

猪野 博保¹⁾ 米田 直人¹⁾ 別宮 史朗¹⁾
 平尾 務¹⁾ 城野 良三²⁾

1) 小松島赤十字病院 産婦人科
 2) 小松島赤十字病院 放射線科

要 旨

進行子宮頸部癌Ⅱb期～Ⅳa期の28例（扁平上皮癌24例、腺癌4例）に術前動注化学療法（BOAI）を施行した。扁平上皮癌に対してはBOMP療法、腺癌に対してはMEP療法で行い、奏効率（CR+PR/total）は96.4%（5+22/28）であった。動注療法後の主治療法は頸部腺癌に対しては手術療法が第一選択であるが、摘出困難と思われた頸部腺癌4例すべてにMEP療法が著効を示し、手術による摘出が可能となった。扁平上皮癌に対しては症例により手術又は手術+放射線療法を行った。動注化学療法前後の腫瘍マーカー（SCC, CEA）の推移を生存群と死亡、再発群とで比較した結果、両マーカー値の推移は予後不良例の推定と治療方針の決定に有用と思われた。

キーワード：neoadjuvant chemotherapy、BOMP療法、MEP療法、SCC, CEA

はじめに

cis-platinの登場により子宮頸癌は化学療法に感受性を有することが認識されneoadjuvant chemotherapy（以後NAC）が評価されている¹⁾。子宮頸部扁平上皮癌の動注療法としてBOMP療法が行われた報告は少なく、また頸部腺癌に対するMEP療法の効果は疑問を持たれている。今回我々は子宮頸部癌28例（扁平上皮癌24例、腺癌4例）に手術適応の拡大、手術の根治性の向上、予後を改善する目的で動注化学療法（BOMP療法、MEP療法）によるNACを行い高い奏効率（96.4%）を得た。^{99m}Tc-MAAでNAC（BOAI）による骨盤内薬剤分布を検討し、NAC前後のMRIで骨盤内リンパ節への有用性も確認できた。子宮頸部腺癌に対するMEP療法（BOAI）の有効性を確信し、子宮頸部扁平上皮癌に対しては、治療前後の腫瘍マーカー（SCC, CEA）の推移が予後の推定、治療方針の決定に役立つと思われたので報告する。

対象、方法

1992年から1999年までに当院にて治療を行った子宮頸部扁平上皮癌162例のうち初回手術不適例と判断さ

表 1

子宮頸癌動注 NAC の適応
I, II期：腫瘍径 4 cm以上の症例
III, IVa 期症例
子宮頸癌動注 NAC の条件
1. performance status 0～3
2. 重大な合併症がない
3. 胸部 X-p 正常
4. 呼吸機能正常
5. 腎機能（C-Cr \geq 40ml/min, 血清 Cr \leq 1.5mg/dl）
6. 肝機能（正常上限 2 倍以内）
7. 骨髄機能正常（WBC \geq 3000/ μ l, Plt \geq 100,000/ μ l）

れた64例中、Primary Radiation を行った40例を除くⅡb期～Ⅳa期でNACの適応と条件（表1）を満たした24例（37.5%）にNACを施行した（表2）。年齢は26～77歳（平均60歳）で、FIGO進行期分類では、Ⅱb期2例、Ⅲa期1例、Ⅲb期17例、Ⅳa期3例、腔断端癌Ⅲ期1例であった。Ⅱb期、Ⅲa期症例は、MRI上最大径4cmを越えるbulky massを有するhigh risk症例を選択した。頸部腺癌の治療は手術による摘出が主治療であり、摘出が困難と思われたⅡb期1例とⅢb期3例にのみ行った（表3）。投与方法としては、カテーテルを大腿動脈から刺入し上臀動脈

表 2

当院における子宮頸癌症例 (H4～H11)	
子宮頸部扁平上皮癌	162例
0	45例
I a	22例
I b～IV	95例
初回手術可能例 I b～II b	31例
手術のみ	17
手術+術後照射	14
初回手術不能例 II b～IV	64例
放射線療法のみ	40
動注+手術+術後照射	6
動注+放射線療法	18
動注施行率	24/64=37.5%

