



婦人科性器癌（進行癌）の化学療法とその限界：複合・集学的治療の所見

片嶋，純雄

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1983-04-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0835

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000835>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍) かた しま すみ お 片 嶋 純 雄 (兵庫県)

学位の種類 医学博士

学位記番号 医博ろ第731号

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位授与の日付 昭和58年4月13日

学位論文題目 婦人科性器癌(進行癌)の化学療法とその限界
——複合・集学的治療の知見——

審査委員 教授 望 月 真 人
教授 杉 山 武 敏 教授 石 神 襄 次

論文内容の要旨

緒 言

多数の制癌剤の開発により、癌化学療法は、めざましい発達を遂げ、臨床各分野においても広く用いられるようになってきた。殊に元来、悲観的であった進行癌にも合理的な治療計画が立てられるようになり、今日の癌治療に大きなエポックを与えたといえる。我々も進行子宮癌に対して、制癌剤を内腸骨動脈内へ動注する手術的化学療法を考案し、認むべき効果を報告してきた。また予後の極めて悪い悪性卵巣腫瘍においても、系統的投与で良好な治療効果を認めている。従来絶望的に扱われていた絨毛癌においてすら、治癒するケースがみられるようになった。しかしこれら癌化学療法で一次的に緩解したにも拘らず、結局死の転帰をとるケースも少なくはない。そこで、我々が扱っている婦人科進行癌について、まず、治療効果を統計的に検索し、次いで副作用の問題を検討した。殊に健常臓器の障害として表現される副作用は、制癌剤の投与量を規制し、ひいては治療効果をも制約しているので、この問題の総合的解決こそが、癌化学療法をより効果的に行うための糸口であると考えられる。

対象と方法

対象は昭和42年6月以降の15年間に、神戸大学医学部附属病院産科婦人科に入院し、癌化学療法を行った進行子宮頸癌Ⅲ・Ⅳ期と再発癌135例、子宮体癌Ⅲ・Ⅳ期21例、悪性卵巣腫瘍38例ならびに絨毛癌26例の計220例である。

我々の行った癌化学療法は、子宮頸癌及び体癌では、すでに報告した手術的化学療法を主体とした方法で、Bleomycin (BLM), Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM) 及びCarba-

zilquinone (CQ)による大量間歇動脈内注入法である。悪性卵巣腫瘍では、術後MMC単独、MMCとFT-207の併用および多剤併用のFAMT療法で、また絨毛癌では、Methotrexate (MTX)あるいはActinomycin D(ACD)の単独ないし両者を併用し、一部にVinblastin(VLB) Adriamycin (ADM)の併用療法も行った。

研究方法としては、まず、1)治療効果を、各種疾患別に一次効果と、生存率を算出して検討し、2)副作用については、その種類と頻度、投与量と副作用発現との関連、また、骨髄像に及ぼす影響について検討し、さらに、3)治療効果/副作用比を算出して、癌化学療法の総合的評価を行った。

成績ならびに総括

1) 治療効果の検討

a) 一次効果

頸癌Ⅲ・Ⅳ期に用いた手術的化学療法では、コルポスコピー所見に病像の改善と縮小が認められ、組織学的判定基準でも、70%から90%に一次効果がみられた。

卵巣癌でも臨床像に一次効果が認められるケースが多い。

絨毛癌におけるhCG値推移は、子宮内限局例で平均1.5コース、肺転移単独例で平均5.5コース、異所性絨毛癌では平均1.6コースで緩解条件に達した。しかし、子宮外浸潤や他臓器転移と肺転移の併発例では、容易に緩解域に達しなかった。

b) 生存率

頸癌手術的化学療法例では、3年41%、5年22%で放射線単独例の3年29%、5年20%と比較すると、3年生存率に差異が認められたが、5年生存率では、両者間にほとんど差異は認められなかった。即ち3年までの延命効果は得られたと考えられる。

体癌症例でも、5年生存率では、放射治療例に比して、治癒率は向上していない。

悪性卵巣腫瘍についてみると、一次効果が認められたにも拘らず、また手術に制癌剤を追加した症例でも、その予後は悪く、3年生存率29%、5年生存率8%で、殊に5年生存率は低率であった。

絨毛性腫瘍については、近年、化学療法の導入に従って、破奇はほぼ100%完治するようになった。ところが、絨毛癌では、子宮限局例で100%の緩解率が得られるにも拘らず、転移性絨毛癌では緩解率43.5%となって、明らかに低下した。そのなかで、肺転移のみを認めた症例の緩解率は77%、肺と同時に肺以外への臓器転移を伴った症例では11.1%であり、脳転移ならびに子宮外転移の緩解率は、それぞれ10%と0%と絶望的な結果であった。

