

201020009A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青 木 大 輔

平成 23 (2011) 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 青木大輔, 野村弘行	3
III. 分担研究報告	
1. 子宮体癌の予後改善をめざした手術療法および化学療法に関する検討 櫻木範明, 金内優典, 渡利英道, 藤堂幸治	10
2. 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究 八重樫伸生, 徳永英樹	13
3. 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究 深澤一雄	18
4. 子宮内膜間質肉腫 18 例の臨床病理学的検討 木口一成	20
5. 子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後 青木陽一	24
6. 生存曲線の併合推定法の提案 竹内正弘, 高橋史朗, 井上永介, 菊森久仁佳	27
7. 子宮体癌における術後療法の有用性の検討 寒河江 悟	31
8. 子宮体癌の子宮外進展に関する研究 渡部 洋	35
9. 子宮体癌組織型の術前診断に関する研究等 中西 透	37
10. 全身状態不良の卵巣癌化学療法の検討 勝俣範之	41
IV. 資料	
1) 実施計画書	45
2) モニタリングレポート(試験概要を含む)	110
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	125
VI. 研究成果の刊行物・別刷	129

構 成 員 名 簿

研究代表者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究分担者

櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野 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

青木陽一 琉球大学大学院医学研究科環境長寿医科学
女性・生殖医学講座 教授

竹内正弘 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 教授

寒河江 悟 JR 札幌病院産婦人科 副院長

渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科学教室 准教授

中西 透 愛知県がんセンター中央病院婦人科 部長

勝俣範之 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科 医長

研究協力者

金内優典 北海道大学医学研究科総合女性医療システム学 准教授

渡利英道 北海道大学病院婦人科 講師

藤堂幸治 北海道がんセンター婦人科 医長

徳永英樹 東北大学病院婦人科 助教

高橋史朗 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 講師

井上永介 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 助教

菊森久仁佳 北里大学大学院薬学部研究科臨総医学（臨床統計学）

野中美和 北里大学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

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

研究代表者 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相試験を実施した。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、リンパ節郭清状況である。現在症例集積が終了し、追跡調査を行っている。

研究分担者

櫻木範明

北海道大学大学院医学研究科
生殖内分泌・腫瘍学分野 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

青木陽一

琉球大学大学院医学研究科 環境長
寿医科学女性・生殖医学講座 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 教授

寒河江 悟

JR 札幌病院産婦人科 副院長

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科学教室
准教授

中西 透

愛知県がんセンター中央病院
婦人科 部長

勝俣範之

国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科 医長

研究協力者

金内優典

北海道大学医学研究科総合女性医療システム学 准教授

渡利英道

北海道大学病院婦人科 講師

藤堂幸治

北海道がんセンター婦人科 医長

徳永英樹

東北大学病院婦人科 助教

高橋史朗

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 講師

井上永介

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 助教

菊森久仁佳

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）

野中美和

北里大学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

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無増悪生存期間（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) Taxane + Platinum 併用療法の中から 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、従来から子宮体がんにおける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。目標症例数は780例（各群260例）である。本試験の primary endpoint は無増悪生存期間

（progression free survival: PFS）、secondary endpoint は全生存期間（overall survival: OS）、有害事象発生率、投与状況（tolerability）、リンパ節郭清状況とした。

（倫理面への配慮）

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。被験者に対しては文書にて説明し同意を得ることを遵守した。

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。
- ・後腹膜リンパ節郭清の位置づけとその有用性に関する検討。
- ・難治症例に対する対応の検討。
- ・子宮体がんスクリーニングに役立つ biomarker の検討。
- ・生存関数を精密に推定するためのメタアナリシスの方法の検討。

C. 研究結果

1) 本第Ⅲ相試験への組入れ対象としては、原発巣が子宮体がん（肉腫、がん肉腫を除く）であることが組織学的に確認されている患者で、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、過去の試験結果より本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率を 60%程度と推測し、臨床的に意義のある療法と判断するための AP 療法に対する DP 療法もしくは TC 療法のハザード比を 63%として、各群 200 例、計 600 例とした。しかしながら、その後のモニタリングにおける患者背景の分布や NSGO EC-9501/EORTC-55991 試験における子宮体がん術後患者の 5 年無増悪生存率のデータを踏まえ、本試験の AP 療法の 5 年無増悪生存率を 75%程度