表 3 対象症例

	扁平上皮癌	腺癌
症例数	24例	4例
年齢	26～77歳 (平均60.0歳)	30～70歳 (平均48.8歳)
臨床病期 II b	2	
III a	1	1
III b	17	3
IV a	3	
腔断端癌 III*	1	

*: 未分化癌

表 4

治療方法	
扁平上皮癌 (24例)	BOMP 療法
BOAI	1～3 コース (1例は持続動注)
用量	BLM 35mg/body
	MMC 6～10mg/body
	VCR 0.6～1 mg/body
	CBDCA 400mg/body
	or nedaplatin 100～140mg/body
腺癌 (頸部腺癌 3例, 体癌 1例)	MEP 療法
BOAI	1～3 コース
用量 Day 1	MMC 10mg/body
	VP-16 200mg/body
	CBDCA 400mg/body
	or nedaplatin 150mg/body
Day 3, 5	VP-16i.v. 150mg/body

分岐部直下にカテーテル先端を固定し BOAI (Balloon occluded arterial infusion) 法²⁾³⁾にて行い、薬剤は one-shot で片側30分、両側60分で注入した。投与薬剤は扁平上皮癌には、ブレオマイシン：35mg/body, マイトマイシンC：6～10mg/body, ピンクリスチン：0.6～1 mg/body, ネダプラチン：100～140mg/body (BOMP) を動注し、頸部線癌には Day 1 にマイトマイシンC：10mg/body、エトポシド：200mg/body、ネダプラチン：150mg/body を動注し、Day 3, Day 5 にエトポシド：150mg/body を静注するレジメン (MEP) を用いた (表 4)。投与回数は 1～3 回で 3 週間ごとに行い、動注後 7～10 日で腫瘍は縮小し内診、視診でも治療の効果判定が可能であった。1 回目の動注療法での無効例は直ちに放射線治療に移行し、有効例には追加動注を行った。抗腫瘍効果の判断は、MRI と病理組織診断にて行った。動注後の主治療の選択は主に膀胱、直腸方向への浸潤の有無、可動性を重視し、患者の QOL を考慮して無理な選択は行わず、手術療法又は放射線療法を選択した。動注前後の SCC 値と CEA 値を測定して、生存群と死亡、再発群で比較検討した。

結 果

進行子宮頸癌に対する NAC (BOAI) の奏功率をまとめると、CR17.9% (5 例)、PR78.6% (22 例)、NC3.6% (1 例) であり CR と PR をあわせた奏功率は 96.4% で、NC の 1 例は扁平上皮癌の 1 例のみであった (表 5)。NAC 後の主治療として手術療法 (又は+放射線治療) は 28 例中扁平上皮癌 6 例、頸部線癌 4 例の計 10 例 (35.7%) に行った。頸部線癌の 4 例は手術療法が第一選択であり、NAC 前に inoperable と思われた頸部線癌の 4 例はすべて手術による摘出が可能であった。4 例中 3 例に骨盤リンパ節転移を認め、そのうち 2 例に大動脈リンパ節転移を認めた。4 例全

表 5 術前動注化学療法の奏功率

Complete Response (CR)	5 (17.9%)
Partial Response (PR)	22 (78.6%)
No Change (NC)	1 (3.6%)
Progressive Disease (PD)	0
Effective Rate (CR+PR)	27/28 (96.4%)

表6 Ⅲ期死亡、再発例

症例	年齢	組織型	進行期	治療法	治療後進行期	奏功度	再発部位	転帰
1 T.T.	48	腺癌	Ⅲb	MEP (3) +OP	Ⅱb	PR	PAN, 肝	死亡 (1年10月)
2 Y.H.	56	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (3) +OP+R	I b	CR	PAN	死亡 (1年10月)
3 T.N.	37	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (2) +R+OP	Ⅱb	PR	PAN	死亡 (1年10月)
4 O.T.	49	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (1) +R	I b	PR	PAN	死亡 (1年10月)
5 K.T.	46	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (1) +R	Ⅲb	PR	肺	再発 (3年3月)
6 O.Y.	60	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (2) +R	I b	PR	SCC 上昇	再発 (3年2月)
7 S.F.	67	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (2) +R	Ⅱb	PR	SCC 上昇	再発 (2年8月)
8 T.M.	71	扁平上皮癌	Ⅲb	BOMP (1) +R	I b	CR	SCC 上昇, 腹水	再発 (2年7月)
9 O.K.	55	扁平上皮癌	Ⅲa	BOMP (1) +R	I b	PR	PLN, PAN	死亡 (1年10月)

