

16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2014年8月現在)

下記の JCOG 婦人科腫瘍グループのうち、本試験への試験開始時の参加施設は行頭に○印の付いた施設である。

	医療機関名	科名 (施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線 治療責任者	年間登録 数見込み
○	北海道大学病院	産婦人科	櫻木 範明	渡利 英道	白土 博樹	1
○	札幌医科大学	産婦人科	斉藤 豪	田中 綾一	坂田 耕一	3
○	岩手医科大学	産婦人科	杉山 徹	竹内 聡	有賀 久哲	2
○	東北大学病院	産婦人科	八重樫 伸生	高野 忠夫	松下 晴雄	2
○	筑波大学臨床医学系	産婦人科	吉川 裕之	佐藤 豊実	櫻井 英幸	2
○	防衛医科大学校	産科婦人科	高野 政志	高野 政志	加地 辰美	3
○	埼玉県立がんセンター	婦人科	横田 治重	堀江 弘二	楳本 智子	4
	埼玉医科大学総合医療センター	産婦人科	関 博之	長井 智則	高橋 健夫	
○	東京慈恵会医科大学附属柏病院	産婦人科	佐々木 寛	田部 宏	砂川 好光	*
○	国立がん研究センター中央病院	婦人科	笠松 高弘	温泉川 真由	師田 まどか	6
○	がん・感染症センター都立駒込病院	婦人科	八杉 利治	喜納 奈緒	唐澤 克之	1
○	慶應義塾大学病院	産婦人科	青木 大輔	野村 弘行	茂松 直之	5
	東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	岡本 愛光	斉藤 元章	小林 雅夫	
○	がん研究会有明病院	婦人科	竹島 信宏	馬屋原 健司	小口 正彦	10
○	東京大学医学部	産婦人科	川名 敬	有本 貴英	中川 恵一	3
○	順天堂大学医学部附属順天堂医院	産婦人科	竹田 省	寺尾 泰久	笹井 啓資	2
○	NTT 東日本関東病院	産婦人科	角田 肇	喜多川 亮	豊田 達也	*
○	北里大学医学部	産婦人科	恩田 貴志	小野 重満	早川 和重	3
○	新潟県立がんセンター新潟病院	婦人科	本間 滋	笹川 基	杉田 公	5
○	信州大学医学部	産科婦人科	塩沢 丹里	宮本 強	佐々木 茂	1
○	静岡県立静岡がんセンター	婦人科	平嶋 泰之	武隈 宗孝	西村 哲夫	2
○	愛知県がんセンター中央病院	婦人科	中西 透	中西 透	古平 毅	3
○	名古屋大学医学部	産婦人科	吉川 史隆	水野 美香	久保田 誠司	5
○	京都大学医学部附属病院	産婦人科/婦人科学 産科学教室	小西 郁生	越山 雅文	井口 治男	1
○	大阪市立大学医学部附属病院	産科婦人科学	角 俊幸	福田 武史	島谷 康彦	1
○	近畿大学医学部	産婦人科	万代 昌紀	中井 英勝	中松 清志	3
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病 センター	婦人科	上浦 祥司	太田 行信	川口 善史	5
○	大阪市立総合医療センター	婦人科	川村 直樹	西村 貞子	千草 智	3
	近畿大学医学部堺病院	産婦人科	山本 嘉一郎	山本 嘉一郎	-	3
○	兵庫県立がんセンター	婦人科	藤原 潔	山口 聡	辻野 佳世子	10
○	鳥取大学医学部	産婦人科	板持 広明	大石 徹郎	道本 幸一	6
○	国立病院機構呉医療センター・中国 がんセンター	産婦人科	水之江 知哉	澤崎 隆	山本 道法	1
○	国立病院機構四国がんセンター	婦人科	野河 孝充	竹原 和宏	片岡 正明	3
○	国立病院機構九州がんセンター	婦人科	齋藤 俊章	齋藤 俊章	國武 直信	4
○	久留米大学医学部	産婦人科	牛嶋 公生	西尾 真	江藤 英博	2
○	九州大学病院	産婦人科	園田 顕三	河野 善明	中村 和正	3
○	佐賀大学医学部	産婦人科	横山 正俊	中尾 佳史	徳丸 直郎	5
○	熊本大学医学部	産科婦人科学分野	片淵 秀隆	齋藤 文誉	齋藤 哲雄	2
○	鹿児島市立病院	産婦人科	中村 俊昭	川畑 宜代	加治屋 芳樹	1
	琉球大学医学部	産婦人科	青木 陽一	長井 裕	戸板 孝文	