と設定し、同様の統計学的考察に基づき、1 群当たりの症例数を 260 例、合計 780 例と再設定し、本試験の登録期間を 4 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間として、本試験を継続した。

primary endpoint は PFS、secondary endpoint は全生存期間、有害事象発生率、投与状況 (tolerability)、リンパ節郭清状況とした。

本第Ⅲ相試験のプロトコールは、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。2011 年 1 月の時点で 147 施設より 788 症例の登録がなされ、目標の症例集積が完了した。この間、計 8 回のモニタリングを実施し、安全性の確認をした。

第 8 回モニタリング (2011 年 1 月) を行った時点での登録症例の治療前背景因子は以下の通りである。年齢中央値は AP 群 57.0 (22-74) 歳、DP 群 58.0 (29-74) 歳、TC 群 59.0 (31-74) 歳であった。進行期Ⅰ-Ⅱ期は AP 群 80 例、DP 群 81 例、TC 群 82 例、進行期Ⅲ-Ⅳ期は AP 群 183 例、DP 群 182 例、TC 群 180 例であった。組織学的分化度 G1/G2 は AP 群 164、DP 群 163 例、TC 群 163 例、組織学的分化度 G3/予後不良型は AP 群 99 例、DP 群 100 例、TC 群 99 例であった。初回手術として骨盤リンパ節郭清に加え、傍大動脈リンパ節郭清を施行された症例は 58% (701 例中 407 例) で

あった。Grade3 (CTCAE ver.3) 以上の有害事象発生状況（神経毒性については Grade2 以上）のうち 10%を超える頻度のものは、AP 群で Hb 低下 31.7%、白血球減少 81.7%、好中球減少 96.1%、血小板減少 11.3%、発熱性好中球減少 13.9%、DP 群で Hb 低下 14.7%、白血球減少 73.2%、好中球減少 87.1%、TC 群で Hb 低下 25.1%、白血球減少 61.7%、好中球減少 88.1%、血小板減少 18.1%、神経障害・知覚性 30.0%であった。

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、放射線療法が依然として標準であることから、放射線療法を中心とした報告がなされていることが把握できた。しかしながら、最近では、化学療法も放射線療法とほぼ同等の効果を示すことが示唆されつつある。特に NSGO/EORTC 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が示されている。現在、世界の流れは、依然として放射線療法を主体と考え、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検証しようとする考えの両方が存在する。本研究は、後者の化学療法の有効性に関する evidence の構築を目指すもので、その成果が期待される。

子宮体がんの治療としては、多くの場合、第一には手術療法が選択される。

その際に行われるリンパ節郭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郭清については一定の見解が得られているとは言い難い。そこで骨盤リンパ節のみ行われた症例群と骨盤・傍大動脈リンパ節郭清が行われた症例群の両コホートを比較検討した結果、バイアスが適切にコントロールされたコホートであり、子宮体がん中・高リスク症例では傍大動脈リンパ節郭清を追加した方が有意に傍大動脈リンパ節再発および骨盤外再発を減少させ予後が改善することが明らかにされた。

予後不良の組織型あるいは難治症例の取扱いの現状を見てみると、内膜間質肉腫や漿液性腺癌、明細胞腺癌などに対しては早急に治療法を確立する必要があること、また進行がんに対しては同時化学放射線療法も治療選択肢のひとつとして有用である可能性があることが示され、さらに全身状態不良例に対する化学療法も検討された。

子宮体がんの2次予防を念頭にスクリーニングに役立つ biomarker の検討が行われた。血清を使い SELDI-TOF MS と質量分析とを組み合わせた解析を行った結果、アポリポプロテイン A1 とアポリポプロテイン C1 が得られ、両者を組み合わせると感度が 82%、特異度が 86%であることが示された。

がんの治療効果は生存を指標とすることがもっとも重要である。そこで生存曲線を精密に推定するメタアナ

リシスの方法を提案し、その性能をシミュレーションを通して既存の方法と比較したところ、より柔軟なメタアナリシスが実施可能であることが期待された。

D. 考察

臨床第Ⅲ相試験である本試験が開始され、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、実際の運用が行われている。目標の症例集積が終了し、今後は新たな化学療法の確立にむけデータ解析が行われるが、試験の質を維持していくためには引き続きデータマネージメント機能の強化や適正なモニタリングの実施が必要である。

