陽一: 婦人科がん診療のリスクマネージメント 術中および術後合併症 感染症. *産婦実際*, 57: 1805-1812, 2008
- 5) Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y., Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Iraha S, Adachi G, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Hyodo A, Murayama S: Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 48: 57-63, 2008

2. 学会発表

- 1) 平川 誠, 稲嶺 盛彦, 久高 亘, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体部類内膜型腺癌 G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌の臨床的背景と治療予後. 第46回日本癌治療学会 (名古屋), 2008年10月
- 2) Nagai Y, Wakayama A, Inamine M, Hirakawa M, Tamaki W, Ogawa K, Toita T, Murayama S, Aoki Y.: Two cases of high risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases successfully treated with whole brain irradiation and high-dose MTX EMA/CO. 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society Bangkok, Thailand

October 25-28, 2008

- 3) Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M, Kudaka W, Aoki Y. A preliminary study of concurrent radiotherapy using paclitaxel and CDDP for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix. 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society Bangkok, Thailand October 25-28, 2008
- 4) 青木陽一: 卵巣癌の化学療法 治療ガイドラインとエビデンス. 日本臨床細胞学会 ランチョンセミナー (東京), 2008年6月
- 5) 長井 裕, 青木陽一: 当科で実施中の臨床試験 美ら島腫瘍懇話会 (那覇 那覇テラス), 2008年8月
- 6) 長井 裕, 青木陽一: 婦人科のがん治療あれこれ. 市民公開講座 (那覇 県立博物館) 2008年8月
- 7) 平川 誠, 屋宜千晶, 久高 亘, 稲嶺 盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 婦人科腫瘍診断における PET の有用性. JSAWI 第9回シンポジウム (淡路島夢舞台国際会議場), 2008年9月

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

全生存期間の予測因子としての無増悪生存期間の検討

研究分担者 竹内正弘 北里大学薬学部 教授
研究協力者 道前洋史 北里大学薬学部 助教

研究要旨

抗がん剤開発を目的とした多くの癌第Ⅲ相試験において、全生存期間（OS）に代わって有効性を評価できる代用マーカーとして無増悪生存期間（PFS）が多用されている。このような多用はOSとPFSとの強い相関性が前提となるが、近年その相関性が疑問視されている。そこで本研究では乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌について、OSとPFSとの相関性を明らかにすることを目的とした。卵巣癌と大腸癌ではOSとPFSの相関は強く、OSの代用マーカーとしてのPFSの信頼性は高かった。しかし乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌ではOSとPFSの相関は弱く、PFSをOSの代用マーカーとして用いることは慎重に検討すべきである。

A. 研究目的

従来抗がん剤開発を目的とした癌第Ⅲ相試験では全生存期間（OS）が主要評価項目であった。しかし一般的に癌第Ⅲ相試験においてOSの観察期間は長期に及ぶため、最終的な抗がん剤の承認までの期間が長期化することが避けられない。そこで近年、より早くかつ効率的な新規薬剤の開発が求められていることもあり、OSに代わって有効性を評価できる代用マーカーの確立が急務とされている。特に大腸癌や卵巣癌では無増悪生存期間（PFS）とOSとの関連について広

く検討され、その相関性の強さから、OSの代用マーカーとしてのPFSの有用性が報告されている。しかしながら、乳癌、非小細胞肺癌などでは代用マーカーとしてのPFSの有用性に疑問が持たれている。またPFSの測定には、画像評価の時期設定と判定など、OSよりバイアスや誤差の入りうる余地が大きいことも問題視されている。

そこで本研究では乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌について、PFSとOSの関連性（相関）を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

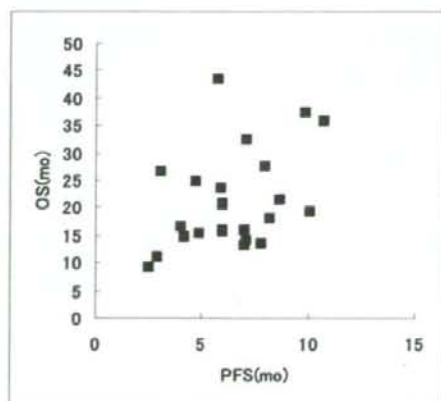
文献データベース PubMed を用いて 2000 年から 2009 年に公表された、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌についての第Ⅲ相試験の文献を検索する。

