

氏 名 (本 籍) 小 林 勝 弘 (長野県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 0 7 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 5 年 9 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for locally advanced  
uterine cervical cancer -Clinical efficacy and factors influencing  
response -

(局所進行子宮頸癌に対するネオアジュバント動脈内注入化学療法 -臨床的有用性と  
腫瘍の縮小に関する因子について-)

審 査 委 員 主 査 教 授 野 田 洋 一

副 査 教 授 岡 村 富 夫

副 査 教 授 谷 徹

## 論文内容要旨

*整理番号	310	氏名	小林 勝弘
学位論文題目	<p><b>Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer – Clinical efficacy and factors influencing response –</b>          (局所進行子宮頸癌に対するネオアジュバント動脈内注入化学療法 - 臨床的有用性と腫瘍の縮小に関する因子について-)</p>		
<p>【研究の目的】局所進行子宮頸癌に対するネオアジュバント動脈内注入化学療法（以下動注療法）の腫瘍縮小効果および子宮傍組織浸潤とリンパ節転移に対する効果を MRI と切除標本を用いて検討する。更に、腫瘍縮小効果を予測するために腫瘍の縮小に影響を与える因子を明らかにする。</p> <p>【方法】1993年7月から2000年4月までに子宮頸癌と診断され、MRIによる腫瘍径が4cmを越え、遠隔転移および広範な骨盤壁への浸潤を有しない未治療の患者34例を対象とした。年齢は平均51.7歳、組織型は扁平上皮癌25名、非扁平上皮癌9名、進行期分類はIIA期2例、IIB期16例、IIIA期1例、IIIB期14例、IVB期1例であった。IVB期の患者の遠隔転移は外陰のみで、この患者も例外的に対象に加えた。動注療法は血管造影の手技を用い、両側内腸骨から抗癌剤を投与し、最大3回まで繰り返した。抗癌剤（投与量）は1997年3月までは cisplatin (75mg/m<sup>2</sup>), mitomycin-C (7mg/m<sup>2</sup>), bleomycin (17.5mg/m<sup>2</sup>) (以下レジメン A)を、同年4月からは cisplatin(70mg/m<sup>2</sup>), doxorubicin (60mg/m<sup>2</sup>), 5-fluorouracil (500mg)に加え扁平上皮癌の患者には mitomycin-C (7mg/m<sup>2</sup>)を、非扁平上皮癌の患者には cyclophosphamide (20mg) (以下レジメン B)を投与した。動注療法の前後でMRIを撮像し、腫瘍体積の変化を計測した。手術例では切除標本を子宮頸癌取り扱い規約に則り作成した。MRIを用い、各症例の腫瘍縮小率(治療前体積に対する治療により消失した体積の割合)、奏功率、子宮傍組織浸潤およびリンパ節転移の変化を検討した。また切除標本による腫瘍細胞の残存の有無を検討した。なお、子宮傍組織は左右それぞれ個別に検討した。腫瘍の縮小に影響を与える因子を検討するため、臨床病期(II期, III期以上)、組織型(扁平上皮癌, 非扁平上皮癌)、抗癌剤の内容(レジメン A, B)、治療前MRIによる子宮傍組織浸潤(有無)、リンパ節転移(有無)、前後および頭尾方向の腫瘍径(いずれも6cm未満, 以上)、腫瘍体積(80cm<sup>3</sup>未満, 以上)に関して患者を括弧内の2群に分け、それぞれの平均腫瘍縮小率を求め、その有意差をスチューデントt検定にて検定した。この結果をふまえて腫瘍の縮小に影響を与える可能性のある因子に関して、ロジスティック回帰分析を行った。</p> <p>【結果】治療前の腫瘍体積は平均59.0cm<sup>3</sup> (標準偏差±38.7cm<sup>3</sup>)であった。腫瘍縮小率は平均82.9%で、奏功率は82.4%であった。治療前に浸潤の見られた49の子宮傍組織のうち31(63.3%)が消失した。同様に28個のリンパ節転移のうち、17個(60.7%)が50%以上縮小し、8個(28.6%)が消失した。手術を施行した19例の切除標本による組織学的</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、  
 2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

検討では、4例(21.1%)で腫瘍細胞を全く認めなかった。10例(52.6%)で子宮傍組織に、8例(42.1%)でリンパ節に腫瘍細胞を認めなかった。頭尾方向の腫瘍径および腫瘍体積の2群の平均腫瘍縮小率に有意差が見られた。ロジスティック回帰分析では腫瘍体積のみが腫瘍の縮小に影響を与える因子として選択された。腫瘍体積が80cm<sup>3</sup>未満と以上の2群に関して生存率を検討したところ腫瘍体積が80cm<sup>3</sup>未満の群が有意に予後が良好であった。

**【考察】**我々の動注療法の奏成功率は文献的な報告に見られる70-100%の範囲内にあり、動注療法の著明な腫瘍縮小効果が確認された。一方、手術例における組織学的な腫瘍消失率は文献的な報告にある15-30%の範囲内にあり、動注療法では組織レベルで完全に腫瘍を制御することは難しいと考えられた。従来、子宮傍組織浸潤およびリンパ節転移に対する治療効果は、手術標本にて検討されてきたが、新たに我々は治療前後の局所の状態を明瞭に描出しうるMRIにて検討を行い、6割の子宮傍組織浸潤が消失し、6割のリンパ節転移に50%以上の縮小が見られることを確認した。

動注療法の効果に影響を与える因子は唯一、腫瘍体積であった。腫瘍体積が大きいものは抗癌剤に抵抗性を有する低酸素および休止期の細胞が多く、また相対的に単位体積あたりの抗癌剤量が少なくなることが理由として考えられる。我々の検討では腫瘍体積80cm<sup>3</sup>を境に腫瘍縮小率が有意に低下した。またこの値を越える症例の予後は越えないものと比較し有意に不良で、80cm<sup>3</sup>を目安に動注療法の適応を決定するのが妥当と思われた。

**【結論】**局所進行子宮頸癌に対する動注療法は著しい腫瘍縮小効果を有し、手術の根治性に寄与すると考えられた。腫瘍体積が腫瘍の縮小に関する因子であり、MRIによる計測で腫瘍体積が80cm<sup>3</sup>未満の症例が動注療法の最も良い適応と考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	310	氏名	小林 勝弘
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>申請者は局所進行子宮頸癌に対するネオアジュバント動脈内注入化学療法（以下動注療法）の腫瘍、子宮傍組織浸潤およびリンパ節転移に対する効果をMRIと手術標本にて検討し、腫瘍の縮小に影響を与える因子を解析した。</p> <p>MRIによる検討(34例)では腫瘍縮小率(治療前体積に対する治療にて消失した体積の割合)は82.9%であり、子宮傍組織浸潤は63.3%が消失、リンパ節転移は28.8%が消失した。手術標本(19例)による部位別腫瘍細胞陰性率は全組織切片が21.1%、子宮傍組織が52.6%、リンパ節が42.1%であった。</p> <p>多変量解析による腫瘍の縮小に影響を与える因子は腫瘍体積であり、MRIにて計測された腫瘍体積が80cm<sup>3</sup>未満の症例は80cm<sup>3</sup>以上の症例と比較し有意に腫瘍は縮小し、予後も良好であることが示された。</p> <p>本研究は動注療法がその後の手術/放射線治療の根治性に寄与することを示した。また効果予測に腫瘍体積が有用であることを明らかにし、新たな治療指針を示したと考えられる。よって博士(医学)授与に値するものと認める。</p>			
(平成15年9月3日)			