

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 単位、カリキュラムコードの取り扱いの変更について

単位、カリキュラムコードにつきましては、4月号会報で6割（5問中3問）以上正解した方に1単位、2カリキュラムコードを付与することとしておりましたが、0.5単位、1カリキュラムコードへ変更いたしましたので、お知らせいたします。

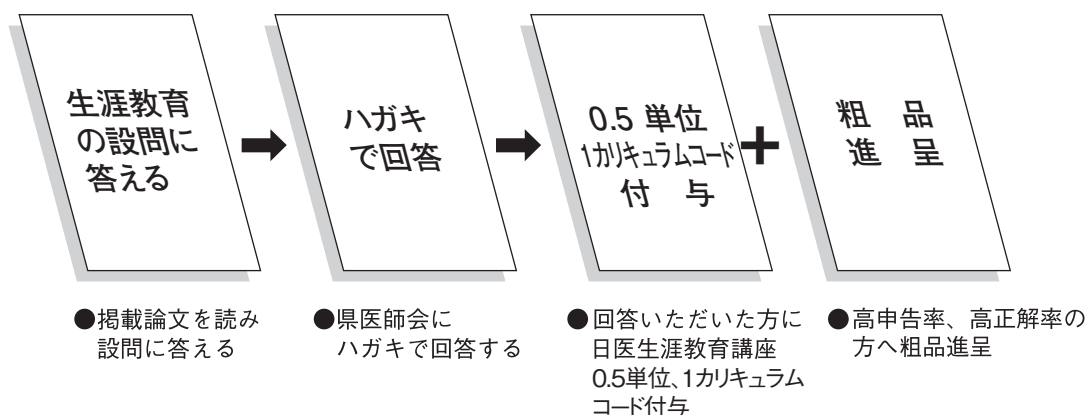
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のより一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 子宮頸癌の放射線治療

琉球大学医学部附属病院 放射線科 戸板 孝文、村山 貞之  
同 産婦人科 長井 裕、青木 陽一

## 【要旨】

子宮頸癌は近年再び若年女性を中心に増加傾向にある。放射線治療は手術とともに根治性をもつ治療法として重要な役割を果たしてきた。沖縄県内においては、コバルト装置が用いられ専門医不在のまま治療が行われていた時代は重篤な晩期合併症が頻発し、残念ながら信頼性が高い治療法とはいえなかった。しかし近年は、治療装置及び技術の急速な進歩と専門医の増加により、安全で根治性の高い治療法として認知されつつある。化学療法を同時に行う「同時化学放射線療法 (CCRT)」はエビデンスレベルの高い治療法であり、琉大病院では全国に先駆けて積極的に適用されてきた。今後更に有効な化学療法レジメの開発とともに、手術可能のI,II期例に対する適応拡大も重要な課題である。強度変調放射線治療 (IMRT) 等の更に高度な治療法の開発とともに、質の高い多施設共同臨床試験の実施に向けたシステム整備を進めていく必要がある。

## はじめに

子宮頸癌は長らく減少傾向といわれてきたが、近年特に若年女性を中心に再び増加傾向にあるという。発癌にはヒトパピローマウイルスが関与するとされ、初性交の低年齢化等の影響によるものと考えられている。最近話題のがん予防ワクチンによる一次予防とともに、検診による二次予防、すなわち早期発見が期待されている。ごく早期の上皮内癌にて発見されれば円錐切除により子宮を温存しほぼ100%完治するが、検診率は依然十分ではないのが現状である。沖縄県は全国的にみて患者数が多い特徴がある。

## 子宮頸癌放射線治療の実際

子宮頸癌の放射線治療は、子宮頸部の原発病巣とともに骨盤内のリンパ節領域もターゲット

とした「外部照射」と、膣・子宮内部から集中的に高い線量を直接投与する「腔内照射」の組み合わせにて行われる。

外部照射は高圧X線を発生するライナック治療装置 (図1) により行われる。以前放射線治療の代名詞であった「コバルト」治療装置は現在用いられていない。治療計画は、X線透視像上の骨解剖に基づく2次元計画から、CTを用いた3次元計画にシフトした。まず、放射線が投与されるべき範囲 (target volume) と、可及的に被曝を避けるべき臓器 (organ at risk)



図1. ライナック治療装置 (琉球大学附属病院放射線部)



の輪郭をCT画像上に描く作業 (contouring) が行われる (図2)。その後、target volume に対し十分な線量を投与しかつorgan at riskの線量を最小化するビームアレンジがコンピュータ上で検討される (図3)。最近では、強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiation therapy: IMRT) という更にtargetに選択的に照射する技術が開発され、主に前立腺癌や頭頸部癌へ適用 (2008年に保健取載) されている。現在厚生労働省がん研究助成金指定研究 (20指-5) 「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」班において子宮頸癌への適用に向けた準備を進めている<sup>1)</sup>。