てに術後化学療法としてCAP療法(6コース)を行い、外来でcyclic chemotherapyを追加した。大動脈リンパ節転移を認めた1例が再発死亡、残りの3例は術後それぞれ4年6ヶ月、4年10ヶ月、5年4ヶ月で再発徴候は認めず、長期生存を得ている。扁平上皮癌に関しては、膀胱壁、直腸壁への浸潤が疑われ、内診にて癒痕腫瘍を触れる場合は無理をせず、QOLを考慮して主治療はRadiationとしたため、Ⅲb期20例中

主治療が手術療法となったのは6例(扁平上皮癌3例、腺癌3例)であった。主治療が手術療法と放射線療法の生存率は、症例が少なく経過観察期間が異なるため比較は出来ないが、放射線療法患者には4人の担癌患者が含まれており有意差はないと思われる。陰断端癌Ⅲ期症例も血管像影にて腫瘍陰影を認め、NACにてほぼCRに近いPRの結果を得た。血管造影にて栄養血管が造影されれば陰断端癌にもNAC(BOAI)は有効であった。

Ⅲ期患者の死亡再発例の検討にて、9例中死亡した5例は1年10ヶ月で死亡し再発例の4例は2年7ヶ月から3年3ヶ月で担癌状態である(表6)。再発部位の殆どは骨盤より上位の大動脈領域、肝、肺であった。骨盤内の局所再発が殆ど認められないため、動注薬剤の分布を^{99m}Tc-MAA法(図1)にて検討した。腫瘍ならびに周辺組織への分布が確認され、直接の抗腫瘍効果と骨盤リンパ節への効果が動注前後のMRI像(図2)より確認された。生存群と死亡、再発群のNAC前後のSCCの推移を比較した(図3)。生存群をみると、1回の動注で殆どが正常値へ下降している。死亡、再発群をみると1回の動注で正常値まで下降しない症例が多い。SCC値が全く下降しない症例、動注前から低値を示す症例、下降良好ではあるが死亡例も認められる。そこで、SCCとCEAの両値を死亡、再発例で検討した(表7)。症例1、症例2、症例4では、SCC値はNAC後ほぼ正常化しているが、CEA値が治療前後とも異常に高く死亡している。症例5、症例6は再発例でありSCC値は下降傾向にあるが、CEA