E. 結論

子宮体がん 高再発危険群の術後化学療法として国際的に標準治療と考えられている AP 療法と、試験治療として Taxane 製剤+Platinum 製剤併用療法のうち DP 療法および TC 療法を選択し、これらを比較するランダム化比較第Ⅲ相試験を実施した。おおむね予定の症例集積期間で目標の症例集積が終了し、現在追跡調査を行っている。今後、各エンドポイントの解析が行われる見込みである。

F. 健康危険情報

本第Ⅲ相試験において、今年度は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) Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N: Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. Int J Clin Oncol, 26: 531-542, 2010
- 2) Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ono A, Masuda K, Ueki A, Nomura H, Hirasawa A, Abe T, Kouyama K, Susumu N, Aoki D: Flexible hysteroscopy with narrow band imaging (NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions. Int J Oncol, 38: 613-618, 2011
- 3) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, 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: a Japanese

Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol. 22: 636-642, 2011

2. 学会発表

- 1) 進 伸幸, 野村弘行, 平沢 晃, 阪埜浩司, 津田浩史, 青木大輔: ワークショップ: リンパ節郭清範囲と化学療法内容は進行子宮体癌の予後へ影響を与えるか?. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (つくば), 2010 年 7 月
- 2) 進 伸幸, 片岡史夫, 野村弘行, 平沢 晃, 阪埜浩司, 中原理紀, 竹内裕也, 亀山香織, 津田浩史, 栗林幸夫, 青木大輔, 吉村泰典: sentinel navigation system(SNS)を用いて微小転移リンパ節を確認し得た子宮体癌 4 症例. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京), 2010 年 4 月
- 3) 小林佑介, 阪埜浩司, 野村弘行, 岸見有紗, 小川誠司, 木須伊織, 市川義一, 平沢 晃, 進 伸幸, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典: 再発子宮体癌症例に対する Platinum free interval に基づいた治療戦略の検証. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京), 2010 年 4 月
- 4) 松村聡子, 平沢 晃, 牧田和也, 堀場裕子, 小川真理子, 弟子丸亮太, 柳本茂久, 阪埜浩司, 進 伸幸, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌術後例における血清脂質値の特徴. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京), 2010 年 4 月
- 5) 富永英一郎, 津田浩史, 千代田達幸, 野村弘行, 片岡史夫, 鈴木 淳, 平沢 晃, 進 伸幸, 青木大輔: 標準治療を施行した上皮性卵巣癌の予後を規定する遺伝子の探索. 第 9 回日本婦人科がん分子標的研究会 (大津), 2010 年 9 月
- 6) 平沢 晃, 牧田和也, 赤羽智子, 池ノ上 学, 松村聡子, 堀場裕子, 岩田 卓, 小川真理子, 弟子丸亮太, 柳本茂久, 吉村泰典, 青木大輔: 子宮体癌両側卵巣摘出例における骨密度と *ESR1* および *UGT2B17* 遺伝子コピー数多型との関連についての検討. 第 25 回日本更年期医学会学術集会 (鹿児島), 2010 年 10 月
- 7) Aoki D: Interactive Session: What is the standard, postoperative chemotherapy for high-risk endometrial cancer? 13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010), Prague Czech Republic, Oct 23-26, 2010
- 8) Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ohno A, Masuda K, Ueki A, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D: Application of narrow band imaging(NBI) for hysteroscopy of endometrial lesions. 13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010), Prague

Czech Republic, Oct 23-26, 2010

(予定を含む)

- 9) Susumu N, Hirasawa A, Yamagami W, Kisu I, Kobayashi Y, Tsuruta T, Nomura H, Kataoka F, Suzuki A, Banno K, Tsuda H, Aoki D: Fertility-preserving high-dose medroxyprogesterone acetate(MPA) therapy for 4 young patients with grade 2 endometrioid adenocarcinoma. 13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010), Prague Czech Republic, Oct 23-26, 2010

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

- 10) Kobayashi Y, Banno K, Kisu I, Ohno A, Ueki A, Masuda K, Ichikawa Y, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Managment of recurrent endometrial cancer based on the treatment free interval. 13th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010), Prague Czech Republic, Oct 23-26, 2010

- 11) Kataoka F, Susumu N, Nomura H, Tanaka K, Nakahara T, Takeuchi H, Kameyama K, Aoki D: Five cases of endometrial cancer patients with micrometastasis detected by sentinel node navigation surgery. The 7th International Sentinel Node Society Meeting (ISNS2010), Yokohama Japan, Nov 18-20, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体癌の予後改善をめざした手術療法および化学療法に関する検討

