

Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2007/第27回一般研究助成



新臨床研修医制度がもたらす研究論文数の減少と 一般研究助成事業の展望

理事長 佐 治 重 豊

当財団で平成15年度に起案した「プロジェクトX」, 患者に優しい癌薬物療法は, 5年目に入り, 論理面での発展期を迎えている。規模的にも, 800例以上の臨床試験が予定期日以内に症例集積が可能となり, inter group study の基礎作りも始まった。

ところで, 当財団の事業は, ①研究助成 (過去, 28年間で, 応募総数1,878題に対し407題, 総額56,600万円を助成), ②臨床試験 (36課題を企画・施行), ③施設データマネージャー養成 (345名が履修), ④厚生労働省科学研究推進, 等である。その中で, 現在症例集積中の臨床試験での患者登録状況は, JFMC33-0502 (Stage II B/Ⅲ大腸癌に対する術後補助化学療法としての UFT/LV 経口療法の治療スケジュールに関する第Ⅲ相比較臨床試験) が目標症例840例の大規模臨床試験であったが, 昨年9月に1071例を集計し終了した。JFMC34-0601 (ホルモン陽性 Stage II/Ⅲ A 閉経後乳癌に対するエキセメスタン24週間術前治療の有用性の検討 (第Ⅱ相試験)) は, 当初, トランスレーショナル・リサーチ (TR) 部門の手続が遅延し, 6ヶ月間の延長を要したが, 目標症例の110例を若干上回る116例を集積し, 昨年12月に終了した。JFMC35-C1 (ACTS-RC) (治癒切除直腸癌に対する UFT 療法と TS-1 療法との比較試験) は, 目標症例800例の大規模臨床試験で, 受託試験として開始したが, 現在予定症例数を超える勢いで集積が進んでいる。JFMC36-0701 (進行・再発胃癌に対する TS-1単独療法/TS-1+レンチナン併用療法による第Ⅲ相試験) は, 免疫化学療法の有用性を再評価するもので, 当財団設立当時から課題である。残念ながら登録遅延気味ではあるが, 岡班長の努力で一応の進展をみている。さらに, 新規臨床試験が幾つか企画され, 間もなくキックオフ予定である。

施設データマネージャー (DM) の養成は, 大規模臨床試験の遂行上, 極めて重要な専門職種で, 当財団でも症例登録で多大の協力を得てきた。しかし, 患者カルテを閲覧する関連で, 個人情報保護法の立場から DM の地位向上を踏まえ, 学会認定制度の必要性が求められ, その手法について長年努力してきた。幸い, 昨年度の日本癌治療学会で「施設 DM 認定制度」が発足した。今後は, 当該学会でのワークショップや養成講座で, DM の養成が活発化するものと期待している。

厚生労働省科学研究推進事業 (外国人研究者招へい, 外国への日本人研究者派遣, 若手研究者育成活用, 研究支援者活用) は, 1昨年より当財団でお世話させて頂いているが, 厚生労働省のがん臨床研究の発展のため貢献できていると自負している。

ところで, これら財団事業の中で「一般研究助成」に関しては, 残念ながら経済的理由で若干低迷している。すなわち, 助成金額減と助成件数減である。しかし, 内容面では, 前記 JFMC 34-0601の如く, 一般研究助成で採択された研究課題に端を発して臨床試験が企画・立案され,

同時に基礎部門のTRを平行して起案し、これが厚生労働省科学研究補助金で賄える方策が成立した。すなわち、臨床試験で登録された患者情報の集計と針生検摘出標本を用いた研究である。既に、症例集積は終了したので、本年度より解析が進む予定で、近い将来、ホルモン陽性Stage II/III A閉経後乳癌症例では、あるバイオマーカーが揃えば、術前ホルモン療法により縮小手術が可能となるので、乳癌患者に対する貢献度は図り知れないものと思われる。この意味で、一般研究助成の内容と質は一段と向上し、優秀論文（委員会で選考）に対しては「札幌がんセミナー」での発表が約束されたので、名実ともに格上げが進んだと考えている。

この様に、多くの臨床医や研究者に支えられ、一般研究助成事業は今後も益々の発展が約束されている。しかし、最近の傾向として、医学雑誌、特に学会機関誌などで、原著論文の投稿数が激減している。理由は、新臨床研修医制度と領域別専門医制度の普及に起因するところが大きい様である。すなわち、医学教育は、研究中心の医学部附属病院から、患者中心の一般病院に移り、臨床重視型となったため大学医局への入局者数が減少し、学位取得希望者が激減していると聞く。一方、新臨床研修医制度は、大都市病院への集中現象を惹起し、その結果、基礎医学や研究活動を選ぶ若手医師が激減している。本来、研究は若者の柔軟性と発想が重要で、無限の発展が約束されてきた。そのタイミングが高齢化へと進み、研究希望者が激減してしまったのではと危惧される。日本は、医学研究論文の投稿数で世界をリードしてきたが、これが急速に減速した今、回復の気配はない。近い将来、学会機関誌の維持さえ困難になる時期が到来するかも知れない。患者中心医療と臨床重視型教育は、勿論本来の医療の姿ではあるが、卒業生全員に専門医資格を要求することや研究軽視は問題である。若くて多くの可能性を有する時期に行う、基礎研究による論理的思考の訓練と数学的頭脳の養成は、難病への取り組みと新しい医療技術の開発のため、必須の過程と理解している。この時期が空白となりブラックボックスとなる日本医療の将来に、大きな危惧を抱いている人は多いと思っている。ここに、一般研究助成活動の意義と役割が存在すると理解している。

本日、お届けした冊子は、平成18年度の一般研究助成者の研究成果をまとめたものである。内容的には、先述の如く毎年確実にレベルアップが進んでいる。最後に、本年度の贈呈式でも、昨年に引き続き、年末で大変ご多用のなか、厚生労働省医政局から大臣官房参事官の岡本浩二先生と国立がんセンター病院長の土屋了介先生にご臨席の栄を賜り、心温まる祝辞を頂いた。これら多くの皆様や、財団関連の役員、委員に対し、心から敬意を表し、お礼を述べたい。

最後に、多くの先生方から一般研究助成にご応募頂き、その成果が悩めるがん患者様の治療に役立つ様、職員一同粉骨努力する所存であり、今後とも益々のご支援、ご協力を賜りたいと切望している。

平成20年3月吉日

選考経過報告

一般研究助成選考委員会

委員長 富永祐民

財団法人がん集学的治療研究財団は、がんの集学的治療の発展に貢献する臨床の優れた研究を促進するために、毎年、臨床試験として実施可能な臨床的研究、とくに「患者に優しい癌薬物療法」についての治療法の開発に対する研究を一般研究助成として公募し、助成を行ってきた。

今回ここに収録された論文は、平成18年度に採択された8課題の研究の成果であって、いずれもがん集学的治療に向かって重要な貢献を期待し得るもので、今後この助成が契機となってこれらの研究の一層の進展を心から祈るものである。

平成18年度におけるこの研究助成は、患者に優しい癌薬物療法についての治療法の開発研究に範囲を絞り、応募は43課題であった。

平成18年10月26日に一般研究助成選考委員会を開催、慎重かつ厳正な審査の結果、8課題が採択された。

本財団は集学的な研究を目的としているので、今後これらの研究から臨床試験に結びつく研究に発展することを期待したい。

終りに臨み、ご多忙の中、選考のため多大の労を賜った選考委員の皆様には厚くお礼申し上げますとともに、ここに立派な成果をあげられた8名の研究者の皆様に対して、心からの感謝を捧げ、今後ますますのご研究の進展を希望する。

がん治療のあゆみ 目次

新臨床研修医制度がもたらす研究論文数の減少と 一般研究助成事業の展望	……………	理事長 佐 治 重 豊
選考経過報告	……………	一般研究助成選考委員会・委員長 富 永 祐 民
● 癌性狭窄を伴う進行胆道癌や胃・食道癌の延命と QOL 改善を 目指して—抗癌剤と併用した光線力学的療法の新しい試み—	……………	磯 本 一……………1 長崎大学医学部・歯学部 附属病院
● Ⅲ期非小細胞肺癌に対するシスプラチンとピノレルピンと 3D concomitant boost 法による放射線治療の同時併用療法の 第Ⅱ相試験	……………	上 野 清 伸……………9 大阪府立成人病センター
● 子宮頸癌に対する CDDP + TXL の Weekly 投与を併用する Concurrent Chemoradiotherapy (同時的放射線療法) の 有用性についての検討 (第Ⅰ/Ⅱ相試験)	……………	馬 屋 原 健 司……………15 肺癌研究会 有明病院
● 進行癌症例に対する新治療戦略の確立 —IVR・化学療法併用治療の評価—	……………	椎 名 秀 一 朗……………23 東京大学医学部附属病院
● 悪性脳腫瘍の集学的治療—覚醒下手術による脳機能温存, 抗がん剤持続投与による治療効果の増強—	……………	篠 浦 伸 禎……………33 東京都立駒込病院
● 手術不能肺癌に対する経口 TS-1 併用放射線化学療法の 第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験	……………	新 地 洋 之……………41 鹿児島大学医学部・歯学部 附属病院
● ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を用いた難治性 移植片対宿主病治療に関する多施設共同研究	……………	高 見 昭 良……………47 金沢大学医学部附属病院
● 転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する 2 回の 大量化学療法と末梢血幹細胞移植臨床第Ⅱ相試験	……………	細 野 亜 古……………57 国立がんセンター中央病院
研究経過報告書執筆要項 一般研究助成者一覧 (発刊年度)		

癌性狭窄を伴う進行胆道癌や胃・食道癌の延命と QOL 改善を目指して —抗癌剤と併用した光線力学的療法の新しい試み—

磯本 一*

要旨 悪性狭窄或いは術後胆管再発した胆道癌，手術対象外となった胃癌・食道癌には，光線力学的治療 (PDT) が治療オプションの 1 つである。PDT に抗癌剤を併用することで抗腫瘍効果が増強される可能性がある。平成 19 年にその対象となった患者は，切除後胆管に再発した胆管癌の 1 例と，化学放射線治療後に局所再発した食道癌の 1 例であった。食道癌の 1 例では遠隔転移も伴っていたが，併用治療により局所再発及び転移巣ともに消失した。胆管癌の 1 例でも，比較的長期間局所の制御が可能であった。治療に伴う合併症はみられなかった。併用の相乗・相加作用を *in vitro* で調べるため，ヒト胆管癌細胞株を用いて PDT と抗癌剤 (gemcitabine, CDDP) 投与の基礎的検討を行った。Gemcitabine, CDDP 共に，PDT との相乗効果が得られ，IC50 は著明に減少した。

はじめに

消化器癌は，比較的急速に進展し，診断時に外科的切除術が困難な症例も多く，予後不良な悪性新生物の一つとされている。手術不能或いは再発胆道癌に対しては，化学療法としてゲムシタビン，ゲムシタビンとシスプラチン或いは TS-1 との併用療法も試みられているが，抗腫瘍効果や生命予後の明らかな改善をみるまでには至っておらず，有効な化学療法も現在まで確立されていない。進行胆管癌はしばしば胆管狭窄を来して，閉塞性黄疸を生じ，予後不良の要因や患者の quality of life (QOL) に悪影響を及ぼす。この癌性狭窄に対しては，ステント挿入など palliative therapy が試みられてきたが，再閉塞や繰り返す胆管炎などの問題が起きることも少なくないため，予後や QOL に大きく改善しているとは言い難い。最近の欧米の報告で，癌性狭窄を来した手術不能或いは術後再発胆管癌患者に対し，光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) が，予後の改善や QOL の改善に有用である，との報告がみられた^{1,2)} が，本邦で施行している施設は少なく，未だ確立した治療法ではない。

進行食道癌においては，依然として根治手術における周術期や術後の合併症の頻度は少なくなく，手術自体の浸襲も大きいのが現状である。近年，化学放射線療法は進行食道癌に対して

*長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科

は手術に匹敵する治療成績を示す報告がみられ³⁾、臓器温存や患者の QOL の観点から注目を集めている。ただし、放射線照射や化学療法の合併症の管理に難渋する例もみられ、治療後の再発や新病変の出現など解決すべき問題点もある。食道局所の再発・新病変に対しては、放射線の再照射が不可能なため、表在性の場合には内視鏡治療の対象となるが、その際有用な治療の 1 つとして、PDT が挙げられる⁴⁾。消化器領域では表在性食道癌に加え、早期胃癌が PDT の適応である。実際には、手術不能或いは拒否例や内視鏡的粘膜下層剥離術後の遺残病変などに行われ、salvage therapy との位置付けである。

本研究は、癌性狭窄を来した手術不能或いは術後再発胆管癌患者、手術不能などで PDT を選択した胃癌・食道癌患者に対し、化学療法を併用した集学的治療を行い、その有効性や安全性を評価することを目的とした。

対象と方法

進行胆管癌の、胆管断端再発による非治癒切除症例或いは切除不能胆管癌のステント留置症例を対象とし、gemcitabine 投与の必要性を説明し文書で同意の得られた患者に対して、PDT との併用治療を行った。

PDT は、フォトフリン (Porfimer sodium, ワイス社) 2 mg/kg を静注し、注射後 48 時間後、必要に応じて 72 時間後にも、レーザー光を照射した。レーザー装置は、浜松ホトニクス社製 EDL-1 を用い、630nm 波長の赤色光を、radial type のプローブにて照射した。照射エネルギーの設定は、100J/cm² を原則とした。照射ルートは、腫瘍部位などにより経皮経肝或いは経乳頭のかを選択した。治療後、再発の有無、無再発期間、生存期間、皮膚科医による光線過敏テストなどによる副作用の有無などを調べた。

食道癌に対しては、化学放射線療法施行後の再発・新病変或いは外科手術高危険例ないし拒否患者であり、原則として深達度が粘膜下層までで遠隔またはリンパ節転移のない症例を対象とした。胃癌では、内視鏡的粘膜切除術・粘膜下層剥離術施行後の遺残・再発で内視鏡的治療の再施行が困難な場合、外科手術高危険例ないし拒否患者であり、原則として深達度が粘膜下層までで遠隔またはリンパ節転移のない症例を対象とした。cisplatin (CDDP) 投与の必要性を説明し文書で同意の得られた患者に対して、PDT との併用治療を行った。PDT は上述の如く施行したが、プローブは前方照射型を用いた。治療後、再発の有無、皮膚科医による光線過敏テストなどによる副作用の有無などを調べた。

PDT と抗癌剤の併用効果の基礎的検討として、*in vitro* の実験を行った。ヒト胆管癌細胞株 (CCK-S1) を用いて、PDT と gemcitabine, CDDP との相加・相乗効果を調べた。各濃度の薬剤の単独群、PDT (波長は 630nm, 薬剤はフォトフリン, 照射エネルギーは 30J/m²)⁵⁾ 単独群、PDT と抗癌剤との併用群の 3 群に分けて、細胞増殖活性を MTS assay で評価した。

結 果

PDT が施行された進行胆道癌の13例（計14回照射，男性 9 例，平均67歳，疾患の内訳：肝門部胆管癌10例，肝内胆管癌肝門浸潤 1 例，他院での乳頭部癌切除術後局所再発含）中，化学療法に同意された患者は肝門部胆管癌の 1 例（63歳男性）であった。拡大右葉切除後，胆管切除断端に再発がみられ，化学療法と PDT（2 日間で計300J 照射）を併用した。施行直後軽度日焼け様皮膚炎を来したが，重篤な副作用には至らなかった。施行後は胆管狭窄を来することなく術後 3 年が経過したが，転移（腹膜）にて死亡された。

表 1 PDT の胃・食道癌対象例

	年齢 性	疾患	初発／再発	病理診断	局所再発
1	93 M	胃癌	初発	中分化腺癌，m	なし
2	73 M	食道癌	再発	低分化扁平上皮癌，sm	なし
3	54 M	食道癌	再発	中分化扁平上皮癌，sm	あり
4	85 M	食道癌	再発	低分化腺癌，m	あり
5	76 M	食道癌	初発	扁平上皮癌，sm	なし
		胃食道接合部癌	初発	腺癌，m	なし
6	71 M	食道癌	再発	低分化腺癌，sm	なし
7	75 M	食道癌	再発		なし
8	91 F	胃癌	初発		なし

胃・食道癌に PDT を施行した症例は，8 例 9 病変である（表 1）。男性 7 例，女性 1 例で，平均77歳であった。胃癌 2 例，食道癌が 6 例で，食道癌の 1 例では胃・食道接合部癌が併存していた。初発が 4 例で，再発例は化学放射線治療後の再発ないし新病変であった。1 施行当たり 355～1570J，平均680J を照射した。副作用としては発熱が多くみられたが，光線過敏症はなかった。その他，誤飲性肺炎，狭窄がみられた。9 病変中 7 病変は，再発なく経過している。8 例中 1 例では PDT と化学療法の併用治療を行ったが，その症例を供覧する。食道中下部の Stage III の 3 型食道癌に対し，5-FU と CDDP による化学放射線療法で完全貫解した。しかしながら，約 5 年後に局所再発（図 1）と右肺転移（図 2）を来したため，PDT と CDDP とを併用した治療を行った。局所再発，転移巣ともに消失した（図 3，図 4）。

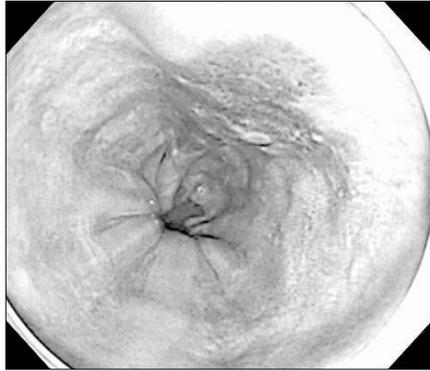


図1 食道癌の局所再発



図2 肺転移巣



図3 食道再発病巣の消失



図4 肺転移巣の消失

in vitro の実験では、CCK-S1に対する gemcitabine, CDDP の IC50 は、各々 35 nM, 9 μ M であったが、PDT と併用することで、各々 7.5 nM (約 5 分の 1) 及び 0.95 μ M (約 10 分の 1) となり、増感効果がみられた (図 5, 図 6)。PDT に関しては 50 mg/mL のフォトフリンが至適濃度と考えられ、gemcitabine と CDDP を IC50 濃度で PDT と併用すると、いずれの薬剤でもほぼ完全な抗腫瘍効果が得られた (図 7, 図 8)。

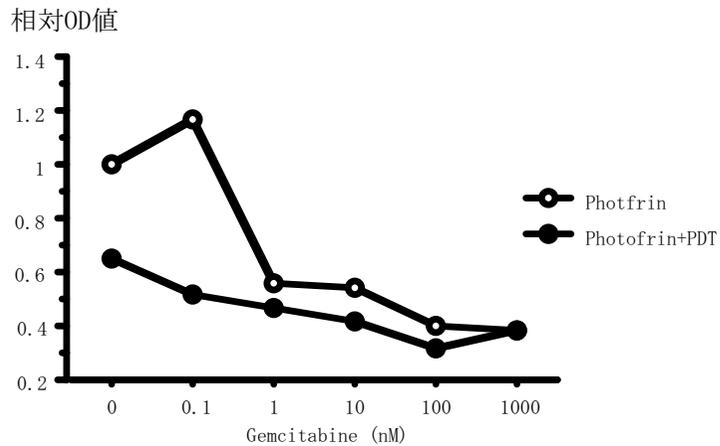


図5 光線力学的治療(PDT)とgemcitabine

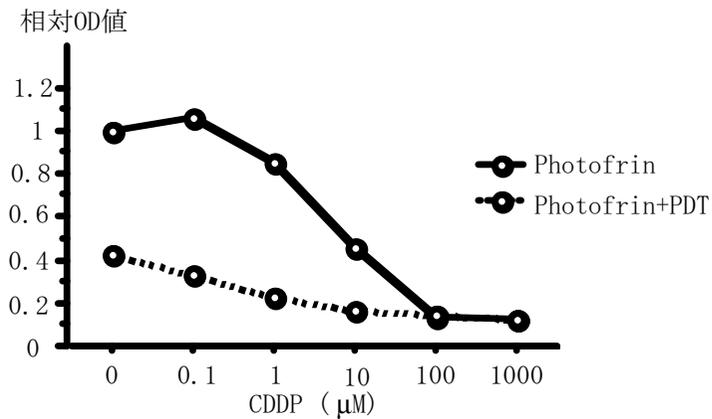


図6 PDTとcisplatin(CDDP)

