

では PTX の 24 時間投与と G-CSF サポートを必要とする AT 療法について ADM との併用薬剤を CDDP から PTX に変える有用性は示されませんでした。

そこでより副作用の少ない PTX/CBDCA 療法が第 II 相試験で検討され、63～73%の奏効率が報告されています¹⁷⁾。そこで現在 GOG では TAP 療法と PTX/CBDCA 療法の比較を II 期から IV 期子宮体癌症例を対象に登録を進めています (GOG209 試験)。この臨床試験には JGOG の中の GOG Japan を通じて日本人女性も登録が行われており、今後の研究成果が期待されています。

以上より、現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法は依然 AP 療法であると考えられます。一方で、JGOG は最近子宮体癌における化学療法のアンケート調査を行い、国内的にも TC 療法が最も汎用されている化学療法であることが示されました¹⁶⁾。JGOG では数年前からタキサン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用のなかで最も有効な薬剤の検討も始めており、JGOG2041 試験では、DOC/CDDP、DOC/CBDCA、PTX/CBDCA の 3 種類の併用療法を 30 例ずつ登録し、2004 年に登録終了し現在予後解析を待っているところです。中間解析では PTX/CDDP が最も神経毒性が強かったです¹⁸⁾。三つの併用療法のなかで副作用の出現頻度は異なり、DOC/CDDP では消化器毒性がより強く発現し、DOC/CBDCA や PTX/CBDCA では貧血や血小板減少がより高頻度でした。さらに 1 年経過での奏効率は DOC/CDDP で 52% であり、PTX/CBDCA は 60% でしたが、DOC/CBDCA では 48% とやや低かったです。

JGOG 2041 試験に引き続き、現在国内では臨床第 III 相試験 JGOG2043 試験が進行中です。Ic 期、G2/G3、II/III 期子宮体癌の術後治療として 3 種類の併用化学療法が無作為化され、登録が進んでいます。化学療法の内容は JGOG 2041 試験で評価された DOC/CDDP と PTX/CBDCA であり、対照治療がこれまでの基本である AP 療法の 3 治療法です。現在各群 200 例、合計 600 例の目標に対し既に計 300 例以上の登録がなされています。一次評価項目は無再発期間であり、二次評価項目は全生存期間、副作用、治療内容、リンパ節転移などです。本研究は、先の GOG209 試験と並んで、子宮体癌に対するタキサン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法のなかで何が最も効果的なのかを決定することにもなり極めて重要です。

3 ホルモン療法

術後ホルモン療法の以前の試験では早期子宮体癌へは有用性はなく、したがってホルモン療法は過去 40 年以上にわたって進行あるいは再発子宮体癌症例にのみ効果があるとされてきたが、ホルモン受容体の有無にかかわらず、約 20% 程度にしか効果はなく、特定の症例にしか用いられません¹⁹⁾。単剤プロゲステロン製剤 (GOG48 試験や GOG81 試験) では PR 陽性例や G1 症例に 20% の奏効率であり、またプロゲステロン製剤とタモキシフェンの併用療法 (GOG119 試験、GOG153 試験) は 30% 内外の臨床効果があるとされました。さらに昨今ではアロマターゼ阻害薬 (アナストロゾールやレトロゾールなど) の臨床効果が検討されましたが効果は極めて低かったです。またホルモン剤のこれまでの臨床試験を総合的に判定したメタアナリシスでは、プロゲステロン製剤は初回治療の補助療法

としての臨床効果は有効でないと結論されています²⁰⁾

それでも早期子宮体癌症例に対する保存的治療法としてのMPAの応用も本邦で検討され、早期子宮体癌や内膜増殖症の症例にMPAを投与する第Ⅱ相試験がこのほど発表されました²¹⁾。40歳未満のIa期子宮体癌症例28例と内膜異型増殖症17例の合計45例が登録され、MPA600mgを低用量アスピリンとともに26週間連続投与されました。病理学的CRは子宮体癌症例の55%、異型増殖症の82%で観察され、全体でpCR率は67%にのぼりました。これらの症例群では経過観察3年間で12例にその後妊娠が確認され、7例で無事出産にこぎつけています。したがって子宮体癌や異型増殖症に対する妊孕能温存高用量MPA療法の有用性はこの前方視的研究により証明されました。しかし有効例においても実質的再発率の高さから厳重な経過観察が必要であることが結論づけられました。

4 分子標的療法

現在、生物学的治療法が種々の分子標的に対して多くの臨床試験が実施されています。子宮体癌においても同様であり、大きな流れとして二つの方向性が現存します。一つは子宮体癌で43%に発現しているPTENの対する治療法です。PTEN機能の欠損がAKTを増加させ、mTORを増加させます。原発腫瘍ではmTORが70%で増加しており、再発腫瘍でも50%で増加しており、このmTOR抑制剤は治療に極めて重要です。例えばRAD001やCCI-779 (NCIC)などが報告されています。NCICではtemsirolimus (ヒトでのrapamycin [mTOR] inhibitorの標的)を用いて第Ⅱ相試験が化学療法未実施症例を対象に行われ26%の奏効率を示しています²²⁾。他のmTOR inhibitorであるRAD001の報告もあり、前治療にて奏効しなかった再発子宮体癌に対し、15例中8例に癌の進行を抑制しました²³⁾。