癌種ごとに PFS と OS の関連性(相関)を明らかにするため、文献に報告されている生存時間中央値と無増悪生存期間中央値を組としたデータセットを用いて、ピアソンの積率相関係数 (ρ) の無相関検定(帰無仮説: $\rho = 0$)を行う。ただし 2 アームの臨床試験であればデータセット数は 2 となり、3 アームの臨床試験であればデータセット数は 3 となる。また生存時間中央値と無増悪生存期間中央値の単位は month とした。

C. 研究結果

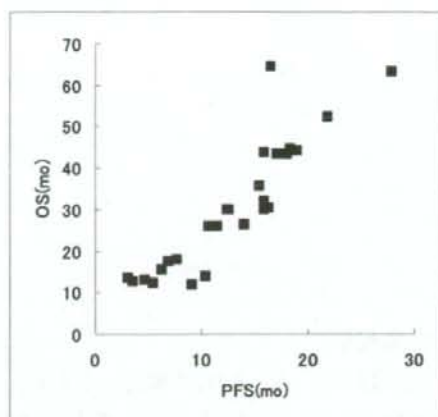
【乳癌】

相関係数: 0.41、臨床試験数: 12 (参考文献 1~12 を参照)、データセット数: 24、P 値: 0.049



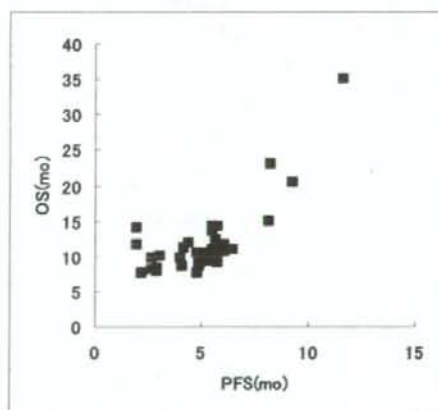
【卵巣癌】

相関係数: 0.90、臨床試験数: 12 (参考文献 13~24 を参照)、データセット数: 26、P 値: <0.0001



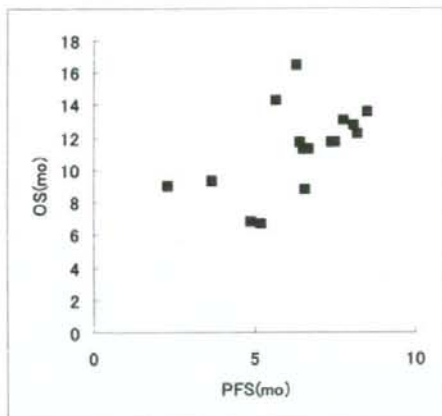
【非小細胞肺癌】

相関係数: 0.76、臨床試験数: 20 (参考文献 25~44 を参照)、データセット数: 41、P 値: <0.0001



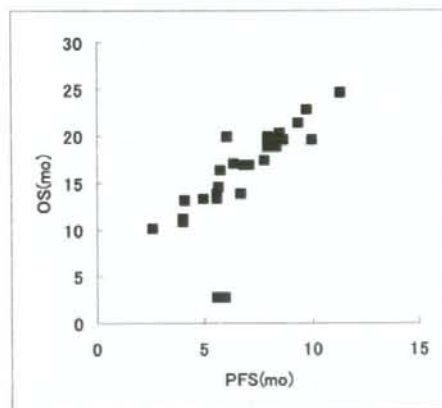
【小細胞肺癌】

相関係数: 0.54、臨床試験数: 8 (参考文献 45~52 を参照)、データセット数: 16、P 値: 0.031



【大腸癌】

相関係数：0.75、臨床試験数：14（参考文献 53～66 を参照）、データセット数：29、P 値：<0.0001



D. 考察

本研究では全ての癌種で OS と PFS に有意な相関が見つかった。しかしながら、乳癌と小細胞肺癌においては、相関係数がそれぞれ 0.41 と 0.54 と相関が弱く、OS の代用マーカーとしての PFS の信頼性は低いように思われる。また非小細胞肺癌においては、相関係数は 0.76 と相関は強かったが、