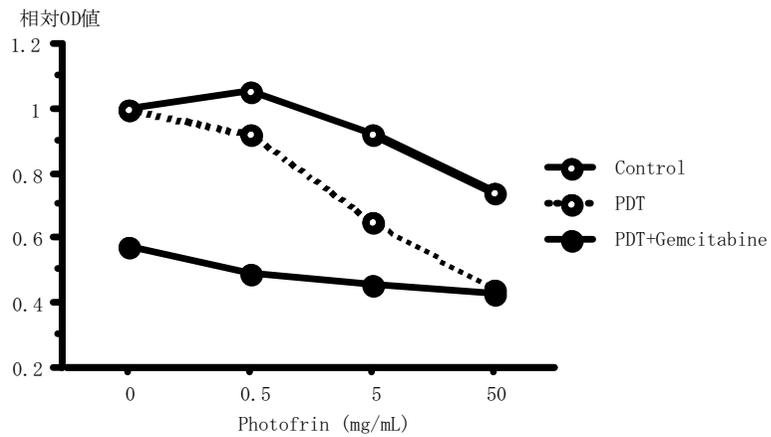


図7 PDTとgemcitabine—フォトフリンの用量依存性—

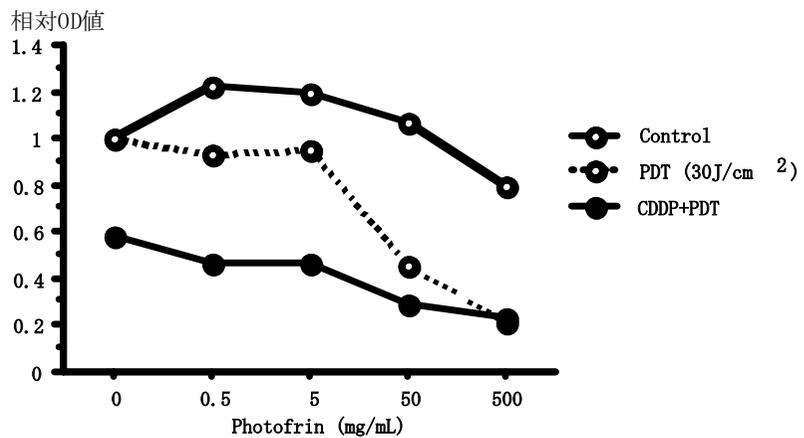


図8 PDTとCDDP—フォトフリンの用量依存性—

考 察

PDTと抗癌剤の併用における相加・相乗効果の機序を解明するために、*in vitro*のヒト胆管癌細胞を用いた実験で、PDTと抗癌剤の併用により相乗効果がみられた。また、併用によりフォトフリン投与量や照射エネルギー量が減少できれば、PDT自体に伴う副作用の軽減も期待できる。

PDTは臨床でも抗腫瘍効果を発揮し、悪性狭窄を伴う胆道癌に対しても、生存期間の有意な延長やQOLの改善が得られることが知られている^{1,2)}。実際、胆管断端再発例においても、化学療法との併用で、軽度皮膚炎以外に重篤な合併症を来すことなく、比較的長期に局所制御がなされた。PDTは悪性狭窄を来した進行胆管癌や胆管断端再発・遺残による非治癒切除症例において、安全で局所制御に有用な治療オプションである。

胃・食道癌において、早期ないし表在癌症例でPDTの有用性が報告されている⁴⁾が、今回の検討で、進行食道癌の化学放射線療法後の再発や新病変に有用であることが確認された。抗癌剤（gemecitabine, CDDPなど）の増感剤として臨床的意義（比較的少量投与）については今後の課題である。

文 献

- 1) Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* **125**: 355–363, 2003.
- 2) Ortner MA, Dorta G. Technology insight: Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* **3**: 459–467, 2006.
- 3) Mackay S, Stefanou G. Management of oesophageal carcinoma. *Aust Fam Physician* **35**: 202–206, 2006.
- 4) Yano T, Muto M, Minashi K et al. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* **62**: 31–36, 2005.
- 5) Uehara M, Inokuchi T, Tobita T et al. Expression of heat shock protein 47 in the fibrous tissue adjacent to mouse tumour subjected to photodynamic therapy. *Oral Oncol* **43**: 804–810, 2007.

Ⅲ期非小細胞肺癌に対するシスプラチンとビノレルビンと 3D concomitant boost 法による 放射線治療の同時併用療法の第Ⅱ相試験

上野 清伸*

要旨 Ⅲ期の非小細胞肺癌の治療は、放射線と抗癌化学療法の同時併用療法が行われる。今回我々は、シスプラチン、ビノレルビンの抗癌化学療法に、三次元原体照射法でブーストを加えた3D concomitant boost法による放射線治療を同時併用する第Ⅱ相試験を計画した。治療法の概略は、1コース目は抗癌剤単独、2コース目は、抗癌剤と放射線の同時併用、その後最大2コースの抗癌剤治療を行う。現在まで解析可能な症例は36例であった。副作用として、好中球減少などの血液毒性や、放射線治療に関係する食道炎や肺臓炎などがみられたが、重篤なものはなかった。また、奏功率は91.7%であった。Median survival timeにはまだ達しておらず、Progression-free survival timeは14.5ヶ月であった。この治療法は、従来の治療法と比べても、良好な成績であると考えられる。

はじめに

日本における肺癌の死亡者数は年々増加傾向にあり、男性では死因の首位に躍り出た。肺癌の治療法としては、手術療法、放射線療法、抗癌化学療法が挙げられる。非小細胞肺癌のStage I期からⅢA期の一部は、手術（高齢者や、重篤な合併症のある場合は放射線）を中心とした治療法が行われる。また遠隔臓器への転移を伴うⅣ期の治療法は、抗癌化学療法が中心となる。しかし、肺癌特に進行性肺癌は予後が悪く、治療成績の向上が望まれる。予後の向上をめざすには切除不能のⅢA期、胸水を有さないⅢB期の非小細胞肺癌の集学的治療戦略が重要である。

このグループの症例において1970年代以前は、放射線単独治療が行われていた。1980年代になり、臨床試験等により、プラチナ製剤を含む抗癌化学療法と放射線治療の併用療法が、放射線単独療法より優れていることが報告された¹⁾。1990年代になり抗癌剤と放射線治療のタイミングに関して検討された。その結果、放射線と抗癌剤の同時併用の方が逐次併用より予後の向上が見られる^{2,3)}との報告がなされた。

しかし治療成績は十分に満足できるものではなく、さらに治療成績の向上を目指すためには、

*大阪府立成人病センター呼吸器内科

抗癌剤の治療効果を上げるか、放射線治療の効果を上げる必要があると考えられる。

抗癌剤治療に関しては、1990年以降に承認された新規抗癌剤の出現により、従来に比べて治療成績がやや向上し、副作用も軽減された。しかし、その治療成績は決して満足のいくものではない。

放射線治療に関しては、従来対向2門の1日1回照射が行われてきた。しかし近年、照射方法の進歩により、1日2回以上照射する多分割照射や、病巣の形や範囲に合わせて3次元的に線量を集中させる3次元原体照射法(3D-CRT)などが行われるようになって来た。3D-CRTは病巣に正常組織への影響を許容範囲内にとどめて、病巣にできるだけ大量の線量を投与することにより局所制御率を向上させる目的がある。当院でもリンパ節転移のない肺癌症例に3D-CRTを行い、良好な成績を得ている。

今回我々は、シスプラチン(CDDP)とビンoreルビン(VNR)の化学療法と、3D concomitant boost法による放射線治療による同時併用の第Ⅱ相試験を計画した。

対象と方法

対象は、前治療のない70才以下の切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌症例で、悪性胸水の貯留を認めず、各種の臓器機能が維持されている症例である。治療のスケジュールは、図1のとおりである。化学療法に関して、化学療法の単独治療期はCDDP80mg/m²(Day1)とVNR25mg/m²(Day1,8)、放射線同時併用期はCDDP80mg/m²(Day1)とVNR20mg/m²(Day1,8)、化学療法追加期はCDDP80mg/m²(Day1)とVNR25mg/m²(Day1,8)を投与する。経過中に毒性がきつい場合は規定に従い抗癌剤を減量する。

放射線療法に関しては、1日2回照射で、朝に辺縁部より適切なマージンを取り、同側肺門リンパ節、気管分岐部リンパ節、両側上縦隔および両鎖骨上リンパ節を含む領域を2Gy/Day×20回、夕方に原発巣と短径1cm以上のリンパ節(GTV)に適切なマージンをとった領域を3D concomitant boostで1.2Gy/Day×20回照射する。すなわち、3.2Gy/Dayを20日間(4週間)行う。

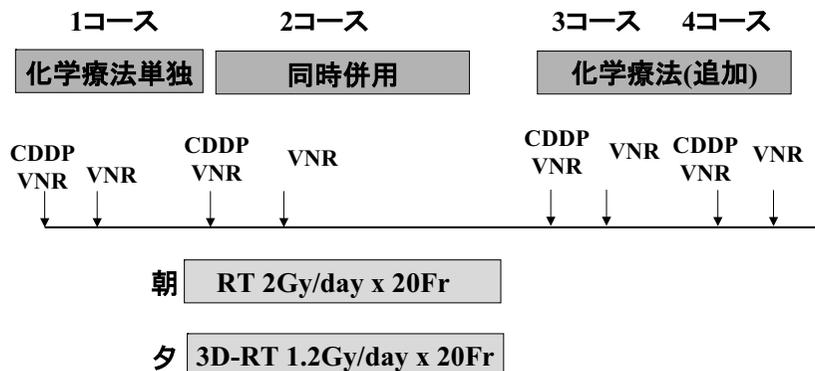


図1 治療スケジュール

結 果

試験はまだ進行中であるが、現在まで36例（男性29例，女性7例）が解析可能であった。組織型は，腺癌22例，扁平上皮癌11例，大細胞癌3例であった。臨床病期はⅢAが13例，ⅢBが23例であった。

副作用は，血液毒性に関する Grade3 (G3) 以上のものでは，ヘモグロビン減少 G3 が3例，白血球減少は G3 が15例と G4 が12例，好中球減少は G3 が4例と G4 が24例であった。非血液毒性は，GPT 上昇 G3 が1例，発熱性好中球減少 G3 は6例，嘔気 G3 が1例であった。放射線関係の副作用として，食道炎 G3 が3例と肺臓炎 G3 が1例あった。

治療効果は，CR が7例，PR が26例，SD は3例で，奏率は91.7%であった。Overall survival time は図2のとおりである。まだ Median survival time (MST) には達しておらず，また Progression-free survival time (PFS) は14.5ヶ月であった。既に再発が認められた症例は，23例であった。再発形式は，遠隔再発のみが9例で，その内訳は肺内転移が5例と脳転移が4例であった。また局所再発は14例で，そのうち局所のみが11例で，局所と遠隔転移を認めたものが3例であった。現在までの死亡例は9例であった。

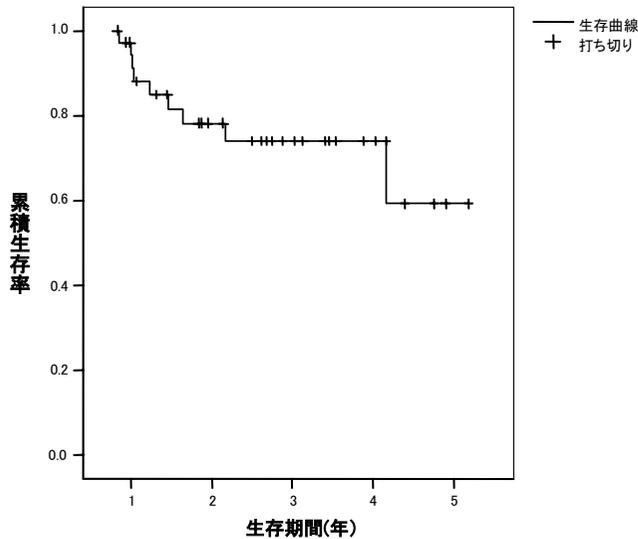


図2 Overall survival time (N=36)

考 察

手術不能のⅢ期非小細胞肺癌症例においては、局所コントロールが不十分であると、完治をめざすのは難しいと考えられる。実際幾つかの論文でも、局所コントロールの改善が、遠隔転移を減らし、生存期間を延長することが示されている^{4,5)}。すなわち、このグループでは、まず局所の制御が重要であると考えられる。

Ⅲ期の非小細胞癌の治療方法は、放射線単独の時代から、放射線化学療法を同時に行う時代へと、大きく変化してきた。しかし、古瀬らの報告¹⁾によると、Ⅲ期の非小細胞肺癌症例における放射線化学療法を受けた症例の MST は、同時併用群では16.5ヶ月、逐次併用群では13.3ヶ月と、同時併用群の方が有意に良好であったが、その成績は決して満足のいくものではない。

近年放射線照射の分野における進歩はめざましいものがある。周辺の正常組織へのダメージを減らしながら、局所への放射線の線量を増やす方法として、1日2回以上照射する多分割照射法や3D-CRT法が行われるようになってきた。Sunらは手術不能の非小細胞肺癌症例に対して、我々の照射と同様の3D-CRTをブーストとして用いた照射法(CBT)と、従来の照射法(CTT)を比較した無作為化第Ⅱ相試験を行った。放射線単独の治療ではあるが、奏功率は、CBTが69.8%とCTT48.1%であり、CBT照射法の有用性が示唆された⁶⁾。また、Ishikuraらは、Ⅲ期の非小細胞肺癌の症例に、多分割照射法である1日3回照射を行う hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) と、CDDP と VNR の化学療法を同時併用した第Ⅱ相試験を行った⁷⁾。この照射方法も従来の照射と比較して、局所により大量の放射線照射が行える。30例が登録され、奏功率は83%、MSTは24ヶ月、PFSは10ヶ月であり、古瀬らの報告と比べても治療成績が向上しており、局所の照射量を増した方が、治療成績が良好であることを示唆している。

今回の我々の第Ⅱ相試験は、現時点では予定症例数に達していないため、参考程度である。副作用に関しては、放射線療法、化学療法ともに、Grade3,4の副作用は見られたが、重篤なものはなかった。また、非血液毒性に関しても、重篤なものは見られなかった。奏功率は91.7%と従来報告されている臨床試験の成績と比較して良好であった。またPFSは14.5ヶ月であり、こちらも従来の報告と比較しても良好である。放射線の照射期間も最短4週間また最大で5週間であり、治療期間の短縮につながった。

おわりに

現在までのデータでは、CDDP、VNRの化学療法と、3D concomitant boost法による放射線同時併用法は、有用な治療手段である可能性が示唆された。今後、予後不良因子等を詳細に検討する予定である。

文 献

- 1) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al : A randomized trial of indication chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **323** : 940 – 945, 1990.
- 2) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al : Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small lung cancer. *J Clin Oncol* **17** : 2692 – 2699, 1999.
- 3) Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al : Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer ; Groupe Lyon-Saint Etienne d'Oncologie Thoracique-Group Francais de Pneumo-Carcinologie NPC95-01Study. *J Clin Oncol* **23** : 5910 – 5917, 2005.
- 4) Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al : Local control in medically inoperable lung cancer : an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Onco Biol Phys* **27** : 507 – 516, 1993.
- 5) Perez CA, Bauer M, Edelstein JH, et al : Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Onco Biol Phys* **12** : 539 – 547, 1986.
- 6) LM Sun, SW Leung, CJ Wang, et al : Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer : preliminary report of a prospective randomized study. *Int J Radiat Onco Biol Phys* **47** : 413 – 418, 2000.
- 7) Ishikura S, Ohe Y, Nihei J, et al. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Onco Biol Phys* **61** : 1117 – 1122.

子宮頸癌に対する CDDP+TXL の Weekly 投与を併用する Concurrent Chemoradiotherapy (同時的化学放射線療法) の 有用性についての検討 (第 I / II 相試験)

馬屋原 健司, 竹島 信宏, 藤原 潔, 平井 康夫, 瀧澤 憲*

要旨 目的: 子宮頸癌に対するシスプラチンとタキソールの weekly 投与を併用する同時的化学放射線療法の有用性について検討する。

対象と方法: 対象は20歳以上70歳未満, PS2以下で主要な臓器機能を有する子宮頸癌症例。放射線治療は骨盤部の外照射と高線量率腔内照射を用い, シスプラチンとタキソールは1週間隔で放射線終了時まで投与とした。シスプラチンは30mg/m²に固定しタキソールを30mg/m²より開始し10mg/m²ずつ増量して計6レベルで検討した。各レベルには3~6例を登録し, 3例以上に用量制限毒性を認めた場合にそのレベルを最大耐用量とした。

結果: 計20例が登録されレベル3でタキソールによるアレルギー反応による4コースでの終了となった1例とレベル4での脱水と不整脈により2コースで終了になった1例が用量制限毒性ありと判定された。いずれも非血液毒性によるもので当初懸念された血液毒性による用量制限毒性は認められなかった。放射線治療は全ての症例で休止することなく予定通り完遂された。第I相試験が終了したばかりだが20例中16例で完全完解が得られている。

結論: 第I相試験の結果よりシスプラチン30mg/m², タキソール50mg/m²を併用した同時化学放射線療法は急性期毒性で許容範囲内であり安全に施行しうると考えられた。

はじめに

子宮頸癌の治療に米国では化学療法併用放射線療法 Concurrent Chemoradiotherapy (CCR) が標準的になっている。しかし米国と日本とでは放射線治療の対象症例や照射方法に相違点が見られるために本邦での標準的な放射線治療に化学療法を同時併用した場合に有意な予後の改善が得られるかについては未だ明らかではない。同時併用する薬剤としてシスプラチン (CDDP) をベースにしたレジメが一般的である。再発・進行子宮頸癌に対して CDDP 単剤よりも CDDP と TXL の併用投与がより有効である可能性があり, GOG で weekly CDDP+TXL 併用 CCR の第 I / II 相試験が行われその有効性が報告検討されている。

* 癌研究会有明病院婦人科

そこで本研究は、日本人女性の子宮頸癌治療において weekly CDDP+TXL 併用放射線治療 (CCR) の至適薬剤投与量 (推奨量) を決定し、次にその用量による CCR の有用性の検討を目的とした。本邦では放射線療法に併用する抗癌剤は CDDP 単独投与が多いがその投与量および投与方法については標準的なものがない。CDDP+TXL 併用 CCR はアメリカで第 I 相臨床試験が行われているが日本女性については我々の試験が最初である。本臨床試験は本邦での CCR の確立に意義あるものと考えられる。