もう一つはEGFRに対する治療法です。EGFRは子宮体癌の60～80% (特に漿液性)に発現しており、EGFR標的治療はこれまで多くの薬剤が開発され、例えばイレッサ(GOG 229-C)、ハーセプチン(GOG181b)、エルロチニブなどであり、OSI-774 (NCIC)では7%の奏効率が報告されています。エルロチニブの第Ⅱ相試験では27例中2例7%にPRが認められました²⁴⁾。GOGは現在トラスツズマブの第Ⅱ相試験を行っており、EGFR2 (FISHでserousやG3で15～30%陽性)が増幅されている症例を対象にしています²⁵⁾。

おわりに

以上が現在使用されている子宮体癌に対する抗がん剤ですが、今後はAP療法に替わる併用療法がタキサン系薬剤を含めた治療法が標準化されるか否かが注目であり、さらには分子標的薬剤のなかでどの薬剤がどの程度有効か、さらには化学療法との併用での有効性などが期待されます。

(寒河江 悟, 杉村政樹)

【文献】

- 1) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al : Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22 : 3902-3908, 2004
- 2) Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al : Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 21 : 2110-2114, 2003
- 3) Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et al : Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20 : 2360-2364, 2002
- 4) Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al : Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69 : 465-467, 1985
- 5) Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al : Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70 : 789-791, 1986
- 6) Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al : Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol* 149 : 379-381, 1984
- 7) Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al : Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16 : 494-496, 1993
- 8) Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al : Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58 : 88-91, 1981
- 9) Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al : Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma : definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14 : 441-448, 2003
- 10) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, 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
- 11) Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al : A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12 : 1408-1414, 1994
- 12) Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, et al : Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 21 : 3808-3813, 2003
- 13) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al : Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15 : 1173-1178, 2004
- 14) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, 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
- 15) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62 : 278-281, 1996
- 16) 喜多川亮 : オープンディスカッション子宮体がん委員会 JGOG2044 報告. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 85-87, 2007
- 17) Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al : A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma : preliminary report. *Semin Oncol* 24 (5, suppl 15) : S 15-78-S 15-82, 1997
- 18) 青木大輔 : オープンディスカッション子宮体がん委員会 進行・再発子宮体癌に対する DP (Docetaxel + Cisplatin), DJ (Docetaxel + Carboplatin), TJ (Paclitaxel + Carboplatin) のランダム化第 II 相試験. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 74-76, 2007
- 19) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al : Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17 : 1736-1744, 1999
- 20) Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, et al : Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001040, 2000
- 21) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al : Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 25 :

- 2798-2803, 2007
- 22) Oza Md AM, Elit L, Biagi J, et al : Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer : NCIC IND 160. *J Clin Oncol* 24 : 121s, 2006 (suppl ; abstr 3003)
- 23) Slomovitz BM, Burke T, Lu KH, Wolf J, et al : Loss of PTEN expression associated with response to RAD001 (mTOR inhibitor) in patients with recurred endometrial cancer : Translational evaluation from a phase II study. *Gynecol Oncol* 104 : S30, 2007 (suppl, abstr 70)
- 24) Vasey P, Kaye S, Paul J, et al : A phase Ib trial of erlotinib (E) in combination with docetaxel (D) and carboplatin (C) in untreated ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. *J Clin Oncol* 23 : 451, 2004 (abstr 5017)
- 25) Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, et al : HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer : Association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol* 24 : 2376-2385, 2006

②子宮体癌

1) 術後補助化学療法

はじめに

子宮体癌は通常、手術と放射線療法との併用により多くの患者で治癒が期待できる一方、進行例で明らかに予後不良である。子宮体癌全体の5年生存率は78.9%に対し、病期別の5年生存率は、Ⅲ期54.8%、Ⅳ期17.4%と報告されている¹⁾。また、子宮体癌は、進行症例に限らず、初回手術により完全摘出されたと考えられる症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合がある。よって、手術進行期や病理組織学的因子に基づく術後再発高危険群に対しては、術後補助療法の適応と考えるべきである。

この術後再発高危険群に対する術後補助療法は、従来から海外では放射線療法が行われてきた²⁾。しかしながら、化学療法剤の進歩により子宮体癌に対しても奏効が得られる併用化学療法が開発され、海外の臨床試験においても、ドキソルビシン+シスプラチン併用療法（AP療法）が、ドキソルビシン（ADM）単剤治療や全腹部放射線照射（whole abdominal irradiation；WAI）と比較し有用性を示し、標準治療として推奨されるに至っている^{3,4,5)}。

