

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の確立に関する研究

研究分担者 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、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。そこで今回昨年度に引き続き、
進行子宮体がんに対する同時化学放
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、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

5例すべてIVb期（肺転移3例、上
縦隔リンパ節転移1例、鎖骨下リンパ
節転移1例）で、上記治療によりPR
4例、PD1例であった。PR4例中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、その後に抗癌剤
を変更したが効果なく、治療開始から
10ヶ月で永眠された。PR4例のうち
3例に対しては子宮摘出術および
リンパ節郭清術が施行された。手術が
行われなかった1例は現在4年経過
し担癌生存中である。手術が行われた
3例のうち1例は2年8カ月後に、1
例は1年半後に原病死され、もう1例
は1年後に他因にて永眠された。

D. 考察

子宮体部局所に関しては5例とも
PRであったが、肺に新病変が出現し

た PD 1 例は前述のように 10 ヶ月で永眠された。上縦隔リンパ節転移部位 CR 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ったが、治療開始から 1 年半後に永眠された。化学療法 6 コース後に手術を施行できた肺転移の 1 例は、治療開始から 1 年経過した時点で化学療法継続中であつたが、他因（自殺）にて永眠された。鎖骨下リンパ節転移の 1 例は、化学療法 5 コース後に手術を施行し、しばらく経過は良かったが、治療開始から 2 年 8 カ月後に永眠された。肺転移部位で CR が得られた 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 4 年経過し、現在も担癌状態の化学療法継続中で、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

該当なし。

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

Performance status 不良の進行子宮体癌に対する weekly paclitaxel + carboplatin 療法の有用性

研究分担者 木口一成 聖マリアンナ医科大学産婦人科 教授

研究要旨

PS(Performance status)不良の進行子宮体癌患者に対し weekly paclitaxel + carboplatin (wTC) 療法を行い、病状と PS の改善を認めた症例を経験した。症例は 2000 年から 2009 年 5 月までに当院で化療を行った子宮体癌 IV 期 3 例（類内膜腺癌 G3 2 例、神経内分泌癌 1 例、すべて肺転移例）で、全例多発性肺転移による呼吸困難のため PS は 4 であった。3 症例に対し、初回化学治療として wTC 療法 (paclitaxel 60mg/m²+carboplatin AUC2) を原則 16 コース施行した。その結果、2 症例の多発性肺転移はほぼ消失し、1 例に改善を認めた。また全症例で PS が改善し、1 例では根治術まで行うことが可能となった。PS 不良の進行婦人科癌症例に対して、wTC 療法は有効なレジメンであると考えられた。

A. 研究目的

子宮体癌に対する、標準的化学療法の確立のため、進行例に対する効果を検討する。

治療効果判定は RECIST ガイドラインに沿って行い、有害事象については NCI-CACv2.0 及び NCI-CTCAEv3.0 に基づき検討を行った。

B. 研究方法

当院にて 2000 年から 2009 年 5 月までに来院、初診時臨床進行期 IV 期の子宮体癌患者を対象とした。治療開始前の PS は 3 以上で全例入院管理を必要とした。化学療法のレジメンは、paclitaxel (PTX) 60mg/m² + carboplatin (CBDCA) : AUC2 を毎週施行し、原則として 16 コース施行した。

C. 研究結果

表 1 に症例一覧を示す。子宮体癌 IV 期 3 例の組織型は類内膜腺癌 2 例、神経内分泌癌 1 例であった。いずれも多発性肺転移による呼吸困難のため、PS3 以上であった。(図 1~3)

wTC 療法による治療効果は、CR 1 例、CR in 1 例、PR in 1 例であり、腫瘍マーカー (CA125) も全症例で低下を

認めた (図 4)。病状の改善に伴い、全症例で PS が 1~2 に改善した。

有害事象として、Grade3 以上の血液毒性は白血球減少 2 例、好中球減少 2 例、ヘモグロビン減少 2 例、血小板減少 1 例であった。このうち grade4 は好中球減少 2 例 (症例 1・3)、ヘモグロビン減少 1 例 (症例 3) であり、症例 3 は 6 コース目より PTX を 50 mg/m^2 へ減量したが、他の症例は G-CSF 製剤の投与にて改善を認めた。grade3 以上の非血液毒性は全例で認められなかった。

D. 考察

ガイドライン上、手術不能な進行癌に対する治療として、子宮体癌では、プラチナ製剤を中心としてアンストラサイクリン系またはタキサン系薬剤と併用した化学療法が推奨されている。また卵巣癌に対しては、タキサン製剤とプラチナ製剤併用の TC 療法が初回化学療法として推奨されている。しかし、遠隔転移による全身状態不良のため通常の化学療法が困難であり、治療法に苦慮することも少なくない。

近年、wTC 療法は進行卵巣癌に対し高い有用性を持つ治療として注目されている。従来の 3 週毎の投与方法である Tri-weekly TC 療法と wTC 療法を比較検討する大規模卵巣癌ランダム化比較試験では、長期予後に関しては今後の集計が待たれるが、progression-free survival (PFS) は wTC 群が長く、有害事象も血液毒性が軽減されとの結果であった。また、熊谷らの報告でも