対象と方法

1. 対象

対象症例は、以下の基準を全て満たすものとした。

- 1) 組織学的に子宮頸部癌であること。
- 2) 腔内照射を含めて標準的放射線治療が可能であること。
- 3) Phase I は FIGO の臨床進行期分類 I b2-IVa 期までとするが phase II は FIGO の臨床進行期分類 IIIb 期の扁平上皮癌のみを対象とする。
- 4) 年齢は満20~70歳の患者
- 5) Performance status (PS) が 0 - 2 (ECOG の基準) である患者。
- 6) 6ヶ月以上の生存が期待できること。
- 7) 十分な骨髄、肝、腎機能を有する症例で以下の基準を満たすこと。白血球数 $3000/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン $10\text{g}/\text{dl}$ 以上、血小板 150000 以上、血清総ビリルビン $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以下、GOT, GPT 施設基準値の2倍以下、血清クレアチニン $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以下。
- 8) 書面にてインフォームド・コンセントが得られること。

2. 治療方法

1) 放射線治療

放射線治療は外部照射と高線量率腔内照射 (HDR-ICBT) の併用とした。臨床進行期 I b2 ~ II b 期には計 50.4Gy ($21.4\text{Gy}/12\text{Fr}$ より中央遮蔽をおく) を1日1回 1.8Gy 、週5回法で行い腔内照射開始後は外部照射を同日には行わないこととした。臨床進行期 III ~ IV a 期以上では計 50.4Gy ($30.6\text{Gy}/17\text{Fr}$ ないし $39.6\text{Gy}/22\text{Fr}$ より中央遮蔽をおく) とした。

2) 化学療法

CDDP と TXL の投与は外部照射開始後1週間以内に開始し放射線治療期間7週間にわたり1週間隔で静脈内点滴投与とした。薬剤は開始週の第1~3日に投与し、まず TXL ついで CDDP の順番に投与し、制吐剤として 5hydroxytryptamin₃ (5-HT₃) 受容体拮抗薬、デキサメサゾン、メトクロプラミドを投与した。G-CSF 製剤は原則として ASCO のガイドラインを日本癌治療学会で改訂した基準に準じた。

3) CDDP と TXL 投与量設定と MTD/DLT

本試験での CDDP と TXL の投与は、表 1 に示すように CDDP を $30\text{mg}/\text{m}^2$ に固定し TXL のみ増量し投与レベル 1 から開始した。MTD に達しない場合は投与レベル 5 を RD とし、投与レベル 1 が MTD の場合は投与レベル - 1 に減量するものとした。

各投与レベルの最小症例数は 3 例とし、容量制限毒性 (Dose-limiting toxicity: DLT) を認めず、また 5 コース以上の化学療法が遂行できれば次のレベルに進み、3 例中 1 症例でも DLT が出現した場合や 5 コース未満の化学療法しか遂行できない場合にはさらに 3 例を追加した。DLT の出現が 6 例中 2 例以内であれば次のレベルに増量するが 6 例中 3 例以上に DLT が出現した場合はそのレベルを最大耐用量 (Maximum tolerate dose: MTD) とし、その前のレベルを推奨投与量 (Recommended dose: RD) とした。

DLT は、1) G-CSF を使用しても Grade4 の好中球減少が 3 日以上継続した場合、2) G-CSF を使用しても抗生剤投与を必要とする 38.5°C 以上の発熱を伴う Grade4 の好中球減少が発現した場合。3) Grade4 の血小板減少が発現した場合または血小板輸血を必要とした場合。4) Grade3 以上の肝障害が発現した場合。5) 悪心、嘔吐、食欲不振および疲労を除く Grade3 以上の非血液毒性が発現した場合とした。

表 1 投与レベルと薬剤投与量

投与レベル	シスプラチン (CDDP)	タキソール (TXL)
- 1	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$20\text{mg}/\text{m}^2$
1	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$30\text{mg}/\text{m}^2$
2	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$40\text{mg}/\text{m}^2$
3	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$50\text{mg}/\text{m}^2$
4	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$60\text{mg}/\text{m}^2$
5	$30\text{mg}/\text{m}^2$	$70\text{mg}/\text{m}^2$

4) 治療の休止および中止基準

放射線治療の休止基準は、1) 白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数が $25000/\text{mm}^3$ 未満に減少する場合、2) Grade3 以上の嘔吐、下痢などの消化器症状を示す場合のいずれかを生じた場合に放射線治療を一時休止しそれぞれの基準から回復し次第、放射線治療を再開することとした。

化学療法の休止基準は、1) 38.5°C 以上の発熱を伴う明らかな感染症を認める場合、2) 投与当日の白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 未満 (または好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満) または血小板数が $50000/\text{mm}^3$ 未満に減少する場合、3) Grade3 以上の肝・腎機能障害を示す場合のいずれかを生じた場合には化学療法を休止し、それぞれの基準から回復し次第、化学療法を再開することとした。

また治療中止基準としては、1) 症状の悪化や新たな病変の出現が確認された場合、2)

患者本人または患者代理人より試験中止の申し出があった場合, 3) 副作用・全身状態の悪化, その他の合併症により試験の継続が困難と判断された場合, 4) 治療を要する他の疾患が発現した場合, 5) 主治医が治療の継続が困難と判断した場合とした。

5) 有害事象および抗腫瘍効果の評価方法

有害事象の程度は Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0(CTCAE)-December 12, 2003に基づいて判定する。

治療効果は治療終了直後および治療終了後 3 ヶ月の時点で内診, 病理組織学的検査, 画像診断, 腫瘍マーカーなどを用いて総合的に判断した。

結 果

1. 患者背景

症例は2005年10月から2007年 8月までに癌研有明病院に入院し本試験に登録された20例である。表 2 に症例の背景因子を示した。症例の平均年齢は54歳 (28~69歳) で全例が PS0であった。臨床進行期は II a が 2 例, II b が 6 例, III b が 12 例であり組織型は扁平上皮癌15例, 腺扁平上皮癌 4 例, 腺癌 1 例であった。腫瘍径は 4 cm 以下が 8 例, 4 cm を超えるものが12例と 6 割に bulky な腫瘍を持つ症例が含まれていた。

表 2 Patients characteristics

		Number (%)
Total number		20
Age	Mean	54
	Range	28-69
Performance status	0	20 (100%)
	1	0
	2	0
FIGO Stage	II a	2 (10%)
	II b	6 (30%)
	III b	12 (60%)
Tumor diameter	<4cm	8 (40%)
	>4cm	12 (60%)
Histology	Squamous cell carcinoma	15 (75%)
	Adenocarcinoma	1 (5%)
	Adenosquamous carcinoma	4 (20%)

2. TXL 増量試験結果

表 3 に各レベルの登録患者数および DLT 出現数を示した。レベル 3 まで DLT を認めなかったがレベル 4 で 3 例中 1 例に Grade3 の脱水と grade2 の不整脈が認められ, これ以上の試験

継続を危険と判断し試験を中止した。さらに米国での phase I/II study で CDDP30mg/m², TXL50mg/m²を 3 例中 1 例しか完遂できなかったことが報告¹⁾されたため本臨床試験の効果安全性委員会で協議し、レベル 4 を暫定的最大耐用量 (MTD) としレベル 3 を暫定的推奨用量 (RD) とした。さらに安全性を評価し真の推奨用量を決定するためにレベル 3 での症例を 6 例追加した。追加した 6 例中 1 例に TXL によるアレルギー症状出現し試験の継続を中止したが残り 5 例は DLT の出現を認めずレベル 3 を推奨用量 (RD) とした。

表 3 Dose escalation

Level	CDDP (mg/m ²)	TXL (mg/m ²)	No. of patients	No. of DLT
-1	30	20	0	
1	30	30	5	
2	30	40	3	
3	30	50	3	追加 6 1
4	30	60	3	1
5	30	70	0	
Total			20	2

3. 有害事象

血液毒性を表 4 に示した。白血球減少, 好中球減少, 貧血は全レベルで高頻度に認めレベル 3 の頻度は白血球減少 (40%), 好中球減少 (35%), 貧血 (25%) であった。またレベル 3 で 1 例に Grade4 の白血球減少を認めた。しかし試験開始当初に懸念された血液毒性で DLT となった症例は 1 例もなかった。

非血液毒性を表 5 に示した。全有害事象でレベル 4 は認めないもののレベル 4 の 1 例にレベル 3 の脱水とレベル 2 の絶対性不整脈を認め治療継続を中止した。悪心と下痢は高頻度に認める非血液毒性の有害事象であるが Grade3 の下痢を 1 例に認めるに止まった。

表 4 Hematological toxicity

Level	No. of patients	Leukopenia				Neutropenia				Anemia				Thrombocytopenia			
		Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
1	5	0	3	2	0	2	1	2	0	1	1	2	0	1	0	0	0
2	3	0	1	2	0	0	2	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
3	9	2	3	3	1	2	3	2	0	2	6	1	0	0	0	0	0
4	3	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	2	0	0	0
Total	20	3	7	8	1	5	6	7	0	4	9	5	0	3	0	0	0

表 5 Non-Hematological toxicity

Level	No. of patients	Nausea				Vomiting				Diarrhea				Urinary frequency			
		Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
1	5	2	2	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0
2	3	1	2	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0
3	9	7	0	0	0	0	0	0	0	6	2	1	0	1	0	0	0
4	3	1	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Total	20	11	6	0	0	3	1	0	0	10	7	1	0	2	0	0	0

Level	No. of patients	Skin				Pain				Dehydration				Cardiac arrhythmia			
		Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
1	5	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	9	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Total	20	1	0	0	0	6	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

4. 治療完遂率

放射線治療は、全例休止や中止をすることなく遂行可能であった。化学療法は DLT となったレベル 3 の 1 例とレベル 4 の 1 例を除き 5 コース以上の投与が可能であった。RD としたレベル 3 において DLT にて試験継続を中止した 1 例を除く 8 例中 4 例に 1 回も休薬せず 7 コース投与可能であった。

5. 抗腫瘍効果

観察期間中央値は 17ヶ月 (4~25ヶ月) と短い治療終了後 3ヶ月での効果判定では 20例中 17例が CR であった。再発は 4 例に認められた (表 6)。

表 6 Failure patterns at the 3 months after CCR

Pt	投与レベル	臨床進行期	組織型	再発部位	再発後の治療	再発治療後
1	1	IIIb	扁平上皮癌	子宮頸部に残存	子宮全摘出術	CR
2	2	IIIb	腺扁平上皮癌	子宮頸部に残存	子宮全摘出術	CR
3	3	IIb	腺癌	子宮頸部に残存	子宮全摘出術	CR
4	4	IIb	扁平上皮癌	肝転移・肺転移・骨転移	化学療法	PD

4 例中 2 例は扁平上皮癌, 1 例が腺扁平上皮癌, 1 例が腺癌であった。扁平上皮癌の 1 例は再発時の組織診で腺癌と診断されており, 本来は扁平上皮癌ではなく腺扁平上皮癌であった可能性が高いと考えられる。また 4 例中 3 例は子宮頸部の局所再発であり, その全てに子宮全摘出術が施行され現在は無病となっている。残り 1 例は肝臓・肺・骨に遠隔転移をきたし現在化学療法中である。

考 察

米国では臨床試験の結果¹⁻⁴⁾を踏まえて子宮頸癌治療に同時的放射線療法 (CCR) が標準治療となっている。ランダム化比較試験を対象に行われた CCR のメタアナリシスの結果, シスプラチンを含む化学療法の同時併用により局所再発や遠隔転移が有意に減少し, 生存率で 10%を超える改善が得られることが明らかとなった。しかし米国の報告では, 1) 多くはリンパ節転移陰性例が対象である, 2) 対照群の治療成績, 特に局所制御率が日本の標準治療より悪い, 3) 化学療法併用群の治療成績が日本の標準的治療成績と同等である⁵⁻⁷⁾, 4) 米国の放射線治療は日本の治療とはかなり異なり治療期間が 2 週間ほど長い, 5) 腺癌と扁平上皮癌を別に評価すべきであるなどの問題点が指摘される。さらに Pearcey らカナダのグループは RTOG90-1 と同様な症例を対象に CCR を行い検討したが CCR の有用性を示す結果は得られなかった⁸⁾。米国の NCI は子宮頸癌の放射線治療に化学療法を併用するように勧告しているが CCR をそのまま本邦に導入すべきか疑問が生じる。即ち, 本邦でも CCR の有用性を証明するとともに何をどのように用いるべきか検討すべきである。

米国におけるシスプラチン (CDDP) 40mg/m²/week, 6weeks については効果があると評価されたがプロトコル完遂率が 50%未満であった。大野らは CDDP 単独を併用する CCR で第 I 相試験を行い CDDP 40mg/m²/week, 5weeks (外照射終了まで) が第 II 相試験に向けた推奨

容量 (RD) であると報告した⁹⁾。我々は外照射および腔内照射終了までの全治療期間 (7 週間) に CDDP を $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ を併用する CCR を行い検討した結果、連続する 7 例中 2 例が CDDP 投与を 2 回スキップしたものの全例が放射線治療を完遂した。パクリタキセル (TXL) については扁平上皮癌の細胞培養レベルで放射線治療増感作用が報告¹⁰⁾されており、CDDP との併用で相乗効果も認められている¹¹⁾。また再発・進行子宮頸癌に対しても CDDP 単剤よりも CDDP と TXL の併用投与がより有効であったとする報告¹²⁾もある。そして最近 GOG で実施された weekly CDDP+TXL 併用 CCR の第 I 相試験の結果から米国における推奨容量 (RD) は CDDP $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$, TXL $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$, 6weeks) と報告された¹³⁾。

以上から我々は CDDP を $30\text{mg}/\text{m}^2$ に固定し TXL のみを $30\text{mg}/\text{m}^2$ (レベル 1) から $70\text{mg}/\text{m}^2$ (レベル 5) まで設定し第 I 相試験を開始した。当初レベル 3 までは MTD を認めなかったが、レベル 4 の 1 例で Grade3 の脱水と Grade2 の不整脈を認め試験継続が危険と判断し中止症例となった。また米国からの報告も考慮しレベル 4 を MTD としレベル 3 を RD とした。そしてさらにレベル 3 の安全性の確認のために 6 症例を追加した。

本試験では血液毒性は高頻度に認めたが、その半数が Grade3 の有害事象であり DLT となる症例はなかった。また少量のレベルでも Grade3 の有害事象は同程度に認められ少量レベルの場合でも血液毒性の観察は重要であると考えられた。本試験で DLT を認め試験の継続を中止した 2 例はいずれも非血液毒性であり、試験中止以降は症状も軽快している。また RD としたレベル 3 では 50% に休薬することなく化学療法を完遂できおり RD である CDDP $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$, TXL $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ を併用した放射線治療は急性毒性で許容範囲内であり安全に施行しうると考えられた。

現在、第 II 相試験が進行中であるが、第 I 相試験の結果では 20 例中 16 例 (80%) に完全完解が得られており第 II 相試験の結果が期待される。

謝 辞

本研究は、がん集学的治療研究財団の平成19年度一般研究助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al; Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; **340**: 1144 – 1153.
- 2) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al; Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II b-IVa carcinoma of the uterine cervix with negative para-aortic lymph nodes; a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J.Clin. Oncol.* 1999; **17**: 1339 – 1348.
- 3) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et.al; Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I b cervical carcinoma.

- N. Engl. J. Med.* 1999 ; **340** : 1154 – 1161.
- 4) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al ; Pelvic Radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999 ; **340** : 1137 – 1143.
 - 5) Arai T, Nakano T, Morita S, et al ; High-dose-rate remote after loading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterin cervix ; a 20-year experience. *Cancer* 1992 ; **69** : 175 – 180.
 - 6) Sakurai H, Mituhashi N, Takahashi M, et al ; Analysis of recurrence of squamous cell carcinoma of the uterine cervix after definitive radiation therapy alone patterns of recurrence, latent periods and prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001 ; **50** (5) : 1136 – 1144.
 - 7) Teshima T, Inoue T, Ikeda H, et al ; high-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993 ; **72** : 2409 – 2414.
 - 8) Percey R, Brundage M, Drouin P, et al ; Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2002 ; **20** : 966 – 972.
 - 9) 大野達也, 加藤真吾, 若月 優, 辻井博彦 ; 局所振興子宮頸癌に対する Weekly Cisplatin 併用放射線治療の第 I/II 相試験。日本婦人科腫瘍学会誌 2004 ; **22** : 298.
 - 10) Jaakkola M, Rantanen V, Grenman S, et al ; In vitro concurrent paclitaxel and radiation of four vulvar squamous cell carcinoma cell lines *Cancer* 1996 ; **77** : 1940 – 1946.
 - 11) Jekunen A, Christen R, Shalinsky D, et al ; Synergistic interaction between cisplatin and taxol in human ovarian carcinoma cells in vitro. *Br. J. Cancer* 1994 ; **69** : 299 – 306.
 - 12) Moor D, Blessing J, McQuellon R, et al ; Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVb, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix ; A gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Onco.* 2004 ; **22** : 3113 – 3119.
 - 13) Walker J, Morrison A, DiSilvestro P, et al GOG protocol 9803 : Phase I evaluation of the treatment of invasive cervical cancer confined to the pelvis with combination of radiation and weekly cisplatin and paclitaxel. (abstract) IGCS, 2004.

