

氏名	みやはら だいすけ 宮原 大輔		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第 1628 号		
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)		
学位論文題目	Safety and Anti-tumor Effects of Docetaxel plus Cisplatin in Intermediate-and High-risk Endometrial Cancer (子宮体癌中リスク群と高リスク群に対するドセタキセル+シ スプラチン追加化学療法の有効性と安全性について)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	宮本 新吾
	(副査) 福岡大学	教授	高松 泰
	福岡大学	教授	田村 和夫
	福岡大学	講師	吉田 陽一郎

内 容 の 要 旨

【目的】 子宮体癌は米国において婦人科癌の中では最も発生頻度の高い癌種で、2013年に International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)で報告された子宮体癌症例数はⅠ期 26,5313 例、Ⅱ期 973 例、Ⅲ期 1048 例、Ⅳ期 255 例で、5 年生存率はⅠ期 90%、Ⅱ期 78%、Ⅲ期 62%、Ⅳ期 21% と臨床進行期にそって予後不良です。本邦においてもリスクファクターである肥満や糖尿病が増加するとともに子宮体癌の発生頻度は加速度的に増加しています。子宮体癌の治療は、子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検 が基本術式とする手術が第一選択で、再発のリスクが高い症例に対して化学療法を追加しています。再発のリスクには、臨床進行期だけでなく、分化度や組織型なども関連しています。近年、分化度の未熟な類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌の症例が増えている背景から、再発リスク群を臨床進行期、組織型や分化度、病理組織学的特徴から、低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 段階に細分類し、術後補助化学療法の施行について診断しています。しかし、これまで再発のリスク分類の診断のもとに化学療法の安全性や有効性を検討した報告が少ないのが現状です。子宮体癌の術後補助化学療法はプラチナ系とアンスラサイクリン系、またはタキサン系薬剤の併用療法が推奨されています。当科では、有効性が認められているシスプラチン (プラチナ系薬剤) とドセタキセル (タキサン系薬剤) による化学療法 (DP 療法) を行っています。そこで、再発リスク分類の診断に基づき、DP 療法の有効性と安全性についての後方視的に検討しましたので報告します。【対象と方法】 当科で 2005 年 1 月から 2012 年 12 月までに子宮体癌として治療を行ったのは 184 例であった。全ての症例に子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清、

傍大動脈リンパ節生検を施行し、184例をFIGO2008年分類（日産婦2011年分類）で進行期を再分類した。さらに子宮体癌治療ガイドライン2013年版に準じて再発リスク群を3段階に分類を行い、再発中リスク群と高リスク群は術後補助化学療法としてDP療法を行った。再発中リスク群の因子は、**β**) 類内膜腺癌 G1 あるいは G2 で筋層浸潤 1/2 以上、**c**) 類内膜腺癌 G3 で筋層浸潤 1/2 未満、**M**) 漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤なし、**μ**) 子宮頸部間質浸潤なし、**ρ**) 脈管侵襲あり、**σ**) 遠隔転移なしの6項目である。また、再発高リスク群の因子は、**β**) 類内膜腺癌 G3 で筋層浸潤 1/2 以上、**c**) 漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤あり、**M**) 付属器・漿膜・基靭帯進展あり、**μ**) 子宮頸部間質浸潤あり、**ρ**) 腔壁浸潤あり、**σ**) 骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移あり、**ε**) 膀胱・直腸浸潤あり、**ϑ**) 腹腔内播種あり、**ε**) 遠隔転移ありの9項目である。DP療法の投与量は docetaxel, 70 mg/m²と cisplatin, 60 mg/m²で、投与間隔は4週間毎に行った。DP療法の投与回数は、再発中リスク群は3サイクルで再発高リスク群は6サイクル施行した。DP療法の有効性は progression-free survival (PFS) と overall survival (OS) で検討し、安全性は grade3 以上の有害事象で評価を行った。