わが国においても2005年2月にAP療法が保険適応を承認されている。AP療法については、子宮体癌術後再発高危険群を対象にfeasibilityが確認され、わが国においても十分施行可能である⁶⁾。しかし術後補助化学療法の第Ⅲ相試験による検証は、現在婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）主導の多施設共同臨床試験JGOG2043で行われている段階であり、その有用性についてはさらに検討を重ねる必要がある。

子宮体癌術後再発高危険群について

初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体癌症例でも再発をきたす症例があり、手術進行期ならびに病理組織学的予後因子に基づいて、再発リスク評価が行われている^{7,8)}。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) では、遠隔再発を有意にきたしうる因子としての、手術進行期、組織学的分化度、筋層浸潤度、年齢、脈管侵襲、腫瘍径、頸部への進展などの条件により、術後補助療法の実施を推奨している⁹⁾。わが国における子宮体癌治療実態調査(2004年)の結果では、術後補助化学療法が90%以上施行されていた群は、Ⅲ~Ⅳ期のすべて、Ⅱb期のG3、Ⅱa期のG3の脈管侵襲陽性、Ⅰc期のG2の脈管侵襲陽性、Ⅰc期のG3であり、50%以上術後化学療法が施行されていた群は、Ⅰc期以上の群、Ⅰb期のG2の脈管侵襲陽性、Ⅰb期のG3という治療実態であった。

以上より、Ⅱb期以上の病期、Ⅰc期の類内膜腺癌、すべてのG3の類内膜腺癌、高度な脈管侵襲を認める非類内膜腺癌、のいずれかを認める場合、術後再発高危険群として術後補助療法の適応とすべきと考えられる。

子宮体癌に対する化学療法

子宮体癌に対し単剤で効果が認められている薬剤の中でも、比較的奏効率が高いものがアントラサイクリン系薬剤のドキソルビシン (ADM) である。ドキソルビシンは、DNA鎖と interstrand crosslink を形成して結合し、DNA合成およびそれに引き続く癌細胞の分裂阻害を作用機序とするプラチナ系薬剤とDNAと複合体を形成することによりDNA polymerase 反応、RNA polymerase 反応を阻害

し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することを作用機序としている。

進行・再発子宮体癌に対しては、奏効率の向上を目指してこれらの薬剤を中心に作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられた。進行・再発子宮体癌に対するADM単剤治療とAP療法を比較検討したランダム化第Ⅲ相試験（GOG107試験）では、AP療法が、ADM単剤治療に対し有意に優れていた⁴⁾。同様に、進行・再発子宮体癌に対するADM単剤治療とAP療法を比較検討したランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験（EORTC 55872試験）においても、AP療法が、ADM単剤治療に対し有意に優れていた⁵⁾。AP療法は毒性も許容できることから、進行・再発子宮体癌の標準的化学療法と考えられるようになった。

一方、AP療法とドキソルピシン+シスプラチン+パクリタキセル併用療法（TAP療法）を比較したランダム化第Ⅲ相試験であるGOG177試験の報告では、TAP療法が、AP療法に対し、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間中央値ともに有意に優れていたものの、TAP療法の毒性はAP療法よりも強かった¹⁰⁾。その後のGOG試験においてはTAP療法が標準治療群となされてはいるものの、毒性、また忍容性の点で、TAP療法が標準治療と結論するには時期早尚と考えられる。

術後補助療法

子宮体癌の術後補助療法は、欧米においては従来放射線療法が用いられることが多かった。術後補助療法においては、化学療法と放射線療法の優位性を検討した試験として、術後のⅢ、Ⅳ期子宮体癌を対象とした全腹部放射線照射（WAI）とAP療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験がある（GOG122試験）³⁾。毒性はGrade 3~4の白血球減

少、消化器症状、治療関連死などで AP 療法が高率であったものの、相対的再発リスクは29%、死亡リスクは38% AP 療法群で減少し、有意に良好な結果であった。これらのことから、進行子宮体癌の術後療法においても AP 療法の有用性が確立し、標準治療として推奨されるに至った。

わが国においては、JGOG が、筋層浸潤が1/2を超える完全手術例を対象とした術後放射線療法（全骨盤外照射：whole pelvic irradiation；WPI）と術後化学療法（シクロホスファミド+ドキシソルビシン+シスプラチン併用療法；CAP 療法）のランダム化第Ⅲ相試験（JGOG2033試験）を実施した¹¹⁾。その結果、subset analysis ではあるものの、Ⅱ期およびⅢa期（細胞診陽性）といった再発リスク中等度危険群において放射線療法に勝る術後補助化学療法の有用性が示唆されている。

わが国における AP 療法について

厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」は、複数のランダム化比較試験により有用性が示された AP 療法を審議し、シスプラチン（CDDP）50 mg/m²とドキシソルビシン（ADM）60 mg/m²の併用療法（3週間隔）について、2005年2月から子宮体癌に対する保険の適応拡大を事実上承認した¹²⁾。

しかし、ADMを増量した AP 療法の臨床経験はわが国ではほとんどないため、子宮体癌術後再発高危険群を対象に feasibility 試験が実施されている⁶⁾。この試験は、AP（ADM 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m²）療法3週ごと3~6サイクルを目標として投与された。22例が登録され、好中球減少の遷延により次サイクル開始を約1/3の患者に認めしたが、治療完遂率は86%、治療関連死や投与量減量症例は