計 116 人(試験開始時) *は試験開始後に参加

16.9. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のもののはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	日本医科大学
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	○軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衡	京都大学大学院医学研究科
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	○黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター
	丸山 隆志	東京女子医科大学
	○山口 拓洋	東北大学病院
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	森田 智視	横浜市立大学大学院医学研究科
	田中 司朗	京都大学医学部附属病院
	小原 泉	自治医科大学
	○植田 いずみ	東海大学医学部
	笹山 洋子	静岡県立静岡がんセンター
	笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
審査員	○増田 慎三	国立病院機構大阪医療センター
	○楠本 茂	名古屋市立大学病院
	○伊藤 雅昭	国立がん研究センター東病院
	○澁谷 景子	京都大学医学部附属病院
	○福田 治彦	国立がん研究センター/JCOG データセンター
事務局長	片山 宏	国立がん研究センターがん対策情報センター
事務局	村上 智美	国立がん研究センターがん対策情報センター

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター研究支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター研究支援センター/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2403)
FAX:03-3542-7006
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。
(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局
国立がん研究センター研究支援センター/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2403)
FAX:03-3542-7006
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

16.12. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター
データセンター長 福田 治彦
国立がん研究センター研究支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-3373
FAX:03-3542-3374
E-mail:jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局
運営事務局長 中村 健一
国立がん研究センター研究支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3547-1002
FAX:03-3547-1002
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター
統計部門 柴田 大朗
DM 部門 久保田 和美
JCOG 運営事務局
研究支援部門 江場 淳子/水谷 友紀/金戸 啓介

16.13. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織

特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

担当:石倉 聡
〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号
TEL:03-6802-9304
FAX:03-6802-9314
E-mail:s_ishikura@rtsupport.jp

16.14. プロトコール作成

プロトコール作成

東京都立墨東病院

笠松 高弘

北里大学医学部産婦人科

恩田 貴志

琉球大学医学部放射線科

戸板 孝文

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)

柴田 大朗、水澤 純基

DM 部門(CRF 作成)

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

國枝 太史/高島 淳生

研究支援部門(IC 文書担当)

村上 智美/木村 綾

「早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究」
(H26-革新的がん-一般-049)

研究分担者・職名・所属 笠松高弘 部長 東京都立墨東病院 産婦人科

研究要旨

本研究班の主たる研究課題である臨床試験「腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸癌（頸癌）IB1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験：JCOG（Japan Clinical Oncology Group）1101」の研究事務局および研究代表者として臨床試験を推進した。子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象として、機能温存低侵襲手術である準広汎子宮全摘術（準広汎全摘：試験治療）が広汎子宮全摘術（広汎全摘：標準治療）に生存期間で劣らないことを検証することを目的とする検証的（III 相）試験である。本プロトコールは、25 年 1 月に 240 例/3 年の予定で登録を開始した。27 年 1 月現在の登録数は 96 例である。JCOG データセンターによる年 2 回の中央モニタリングを行っており、登録ペース、適格性の検討、プロトコール逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされた。重篤な有害事象・死亡例・再発例はなく、安全に遂行されていると判断された。倫理上の違反等も問題はなかった。

A. 研究目的

子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象に、標準治療である広汎全摘より、機能温存低侵襲手術である準広汎全摘が生存期間で劣らないことを前向き臨床試験で検証することが目的である。

（背景）頸癌に対する国際標準術式は、IA 期（微小浸潤癌）が準広汎全摘、IB・II 期が広汎全摘である。広汎全摘は子宮傍組織を骨盤壁に近く広範囲に切除する術式で、IB1 期で 88% の 5 年生存率を得ている（国際統計）。しかし子宮傍組織には骨盤内臓神経が分布しているため、神経因性膀胱機能障害（尿意喪失・尿閉）の必発が大きな欠点とされ、QOL が長期間に渡り著しく低下することが問題視されてきた。解決には子宮傍組織の切除範囲をより頸部に近づける形で縮小し神経障害を最小化する必要がある、準広汎全摘

がそれに相当する。しかし準広汎全摘は、神経障害がなく侵襲も極めて小さいが、逆に傍組織浸潤に対する根治性が低下する可能性があることが問題となる。そのため、準広汎全摘でも根治性を損なわない対象の選択は慎重に行う必要があり、かつ再発が増えないことを前向きな検証的な臨床試験で確認することが不可欠であると考えた。

そこで本研究に先立ち、JCOG 婦人科腫瘍グループで IB1 期手術例を対象とする観察研究（JCOG0806A）を行った。その結果、MRI で腫瘍径 2cm 以下であった症例の広汎全摘後の 5 年生存率は 95.8% と良好で、傍組織浸潤率は 1.5%（2cm 超では 12%）と低く、局所再発率も 2.1%（2cm 超では 9.3%）と低いことを確認した。この結果より、傍組織浸潤が極めて少ない 2cm 以下の IB1 期に対しては準広汎全摘