【結果】2005年1月から2012年12月までに子宮体癌として治療を行ったのは184例であった。再発中リスク群に分類されたのは20例で、再発高リスク群に分類されたのは44例であった。再発中リスク群20例の年齢分布は42-73歳（中央値58歳）、手術進行期は全てI期で、病理組織学的分類では類内膜腺癌 grade1 が4例、類内膜腺癌 grade2 が9例、類内膜腺癌 grade3 が7例であった。再発高リスク群44例の年齢分布は34-78歳（中央値58歳）、手術進行期はI期が3例、II期が7例、3期が28例、4期が6例であった。病理組織学的分類では類内膜腺癌 grade1 が15例、類内膜腺癌 grade2 が12例、類内膜腺癌 grade3 が9例、漿液性腺癌が3例、明細胞腺癌が1例、粘液性腺癌が2例、その他が2例であった。再発中リスク群、再発高リスク群ともに Grade3 以上の有害事象は好中球減少症と下痢であった。Grade3 以上の好中球減少症は、再発中リスク群では80%に出現し、再発高リスク群では95%に出現した。Grade3 以上の下痢は、再発中リスク群では2例（10%）で、再発高リスク群では2例（5%）に認めました。神経障害や腎症は、いずれの群でも認められませんでした。抗がん剤治療の完遂率は、再発中リスク群は100%であったが、再発高リスク群では44例中39例の89%であった。中止となった5例中1例は患者の希望で中止し、残りの4例は再燃したため中止となった。中リスク群で20例中1例、高リスク群では44例中4例に再発を認めました。また、Kaplan-Meier法でPFSとOSを分析し、PFSは再発中リスク群69.5ヶ月、再発高リスク群29.5ヶ月(log rank test, P=0.00312)であった。OSは再発中リスク群59.6ヶ月、再発高リスク群47.5ヶ月(log rank test, P=0.00312)であった。【結論】子宮体癌の術後補助化学療法は、世界的な二つの大規模研究の成果をもとに、タキサン系とプラチナ系薬剤の併用療法が多用されています。それらは、副作用の観点から、パクリタキセルとカルボプ

ラチンの組み合わせか、ドセタキセルとシスプラチンの組み合わせです。DP療法は、安全性の観点からは完遂率が高く、骨髄抑制は認めるものの治療中止となる症例もなく子宮体癌補助化学療法としての有効な治療法の一つである事が示唆されました。有効性については、パクリタキセルとカルボプラチンとの併用療法などの他施設の成果と比較していくことや、低分化類 内膜腺癌や特殊組織型の治療効果など症例を重ねていくなかで検討していく必要があります。

審査の結果の要旨

本論文は、子宮体癌に対して術後化学療法が明確でないため、術後の再発リスク分類にもとづいた後療法について臨床的に解析したものである。

近年、子宮体癌は生活習慣の欧米化に伴い、リスク因子である肥満や糖尿病が増加するとともに年々増加している。本邦でも2003年から比較すると2倍以上に患者が増加し、再発患者数や死亡者数も増加している。

子宮体癌の治療は手術が第一選択となり、子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検が基本術式で、摘出標本をもとに進行期を決定する。さらに予後因子は進行期と病理組織診断が重要であり、それらの結果を踏まえて再発リスク群を低リスク群、中リスク群、高リスク群の3段階に分類し、術後補助化学療法について決定している。

2005年1月から2012年12月までに診断した子宮体癌は184例で、FIGO2008年分類（日産婦2011年分類）で進行期を再分類し、さらに子宮体癌治療ガイドライン2013年版に準じて再発リスク群を分類した。再発中リスク群に分類されたのは20例、再発高リスク群に分類されたのは44例で、再発中リスク群はドセタキセル（70 mg/m²）＋シスプラチン（60 mg/m²）療法（DP療法）を3サイクル、再発高リスク群は6サイクルを投与した。Grade3以上の有害事象は、再発中リスク群、再発高リスク群ともに好中球減少症と下痢であった。特にGrade3以上の好中球減少症は、再発中リスク群では80%に出現し、再発高リスク群では95%に出現したが、治療中止となる症例は無かった。治療効果はKaplan-Meier法で判定し、無増悪生存期間