認めなかった。この結果は、GOG122試験の feasibility を上回るものであり、AP療法はわが国においても十分施行可能であることが確認された。Grade 3以上の主な自他覚的有害事象は、登録された22例中、歯周炎などの感染症が14%、発熱性好中球減少、嘔吐が4.5%に認められた。Grade 3以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少91%、白血球数減少64%であった。

投与サイクル数はGOG試験が7~8サイクルを規定しているものの、わが国においては従来行われてきたCAP療法等に準じ、6サイクルを標準として用いる。

AP療法の実際

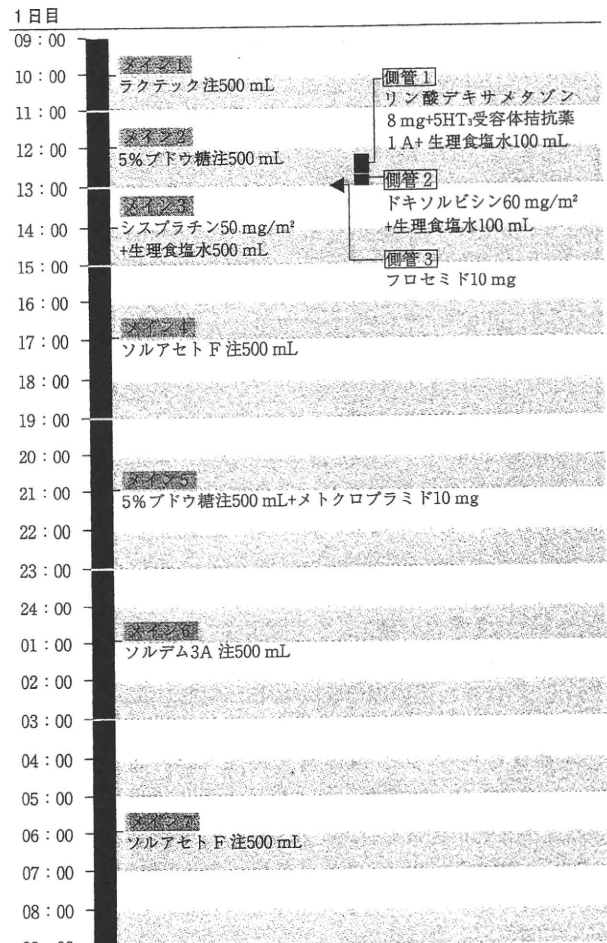
1日目にドキシソルビシン (ADM) 60 mg/m²を10分以内で(点滴)静注し、240分以上かけて1,000 mLの電解質開始液(生理食塩液もしくは1/2生理食塩液に相当)を投与後、シスプラチン (CDDP) 50 mg/m²を120分以上かけて点滴静注する。その後、さらに240分以上かけて1,000 mLの電解質開始液を投与し、十分な利尿を図る。これを1サイクルとし3週ごとに6サイクル投与する(レジメン1)。

また投与開始規準、減量規準の1例を表1、表2に示す。なお、AP療法を行う際には以下の併用療法・支持療法が推奨される。

1. 化学療法時の悪心・嘔吐

CDDPは high emetic risk, ADMは moderate emetic riskに分類される抗がん剤であり、5HT₃受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)の積極的な予防投与を行うことが推奨される¹³⁾。

レジメン1 AP療法の投与スケジュールの1例



・シスプラチン投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与すること。
 ・2日目以降も、経口水分摂取量に応じて適宜十分量の輸液を行う。

第2章 子宮体癌

表1 AP療法の投与開始規準の1例

2サイクル目以降の投与のときには、投与開始予定前に以下の規準を満たしていることを確認し、以下の規準を満たさない場合は、次サイクルの投与を適宜延期する。

- 1) 血液毒性
好中球数：1,500/mm³以上
血小板数：75,000/mm³以上
- 2) 肝障害、腎障害
AST (GOT)：100 U/L 以下
ALT (GPT)：100 U/L 以下
総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下
血清クレアチニン：1.5 mg/dL 以下
- 3) 発熱・一般状態 (P.S.)
発熱：38℃ (腋窩温) 未満
P.S.：2 以下
- 4) その他の非血液毒性
Grade 2以下

2. 腎毒性

CDDPは腎排泄性であり、腎毒性を有する。CDDP投与の際には、十分な輸液に加えて、必要に応じてCDDP投与前後の十分な尿量確保のため、マンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与する（薬剤添付文書参照）。

3. 白血球・好中球減少

G-CSFは保険適応内で使用する。発熱のみられない好中球減少や合併症のない発熱性好中球減少などの場合の使用は推奨されない¹⁴⁾。好中球減少時（好中球数 \leq 1,000/mm³）に38℃以上の発熱がある場合には、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。