でも根治性は広汎全摘に劣らない可能性が高いと考え JCOG1101 を計画した。

B. 研究方法

プロトコールシユーマ (図) 参照。

【デザイン】

多施設共同非ランダム化検証的試験である。症例観察研究(JCOG0806A)の標準治療の5年生存割合が95.8%と極めて良好であるため、ランダム化試験とするメリットは乏しく、非ランダム化単アームの試験で非劣性の検証を行うデザインとした。Primary endpointは5年生存割合とし、Secondary endpointsは年次生存割合、年次無再発生存割合、準広汎子宮全摘術完遂割合、局所再発割合、自尿・残尿消失までの日数、出血量、手術時間、術後放射線療法施行割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、である。

【対象】

MRIで腫瘍径2cm以下と診断された頸癌Ib1期で、20-70歳、PS0-2、心肺・肝・腎機能が保持され安全な手術の対象となり得る症例である。

【登録】

JCOGデータセンターでの中央登録方式とした。

【治療】

準広汎全摘術+骨盤リンパ節郭清を行い、術後病理診断にて筋層浸潤比2/3以上、リンパ節転移または子宮傍組織浸潤があった場合は術後全骨盤に50Gyを照射する。再発まで無治療経過観察する。

【評価方法】

全適格例の全生存期間が、観察研究(JCOG0806A)で得た標準治療(広汎全摘)群の5年生存割合に劣らないことが検証できれば、準広汎全摘をより有用な手術術式と結論する。本試験で準広汎全摘の非劣性が証明されれば、これを2cm以下の子宮頸癌Ib1期に対する新たな標準治療とする。

【統計学的考察】

試験治療(準広汎全摘)群の5年生存割

合の期待値を、JCOG0806Aの対象のうち、臨床的腫瘍径2cm以下群で本試験の対象と年齢および組織型が同じ広汎全摘群と等しい95.8%、閾値5年生存割合を90.8%とした。有意水準を片側5%とし、検出力90%、登録期間3年、追跡期間5年とした場合に、必要な適格例数は234例となる。若干の不適格例や追跡不能例を見込んで予定登録数を240例とする。なお、JCOG0806Aにおける広汎全摘群の5年無再発生存割合は約95%であるため、許容限界を5%とし、5年無再発生存割合90%以上を期待する。また、登録期間中に全登録例240例のうち1割にあたる24人以上の再発が観察された場合、登録を一次中断し、早期中止および術式変更の必要性の検討を行うこととする。

【実施施設】

JCOG参加施設38施設。

(倫理面への配慮)

本研究では、適格条件やプロトコール治療の中止/変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化され、安全性の確保が図られる。また、JCOGではpeer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究においても、JCOGのプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努め、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守する。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にも採用されているEmanuelらの研究倫理7要件についても対応している。

C. 研究結果

① 2015年1月現在の登録数は96例である。登録ペースやや遅いことが問題となったため、原因特定のため参加施設にアンケートを行ったところ、主として登録前に実施する検査(MRI)の実施時期の

許容期間（登録前 28 日）が参加施設の日常診療で実現可能な期間より短いことが判った（プロトコール作成段階では全施設で実施可能と考えられた）。本対象の腫瘍の進行スピードは緩徐なことから、腫瘍の増大を認めない範囲で実施時期の許容期間を延長（登録前 56 日）するプロトコール改訂を行い、26 年 8 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された。② 10 月に全参加施設の研究者での会議を行い、適格規準の再確認、問題点の洗い出し、Case Report Form の回収促進の指示等を行った。③ 27 年度には、参加施設の今までの登録数に基づく施設の入れ替えを行うことを決定した。

D. 考察

重篤な有害事象・死亡例・再発例はなく、安全に遂行されていると判断された。倫理上の違反等も問題はなかったと考えた。

E. 結論

27 年度以降は登録ペースのさらなる促進を図り、計画に沿って登録を進める。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata H, Fukuda H, Kamura T and on behalf of Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Non-Randomized Confirmatory Trial of Modified Radical Hysterectomy for Patients with Tumor Diameter 2 Cm or Less FIGO Stage Ib1 Uterine Cervical Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2014: in press.

2. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Harada K,

Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, Itami J. Vaginal Tolerance of Ct Based Image-Guided High-Dose Rate Interstitial Brachytherapy for Gynecological Malignancies. *Radiat. Oncol.* 2014: in press.

3. Murakami N, Kasamatsu T, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, Itami J. Ct Based Three Dimensional Dose-Volume Evaluations for High-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy for Cervical Cancer. *BMC Cancer.* 2014: 14: in press.

4. Murakami, N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, Itami J. A Dosimetric Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer. *Anticancer Res.* 2014: 34 (9): 5091-8.

5. Togami S, Sasajima Y, Kasamatsu T, Oda-Otomo R, Okada S, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, Tsuda H. Immunophenotype and Human Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Pathol Oncol Res.* 2014 in press.

6. Matsubara, A, Sekine S, Ogawa R, Yoshida M, Kasamatsu T, Tsuda H, Kanai Y. Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Is a Neoplastic Entity with Frequent Activating Gnas Mutations. *Am*

J Surg Pathol. 2014; 38(3): 370-6.