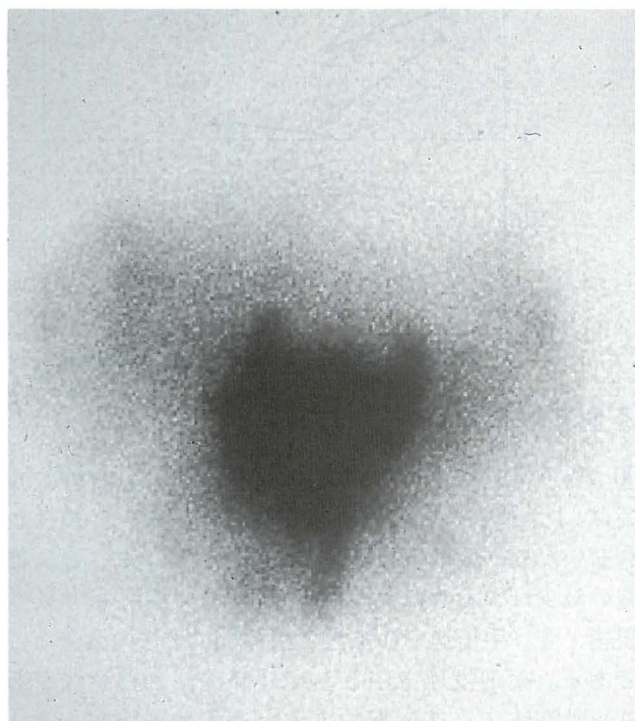


図1 ^{99m}Tc-MAAによる動注薬剤の分布

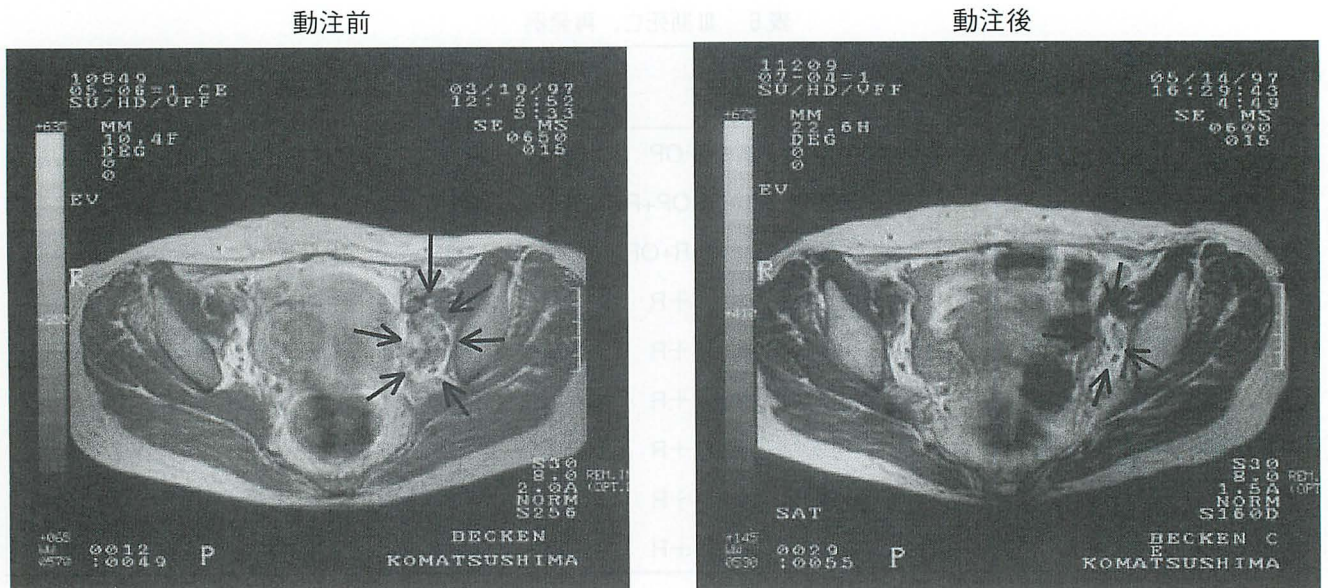


図2 MRI (リンパ節転移)