卵巣癌患者に対する初回化学療法として mTC 療法群と wTC (PTX day1, 8, 15 + CBDCA day1) 療法群を比較し、抗腫瘍効果について評価は難しいとするも、副作用の面からは血液毒性、非血液毒性 (関節痛・筋肉痛・神経障害) ともに wTC 療法群が有意に少なく、mTC 療法より優れた投与方法であるとしている。この理由として、薬物動態的に PTX の血液毒性は PTX の血中濃度が $0.05 \sim 0.1 \mu\text{mol/l}$ 以上の持続時間が長いと重篤化するのに対し、抗腫瘍効果は $0.01 \mu\text{mol/l}$ で認められることが挙げられる。これらの PTX の血中濃度の違いから、標準的な 3 週毎投与より weekly 投与の方が、抗腫瘍効果を上げながら血液毒性を軽減できると考えられている。また栗原らは、精神的な面からも患者の主観的な健康状態が mTC 療法よりも wTC 療法の方が良好と感じている患者が多いことを報告している。

wTC 療法は、PTX の毎週投与に加えて、CBDCA を毎週分割投与する方法と、一括投与する方法がある。プラチナ製剤の抗腫瘍効果は一般的に用量依存性であり、CBDCA については AUC に依存しているため、有害事象の面からの検討が必要と考えられるが、現在のところどちらが優れているのか結論は出ていない。今回我々は、PS 不良の症例であったため副作用の点を考慮し分割投与を選択した。

wTC 療法に関しては卵巣癌患者に対する報告が多く、子宮頸癌・子宮体癌に対する使用報告例はしばしば散見される。有働らは、再発進行婦人科癌患

者 13 例 (卵巣癌 11 例、子宮体癌 2 例) に対する wTC 療法の奏効率は 54% であったとしている。他にはハイリスク子宮頸癌症例に対し Neoadjuvant chemotherapy として wTC 療法を施行した報告や、再発子宮頸癌や再発子宮体癌、子宮体部癌肉腫、子宮内膜間質肉腫再発症例に対する報告例などがある。

子宮原発の神経内分泌癌は、稀であるが早期に転移をきたす予後不良な組織型と考えられている。また類内膜腺癌において Grade3 は予後不良因子のひとつである。

PS 不良症例は症状を伴う場合に限らず、現在の高齢化社会において高齢の癌患者に遭遇する機会も多く、治療法の選択をせまられることも増えてくると考えられる。高齢進行卵巣癌患者に wTC 療法を施行し、著明な効果を認めた報告もある。wTC 療法は、今回の我々の症例のような PS 不良の進行婦人科癌症例に対して試みられるべきレジメンであり、今後症例の蓄積と検討が必要であると考えられた。

E. 結論

今回の 3 症例のように、治療困難な悪性度の高い組織型に対しても wTC 療法は有用であり、短期間であっても PS を改善し QOL を向上することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 矢作奈美子, 小林陽一, 細沼信示, 津田千春, 大原 樹, 近藤春裕, 鈴木 直, 木口一成, 石塚文平:

Performance status 不良の進行婦人科癌に対する weekly paclitaxel + carboplatin 療法の有用性. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, (in press)

2. 学会発表

- 1) 矢作奈美子, 小林陽一, 大原 樹, 細沼信示, 津田千春, 和田康菜, 近藤春裕, 鈴木 直, 木口一成, 石塚文平: PS 不良の進行婦人科癌に対する weekly TC 療法の有用性. 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 (新潟), 2009 年 7 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

表 1 症例一覽

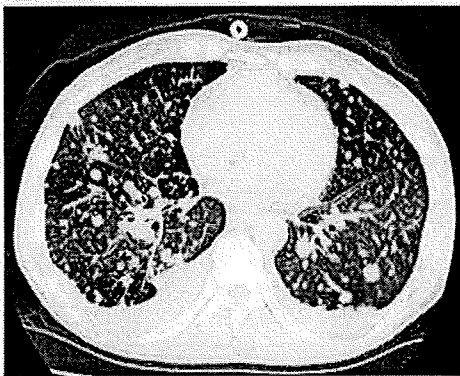
症例	進行期 組織型	年齢	施行 コース数	治療前 PS	改善後 PS	効果 判定
1	子宮体癌IVb期 類内膜腺癌 G3	47	16	4	1	CR
2	子宮体癌IVb期 類内膜腺癌 G3	51	16	4	1	CR in
3	子宮体癌IVb期 神経内分泌癌	47	14	4	2	PR in

(CR : complete response, PR : partial response)