OS と PFS との関係が線形であるとする仮定に問題があるように思われる。

卵巣癌においては、OS と PFS の相関係数は 0.90 と相関が非常に強く、OS の代用マーカーとしての PFS の信頼性は高い。また大腸癌においても 2 点ほど外れ値はあるものの、相関係数は 0.75 と相関が強く、OS の代用マーカーとしての PFS の信頼性は高い。

E. 結論

PFS を OS の代用マーカーとして用いることは、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌では慎重に検討すべきである。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当項目なし
2. 学会発表
該当項目なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当項目なし
2. 実用新案登録
該当項目なし
3. その他
該当項目なし

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

子宮体癌における術後療法の有用性の検討

研究分担者 寒河江 悟 札幌鉄道病院産婦人科 副院長

研究要旨

子宮体癌における術後療法は欧米のガイドラインにあるように放射線療法が依然標準である。しかし米国では進行子宮体癌において放射線療法より化学療法が有効であるという報告 GOG122、術後療法として放射線療法、化学療法のどちらが有用であるかの臨床研究である日本婦人科がん化学療法研究機構 (JGOG) の JGOG2033、Italian Study など、現在存在する RCT study は三つあり、ASCO 会議でも 2003 年より毎年のように子宮体癌の治療法についての発表が続いている。2006 年 11 月英国マンチェスターでの子宮体癌コンセンサス会議、2007 年 ASCO で NSGO の発表などで放射線療法に化学療法の併用することの有用性が発表された。昨年 2008 年の国際婦人科癌会議 IGCS での子宮体癌の session や meet-the-expert でも放射線療法から化学療法へのパラダイムシフトの可能性が論じられるようになってきている。現在実施中の JGOG2043 にて術後療法としての化学療法で何が最も有用であるかの検証に期待が高まっている。本研究の重要度は益々高まっており、世界中が注目している。

A. 研究目的

中等度リスクの子宮体癌を中心に JGOG は骨盤内放射線療法と CAP 療法の化学療法の有効性に関する無作為化比較試験を行った。対象は 1994 年から 2000 年までの間に登録された、術後に筋層浸潤 1/2 以上の 425 子宮体癌症例である。

B. 研究方法

425 症例のうち、385 例が解析可能

で、193 例が放射線療法を施行され、192 例は CAP 療法の化学療法が行われた。放射線療法は 20 回分割で 40 Gy 以上の線量で行われ、CAP 療法は cyclophosphamide 333mg/m²、doxorubicin 40mg/m²、cisplatin (50mg/m²) を 4 週ごとに 3 コース以上行われた。

C. 研究結果

症例とその背景には両群とも有意

な差異は無かった。両治療群での PFS ならびに OS に有意な差はなかった。60 ヶ月での PFS は放射線療法群 84.0%、化学療法群 82.1%であり、一方 OS はそれぞれ 85.9%、87.1%であった。再発の中等度リスク症例 (IR) について、進行期 Ic 期であり、年齢 70 歳未満で、さらに組織分化度が G1/2 の症例を低 IR 症例とすると、両治療法での PFS と OS にはまったく差はなかった。一方、高 IR 症例として Ic 期で 70 歳以上または G3 分化度症例や II 期、さらには腹腔内細胞診陽性の IIIa 期症例を定義すると、この群では明らかに CAP 療法群で PFS (83.6%と 66.2%)、OS (89.7%と 73.6%) に有意に予後良好であった。副作用には両治療群で差はなかった。

D. 考察

より再発リスクの高い IR 症例では、プラチナを含む化学療法が術後療法として有効な可能性を示した。さらに再発危険性の低い症例では追加術後療法の必要性さえも今後検討の対象と考えられた。米国 GOG での報告 GOG122 に続いて、イタリアからの Br J Cancer 論文に次いで、日本からも Gynecol Oncol に発表された。早速 ASCO2008 で取り上げられ、背景を確固たるものとし、現在進行中の JGOG2043 臨床研究の重要度が増している。

E. 結論

中等度ないし高リスクの子宮体癌では放射線療法より化学療法の方が有

効である可能性が判明し、今後さらなる有効な化学療法の開発と他の治療法との比較試験が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