4. 心毒性

ADMの重篤な有害事象として心筋障害があげられる。これは蓄積毒性として知られ、一般に総投与量が500 mg/

表2 AP療法の減量規準の1例

前サイクル投与時に下記の有害事象が認められた場合には、次サイクルの投与量を下表に従って1レベルずつ減量する。ただし、Level-2まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する有害事象が発現した場合は、薬剤投与を中止する。

- ① 発熱性好中球減少 [好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未滿、かつ 38.5°C 以上の発熱：Grade 3] が認められた場合
- ② Grade 4の好中球減少 (好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未滿) が5日以上継続する場合
- ③ Grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

減量する場合の投与量

Level	ADM投与量 (mg/m^2)	DDP投与量 (mg/m^2)
Level-0	60	50
Level-1	50	40
Level-2	40	30
Level-3	中止	中止

心臓一般所見の異常を認め、心臓超音波検査にてLVEFを確認した際、50%を下回るあるいは基準値から20%以上減少している場合は、薬剤投与を中止する。

m^2 を超過してからの発現が多いとされる。6サイクルまでの投与であれば、総投与量は最大 $360 \text{ mg}/\text{m}^2$ となるが、身体所見に注意し、心電図による心臓一般所見、および心臓超音波検査による左室駆出率 (LVEF) 値のモニタリングを適宜行う (薬剤添付文書参照)。

おわりに

タキサン系薬剤についても、進行・再発子宮体癌に対しても効果が検討され、パクリタキセルで35%の奏効率¹⁵⁾、ドセタキセルで33%の奏効率が得られ¹⁶⁾、両剤とも保険適応承認された。パクリタキセルを用いた併用化学療法は、進行・再発子宮体癌に対し、ドキソルピシン+パクリタキセル併用療法 (AT療法) や¹⁷⁾ パクリタキセル+カルボプ

ラチン併用療法 (TC療法)¹⁸⁾ が AP療法と比較され、TC療法は有用性を示唆する結果が報告されているが、第Ⅲ相試験における検証はまだ行われている途中である。

JGOGは、進行・再発子宮体癌に対して有用な治療レジメンを探索することを目的として、TC療法、ドセタキセル+シスプラチン併用療法 (DP療法)、ドセタキセル+カルボプラチン併用療法 (DC療法) を比較するランダム化第Ⅱ相試験 (JGOG2041試験) を実施した¹⁹⁾。奏効率はTC療法で60.0%、DP療法で51.7%、DC療法で48.3%であり、3つのレジメンとも、AP療法を上回る有効性および忍容性がある可能性が示唆された。

さらにこの結果を踏まえ、子宮体癌再発高危険群を対象としたAP療法、TC療法、DP療法を比較するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG2043) が現在わが国において実施されている。今後も、さらなる成績の向上と忍容性に優れたレジメンの探索を目的とした臨床試験が行われることで、術後補助化学療法においても新たなエビデンスが構築されることが期待される。

(野村 弘行, 青木 大輔)

● References

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告：日本産科婦人科学会雑誌 60(11)：1876-1901, 2008
- 2) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC : Endometrial cancer : predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 89(2) : 236-242, 2003
- 3) Randall ME, Filiaci VL, Muss H 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(1)36-44, 2006
- 4) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al : Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*

- 22(19) : 3902-3908, 2004
- 5) Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al : Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma : definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* **14**(3) : 441-448, 2003
 - 6) 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造ほか : 子宮体部悪性腫瘍の再発高危険群に対する術後 doxorubicin/cisplatin 併用化学療法 (AP療法) の feasibility study (Group 119 子宮体部腫瘍Ⅷ, 一般演題, 講演要旨, 第58回日本産科婦人科学会学術講演会)。日本産科婦人科学会雑誌 **58**(2) : 608(abstr P2-50), 2006
 - 7) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al : Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **40**(1) : 55-65, 1991
 - 8) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al : Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* **63**(6) : 825-832, 1984
 - 9) National Comprehensive Cancer Network : Clinical practice guideline in oncology. Uterine cancers. Version 1.2008
 - 10) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D 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**(11) : 2159-2166, 2004
 - 11) 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 cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **108**(1) : 226-233, 2008
 - 12) 抗がん剤併用療法に関する報告書について。資料9 抗がん剤報告書 : シスプラチン及びドキシソルピシン (子宮体癌 AP療法) : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5i.html>
 - 13) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ et al : American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006. *J Clin Oncol* **24**(18) : 2932-2947, 2006
 - 14) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al : 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* **18**(20) : 3558-3585, 2000

- 15) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **62**(2) : 278-281, 1996
- 16) Gordon AN, Hart DJ, et al : Phase II trial of docetaxel in recurrent or advanced endometrial carcinoma. *Ann Oncology* **13** (suppl 5) : 109 (abstr 3940), 2002
- 17) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al : Phase III randomized trial of doxorubicin+cisplatin versus doxorubicin+24-h paclitaxel+filgrastim in endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* **15**(8) : 1173-1178, 2004
- 18) Weber B, Mayer F, Bournoux P et al : What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. ASCO Annual Meeting (Abstr 1819), 2003
- 19) Nomura H, Aoki D, Takahashi F et al : Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : Japanese Gynecologic Oncology Group trial(JGOG2041). ASCO Annual Meeting (Abstr 16526), 2008