研究分担者 櫻木範明 北海道大学医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野・教授
研究協力者 金内優典¹、渡利英道²、藤堂幸治³

（¹北海道大学医学研究科総合女性医療システム学・准教授、²北海道大学病院婦人科・講師、³北海道がんセンター婦人科・医長）

研究要旨

リンパ節郭清を含む手術治療を行った子宮体癌患者における再発部位の検討、術後合併症発生とそのリスク因子、新 FIGO (2008) 分類における IIIc1 期と IIIc2 期の予後について検討を行った。リンパ節郭清が骨盤領域のみにとどまっていた患者では傍大動脈領域の再発が特徴的であり、術後の化学療法によって傍大動脈領域への再発を抑止できる可能性は低いと考えられた。骨盤リンパ節郭清に傍大動脈リンパ節郭清を加えても、術後下肢リンパ浮腫、リンパ嚢胞、血栓症、高度イレウスの発生に有意な増加を認めなかった。軽度・中等度のイレウスは傍大動脈リンパ節郭清により増加した。新 FIGO (2008) 分類 IIIc 期の亜分類の予後との関連は、リンパ節郭清が骨盤のみか、傍大動脈領域を含むかにより大きな影響を受けることが明らかになった。

A. 研究目的

子宮体癌におけるリンパ節郭清と術後補助療法の治療的意義と術後合併症との関連を明らかにする。

た2群の患者についての検討を行った。解析患者数は 671 例であり、325 例が系統的骨盤リンパ節郭清、346 例が系統的骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を受けた。再発の中リスク、高リスク例には術後補助療法（放射線治療あるいは全身化学療法）を行った。

B. 研究方法

1) 再発部位の検討

北海道大学病院と北海道がんセンターで 1986 年から 2004 年までの期間に骨盤リンパ節郭清のみあるいは骨盤+傍大動脈リンパ節郭清で治療され

2) 術後合併症の検討

北海道大学病院と北海道がんセンターで 1998 年から 2004 年までの期間

に骨盤リンパ節郭清のみ施行の138例および骨盤+傍大動脈リンパ節郭清施行の142例を対象とし、下肢リンパ浮腫、イレウス、リンパ嚢胞、血栓症の発生を比較検討した。

3) 新 FIGO (2008)分類における IIIc1 期と IIIc2 期の予後

北海道大学病院と北海道がんセンターで1986年から2004年までの期間に骨盤リンパ節郭清のみあるいは骨盤+傍大動脈リンパ節郭清で治療されリンパ節転移陽性であった93例を対象に骨盤リンパ節転移陽性例と傍大動脈リンパ節転移陽性(+/-骨盤リンパ節転移陽性)例の予後を比較検討した。骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清を施行し骨盤リンパ節転移陽性で傍大動脈リンパ節転移陰性をグループ1、傍大動脈リンパ節郭清非施行例で骨盤リンパ節転移陽性をグループ2、傍大動脈リンパ節郭清施行例で傍大動脈リンパ節転移陽性をグループ3とした。

C. 研究結果

1) 再発部位の検討

657例中103例(15.7%)に再発が認められた。骨盤内再発についてはリンパ節郭清の種類による差は無かった。骨盤外再発は骨盤リンパ節郭清のみの群で有意に多く認められた($p<0.0001$)。傍大動脈リンパ節への再発は骨盤リンパ節郭清のみの群に多く認められた($p=0.0004$)。術後化学療法を施行した患者だけについて検討

すると、傍大動脈リンパ節再発はやはり、骨盤リンパ節郭清のみの群に有意に多かった($p=0.0036$)。

2) 術後合併症の検討

下肢リンパ浮腫が最も高頻度の術後合併症であった。骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清施行例と骨盤リンパ節のみ郭清例で比較すると、リンパ浮腫、リンパ嚢胞、血栓症の発生には差が無かった。軽度・中等度のイレウスは骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清例で有意に多く認められた($p=0.011$)。しかし高度のイレウス発生には差が無かった。術中の臓器損傷や術後再手術を要する合併症の発生に差は無かった。