今回解析した子宮体癌術後療法としての放射線療法や化学療法では、副作用は極めて軽度であり十分治療に耐えられる内容であり、両群での差異もなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 寒河江 悟, 杉村政樹: 子宮体がん
に有効な薬剤 (含: 併用), 産婦人科の実際 (印刷中)
- 2) 寒河江 悟, 杉村政樹. IV 子宮体がん再発の治療 婦人科がん治療ガイドライン策定の背景と今後. 癌と化学療法 (印刷中)
- 3) 寒河江 悟, 杉村政樹: 3. 子宮体癌 子宮体癌に有効な薬剤 婦人科がん標準化学療法の実実際 (宇田川康博, 八重樫伸生/編): 54-60, 金原出版, 東京, 2008
- 4) GCIG だより 第 3 号 2008 年総集号 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 GCIG 委員会編集, 2009, 1, 20 発行
- 5) 寒河江 悟: GCIG 委員会. 第 6 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 29-30, 2008

6) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial carcinoma: A Japan Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 108: 226-233, 2008

7) Kitagawa R, Yaegashi N, Sagae S, et al.: Practice patterns for the postoperative management of endometrial cancer in Japan: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG2044). *Cancer* (submitted)

8) 寒河江 悟, 杉村政樹: 子宮体癌における化学療法. *癌と化学療法*, 35: 218-223, 2008

2. 学会発表

1) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. *Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting*, Chicago, USA May 29-30, 2008

2) Sagae S: Value of international collaboration in Gynecologic Oncology the 13th Seoul International Symposium. Korea, Spet 25, 2008

3) 寒河江 悟. 婦人科がん最新知見 ASC02008 の報告から. *さいたま婦*

人科がん治療セミナー, 2008年10月

4) Sagae S: Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. Meet-the-expert. 10th biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society, Bangkok, Thailand, Oct 24-28, 2008

5) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. *Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting*, Liverpool, UK, Nov 14-15, 2008

6) Sagae S: Discussant of KGOG2008 Uterine Cancer. 7th Korea-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting, Nov 27, 2008

7) 寒河江 悟: GCIG 委員会報告. 第7回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会 (東京), 平成20年12月6日

H. 知的財産権の出願・登録状況
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

再発子宮癌に対する新規化学療法の検討

研究分担者 渡部 洋 近畿大学医学部産婦人科 准教授

研究要旨

子宮体癌への応用を前提に再発子宮頸癌を対象に新規化学療法レジメンの有効性を検討するため、Docetaxl (D)/Nedaplatin (N) 併用療法の認容性試験を行った。この結果本邦婦人に対する推奨容量は D 60mg/m², N 100mg/m², q28 days であった

A. 研究目的

再発子宮体癌に対する新規化学療法レジメンを検討するため、再発子宮頸癌を対象に Docetaxl / Nedaplatin 併用療法の認容性試験を行った。

B. 研究方法

再発子宮頸癌を対象として dose escalation による認容性試験から、本邦婦人における推奨治療量の検討を行った

(倫理的配慮)

本試験は近畿大学医学部附属病院臨床試験審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

Docetaxel (D) 70mg/m², Neaplatin (N) 100mg/m² で MTD と判定され、推奨容量は D 60mg/m², N 100mg/m², q28 days であった。

D. 考察・結論

本邦婦人においては Docetaxel 60mg/m²+Nedaplatin 100mg/m² が推奨治療量であった。今後は再発子宮体癌に対する検討が望まれる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe Y, Nakai H, Etoh T, Kanemura K, Tsuji I, Ishizu A, Hoshiai H: Feasibility study of docetaxel and nedaplatin for recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Anticancer Res 28: 2385-2388, 2008