進行癌症例に対する新治療戦略の確立 —IVR・化学療法併用治療の評価—

椎名 秀一朗*

要旨 本研究は進行癌に対し癌をラジオ波焼灼術（RFA）で減量後に化学療法を施行し、化学療法単独群と比較し生存率の改善があるかランダム化比較試験（RCT）で検討するものである。現在、RCT実施に向け、院内IRBへプロトコル提出、WEB立上げを行なっている。本稿では大腸癌・胃癌の肝転移に対するRFAを中心とした集学的治療の現在の成績を報告する。RFAを実施した大腸癌肝転移96例全例の5年生存率は41%であった。さらに、切除不能の肝外病変や肝切除後の多発再発、切除不能の多発肝転移などを除く53例で解析すると5年生存率は52%であり、肝切除の5年生存率と比較しても同等以上と考えられた。肝転移でもRFAを中心とした集学的治療は有用であり、治療の選択肢に加えられべきであろう。肝細胞癌で培った、再発を早期に見つけ、最小限度の侵襲で繰り返し治療するというストラテジーは、肝転移を主体とした進行癌の治療でも有効であろう。

I. はじめに

本研究は、IVR（interventional radiology）と全身化学療法との併用により、これまで化学療法しか選択肢のなかった進行癌に対する新たな治療戦略を確立しようとするものである。すなわち、低侵襲の経皮的ラジオ波焼灼術（RFA）等で効率的に癌を減量した後、化学療法を行ない、化学療法単独群と比較して、生存率等の改善が認められるかどうかをランダム化比較試験（RCT）により検討するものである。現在、RCT実施に向け、院内IRBへプロトコル提出、WEB立上げを行なっている。本稿では、大腸癌肝転移、胃癌肝転移に対する、RFAを中心とした集学的治療の現在までの成績について報告する。

肝転移治療の第一選択は肝切除とされてきた。しかし、肝転移では、予後が原発癌の生物学的態度や肝内外の病変の状態にも規定され、切除対象となるのは10-30%しかない。また、転移が原発巣切除後短期間で発見された患者や高齢者などでは切除を希望しない場合も多い。ラジオ波焼灼術（RFA）は、肝細胞癌治療に広く用いられてきたが^{1, 2)}適切に行われれば低侵襲にもかかわらず根治性のある治療である。熱で腫瘍組織を壊死させるため、肝転移でも確実に

* 東京大学医学部附属病院消化器内科

抗腫瘍効果が得られる。今回は、症例数の多い大腸癌肝転移および胃癌肝転移における我々の RFA の治療成績を報告する。

II. 対象および方法

我々は延べ3844名の肝腫瘍に RFA を実施した。ただし同じ患者が再発して何度も RFA を受けている場合もあるため、実際の患者数では1786名である。このうち、転移性肝癌の患者は156名 (8.7%) である。原発巣の内訳は大腸癌96例、胃癌16例、乳癌15例、食道癌 4 例、その他 25例である。

術前検査としては、一般的に胸部から骨盤部までの造影 CT と腹部超音波検査、腫瘍マーカーを含む一般血液検査だけを行なった。PET などの検査は行っていない。

我々は、ほとんどは Radionics 社の製品を使用し cool-tip 型電極と呼ばれる針状の電極を用いて RFA を施行してきた。1回の焼灼で約 3 cm までの範囲を焼灼できる。病変がある程度以上大きな場合には、病変内の幾つかの部位に電極を系統的に入れ分けることにより、病変全体を焼灼するようにした。病変全体を焼灼しえたと考えれば、1～3日後に効果判定のための評価 CT を施行した。評価 CT で病変部が safety margin を伴い壊死していると判定されれば治療を終了とした。癌が残存する可能性が少しでもあれば、その残存する可能性のある部位を狙って RFA を追加し、その後、再び評価 CT を施行した。

治療終了後は、3～4ヶ月ごとに胸部から骨盤部までの造影 CT と腫瘍マーカー検査を実施し、再発の早期発見に努めた。

III. 大腸癌の治療成績

大腸癌96例では、年齢 64.8 ± 11.0 歳 (80歳以上が8例)、男性61例 (64%)、病変径 3.3 ± 1.3 cm (2.0cm 以内14例、2.1–3.0cm 34例、3.1–5.0cm 41例、5.1–10.0cm 7例で最大は径9.4cm)、病変数 4.0 ± 4.8 個 (1個33例、2個19例、3個9例、4個13例、5個2例、6–10個12例、11個以上8例)であった。当院 RFA 前に70例 (73%) で前治療がなされていた。内訳は全身化療45例、肝切除24例、動注19例、他院 RFA 3例、VATS 1例、TAE 1例 (重複あり)であった。43例 (45%) が根治的治療不能と考えられたが、その理由は、切除不能肺転移17例 (切除可能肺転移 2例は根治的治療群とした)、腹膜播種7例、リンパ節転移7例、原発巣の残存・局所再発4例、骨転移2例、卵巣転移1例、脾臓転移1例、副腎転移1例、肝切除後の多発再発6例、切除不能の多発肝転移8例 (重複あり)だった。RFA 後、76例 (79%) で治療を行なった。内訳は全身化療69例、肺切除5例、放射線治療4例、肺 RFA 3例、肝切除3例、動注2例 (重複あり)だった。RFA 初回日を開始点とした96例の生存率は1年92% (95%信頼区間 86–98%)、2年75% (65–86%)、3年67% (54–80%)、4年48% (32–64%)、5年41% (24–57%)、7年35% (17–53%) で、5年以上生存7例、7年以上生存3例であった (図1)。前述の根治的治療不能例43例を除く、根治的治療群53例では1年94% (87–100%)、2年86%

(75-96%), 3年75% (59-90%), 4年63% (45-80%), 5年52% (33-72%), 7年44% (21-66%) で, 5年以上生存6例, 7年以上生存3例であった(図2)。合併症として消化管穿通・穿孔が3例, 肝梗塞が3例, 熱傷が1例で認められた。

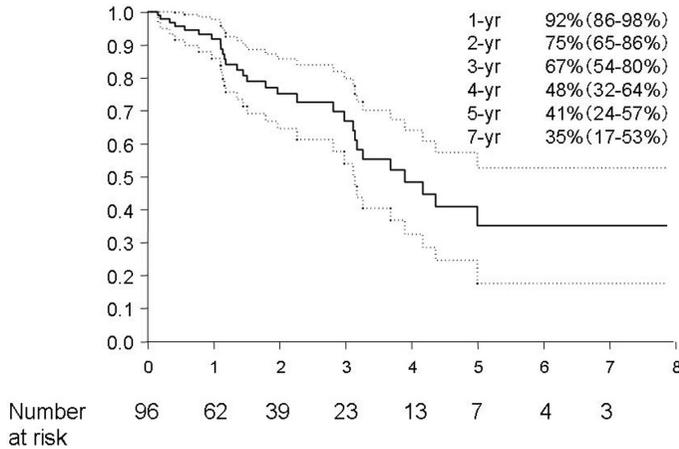


図1 RFA を施行した大腸癌肝転移96例全例の生存率

この96例の中には, 切除不能肺転移17例 (切除可能肺転移2例は根治的治療群とした), 腹膜播種7例, リンパ節転移7例, 原発巣の残存・局所再発4例, 骨転移2例, 卵巣転移1例, 脾臓転移1例, 副腎転移1例, 肝切除後の多発再発6例, 切除不能の多発肝転移8例 (重複あり) が含まれている。また, 80歳以上が8例いる。

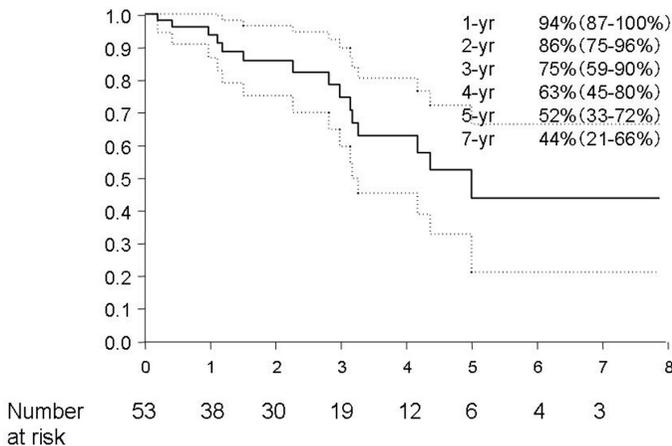


図2 根治的に RFA を施行した大腸癌肝転移53例の生存率

切除不能の肝外病変や肝切除後の多発再発, 切除不能の多発肝転移により根治的治療不能と考えられた43例を除く残り53例で計算した。ただし, 3度目の肝切除で癒着のため8000mlの出血あり, high volume center で今後は切除不能と宣告され, 全身化療に回された1例は, 単発再発でもあり, 今回の解析では根治例として扱った。また, この根治的治療群53例の中には80歳以上の症例が6例含まれている。

IV. 胃癌の治療成績

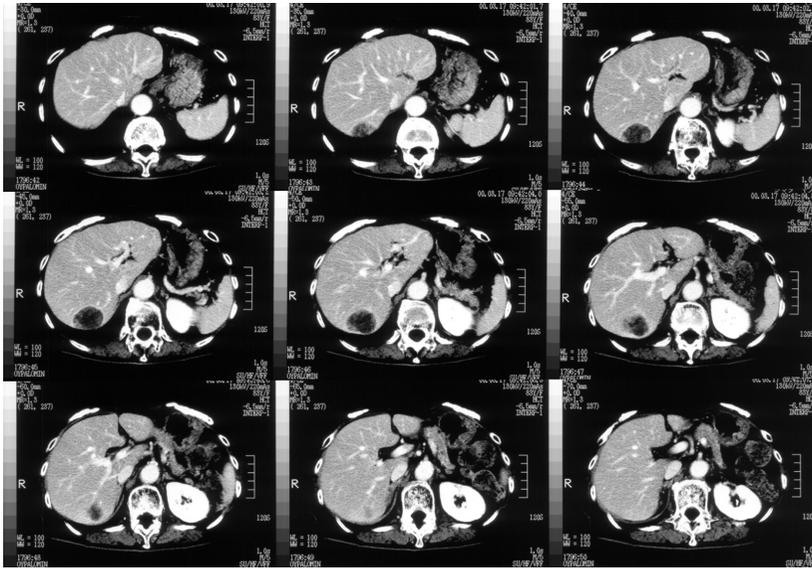
胃癌16例では、年齢 66.4 ± 8.3 歳、男性14例(88%)、病変径 3.2 ± 1.2 cm(2.0cm以内4例, 2.1-3.0cm 3例, 3.1-5.0cm 8例, 5.1cm以上1例で最大は径5.8cm)、病変数 3.4 ± 3.5 個(1個9例, 3個1例, 4個2例, 5個1例, 6-10個2例, 10個以上1例)であった。当院RFA前に15例(94%)で前治療が行なわれていた。内訳は全身化療13例, 動注5例, 肝切除1例, 他院RFA1例、(重複あり)であった。RFA後、全身化療を8例に動注を1例に実施した。16例の生存率は1年75%(53-96%)、2年52%(25-78%)、3年39%(9-68%)、4年39%(9-68%)、5年39%(9-68%)、6年39%で(9-68%)、5年以上生存2例であった。合併症として腹膜播種が1例で認められた。

V. おわりに

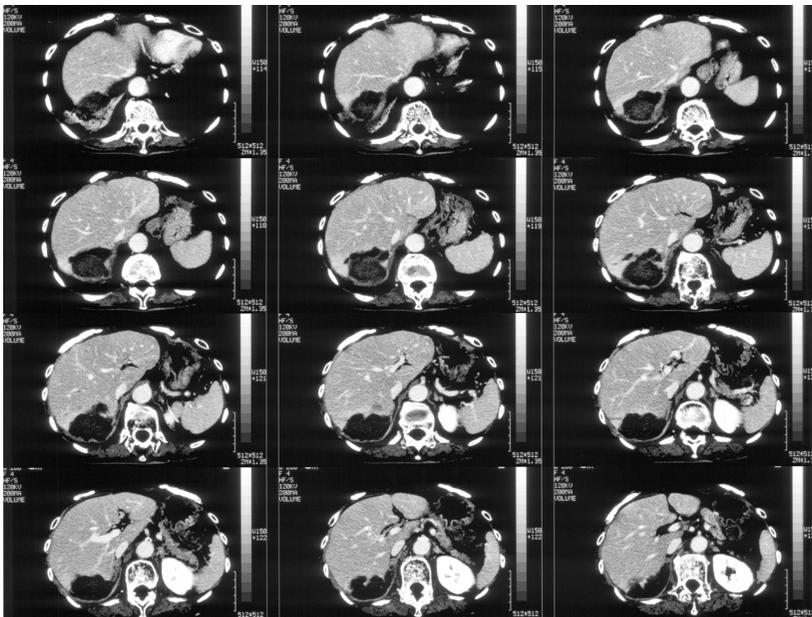
今回の解析結果が示すように、転移性肝癌の治療においても我々のRFAは有用であり、今後は、我々のRFAは治療の選択肢に加えられるべきであろう。肝細胞癌で培った、再発をより早く見つけ、最小限度の侵襲で繰り返し治療するというストラテジーが、転移性肝癌でも有効であるためと思われる。

従来、外科的切除以外の治療では長期生存が得られないと言われ、転移性肝癌治療の第一選択は肝切除とされてきた。背景が正常肝である転移性肝癌症例にRFAを行うなどともない、という外科医も少数ではあるがいまだに存在する。しかし、今回、我々のRFAの成績では、大腸癌96例中7例は既に5年以上生存しており、長期生存例も少なくないことが確認された。大腸癌96例全体の5年生存率は41%であり、この数字でlarge volume centersから発表されている肝切除の5年生存率と比較しても悪くはない。さらに、この中から切除不能の肝外病変があったり、肝切除後の多発再発、切除不能の多発肝転移があったり、などで根治的治療不能の症例を除いて、53例で生存率を解析すると5年生存率は52%であり、肝切除の5年生存率と比較しても同等以上と考えられる。なお、この根治的治療群53例の中には80歳以上の症例が6例あること(図3)、単発再発のため当科では根治例として扱ったが、全国でも指折りの施設で3度目の肝切除時、癒着剥離の際に8,000mlの出血を起こし、今後は切除不能と宣告された症例など不利な条件の症例も含まれていることを付け加えたい。転移性肝癌に対するRFAの有用性がまだまだ認知されていないこともあり、肝切除が推奨されるような条件の良い症例はRFAにほとんど紹介されてこないのが実情である。これを機会にRFAの認知度が高まり、より多くの症例が紹介されることを期待したい。

図3 直腸癌肝転移に対しRFAを実施した83歳女性。96年7月直腸癌手術。97年6月肝転移に対し左葉外側区切除。2000年3月S8の径4.3cmの病変に対しRFAを5セッションに分けて施行した。



a) 当科入院時のCT像。



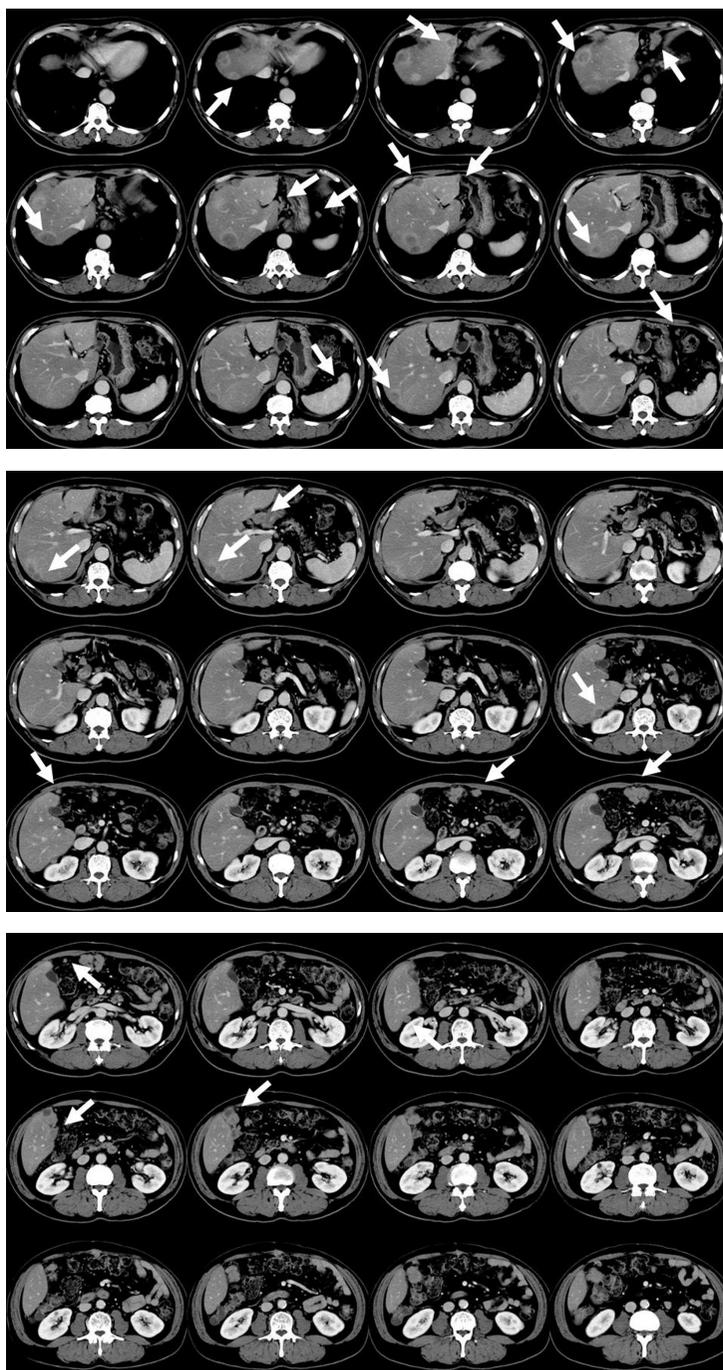
b) 同症例のRFA5セッション実施後のCT像。病変はsafety marginを伴い壊死している。その後7年以上経過し、患者は90歳になったが無再発生存中。

転移性肝臓における RFA の良い適応はもちろん、切除不能の肝外病変がなく、病変径、病変数が 3 cm 以内 3 個以下であり、主要脈管に広範に接しない症例などである。しかし、この条件外でも他に有効な治療がなく、RFA で予後改善が期待できれば mass reduction 目的に実施している。化学療法未施行例や有効例ならば肝外病変があっても積極的に RFA の治療対象としている (図 4)。今後、このような集学的治療の有効性を本研究の RCT により証明していきたい。

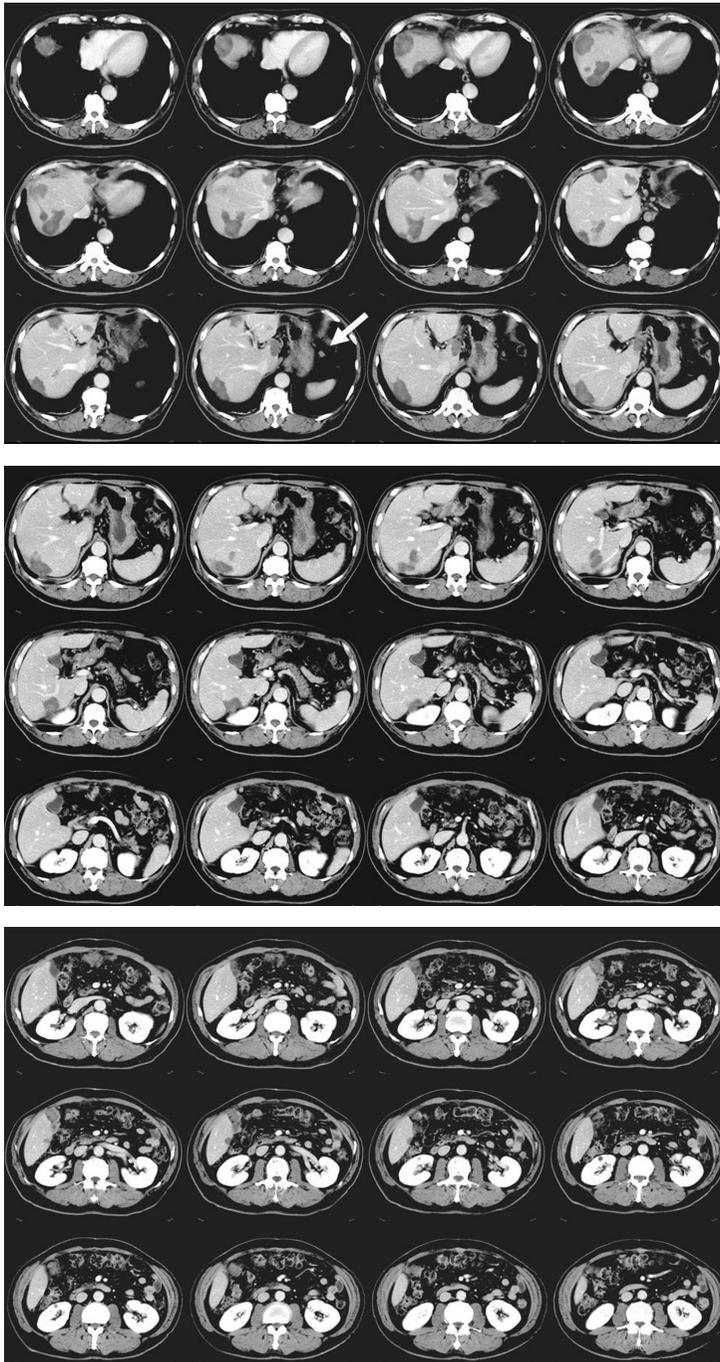
図 4 S 状結腸癌の多発肝転移・腹腔内播種・脾転移再発に対し RFA 及び全身化療を施行中の 65 歳男性。03 年 2 月他院にて S 状結腸癌、肝転移 (S 3) 1 個に対し、S 状結腸切除、肝部分切除術施行。術後、補助化学療法として 5FU+LV 療法 6 コール施行。04 年 9 月肝転移再発 (S 2) 切除。05 年 6 月肝転移、腹腔内播種発見。全身化学療法 (5FU+LV) 開始。05 年 8 月当科での RFA を希望し来院。しかし、多発肝転移、脾転移、腹腔内播種があることから、全身化学療法の続行を勧める。05 年 10 月 5FU+LV では "PD" と評価された。このため、RFA で肝転移や脾転移、腹腔内播種を焼灼して癌を減量後、FOLFIRI あるいは FOLFOX を施行することとした。



a) 当科初回入院時の病変分布の概略。少なくとも肝転移が 7 個、脾転移が 1 個、腹膜播種が 15 個存在した。



b) 同症例の当科初回入院時の CT 像。



c) 同症例の06年9月のCT像。RFA 目的に計5回入院し、RFAを10セッション実施した。大網内の播種1個(矢印)以外は、CTで確認される病変はすべて焼灼した。この間、FOLFIRIを14クール実施したが、経過中増大した病変も縮小した病変もあり、化学療法自体の効果は"SD"と考えられた。

肝切除後に RFA を実施した症例が大腸癌では24例あるが、患者からは RFA は肝切除と比較して身体的・精神的負担の少ない治療であると評価されている。なお、肝切除後は肝の変形があり、肋骨が硬くなるため、病変が描出しづらくなることが多い。また、腹腔内に癒着があり、人工腹水法を用いても病変と腸管とを分離できないことも多い。RFA 後に消化管穿通・穿孔が起こった症例が3例あるが、いずれも肝切除後の症例である。なお、RFA 後に肝切除を行なった例は3例である。

ただし、RFA は、一見簡単のため安易に行なわれる場合もあり、肝切除以上に成績に施設間格差があると思われる。我々と同等の成績を他施設で達成できるかどうかはわからない。RFA 後に局所再発を起こした症例が切除に回ってきて苦勞をした経験のある外科医も多いと思われるが、我々も、他施設で治療を受け局所再発を起こした症例をサルベージするため苦勞している。特に転移性肝癌では、形態がしばしばカリフラワー状となり、境界が不鮮明となるため、病変を RFA で完全壊死させるにはかなりの技術と経験が必要である。我々の施設は、RFA に関してはおそらく世界一の実績を持っている。むずかしい部位に病変が存在するため RFA ができない、と他施設で言われても、当科では10人中9人は治療可能である。ポジショニングや、人工胸腹水、ガイドニードル法など、エタノール注入療法やマイクロ波凝固療法の時代から蓄積した技術と経験がある。術前検査や術後フォローにもノウハウがある。RFA の対象は外科ならば侵襲を覚悟して肝切除を行なう悪性腫瘍なのであるから、まず、きちんとした技術を習得すべきである。

文 献

- 1) 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 建石良介, 他: 肝癌ラジオ波治療の最前線 治療効果と長期予後. 肝臓 **46**: 179-184, 2005.
- 2) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **129**: 122-30, 2005.

