

では細胞診が SCC であること、病変の範囲が 1/2 以上であることが有意に断端陽性と相関していた。ROC 曲線では感度 73.3%、特異度 68.4%の位置で最も ROC が高くなり、切除断端が陰性であるためには、細胞診 SCC の場合、病変が 1/2 以上では切除長 25.0mm が必要で、1/2 以下であれば 20.3mm、細胞診が SIL の場合に病変が 1/2 以上では 16.2mm、1/2 以下では 11.6mm の長さが必要であった。

#### D. 考察

円錐切除術を行う際に、施行前の細胞診が SCC であるか否か、あるいは病変の占める範囲が 1/2 以上であるかどうか、切除断端陽性と関連しており、それぞれの因子により陰性を確保するための切除長の長さは異なっていた。

#### E. 結論

これらの因子を確認することで、断端陰性を確保するために必要な切除長が術前に推定され、再発リスクをより低減できる可能性が考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nishio S, Ushijima K, Yamaguchi T, Sasajima Y, Tsuda H, Kasamatsu T, Kage M, Ono M, Kamura T. Nuclear Y-box-binding protein-1 is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 703 - 708.

2) Kawano K, Tsuda N, Matsueda S, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamaguchi T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura T. Feasibility study of personalized

peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients.

*Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(3):224 - 236.

3) Takemoto S, Ushijima K, Kawano R, Fukui A, Terada A, Fujimoto T, Imaishi H, Kamura T. Validity of intraoperative diagnosis at laparoscopic surgery for ovarian tumors. *J Min Inv Gynecol*, 2014, 21(4):576 - 579.

4) Tsuda N, Ushijima K, Kawano K, Takemoto S, Nishio S, Sonoda G, Kamura T. Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing device. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(3): 229 - 235.

5) Yamaguchi T, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Abe H, Sanada S, Akiba J, Nishio S, Ushijima K, Kamura T, Kage M. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patient with endometrial cancer. *Cytopathol*, 2014, in press.

##### 2. 学会発表

1) Nishio S, Mikami Y, Otsuki T, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Saitou M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Konishi I, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayashi H, Ushijima K, Kamura T. A cohort study of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of

the uterine cervix: Multi - institutional study of Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The 50th ASCO, May 30 - Jun. 3, 2014, Chicago.

2) Ushijima K. Borderline ovarian tumor diagnosis and treatment strategy. The 100th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology and The 19th Seoul International Symposium, Sept. 26 - 27, 2014, Seoul.

3) Nishio S, Mikami Y, Otsuki T, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Saitoh M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Konishi I, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayahi H, Ushijima K., Kamura T. Recurrence patterns of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: A subset analysis of the gynecologic cancer study group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) GAS multicenter study. ESMO, Sept. 26 - 30, 2014, Madrid.

4) Nishio S, R L Coleman , Hosaka M, T M Miyake, S N Westin , P T Soliman, J Brown , Kamura T, Ushijima K. Prognostic factors for 266 patients with stage IVB cervical cancer. -M.D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE-. The 15th IGCS, Nov. 8 - 11, 2014, Melbourne.

5) Kawano K, Kato H, Nishio S, Tsuda N, Sonoda G, Komai K, Ushijima K. Optimal cone length to avoid margin positive status of cervical intraepithelial neoplasia. The 15th IGCS, Nov. 8 - 11, 2014, Melbourne.

6) 河野光一郎, 牛嶋公生, 黒川裕介, 角野由佳, 加藤裕之, 竹本周二, 西尾 真, 津田尚武, 園田豪之介, 駒井 幹, 嘉村敏治. 卵巣癌の臨床進行期分類 (FIGO1988 分類) は後腹膜リンパ節転移を過大評価しているか? 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成26年4月18日 ~ 20日, 東京.

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

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）

術前評価に基づく再発低リスク子宮体癌に対してリンパ節郭清は安全に省略しうる

研究分担者 櫻木範明 北海道大学大学院生殖内分泌・腫瘍学分野教授

研究要旨

子宮体癌の手術療法においては、骨盤および傍大動脈リンパ節を含む系統的なリンパ節廓清が正確な病期の決定のために重要であることは広く認知されているが、リンパ節転移リスクの低い患者については郭清の意義は乏しく、そのような患者については郭清自体を省略することが、郭清に伴う合併症を回避するためにも最も合理的である。

そこで、子宮体癌症例の中で術前に評価可能な因子を用いてリンパ節転移リスクを勘案し、郭清自体を省略した患者の治療成績を解析し、術前リンパ節転移リスク評価方法に基づくリンパ節郭清省略の妥当性を検証することを本研究の目的とした。

A. 研究目的

術前リンパ節転移リスク評価を用いてリンパ節郭清を安全に省略することが可能であるかを検証することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