7. Nishio S, Yamaguchi T, Sasajima Y, Tsuda H, Kasamatsu T, Kage M, Ono M, Kuwano M, Kamura T. Nuclear Y-box-binding protein is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014; 132(3): 703-8.

8. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima M, Hatae M, Yokota Y, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T, Yoshikawa H. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. Europ. J. Cancer. 2014: in press.

9. 笠松高弘:子宮頸癌に対する拡大単純・準広汎子宮全摘術一腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化試験 (JCOG1101). 産科と婦人科. 81・増刊号:114-119, 2014.

10. 笠松高弘:子宮頸癌における機能温存縮小手術を対象とした臨床試験. 産婦人科の実際. 2014:63、2083-88.

2. 学会発表

JCOG1101 に関する発表は無。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得

無。

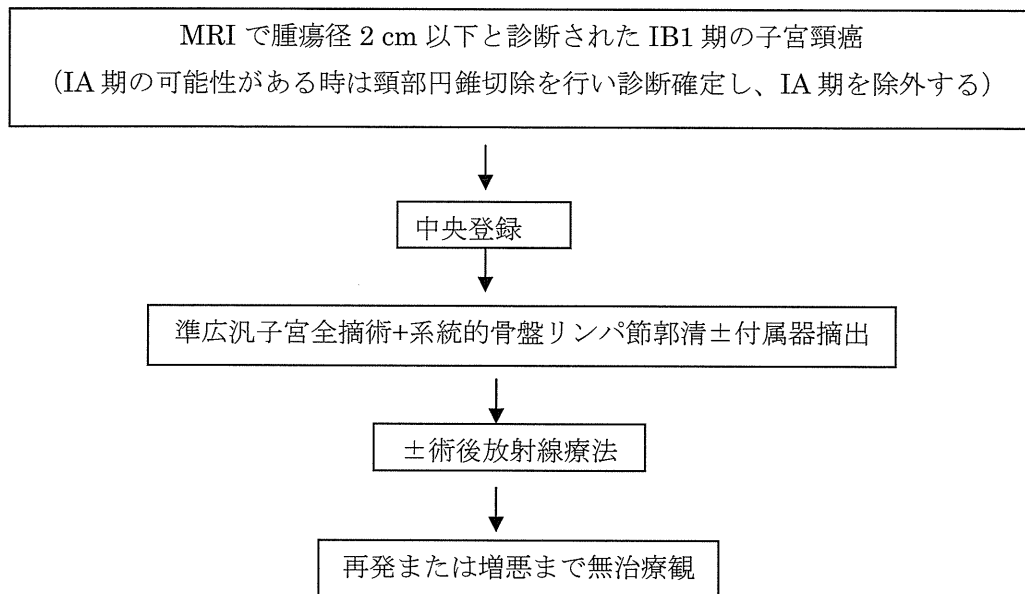
2. 実用新案登録

無。

3. その他

無。

図 プロトコール シェーマ



「早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究」

研究分担者・職名・所属 有本貴英 特任講師 東京大学医学部女性診療科・産科

研究要旨

子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象として、機能温存低侵襲手術である準広汎子宮全摘術（準広汎全摘：試験治療）が広汎子宮全摘術（広汎全摘：標準治療）に生存期間で劣らないことを検証することを目的とする。標準治療である広汎全摘は、子宮傍組織を広く切除するため神経因性膀胱機能障害（尿閉・尿意喪失）が全例に発症する。一方、IA 期（微小浸潤癌）に対する標準術式である準広汎全摘は、その切除範囲が狭いため機能障害を来さない。IB1 期のうち傍組織浸潤の可能性が低い対象に対しては、広汎全摘ではなく準広汎全摘を行うことで根治性を損なわずに機能温存を図ることができるのではないかと考えた。そこで本研究に先立ち、IB1 期手術例を対象とする観察研究（JCOG0806A）を行った。その結果、MRI で腫瘍径 2cm 以下であった症例の広汎全摘後の 5 年生存率は 95.8% と良好で、傍組織浸潤率は 1.5%（2cm 超では 12%）と低く、局所再発率も 2.1%（2cm 超では 9.3%）と低いことを確認した。この結果より、傍組織浸潤が極めて少ない 2cm 以下の IB1 期に対しては準広汎全摘でも根治性は広汎全摘に劣らない可能性が高いと考え本研究を計画した。Primary endpoint: 全生存期間。本対象の 5 年生存率は観察研究により 95.8% と極めて良好であるため、広汎全摘 vs. 準広汎全摘をランダム化比較するメリットは小さく、単アームの試験であっても準広汎全摘の広汎全摘に対する非劣性は検証可能と考え、非ランダム化検証的試験としてデザインした。予定登録数は 240 例である。安全性については、モニタリングによる品質管理を行い、有害事象報告と第三者的審査を徹底する。