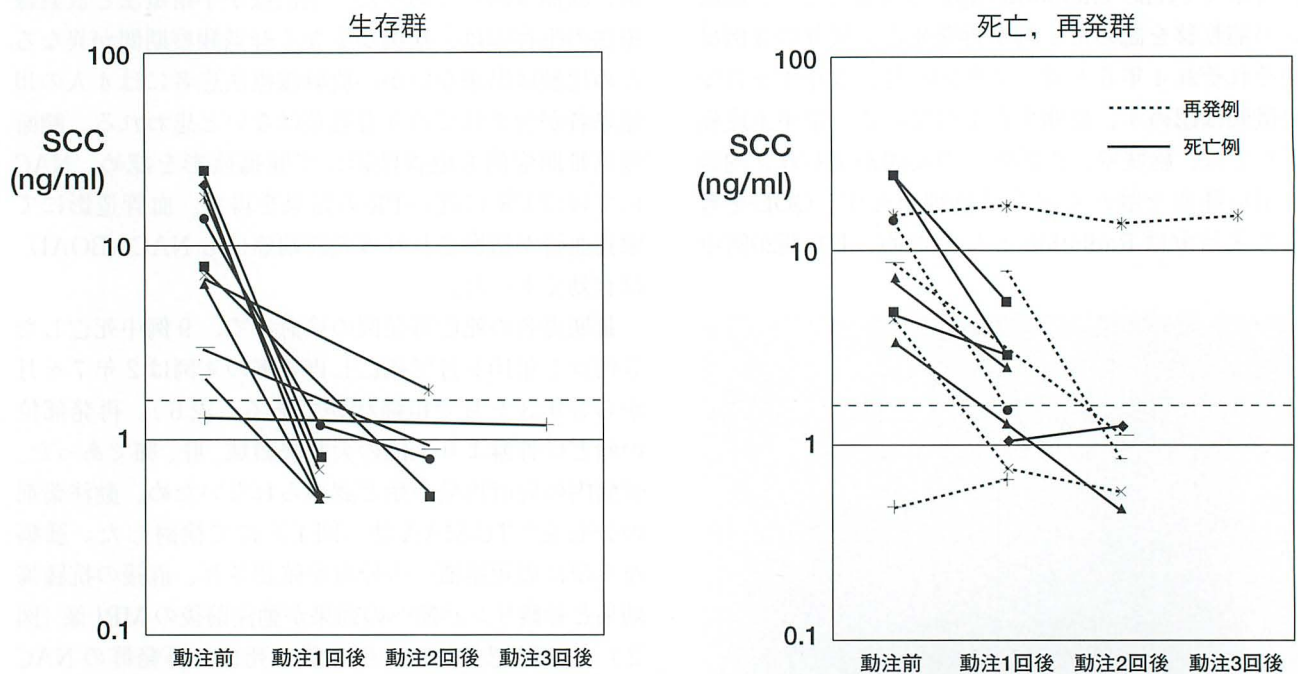


図3 動注療法による SCC の推移

値が全く下降していない。SCC 値の下降が良好な症例でも、CEA 値が高値または下降不良例は予後不良である。

結 論

進行期 IIb 期から IVa 期までの進行子宮頸部癌 28 例に、NAC として動注化学療法 (BOAI) を実施し、

96.4% の高い奏功率を得た。NAC の利点、目的としては、1) 腫瘍への血流供給が放射線によって損なわれないため、薬剤の腫瘍への到達が良好、2) 腫瘍細胞の減少による放射線効果の増強、3) 微小転移巣の根絶、4) 手術適応の拡大と根治性、予後の改善などである。薬剤投与方法としては静注法と動注法があり、動注法にも非選択的方法と選択的方法がある。NAC は静注法で良いとの報告⁴⁾や動注療法の高い奏功

表7 SCC と CEA (死亡、再発例)

症例	進行期	SCC (ng/ml)		CEA (ng/ml)		転帰
		前	後	前	後	
1 O.T.	Ⅲb	15.3	⇒ 1.6	63.9	⇒ 39.9	死亡
2 Y.H.	Ⅲb	5	⇒ 0.8	913	⇒ 336.5	死亡
3 O.K.	Ⅲa	<0.5	⇒ 0.7	2.0	⇒ 2.0	死亡
4 K.M.	Ⅲb	3.0	⇒ 0.9	25.6	⇒ 16.5	死亡
5 K.T.	Ⅲb	24.9	⇒ 5.7	6.9	⇒ 8.7	再発
6 S.F.	Ⅲb	3.6	⇒ 1.3	7.5	⇒ 5.8	再発

率が予後の改善とは必ずしも一致しない⁵⁾⁶⁾との報告もあるが、我々は局所における抗癌剤の到達性と停滞性の向上の目的でBOAI法による選択的動注法を行った。投与薬剤は扁平上皮癌に対してはBOMP療法、線癌に対してはMEP療法を行った。ともに、NAC後の主治療には手術療法を目指して治療を行ったが、主治療が手術療法となったのは28例中扁平上皮癌6例、頸部腺癌4例の計10例(35.7%)で18例が放射線療法となった。扁平上皮癌に関しては放射線療法が有効なため、治療後のQOLを考慮して膀胱、直腸方向への浸潤が強くNAC後も硬く癒痕腫瘍として触れるものは無理をせず放射線治療を選択したため、手術率は他施設と比べて低い結果となった。腺癌に関してはNACの奏成功率が低いとの報告があるが⁷⁾腺癌は放射線感受性も低く手術療法が第一選択である。今回のわれわれの症例では動注化学療法(MEP)が非常に有効で、摘出不可能と思われた4例中全例に手術による摘出が可能であった。術後の病理組織検査でも殆どの腫瘍細胞の消失を確認できたことから判断すると、手術を断念した扁平上皮癌症例でもさらにoperableな症例があったのではないかと思われた。成松らはNAC動注化学療法はあくまで局所療法でありNAC動注化学療法によって5年生存率の改善はなかったと報告している⁸⁾。一方小西らはNAC動注化学療法群の予後は従来の放射線単独群よりも良好で、NAC動注化学療法による予後改善効果が期待できると報告している⁹⁾。当科の検討では手術症例が少なく比較はできないが、術後と放射線治療後の生存率は60%と72%で放射線治療後の再発4例を除くと、有意差はないと思われた。