図2. 3次元治療計画 (contouring)  
3-5mm間隔で撮影されたCT画像 (治療計画専用機にて撮影) は位置座標とともに放射線治療計画装置 (RTP) に転送される。RTPでは、1スライスごとに 標的体積とリスク臓器の輪郭を注意深く入力していく。

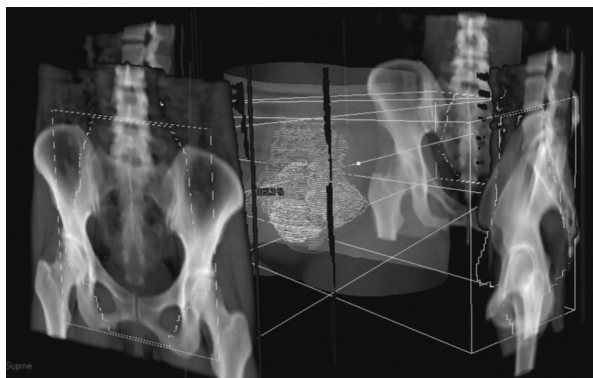


図3. 全骨盤照射 (4門照射)  
図2で入力した標的は3次元的に立体として再構成され、各方向からその形状に合致させた照射野として自動的に設定される。

腔内照射は、腔から子宮内に小さなアプリーケータを挿入しイリジウム等のラジオアイソトープを封入した小線源を送り込み行われる。線源の送り込みは遠隔操作で行われ、リモートアフ

ターローディングシステム (RALS) といわれている (図4)。腔内照射には外部照射とは別のシステムが必要であり、沖縄県内では琉球大学附属病院のみで行われている。腔内照射においてもCTやMRIを用いた3次元治療計画が実用化されつつある (図5)。

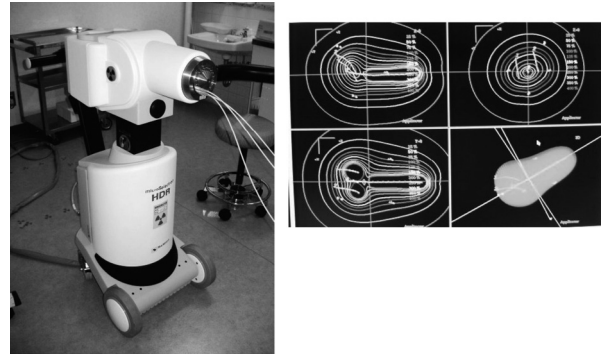


図4. 遠隔操作式高線量率腔内照射：治療装置と線量分布 (琉球大学附属病院放射線部)

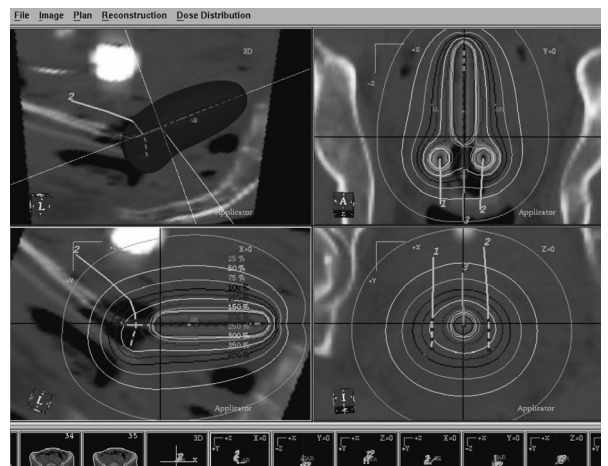


図5. CTを用いた画像誘導腔内照射 (Image guided brachytherapy : IGBT)  
1) 線量分布図

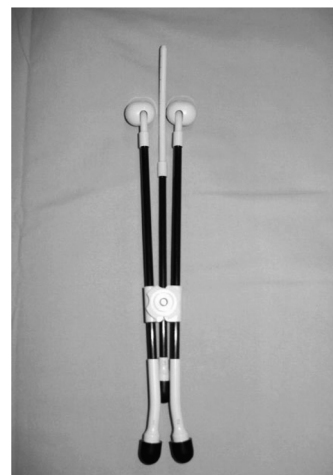


図5. CTを用いた画像誘導腔内照射 (Image guided brachytherapy : IGBT)  
2) IGBT専用アプリーケータ (カーボンファイバー製)