以上の成績からみると、種々の薬剤を工夫して投与し、一次効果が得られるにも拘らず5年生存率の向上が得られなかった。即ち、延命効果としての価値は認められるが、完全寛解の得られないところに、今日の癌化学療法の限界があるのではなからうか。

2) 副作用の検討

a) 疾患別にみた各種薬剤の副作用の頻度

療効率を大きく左右していた。動注を行ったBLM, MMC, ADM, CQの4剤について比較すると、BLMでは副作用として先に述べた如く、消化器系障害を指標として算定した場合に低率であり、また、ADM, MMC, CQでは造血系障害を指標として算定した場合に低率で、各々1.20, 0.44, 0.14となり、これらが治療効率を左右していると推察された。しかしこの4剤のうちでは、ADMの値が1.20と有意に高く、治療効率がよく、CQは最も低く、4剤中では治療効率の最も悪いことが推察された。

絨毛癌に用いたMTX, ACDあるいは多剤療法についてみると、MTXは消化器系障害、ACDは臓器障害を指標とした場合に低率で、多剤では、造血系や消化器系障害が低率となっていた。しかし注目すべきは、多剤に比して、MTX, ACD単独の方が高率で、単剤療法の方が治療効率の良いたことが認められた。

以上我々は、婦人科性器癌（進行癌）に対する制癌剤の治療効果を、生存率という観点から検討し、その治療限界というものを痛感した。そこで制癌剤の腫瘍への効果と、表裏の関係にある副作用の問題をも取り上げ、今日の制癌剤治療の限界を論じた。その結果、治療効果／副作用比を高めるため、制癌剤をより有効に作用せしめることが、我々の直面している癌化学療法の限界への挑戦のアプローチとして重視せねばならぬとの結論に達した。

論文審査の結果の要旨

多数の制癌剤が開発され、投与方法にも種々の工夫がなされ、癌化学療法はまさに今日的時代の脚光を浴びてきた治療方式である。しかし今日、臨床に供されている制癌剤は腫瘍に特異的に作用するのではなく、腫瘍細胞の増殖を細胞レベルで阻止する作用を、腫瘍細胞が正常細胞より旺盛な増殖を有するところに治療効果を求めうるものであり、そこに抗腫瘍効果と同時に副作用が発現することになる。そのために癌化学療法の効果に関する総合評価は抗腫瘍効果の面のみならず、制癌剤の宿主に対する影響をも加味した検討が必要となる。

そこで申請者は、癌化学療法を行った進行子宮頸癌Ⅲ・Ⅳ期と再発癌計135例、子宮体癌Ⅲ・Ⅳ期計21例、悪性卵巣腫瘍38例ならびに絨毛癌26例総計220例について、各種疾患別に一次効果と生存率を算定し治療効果を検討するとともに副作用の種類と頻度、投与量と副作用発現との関連について検討を加え、さらに治療効果／副作用比を算出し、癌化学療法の総合評価を試みた。

頸癌の手術的化学療法例では、コルポスコピーの所見や組織学的所見から良好な一次効果がみられ、卵巣癌でも腹水の消失、腫瘍の縮少といった臨床像の著明な改善を認めるケースが多く、絨毛癌では腫瘍マーカーのhCGの推移から判定してすぐれた成績がえられた。しかし生存率からみた抗腫瘍効果の検討では、頸癌手術的化学療法例に代表されるごとく、3年41%、5年22%と放射線単独例の3年29%、5年20%と比較すると3年生存率に差が認められたが、5年治癒ではほとんど差がみられなかった。体癌症例でも5年生存率では、放射線治療例に比べて治癒率は向上していない。悪性卵巣腫瘍についても3年生存率29%、5年生存率8%と極めて低率であった。絨毛癌では子宮内に限局した病巣をもつ症例では100%の緩解率をえたが、転移性絨毛癌では

子宮癌についてみると、BLMでは、発熱が100%に認められ、皮膚症状、消化器症状が比較的高率であった。また臓器障害として、レ線上肺野に軽度の線維症様像の陰影の増強を示したものは動注1例、静注群5例に認められたが、定型的肺線維症は認めなかった。MMCでは、造血器障害が50%以上に認められ、消化器系障害も高率に出現した。また静注例に肝機能障害が認められた。ADMでは、造血系障害特に白血球数減少が高率で64%にみられ、また消化器系障害や皮膚障害も高率であった。動注時、心電図に一過性的の変化を示す例が認められる。CQでは、造血系障害が全例に認められた。