3) 新 FIGO (2008)分類における IIIc1 期と IIIc2 期の予後

グループ1の5年生存率は89.3%、グループ2は46.5%、グループ3は59.9%であった。グループ1の5年生存率はグループ2($p=0.0001$)およびグループ3($p=0.0016$)よりも有意に良好であった。グループ2とグループ3の間に有意差を認めなかった。年齢、リンパ節転移個数、リンパ節郭清の種類、術後補助療法の種類が予後因子であった。傍大動脈リンパ節郭清を行った場合にのみ傍大動脈リンパ節転移が予後因子となった。

D. 考察

骨盤リンパ節郭清に傍大動脈リンパ節郭清を加えることで、軽度・中等度のイレウスの増加という代償はあ

るが、有意に傍大動脈リンパ節転移再発、骨盤外転移再発を減少させ、中リスク、高リスク体癌患者の予後を改善することが明らかとなった。

E. 結論

中リスク、高リスク体癌患者の手術治療では傍大動脈リンパ節郭清を行うことが推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N: Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet, 375: 1165-1172, 2010
- 2) Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N: A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer, 21: 385-390, 2011
- 3) Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N: Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in

endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2011 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

子宮体癌に対する標準的化学療法的确立に関する研究

研究分担者 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 徳永 英樹 東北大学病院婦人科 助教

研究要旨

癌スクリーニング法は、細胞診または組織診による生検、血清腫瘍マーカー、画像診断などがあり、臓器ごとあるいは癌種によって方法を使い分けている。婦人科腫瘍においては子宮頸癌スクリーニングでは子宮腔部細胞診が最も簡便かつ低コスト、高感度な検査であり一般に普及している。卵巣癌はマスキューリング法は確立していないものの、血清腫瘍マーカーの CA125 値が比較的有用である。子宮内膜癌は、近年、子宮頸癌の罹患率が低下する一方で、その罹患率は上昇し続けており、早期発見のためのスクリーニング法的确立が望まれている。診断法の精度を上げることによって、より適切な時期での医療介入が可能になり、ひいては標準的な治療法の開発へとつながるものである。子宮内膜癌のスクリーニングとしては子宮内膜細胞診が行われるが、子宮内に生検器具を挿入する必要がある苦痛を伴う。子宮内膜細胞診の陽性的中率は緒家の報告によれば 70 から 80%とされている。特に発症高危険群である未経産婦においては検査そのものが困難であり、マスキューリング法としては適さない。より簡便かつ侵襲の少ない方法が必要である。血清腫瘍マーカーとして、卵巣癌同様 CA125 がよく測定されているが、基準値以上を示すのは組織学的に証明された患者のうち 10 から 40%程度である。また陽性患者のほとんどはⅢ期以上の進行がん患者においてである。ほかに CA19-9、CEA、CA15-3 などが陽性になることがあるが感度は 25%以下である。より感度の高い新規バイオマーカーを発見するには、プロテオミクスを用いた網羅的な検索が有用である。SELDI-MS (Surface-enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry) は検体中に含まれる多種のタンパク質を、レーザーを用いた質量分析によって同定し、タンパク発現プロファイルを作成できる手法である。これにより、子宮内膜癌と正常組織間の

タンパク発現プロファイルを比較し、有用なバイオマーカーを検索できるものと考えられた。候補のうち、最終的にアポリポプロテイン A1 と C1 の組み合わせにより感度 82%、特異度 86%という結果が得られた。また、これら 2 つのバイオマーカーはスクリーニングに有用だけでなく発癌機構に関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

子宮内膜癌診断における新規バイオマーカーの検索を目的とした。

B. 研究方法

①対象

2005 年 4 月から 2006 年 10 月の間に研究協力施設（防衛医科大学校病院、菊池がんクリニック、帝京大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、北海道大学病院、佐々木研究所附属杏雲堂病院、岩手医科大学附属病院、東北大学病院、大阪私立総合病院、瀬戸病院）において、組織学的に子宮内膜癌と診断された患者で文書による同意を得た上で血清サンプルを採取した。また、年齢調整をした健常女性群より、文書による同意を得て血清サンプルを採取した。8ml 採血し、3000rpm で 20 分間遠心したのちに血清のみ-80 度で保存した。

はじめに、健常女性 40 検体と子宮内膜癌患者からの 65 検体の分析を行い、検証実験として正常群 40 検体と子宮内膜癌症例 40 検体を盲目試験で分析した。

予備実験と検証実験に用いた検体の臨床進行期および分化度の内訳は

表 1 に示す。

②SELDI プロテインチップアレイ

血清サンプルを 9M 尿素、2% CHAPS、50mM Tris-HCl を含む pH9 の溶液で処理し、pH 勾配により 6 層に分離。得られた分離層はそれぞれ 3 つの異なる