図 1

症例 1 胸部 CT

治療前



治療後

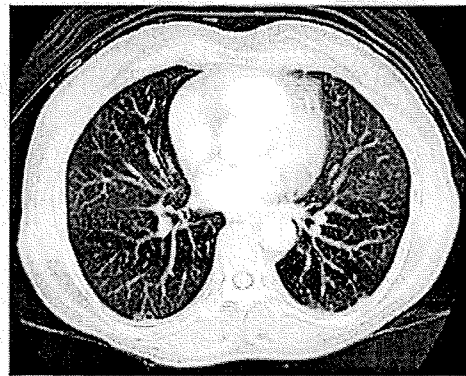
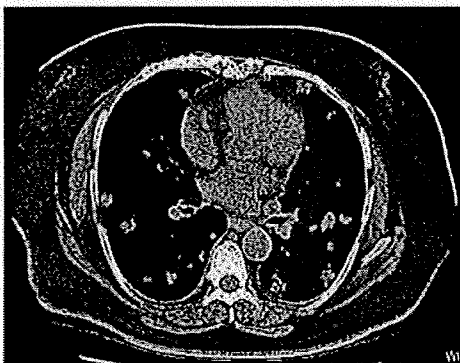


図 2

症例 2 胸部 CT

治療前



治療後

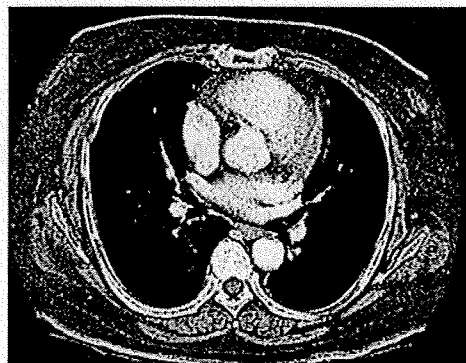
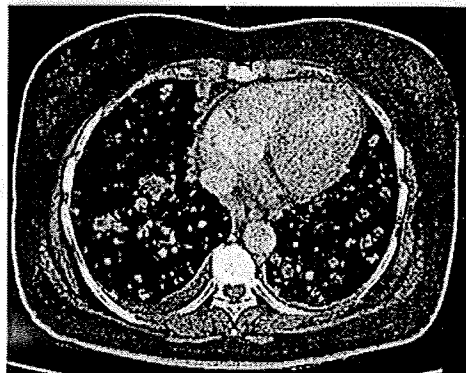


図 3

症例 3 胸部 CT

治療前



治療後

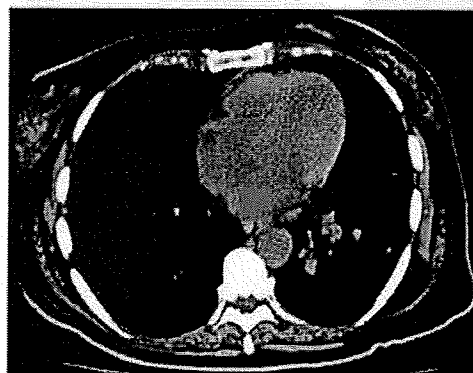


図 4

腫瘍マーカー (CA125) の推移

(U/ml)