A. 研究目的

多施設共同臨床試験である JCOG1101 「腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 Ib1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験」の研究事務局として試験への登録を促進することにより、早期子宮頸がんに対する低侵襲な排尿機能温存手術の有効性と問題点を検証する。

B. 研究方法

JCOG1101 「腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 Ib1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験」は平成 24 年 11 月 29 日に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得て、平成 25 年 1 月より登録

を開始した（臨床試験登録 ID: UMIN000009726）。登録を促進するため、登録前評価項目の評価日の規定変更を行い、検査規定を緩和した。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年度厚生労働省告示第 415 号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

平成 27 年 2 月 28 日現在、登録数は 100 例（予定登録数の 42%）となり、昨年度と比べ登録ペースの上昇が認められた。

D. 考察

登録ペースが予定の約 2/3 のペースであるためさらなる患者登録の促進が必要である。また、本試験の登録患者のうち 1 割以下と予想される、リンパ節転移陽性群に対する術後治療が放射線療法単独となっており、化学放射線療法への見直しが必要である。

E. 結論

準広汎全摘が広汎全摘に比べ生存期間において非劣性であることが証明されれば排尿機能を温存した低侵襲な標準治療が確立する。引き続き本試験への登録の促進と、プロトコールの見直しを行うことにより、新たな低侵襲標準治療の確立に向け努力する。

G. 研究発表

1. 論文発表

別添様式第 19 の通り

2. 学会発表

別添様式第 19 の通り

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究

研究分担者・職名・所属：

戸板孝文・准教授・琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座

研究要旨

JCOG1101「腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対する準広汎子宮全摘出術の非ランダム化検証的試験」の放射線治療事務局を継続して担当し、以下の作業を行った。1) 放射線治療の品質管理・品質保証：登録例中放射線治療実施全例について、放射線治療規定の遵守に関する評価を行った。2015年2月19日までに登録された98例中、術後照射が実施されたのは13例であった。そのうち治療中1例、資料未提出1例を除いた11例を評価した。総合評価は遵守9例、許容できない逸脱（避けられない）1例、許容できない逸脱（避けられる）1例であった。2) 実施計画書改定作業：術後再発高リスク例に対し、術後放射線治療単独から術後化学放射線療法に変更するための準備を進めた。

A. 研究目的

腫瘍径2cm以下の子宮頸癌IB1期を対象として広汎子宮全摘出術（標準治療）に対し低侵襲縮小手術である準広汎子宮全摘出術（試験治療）の5年生存割合における非劣勢を検証する臨床試験（JCOG1101）における結果の科学性を担保するために、放射線治療の品質管理と品質保証を中心とした放射線事務局としての作業を行う。

B. 研究方法

1) 放射線治療の品質管理・品質保証：試験登録症例のうち放射線治療（術後照射）を実施した症例全例について、個人識別情報をマスクした検討用資料（外部照射、腔内照射）を収集する。放射線治療支援センター（資料提出先）とDropbox（ファイル共有サービス）を利用して電子ファイルを共有し評価を行う。24項目についてあらかじめ規定された評価基準に従い、4段階評価

（遵守、許容される逸脱、許容できない逸脱（避けられない）、許容できない逸脱（避けられる））を行う。24項目の評価を総合し、総合判定とする（4段階）。

2) 実施計画書の放射線治療に関連する実施要項の検討を行い、必要であれば改定作業をすすめる。

（倫理面への配慮）

登録症例の資料提出にあたっては、個人情報（氏名、年齢、患者番号等）のマスクを義務付けた。

C. 研究結果

1) 2015年2月19日までに98例が登録され、そのうち術後照射が実施されたのは13例であった。治療中1例、資料未提出1例を除いた11例を評価した。1例で腔内照射の線量計算が毎回実施されず「許容できない逸脱（避けられる）」と評価された。1例で術後照射

の開始の遅れが認められたが、病理組織診断の遅れが原因であったとの説明があったため「許容できない逸脱（避けられない）」と評価した。全体の総合評価は、遵守9例、許容できない逸脱（避けられない）1例、許容できない逸脱（避けられる）1例となった。資料未提出施設には、電子メール2回、口頭2回、班会議で1回の催促を行ったが、現時点まで提出がない。以上の結果は、JCOG 婦人科グループ班会議において報告し、参加施設へプロトコル内容遵守の注意喚起を行った。

2) 本試験では再発高リスク例に対し術後放射線治療単独を実施することを規定しているが、各種ガイドラインでは術後同時化学放射線療法が標準治療として提示されているため、不整合が指摘された。グループ班会議で改定の方が確認され、改定に向けての作業を進めた。これまでに発表された内外のデータをレビューし、同時併用薬剤は Weekly CDDP 40mg/m²、実施コース数は5コースであることが明らかになった。