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

子宮癌肉腫の検討

研究分担者 中西 透 愛知県がんセンター中央病院 婦人科 部長

研究要旨

子宮癌肉腫の診断・治療方針の妥当性を検討する目的で、1990年1月から2007年12月に当院で初回治療した子宮体癌症例707例と、その中で病理組織学的に癌肉腫と診断された21例(3.3%)、低分化型類内膜腺癌の106例(15.0%)、漿液性腺癌32例(4.5%)の臨床的・病理学的因子と治療成績を検討した。FIGO進行期分類は子宮体癌全体では比較的早期癌の頻度が高いのに対し、低分化型類内膜腺癌・漿液性腺癌・癌肉腫では進行症例の頻度が高かった。手術や化学療法など治療には大きな差は認めなかったが、子宮体癌全体の5年生存率82.2%、に比べ、低分化型類内膜腺癌の5年生存率64.1%、漿液性腺癌の5年生存率64.1%と不良であり、癌肉腫は5年生存率37.7%さらに不良であった。特にFIGO I～II期では癌肉腫のみ5年生存率44.0%と特に不良であった。

A. 研究目的

子宮癌肉腫は組織学的に腺癌などの上皮性悪性腫瘍と肉腫などの間質性悪性腫瘍が混在した腫瘍で、肉腫成分を有するため従来は子宮間質性腫瘍の一種と考えられてきた。従来は子宮肉腫全体で子宮体癌の約5%弱の頻度と考えられていたが、2003～2006年の日本産科婦人科学会の腫瘍報告をみると、癌肉腫だけで4.7～5.0%を占めている。子宮癌肉腫が子宮体癌に占める頻度は当院統計でも増加傾向にあり、1990～1999年は1.0%であったが、2000年以降には4.3%と増加傾

向にあり、子宮体癌自体の増加以上に癌肉腫は増加していると考えられる。

子宮癌肉腫は子宮平滑筋肉腫などに比べリンパ節転移頻度が高く、また白金製剤などによる化学療法に対する感受性を有することなどから、2002年に肉腫成分は上皮性成分である低分化型腺癌のmetaplasia（化成）であるとの概念が出され、以後は低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌と同様に扱われるべきと提唱された。

臨床現場では上皮性の子宮体癌と同様に治療されているが、症例数が少ないことから治療成績を十分に示し

た報告は少ない。そこで今回は当院で治療した子宮癌肉腫症例と、臨床的・病理学的に類似すると考えられる低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌の治療成績を比較した。

B. 研究方法

1990年1月から2007年12月に当院で初回治療した子宮体癌症例中、病理組織学的に癌肉腫・低分化型類内膜腺癌・漿液性腺癌と診断された症例を選択し、子宮体癌全例とともにこれらの臨床的・病理学的因子と治療成績を検討した。

進行期は原則としてFIGO進行期分類・pTNM分類を用い、手術により摘出した臓器の病理学的所見をもとに決定した。組織型は原則として治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。

生存分析にはKaplan-Meire法を用いた。統計解析はSPSS 16.0Jを用い、 $p < 0.05$ の場合には統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

対象期間に当院で治療した子宮体癌症例は707例、この中で病理学的に癌肉腫と診断されたものが21例(3.3%)、低分化型類内膜腺癌が106例

(15.0%)、漿液性腺癌が32例(4.5%)であった。低分化型類内膜腺癌の頻度は1990～1999年が41例(14.3%)、2000年以降が65例(15.4%)とやや増加傾向であったが、漿液性腺癌は1990～1999年が4例(1.4%)、2000年以降が28例(6.7%)と明らかな増加傾向を認められた。

子宮体癌707例全体の平均年齢は56.9歳(範囲24.2～88.3歳)、低分化型類内膜腺癌のは58.6歳(範囲34.0～83.5歳)、漿液性腺癌は63.9歳(30.7～80.2歳)、癌肉腫は61.6歳(43.8～80.7歳)と、低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌・癌肉腫の発症時年齢はやや高齢であった。

FIGO進行期分類は子宮体癌全体ではI期が499例(70.6%)、II期が22例(3.1%)、III期が135例(19.1%)、IV期が51例(7.1%)と比較的早期癌の頻度が高いのに対し、低分化型類内膜腺癌のI期は52例(49.1%)、II期は4例(3.8%)、III期は30例(28.3%)、IV期は20例(18.9%)、漿液性腺癌のI期は15例(46.9%)、II期は1例(3.1%)、III期は13例(40.6%)、IV期は3例(9.4%)、癌肉腫のI期は7例(33.3%)、II期は2例(9.5%)、III期は9例(42.9%)、IV期は例3(14.3%)と、比較的進行症例の頻度が高かった。