10000

1000

100

10

1

治療開始前

1ヶ月後

2ヶ月後

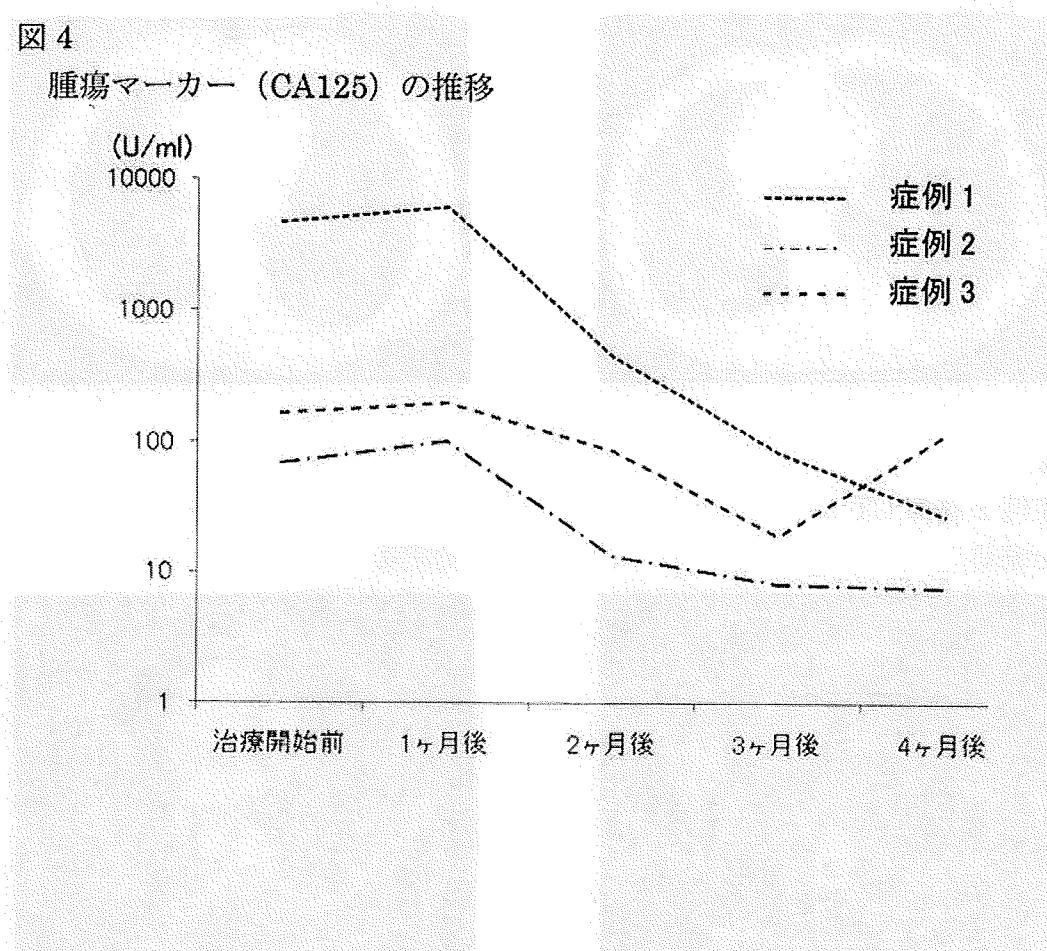
3ヶ月後

4ヶ月後

症例 1

症例 2

症例 3



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 Heparanase 発現と臨床病理学的予後因子との関連

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

Heparanase (Hpa)は細胞表面、細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つである Heparan sulfate proteoglycan の分解酵素である。腫瘍細胞の転移・血管新生、さらに転移抑制療法との関連において注目されている。子宮体癌での Hpa 発現と病巣進展の推定、リンパ節転移の推定が可能かどうかを検討した。

子宮体癌組織（類内膜型腺癌）52 例を対象にし、免疫染色法により Hpa の発現と臨床病理学的因子と比較検討した。23 例において Hpa 陽性が確認できた。臨床病理学的因子を比較検討すると、手術進行期、組織分化度、筋層浸潤度、脈管侵襲の各因子において、有意に予後不良群で Hpa 染色陽性率が高率であった。リンパ節転移、頸部浸潤、洗浄細胞診、卵巣転移の各因子において予後不良群において Hpa 染色陽性率が高い傾向を認めた。子宮体癌において Hpa の発現は、病巣進展の推定、リンパ節転移の推定、さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。

A. 研究目的

子宮体癌における Heparanase (Hpa)発現と病巣進展、リンパ節転移との関連を明らかにする。

B. 研究方法

子宮体癌組織（類内膜型腺癌）52 例を材料とした。Hpa peptide を抗原として、ウサギに免疫し抗 Hpa ポリクローナル抗体を作成した。この抗体を用いて免疫染色を行い、子宮体癌組織

における Hpa の陽性率と局在を検討した。

C. 研究結果

52 例中 23 例において Hpa 陽性が免疫組織学的に確認できた。この染色結果と臨床病理学的因子を比較検討すると、手術進行期、組織分化度、筋層浸潤度、脈管侵襲の各因子において、有意に予後不良群で Hpa 染色陽性率が高率であった。リンパ節転移、頸部浸

潤、洗浄細胞診、卵巣転移の各因子において有意差はないものの、予後不良群においてHpa染色陽性率が高率であった。

D. 考察

Heparanase (Hpa)は細胞表面、細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つである Heparan sulfate proteoglycan の分解酵素である。担癌マウス、担癌患者の血中、尿中においては高いHpa活性がみとめられ、また細胞株においても転移能とHpa活性との相関が報告された。ヒト転移好発細胞株において高いHpa活性の発現およびHpaが血管新生促進増殖因子を刺激し、腫瘍血管の新生を促進していることが報告され、腫瘍細胞の転移・血管新生、さらに転移抑制療法との関連において注目されている。今回の結果から、子宮体癌においても、Hpa発現は臨床病理学的な予後因子と強い相関が認められた。原発病巣における筋層浸潤度、脈管侵襲、腫瘍分化度、さらに進行期はHpa発現とよい相関が観察され、子宮体癌の増殖、進展さらに転移において、重要な働きをしていると推察される。

E. 結論

子宮体癌においてHpaの発現は、病巣進展の推定、リンパ節転移の推定、さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。

F. 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, Kerala, India, pp 13-27, 2009
- 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

2. 学会発表

- 1) Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y: Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orland USA, May 29-June 2, 2009
- 2) 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 若年子宮体癌症例に対する妊孕能温存治療としての高用量 Medroxyprogesterone

acetate(MPA)療法. 第 61 回日産婦学会 (京都), 2009 年 4 月

- 3) 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 戸板孝文, 青木陽一: 子宮頸癌 I-II 期症例に対する化学放射線療法の治療成績について. 第 47 回日本癌治療学会 (横浜), 2009 年 10 月
- 4) 稲嶺盛彦, 松崎晶子, 長井 裕, 吉見直己, 青木陽一: 腹膜原発高分化乳頭状中皮腫の一例. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 (福岡), 2009 年 10 月
- 5) 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: ワークショップ (3) 子宮体癌治療の厳しさ 子宮体癌類内膜腺癌 G3, 漿液性腺癌, 明細胞腺癌の臨床背景と治療予後について. 第 47 回日本婦人科腫瘍学会 (東京), 2009 年 11 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
分担研究報告書