表 1

	予備実験	検証実験
健常群	40	40
子宮内膜癌群	65	40
FIGO 進行期		
I 期	50	28
II 期	7	4
III 期	8	8
組織型		
グレード 1	49	28
グレード 2	11	9
グレード 3、その他	5	3

FIGO The International Federation of Gynecology and Oncology

アレイチップ；CM10、H50、IMAC30（Bio-RadLaboratories）に添加し、インキュベートした。binding buffer と washing buffer による前処理はマニュアルに従って行った。サンプルの分離とチップへの添加は Biomek2000（Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA）を用いて行った。手順の概要は以

下の通りである。チップを 150 μ l の binding buffer [CM10: 100 mM Sodium Acetate (pH4) 50 mM HEPES (pH7)、H50: 50 mM HEPES (pH7)、IMAC30: 100mM Sodium Phosphate (pH7)/ 0.5 M NaCl] で 5 分インキュベートした後、10 μ l のサンプルと 90 μ l の binding buffer を添加して、室温で 30 分間インキュベートする。チップは binding buffer で 3 回洗浄し、蒸留水でリンスする。シナピン酸をチップに添加して乾燥。チップにトラップされたタンパク質を SELDI-TOF MS (ProteinChip SELDI System, Bio-Rad Laboratories) で解析。実験精度を保つため、すべてのサンプルは 2 回ずつ解析した。

③質量分析と統計解析

得られた質量分析の結果は ProteinChip Data Manager Software (Bio-Rad Laboratories) を用いて解析した。3000 から 10000 m/z を低質量帯、10000 から 30000 m/z を高質量帯として計測した。発現量に有意な差を持ったピーク値ごとに感度と特異度を計算し ROC カーブを作成。有意差は Mann-Whitney test によって求めた。P 値は 0.05 未満をもって有意とした。複数のピークの差は ProteinChip Pattern Analysis Software (Bio-Rad Laboratories) を用いて解析した。

④タンパクの同定

候補の絞り込みの後、目的のタンパクのバンドはコロイドブルー染色キット (invitrogen Japan k. K., Tokyo, Japan) で染めたポリアクリルアミドゲルから切り出し、抽出し精製。抽出

物を NP20 ProteinChip アレイに添加し、ProteinChip Reader で正確な m/z 値を求めた。トリプシン処理後、PCI-1000 ProteinChip Interface (Ciphergen Biosystems, Inc.) によりペプチドの配列を同定。MS/MS スペクトルは web 上の解析ツール Mascot を用いて分析した。

C. 研究結果

①予備実験における子宮内膜癌特異的バイオマーカーの発見

9175 個のピークが得られ、そのうち 8 個が健常群 (C) と子宮内膜癌群 (EC) との間で発現パターンの異なっていた。再現性の高い 4 種類のピークを候補として選択した: m/z 値 3340、6680、9300、28000。

表 2

m/z	ピーク強度	EC/C	AUC	P 値
6680	9.37 $\pm$ 1.83	1.13 $\pm$ 0.22	0.88	<0.0001
3340	7.43 $\pm$ 1.17	1.16 $\pm$ 0.18	0.92	<0.0001
28000	0.21 $\pm$ 0.05	0.72 $\pm$ 0.17	0.86	<0.0001
9300	0.49 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.16	0.88	<0.0001

m/z 値 3340、6680 は子宮内膜癌において発現は上昇しており、9300、28000 は減少していた。

6680 は I 期症例にしぼっても有意差を保った。28000 においても I 期のみで比較したとき、健常群と子宮内膜癌群とで有意な差を認めた。それぞれの AUC 値は 0.88、0.86 だった。

分化度による発現プロファイルの差異はなかった。

②候補となるバイオマーカーの同定

m/z28000 はアポリポプロテイン A1 に一致した。9300 はこのタンパクの電荷が3倍のものだったため同一のタンパクであった。

6680 はアポリポプロテイン C1 である 6632 のすぐそばにあるピークであり、候補の中でも高いピークを示していた。6632 は健常群と子宮内膜癌群との間で有意差はなかったが、6680 がアポリポプロテイン C1 の関連物質かどうか確認するために、アポリポプロテイン C1 抗体を用いて検証したところ 6680 はアポリポプロテイン C1 の亜型であることが証明された。3340 は電荷が 6680 の 2 倍体だった。