（PFS）は再発中リスク群69.5ヶ月、再発高リスク群29.5ヶ月、全生存率（OS）は再発中リスク群59.6ヶ月、再発高リスク群47.5ヶ月であった。再発中リスク群の再発率は0.5%でありDP療法での治療効果は十分であると考えられた。高リスク群は43%に再発し、分子標的治療薬などの新しい治療法を検討する必要がある事が示唆された。

1. 斬新さ

近年、様々な臨床研究の結果から子宮体癌根治術後の後療法は放射線療法よりも化学療法が推奨されるようになったが、それらの臨床研究は手術進行期分類で対象を選定している。2003年に本邦で子宮体癌ガイドラインが初版され、進行期と別に術後再発リスク分類が提唱された。術後再発リスク分類は本邦での独自の分類で、進行期の改定と共に再発リスク分類も改訂された。現在は、術前の全身検索や手術時の摘出した臓器から再発低リスク群、再発中リスク群、再発高リスク群の3群に分類する方法である。本邦独自の再発リスク分類別に化学療法を行った臨床研究は無く、本研究発表が初めてである。本研究での治療成績や有害事象の評価は、手術進行期分類で行われた臨床研究の治療成績や有害事象と遜色はなく、今後の治療法の確立につながる内容であった。

2. 重要性

近年、子宮体癌は生活習慣の欧米化に伴い、リスク因子である肥満や糖尿病が増加するとともに年々増加し、2003年と2013年では年間の罹患数が2倍以上に増加している。つまり、子宮体癌患者の増加と共に再発患者も増加し、死亡例も増加している。そのため、再発を少しでも減少させる必要があり、子宮体癌根治術後の後療法が重要な問題である。現在、子宮体癌根治術後の化学療法はシスプラチン製剤とアンスロサイクリン系かタキサン系の薬剤の併用が推奨されているが、抗がん剤の選別や投与基準などが明確では無い。本研究は進行期分類ではなく、本邦独自の再発リスク分類を用いて分類し、再発中リスク群はDP療法**3サイクル**、再発高リスク群はDP療法**6サイクル**を施行した。再発中リスク群では1例のみの再発であり、DP療法**3コース**で十分と考えられた。再発高リスク群は43%が再発し、依然と治療成績と同様であった。したがって、子宮体癌の治療成績を向上させるために、再発高リスク群に対しては、DP療法6サイクル以上の後療法や分子標的治療薬などの新しい治療法との併用療法を検討する必要がある。

3. 研究方法の正確性

系統的に行われた子宮体癌根治術によって摘出された臓器は、病理専門医によって病理診断が行われている。研究対象の選別は、病理診断をもとに再発リスク群分類が行われ、プロトコールを順守して抗癌剤治療が行われている。治療効果判定は子宮体癌治療ガイドラインを適用して行われている。有害事象判定は Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute v4.0 を使用し、生存率は Kaplan-Meier 法が適切に用いられている。

4. 表現の明確さ

まず、子宮体癌の病態、治療、生存率などの現状を提示し、子宮体癌術後療法についての問題点から本研究に至った経緯を明確に記載している。研究方法も対象の選択、抗がん剤治療の投与方法や投与回数、投与基準の手順、有害事象や治療効果、生存率なども正確に記載しており、本研究の目的、方法、結果について明確かつ詳細に表現されている。本論文は英語論文であり、すでに Anticancer Research に掲載済みである。

5. 主な質疑応答

(1) Q: 大学院在学中に婦人科癌以外の癌治療を経験する機会がありましたか？

A: 社会人大学院生として、婦人科癌治療の研鑽を積みながらの研究であったため、症例数は限られますが、婦人科癌に併発した他臓器の悪性腫瘍（消化器癌や皮膚癌など）を通して婦人科癌以外の癌治療を経験しました。