連続変数を層別因子とした最小化法に関する研究

研究分担者 竹内正弘 北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計学) 教授
研究協力者 高橋史朗 北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計学) 講師

研究要旨

連続変数を層別割付因子とし、その分布を明示しないノンパラメトリックな最小化法を提案する。モンテカルロ・シミュレーションを通して、提案したノンパラメトリック最小化法の性能を先行研究で提案された方法と比較する。

A. 研究目的

抗がん剤領域の臨床研究では、対象例数が少なく予後因子が多いため、予後因子の均衡を積極的に保つために最小化法がしばしば用いられている。最小化法は治療群間で名義分類データや順序データの均衡を保つ方法であるため、残存腫瘍経などの連続変数を直接取り扱うことができない。連続データは臨床的に意味のある区分で順序データに変換し、最小化法を適応している。その結果として、順序データとしては両群間で均衡が保たれているにも関わらず、連続値の分布としては均衡が保たれていないことがある。そこで本研究の目的は、連続量を順序データへ変換することなく、治療群間の連続な患者特性値の分布が等しくなるようにする新たな最小化法を提案することである。

B. 研究方法

遠藤ら(contemporary clinical trials 2006: 27; 420-431)は、予後因子の独立性を仮定し、

各予後因子に対して分布族を仮定した際の分布間の距離 Kullback-Leibler divergence を小さくする方法を提案した。以下 KLD 法と呼ぶことにする。

本研究ではこの分布の仮定を緩めることを考える。治療群 $i(=1,2)$ から大きさ n_i の確率変数

$$Z_{ij} \sim F_i(z) \text{ i.i.d.}, (j=1, \dots, n_i)$$

が得られる一般的なノンパラメトリックモデルを考える。ここで、分布 $F_i(z)$ は任意の分布関数である。治療群間で予後因子が均衡を保つという仮説は、 $H_0: F_1 = F_2$ と定式化することができる。このノンパラメトリック帰無仮説からの乖離を定量化するために、本研究では相対確率

$$\pi = \Pr(Z_1 < Z_2) + 0.5 \times \Pr(Z_1 = Z_2)$$

を考える。もし $\pi > (<) 0.5$ ならば確率変数 Z_1 は確率変数 Z_2 よりも小さい(大きい)傾向にあると言われ、 $\pi = 0.5$ ならば2つの確率変数は等しい傾向にある。すなわち、両群間の予後因子が均衡しているというノンパラメトリック帰無仮説として、 $H_0: \pi = 0.5$

は適切なものであると考えられる。

相対確率 π を推定するために、分布関数を用いた π の表現形を調べていく。本研究では分布関数として、左連続な分布関数 $F_i^-(z) = \Pr(Z_i < z)$ と右連続な分布関数 $F_i^+(z) = \Pr(Z_i \leq z)$ の平均 $F_i(z) = 0.5 * [F_i^-(z) + F_i^+(z)]$ を用いる。このとき、相対確率 π は $\pi = \int F_1 dF_2$ と表記することができ、ノンパラメトリック帰無仮説は $H_0: \pi = \int F_1 dF_2 = 0.5$ となる。相対確率 π の推定量 p は、それぞれの分布関数を経験分布関数 $G_i(z) = 0.5 * [G_i^-(z) + G_i^+(z)]$ で置き換えることによって得られる。ただし、 $G_i^-(z) = \sum_j I(Z_{ij} < z) / n_i$, $G_i^+(z) = \sum_j I(Z_{ij} \leq z) / n_i$, $I(Z < z)$ は $Z < z$ ならば 1, そうでなければ 0 をとる指示関数である。さらに、両群の標本の大きさを重みとした加重分布関数 $H(z) = \sum_i n_i \times F_i(x) / (n_1 + n_2)$, および経験分布関数で置き換えた推定量 $J(z) = \sum_i n_i \times G_i(z) / (n_1 + n_2)$ を考えると、 $R_{ij} = (n_1 + n_2) J(Z_{ij}) + 0.5$ は $(n_1 + n_2)$ 個の全データに対する順位である。タイの場合には平均順位となる。治療群 i における順位の平均を $R_i \cdot = \sum_j R_{ij} / n_i$ ($i=1,2$) とする。このとき、

$$p = \int G_1 dG_2 = \{R_2 \cdot - 0.5 \times (n_2 + 1)\} / n_1 \\ = (R_2 \cdot - R_1 \cdot) / (n_1 + n_2) + 0.5$$

となり、相対確率 π の不偏推定量かつ一致推定量となることが示される。

この相対確率の推定量 p を、不均衡を表す指標と考え、以下に示した最小化法を提案する。

[前提] 許容可能な治療群間の症例数の違い D_n , および不均衡割付確率 $P_a (\geq 0.5)$ を事前に定める。 $n = n_1 + n_2$ 人の症例がいずれかの治療群に割りつけられ、 $(n+1)$ 人目の症例が