癌肉腫の組織学的な構成成分をみると、類内膜型腺癌と平滑筋肉腫または内膜間質肉腫のみで構成される同所性が8例(38.1%)、それ以外の漿液性腺癌・扁平上皮癌などの上皮性成分や軟骨肉腫・横紋筋肉腫・線維肉腫な

どの間質成分を含む異所性が 13 例 (61.9%)であった。

子宮体癌 707 例全体に対する治療は子宮摘術が 692 例(97.9%)に行われ、内 577 例(81.6%)には骨盤リンパ節郭清術が行われていた。これは低分化型類内膜腺癌の子宮摘出症例 103 例 (97.2%)、リンパ節郭清例 84 例(79.2%)、漿液性腺癌の子宮摘出症例 32 例 (100.0%)、リンパ節郭清例 24 例 (75%)、癌肉腫の子宮摘出症例 20 例 (95.2%)、リンパ節郭清例 15 例 (71.4%)とほぼ同等であった。放射線治療は全子宮体癌 707 例中 16 例 (2.3%)に施行され、化学療法は 177 例 (25.0%)に投与された。低分化型類内膜腺癌では放射線治療が 1 例(0.9%)に施行され、化学療法は 52 例(49.1%)、漿液性腺癌は放射線治療が 1 例(3.1%)、化学療法は 17 例(53.1%)、癌肉腫では放射線治療が 1 例(4.8%)、化学療法は 7 例(33.3%)と、進行症例の頻度が高いため化学療法の頻度も高かった。

子宮体癌全体の治療成績は 5 年無病率 79.2%、10 年無病率 73.1%、5 年生存率 82.2%、10 年生存率 79.5%と比較的良好であったが、低分化型類内膜腺癌は 5 年無病率 60.7%、10 年無病率 57.3%、5 年生存率 64.1%、10 年生存率 61.2%、漿液性腺癌は 5 年・10 年無病率 51.4%、5 年・10 年生存率 64.1%、癌肉腫は 5 年・10 年無病率 33.7%、5 年・10 年生存率 37.7%と不良であった。

進行期別の治療成績を検討したところ、FIGO I-II 期の子宮体癌全体

の治療成績は 5 年無病率 89.2%、10 年無病率 86.7%、5 年生存率 92.1%、10 年生存率 89.6%で、低分化型類内膜腺癌でも 5 年無病率 78.0%、10 年無病率 72.0%、5 年生存率 87.9%、10 年生存率 82.7%、漿液性腺癌も 5 年・10 年無病率 80.4%、5 年・10 年生存率 88.9%と比較的良好であったのに対し、癌肉腫は 5 年・10 年無病率 27.8%、5 年・10 年生存率 44.0%と不良であった。また FIGO III-IV 期の子宮体癌全体の治療成績は 5 年無病率 53.4%、10 年無病率 40.0%、5 年生存率 56.5%、10 年生存率 53.5%、低分化型類内膜腺癌は 5 年・10 年無病率 40.7%、5 年・10 年生存率 36.0%、漿液性腺癌は 5 年・10 年無病率 21.7%、5 年・10 年生存率 47.2%、癌肉腫は 5 年・10 年無病率 41.7%、5 年・10 年生存率 36.5%と全体に不良であるが、低分化型類内膜腺癌・漿液性腺癌・癌肉腫ではより不良であった。

D. 考察

臨床的に子宮癌肉腫は低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌と同様であり、発症時年齢や進行期別頻度はこれらの組織型とほぼ同等であった。しかし治療成績は FIGO III-IV 期の進行症例ではほぼ同等であるが、FIGO I-II 期では明らかに不良であった。

子宮癌肉腫に関する文献は少ないが、Amantらの報告(Gynecol Oncol, (2005) 98:274-280.)にも同様の結果が示されている。これは 50 例の低分化型類内膜腺癌と 54 例の非類内膜腺癌

(漿液性腺癌+明細胞腺癌)を33例の子宮癌肉腫と比較したもので、FIGO I-II期の生存率が低分化型類内膜腺癌の86%、非類内膜腺癌の75%に比べ、子宮癌肉腫は44%と有意に不良であると報告している。