われわれが提唱しているリンパ節転移スコア（MRIによる腫瘍体積、血清CA125値、腫瘍のgrade）に加えてMRIによって筋層浸潤、子宮外病変の有無を評価した。郭清省略規準を満たした56名の患者に対してリンパ節郭清を省略した縮小手術を施行し、摘出物の病理学的所見を検討するとともに、予後についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究を行うにあたっては、当施設のIRBの承認を得て行った。

C. 研究結果

51名の患者は予定通りにリンパ節郭清を省略した手術を受けたが、5名の患者は筋層浸潤ありと判断してリンパ節郭清を

施行し、その中の1名は子宮腺筋症から発生した類内膜腺癌で傍大動脈リンパ節転移を認めた。深い筋層浸潤（1/2以上）のMRI評価の陰性的中率は96.4%であった。平均55か月の観察期間で、術後治療を拒否したIB期の患者1名が再発した。OSは100%であった。

D. 考察と結論

われわれの術前評価方法を用いることで、リンパ節転移リスクの低い患者を的確に抽出することができ、安全にリンパ節郭清を省略することが可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mitamura T, Watari H, Todo Y, Kato T, Konno Y, Hosaka M, Sakuragi N. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. J Gynecol Oncol 2014; 25: 301-5.

2. 学会発表  
なし

H. 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）

委託業務成果報告（業務項目）

「進行再発子宮頸がんにおける手術療法の役割」

研究分担者・職名・所属 高野忠夫、特任教授、臨床研究推進センター

#### 研究要旨

##### 方法

2002年7月から2011年8月の間、子宮頸がんのために骨盤内容除去術を受けた12人の患者の記録を後方視的に解析した。

##### 結果

初発の子宮頸部腺癌 IVA 期が2例あり、再発子宮頸癌は10例であった。前方骨盤内容除去術を施行したのは8例、全骨盤内容除去術を施行したのは3例、後部骨盤内容除去術を施行したのは1例であった。フォローアップ期間の中央値は22ヶ月（3から116ヶ月）であり、無再発生存を5例に認めた。無再発生存の5例のうち、4例は再発または残存腫瘍であり、腫瘍サイズ30mm以下、手術断端陰性、完全切除、無リンパ節転移など因子があった。全12例の5年全生存率は42.2%だった。最も一般的な合併症は腸閉塞（42%）であり、術後腸管吻合を要したのは3例であった。しかし尿管吻合瘻は認めなかった。

##### 結論

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がん患者において、しばしば合併症を生じるが術後の死亡率と関連せず、完全治癒や長期の無病生存率を得るために実現可能な唯一の外科的治療選択肢である。

#### A. 研究目的

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がんの治療において、完全治癒や長期の無病生存率を得られる重要な役割を担っている。本研究の目的は、骨盤内容除去術を受けた患者を評価し、結果と生存に関連する臨床的特徴を決定することである。

#### B. 研究方法

2002年7月から2011年8月の間、子宮頸がんのために骨盤内容除去術を受けた12人の患者の記録を後方視的に解析した（倫理面への配慮）

カルテ、病理スライドを用いた観察研究で、連結可能匿名化を行い、倫理審査

委員会の承認を得た。HPに研究要旨を公開し、研究参加拒否の機会を確保した。

#### C. 研究結果

初発の子宮頸部腺癌 IVA 期が2例あり、再発子宮頸癌は10例であった。前方骨盤内容除去術を施行したのは8例、全骨盤内容除去術を施行したのは3例、後部骨盤内容除去術を施行したのは1例であった。フォローアップ期間の中央値は22ヶ月（3から116ヶ月）であり、無再発生存を5例に認めた。無再発生存の5例のうち、4例は再発または残存腫瘍であり、腫瘍サイズ30mm以下、手術断端陰性、完全切除、無リンパ節転移など因子があっ

た。全 12 例の 5 年全生存率は 42.2% だった。最も一般的な合併症は腸閉塞 (42%) であり、術後腸管吻合を要したのは 3 例であった。しかし尿管吻合瘻は認めなかった。

#### D. 考察

#### E. 結論

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がん患者において、しばしば合併症を生じるが術後の死亡率と関連せず、完全治癒や長期の無病生存率を得るために実現可能な唯一の外科的治療選択肢である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, Tokunaga H, Otsuki T, Utsunomiya H, Takano T, Niikura H, Ito K, Yaegashi N. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2014;19(1):133-8

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

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）

細胞診異常女性に対するコルポスコピー検査における適切な生検方法に関する研究

担当責任者 吉川裕之 筑波大学医学医療系 産科婦人科学・教授

研究要旨

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出された女性に対して行う精密検査（コルポスコピー下の生検）においては、生検は少なくとも2個を採取する必要があり、ランダム生検や子宮頸管搔爬は特定の対象にのみ有用性がある。

A. 研究目的

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出された女性に対してコルポスコピー下に生検を行う精密検査を行うが、子宮頸癌またはその前駆病変（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）を検出する感度において、どのような生検が適切かを検討した。

B. 研究方法

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出され、コルポスコピー下に生検を行った女性が4つの病院において登録された。担当婦人科医は最初の生検では、最も異常と考えられる部位から採取することとした。かつ、子宮頸管搔爬を含む3か所以上の生検採取を必須とした。ランダム生検は医師の判断で取ることとした。255名の女性から827か所の生検が、癌またはCINを持つと病理中央診断で診断された。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最

小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書（プロトコール）のIRB承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

この研究では、CIN2以上の病変の診断が78.1%の最初の生検によって得られた。第2、第3の生検により、CIN2以上の診断が初めて得られる確率は、16.4%および1.8%であった。つまり、コルポスコピー下の生検2個での感度は、検査の担当医に関わらず、90%を超えていた（94.5%）。ランダム生検および子宮頸管搔爬を加えることによるCIN2以上の診断感度の上昇は1.2%と2.4%であった。ランダム生検はlow-gradeの細胞診異常の場合に有用であった（ $P=0.01$ ）。子宮頸管搔爬は

unsatisfactory colposcopic findings (UCF)の場合 (P=0.03) や40歳以上の場合 (P=0.02) に有用であった。

#### D. 考察

先行研究 (ALTS 研究) ではコルポスコピーを担当する職種によって生検個数が異なることが報告されている。看護師で 41.1%、一般婦人科医で 24.3%、婦人科腫瘍医を目指す者で 20.3%、婦人科腫瘍医で 10.1%が複数の生検を採取したという。この研究では、群別データでは、最初の 1 個の生検で CIN2 以上の診断ができる確率は 58.3%から 76.2%であった。我々の研究では婦人科腫瘍医が担当したので、78.1%と先行研究と同等であった。今回の研究ではこの感度が 2 個目の生検で 94.5%まで上がることが示され、これは世界に通用するデータであると考えられる。

#### E. 結論

今回の結果はコルポスコピー下の生検は少なくとも 2 個を採取する必要があることを示している。ランダム生検や子宮頸管搔爬は特定の対象にのみ有用性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M, Kobayashi Y, Takechi K, Umezawa S, Terauchi F, Kiguchi K, Aoki D, Nomura H, Yoshikawa H, Satoh T, Jobo T, Fujiwara H, Takei Y, Kamoi S, Terao Y, Isonishi S. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. *Int J Clin Oncol*, 19(6):1074-1079, 2014
2. Ohara R, Michikami H, Nakamura Y, Sakata A, Sakashita S, Satomi K,

Shiba-Ishii A, Kano J, Yoshikawa H, Noguchi M. Moesin overexpression is a unique biomarker of adenomyosis. *Pathol Int*. 64(3):115-122, 2014.

3. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Pemmaraju S, Lin L, Struyf F. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: open follow-up of a randomised clinical trial up to four years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(7):1781-1794, 2014
4. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Ariyoshi K, Fujiwara K, Shiroyama Y, Usami T, Kawano Y, Horie K, Kawano K, Noda K, Yoshikawa H for MINT Study Group Monitoring the impact of a national HPV vaccination program in Japan (MINT study): rationale, design and methods. *Jpn J Clin Oncol*, in press
5. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*, in press
6. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima N, Hatae M, Yokota H, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T and Yoshikawa H. Administration



of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. Eur J Cancer, in press

7. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, and Yoshikawa H. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505), J Clin Oncol, In press
8. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Ochi H, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. Int J Clin Oncol, in press
9. Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, Michikami H, Nakamura Y, Nakao S, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Yoshikawa H. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. Int J Gynecol Cancer, in press

2. 学会発表  
なし

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)  
委託業務成果報告(業務項目)

「婦人科悪性腫瘍の化学療法(高度リスク)におけるアプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンによる支持療法の嘔気・嘔吐抑制効果に関する研究」

研究分担者 竹島信宏 公益財団法人がん研究会有明病院 婦人科・部長

研究要旨

シスプラチン 50mg/m<sup>2</sup>以上の投与が行われた 96 名の婦人科悪性腫瘍の化学療法において、アプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の化学療法誘発性の嘔気・嘔吐に対する抑制効果の検証を行った。本試験は多施設共同前向き研究(第 II 相試験)として行われた。全体の完全制御率(complete response)は 54.2%で、急性期には 87.5%、遅発期には 56.3%であった。最も頻繁に見られた有害事象は便秘と全身倦怠感であった。本試験の結果より、この 3 剤による支持療法は婦人科悪性腫瘍に対するシスプラチン含有化学療法に有効で安全な治療と考えられた。また婦人科がん患者は、化学療法による嘔気・嘔吐に関するハイリスクグループであることも示唆された。

A. 研究目的

婦人科悪性疾患における化学療法誘発性の嘔気・嘔吐(以下 CINV)に対するアプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の効果の検証を目的とした。

B. 研究方法

Kansai Clinical Oncology Group (KCOG) に参加する施設による多施設共同前向き研究(第 II 相試験)として行われた。シスプラチンを 50mg/m<sup>2</sup>以上の投与が行われた 96 名の婦人科がん患者が登録された。アプレピタントは day 1 に 125mg、day 2-3 に 80mg が投与された。パルノセトロンは 0.75mg が day 1 に、デキサメサゾンは day 1 に 9.9mg が、day 2-4 に 6.6mg が投与された。プライマリーエンドポイントは完全制御率(complete response 嘔

吐なくレスキュー薬剤の使用無し)とした。(倫理面への配慮)

全ての参加施設において、本臨床試験の妥当性が各施設の倫理委員会において検討された。

C. 研究結果

CINV に対する完全制御率は全体で 54.2%、急性期(0-24h)には 87.5%、遅発期(24-120h)には 56.3%であった。最も頻繁に見られた有害事象は便秘と全身倦怠感で、それぞれ 3 名の患者で認められた。

D. 考察

いわゆる高度催吐性リスク(HEC)の症例に対して、アプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の有用性、安全性が確認された。ただ、一般的に制御率はそれほど高いものではなく、婦人科がん患者の特性と考えられた。

## E. 結論

本試験の結果よりは、この3剤による支持療法は婦人科悪性腫瘍に対するシスプラチン含有化学療法に有効な治療と考えられた。また婦人科がん患者は、化学療法による嘔気・嘔吐に関するハイリスクグループであることも示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takehima N, Matoda M, Abe M, Hirashima Y, Kai K, Nasu K, Takano M, Furuya K, Sato S, Itamochi H, Tsubamoto H, Hasegawa K, Terao K, Otsuki T, Kuritani K, Ito K. Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. Support Care Cancer. 2014; ;22(11):2891-8.

### 2. 学会発表

米田聡美、竹島信宏、久慈志保、高野政志、栗谷圭子、甲斐健太郎、島田宗昭、寺尾公成、長尾昌二、大槻 健郎、西洋孝、平嶋泰之、伊藤公彦. シスプラチンを含む婦人科がん化学療法の悪心・嘔吐に対する標準支持療法の検討. 第50回日本癌治療学会学術集会 京都市 2013年10月25日

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

### 1. 特許取得

無し

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

無し

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 小西郁生・教授・京都大学医学研究科器官外科学婦人科  
学産科学分野

研究要旨

子宮頸がんは局所浸潤とリンパ節転移が主要な進展様式であり、早期子宮子宮頸癌に対する機能温存低侵襲手術を確立する為には、浸潤・転移メカニズムを解明し、リンパ節転移のバイオマーカーを開発することが必要である。今回、我々は、子宮頸がんの浸潤、リンパ節転移において、間質細胞との interaction を介する TGF- $\beta$  経路の活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

A. 研究目的

子宮頸癌は婦人科で最も頻度の高いがんであり、組織型としては扁平上皮癌が大半を占め、特に 20~30 歳代の若年者で増加傾向にある。子宮頸癌の主な進展経路は間質反応を伴った子宮頸部間質および子宮傍組織への浸潤とリンパ節転移であり、早期子宮子宮頸癌に対する機能温存低侵襲手術を確立する為には、その浸潤・転移メカニズムを解明し、リンパ節転移のバイオマーカーを開発することが必要である。Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) は、がんの浸潤にかかわるサイトカインとして知られるが、子宮頸癌の進展における役割は知られていない。そこで本研究では、癌細胞と癌関連線維芽細胞 cervical cancer - associated fibroblast (CCAF) との相互作用に着目しつつ、子宮頸癌の浸潤における TGF- $\beta$  の役割について調べることを目的とした。

B. 研究方法

2003 年から 2010 年までに当科で手術

を行った子宮頸部扁平上皮癌の 67 例について免疫組織染色によって、TGF- $\beta$  経路の分子の発現を調べた。また、子宮頸癌細胞株 CaSki および不死化した CCAF を用いて、その相互作用を調べた。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いる際は、京都大学医学部医の倫理委員会の承認(承認番号 G288)のもとで、患者から文書による同意を得て用いた。

C. 研究結果

まず臨床病理学的検討を行ったところ、脈管侵襲とリンパ節転移が無再発期間の短縮と有意に相関していた ( $p < 0.05$ )。さらに、TGF- $\beta$  経路活性化の指標分子 pSMAD3 の免疫染色で、癌細胞塊の辺縁部のみに pSMAD3 が縁取り状に染色される症例でリンパ節転移が有意に多かった ( $p < 0.05$ ) ことから、癌細胞と周囲間質細胞との相互作用が TGF- $\beta$  を介して癌細胞の浸潤やリンパ節転移を促している可能性が示唆された。

子宮頸部扁平上皮癌細胞株 CaSki を用

いた実験で、recombinant TGF- $\beta$ 1 投与により、増殖能は影響を受けなかったが、pSMAD3 発現と浸潤能が亢進した。子宮頸癌組織由来の CCAF と CaSki との共培養上清を CaSki に投与すると、pSMAD3 発現と浸潤能の増強が亢進した ( $p < 0.05$ )。培養上清中の total TGF- $\beta$  値は CCAF 単独培養で多かったが、活性型 TGF- $\beta$  は共培養で多かった。また共培養では、TGF- $\beta$  の活性化を促進する因子 thrombospondin-1 (TSP-1) の発現が亢進していた ( $p < 0.001$ )。CaSki または CCAF の TSP-1 発現を siRNA で抑制すると、共培養上清中の活性型 TGF- $\beta$  の量が減少した ( $p < 0.05$ )。子宮頸部扁平上皮癌 67 例の免疫染色で TSP-1 強発現は pSMAD3 の縁取り状染色と有意に相関していた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

子宮頸癌臨床検体において、癌細胞塊が縁取り状に pSMAD3 によって染色される症例において、リンパ節転移の頻度が高いことは、癌細胞と間質細胞の相互作用が TGF- $\beta$  経路を活性化させ、それがリンパ節転移を促進させることを示唆している。

さらに、in vitro の実験で、子宮頸癌細胞株と CCAF の共培養の培養上清で活性型 TGF- $\beta$  が多く含まれており、活性型 TGF- $\beta$  の量が TSP-1 の発現を癌細胞や CCAF で抑制することによって減少することは、癌細胞と間質細胞の相互作用による TGF- $\beta$  活性化が TSP-1 を介することを示している。

癌細胞と間質細胞の相互作用は、まだ十分に解明されておらず、本研究で示された知見も、子宮頸癌のみならず、他の癌においてもまだ報告されていない。今後、癌細胞と間質細胞の相互作用という観点から、癌細胞の浸潤、転移の分子メカニズムに関するさらなる検討が必要である。

#### E. 結論

本研究の結果から、子宮頸部扁平上皮癌においては癌細胞と CCAF の相互作用によって TSP-1 が産生され、その TSP-1 が TGF- $\beta$  を活性化し、癌細胞の浸潤を促進する可能性が示された。

生検組織において、癌細胞塊が縁取り状に pSMAD3 によって染色される場合、リンパ節転移の頻度が高く、子宮機能を温存する低侵襲手術は行わない方がよいかもしれない。pSMAD3 の縁取り状染色がバイオマーカーになるか否かについては、今後の検討を要する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Himoto Y, Kido A, Fujimoto K, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Baba T, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. MR Imaging-based Evaluation of Morphological Changes in the Uterus and Ovaries of Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer. Magn Reson Med Sci. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print]
- 2) Nagura M, Matsumura N, Baba T, Murakami R, Kharma B, Hamanishi J, Yamaguchi K, Abiko K, Koshiyama M, Mandai M, Murata T, Murphy SK, Konishi I. Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta. Gynecol Oncol. 2015 Jan;136(1):104-11.
- 3) Kido A, Mikami Y, Koyama T, Kataoka M, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Magnetic resonance appearance of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix in comparison with

that of usual-type endocervical adenocarcinoma: a pitfall of newly described unusual subtype of endocervical adenocarcinoma.

Int J Gynecol Cancer. 2014 Oct;24(8):1474-9.

- 4) Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Matsumura N, Baba T, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Konishi I, Togashi K.

Assessment of the early predictive power of quantitative magnetic resonance imaging parameters during neoadjuvant chemotherapy for uterine cervical cancer.

Int J Gynecol Cancer. 2014 May;24(4):751-7.

- 5) 高倉 賢人, 濱西 潤三, 馬場 長, 小林 弘尚, 吉岡 弓子, 松村 謙臣, 小西 郁生: 膣切除創部にエストラジオールゲル製剤を塗布し、機能的膣を再生し得た1症例. 産婦人科の進歩 66:114-118, 2014

- 6) 増山 寿, 寺尾 泰久, 藤井 多久磨, 正岡 直樹, 小西 郁生, 平松 祐司, 塩田 充: 開腹手術、腹腔鏡下手術およびロボット支援下手術の割合に関する全国調査(2012年). 産婦人科手術 25:135-141, 2014

## 2. 学会発表

### 1) 小西 郁生

「子宮頸がんからヒトの性の進化を探る」

埼玉医科大学卒業教育委員会後援学術集会、(特別講演)

平成 26 年 1 月 31 日、川越

### 2) Ikuo Konishi

“Role of radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer”

The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Society of Gynecologic Oncology (KSGO)、

平成 26 年 4 月 25 日、Daegu、韓国

Clinical Updates Lecture

### 3) Ikuo Konishi

The Howard Taylor International Lecture “Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer”

ACOG 2014 62<sup>nd</sup> Annual Clinical Meeting、平成 26 年 4 月 26-30 日、Chicago、米国

### 4) Ikuo Konishi

Educational Lecture

“Abdominal radical trachelectomy: Where are we now?”

The 3<sup>rd</sup> ASGO Workshop、平成 26 年 8 月 23-24 日、Seoul、韓国

### 5) 小西 郁生

「子宮頸がん発症を予防する時代—HPV ワクチンの有効性 Update—」

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム 「子宮頸がんワクチンについて考える」

平成 26 年 12 月 10 日、東京

### 6) Ikuo Konishi

“Fertility-sparing surgery for cervical cancer: Where are we now?”

Egyptian Fertility and Sterility Society (EFSS) 20<sup>th</sup> Annual International Conference

平成 26 年 12 月 18-19 日、Cairo、エジプト

- 7) 神崎優、吉岡弓子、植田彰彦、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西 郁生

口演「再発子宮頸癌に対する骨盤除臓術の臨床的検討」

第 52 回日本癌治療学会学術集会、H26 年 8 月 28 日～30 日、横浜市

- 8) 植田彰彦、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西 郁生

口演「再発子宮頸癌に対する骨盤除臓術の臨床的検討」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；  
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

9) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、万代昌紀、小西郁生

口演「子宮頸部扁平上皮癌は間質との相互作用による TGF-beta の活性化を通して浸潤が促進される」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；  
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

10) 水野林、吉岡弓子、最上晴太、今井更衣子、近藤英治、浮田真吾、山口建、濱西潤三、安彦郁、馬場長、松村謙臣、小西郁生

「妊娠中に術前化学療法を施行した子宮頸癌合併妊娠の 2 症例」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；  
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

11) 藤井温子、山口建、吉岡弓子、今井更衣子、安彦郁、濱西潤三、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西郁生

「子宮頸部内分泌腫瘍の治療法と予後」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；  
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

12) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、小西郁生、万代昌紀

口演「腫瘍辺縁で活性化された TGF-β シグナルは子宮頸癌の浸潤を促す」

第 2 回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会、H26 年 7 月 5 日、東京都

13) 榮智恵子、山口建、井口治男、吉岡弓子、日野麻世、安彦郁、濱西潤三、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西郁生

口演「再発子宮頸癌、子宮体癌に対して高線量率組織内照射を行った 2 例」

第 130 回近畿産科婦人科学会学術集会、平成 26 年 6 月 28-29 日、大阪市

14) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、濱西潤三、山口建、安彦郁、小西郁生、万代昌紀

「子宮頸癌細胞の浸潤能は間質細胞との相互作用により活性化した TGF-beta によって促進される」

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 26 年 4 月 18 日～20 日、東京

15) Hisham Abou-Taleb, Ken Yamaguchi, Noriomi Matsumura, Koji Yamanoi, Ryusuke Murakami, Tsukasa Baba, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Ikuo Konishi

"The efficacy of Neoadjuvant chemotherapy (NAC) in the management of invasive cancer cervix"

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 26 年 4 月 18 日～20 日、東京

H. 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

「局所進行子宮頸部粘液性腺癌における広汎子宮全摘術と放射線治療の有効性に関する検討」

研究分担者・職名・所属 野河孝充・統括診療部長・四国がんセンター

研究要旨

【目的】子宮頸部腺癌は同一臨床進行期の扁平上皮癌に比較して予後が不良であり、罹患数も増加している。上皮内腺癌および前癌病変のスクリーニング、進行症例に対する治療戦略の検討が必要である。【方法】2001年から2010年に当院で経験した子宮頸癌666例中、局所進行子宮頸部粘液性腺癌に対して根治的放射線療法を行った22例（IB2期2例，IIA期5例，IIB期7例，IIIB期8例，以下RT群）と広汎子宮全摘術を行った19例（IB2期9例，IIA期3例，IIB期7例，以下RH群）とを比較検討した。【成績】IB2-IIA期における2年局所制御率はRT群42.9%，RH群83.3%とRH群で有意に高かった（ $P<0.05$ ）。IIB期での2年局所制御率はRT群50.0%，RH群71.4%とRH群であった。IB2-IIA期における3年生存率はRT群38.1%，RH群82.5%とRH群で有意に高かった（ $P<0.05$ ）。IIB期での3年生存率はRT群41.7%，RH群68.6%とRH群で有意差なし。IIIB期の8症例はすべて放射線療法が行われており、そのすべてが再発し75.0%が遠隔転移を認めた。【結論】IB2-IIB期の局所進行子宮頸部粘液性腺癌では広汎子宮全摘術が局所制御率や3年生存率を改善した。IIIB期では遠隔転移が予後を決定しており化学療法は考慮すべきである。

A. 研究目的

局所進行子宮頸部粘液性腺癌に対する主治療における手術療法と放射線療法の位置づけについて検討すること。

後方視的に診療録より調査研究を行った。局所制御率および生存率はKaplan-Meier法を用いて解析し、Log-rank検定を行った。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

2001年から2010年に初回治療を開始した子宮頸癌666例について診療録を後方視的に解析し、局所進行子宮頸部粘液性腺癌41例を対象とした。主治療が根治的放射線療法（RT群）22例、主治療が広汎子宮全摘術（RH群）19例について、患者背景、リスク因子、補助療法などにつき、

C. 研究結果

1、粘液性腺癌IB2-IIA期の2年局所制御率はRH群83.3%、RT群42.9%、3年生存率はRH群82.5%、RT群38.1%でRT群に比べRH群が有意に良好であった（ $P<0.05$ ）。



2、粘液性腺癌 IIB 期の 2 年局所制御率は RH 群 71.4%、RT 群 50.0%、3 年生存率は RH 群 68.6%、RT 群 41.7% で有意差はなし。

3、粘液性腺癌 IIIB 期は根治的放射線療法のみ実施され (RT 群)、2 年局所制御率は 87.5%、3 年生存率は 25.0% であった。

4、再発様式について、RH 群 IB2-IIA 期では骨盤内再発 16.7%、遠隔転移 8.3%、IIB 期では骨盤内再発 28.6%、遠隔転移 28.6% であった。RT 群 IB2-IIA 期では骨盤内再発 57.1%、遠隔転移 28.6%、IIB 期では骨盤内再発 57.1%、遠隔転移 42.9%、IIIB 期では骨盤内再発 37.5%、遠隔転移 75.0% であった。

#### D. 考察

IB2-IIA 期においては、広汎子宮全摘を施行した症例で、局所制御率、生存率ともに良好であった。

IIB 期においても、広汎子宮全摘を施行した症例で、予後良好な傾向にあったが、有意差は認められなかった。

IIIB 期においては、全例で放射線療法が施行されていたが、早期に遠隔転移を来す症例が多く、局所療法のみでは制御困難な可能性が考えられた。

#### E. 結論

子宮頸部腺癌は、外科的に完全切除を行うことにより、根治照射を行うよりも、良好な予後が期待できる。

IIIB 期のような進行例では遠隔転移が予後を決定することから、全身化学療法の適応について考慮する必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

#### G. 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

「径 4cm 以上の子宮頸癌 I b 2- II b 期に対する手術療法の検討」

研究分担者・職名・所属 齋藤 俊章・部長・独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

研究要旨

近年子宮頸癌に対し同時化学放射線療法の有効性が認められ、その比率が高くなっている。しかし大きな腫瘍径の子宮頸癌に対する放射線療法の効果には限界があり、我々はこのような症例では予後を改善する可能性のある治療法として手術療法を考慮するべきと考えている。1997 年から 2013 年に当院単施設で治療を行った径 4cm 以上の I b 2- II b 期子宮頸癌 196 例について後方視的に情報を収集し、予後との関連を単変量、多変量解析を用いて検討した。腫瘍径 4cm 以上の子宮頸癌では、手術療法を行った群では手術療法を行わなかった群に比べて有意に予後が良好であった。多変量解析でも手術療法の有無は独立した予後因子であり、その他に転移の有無、組織型が予後に影響を与える因子として抽出された。治療別の合併症発症頻度については、手術療法と放射線療法で比較して早期のものは有意差がなかったが、晩期合併症は手術療法で有意に増加し、特に手術後に放射線療法を行ったもので増加していた。組織型に関わらず、大きな腫瘍径をもつ子宮頸癌では全身状態や病状を把握した上で、積極的に手術療法を選択することが予後の改善につながる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

同時化学放射線療法 (CCRT) の導入以後、子宮頸癌の予後は若干の改善を認めている。しかし、早期癌の中でも予後不良因子、特に腫瘍径の大きな症例の予後は不良である。これは放射線治療がサイズの大きな頸癌に対してその効果が限定されることに一因があると考えられる。本研究は腫瘍径の大きな早期子宮頸癌に対する手術療法について放射線治療症例と対比しながら、そのリスクベネフィットを検討することにある。

B. 研究方法

1997 年から 2013 年に当科で治療を行った子宮頸癌症例 1001 例のうち、径 4cm 以上の I b 2- II b 期子宮頸癌 196 例につ

いて診療録を参照し、年齢、進行期、組織型、治療法、合併症などの項目について情報を収集し、予後との関連を単変量、多変量解析を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

全ての症例は治療に際し説明と同意に文書で署名が得られていた。また、同時に診療録の情報使用に関する同意も得られていた。

C. 研究結果

196 例の年齢の中央値は 54 歳で、進行期は I b 期 69 例、II a 期 18 例、II b 期 109 例であった。広汎子宮全摘出術が行われた症例が 108 例、根治的放射線治療が行われた症例は 83 例でこの内同時化学放射線治療が行われたものは 64 例であった。

術後補助放射線療法が施行されたものは87例であった。患者背景の手術療法と放射線治療の比較で統計学的に有意であったのは、手術療法群で年齢の若いものが多く、進行期はI期例がより多く、非扁平上皮癌の割合が多く、腫瘍径の平均値は56.2cmに対して51.8cmと小さく、CCRTを除く化学療法が行われている率が高いことが示された。治療前のリンパ節転移の有無に差はなかった。予後（全生存期間）に影響を与える因子の単変量解析では、年齢、進行期、組織型、腫瘍径、リンパ節転移の有無、化学療法の有無、手術の有無はいずれも統計学的に有意な因子であった。多変量解析によると、組織型、リンパ節転移の有無、手術の有無の3つが独立して予後に影響する因子であった。手術を行った群の5年全生存率は74.3%、放射線治療群は54.9%であった。無病生存も手術群で有意に良好であった。治療別のGrade3以上の合併症・後遺症発生頻度は早期のものは差がなかったが、晩期発症のものについては23.1% vs 16.9%と手術群で有意に頻度が高かった。

#### D. 考察

近年に報告された多数例の子宮頸癌に対する手術療法と放射線療法の比較に関する研究によるといずれも後方視的研究ではあるが、手術群の予後が良好である結果となっている。腫瘍径別の検討でも腫瘍径の大きなもので手術療法の優越性は顕著である。本研究の結果を支持する報告であるが、それらの報告との違いは国外の報告はいずれもIIa期までの報告であるが、本研究ではIIb期が109例含まれていることである（手術群50例、放射線治療群59例）。

後方視的研究であるため、治療法の分別に関して強いselection biasがかかっており、それは患者背景の差からも明らかである。しかし、少なくとも手術が放

射線治療にその効果が劣る結果ではなく、症例を選べば放射線に勝る効果を得ることの可能性を示唆する結果と言える。

近年、本邦においてはCCRTが難治性子宮頸癌に朗報をもたらしたと過信するあまり、手術を軽視する傾向がある。しかし、CCRTはあくまで放射線治療単独よりも予後改善を示しているに過ぎず、本研究が対象とした大きな腫瘍に対しては依然として治療困難性を有していることに変わりはない。手術に加えてその組織学的検索の結果をもとに有効な術後補助療法を模索することにより、局所コントロールの向上と共に予後の向上に寄与する新たな治療法の開発を試みる事が可能となる。

#### E. 結論

径4cm以上の腫瘍を持つ子宮頸癌に対して、手術療法は独立した予後因子であった。組織型に関わらず、大きな腫瘍径をもつ子宮頸癌では全身状態や病状を把握した上で、積極的に手術療法を選択することが予後の改善につながる可能性があると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimamoto K, Saito T, Okadome M, Shimokawa M. Prognostic significance of the treatment-free interval in patients with recurrent endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 175:92-96, 2014

2) Okadome M, Saito T, Nishiyama N, Ariyoshi K, Shimamoto K, Shimada T, Kodama K, Imamura S, Nishiyama K, Taguchi K. Prediction of histological types of endometrial cancer by endometrial cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 40:1931-1939, 2014

3) Tokunaga H, Nakanishi T, Iwata T, Aoki D, Saito T, Nagase S, Takahashi F,

Yaegashi N, Watanabe Y. Effects of chemotherapy on patients with recurrent cervical cancer previously treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective multicenter survey in Japan. *Int J Clin Oncol* [Epub], 2014

4) Tomita Y, Saito T, Okadome M, Eto T, Ariyoshi K, Shimamoto K. The safety and efficacy of cisplatin plus gemcitabine in recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 19:662-666, 2014

5) T Kato, A Takashima, T Kasamatsu et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol*, in press.

6) T Nakanishi, D Aoki, Y Watanabe, Y Ando, and T Saito. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Jap J Clin Oncol*. in press.

7) 辻田英司、池田泰治、金城直、南一仁、山本学、田口健一、齋藤俊章、森田勝、藤也寸志、岡村健. 子宮癌からの転移性腓腫瘍の1切除例. *日本外科系連合学会誌* 39:1187-1191, 2014

8) 衛藤貴子、齋藤俊章. 子宮体がんIV期の治療個別化を模索する. *臨床婦人科産科* 69:88-94. 2015

#### 学会発表

1) 嶋田貴子、島本久美、長山利奈、山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 近年における卵巣癌の予後は改善しているか? (ポスター). 第66回日本産科婦人科学会学術講演会, 20140419

2) 嶋田貴子、島本久美、長山利奈、

山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 進行卵巣癌の長期予後改善に寄与する因子についての検討 (口頭) 第71回九州連合産科婦人科学会・第65回九州ブロック産婦人科医会. 20140525

3. 櫻田尚子、徳永英樹、中西透、岩田卓、青木大輔、齋藤俊章、永瀬智、新倉仁、八重樫伸生、渡部洋. 同時化学放射線治療後再発頸癌に対する化学療法の有効性規定因子に関する多施設共同後方視的検討 (口頭). 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 20140717

4. 島本久美、長山利奈、山口真一郎、嶋田貴子、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 婦人科悪性腫瘍における周術期以外の時期を含めた深部静脈血栓症 (DVT), 肺塞栓症 (PE) の検討 (ポスター), 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 20140718

5. 島本久美、松下周平、長山利奈、山口真一郎、嶋田貴子、有吉和也、岡留雅夫、齋藤俊章. 4cm以上の子宮頸癌 I b2-II b における手術療法の予後への影響 (口頭). 第37回日本産科婦人科手術学会, 20141011

#### H. 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