子宮体がん (子宮内膜がん)

Uterine Corpus Cancer (Endometrial Cancer)

青木大輔
Daisuke Aoki

子宮体がんとは

子宮体がん (子宮内膜がん) とは、子宮体部の内膜部分を発生母地とするがんで、その取扱いの相違から別稿で述べられている子宮頸がんとはまったく異なる独立した疾患と捉えたほうがよい。

1993～2002年までの日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会に報告された子宮内膜がん症例 25,214 例を集計したところ、組織学的には類内膜がんが 93.8% と最も多く、ほかの組織型は漿液性腺がん 2.41%、明細胞腺がん 1.12%、粘液性腺がん 1.07%、扁平上皮がん 0.30% など、比較的まれであった。

疫学

わが国において子宮体がんは比較的頻度の低い疾患であったが罹患率は増加の一途をたどり、死亡率も増加が続いている (図 1)¹⁾。

日本人女性における 2001 年の子宮体がん罹患率は 10 万人あたり 10.6 人、2005 年の子宮体がん死亡率は 10 万人あたり 2.3 人で、日本人女性のがんによる死亡原因の第 9 位であった¹⁾。

子宮体がんの好発年齢は閉経を中心とした 40～70 歳代であるが、最近では、いずれの年齢層においても罹患率の上昇が認められる (図 2)¹⁾。

危険因子

プロゲステロン非併用のエストロゲン補充療法が危険因子としてよく知られているが、このほかにもエストロゲン作用との相関があると思われる因子として肥満、高脂肪の食事、未産、早発月経ならびに遅発閉

経、多嚢胞性卵巣症候群、およびタモキシフェン使用などがある。

また、Lynch 症候群 (遺伝性非ポリポシス大腸がん (hereditary nonpolyposis colorectal cancer ; HNPCC) 症候群) が危険因子として知られており、本疾患における子宮体がんの推定累積発生率は、20～60% であるとされている。

子宮体がんを考える臨床症状

子宮体がんの主たる症状は不正出血で、子宮体がん症例で不正出血を認めたものは 90% にも達するとされ、しかもごく初期からみられることが多いことから、不正出血を認めるものに対して病理学的検索を行うことで子宮体がんは早期発見が可能とされている。

診察上のポイント

不正出血を認めるものを放置せず、子宮内膜の病理学的検索を行うことが肝要である。特に閉経後の不正出血に対しては、子宮体がんの好発年齢であることを念頭に十分な検索を行う必要があり、また更年期などで月経不順のものは性器出血が月経であったのか、不正出血であったのか本人にも不明のことがあるので、問診では不正出血の有無を尋ねるにとどまらず、積極的に月経歴を聞き出し不正出血が疑わしい場合にはすみやかに子宮内膜の病理学的検索に移るべきである。

診断の進め方

1. 診断のファーストステップ

子宮内膜の病理学的検査がファーストス

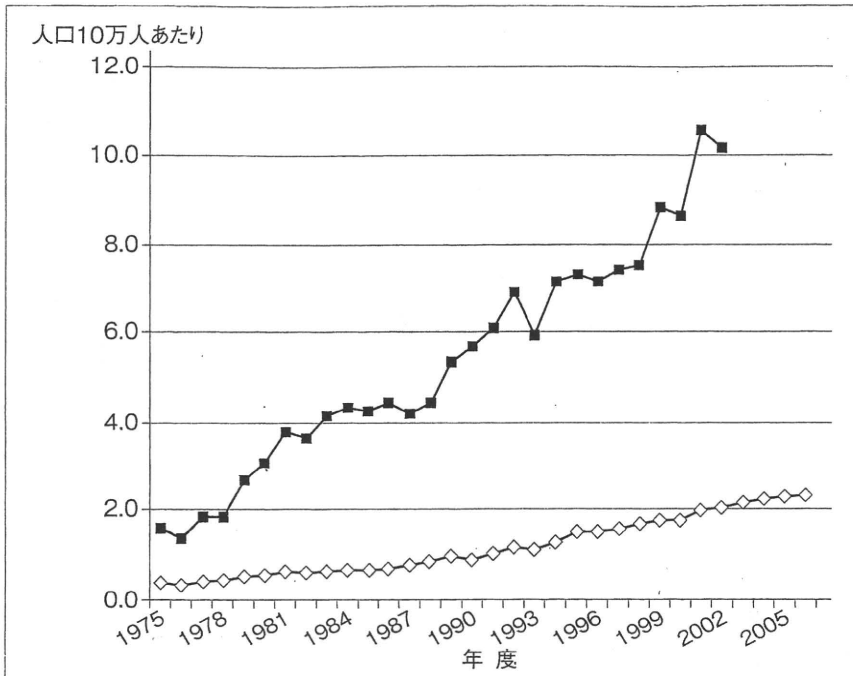


図1
わが国における子宮体がんの罹患率、死亡率の推移

■：女性10万人あたりの子宮体がん罹患率，◇：女性10万人あたりの子宮体がん死亡率。わが国では、子宮体がんの罹患率、死亡率がともに上昇傾向にある。
(国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> より引用 作成)