### 子宮頸癌治療における放射線治療の位置づけ

III, IV 期の切除不能進行例に対しては、放射線治療が第一選択の治療法として行われてきた。もともと放射線感受性の高い扁平上皮癌が多いことより、進行例といえども5年生存率約40～50%と高い治癒率が得られてきた。1999年に米国より放射線治療に加えシスプラチンを中心とした化学療法を同時に併用する「同時化学放射線療法：Concurrent chemoradiotherapy (CCRT)」の有効性を示すランダム化比較試験の結果が相次いで報告され、現在では進行例の標準治療はCCRTと考えられている<sup>2)</sup>。琉大病院でも1997年より全国に先駆けてCCRTを開始し、良好な成績を得てきた<sup>3,4)</sup>。一方全国的には日本人での認容性を危惧する意見が多く、日本独自の前向き臨床試験によるエビデンスが求められていた。そこで、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG : <http://www.jgog.gr.jp>) において「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射 (High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT) を用いた同時化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) に関する多施設共同第II相試験: JGOG1066」が行われ、全国25施設から予定70例の登録を終了した (2009年1月)。中間モニタリングにて高いプロトコル治療完遂率が報告され、日本人でもCCRTが安全性に施行可能であることが示唆された。今後本試験の最終結果を待つとともに、更に有効な化学療法のレジメンを明らかにするための、前向き臨床試験を進めていく必要がある。

I,II期の切除可能例に対しては、手術と放射線治療でその治療成績に差がないことが報告されてきており、欧米では古くから手術と並んで放射線治療が根治的治療法の選択肢であった。一方、我が国では主に手術 (広汎子宮全摘出術) が適用され、放射線治療は手術が不適と考えられる高齢者や全身状態不良例にのみ適用されてきた。1997年にLancet誌にイタリアより手術と放射線治療のランダム化比較試験の結果が報告された<sup>5)</sup>。I,II期例を無作為に手術と放

射線治療に振り分けて検討した結果、5年生存率は手術、放射線治療ともに83%と全く差がないことが示された。更にこの試験では手術後に再発予防の放射線治療 (術後照射) が行われた場合、腸閉塞等の後遺症の頻度が高いことが示された。この結果をふまえ、2007年秋に出版された子宮頸癌治療ガイドラインにおいて、放射線治療が手術と並ぶ根治的治療のオプションであることが明記された<sup>6)</sup>。琉球大学医学部附属病院では、ガイドラインに示される前から、切除可能のI,II期例であっても術後に術後照射が必要になる可能性が高い患者さん (扁平上皮癌) に対しては、手術はせず放射線治療を行う方針をすすめている。治療成績はほぼ満足のものであり、今後もこの治療方針をとりうるものと考えている。しかし、前述のガイドラインでは、本邦でのエビデンスが不十分なため実際の適用には十分な検討が必要との但し書きが記載された。2004～2007年にI,II期子宮頸癌に対する根治的放射線治療の安全性と有効性を確認するための多施設共同前向き試験 (JAROG0401/JROSG04-2) が行われ、予定60例の登録が終了している。放射線治療の品質評価に関する検討が終了し<sup>7)</sup>、現在最終結果 (2年無骨盤内再発率、晩期合併症発生率等) の集計中である。本試験により、切除可能I,II期子宮頸癌に対する根治的放射線治療の安全性と有効性が欧米のデータと同じく確認され、次回のガイドライン改訂時には前述の但し書きが削除されることを期待したい。

I,II期であっても、腫瘍径が大きいもの (4cmを超える)、骨盤内リンパ節転移があるものの予後は不良であり、「高リスクI,II期」として手術や放射線治療に加えて様々な補助療法が試みられてきた。本邦では術前に化学療法を行う導入化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy: NAC) が広く行われてきた。子宮頸癌は化学療法への感受性が高く、生存率を改善する効果が期待されてきた。しかし、これまでの多くのランダム化比較試験にて手術単独群と比較して有意に生存率を改善したものはなく、前述



した子宮頸癌治療ガイドラインでも「推奨されない治療」と明記された<sup>6)</sup>。一方、CCRTは前述したランダム化比較試験のメタ解析で、特に高リスクI,II期症例で有効であることが明らかにされている<sup>8)</sup>。琉大病院では高リスクI,II期例に対し積極的にCCRTを適用し、1997～2007年に治療された123例について5年生存率83%という有望な結果が得られている<sup>9)</sup>。