D. 考察

JCOG1101 試験における、プロトコル放射線治療内容の遵守は概ね良好であった。許容できない逸脱（避けられる）の評価例に関しては、プロトコル内容を十分に周知することで回避できるものであり、該当施設のみならず参加施設全体への品質評価結果のフィードバック、周知が重要と考えられる。再発高リスク例への術後補助療法に関する議論や改定に向けた作業に、放射線治療事務局として参画した。放射線治療のテクニカルな面のみならず、臨床腫瘍学の問題に関しても、放射線腫瘍医として放射線治療事務局は主体的関与が可能かもしれない。

E. 結論

JCOG1101試験放射線治療事務局の作業を継続した。試験結果の科学性を担保するための一定の寄与が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Pant A, Susumu N, Toita T, et al. What is the role of cytotoxic chemotherapy in advanced cervical cancer? Controversies in the management of gynecologic cancers. Eds: Ledermann JA, Creutzberg CL, Quinn MA. Springer 2014, pp 79-90.

2. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda H, Kamura T; , on behalf of Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). Jpn J Clin Oncol. 2014 Nov 2. pii: hyu168.

3. Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, Itami J. A dosimetric analysis of intensity-modulated radiation therapy with bone marrow sparing for cervical cancer. Anticancer Res. 2014 Sep;34(9):5091-8.

2. 学会発表

1. Toita T, Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Shiina S, Hashimoto S, Maemoto H, Kakinohana Y, Murayama S. Predictive factors for high D2cc of the

- organs at risk in image-guided brachytherapy for cervical cancer. ESTRO 33, 4-8 April, 2014, Vienna.
2. Ishikawa M, Minemura T, Tachibana H, Nishimura Y, Nishio T, Narita Y, Tohyama N, Tsuchiya K, Toita T, Ishikura S. Consideration of pass criteria for IMRT credentialing using the gradient method in multi-institutional clinical trials. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. April 10-13, 2014, Yokohama, S394.
 3. Murakami N, Okamoto N, Isohashi F, Murofushi K, Ohno T, Toshida D, Saito M, Ito Y, Toita T, Itami J. Patterns of care study for intensity modulated radiation therapy practices in Japan for patients with postoperative cervical cancer. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. April 10-13, 2014, Yokohama, S357.
 4. Okamoto N, Murakami N, Isohashi F, Sumida I, Kitamura N, Kawashima M, Abe Y, Ishikawa M, Ito Y, Toita T. Multi-institutional comparison of IMRT treatment planning for postoperative cervical cancer patients. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. April 10-13, 2014, Yokohama, S357.
 5. Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Maemoto H, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Toita T, Murayama S. Factors affecting the D2cc for the organs at risk in cervical cancer patients treated with CT-based image-guided intracavitary brachytherapy. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. April 10-13, 2014, Yokohama, S356-7.
 6. Kasuya G, Toita T, Ariga T, Kakinohana Y, Kusada T, Maemoto H, Murayama S. Relationship between bladder volume and dose to the bowel in cervical cancer patients treated with IGBT. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. April 10-13, 2014, Yokohama, S392.
 7. 戸板孝文. 子宮頸癌の放射線治療. 東北大学病院がんセミナー, 平成 26 年 5 月 15 日、仙台.
 8. 戸板孝文. 子宮頸癌 CCRT の現状と今後の課題. 教育シンポジウム 3: 婦人科がん放射線治療の最新知見. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 平成 26 年 7/17-19、宇都宮、S398.
 9. 兼安祐子、藤原久也、西村哲夫、大野達也、櫻井英幸、楳本智子、生島仁史、宇野隆、播磨洋子、徳丸直郎、五味弘道、戸板孝文、喜多みどり、中野隆史、高橋健夫、加藤真吾、新部譲、野田真永、清原浩樹、永田靖. 子宮頸癌治療後の QOL に関する多施設共同調査 (第二報) —放射線療法群と手術療法群の比較—. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 平成 26 年 7/17-19、宇都宮、S513.
 10. 戸板孝文. 臨床試験における画像診断. 画像診断学セミナー. 第 11 回婦人科がん会議. 平成 26 年 8/8、熊本.
 11. 戸板孝文. 臨床試験における放射線治療. 特別講演. 第 8 回 JGOG 教育セミナー. 平成 26 年 8/15、東京.
 12. Toita T, Kasuya G, Ariga T, Heianna J, Kakinohana Y, Murayama S. Image-guided 3D intracavitary brachytherapy (IGBT) using CT images: preliminary experiences. Educational Lecture, Radiation Oncology 4. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, September 24-28, 2014, Kobe, S140.
 13. 戸板孝文. 子宮がんの放射線治療. 西日本がんプロ合同市民公開シンポジウム.