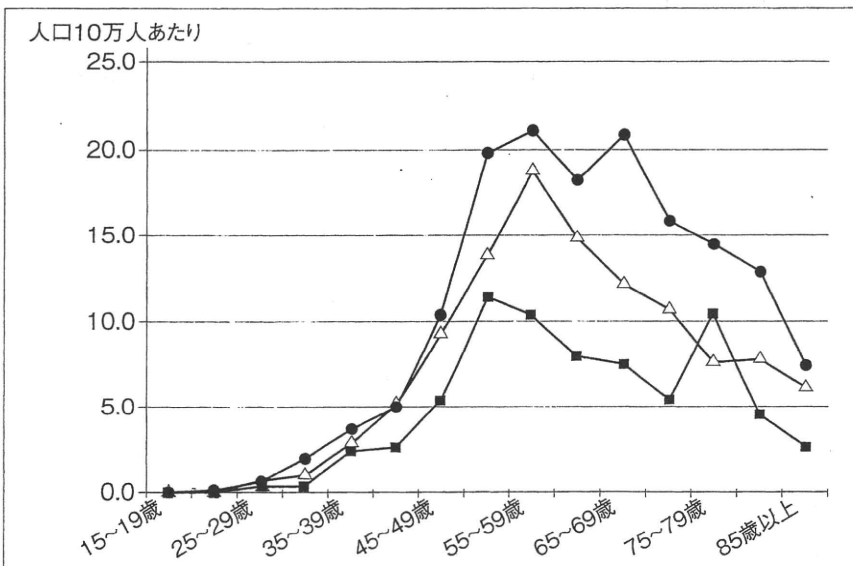


図2
わが国における子宮体がんの年齢別罹患率の推移

わが国の子宮体がんの罹患率は閉経期を中心に40~70歳代に多く、またすべての年齢層において増加傾向にある。■：1980年，△：1990年，●：2000年
(国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> より引用 作成)

トップである。子宮内膜キュレタージュによる組織診断は若干の疼痛を伴うものの外来で施行可能であり、かつ悪性についての確定診断が得られる。わが国ではファーストステップとして子宮内膜キュレタージュ

に代わって子宮内膜細胞診が行われることがあり、細胞診で子宮体がんの存在が疑われる場合には引き続き内膜組織診を行い確定診断とする。また、内膜細胞診での偽陰性の発生が知られており、細胞診の結果が

表1 子宮体がんの手術進行期分類 (日産婦 1995, FIGO 1988)

手術進行期分類		定義
I 期		がんが子宮体部に限局するもの
	a	子宮内膜に限局
	b	筋層浸潤1/2以内
	c	筋層浸潤1/2を超える
II 期		がんが子宮体部と子宮頸部に及ぶもの
	a	頸管腺のみを侵す
	b	頸部間質浸潤がある
III 期		がんが子宮外に広がるが小骨盤腔を超えない, または所属リンパ節転移 (+)
	a	漿膜 and/or 付属器浸潤 (+), and/or 腹腔細胞診陽性
	b	腔転移 (+)
	c	骨盤リンパ節 and/or 傍大動脈リンパ節 (+)
IV 期		がんが小骨盤腔を超えているか, 明らかに膀胱または腸粘膜を侵すもの
	a	膀胱 and/or 腸粘膜浸潤 (+)
	b	腹腔内 and/or 鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移 (+)

(日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 子宮体癌取扱い規約. 改訂第2版, 金原出版, 東京, 1996より一部改変)

表2 わが国における子宮体がんの進行期別割合と5年生存率

進行期	割合 (%)	(小計 (%))	5年生存率 (%)	(小計 (%))
I	a	42.9	80.4	78.0
	b	26.5	74.9	
	詳細不明	1.6	65.4	
II	16.8	16.8	68.5	68.5
III	7.3	7.3	41.9	41.9
IV	a	1.6	12.0	10.3
	b	2.8	8.9	
	詳細不明	0.5	12.5	

(日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会: 婦人科腫瘍委員会報告 第39回治療年報 1991年に治療した子宮頸癌, 子宮体癌の5年治療成績について, 日産婦誌 2008; 60: 233-263より改変)

陰性であっても, 閉経後症例で経腔超音波検査にて内膜肥厚所見が認められる場合や, 不正出血がある場合には細胞診を反復したり, 麻酔下で十分な内膜組織診を行うなどの配慮が必要である. 一方, 内膜組織診は細胞診に比較してサンプリングエラーの発生率が高いとの報告もあり, 内膜細胞診, 組織診にはそれぞれ精度に限界があることから, 不正出血症例に対してはその原因の探求を十分に行うこと, 原因が判明しない場合には嚴重にフォローアップを行うことが必要である.