Ⅲ期患者の死亡、再発例の検討にて、9例中死亡した5例は1年10ヶ月の短期間で死亡し化学療法無効例は極めて予後不良であった。再発部位は骨盤より上位

の大動脈領域、肝、肺が殆どで、骨盤内再発は認めなかった。^{99m}Tc-MAA法による骨盤内の薬剤分布とMRI像でのリンパ節への効果や、骨盤内再発が殆ど認められないことから、NAC(BOAI)は、骨盤内局所療法としては優れた治療法であることが認識されたが予後を改善するまでには至っていない。SCCは治療効果を正確に反映し再発の早期診断にも有効であり¹⁰⁾、腫瘍サイズの増大と

リンパ節転移が上昇因子といわれている。Dukらは早期癌653例の検討でSCC値は間質深部への浸潤とリンパ節転移に相関して増加すると報告し¹¹⁾、また2.5ng/ml以上で子宮傍結合織や膈壁への浸潤が3倍増加するとの報告がある¹²⁾。竹島らはIb期148例の検討で骨盤内転移群の65%がSCC値4ng/ml以上で、それ以下のものより転移リスクは8倍に増加し内診、画像診断で分かり難い癌の広がりを推定できると報告している¹³⁾¹⁴⁾。CEAはヒト大腸癌組織より抽出された糖蛋白で結腸癌に特異的とされているが、この分子が接着因子として癌転移に重要な役割を担っている可能性が注目され、進行癌や再発の早期診断に有効とされている¹⁵⁾。大石らは再発の9.5%にCEA値の上昇がSCC値の上昇に先行して認められたと報告している¹⁶⁾。生存群と死亡、再発群のNAC前後のSCCの推移を比較すると、生存群では1回の動注にて殆どが正常値に下降しているが、死亡再発群をみると正常値へ下降しない症例が多く、骨盤外転移の可能性が唆される。動注前後のSCC値が低値を示すものがあるが、予後不良と言われている。死亡したⅢa期の1例がSCC値が治療前から低値を示したが、この症例はCEA値も治療前から低値を示し参考となる腫瘍マーカーが存在しなかった。またSCC値下降良好にもかかわらず予後不良例も認められる。CEAの推移をみると治療前後のSCC値の推移とは相関せず、SCC値が下降してもCEA値が異常高値を示すもの、治療前後のCEA値に変動のないものは予後不良であった。進行子宮頸癌の予後改善の為にSCC値とCEA値の同時測定により骨盤外転移を推測し、骨盤外再発を防止する併用療法としてadjuvant chemotherapyや大動脈領域への放射線治療などの治療方針をたてる必要があると思われた。

まとめ

1. 進行子宮頸癌28例に対して、BOMPまたはMEP療法のNAC (BOAI) を行い、CR+PRは96.4%と高い奏効率を得た。
2. NAC (BOAI) は骨盤内に広く分布し骨盤内リンパ節に対しても著明な縮小効果をもとめた。
3. NAC後10例に手術療法、18例に放射線療法を行い、生存率は60%と72%であった。
4. 再発部位はほとんどが骨盤部より上位 (PAN、肝、肺) で、局所再発はほとんど認めなかった。
5. NAC前後の腫瘍マーカー (SCC, CEA) を検討したところ、死亡・再発群ではほとんどの症例が、下降不良群であった。
6. 腫瘍マーカー下降不良群では adjuvant chemotherapy や傍大動脈領域への放射線療法の必要性が示唆された。