悪性脳腫瘍の集学的治療—覚醒下手術による 脳機能温存, 抗がん剤持続投与による治療効果の増強—

篠浦 伸禎*

要旨 悪性脳腫瘍を集学的に治療し成績を上げるには、手術において脳機能を落とさず、術後により副作用が少なく効果的な治療を施行する必要がある。我々はそのため、手術においては覚醒下手術を施行している。運動領近傍の腫瘍に関して、過去の成績（14例中9例麻痺が悪化）に比して、覚醒下手術ははるかにいい成績（33例中1例麻痺が悪化）をあげ、また摘出度も全摘が33例中20例と従来の方法（14例中8例）に遜色のない結果をえている。抗がん剤（メソトレキセート）の持続髄注に関しても、50%生存が8月と従来の報告より改善しており、嘔吐は1例もなく、副作用は少なかった。上記の新しい治療は、悪性腫瘍の治療成績を上げるのに有用であると思われる。

I. はじめに

悪性脳腫瘍の集学的治療に関しては、手術および手術後の治療に大別される。前者に関しては、できるだけ症状を悪くしないで腫瘍を最大限摘出することが大事である。我々は3年前より覚醒下手術を導入し、以前に比べて治療成績が向上しているので、それを報告する。後者に関しては、特に治療が困難な悪性腫瘍の髄膜播種に関して持続的に抗がん剤を髄注することにより治療成績が向上しているのでそれを報告する。

II. 1. 対象および方法—覚醒下手術

当院では約3年前より覚醒下手術を導入し、運動領近傍脳腫瘍に関しては2004年11月から2007年5月まで33例の覚醒下手術を施行してきた。当院は、機能予後を最重視している、つまり手術前の神経症状に比べ手術後神経症状を悪化させないことを最優先にしており、そのため通常行われる腫瘍摘出前の機能マッピングのみならず、腫瘍摘出中においても手術により悪化する可能性のある運動機能に関するすべてのタスクを連続的に患者に施行させる（持続タスク）

* 東京都立駒込病院脳神経外科

ことにより, 麻痺の悪化がないかチェックしながら手術を行っている¹⁾。このことにより, 神経症状が手術後悪化することをほぼ防ぐことが可能になる。以下方法に関して述べる。

1) 術前検査

fMRI と diffuse tensor imaging (DTI) を施行する。これは, M1 がどこにあるかを同定し, それを基にしてアプローチを決めるためであり, 神経症状を悪化させないためには必須の検査である¹⁾。fMRI は腫瘍近傍に局在のあると思われる運動のタスク (例えば腫瘍が手の領域に近ければ手を握って開くタスク) を行い, DTI でその活性化された領域から出る運動線維を同定し, ニューロナビゲーションシステム (ステルス, 日本メドトロニック, 大阪) に組み込む (図1)。ただし, 脳の機能に可塑性があり, 麻痺のある場合に fMRI で活性化されるのは M1 のみに限局されず周囲の脳に広がり, 結果的に M1 の同定が困難なことも多い²⁾。そこで, fMRI のタスクにて健側の手を握ったり開いたりを行って健側の M1 を同定し (活性化されるのは健側の M1 に限局される), 患側の M1 が左右対称であることを利用して患側の M1 を同定すると, ほぼ100%患側の M1 の同定が可能である^{3, 4)}。

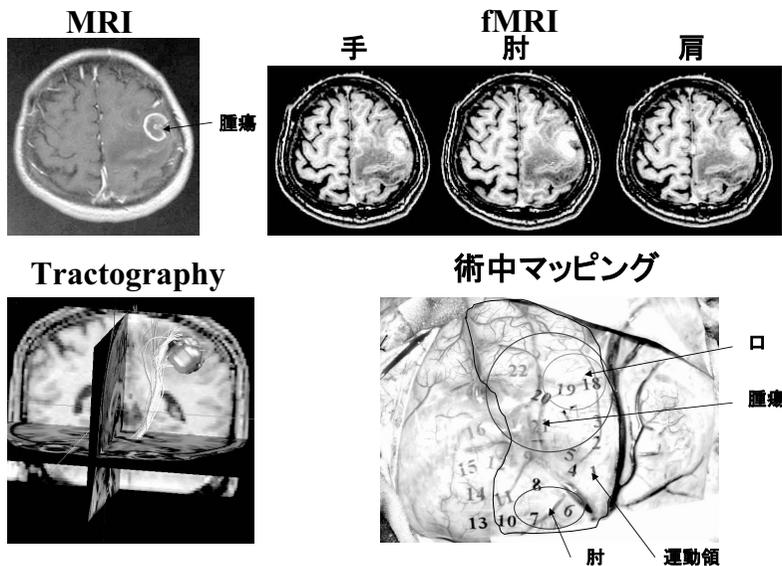


図1 覚醒下手術における fMRI, tractography, 術中マッピング
転移性脳腫瘍をもつ63歳男性の MRI (左上), Fmri (右上), tractography (左下), 術中
マッピング (右下) を示す。術中マッピングにより, 運動領における各支配域を示す。

2) 手術

体位に関しては, 術野を一番上にしてできるだけ水平にし, 脳が変位しないようにする⁵⁾。硬膜が開いた時点で患者を覚醒させ mapping を行い, M1 を同定すると同時に, どの脳を切除すれば麻痺の悪化をきたさずに腫瘍摘出が可能か調べ, そこから腫瘍摘出を開始する⁶⁾。腫瘍摘出中は, 麻痺が悪化する可能性のあるタスクを持続的に行う。そして, 症状が悪くなると

きに手術を中断すれば、術後かならず術前レベルには回復する。もし、それをチェックせずに手術を続けると、神経線維に不可逆的なダメージが残り麻痺の回復は難しくなる。悪くなるたびに中断し回復を待つが、回復しなくなればそこで手術を終える。

3) 覚醒下手術の手術成績および麻痺悪化の要因

M1 近傍腫瘍に対する覚醒下手術と2004年11月以前に施行された全麻手術の手術成績を、摘出率及び一過性も含めて術後麻痺が悪化したかどうかを比較した。また、M1に腫瘍が存在する場合に限って、どの程度腫瘍が摘出できるかも検討した。

II. 2. 対象および方法—抗がん剤の持続髄注

1) オンマイヤポートの留置および持続髄注

ナビゲーションシステムを用いて脳室後角にチューブを留置し、ポート（セルサイトブラキアル，東レメディカル）を後頭部に留置し、チューブとつなぐ。ポンプ（ニプロ SP-10，ニプロ）を用いて10mg メソトレキセート，50mg プレドニゾロンを5日間かけて髄注した（図2）。



図2 髄注の装置と髄注中の患者

髄注する道具（左）と髄注中の患者（右）を示す。図のごとく、髄注中患者は自由に動くことができる。

2) 悪性腫瘍の髄膜播種への持続髄注

2005年から2007年の20例の悪性腫瘍の髄液播種の症例（10例の転移性脳腫瘍，6例のグリオーマ，4例のリンパ腫）に対して，2から7サイクルの持続髄注と放射線治療を併用して，生存月数および副作用に関して検討した。

III. 1. 成績—覚醒下手術

運動領近傍腫瘍に対する手術成績は，覚醒下手術では術後33例中1例しか麻痺の悪化がなかったのに，全麻下手術では14例中9例術後麻痺の悪化があった（図3）。また，覚醒下手術で

は33例中20例, 全麻下手術では14例中8例全摘出できており, 大きな差はない(図4)。

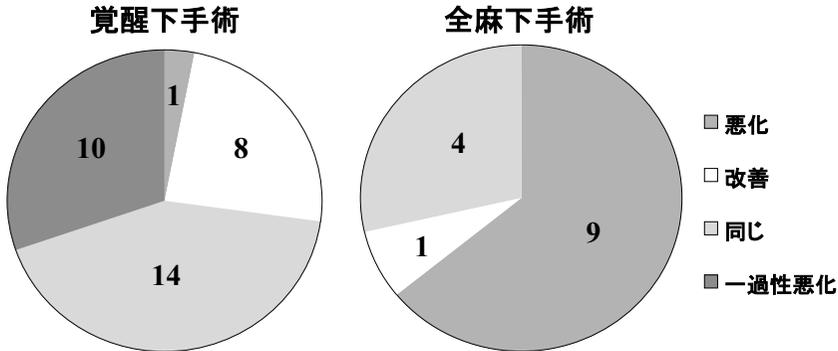


図3 運動領近傍腫瘍における覚醒下手術と全麻下手術の手術成績の比較
覚醒下手術では33例中1例, 全麻下手術では14例中9例術後の悪化が認められ, 前者の安全性が示唆された。

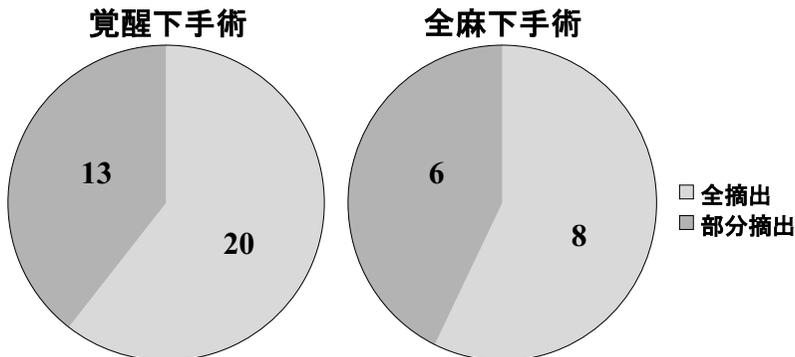


図4 運動領近傍腫瘍における覚醒下手術と全麻下手術の摘出度の比較
覚醒下手術では33例中20例, 全麻下手術では14例中8例全摘出され, 摘出度の差は認められなかった。

Ⅲ. 2. 成績—抗がん剤の持続随注

メソトレキセートの髄液濃度は, 1日目; $7.3 \pm 4.4 \times 10^{-6}$ M, 2日目; $8.3 \pm 5.3 \times 10^{-6}$ M, 3日目; $10.0 \pm 5.3 \times 10^{-6}$ M, 4日目; $10.2 \pm 5.3 \times 10^{-6}$ Mでほぼ一定していた(図5)。メソトレキセートへの反応はCRが6例, PDが7例, SDが7例であった。Kaplan-Meier法による解析では, 20例の50%生存期間は8月, 髄膜播種関連, 転移性脳腫瘍による50%生存期間はそれぞれ13月, 5月であった(図6)。副作用は少なく, 嘔吐は1例もなかった(表1)。

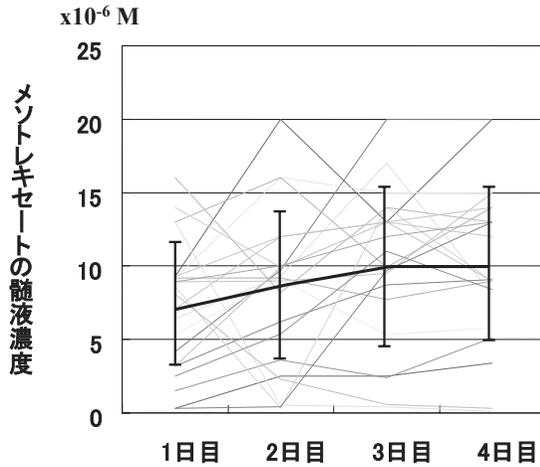


図5 持続髄注におけるメソトレキサートの髄液濃度
11例22サイクルの濃度の変移を示す。濃度は比較的一定で7から10x10⁻⁶ Mである。

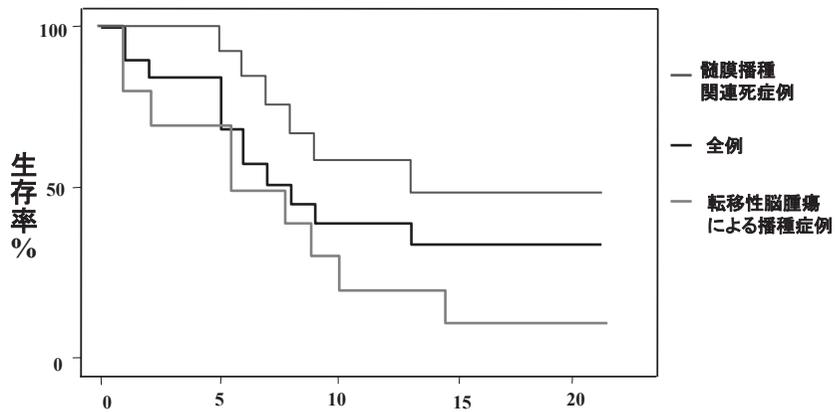


図6 Kaplan-Meier法による生存解析
50%生存は全例で8月、髄膜関連死で13月、転移性脳腫瘍の播種で5月であった。

表1 メソトレキサートの持続髄注による副作用（20例、80サイクル）

	副作用	症例数	頻度(%サイクル)
神経症状	髄膜炎	2	0.3%
	混迷(グレードⅢ)*	2	0.5%
全身症状	血小板減少(グレードⅣ)	1	0.1%
	肝障害(グレードⅠ)	1	0.1%
	DIC*	1	0.1%
	皮膚炎	1	0.1%

* 持続髄注の直接の副作用とは考えにくい。グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) に基づく。

IV. 考 按

覚醒下手術を施行することにより脳腫瘍を麻痺の悪化なく摘出する可能性が高いため、脳腫瘍に対する手術適応が変わってきている。つまり、手術において腫瘍の体積を小さくすることが術後の放射線療法等の治療効果をあげるのに有用な為、グリオーマのみならず転移性脳腫瘍においても、たとえ機能的に重要なところにあっても覚醒下手術を施行するようになってきており、それが機能のみならず生命予後の改善につながるとの報告もなされている⁷⁻⁹⁾。

抗がん剤の持続髄注に関しては、悪性腫瘍が髄液播種を起こした場合、治療をしなければ生命予後1月、髄注等の治療をしても2-6月といわれており¹⁰⁾、我々の施設の8月は治療成績が改善されていると思われる。特に、嘔吐等の副作用が少なく、患者さんには負担が少ない。しかし、症例数が少なくより詳細な検討が必要になるであろう。

V. おわりに

覚醒下手術、抗がん剤の持続髄注は悪性脳腫瘍の治療成績を改善しうる有用な方法である。

文 献

1. Shinoura N, Yamada R, Kodama T, et al: Preoperative fMRI, tractography and continuous task during awake surgery for maintenance of motor function following surgical resection of metastatic tumor spread to the primary motor area. *Minim Invasive Neurosurg* **48**: 85-90, 2005.
2. Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, et al: Restored activation of primary motor area from motor reorganization and improved motor function after brain tumor resection. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**: 1275-82, 2006.
3. White LE, Andrews TJ, Hulette C, et al: Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cereb Cortex* **7**: 31-47, 1997.
4. Shinoura N, Yamada R, Suzuki Y, et al: fMRI is more reliable than SEP or mapping for the detection of M1 in proximity to a tumor. *Stereotact Funct Neurosurg* **85**: 99-105, 2007.
5. Shinoura N, Yamada R, Kodama T, et al: Association of motor deficits with head position during awake surgery for resection of medial motor area brain tumors. *Minim Invasive Neurosurg* **48**, 315-321, 2005.
6. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, et al: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery* **25**: 786-792, 1989.
7. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, et al: Cortical localization of temporal lobe lan-

- guage sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* **34** : 567–76, 1994.
8. Jaaskelainen J, Randell T: Awake craniotomy in glioma surgery. *Acta Neurochir Suppl* **88** : 31–5, 2003.
 9. Weil RJ, Lonser RR: Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function. *J Clin Oncol* **23** : 1209–17, 2005.
 10. Chowdhary S, Chamberlain M: Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* **3** : 693–703, 2005.