(2) Q: 子宮体癌 I A 期で再発高リスク群なのはどうか？

A: 粘液性腺癌で筋層浸潤を認めたので、再発リスク群の分類に照らし合わせて、再発高リスク群と判断しました。

(3) Q: Grade3 の下痢はどんな症例か？

A: 1 日に 8~10 回まで排便回数が増加していました。止瀉薬や整腸剤で対処可能で、腸炎には至らず、治療開始時期には下痢は改善していました。

(4) Q: 欧米では、ドセタキセルは 100mg/m² で投与しているが、どう考えるか？

A: 他の薬剤と同様に体格の違いによると思います。

(5) Q: 有害事象として悪心、嘔吐が少ないのはどうか？

A: 後方視的な検討のためにカルテや看護記録から情報を収集したので、記載不足があった可能性はある。しかし、個人的な印象でも悪心や嘔吐は少ない印象である。

(6) Q: 卵巣癌で化学療法の 6 サイクルと 12 サイクルで治療成績を比較した臨床試験はあるのか？

A: 現時点ではありません。

(7) Q: 再発中リスク群と再発高リスク群の適応基準はすべての項目満たす必要があるのか？

A: 1 項目でもあれば適応とした。実際は複数の項目を満たしている症例が多かった。

(8) Q: 子宮体癌 I A 期で化学療法を行う必要はないのでは？

A: 脈管侵襲を認めましたので、再発高リスク群として後療法として化学療法を行いました。脈管侵襲陽性では再発率が 44% と言われています。

(9) Q: DP 療法 3 サイクルと 6 サイクルで有害事象に違いはあったのか？

A: 治療計画通りに再発中リスク群では 3 コースを、再発高リスク群では 6 コースを完遂し、重篤な有害事象に大きな差はなかった。一般的にドセタキセルの総投与

量は 400 mg/m² を超えると浮腫の頻度が増えてきますが、今回の研究では、DP 療法 3 サイクルと 6 サイクルのどちらも浮腫は認めませんでした。

(10)Q: 3 週間投与ではなく、4 週間投与にした理由は？

A: 子宮体癌は卵巣癌の化学療法に準じて行っており、卵巣癌が 4 週間毎に投与しているため、今回の研究も 4 週間毎に行いました。

(11)Q: DP 療法を選択した理由は？

A: スライドで提示した JGOG2041 試験において、PFS と OS の数値はパクリタキセル + カルボプラチン (TC) 療法に比べると少し低く、統計学的有意差はありませんでした。また、神経毒性が TC 療法には 10% 出現していたが、DP 療法には神経毒性を認めなかったため、DP 療法を選択しました。

(12)Q: 副作用のチェック方法は？

A: カルテや看護記録から情報を収集しました。

(13)Q: 治療後の患者の管理方法は？

A: 治療後 1 年目は毎月内診と腫瘍マーカーを確認し、2 年目は 2 か月毎、3 年目は 3 ヶ月後としています。1 年に 1 回は胸腹部 CT 検査も行っています。

(14)Q: p53 遺伝子のような組織型別に重要な遺伝子はあるのか？

A: 現時点では見つかっていません。

(15)Q: 今後、再発高リスク群に対して DP 療法を 12 サイクル行う予定はあるのか？

A: 卵巣癌では実際に化学療法を 12 サイクル施行した症例はあります。子宮体癌では報告例はありませんが、今後は治療法の一つになる可能性があると思います。

(16)Q: 今後の展望として、DP 療法 12 サイクル以外にも DP 療法 6 サイクルにアドリアマイシン + シスプラチン療法 6 サイクル加える治療法を検討してみてもは？

A: ドセタキセルとは作用機序の違うアドリアマイシンも十分に再発抑制効果は見込めますので、選択肢の一つとして検討させていただきます。

以上、本内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員での討議の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。