卵巣癌に使用したMMCについてみると、造血系障害が28%にみられ、消化器系障害もしばしばみられた。FAMT療法では、副作用の出現は低率である。

絨毛癌に使用したMTXでは、消化器系障害が高率に認められ、造血系障害、肝機能障害による臓器障害が約半数に認められた。ACDでは、消化器系障害が8例中5例に、肝機能障害が9例中4例に認められた。併用投与では、副作用の頻度は単剤に比して高率であった。

b) 副作用と投与量との関係

消化器系障害の症状発現時期は、投与経路、一回投与量の多少には関係せず、おおむね総投与量に関連している。BLMでは平均120 mg、MMCでは30~40 mg、ADMでは70 mg、CQでは30 mgであった。

皮膚障害の発現も総投与量に関連するが、消化器障害に比し、発現に要する投与総量は、増加する。従って発現時期は遅延する。

造血系障害については、白血球数、血小板数、網状赤血球数の末梢血各因子について、投与量を加味した経日的推移をみると、BLM投与群では、正常値範囲内で変動した。しかしADM、CQでは、投与後10~14日で臨界域に達し、MMCでは約20~30日を要し、ADM、CQに比し、臨界域到達日数は延長していた。休薬により臨界域から復帰するまでの平均回復日数は、いずれの薬剤もほぼ近似している。

c) 骨髄像の変化

治療前と臨界域に達した時期及び末梢血の回復時期に骨髄穿刺を施行し、骨髄の有核細胞数とその比率分布を比較すると、末梢血推移と平行して、有核細胞数の著明な減少、特に顆粒球数の減少を認めた。しかし、その比率分布については、薬剤により殆んど差異を認めなかった。末梢血の回復時期では、ほぼ正常骨髄像に回復していた。

3) 治療効果 / 副作用比の検討

癌化学療法の抗腫瘍効果と副作用の2つの面から癌化学療法の総合的評価を行うため、3年生存率 / 副作用比を算出し検討した。即ち、この値で高値を示すものは、副作用に比して、治療効果がすぐれている場合であり、低値を示すものは治療効果に比して副作用が高率を示すものである。これを治療効率の指標としてみる事が出来る。

まず、頸癌治療例のBLM、MMC、ADM、CQについてみると、BLMでは動注、静注群ともに消化器系障害によって生じる治療効果 / 副作用比が、0.54 と 0.76 と最も低く、この副作用が治

43.5%と低下した。

疾患別にみた各種制癌剤の副作用の頻度は子宮癌で、Bleomycin (BLM) が 100%に発熱を認め、皮膚障害、消化器障害も高率であった。Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM), Carbazilquinone (CQ) では造血器障害がそれぞれ50%, 64%, 100%と高率であった。卵巣悪性腫瘍で使用したMMCでも全く同様であったが、FAMT療法例では副作用は低率であった。絨毛癌での Methotrexate (MTX), Actinomycin D (ACD) は造血器障害とともに肝機能障害による臓器障害が高率に出現したが、併用投与によりさらにたかまった。

副作用と投与量の関係では、各障害ともに症状発現時期は、投与方法、一回投与量の多少に関係せず、おおむね総投与量に関係していた。つまりBLMで120mg, MMCで30~40mg, ADMで70mg, CQで30mgが副作用発現の平均的投与総量であった。また各薬剤別に治療前と各症例の造血器系障害が臨界域に達した時期に骨髓穿刺し、有核細胞数とその比率を比較すると、末梢血推移と平行に、有核細胞数の著明な減少、特に顆粒球数の減少を認めたが、薬剤による差異は殆んど認められなかった。

さらに、癌化学療法の治療効果の指標として3年生存率と臓器別分類した副作用頻度を用い、3年生存率/副作用比を算出した。疾患別、薬剤別にみた成績では、頸癌治療例で、BLMでは消化器系障害を、ADM, MMC, CQでは造血系障害を治療効果/副作用比の指標として算定した場合低率で、これらの副作用によって治療効率が左右されると推察された。この4剤のうちではADMの値が高く、治療効率が良く、CQが最も低値で治療効率の悪い結果がえられた。体癌卵巣癌ではMMCの治療効率がよかった。絨毛癌でのMTXとACDは治療効率がよく、多剤併用の場合は単剤に比し、さらに治療効率が高まった。

これらの成績をまとめてみると、つまり「進行癌に対する制癌剤療法の効果について一次効果から検討したところ、すぐれたものであった。しかし生存率からみると延命効果としてとらえることはできるが、5年生存率の向上にはいたらず、治療限界がみられた。しかも副作用がその治療限界の背景として考えられるため両者を加味して検討したところ、疾患別、薬剤別にみた治療効率を算定することが出来た。」本研究は今後ますます発展するであろう癌化学療法の、より合理的な体系化に貢献する臨床重要な治験の価値ある集積である。

よって申請者は医学博士の学位をうる資格があると認める。