手術不能膵癌に対する経口TS-1併用放射線化学療法の 第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験

新地 洋之*

要旨 局所進行手術不能膵癌に対しては5-FU併用放射線化学療法が有効な治療選択肢の一つとして推奨されているが、いまだ満足できる成績は得られていない。TS-1はわが国で開発された5-FU系の新しい経口抗癌剤であるが、膵癌を対象とした放射線療法との併用による臨床試験は今まで行われていない。今回、TS-1を併用した放射線化学療法の有効性および安全性を明らかにする目的で、第Ⅰ相臨床試験を行い、容量制限毒性(DLT)、最大耐用量(MTD)、推奨投与量(RD)を検討した。その結果、TS-1 80mg/m²/日を3週投与後1週休薬を行う投与方法が推奨投与方法と推定された。第Ⅰ相試験の結果に基づいて、第Ⅱ相試験を26例に行い、1年生存率が74%で、抗腫瘍奏効率が34%と良好な成績を認めている。以上より、経口TS-1併用放射線化学療法は手術不能膵癌に対する新しい有用な治療法になりうると思われる。

Ⅰ. はじめに

局所進行手術不能膵癌に対しては5-FU併用放射線化学療法が有効な治療選択肢の一つとして推奨されているが、いまだ満足できる成績は得られていない¹⁾。近年、進行膵癌に対し経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤であるTS-1は臨床第Ⅱ相試験において高い抗腫瘍効果が報告され、注目されている²⁾。また5-FU同様TS-1も強力な放射線増感作用を有することが明らかになっており、TS-1併用放射線療法が期待されている。今回TS-1を併用した放射線化学療法の有効性および安全性を明らかにする目的で、第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験を行ったので報告する。

Ⅱ. 対象と方法

1. 第Ⅰ相臨床試験

対象は、局所進行により切除不能と診断された膵癌患者で、以下の条件を満たす症例とした。

- 1) 病理組織学的に腺癌が確認されている。

*鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科

- 2) 膵癌に対する切除術以外に前治療を受けたことがない。
- 3) 年齢が20歳以上, 80歳未満である。
- 4) Performance status が0～2である。
- 5) 経口摂取が可能である。
- 6) 少なくとも2か月以上の生存が期待できる。
- 7) 主要臓器(骨髄, 肝, 腎, 肺など)の機能が十分に維持されている。
- 8) 患者本人から文書による同意が得られている。

体外放射線は原体照射法にて, 1日照射量を1回1.25Gyを朝夕2回の2.5Gy, 週5日間照射で4週間行い, 計50Gyに固定した。TS-1の投与方法をlevel 1: 60mg/m²/日 (Days1-7, 15-21), level 2: 60mg/m²/日 (Days1-14), level 3 a: 60mg/m²/日 (Days1-21), level 3 b: 80mg/m²/日 (Days1-21), level 4: 80mg/m²/日 (Days1-28)に設定した(図1)。Primary endpointとして最大耐用量(MTD: Maximum tolerated dose)および推奨投与量(RD: Recommended dose)を検討した。Secondary endpointとして抗腫瘍効果および有害事象発生頻度を検討した。下記の項目のうち少なくとも1つに該当する場合に容量制限毒性(DLT: Dose limiting toxicity)と定義した。①38℃以上の発熱・感染を伴ったGrade 3の白血球減少・好中球減少, ②Grade 4の白血球減少・好中球減少・血小板減少, ③Grade 3以上の非血液毒性。各level 3例以上登録し, 3例中1例以上DLTが発現した場合そのlevelを最大耐用量(MTD)とした。有害事象の判定は, National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria, Verion2.0に従った。

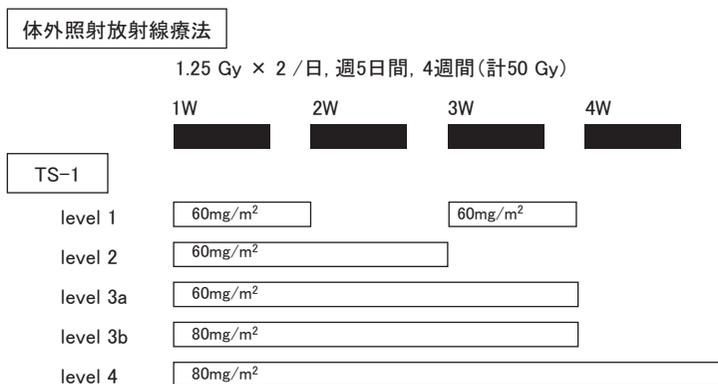


図1 第I相臨床試験治療スケジュール

2. 第II相臨床試験

対象は概ね臨床第I相試験に準ずるが, 第II相試験では画像所見のみならず, 開腹下あるいは腹腔鏡下診断まで加味し, 肝転移や腹膜転移(腹腔内洗浄細胞診も含む)などの腹腔内遠隔転移がない局所進行切除不能膵癌症例とした。また年齢が20～75歳で, Performance statusは0～1とした。

臨床第I相試験の結果を踏まえて, TS-1 80mg/m²/日(分2)を放射線治療開始日より3週間経口投与した。維持化学療法として, 放射線化学療法終了4週以内から(原則として1週後

から), TS-1 80mg/m²/日(分2)を2週間投与2週間休薬にて, 画像上もしくは臨床上 disease progression が明らかになるまで継続した。生存期間, 抗腫瘍効果, 有害事象について検討した。

Ⅲ. 結 果

1. 第 I 相臨床試験

登録症例は17例であった。患者背景を表1に示す。各々 level 1 : 4例, レベル level 2 : 4例, level 3 a : 3例, level 3 b : 3例, level 4 : 3例であった。Grade 3以上の有害事象は level 1で Grade 3の嘔吐を1例, level 4で Grade 4の好中球減少を1例, Grade 3の下痢を1例に認めしたが, 他の level では認められなかった(表2)。上述の有害事象はすべて DLT と判定された。この結果から, TS-1の MTD は level 4, RD は level 3 b と推定された。

表1 患者背景

Characteristics	No. of patients (%)
Patients enrolled	17
Gender	
Men	10 (59)
Women	7 (41)
Age (years)	
Median (range)	66 (40-79)
ECOG performance status*	
0	8 (47)
1	7 (41)
2	2 (12)
Tumour location	
head	12 (71)
body-tail	5 (29)
Stage of disease	
Locally advanced alone	11 (65)
Locally advanced and metastatic	6 (35)
Sites of metastatic disease	
Liver	1 (6)
Distant lymph nodes	5 (29)

*ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

表2 有害事象

投与level	1 (n = 4)		2 (n = 4)		3a (n = 3)		3b (n = 3)		4 (n = 3)	
	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4
白血球減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* NCI Common Toxicity Criteria, version 2.0.

全体での抗腫瘍効果は17例中PR 6例, SD10例, PD 1例で, 奏効率は35% (6/17例) あった(表3)。さらに, 治療前に血清CA19-9値が正常域上限を超えていた16例について, 治療後の変化を検討すると, 8例(50%)におい血清CA19-9値の50%以上の減少が認められた(表4)。

表3 抗腫瘍効果

投与level	n	CR	PR	SD	PD	奏効率(%)
1	4	0	1	2	1	25
2	4	0	1	3	0	25
3a	3	0	1	2	0	33
3b	3	0	2	1	0	67
4	3	0	1	2	0	33
計	17	0	6	10	1	35

表4 血清CA19-9の反応性

投与level	n	CR	PR	SD	PD	奏効率(%)
1	3	1	0	0	2	33
2	4	0	1	1	2	25
3a	3	0	2	1	0	67
3b	3	1	0	2	0	33
4	3	1	2	0	0	100
計	16*	3	5	4	4	50

*治療前に血清CA19-9値が正常域上限を超えていた16例での検討

2. 第II相臨床試験

2006年1月より開始し, 2007年10月までの登録症例は26例である。男女比10:16, 平均年齢66歳(49~74歳)。膵頭部癌18例, 膵体尾部癌8例。平均観察期間は9か月(2か月-24か月)である。全例完遂でき, Grade 3以上の有害事象を認めなかった。抗腫瘍効果はPR 9例, SD 16例, PD 1例で奏効率34% (9/26例)であった。2007年12月現在26例中7例死亡し, 19例は生存中である。現時点でOverall survivalは1年生存率74%である(図2)。

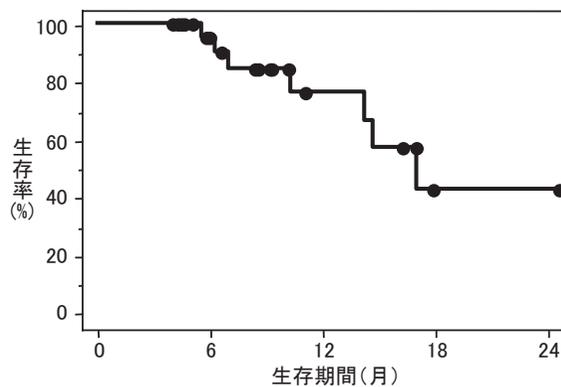


図2 第II相臨床試験累積生存率

IV. 考 察

切除不能膵癌の中で、遠隔転移を認めない局所進行膵癌に対しては放射線化学療法が標準治療と位置づけられている³⁾。放射線化学療法には主に5-FUが、放射線併用薬剤として用いられてきた⁴⁾。近年5-FUに代わり gemcitabine (GEM) が膵癌化学療法の第一選択薬といわれており、GEMを併用した放射線化学療法が国内外で精力的に検討されているが、いまだ満足すべき成績は得られていない^{5, 6)}。

TS-1はわが国で開発された経口のフッ化ピリミジン系抗癌剤で、5-FUのプロドラッグであるテガフルに、5-FUの分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害するギメラシルと5-FUによる消化管粘膜毒性を軽減するオテラシルカリウムという2種類の modulator を配合した合剤である⁷⁾。最近の転移性膵癌に対する臨床第II相試験において有効率37%と良好な成績を認めており、注目すべき薬剤である²⁾。また5-FU、GEMと同様TS-1も強力な放射線増感作用を有することが明らかになっており、TS-1併用放射線療法が期待されている。進行膵癌を対象とした放射線療法との併用による prospective な臨床試験はほとんど報告がなく、その成果が期待されていた。

今回TS-1を併用した放射線化学療法の有効性および安全性を明らかにする目的で、第I相および第II相臨床試験を行った結果、TS-1 80mg/m²/日を3週投与後1週休薬を1サイクル行う level 3 b が推奨投与方法と推定された⁸⁾。臨床第II相試験を終了し、現在経過観察中であるが、抗腫瘍奏効率34%、1年生存率74%と良好な成績を認めている。TS-1が放射線増感剤としての局所効果と化学療法剤としての全身効果をもたらす可能性が示唆された。またTS-1は経口であるため外来投与可能であり、患者のQOLを損なわない放射線化学療法であり、今後進行膵癌に対してTS-1併用放射線療法が最も有用な第一選択の治療法となる可能性が示唆された。

V. おわりに

手術不能膵癌に対する経口TS-1を併用した放射線化学療法の第I相および第II相臨床試験より、有効性および安全性を確認できた。今後TS-1併用放射線化学療法は、手術不能膵癌に対する新しい有望な治療法になりうると思われた。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン（2006年版）。pp43-53，金原出版，東京，2006。
- 2) 上野秀樹，奥坂拓志：進行膵癌の化学療法—現状と将来。消化器画像 7：667-672，2005。
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose

- radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* **48** : 1705 – 1710, 1981.
- 4) Shinchu H, Takao S, Noma H, et al : Length and quality of survival following external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil Infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53** : 146 – 150, 2002.
 - 5) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403 – 2413, 1997.
 - 6) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al : Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. **17** : 2208 – 2212, 1999.
 - 7) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* **7** : 548 – 557, 1996.
 - 8) Shinchu H, Maemura K, Noma H, et al : Phase-I trial of oral fluoropyrimidine anticancer agent (S-1) with concurrent radiotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* **96**(9) : 1353 – 7, 2007.

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を用いた 難治性移植片対宿主病治療に関する多施設共同研究

高見 昭良*

要旨 血液がんの根治療法として行う同種造血幹細胞移植の成功を阻む最大の要因は、移植片対宿主病(GVHD)である。現在 GVHD の治療に承認を受けている薬剤は、ステロイド・シクロスポリン・タクロリムスの3剤しかなく、これらが全て無効に終わる例も多い。ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、これらと作用機序が異なることから、難治性 GVHD に対する治療薬として注目されている。金沢大学病院におけるパイロット研究では、急性 GVHD 6 例中 4 例、慢性 GVHD 5 例全例に GVHD の改善がみられた。また、11 例(急性 6 例・慢性 5 例)中 10 例(91%)でステロイドが減量できた。毒性も軽微であった。以上から、MMF は安全に使用でき、十分な免疫抑制効果が期待できると考えられた。保険承認薬としての認可も視野に入れ、現在多施設共同研究の準備を進めている。

はじめに

血液がんの根治療法として行う同種造血幹細胞移植は、30-40%が治療関連毒性により死亡するという大きな問題がある。また、死に至らなくても、後遺症のため日常生活に支障を来す場合も少なくない。その最たる原因は移植片対宿主病(GVHD)である。急性・慢性 GVHD の標準的初期治療は、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法である。十分量のステロイドを用いても GVHD が改善しない、あるいはステロイドの減量が困難なステロイド抵抗性急性・慢性 GVHD は、重篤な臓器障害や感染症を合併しやすく、治療関連死亡率(TRM)を高める最大の要因になっている。現在、GVHD の治療薬として国内で承認されている薬剤は、ステロイド・シクロスポリン・タクロリムスの3剤のみである。これらがいずれも無効に終わった場合、従来の治療では患者を救うことができない。最近、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)¹⁻⁴⁾やラパマイシンといった新しい免疫抑制剤が開発され、難治性 GVHD の予防・治療薬として注目されている。これらは海外で有用性が実証されているものの、国内では今のところ未承認という問題がある。

*金沢大学医学部附属病院血液内科

MMF は経口投与後速やかに加水分解され、ミコフェノール酸として活性を示し、細胞内 DNA *de novo* 系プリン合成経路の選択的阻害により、活性化Tリンパ球とBリンパ球を選択的に阻害する。主な毒性は、吐気・嘔吐・下痢・好中球減少である。現在 GVHD 治療への適応が認められている薬剤（シクロスポリン・タクロリムス・副腎皮質ステロイド）と作用機序が異なることから、これらが無効の難治性 GVHD にも奏功する可能性がある。

そこで、同種造血幹細胞移植後急性または慢性 GVHD を発症し、ステロイドが無効、または減量困難と判断されたステロイド抵抗性 GVHD 症例を対象に、MMF 療法によるサルベージ療法が同種造血幹細胞移植患者の予後を改善するかどうかを検証するための多施設共同臨床試験を立案した。

対象と方法

同種造血幹細胞移植(前処置・ドナー・移植片・ドナーリンパ球輸注療法の有無は問わない)後に発症したステロイド抵抗性急性または慢性 GVHD 患者(16歳以上)を対象とした。ステロイド抵抗性急性 GVHD の定義は、メチルプレドニゾン 2 mg/kg, 5-7 日かそれに相当する副腎ステロイドに十分反応しないか減量困難な急性 GVHD とした。ステロイド抵抗性慢性 GVHD の適宜は、プレドニゾン 0.5 mg/kg, 30 日かそれに相当する副腎ステロイドに十分反応しないか減量困難な慢性 GVHD とした。さらに、同意取得時に血液腫瘍の再発や進行を示す臨床所見や画像所見がないこと、活動性の重複がんを現有していないことを条件とし、造血器腫瘍の再発への配慮から早期に免疫抑制剤を減量する予定の患者は除いた。

MMF は、原則として、1 回 750 mg (3 カプセル)、1 日 2 回 12 時間毎の食後経口投与で開始した(適宜増減)。1 回 500 mg (2 カプセル)、1 日 3 回毎食毎の経口投与も可能とした(適宜増減)。血液腫瘍の再発や進行、許容できない毒性がないかぎり、少なくとも 3 か月以上 MMF を継続した。好中球数 500/uL 未満または白血球数 2,000/uL 未満の場合、原則として、回復するまで MMF は中止した。MMF 開始前に副腎ステロイドやシクロスポリン・タクロリムスを使用していた場合、原則として MMF 開始後も併用し、適宜増減した。

結 果

当院で実施した 11 例(表 1・表 2)に対するパイロット研究では、11 例中 10 例(91%)において、ステロイドが 25%-100% (中央値 86%) 減量できた(図 1)。急性 GVHD 6 例中 4 例、慢性 GVHD 5 例全例で GVHD の改善がみられた(図 2・図 3・図 4)。毒性は耐えうるものであり、grade 4 の好中球減少が生じた 1 例を除く 10 例で、MMF の継続が可能であった(図 5)。この結果をふまえ、現在多施設共同研究の準備(図 6・表 3)を進めている。

表1 症例

No.	GVHD	年齢	性別	疾患	ドナー	HLA	輸注細胞
1	急性	66	M	ALL	臍帯血	不一致	臍帯血
2	急性	30	F	NHL	母親	不一致	末梢血
3	急性	46	M	CML	同胞	不一致	末梢血
4	急性	28	M	CML	同胞	不一致	末梢血
5	急性	53	F	NHL	同胞	一致	末梢血
6	急性	33	M	NHL	同胞	一致	末梢血
7	慢性	61	M	ANLL	同胞	一致	末梢血
8	慢性	32	F	ANLL	同胞	一致	末梢血
9	慢性	32	M	CML	同胞	一致	末梢血
10	慢性	52	M	ANLL	同胞	一致	末梢血
11	慢性	59	M	ALL	同胞	一致	末梢血

表2 MMF前治療

No.	GVHD	Grade・重症度	MMF 開始時の治療			
			CsA	FK506	Steroids	その他
1	急性	II	○		○	
2	急性	II		○	○	PUVA
3	急性	III		○	○	
4	急性	III	○		○	
5	急性	III		○	○	
6	急性	III		○	○	
7	慢性	extensive	○		○	
8	慢性	extensive			○	
9	慢性	extensive	○		○	
10	慢性	extensive		○	○	
11	慢性	extensive			○	

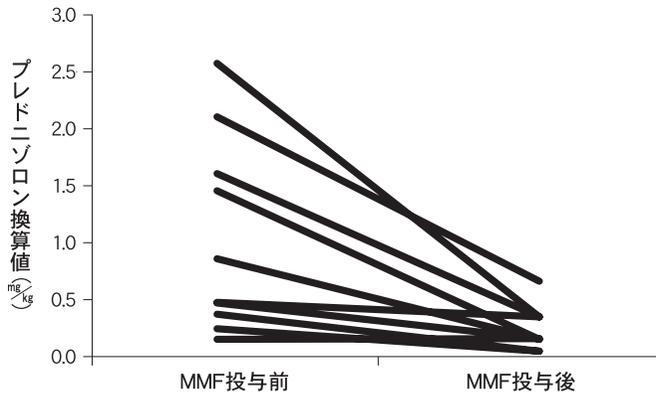


図1 ステロイド使用量の変化

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を用いた
難治性移植片対宿主病治療に関する多施設共同研究