文 献

- 1) 平林光司：Noadjuvant Chemotherapy. 癌の臨床 43：1371-1380, 1997
- 2) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹, 他：新しい抗癌剤投与方法-Balloon Catheter による一時的動脈閉塞下抗癌剤動注化学療法の開発. 日本医放会誌 41：894-896, 1981
- 3) 山本和宏, 清水雅史, 榎林勇：進行子宮頸癌荷対する balloon occluded arterial infusion therapy (BOAI)-4ルーメン・ダブルバルーンカテーテルの有用性. Nippon Acta Radiologica 57：341-343, 1997
- 4) 平林光司：子宮頸部癌の最新治療動向；ネオアジュバント化学療法-投与経路 (動注か静注か) 及び主治療 (手術か放射線). 癌治療と宿主 10：132-138, 1998
- 5) 日浦昌道, 野河孝充, 川上洋介, 他：進行子宮頸

癌に対する Neoadjuvant chemotherapy (NAC) の問題点とその対策. 産婦人科の実際 47：2061-2067, 1998

- 6) 塩谷雅英, 谷和光, 大川恵子, 他：進行子宮頸癌に対する Neoadjuvant chemotherapy としての動注化学療法の有用性について. 日産婦誌 50：381-388, 1998
- 7) 児玉順一, 生橋裕美, 本郷敦司, 他：進行子宮頸癌荷対する Neoadjuvant Chemotherapy-Pilot Study. 癌と化学療法 26：89-92, 1999
- 8) 成松昭夫, 小林正幸, 伊藤武久, 他：子宮頸癌3期に対する Neoadjuvant Chemotherapy としての動注化学療法の有用性. 日癌治会誌 29：1948-1955w, 1994
- 9) 小西郁男, 南部香成子, 越山雅文, 他：子宮頸癌における Neoadjuvant 動注化学療法の直接効果と患者の予後. 産科と婦人科 62：1237-1241, 1995
- 10) 梅沢聡, 竹島信宏, 清水敬生他：再発子宮頸癌における SCC 測定の有用性. 日産婦誌 47：165-168 1995
- 11) Duk JM, et al：Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen; a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. J Clin Oncol 14：111-118, 1996
- 12) 柴田和男, 他：子宮頸癌の頸部外進展に関する臨床病理学的研究, 日癌治会誌 22：67-74, 1987
- 13) 竹島信宏, 荷見勝彦：骨盤内リンパ節転移と血中 SCC 抗原. 産婦人科の世界 50：479-484, 1998
- 14) Takesima N, et al：The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. Gynecol Oncol 68：263-266, 1998
- 15) 丸尾猛, 吉田茂樹：子宮頸がんと腫瘍マーカー. 産婦人科治療 79：653-660, 1999
- 16) 大石哲也, 他：TA-4 に寄る子宮頸部扁平上皮癌再発の予知. 日産婦誌 39：799-806, 1987

Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Cervical Carcinomas by Tumor Markers

Hiroyasu INO¹⁾, Naoto YONEDA¹⁾, Sirou BEKKU¹⁾
Tsutomu HIRAO¹⁾, Ryozo SHIRONO²⁾

- 1) Division of Obstetrics and Gynecology, Komatsushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Radiology, Komatsushima Red Cross Hospital

We performed preoperative balloon occluded arterial infusion (BOAI) chemotherapy in 28 patients with advanced cervical carcinomas of stage II b to IV a (24 patients with squamous cell carcinoma and 4 patients with adenocarcinoma). BOMP therapy was adopted for the squamous cell carcinoma and MEP therapy for the adenocarcinoma, and the efficacy rate (CR+PR/total) was 96.4% (5 +22/28). While an operation is the first choice for cervical adenocarcinoma as the main therapy after the intra-arterial therapy, MEP therapy was successful in all four patients with the cervical carcinoma, whose excision seemed to be difficult, permitting excision by an operation. For squamous cell carcinomas, an operation or a combination of operation+radiotherapy was performed depending on the case. When changes in the tumor markers (SCC, CEA) before and after the intra-arterial chemotherapy were compared between surviving group and dead or recurrent group, they were considered to be useful for estimation of poor prognostic cases and deciding treatment policies.

Key words : neoadjuvant chemotherapy, BOMP therapy, MEP therapy, SCC, CEA

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 6 :41-47, 2001