### 後遺症（晚期合併症）の問題

子宮頸癌の放射線治療後、多くの患者さんを腸閉塞等の重篤な晚期合併症（後遺症）に苦しませた不幸な時代があった。人工肛門増設術等の外科的処置を要することも少なくなく、県内外科医の放射線治療に対する評価は一般に厳しいのが現状である。以前は放射線治療装置が不十分な精度のものであったことに加え、放射線治療専門医（放射線腫瘍医）の不在が原因であったと考えられる。近年の放射線治療技術の進歩は著しい。治療装置の機能や精度とともに前述したように3次元画像やコンピュータを駆使した治療技術は日々進歩している。20年前の放射線治療と現在の放射線治療は、全く別の治療といっても過言ではない。放射線治療の専門学会（日本放射線腫瘍学会: [www.jastro.jp](http://www.jastro.jp)）が約20年前に設立され、認定医制度も整備された。放射線治療に携わる医師・スタッフの技術は確実に向上していると思われる。その結果、現在手術を要する重篤な合併症の頻度は数%にまで減少している<sup>3,4,10)</sup>。今後IMRT、画像誘導放射線治療（IGRT）等の積極的な導入により更に安全な治療法を提供し、患者と医師の信頼を得ていくことがわれわれの責務である。

### 今後の課題

最適な子宮頸癌治療を行うためには、婦人科腫瘍医と放射線腫瘍医のコミュニケーションと連携は不可欠である。琉大附属病院では週1回合同カンファレンスを行い、子宮頸癌患者の治療方針についてディスカッションを行い診療を進めている。治療中のみならず、治療後も両診

療科で定期外来フォローを行っている。今後は全国的にもこのような婦人科医と放射線治療医のコミュニケーションと連携が強化されていくことが期待される。

また、新しい治療法を開発し、科学的に有効性と安全性を証明し、標準治療として患者さんに提供していくためには、科学的によくデザインされ適切に運用された多施設共同臨床試験が不可欠である。しかし多忙な臨床の合間に我々医師がすべてをマネジメントすることは不可能に近い。現在りゅうきゅう臨床研究ネットワーク（琉球大学、沖縄県医師会、南西地域産業活性センター連携）のがん臨床研究部会において、ワークショップ開催を中心に、沖縄県内のがん臨床試験/治験の活性化に向けて、実施支援や臨床研究コーディネーター（CRC）の育成が実施されている。沖縄県に多い子宮頸癌を大きなターゲットとして、今後大規模な全国レベルの多施設研究を実施し、沖縄県から質の高いエビデンスを世界に向けて発信することが期待される。

### 文献

- 1) Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, et al. A consensus-based guideline defining the clinical target volume (CTV) for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol.* (in press) .
- 2) Cervical cancer. Vol.2009. NCCN Clinical practice guideline in oncology. <http://www.nccn.org/professionals/meetings/15thannual/default.asp>
- 3) Toita T, Moromizato H, Ogawa K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 665-70.
- 4) Hirakawa M, Nagai Y, Inamine M, et al. Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008; 108: 126-9.
- 5) Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350: 535-40.



- 6) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版、日本婦人科腫瘍学会/編. 金原出版.
- 7) Toita T, Oguchi M, Ohno T, et al. Quality assurance in the prospective multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: 813-9.
- 8) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2008; 26: 5802-12.
- 9) Hirakawa M, Nagai Y, Toita T, et al. High-risk group for locoregional recurrence in patients with stage IB-IIb squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. ASCO 2010.
- 10) Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56: 1344-53.

**QUESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

**子宮頸癌の放射線治療について**

次の設問1～5に対し、○か×印でお答え下さい。

- 問1. 切除不能進行例や全身状態不良例に対する姑息的治療方法である。
- 問2. 治癒には高線量を必要とするため、腸管等の重篤な合併症が避けがたい。
- 問3. 化学療法にて腫瘍の縮小をはかった後に手術あるいは放射線治療を開始する方法が注目されている。
- 問4. 切除不能のIII期例の約半数の患者は放射線治療で完治し、同時併用化学療法により更に治癒率は向上する。
- 問5. I,II期に対して手術と放射線治療とでは治癒率（5年生存率）に差がない。

**CORRECT ANSWER!**

2月号 (Vol.46) の正解

**小児のリウマチ性疾患について  
～若年性特発性関節炎を中心に～**

問題：若年性特発性関節炎に関する記載の中で誤っているものを1つ選んでください。

- 1) 若年性特発性関節炎は、全身型、少関節型、多関節型の3型に分類される。
- 2) 若年性特発性関節炎のわが国での発症頻度は、小児人口10万人あたり10～15人である。
- 3) 若年性特発性関節炎では、メトトレキサート（MTX）少量パルス療法の投与量が、RAで認められている最大投与量よりも多くなることもある。
- 4) 全身型若年性特発性関節炎では、マクロファージ活性化症候群を合併することがある。
- 5) RF陽性の多関節型若年性特発性関節炎では、治療抵抗性で関節破壊が進行する場合、生物学的製剤の適応になる事がある。

正解 1)