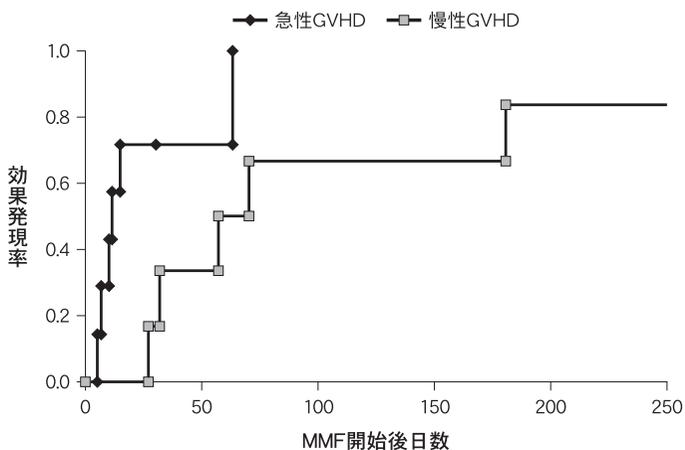


図2 MMFの効果

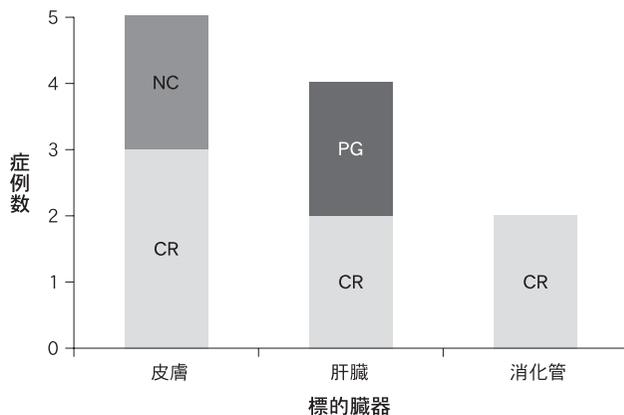


図3 急性GVHDに対するMMFの臨床効果

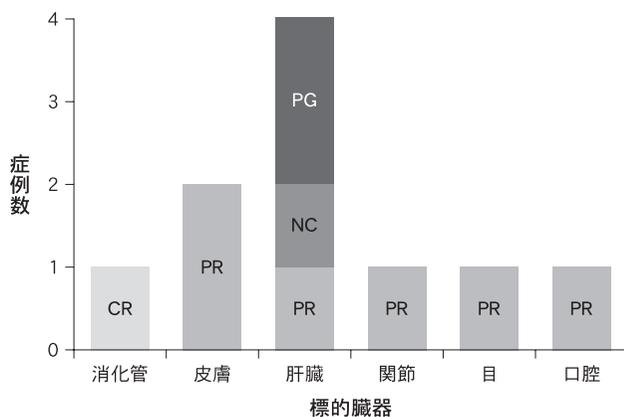


図4 慢性GVHDに対するMMFの臨床効果

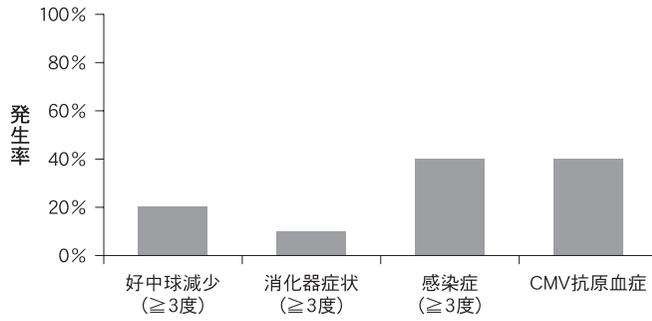


図5 MMFの毒性

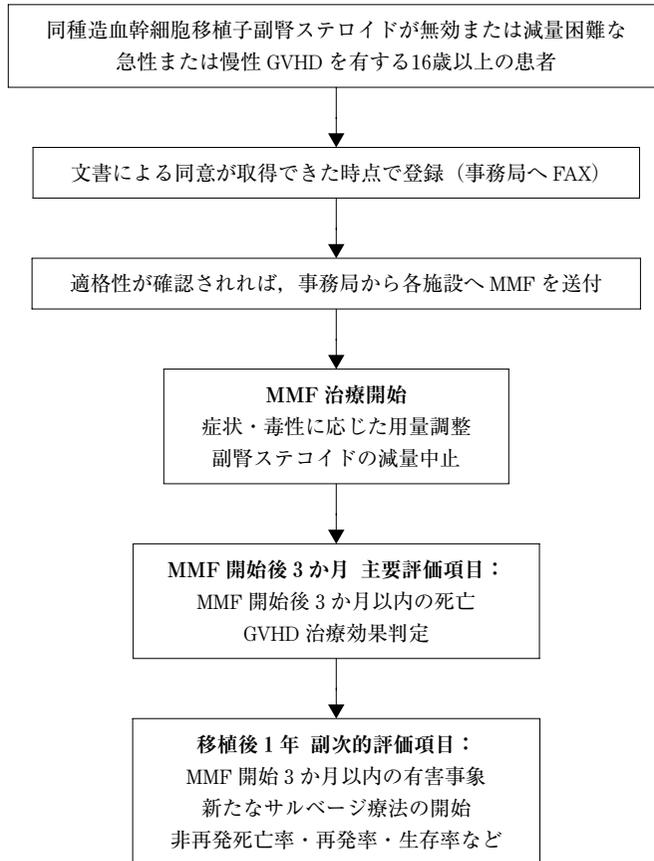


図6 試験デザイン

表3 試験参加施設

金沢大学医学部附属病院
国立がんセンター中央病院
北海道大学医学部附属病院
新潟大学医学部附属病院
都立駒込病院
虎の門病院
東京大学医科学研究所附属病院
自治医科大学附属さいたま医療センター
名古屋第一赤十字病院
神戸大学医学部附属病院
兵庫医科大学附属病院
九州大学医学部附属病院

考 察

ステロイド抵抗性 GVHD に対する MMF 療法は、パイロット研究の結果がこれまで国内外で報告されている⁵⁻¹⁶⁾。難治性急性・慢性 GVHD に対する MMF 治療の有効率は31-91%・44-100%と、おおむね良好な成績である。国内2施設(金沢大学病院・自治医科大学病院)の成績^{14,15)}をまとめると、MMFは、ステロイド抵抗性急性 GVHD 17例中15例(88%)・ステロイド抵抗性慢性 GVHD 7例全例(100%)に有効であった。金沢大学病院の臨床試験では、11例中9例が副腎ステロイドを50%以上減量でき、そのうち3例は副腎ステロイドを完全に中止した。副腎ステロイド減量の中央値は85%(0-100%)であった。NCI-CTC 3度以上の毒性は、24例中3例(13%)(4度好中球減少2例・3度血球減少1例)に認められた。2度以下毒性の頻度は、サイトメガロウイルス感染が38%・下痢が13%・带状疱疹が13%・細菌感染が8%・出血性膀胱炎が8%・腎機能障害が4%・血球減少が4%であった。4度の好中球減少1例・3度の血球減少1例は、MMF中止で改善し、他の毒性はMMFの用量調整と対症療法で対処可能であった。欧米の臨床試験^{6-13,16)}では、総じて、下痢や嘔気・嘔吐といった消化器毒性の頻度が高く、消化管急性 GVHD への効果も不十分であった。対照的に、国内の臨床試験では、消化器毒性は軽く、消化管 GVHD にも十分な効果が認められた。MMFの使用量も、国内の症例は欧米の標準量(3,000mg/日)の約半分(1,500mg/日)程度で十分な臨床効果が認められており、MMFの有効性と毒性に人種差も影響する可能性が考えられた。

国内の臨床試験では、MMFの投与を受けた難治性 GVHD 患者24例中血栓性微小血管病変(TMA)は皆無であった^{14,15)}。TMAの病態は十分に解明されていないが、シクロスポリンやタクロリムス・ラパマイシンによる血管内皮細胞障害との関連が疑われている¹⁷⁻¹⁹⁾。MMFは、これらの免疫抑制薬と異なり、血管内皮細胞障害は来さないと考えられている。TMAとGVHD

はしばしば混同され、病理医の間で診断が分かれることがある。したがって、ステロイド抵抗性 GVHD の中に、実際は TMA である症例が含まれる可能性は否定できないと思われる。このような症例は、MMF 療法のよい適応と考えられる。

MMF に対する反応性は、急性・慢性 GVHD を問わず、通常は2か月以内に認められる⁵⁻¹⁶⁾。金沢大学病院の臨床試験でも、MMF 投与開始から急性 GVHD の改善がみられるまでの中央値は31日（5日から180日）であった。ただし、9例中3例は、MMF 開始後63日・70日・180日経過してはじめて急性 GVHD の改善がみられはじめた。したがって、MMF は少なくとも3か月以上続け、毒性が問題とならない限り、長期間続ける治療方針は妥当と思われる。

動物実験や臨床研究の結果から、シクロスポリンはドナーリンパ球の graft-versus-leukemia (GVL) 効果を抑制し、白血病再発を促進する可能性が指摘されている^{20,21)}。タクロリムスを GVHD 予防に用いると、シクロスポリンに比べて移植後再発率が高まることから、タクロリムスに関しても同様の影響が推測されている²²⁾。Shapira ら²³⁾ は、マウスモデルを用いて、MMF が GVL 効果や lymphokine-activated killer (LAK) 活性を抑制しないことを証明した。金沢大学病院の臨床研究¹⁴⁾ では、2例が MMF 開始89日目・204日目に原病再発をきたした。それぞれ、化学療法抵抗性びまん性大細胞型リンパ腫症例・急性転化期慢性骨髄性白血病非寛解症例で、いずれも前移植歴を有していた。移植後再発の可能性がもともと高い症例ではあったが、MMF が再発に寄与した可能性は完全に否定できない。今後、この点も明らかにする必要があると思われる。

おわりに

今後、ステロイド抵抗性 GVHD に対する MMF の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検Ⅱ相臨床試験を開始し、MMF 治療の有効性と安全性を検討したい(2008年1月開始予定)。

文 献

1. Allison AC, Eugui EM: Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* **10**: 77-84, 1996.
2. Lipsky JJ: Mycophenolate mofetil. *Lancet* **348**: 1357-9, 1996.
3. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation* **68**: 391-6, 1999.
4. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet* **345**: 1321-5, 1995.
5. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al: Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol*

- matol* **73** : 56 – 61, 2004.
6. Baudard M, Vincent A, Moreau P, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications : a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* **30** : 287 – 95, 2002.
 7. Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al : Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **25** : 1067 – 71, 2000.
 8. Basara N, Blau WI, Kiehl MG, et al : Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients. *Clin Transplant* **14** : 121 – 6, 2000.
 9. Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G : Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* **24** : 517 – 20, 1999.
 10. Basara N, Blau WI, Romer E, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* **22** : 61 – 5, 1998.
 11. Basara N, Blau WI, Kiehl MG, et al : Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant recipient. *Transplant Proc* **30** : 4087 – 9, 1998.
 12. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al : Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* **88** : 837 – 9, 2003.
 13. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al : Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **11** : 307 – 13, 2005.
 14. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al : Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* **83** : 80 – 5, 2006.
 15. Mori M, Muroi K, Matsuyama T, et al : [Benefits of mycophenolate mofetil for refractory graft-versus-host disease]. *Rinsho Ketsueki* **48** : 624 – 31, 2007.
 16. Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al : Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol* **84** : 681 – 5, 2005.
 17. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation : a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **118** : 1112 – 9, 2002.
 18. Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al : Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor

- transplantation. *Blood* **102** : 1601–5, 2003.
19. Fujino M, Kim Y, Ito M : Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant* **39** : 367–72, 2007.
 20. Weiss L, Reich S, Slavin S : Effect of cyclosporine A and methylprednisolone on the graft-versus-leukemia effects across major histocompatibility barriers in mice following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **6** : 229–33, 1990.
 21. Bacigalupo A, Van Lint MT, Occhini D, et al : Increased risk of leukemia relapse with high-dose cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* **77** : 1423–8, 1991
 22. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al : Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **28** : 181–5, 2001.
 23. Shapira MY, Hirshfeld E, Weiss L, et al : Mycophenolate mofetil does not suppress the graft-versus-leukemia effect or the activity of lymphokine-activated killer (LAK) cells in a murine model. *Cancer Immunol Immunother* **54** : 383–8, 2005.

転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する2回の 大量化学療法と末梢血幹細胞移植臨床第II相試験

細野 亜古*

要旨 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) は、小児や若年性の骨 (まれに軟部組織) に発生する小円形細胞肉腫で、小児・若年者では2番目に多い骨原発悪性腫瘍である。限局性 ESFT の5年無病生存率は70%であるのに対し、遠隔転移のある患者の5年無病生存率は、治療開発が進んでいる現在においても、22%に留まっている。そのため、遠隔転移例に対しての治療開発が早急に必要と考えられる。

今回転移性 ESFT に対して、2回の大量化学療法と末梢血幹細胞移植を含む臨床試験を計画した。本治療法は現在までに14例の予後不良 ESFT (うち転移例は5例) に行っており、非血液毒性の最大グレードは3で生命を脅かすような有害事象は認めず、安全性の問題は少ないと評価している。また、短い観察期間ではあるが、今回の症例では生存率78% (観察期間の中央値32ヶ月) であったため、転移症例に対する有効性も期待できると考えている。本疾患は日本全国で年間の発症率が60例程度で、そのうち20%が転移例と、きわめて希少疾患であるため、日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) の多施設共同試験として計画した。参加施設の数が多いこと、データセンター等の諸問題より、試験開始に時間を要したが、早急な治療開発が望まれている疾患であるため、今後準備が整い次第、早期に試験を開始したい。

I. はじめに

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) は小児や若年成人で2番目に多い骨原発悪性腫瘍であるが、限局症例の5年生存率が70%であるのに対し、遠隔転移のある患者の5年無病生存率は、最適な治療を行ったとしても約20%であり¹⁾、今後遠隔転移例に対しての治療開発を早急に進める必要がある。また、転移性 ESFT の再発様式は、転移部位からの再発が圧倒的に多いことから、大量化学療法などの全身化学療法の強化が有望な治療方針であると推測される。

今回、通常1回のみ行われる大量化学療法を2回連続で間隔をあげずに施行することにより、より治療強度を高め、治療成績を向上する事を目的とし本試験を計画した。

* 国立がんセンター中央病院小児科

II. 研究の概要

【目的】

転移性 ESFT に対して標準化学療法および放射線療法（可能であれば外科手術を施行する）後に、2回の大量化学療法と末梢血幹細胞移植（PBSCT）を施行し、その有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint：大量化学療法後の奏功割合、毒性中止割合

Secondary endpoint：3年間全生存割合、3年間無病生存割合、有害事象の種類と割合

【背景】

転移性 ESFT に対して、標準治療と言われるものではなく、現在までに数々の治療研究が試されてきたが、その効果は芳しいものではなかった。そのため、現在は VDC-IE の交代療法等、限局性腫瘍に対して行われている治療と同様の治療を行っているのが現状である。このような結果を改善するために、近年、大量化学療法を含むより強度の高い治療研究が行われるようになった^{2,3)}。そのほとんどが小規模で非ランダム化試験であるが、長期生存を得られたという結果も散見されている⁴⁾。また、European Blood Transplantation Registry (EBMT)からも、ESFT に対しての自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を行った患者の生存率は、標準治療を行った群に対して良好であったとのデータがある。以上のことをふまえ、転移性 ESFT に対して2回の大量化学療法を使用した治療を計画した。大量化学療法のレジメンとして、第Iまたは第II相試験で有効性が確認されている L-PAM, Thiotepa, VP-16の3剤を選択した。この3剤を組み合わせて前処置を施行し、幹細胞救援により2回の大量化学療法の間隔を短くすることでintensityを高める事を目的とした。本レジメンは国立がんセンター中央病院にて、小児成人を含む14例の予後不良 ESFT に使用されており、非血液毒性の最大グレードは3で生命を脅かすような有害事象は認めず、安全性の問題は少ないと評価した⁵⁾。

【対象】

- ①病理学的に ESFT と診断された症例
- ②初診時に遠隔転移があること（骨髄浸潤も遠隔転移とみなす）
- ③病理学的診断確定後3週間以内
- ④登録に先立って化学療法や放射線治療を受けていない
- ⑤年齢30歳未満
- ⑥化学療法の支障となる臓器障害がない
- ⑦患者本人、または患者が未成年の場合は代諾者により、試験参加についての文書による同意が得られている

【治療計画】

化学療法は現在標準治療と考えられている、VDC-IE 交代療法を行う。初期化学療法はビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロフォスファミドからなるレジメンIを3コース、イホスファミド、エトポシドからなるレジメンII 4コースを交代で行う。自家造血幹細胞は2-5コ

ースの間に採取する。初期化学療法後半に症例の原発部位および転移部位の状況に合わせて外科手術および放射線療法を併用した局所療法を施行する。局所療法終了後、2回の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を4-6週の間隔で行う。初回の大量化学療法はチオテパ、エトポシドの2剤併用、二回目の大量化学療法はメルファラン、エトポシドの2剤併用で行う。(図1, 2)

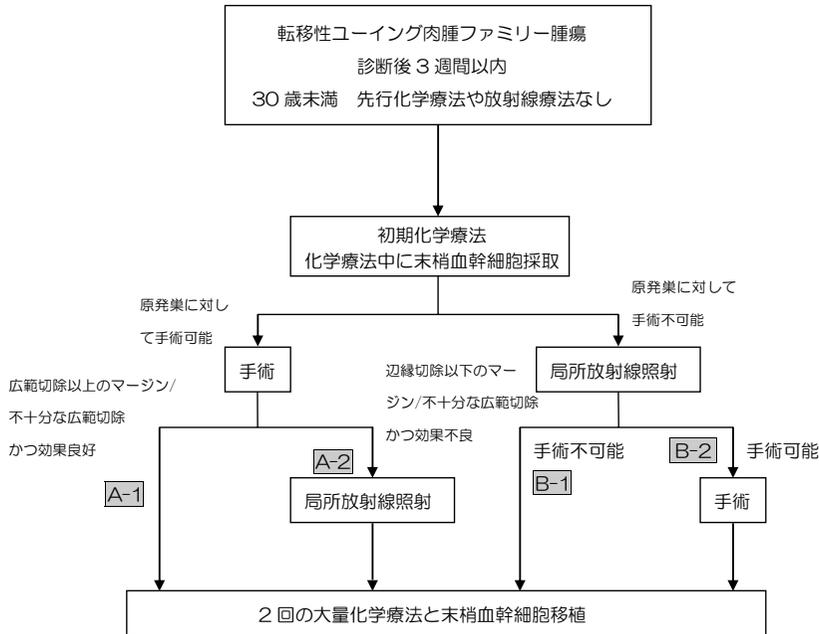


図1 試験のながれ

1回目	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Thiotepa 300mg/m ² /day	↓	↓					
Etoposide 300mg/m ² /day			↓	↓	↓		PBSCT1

2回目	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Etoposide 250mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓				
Melphalan 90mg/m ² /day					↓	↓		PBSCT2

図2 大量化学療法のレジメン

【予定登録数と研究期間】

予定登録数：20例

登録期間：3年 追跡期間：登録終了後3年 総研究期間：6年

Ⅲ. 現在までの試験の成績

国立がんセンター中央病院では2000～2005年の間に14例の予後不良 ESFT に対して同レジメンを使用し治療を行った。14例の内訳は本試験の対象疾患である転移症例5例，その他は手術不可能症例5例，化学療法低感受性症例4例であった。全症例で末梢血幹細胞は骨髄生着し，生着不全は認めなかった。生着までに要した日数の中央値は初回の PBSCT で10日（9 - 11日）二回目の PBSCT で14日（9 - 22日）であった。一回目と二回目の PBSCT の間隔の中央値は38日（30 - 49日）であった。治療関連毒性は重篤なものは認めず，治療関連死も認めなかった。Grade 4 の白血球減少と血小板減少は移植時に全症例で認められた。発熱性好中球減少は一回目の移植で8例，二回目の移植で6例認めたが，抗生剤投与にて全例改善した。血液毒性以外の有害事象は粘膜障害と消化器症状だった。Grade 3 の粘膜炎は一回目の移植で5例，二回目の移植で3例認めた。その他 Grade 1 の膀胱炎，Grade 1 の肝機能障害を認めた。観察期間の中央値32か月（6 - 99ヶ月）で3例（転移症例1例，手術不可能症例1例，化学療法低感受性症例1例）を除いて11例が生存中である。生存例の内訳は7例が寛解，4例が再発後治療中である⁵⁾。

Ⅳ. 本臨床試験の進捗

ESFT は日本で年間60例ほどしか発生しない稀少疾患であるため，この疾患を対象とした臨床試験を行うためには全国規模の他施設共同臨床試験が必要であった。そのため本試験は日本ユーイング肉腫 Study Group (JESS) の他施設共同臨床試験として計画した。2007年1月にはJESS 総会にて本臨床試験のプロトコルを提示し各施設に参加意思と試験についての意見を確認した。4月プロトコル検討会を開催し，統計家を交え study design を確定した。その後プロトコル，CRF の整備，データセンターとの打ち合わせ，参加施設の最終的な確認を行っており，今年度中に登録開始予定である。