報告ではこの理由として、癌肉腫は他組織型に比べ肺転移の頻度が高いこと示しており、治療前に肺転移が確認された症例は低分化型類内膜腺癌で2.0%、非類内膜腺癌で5.6%だが、癌肉腫では12.1%に認められた。これは子宮癌肉腫がFIGO I-II期でも肺転移で再発する頻度が高いことを示唆しており、治療成績が不良である理由の一つと述べている。

今回の検討でもFIGO I-II期の治療成績は不良であったが、この進行期の9例中再発が6例で、骨盤内に病巣を認めたものが4例、上腹部に蔓延していたものが3例、多発リンパ節再発が1例で、肺に病巣を認めたのは2例のみであった。これは子宮体癌の再発部位の頻度とほぼ同等であり、極端に肺転移の頻度が高いのではなく、全体として再発の可能性が高いと考えられた。

E. 結論

今回の検討では、子宮癌肉腫は予後不良な腫瘍であり、子宮体癌の中でも予後不良と考えられている低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌よりもさらに不良であった。この治療成績の理由として、FIGO I-II期の治療成績がこれらの組織型より不良であったことが理由と考えられた。今後これら

FIGO I-II期で良好な成績が得られる様、十分な検討が必要と考えられた。

子宮肉腫は子宮体癌全体の約5%を占める比較的稀な腫瘍であるが、近年増加傾向にあり、今後十分な検討を行うべき疾患と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Katsumata N, Nakanishi T, et al.: Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 38: 777-785, 2008
2. Hosono S, Nakanishi T, et al.: Reduced risk of endometrial cancer from alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci*, 99: 1195-1201, 2008
3. 中西 透, 他: 子宮体癌治療後の経過観察に関する考察. *東海産科婦人科学会雑誌*, 44: 79-83, 2008

2. 学会発表

1. 細野覚代, 中西 透, 他: 日本人女性におけるアルコール摂取と子宮内膜癌のリスクについての検討. 日本産科婦人科学会学術講演会(横浜), 2008年4月
2. 中西 透: 子宮頸部腺系病変の診断と治療 子宮頸部腺癌に対する当院での治療経験と成績. 日本婦人科腫瘍学会学術集会(名古屋), 2008年7月
3. 伊藤則雄, 中西 透, 他: 当院におけるクリニカルパスの現状と今後の課題について. 第123回東海産科婦人科学会(名古屋), 2008年9月
4. 水野美香, 中西 透, 他: I、II期子宮頸部腺癌の治療成績. 第46回日本癌学会総会学術集会(名古屋), 2008年10月
5. 細野覚代, 中西 透, 他: 日本人における
Human-Leukocyte-Antigen-A アレルと子宮頸癌リスクとの関連
(Association between
Human-Leukocyte-Antigen-A alleles and risk of cervical cancer in Japanese women). 第46回日本癌学会総会学術集会(名古屋), 2008年10月

なし

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

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

再発卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する
platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討

研究分担者 勝俣範之 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部
薬物療法室 医長

研究要旨

再発・再燃卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討を行った。

platinum-taxane free interval が再発・再燃卵巣癌に対する second-line chemotherapy の predictive factor として、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間に有意に関連していることが明らかにされた。

A. 研究目的

再発・再燃卵巣癌で second-line chemotherapy を受けた患者に対する platinum-taxane free interval の及ぼす影響の検討

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院で 1998-2004 年までに上皮性卵巣癌の診断で、①platin 製剤+taxane 製剤の初回化学療法を受けた患者、②初回化学療法後再発・再燃した患者、③ second-line chemotherapy を受けた患者、を対象とした。Platinum-taxane free interval（最後の化学療法後、再発・再燃までの期間）と、腫瘍縮小率、progression-free

survival(PFS：無増悪生存期間)、overall survival(OS：全生存期間)との関係を調べた。その他 predictive factor として、年齢、組織型 (serous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma) 転移個数、転移巣の大きさ、との関係も調べた。

C. 結果

183 名が初回化学療法として、platin 製剤+taxane 製剤の治療を受けた。そのうち、98 名が再発・再燃し、77 名が second-line chemotherapy を受けた。年齢の中央値は 54 歳 (26-77 歳)、83%が組織型