平成 26 年 10/18、福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）研究報告書
分担研究報告書

子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的検討

研究分担者・職名・所属 恩田貴志 北里大学医学部産婦人科・教授

研究要旨

子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。当院で2008年～2012年までに初回治療を行った純粋型漿液性腺癌14例を対象とし、後方視的検討を行った。年齢は中央値63.5歳、FIGO進行期は、I期6例、II期1例、III期4例、IV期3例であった。術前の内膜細胞診、組織診により、13例(93%)で悪性が疑われ、10例(71%)で漿液性腺癌が疑われたが、CA125の異常は6例(43%)、MRIで内膜に腫瘍を認めたのは7例(50%)のみであった。治療は、13例に手術が行われ、1例は化学療法のみが行われた。手術例では子宮＋付属器全摘の他に、骨盤リンパ節郭清は11例、傍大動脈リンパ節郭清は7例、大網部分切除は3例に行われた。術後、12例でプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法が施行された。全例の3年PFSは57%、3年OSは84%であった。I/II期症例はPFSにおいて、III/IV期症例に比べて有意に良好であった($p=0.0188$)。再発例7例のうち、初再発部位は局所(4例)、所属リンパ節(4例)、遠隔転移(4例)、腹膜播種(1例)であった。初回腹水細胞診陽性の3症例は、いずれも再発を認めた。以上より、本疾患の術前診断には細胞診、組織診が有用であると考えられた。また、予後改善には早期発見が重要であり、腹水細胞診陽性例の治療は検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

子宮体部漿液性腺癌は、子宮体癌の約5%と稀な疾患であるが、早期から腹膜播種やリンパ節転移を来とし、予後不良とされている。

今回子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

当院で2008年1月から2012年12月までに初回治療を行った、純粋型の漿液性腺癌症例14例を対象とした。

年齢、初診時主訴、FIGO臨床進行期、治療前細胞学的診断、組織学的診断、画

像診断、腫瘍マーカー、初回治療(手術、化学療法)、再発の有無、再発部位、予後等について診療録を用いた非介入後方視的検討を行った。生存期間については、Kaplan-Meier法を用い、群間の予後の比較はlog-rank testを用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は北里大学倫理審査委員会の承認を得て行った。本研究は、後方視的検討のため、本人からの直接的な同意は得ていないが、本研究に関するポスターを掲載し、本研究への参加を辞退する機会を提供することで代用した。

C. 研究結果

14例の年齢中央値は63.5歳(44-77歳)で、閉経前1例、閉経後13例、主訴は不正性器出血12例で、無症状の子宮癌検診異常2例であった。FIGO臨床進行期の内訳は、I期6例(IA期6例)、II期1例、III期4例(IIIB期1例、IIIC1期2例、IIIC2期1例)、IV期3例(IVB期3例)であった。

術前の内膜細胞診では14例中13例で悪性が疑われ、5例は漿液性腺癌を疑う所見を認めた。内膜組織診では、11例で悪性を疑い7例で漿液性腺癌が疑われた。組み合わせると、13例(93%)で悪性が疑われ、10例(71%)で漿液性腺癌が疑われる結果であった。術前の腫瘍マーカーCA125は異常値を認めたのは6例(43%)のみであった。術前のMRIで、内膜に腫瘍性病変が指摘できたのは7例(50%)のみであった。I/II期の7例では、画像上1例も腫瘍を検出できなかった。

治療は14例中12例に初回手術、1例はNAC後手術、1例は化学療法のみで手術には至らなかった。手術を行った13例中、全例に子宮+付属器全摘術が施行され、骨盤リンパ節郭清は11例、傍大動脈リンパ節郭清は7例、大網部分切除は3例に行われた。術後は、12例でプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法が施行された。

全症例の3年無病生存率は57%で3年生存率は84%であった。I/II期症例の無病生存は、III/IV期症例に比べて有意に好であった(3年無病生存率86% vs. 29%、 $p=0.0188$)。

再発例7例のうち、初再発部位は局所(4例)、所属リンパ節(4例)、遠隔転移(4例)、腹膜播種(1例)(重複あり)であった。腹水細胞診陽性の3症例はIA期症例の2例も含めて、いずれも再発を認めていた。

D. 考察

子宮体部漿液性腺癌の術前診断において、腫瘍マーカー、画像診断は検出率が

低かったが、細胞診、組織診では高率に悪性または漿液性腺癌を疑う結果であった。

進行期診断を兼ねた手術とプラチナ製剤を含む多剤併用療法が行なわれ、進行症例の無病生存は極めて不良であったが、早期例では比較的良好であった。

腹膜播種再発例は少なかったが、初回腹水細胞診陽性例は全例で再発が認められた。

E. 結論

子宮体部漿液性腺癌の術前診断には細胞診、組織診が有用であった。進行例の予後は極めて不良で、早期発見が重要であると考えられた。腹水細胞診陽性例の取り扱いには検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kunieda F, Onda T et al., Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). Jpn J Clin Oncol 2015; 45(1): 123-6.

2. Yamashita H, Onda T et al., Treatment results for Stage Ib cervical cancer after stage subdivision by MRI evaluation. Eur J Gynaecol Oncol 2014; 35(5): 499-502.