登録されたとする。

[Step1] $|n_1 - n_2| > D_n$ ならば、新たな症例はより症例数が少ない治療群へ割り付ける。そして step3 へ進む。

[Step2] 新たな症例が治療 i ($i=1,2$) へ割りつけられたと仮定した場合の p_i ($i=1,2$) を算出する。 $|p_1 - 0.5| < |p_2 - 0.5|$ ならば、確率 P_a で症例を治療群 1 へ割り付ける。 $|p_1 - 0.5| < |p_2 - 0.5|$ ならば、確率 P_a で症例を治療群 2 へ割り付ける。 $|p_1 - 0.5| = |p_2 - 0.5|$ ならば、確率 0.5 で症例を治療 1 へ割り付ける。

[Step3] 目標症例数に到達したならば割り付けを終了する。到達以前であるならば Step1 へ戻る。

提案したノンパラメトリック最小化法の性能を評価するために、目標症例数を 100 例、 $P_a = 0.8$, $D_n = 6$ と設定し、1000 回のモンテカルロ・シミュレーションを通して KLD 法と比較する。予後因子は標準正規分布、自由度 5 の t 分布、平均 1 標準偏差 0.5 の対数正規分布から発生させた。連続変数の不均衡はパラメトリック法である Welch の t 検定とノンパラメトリック法の Wilcoxon の順位和検定の二通りで評価した。

C. 研究結果

KDL 法で割り付けたデータに対する両群間の分布の違いを検定した際の p 値を縦軸に、提案法から得られた p 値を横軸にとり、散布図を描画した (図 1 から図 6 参照)。

限られたシミュレーションではあるが、想定する分布の影響よりも、分布の不均衡を評価する検定法に大きく依存する傾向が示唆された。

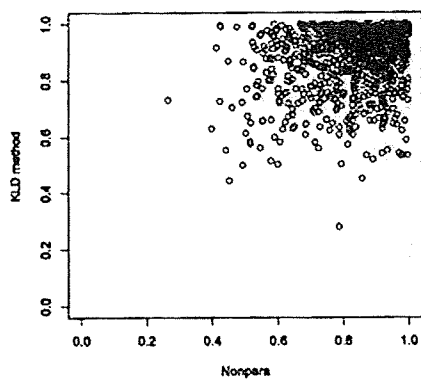


図 1 : 標準正規分布, t 検定

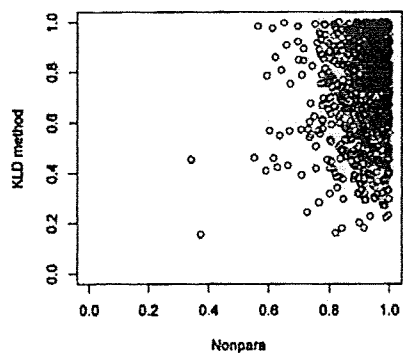


図 4 : 自由度 5 の t 分布, Wilcoxon 順位和検定

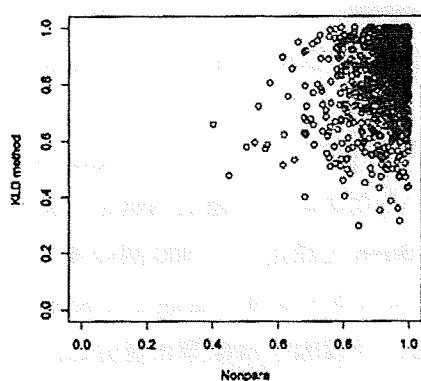


図 2 : 標準正規分布, Wilcoxon 順位和検定

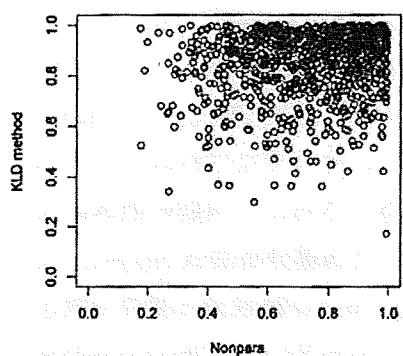


図 5 : 対数正規分布, t 検定

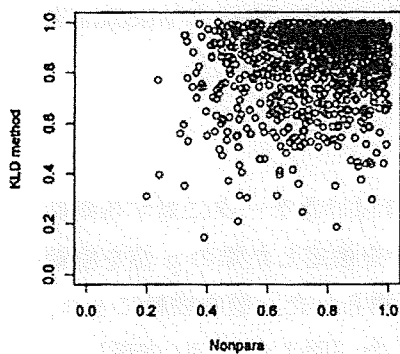


図 3 : 自由度 5 の t 分布, t 検定

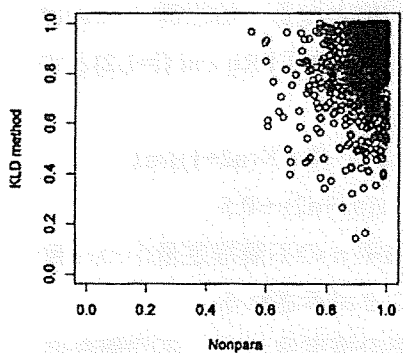


図 6 : 対数正規分布, Wilcoxon 順位和検定

D. 考察

複数の予後因子を前提とした更なるシミュレーションを実施し、その性能を評価する必要がある。

該当項目なし

E. 結論

患者特性値の分布を仮定することなく、連続変数の分布の均衡を図る新たなノンパラメトリック最小化法を提案した。連続変数の分布の不均衡をノンパラメトリック法を用いて評価する場合には、KDL法に比べて提案法の方が有益であることが示唆された。