2. 診断のセカンドステップ

組織学的に子宮体がんが確認された場合, 以下の検査を行い, 治療方針 (術式) 決定に役立てる.

(1) MRI

腫瘍の筋層浸潤の程度, 頸管浸潤の術前評価に有用である.

(2) CT

腹腔内への進展や後腹膜リンパ節転移あるいは遠隔転移を検索する術前検査として行われる.

(3) 子宮鏡検査 (hysteroscope)

腫瘍の子宮内腔の占拠状況と頸部進展状況を検索する。

(4) 腫瘍マーカー

子宮体がんの存在診断としてではなく、治療効果・再発のモニタリング・マーカーとしてCA125, CA19-9などが測定されることがある。

治療

子宮体がんの治療の基本は手術療法である。病変の存在する子宮の摘出とともに、両側付属器を摘出する。子宮摘出術式について、単純子宮全摘にとどめるか、準広汎子宮全摘を行い、また後腹膜リンパ節郭清を行うかは進行期によっても異なり、一定の見解が得られていない。進行期としては手術進行分類 (日産婦 1995, FIGO 1998) が用いられている (表 1)²⁾。I 期での 5 年生存率は 78.0% (表 2)³⁾ と比較的良好であり、単純子宮全摘出術症例でも予後良好であったとの報告がある。

その一方、Ⅲ期、Ⅳ期の進行症例は予後不良であり (表 2)³⁾、手術だけで治癒を期待することは困難である。そこで進行がんで、いわゆる optimal surgery が完遂し得ない場合や再発症例に対しては化学療法が施行される。さらに、初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体がん症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合があることから、Ⅱb 期以上の病期、Ⅰc 期の類内膜腺がん、G3 (低分化型) の類内膜腺がん、高度な脈管侵襲を認める、非類内膜腺がんである、といった high risk あるいは intermediate risk 症例の中でも比較的风险が高いと考えられる症例には術後療法を追加する。

術後療法として、欧米では主に放射線療法 (全骨盤照射あるいは腔断端照射) ある

いは化学療法との併用、わが国では主として化学療法が行われている。化学療法ではドキソルピシンとシスプラチンによる AP 療法が現段階では標準レジメンとされている。

わが国における子宮体がんの現状と展望

わが国における子宮体がんの現状の問題点は罹患率と死亡率の増加である。子宮頸がん検診受診者のうち、不正出血を認めるものに対して子宮内膜細胞診を施行してきたが、子宮頸がん検診自体の受診率が 10% 台と低迷していること、無症状者に対して有効な子宮体がん検診手法が現段階では確立していないことから、「不正出血を認めるもの、特に好発年齢のものはすみやかに子宮内膜の病理学的検索を受けることを強く勧める」ことを広く啓発し、早期発見に結び付けていく必要があると考えられる。

術後化学療法としては、タキサン製剤とプラチナ製剤の有効性が内外で期待され、標準治療の AP 療法とタキサン製剤、プラチナ製剤併用療法との優位性について系統的に検討する第Ⅲ相無作為化比較対照試験がわが国において進行中である。この結果は諸外国とも共有し、進行・難治性子宮体がん治療の次なるステップに結びつくことが期待されている。

参考文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：統計。国立がんセンターがん対策情報センター がん情報サービス, <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編：子宮体癌取扱い規約。改訂第 2 版, 金原出版, 東京, 1996; 5-6.
- 3) 日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会：婦人科腫瘍委員会報告 第 39 回治療年報 1991 年に治療した子宮頸癌, 子宮体癌の 5 年治療成績について。日産婦誌 2008; 60: 233-263.

Ⅱ

1. 各種のがん

⑨ 婦人科癌化学療法 クリニカルパス

はじめに

クリニカルパスは、医療の質を確保しつつ効率的に医療を提供するために、達成目標を立ててだれがいつどのような医療やケアを行うかを日程表にまとめたものである。クリニカルパスを導入することにより、平均在院日数の短縮、EBMに基づいた医療の標準化、チーム医療の活性化、安全性の向上、患者満足度の向上が期待される。本稿では、婦人科癌において主に用いられる化学療法のレジメンについて、クリニカルパスの実例をあげながら考察する。

クリニカルパスの実際

1. AP療法

AP療法（ドキソルビシン+シスプラチン）は子宮体癌Ⅲ・Ⅳ期で用いられる標準療法の一つである¹⁾。ドキソルビシン60 mg/m²、シスプラチン50 mg/m²を3週ごとに投与するレジメンである。表1にクリニカルパスの例を示す。

クリニカルパス作成において重要となるポイントは、シスプラチンによる腎毒性である²⁾。輸液による尿量確保が腎毒性予防において最も重要である。輸液指示、尿量測定指示、体重測定指示（体内水分保持の指標として）を行う。

シスプラチン投与前、投与後に十分な生理食塩水の輸液を行い、十分な尿量（明確な基準はないが、100 mL/hr 以