③盲目化による検証実験

予備実験により、m/z28000 のカットオフ値は 0.2、m/z6680 のカットオフ値は 9.8 として、検体が健常者からのものか、子宮内膜癌患者からのものか検者に不明な状態において、解析を行った。これら 2 種類のマーカーを用いた解析では、予備実験のデータでは感度 78%、特異度 90%、検証実験のデータでは感度、特異度がそれぞれ 82%、86%であった。

D. 考察

質量分析による早期悪性腫瘍のバイオマーカーの検索は数多く行われているが、子宮内膜癌においては報告が少ない。

子宮内膜癌については多くの研究者が発癌という観点からアプローチ

しており、PTEN の変異が早い時期から起こり、腫瘍化に重要な役割を担っていると考えられている。子宮内膜癌の 80% に変異が見られるという報告もある。K-ras の変異は 30% 程度に見られるが、p53 の変異は子宮内膜癌全体としては、あまりポピュラーではないが、類内膜腺癌のグレード 3 では高頻度で p53 の変異を認める。最近では、ERKs と PI3K 経路が子宮内膜癌の発癌と予後に関与しているという報告がある。プロテオミクスを用いた研究手法が発達したことにより、短時間のうちに膨大な種類のタンパクの発現分析が可能になり、多数のバイオマーカーが発見されつつある。本研究でも用いられている SELDI-TOF MS (タンパク質量分析) によってヒートショックプロテインの 1 種である、シャペロニン 10 の発現が子宮内膜癌で亢進していることがわかり、報告者の Yang らはカルグラニン A を新規バイオマーカーとしてあげている。また Guo らはカルシウム結合タンパクである S100 ファミリーは悪性腫瘍による炎症に関与していることを発見した。吉崎らによると、SEDI-TOF MS を用いた解析で m/z 9600 のピークが子宮内膜癌で亢進し、m/z 11300 のピークが減少しているとされる。これらプロテオミクスを用いた新規バイオマーカーは子宮内膜癌特有のものではないが、発癌機構に寄与するものであり、将来子宮内膜癌のスクリーニングおよび再発モニタリングのマーカーとして役立つ可能性がある。

本研究で明らかになった2つのバイオマーカーはアポリポプロテインに属している。卵巣がん、乳がん、膵臓癌を含むいくつかの癌種で血清中のアポリポプロテイン A1 の減少が指摘されている。アポリポプロテイン A1 はHDLのなかでも主要なリポプロテインで抗炎症作用、抗酸化作用を持っている。腫瘍の進展に炎症が深く関わるという概念が広く受け入れられていることを考えれば、アポリポプロテイン A1 が子宮内膜癌の進展に関わっている可能性は十分伺え知れる。

アポリポプロテイン C1 は膵臓癌細胞で発現が亢進しており、培養液中にも検出される。このことは腫瘍細胞がアポリポプロテイン C1 を分泌していることを示す。In vitro ではアポリポプロテイン C1 は腫瘍の増殖に関与しているとされ、in vivo では膵臓癌の進行のスピードに関わるとされる。さらにアポリポプロテイン C1 はVLDL 受容体を介して RELN シグナル伝達により膵臓癌細胞のアポトーシスに影響すると言われている。 m/z 6680 はアポリポプロテイン C1 の亜型であるとしたが、具体的な変異は明らかではない。どのような変異かを同定することにより子宮内膜癌の発癌機構の理解がさらに深まると考えられる。

E. 結論

本研究において、アポリポプロテイン A1 単独では感度 75%、C1 との組み合わせにより 82%であった。特異度は単独では 68 から 90%で、組み合わせ

ることにより 86%であった。スクリーニングにおけるカットオフ値は、最大感度をもって設定するのが理想であるが、特異度が低下する。新たなバイオマーカーの発見が検査の精度向上に寄与すると考えられる。また、子宮内膜癌のスクリーニングにおける前方視的研究を行うには血清中のアポリポプロテイン A1 および C1 の測定をするにあたり、施設間サンプル間のバイアスがない精密な測定法の開発が必須である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M: Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. J Cancer Res Clin Oncol, 136: 475-481, 2010

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

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PR4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5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PD1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 5 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、今後とも検討を重ねたい。

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 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし