

氏 名	近澤 研郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 744 号
学位授与年月日	平成 29 年 12 月 11 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	予後不良な進行子宮頸癌の治療成績改善のための化学放射線同時併用療法の研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 西 野 宏 (委 員) 教授 藤 原 寛 行 教授 若 月 優

論文内容の要旨

1 研究目的

進行子宮頸癌の治療は主に化学放射線同時併用療法(CCRT: Concurrent chemoradiotherapy)が行われている。診療ガイドラインにおいてシスプラチン(CDDP)を含むレジメンが推奨されている。しかし、CDDPは投与の際に、長時間の水分負荷を必要とし、腎毒性・消化管毒性の有害事象があるため、患者の Quality of Life (QOL)を下げてしまう。我々の施設では、腎機能障害などにより CDDP が投与できない場合、パクリタキセル (PTX) +カルボプラチン(CBDCA)の TC 療法が経験的に使用されてきた。腎機能障害を認める症例に対する CBDCA 投与は一般に理解できるところではあるが、CCRT における TC 療法の有効性と安全性に関するまとまった研究報告はこれまでに無い。さらに CCRT 後に子宮全摘術を追加することで予後不良な非扁平上皮癌の予後が改善するとの報告があるが、この追加治療の改善効果についてもその術式および有効症例の背景等についてもまとまった報告がない。

そこで本研究では、次の 2 点について明らかにすることとした。①TC 療法の毎週投与法(以後、weekly TC と示す)による CCRT の治療効果と有害事象について検討すること、②予後不良な非扁平上皮癌に対する CCRT 後の子宮全摘術の治療効果について検討すること。

2 研究方法

本研究では 2 つの研究デザインを組み立てた。検討①は「進行子宮頸癌に対する weekly TC での CCRT の有効性と有害事象」とし、検討②は「予後不良な非扁平上皮癌に対する CCRT 後手術の有効性」とした。

検討① 「進行子宮頸癌に対する weekly TC での CCRT の有効性と有害事象」

2006 年 9 月 1 日から 2012 年 6 月 30 日に weekly TC による CCRT を当院で行った症例について後方視的に検討した。CCRT 後に手術を行った症例は除外した。放射線治療は、外照射は対向 4 門による外照射で行った。総線量は 45-60Gy、1 回照射量は 1.8-2.0Gy とした。20-30Gy 照射した時点で、中央遮蔽を行うこととした。2012 年以降の症例では、子宮腔内照射を実施し、2-4 回に分割し、1 回線量は A 点に 5-6Gy で総線量 12-24Gy とした。化学療法は PTX 60-70mg/m²、CBDCA AUC₂、週 1 回あたりとした。これらについて、年齢、組織型、臨床進行期、Performance

Status (PS : Eastern Cooperative Oncology Group に従った)、腫瘍径のデータ、奏効率を解析した。Progression Free Survival (PFS)は初診から最初の再発または増悪の診断までの期間とし、Overall Survival(OS)は初診から死亡または打ち切りまでの期間とし、Kaplan-Meier 法を用いた log-rank 検定を行った。P 値<0.05 をもって統計学的有意とした。

検討② 「予後不良な非扁平上皮癌に対する CCRT 後手術の有効性」

当院で 2006 年 9 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日に当院で weekly TC を用いて CCRT を受けた症例を後方視的に検討した。

手術を行う場合は照射終了から 8-12 週後に行った。術式は腹式単純子宮全摘、筋膜外術式とした。術前に、患者は身体所見、CT・MRI による評価で、手術による完全切除が可能であることを条件とした。検討項目は、検討①と同様であるが、手術時間、手術出血量、手術合併症のデータを追加して解析した。

3 研究成果

検討① 結果

49 例に対して検討を行った。フォローアップ期間の中央値は 32 ヶ月(範囲:4-75 ヶ月)だった。Kaplan-Meier 法で、2 年 PFS、OS はそれぞれ 67.2%と 80.9%、推定中央値はそれぞれ 55.1 ヶ月と 92.1 ヶ月であった。完全奏功、または、部分奏功した 45 例(91.8%)のうち、31.1%(14 例)が再発、再燃した。早期有害事象は、グレード 3・4 の好中球減少、貧血、下痢がそれぞれ 85.7%、8.2%、32.7%に認められた。晚期有害事象のグレード 3・4 の尿路障害、消化管障害はそれぞれ 2.1%、2.1%に認められた。腔瘻を 3 例、S 状結腸穿孔を 1 例に認めた。

検討② 結果

Weekly TC を用いた CCRT は、110 例に対し施行され、44 例に単純子宮全摘術が施行された。フォローアップ期間は 45.0 ± 21.0 ヶ月であった。周術期合併症は、断端離開が 2 例に、結腸腔瘻が 1 例に生じた。手術が施行された 44 例中 17 例に摘出子宮内に腫瘍の残存を認めた。そのうち 1 例は切除断端陽性だった。全症例における検討では、3 年 PFS、OS は、手術例 PFS: 68%、OS: 88%で、非手術例 PFS:65%、OS:72% ($P = 0.76$, および 0.26)で有意差は無かった。非扁平上皮癌症例に対し、サブ解析を行った。手術有無による 3 年 PFS、OS は、手術例 PFS: 64%、OS: 84%で、非手術例 PFS:38%、OS:38% ($P = 0.32$, および 0.025)で、OS は有意差を認めた。急性期有害事象は、グレード 3,4 の好中球減少、貧血、下痢がそれぞれ手術あり 56.8%、2.3%、45.4%、手術なし 60.6%、1.5%、31.9%に認められた。晚期有害事象は、グレード 3・4 の尿路障害は手術あり 0%、手術無し 1.5%で、消化管障害は手術あり 0%、手術無し 3%に認められた。腔瘻は全症例中 4 例で、手術群で 2 例に、手術無し群で 2 例に認められ、S 状結腸穿孔が非手術群 1 例に認められた。この 5 例中 4 例は PS=3 だった。非手術群 1 例は敗血症性ショックになったが、抗菌薬で軽快した。

4 考察

進行子宮頸癌の治療で、weekly TC による CCRT の有害事象は許容範囲で、PFS、OS は過去の CDDP を用いた CCRT の報告と同等であった。本検討では IV 期や PS 不良の症例も多く含んでいたが、同等の予後が得られ、CDDP を用いた CCRT と遜色のないものと思われた。有害事象

については、好中球減少が多かったが、消化管障害については少なかった。

また、進行子宮頸癌の weekly TC を用いた CCRT において、単純子宮全摘術を行う安全性は許容範囲と思われた。IB2 期から IVB 期全体ならびに扁平上皮癌症例の解析では、CCRT 後の子宮全摘で OS に有意差はなかった。しかし、非扁平上皮癌症例に対しては有意に OS を改善した。PTX および CBDCA は子宮頸癌に有効な化学療法との報告がある。in vitro での研究では、扁平上皮癌に対する PTX の増感剤としての有効性も示されている。さらに、PTX やドセタキセルといったタキサン系抗腫瘍製剤は、weekly 投与法で抗血管新生作用があり weekly TC での CCRT は抗血管新生による効果もあるため、タキサン系の抗血管新生作用も加わった可能性もあると考えられた。

過去の研究での、CCRT 後の子宮全摘の有効性に関する相反する結論は、対象が主に扁平上皮癌症例で、非扁平上皮癌症例が少なかったからではないかと推測している。手術をしなかった場合の CCRT 後の中央再発も非扁平上皮癌症例では高いと報告されている。本検討は後方視的とはいえ、非扁平上皮癌を多数含んでいたことに特徴があった。非扁平上皮癌には、CCRT 後に単純子宮全摘術を追加する意義があると思われる。

5 結論

本検討により、weekly TC による CCRT は子宮頸癌の治療に効果的である可能性が示された。奏効率、PFS、OS は CDDP と同等の数値であり、嘔気の合併症が少なく、hydration を要しないため、使用しやすいものと考えられる。

また、weekly TC を用いた CCRT 後に単純子宮全摘術を行うことは、術後合併症が比較的少なく、認容されるものと考えられる。組織型を問わない全症例では有意な予後改善はもたらさなかったが、非扁平上皮癌症例には CCRT 後の子宮全摘術が予後を改善する可能性があることが示唆された。本研究は後方視検討ではあるが、これまで各施設で散在的に症例報告として存在した weekly TC での CCRT を多数まとめた研究としては初めてのもので、本結果に基づき将来的な前向き・非劣勢試験へと発展させられる。

論文審査の結果の要旨

子宮頸癌は女性第4位の罹患率である。妊娠及び出産に関わる重要な臓器である。癌の根治性はもちろんのこと機能温存が重要な臓器である。この目的のためにシスプラチン同時併用の化学放射線治療が行われている。治療成績は良いが、入院が必要であり、腎機能障害を代表とする有害事象が存在し解決すべき課題が山積する。腎機能障害等でシスプラチンが投与できない場合に経験的にパクリタキセル／カルボプラチン同時併用の化学放射線が行われる場合があった。しかしその有効性と安全性を論理的に検討した論文はなかった。また化学放射線治療後の腹式単純子宮全摘出の有効性と安全性の検討もされていなかった。近澤氏は臨床現場におけるこれらの疑問点および課題を見出し、一定数以上の臨床データよりそれらの有効性と安全性を示すことができた。この結果は今後の子宮頸癌の治療指針に与えるイン

パクトは高いと思われた。

近澤氏はパクリタキセル／カルボプラチン同時併用の化学放射線 49 人（手術施行例は含まず）を検討した。入院治療を希望した患者以外は外来通院としてほぼ完遂できた。グレード 4 の全身倦怠感 2 人、ギランバレー症候群発症 1 人、脳梗塞 1 人認められた。脳梗塞を生じた 1 人が治療の完遂ができなかった。奏効率 91.8%、2 年無増悪生存率 67.2%、2 年全生存率 80.9%であった。標準的治療としてのシスプラチン同時併用の化学放射線治療と比較し劣勢を示すことはなく、シスプラチン投与ができない患者及び外来通院を希望する患者に適応ができる可能性を初めて示した。次に氏はパクリタキセル／カルボプラチン同時併用の化学放射線治療後に腹式単純子宮全摘・筋膜外術式を施行した 44 例を検討した。手術合併症は許容範囲であり安全性を示すことができた。3 年無増悪生存率 68%、3 年全生存率 88%であり、手術例と非手術例に差を認めなかった。病理型のサブ解析では非扁平上皮癌症例の 3 年全生存率において手術症例の 84%と比較し非手術症例では 38%と差を認めた。非扁平上皮癌症例では化学放射線治療後の腹式単純子宮全摘・筋膜外術式の有効性を初めて示した。

当初提出された論文において本研究の意義が明確に記載されていない点、論理的思考の記載が不十分である点、誤字などが指摘され、申請者に二度の改訂を指導した。上記の点はあくまでも記載方法の問題であり本研究の根源を否定するものではなかった。研究施行の倫理的配慮、方法、結果の解析、考察は十分されており、先にも述べた様に今後の子宮頸癌の治療指針に与えるインパクトは高いと思われ、医学博士論文に値する論文と判断した。

試問の結果の要旨

子宮頸癌に対するパクリタキセル／カルボプラチン同時併用の化学放射線の有効性と安全および腺癌症例に対する化学放射線治療後の腹式単純子宮全摘出の有効性と安全性について近澤氏よりプレゼンテーションがされた。その後行われた主な質疑応答を下記に示す。

1. 本研究の意義はどこにあるのか？
子宮頸癌治療の現場とその問題点につき説明があった。
2. 化学放射線治療（CCRT）における化学療法の意義をどのように考えているか？
放射線治療の増感作用が原則だが、化学療法としての腫瘍制御も症例によってはあり得る。
3. **Weekly** パクリタキセル／カルボプラチン（TC）同時併用化学放射線治療の今後の可能性・展開について。
容量などに関しては検討の必要があるが、今後の展望について述べられた。
4. 今回 CCRT に用いた **Weekly TC** の投与量設定の根拠は？
Phase I は無いが、**Weekly** パクリタキセル／シスプラチンのレジメンを基本としシスプラチンをカルボプラチンに変更したレジメンと根拠を示した。
5. 腎機能評価は？
今回提示は行っておらず課題として残った。

6. 子宮頸癌（非扁平上皮癌）に対する CCRT 後の単純子宮全摘術の症例選択とおよび今後の展開について。
症例選択に関してはまだ十分な考察がされていない面もあったが、今後の展開が述べられた。
7. 単純子宮全摘術の実際に関して。
実際の手術での所見を的確に述べられた。
8. CCRT 後子宮全摘の時期（8-12w）の妥当性は？
手術のしやすさに言及し、妥当な時期と判断している。
9. 結論として扁平上皮癌では子宮全摘は不要と言ってよいか？
言ってよいかもしれないが、このデータだけでは強く結論付けられないと判断している。
10. リンパ節郭清を加えることの意義をどのように考えるか？
腺癌における子宮全摘が予後改善したので、症例によっては追加で行う意義はあると判断している。

真摯な態度で総じて質問には的確に答えており、知識もあると感じられた。試問の結果、近澤氏は医学博士に値する人物であると判断された。