2. 学会発表
該当項目なし

G. 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

F. 研究発表

1. 論文発表

研究発表 二重検定をふくむF検定
検定の信頼性が低い。F検定は
F分布に従う確率密度関数を用いて

検定の信頼性が低い。F検定は
F分布に従う確率密度関数を用いて

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 JR 札幌病院 副院長・産婦人科

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もなされ、比較的早期の子宮体癌の術後療法でも放射線療法か化学療法を比較する RCT がわが日本婦人科がん化学療法研究機構（JGOG）、イタリアなどから報告され、化学療法も放射線療法と同様の効果を示すことが明らかになってきている。さらに NSGO/EORTC 試験では術後に放射線療法のみか化学療法を含むかでの PFS の比較で有意に化学療法を含んだ治療群が予後良好であったことから、最近ではますます化学療法の必要性が高まっている。2006 年 11 月英国マンチェスターにて開催された子宮体癌コンセンサス会議での内容は 2009 年に論文発表され、今後の臨床試験の方向性が示された。さらに JGOG 子宮体癌委員会が行った国内のアンケート調査では 4,000 例以上の症例で 80%が術後療法に化学療法を選択しており、中でも Ic, G3, LVSI(+)などの再発危険因子を認める場合には Paclitaxel/Carboplatin 療法を選択していることが判明した。

現在世界の術後療法の流れは、依然として放射線療法を主体に考え、単独から CCRT、さらに化学療法の追加などを考慮しているものと、まずは化学療法での有用性を証明しようとしている考えが存在します。我々の JGOG2043 の症例数も変更し、さらに症例を追加し、確固たる evidence の構築を目指し研究を遂行中であり、今後の展開として術後療法としての化学療法の確立とさらにいかに放射線療法と併用するか解析が注目されます。

A. 研究目的

国内外での子宮体癌の術後療法のありかたを国際会議に参加しながら

種々の考え方を検討した。放射線療法、CCRT、さらに化学療法の有効性を検討する臨床試験が提案されて

おり、それらの併用などの試みを比較検討した。

B. 研究方法

JGOG で行った子宮体がんの術後療法についてのアンケート調査、GCIG 会議での討論の内容、さらには 2006 年に開催された英国での子宮体がんコンセンサス会議の論文内容、さらに最近報告された NSGO/EORTC の臨床試験などを詳細に検討した。

C. 研究結果

JGOG 子宮体癌委員会が行った国内のアンケート調査では 4,000 例以上の症例で 80%が術後療法に化学療法を選択しており、中でも Ic, G3, LVSI(+)などの再発危険因子を認める場合には Paclitaxel/Carboplatin 療法を選択していることが判明した。GCIG での春・秋の討論では、術後療法の臨床試験として、現在遂行中の試験には GOG-0249 (A Phase III Trial of Pelvic Radiation Therapy versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High Risk, Early Stage Endometrial Cancer) , GOG-0258 (A Randomized Phase III Trial of Cisplatin and Tumor Volume Directed Irradiation Followed by Carboplatin and Paclitaxel vs. Carboplatin and Paclitaxel for Optimally Debulked, Advanced

Endometrial cancer) , PORTEC-3(Randomized Phase III Trial Comparing Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy with Pelvic Radiation Alone in High Risk and Advanced Stage Endometrial Carcinoma)がありそれぞれ数百例の症例登録を目指している。また秋には NSGO/EORTC 試験で術後に放射線療法のみか化学療法を含むかでの PFS の比較で有意に化学療法を含んだ治療群が予後良好であったことから、その後の臨床試験として After 4 (A Phase III intergroup trial on adjuvant therapy in radically operated endometrial cancer patients with high risk for micro-metastatic disease: 4 courses of adjuvant CT (CT) followed by radiation therapy (RT) versus 2 more courses of CT) という試験も提案・検討され、まさに混とんとしてきている。そのほか再発癌の試験や分子標的薬の試験、さらには癌肉腫、平滑筋肉腫の試験も企画中である。前後するが、2006 年 11 月英国マンチェスターにて開催された子宮体癌コンセンサス会議での内容は 2009 年に論文発表され、今後の臨床試験の方向性が種々示され、これらに基づいて種々の臨床試験が世界中で提案・検討されている。そこで我々の JGOG2043 臨床試験もさらに症例を追加し、確固たる evidence の構築を目指し研究を遂行中でありま

D. 考察

術後療法としての化学療法がまったく検討されていない中で、臨床的には Paclitaxel/CBDCA 療法が世界的にも最も汎用されている現状をわが国でも確認できたことは、現在行っている JGOG2043 試験の結果がいかに重要であるかがまざまざと視える。この臨床試験の成果を世界に公表し、子宮体癌のさらなる標準的治療は何なのかを今後も検討することが急務と考える。

E. 結論

現在世界の流れは、術後療法としては大きく分けて、依然として放射線療法を主体に考え、放射線療法単独から CCRT、さらに化学療法の追加などを考慮しているグループと、まずは化学療法での有用性を証明しようとしているグループが存在する。我々は後者の考えに則り JGOG2043 の症例数もさらに症例を追加し、確固たる evidence の構築を目指し研究を遂行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup (Sagae S): Endometrial cancer state of the science meeting. Int J Gynecol Cancer, 19: 134-140, 2009

- 2) 寒河江 悟, 杉村政樹, 長多正美: 婦人科がん 治療ガイドライン 策定の背景と今後の動向 IV. 子宮体がん再発の治療. 癌と化学療法, 36: 220-223, 2009

- 3) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N; Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol, 115: 456-459, 2009

- 4) GCIG だより 2009 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 (委員長: 寒河江 悟), 第5号, 2010 (JGOG web site)

2. 学会発表

- 1) 寒河江 悟: GCIG 委員会報告 2009 年 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次総会 (東京), 2009 年 12 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

子宮体癌に対する低侵襲手術適応の検討

研究分担者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科学教室 准教授

研究要旨

子宮体癌手術の低侵襲化を考慮した標準的術式の確立について検討を行った。この結果、子宮外進展を規定因子として筋層浸潤と脈管侵襲が重要な病理組織学的因子であることが推察された。

A. 研究目的

子宮体癌に対する低侵襲手術適応条件について検討した。

B. 研究方法

当院で子宮体癌の診断で広汎子宮全摘術を行った症例について後方視的に検討を行った。

C. 研究結果

子宮外進展、特に子宮傍結合織転移を規定する因子は主として脈管侵襲であった。

D. 考察

頸部浸潤は単独で子宮傍結合織転移を規定せず、脈管侵襲に関連する臨床病理学的因子が総合的に子宮外進展を規定することが判明した。

E. 結論

頸部浸潤陽性であっても脈管侵襲陰性であれば広汎手術は省略可能と

考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N; Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol, 115: 456-459, 2009

2) Hata K, Watanabe Y, Nakai H, Minami T, Ohsaki H, Hirakawa E, Hoshiai H: Association of metastin/aG-protein-coupled receptor signaling and Down syndrome critical region 1 in epithelial ovarian cancer.

Anticancer Res, 29: 617-623, 2009

- 3) Watanabe Y, Tsuritani M, Kataoka T, Kanemura K, Shiina M, Ueda H, Hoshiai H: Radical hysterectomy for invasive cancer during pregnancy: a retrospective analysis of a single institution experience. Eur J Gynaecol Oncol, 30: 79-81, 2009

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

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

特許庁 特許データベース検索結果
特許庁 実用新案データベース検索結果

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

子宮体癌に対する術前化学療法の検討

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

子宮体癌に対する術前化学療法の有用性を検討する目的で、2000年1月から2009年12月に当院で手術を前提としたPTX+CBDCAによる術前化学療法を初回治療として施行した進行子宮体癌22例を対象とし、その治療効果や成績を検討した。対象症例の平均年齢は57.6歳(範囲38.5-73.1歳)、臨床進行期はFIGO III期9例(40.9%)、IV期13例(59.1%)であった。対象となった22例に対し、術前化学療法は平均4.0コース(範囲1-6コース)投与され、奏効率は全体で71.4%、病理学的には93.3%で効果を認めたが、7例は手術できなかった。全体の治療成績は5年生存率で33.3%、5年無病率で21.2%、臨床進行期分類別に検討したところFIGO III期の5年生存率が72.9%、5年無病率が44.4%、IV期の5年生存率は0.0%であった。進行子宮体癌に対する術前化学療法後の有用性が示唆され、さらなる検討が望ましいと考えられた。

A. 研究目的

子宮体癌は、多くが子宮内膜に発生する悪性腫瘍で、閉経期以降の不正性器出血という典型的な症状を有することから、多くが子宮体部にとどまる早期癌で診断されるため、全体として予後良好である。このため現在子宮体癌に対しては、まず治療と進行期診断を目的とした手術を行い、その上で追加治療を検討するのが標準治療と考えられている。しかし現実には病状の進行により、病巣の手術摘出が不可能

であったり、全身状態不良のため十分な手術が行えなかったりする場合がある。このような症例には、次善の策として侵襲の少ない縮小手術や放射線治療などが考慮されているが、治療効果も低下するため予後不良が予想される。

術前化学療法（手術前の化学療法 neoadjuvant chemotherapy(NAC)）は、手術先行した場合に比べて治療成績を改善するという報告が非常に少なく、標準治療として認知されている