3. Tazo Y, Onda T et al., Bifunctional roles of survivin- DeltaEx3 and survivin-2B for susceptibility to apoptosis in endometrial carcinomas. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 2027- 37.

4. 岩端俊輔、恩田貴志、他. 機能性子

宮を有する子宮頸管閉鎖・上部腔欠損の治療に腹腔鏡・子宮鏡下手術の併用が有用であった一例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2014; 29(2): 502-507.

5. 恩田貴志. クリニカルカンファレンス 腫瘍 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66(9): 2107-2110.

6. 恩田貴志. 子宮頸がん ワクチンの今後. 日本病院薬剤師会雑誌 2014; 50(2): 147-151.

7. 恩田貴志. 進行卵巣癌に対する術前化学療法の臨床試験. 産婦人科の実際 2014; 63(13): 2045-2050.

2. 学会発表

1. Onda T et al., Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602; in 50th Annual Meeting of the ASCO. 2014 May, Chicago.

2. Iwase H, Onda T et al., Efficacy of Multiline Chemotherapy for Platinum-Refractory or -Resistant Recurrent Ovarian Cancer; in 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic cancer Society. 2014 Nov, Melbourne, .

3. Furukawa S, Onda T et al., Clinico-Pathological Features of Uterine Serous Carcinoma: A Single-Institution Experience; in 15th Biennial Meeting of the International

Gynecologic cancer Society. 2014 Nov, Melbourne.

4. 神尊貴裕, 恩田貴志, 他. 卵巣明細胞腺癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

5. 下田隆仁, 恩田貴志, 他. 3D-CT angiography (CTA) が診断に有用であった胎盤ポリープの 2 例. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

6. 恩田貴志. 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

7. 古川正義, 恩田貴志, 他. 当院で初回治療を行った子宮体部明細胞腺癌の臨床的検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

8. 古江明子, 恩田貴志, 他. 肝細胞癌治療後に発症した卵巣肝様癌の一例. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

9. 吉村嘉広, 恩田貴志, 他. 卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

10. 下田隆仁, 恩田貴志, 他. 卵巣 Sertoli-Leydig cell tumor の 4 例. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

11. 板倉彰子, 恩田貴志, 他. 最近経験した非交通性副角子宮に対して腹腔鏡下手術を施行した 2 症例. 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会. 2014 年 9 月、鹿児島.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）研究報告書
分担研究報告書

「子宮頸部円錐切除術における断端陰性に必要な切除長についての検討」

研究分担者・職名・所属 牛嶋公生・教授・久留米大学産婦人科

研究要旨

子宮頸部円錐切除術は子宮の温存が必要な子宮頸部上皮内病変（CIN）患者に行われる根治的な治療法である。しかしながら切除断端が陽性であった場合は15%に病変の再燃が起こる。切除を行う前に断端陽性を予測できる因子と断端陰性を確保するために必要な切除長の基準があれば、より再発リスクを軽減した円錐切除術が可能であることが考えられる。

1999年から2010年の間に当科でCINに対して円錐切除術を行った300症例を対象に、切除断端が陽性となる背景因子および陰性を確保するために必要な切除長の長さを統計学的手法を用い後方視的に検討した。結果として、試行前の細胞診がSCCか否か、コルポスコピー上での病変の範囲が1/2以上か否かが断端の状態と有意に相関した。SCCで範囲1/2以上の場合の断端陰性に必要な切除長は25mmであり、いずれも否の場合は11.6mmであった。これら二つの因子により断端陰性を確保するために必要な切除長の長さは異なっており、治療前にこれらの因子を確認することで、より再発リスクを低減できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

子宮頸部円錐切除術における断端陽性を推定する因子と断端陰性を確保するために必要な切除長を検討する。

B. 研究方法

1999年から2010年の間に当科でCINに対して円錐切除術を行った300症例を対象とした。手術にはハーモニックスカルペルか、高周波ラジオ派を用いた。症例の分娩歴、細胞診結果、コルポスコピー所見の病変の範囲について、断端陽性との相関の有無を検討した。統計にはロジスティック解析を用い、 P 値 ≤ 0.05 を有意差ありとした。また、断端陽性に関連した因子と円錐切除長のcut off値をROC解析を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

過去に治療した患者のデータの検討であり、患者に侵襲を与えるものではない。また個人が特定される性格のものではない。

C. 研究結果

対象の平均年齢は 41.3 ± 10.7 歳、未経産が53例（17.7%）、経産婦が247例（82.3%）であった。施行前の細胞診はSILが260例（86.7%）、SCCが40例（13.3%）、病変の範囲が1/2以上の例が58例（19.3%）、それ以下が240例（80.7%）であった。移行帯が確認できない症例は38例（12.7%）、確認できた症例が262例（87.3%）であった。それぞれの背景因子と切除断端陽性との相関