Ⅴ. 考 案

ESFT の予後は多剤併用化学療法と放射線療法，外科手術などの局所療法を組み合わせた集学的治療により，近年著明に改善している。しかし，初発時転移症例などの予後不良因子を持つ群は依然として予後不良である。

今回の試験の骨子である造血幹細胞移植併用大量化学療法は現在，予後不良の血液疾患，進行神経芽腫などに使用されている治療法である。Matthay らは転移性の神経芽腫に通常の化学療法と大量化学療法のランダム化試験を行い，3年の無病生存率は大量化学療法群で34%と通常の化学療法群の22%に比べて明らかに良かった（ $p = 0.034$ ）と報告している⁶⁾。転移性の ESFT についてもアルキル化剤を使用した大量化学療法を行った大規模ではないがいくつかの

報告が散見される。Burdach ら⁷⁾と Ladenstein ら⁸⁾は高リスク ESFT に大量化学療法試行し、無病生存率がそれぞれ46%と34%であったと報告している。また、Atra ら⁹⁾はブズルファンとメルファランを使用し18人の高リスク ESFT に大量化学療法を使用した治療を行い、観察期間の中央値が2年で13人が寛解を保っていると報告している。最近では Oberlin ら¹⁰⁾の大量化学療法が肺、または骨単独の転移に有効であったという報告もある。このように予後不良 ESFT に対して大量化学療法は効果を期待できると考えられる。さらに、今回の試験では、通常1回のみ行われる大量化学療法を2回連続で間隔をあけずに施行することにより、より治療強度を高め、治療成績を向上する事を目的としている。

VI. おわりに

小児固形腫瘍のなかで極めて予後不良である転移性 ESFT に対して、2回の大量化学療法を含む臨床試験を計画した。しかし稀少疾患であるため、他施設共同試験として行わないと症例集積が不可能である事、それによってデータセンター業務の負担が大きくなってしまう事、2回の大量化学療法を施行するという治療の特殊性のため参加施設が限られてしまう事などにより試験開始までに時間を要した。しかし早急な治療開発が望まれている疾患であるため、今後準備が整い次第、早期に試験を開始したい。

文 献

1. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* **348**: 694-701, 2003.
2. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, et al: Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* **37**: 1338-44, 2001.
3. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al: Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide-- a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **22**: 2873-6, 2004.
4. Bertuzzi A, Castagna L, Nozza A, et al: High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: clinical and molecular results from a prospective study. *J Clin Oncol*. **20**: 2181-8, 2002.
5. Hosono A, Makimoto A, Saito I, et al: Tandem autologous blood stem cell transplantation (PBSCT) as a salvage treatment for patients with metastatic/ unresectable or refractory Ewing sarcoma family tumors (ESFT): a single center experience. *Proc Annu Meet Am Soc Pediatr Hemato Oncol* **44**: 546, 2005. (abstract)
6. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with

- intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-*cis*-retinoic acid. *N Engl J Med.* **341** : 1165 – 1173, 1999.
7. Burdach S, Jurgens H, Peters C, et al : Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* **11** : 1482 – 1488, 1993.
 8. Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R, et al : Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumors in complete remission : A report from the EBMT solid tumour registry. *Bone Marrow Transplant.* **15** : 697 – 705, 1995.
 9. Atra A, Whelan JS, Calvagna V : High-dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant.* **20** : 843 – 846, 1997.
 10. Obelin O, Rey A, Desfachelles AS, et al : Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors : a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* **24** : 3997 – 4002, 2006.

研究経過報告書執筆要項

- (1) 下記の基準で論文（日本語）を作成して下さい。

要 旨	400字 × 1枚
本 文	400字 × 10枚
写真・図表	10枚以内（写真はモノクロ）
引用文献	10位

- (2) 原稿はワープロをご使用の上、専門用語以外は当用漢字、現代かなづかい（平かな）を用い、平易明瞭に句読点は正確にお書き下さい。1枚に20字×20行とし、行間をできるだけあけてプリントアウトして下さい。また、フロッピーディスク（テキスト形式保存）を使用機種、ソフト名を明記の上一緒にお送り下さい。
- (3) 薬品の商品名（欧文）は大文字、学名、一般名は小文字で記載下さい。
- (4) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位でm, cm, mm, cm², ml, l, dl, kg, g, mgなどとして下さい。
- (5) 写真は手札型以上の大きさと鮮明であること、文字や矢印を記号する場合はトレーシングペーパーをかけた上に明記して下さい。
- (6) 原稿は原則として返却いたしません。写真、図などで返却を要するものにはその旨明記して下さい。
- (7) 文献は本文中に引用されたもののみをあげて下さい。本文中の引用箇所には肩番号を付して下さい。
- (8) 文献の書き方は次のように統一して下さい。

引用文献、著者名は3人まで記し、それ以上は「他」「et al」として下さい。

外国文献の記載形式はIndex Medicus所載に準じて下さい。

雑誌の場合→引用番号) 著者名：論文題名、雑誌名、巻数、頁数（西暦年号）

単行本の場合→引用番号) 著者名：論文題名、書名（編者名）、版、頁、発行所名、発行地、（西暦年号）

例 1) 田口鐵男, 古江 尚, 塚越 茂, 他：胃癌の化学療法. 癌と化学療法 **7** (12) : 109-114, 1980.

2) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋：肝細胞癌の早期診断法. ウィルス肝炎から肝細胞癌へ（服部 信編）, 第2版, 309-328, 癌と化学療法社, 東京, 1982.

3) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al : Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by Actinomycetes. *J. Antibiotics* **29** : 97-99, 1976.

- (9) 文頭は、はじめにではじまり、おわりにで結ぶ。
- (10) 論文は要旨－はじめに－（対象－方法－成績）－考按－おわりに－文献－表－図の説明－図の順に原稿を構成して下さい。図および表には文中に出る順番に番号を付して下さい。
- (11) 項目は次のような記号を用います。

I. …… 1. …… 1) …… a

- (12) 原稿には表紙を付し、表題、著者名、所属、機関名、原稿枚数、図表点数を明記して下さい。

一般研究助成者一覧(発刊年度)

- 1981 浅野長一郎 (九州大学理学部)
(1 卷) 天木 一太 (日本大学医学部)
加藤 哲郎 (秋田大学医学部)
関口 守正 (東京大学医科学研究所)
寺尾 榮夫 (東京都立駒込病院)
野本亀久雄 (九州大学医学部)
母里 知之 (東海大学医学部)
吉田 修 (京都大学医学部)
- 1982 浅野長一郎 (九州大学理学部)
(2 卷) 海老名卓三郎 (東北大学医学部)
小山 博記 (大阪府立成人病センター)
友田 豊 (名古屋大学医学部)
新島 端夫 (東京大学医学部)
藤本 孟男 (愛知医科大学)
松澤 大樹 (東北大学抗酸菌病研究所)
三好 勇夫 (高知医科大学)
- 1983 池田 恵一 (九州大学医学部)
(3 卷) 木村 郁郎 (岡山大学医学部)
菅原 克彦 (山梨医科大学)
橘 武彦 (東北大学抗酸菌病研究所)
西平 哲郎 (東北大学医学部)
藤原 大美 (大阪大学医学部)
三橋 重信 (久留米大学医学部)
山本三毅夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1984 大西 克尚 (九州大学医学部)
(4 卷) 折田 薫三 (岡山大学医学部)
小磯 謙吉 (筑波大学臨床医学系)
関根 暉彬 (国立がんセンター研究所)
塚田 裕 (北海道大学医学部)
原 泰寛 (国立病院九州がんセンター)
前山 巖 (鳥取大学医学部)
山田 一正 (名古屋大学医学部)
- 1985 犬山 征夫 (慶應義塾大学医学部)
- 東 市郎 (北海道大学免疫科学研究所)
太田 和雄 (愛知県がんセンター)
須賀 昭二 (国立名古屋病院)
高見沢裕吉 (千葉大学医学部)
西 満正 (鹿児島大学医学部)
棟久 龍夫 (長崎大学医学部)
森 武貞 (大阪大学医学部)
涌井 昭 (東北大学抗酸菌病研究所)
井村 裕夫 (京都大学医学部)
古賀 成昌 (鳥取大学医学部)
志田 圭三 (群馬大学医学部)
中西 昌美 (北海道大学医学部)
馬場 恒男 (九州大学生体防御医学研究所)
細川真澄男 (北海道大学医学部)
松田 忠義 (東京都立駒込病院)
- 石引 久弥 (慶應義塾大学医学部)
桑野 信彦 (大分医科大学)
高久 史磨 (東京大学医学部)
螺良 英郎 (徳島大学医学部)
野村 雍夫 (国立病院九州がんセンター)
前田 浩 (熊本大学医学部)
谷内 昭 (札幌医科大学)
- 小野寺時夫 (東京都立駒込病院)
藏本 淳 (広島大学原爆放射能医学研究所)
杉町 圭蔵 (九州大学医学部)
高月 清 (熊本大学医学部)
鶴尾 隆 (癌研・癌化学療法センター)
福西 亮 (愛媛大学医学部)
水落 次男 (東京大学医科学研究所)
- 北村 幸彦 (大阪大学医学部附属癌研究施設)

- 1985 小玉 正智 (滋賀医科大学)
(5 卷) 佐々木琢磨 (国立がんセンター)
田中 正夫 (国立名古屋病院血液病センター)
中村 徹 (福井医科大学)
原 耕平 (長崎大学医学部)
藤田 昌英 (大阪大学微生物病研究所)
松谷 雅生 (東京都立駒込病院)
吉田 孝人 (浜松医科大学)
- 1986 内野 治人 (京都大学医学部)
(6 卷) 岡部 哲郎 (東京大学医学部)
狩野 恭一 (東京大学医科学研究所)
久保田哲朗 (慶應義塾大学医学部)
坂井 保信 (東京都立駒込病院)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)
田中 敬正 (関西医科大学)
橋本 省三 (慶應義塾大学医学部)
浜岡 利之 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)
(7 卷) 奥村 康 (順天堂大学医学部)
勝沼 信彦 (徳島大学酵素科学研究センター)
金沢 浩二 (新潟大学医学部)
佐藤 周子 (愛知県がんセンター)
高本 滋 (東京都立駒込病院)
中村 仁信 (大阪大学微生物病研究所)
松本 圭史 (大阪大学医学部)
山口 豊 (千葉大学医学部肺癌研究施設)
- 1988 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)
(8 卷) 阿部 達生 (京都府立医科大学)
上田 政和 (慶應義塾大学医学部)
小川 恭弘 (高知医科大学)
神奈木玲児 (京都大学医学部)
今 充 (弘前大学医学部)
笹月 健彦 (九州大学生体防衛医学研究所)
徳永 徹 (国立予防衛生研究所)
馬場 正三 (浜松医科大学)
- 小林 利次 (産業医科大学)
仙道富士郎 (山形大学医学部)
鳥巢 要道 (九州大学医学部)
新本 稔 (広島大学原爆放射能医学研究所)
原田 実根 (金沢大学医学部)
穂積 本男 (埼玉県立がんセンター研究所)
御厨 修一 (国立病院医療センター)
- 大野 竜三 (名古屋大学医学部)
片野 建之 (癌研・癌化学療法センター)
木村 元喜 (九州大学生体防衛医学研究所)
熊本 悦明 (札幌医科大学)
珠玖 洋 (長崎大学医学部)
田中 信男 (東京大学応用微生物研究所)
西田 輝夫 (近畿大学医学部)
羽生富士夫 (東京女子医科大学消化器病センター)
前田 迪郎 (鳥取大学医学部)
大森 弘之 (岡山大学医学部)
小黑 昌夫 (千葉県がんセンター)
加藤 四郎 (大阪大学微生物病研究所)
坂本 純一 (愛知県がんセンター)
鈴木 磨郎 (東北大学抗酸菌病研究所)
峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所)
正岡 徹 (大阪府立成人病センター)
宮崎 保 (北海道大学医学部)
吉田 奎介 (新潟大学医学部)
浅野 茂隆 (東京大学医科学研究所)
今岡 真義 (大阪府立成人病センター)
江藤 澄哉 (産業医科大学)
鎌田 七男 (広島大学原爆放射能医学研究所)
小山 研二 (秋田大学医学部)
斎藤 正男 (東京大学医学部)
谷川 允彦 (福井医科大学)
冨永 健 (東京都立駒込病院)
平野 正美 (藤田学園保健衛生大学医学部)

- 1989 阿曾 佳郎 (東京大学医学部)
(9卷) 今井 浩三 (札幌医科大学)
上田 龍三 (愛知県がんセンター研究所)
岡田 秀親 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所)
掛川 暉夫 (久留米大学医学部)
金子 明博 (国立がんセンター病院)
澤木 修二 (横浜市立大学医学部)
中村 治 (東京都立駒込病院)
町田喜久雄 (埼玉医科大学総合医療センター)
- 1990 荒井 保明 (愛知県がんセンター)
(10卷) 入野 昭三 (香川医科大学)
小倉 剛 (徳島大学医学部)
木谷 照夫 (大阪大学微生物病研究所)
島津 久明 (鹿児島大学医学部)
土橋 一慶 (帝京大学医学部)
新津洋司郎 (札幌医科大学)
垣生 園子 (東海大学医学部)
藤本 孟男 (愛知医科大学)
水谷 修紀 (国立小児医療研究センター)
- 1991 秋吉 毅 (九州大学生体防御医学研究所)
(11卷) 小川 秋實 (信州大学医学部)
小越 章平 (高知医科大学)
木村幸三郎 (東京医科大学)
佐治 重豊 (岐阜大学医学部)
田中 良明 (東京都立駒込病院)
藤永 蕙 (札幌医科大学附属がん研究所)
麦島 秀雄 (日本大学医学部)
山口 俊晴 (京都府立医科大学)
- 1992 赤沢 修吾 (埼玉県立がんセンター)
(12卷) 貝原 信明 (鳥取大学医学部)
河村 栄二 (北里研究所病院)
木本 安彦 (大阪大学微生物病研究所附属病院)
琴浦 良彦 (京都大学医学部)
澤武 紀雄 (金沢大学がん研究所)
柴田 昭 (新潟大学医学部)
- 石川 哮 (熊本大学医学部)
岩永 剛 (大阪府立成人病センター)
太田 康幸 (愛媛大学医学部)
小川 道雄 (大阪大学医学部)
加藤 知行 (愛知県がんセンター)
齊藤 博 (埼玉医科大学総合医療センター)
高上 洋一 (徳島大学医学部)
藤本 重義 (高知医科大学)
松野 正紀 (東北大学医学部)
宮本 幸男 (群馬大学医学部)
遠藤 光夫 (東京医科歯科大学医学部附属病院)
菅 典道 (京都大学医学部附属病院)
池田 昌弘 (順天堂大学医学部)
田中 隆一 (新潟大学脳研究所)
中島 泉 (名古屋大学医学部)
西村 泰治 (九州大学生体防御医学研究所)
原 信之 (国立病院九州がんセンター)
前原 喜彦 (九州大学医学部)
- 安藤 俊夫 (愛知県がんセンター研究所)
小熊 信夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)
加藤 洋 (癌研・癌研究所)
河野 公俊 (大分医科大学)
鈴木 徹 (山口大学医学部)
平井 久丸 (東京大学医学部)
真崎 規江 (大阪府立成人病センター)
山内 晶司 (名古屋大学医学部)
由良 二郎 (名古屋市立大学医学部)
秋根 康之 (国立がんセンター中央病院)
兼松 隆之 (長崎大学医学部)
菊池 潔 (助慶應がんセンター)
葛巻 暹 (北海道大学医学部附属癌研究施設)
斎藤 貴生 (大分医科大学)
設楽 信行 (東京都立駒込病院)
土井 修 (大阪府立成人病センター)

- 1992 奈良 信雄 (東京医科歯科大学医学部)
(12卷) 山下 純宏 (金沢大学医学部)
- 1993 阿部 力哉 (福島県立医科大学)
(13卷) 片山 憲持 (聖マリアンナ医科大学)
栗原 稔 (昭和大学附属豊洲病院)
藺田 精昭 (京都府立医科大学)
武市 紀年 (北海道大学医学部附属癌研究施設)
土田 嘉昭 (東京大学医学部)
富田 幹夫 (埼玉県立がんセンター研究所)
濱田 洋文 (癌研・癌化学療法センター)
平岡 真寛 (京都大学医学部)
吉田 松年 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1994 相羽 恵介 (癌研・癌化学療法センター)
(14卷) 今村 正之 (京都大学医学部)
折笠 精一 (東北大学医学部)
小柳 知彦 (北海道大学医学部)
清木 元治 (金沢大学がん研究所)
直江 知樹 (名古屋大学医学部附属病院)
浜口 道成 (名古屋大学医学部)
藤本 修一 (千葉県がんセンター)
山崎 俊樹 (島根医科大学)
- 1995 岡本 尚 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所)
(15卷) 佐藤忠比古 (国立郡山病院)
嶋田 紘 (横浜市立大学医学部)
田中 公夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)
花井 彩 (大阪府立成人病センター)
磨伊 正義 (金沢大学がん研究所)
森 茂郎 (東京大学医科学研究所)
和氣 徳夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1996 有井 滋樹 (京都大学医学研究科)
(16卷) 伊東 恭悟 (久留米大学医学部)
小澤 敬也 (自治医科大学血液医学研究部門)
佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
杉本 芳一 (癌研・癌化学療法センター)
多羅尾和郎 (神奈川県立がんセンター)
- 西村 孝司 (東海大学医学部)
吉開 泰信 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
大熨 泰亮 (岡山大学医学部)
北島 政樹 (慶應義塾大学医学部)
小池 克郎 (癌研・癌研究所)
高見 博 (帝京大学医学部)
谷村 弘 (和歌山県立医科大学)
戸井 雅和 (東京都立駒込病院)
中村 恭一 (東京医科歯科大学医学部)
平岡 諱 (大阪府立成人病センター)
堀 勝義 (東北大学加齢医学研究所)
- 池田 恢 (国立がんセンター中央病院)
岡田 全司 (九州大学生体防御医学研究所)
菊地 浩吉 (札幌医科大学医学部)
杉本 徹 (宮崎医科大学)
田中 憲一 (新潟大学医学部)
新田 泰三 (順天堂大学医学部)
松崎 靖司 (筑波大学臨床医学系)
柳澤 昭夫 (癌研・癌研究所)
吉田 操 (東京都立駒込病院)
後藤 重則 (帝京大学生物工学研究センター)
佐藤 宏 (帝京大学医学部)
田崎 寛 (慶應義塾大学医学部)
中村 剛 (長崎大学医療技術短期大学部)
藤田 潤 (京都大学大学院医学研究科)
間野 博行 (自治医科大学医学部)
柳川 堯 (九州大学大学院数理学研究科)
- 石川 治 (大阪府立成人病センター)
大川 治夫 (筑波大学臨床医学系)
酒井 正彦 (関西電力病院)
執印 太郎 (高知医科大学)
谷 憲三朗 (東京大学医科学研究所)
松村 保広 (国立がんセンター中央病院)

- 1996 三角 順一 (大分医科大学医学部)
(16卷) 山脇 成人 (広島大学医学部)
- 1997 西條 長宏 (国立がんセンター研究所)
(17卷) 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
丹後 俊郎 (国立公衆衛生院疫学部)
中川原 章 (千葉県がんセンター)
堀井 明 (東北大学大学院医学系研究科)
- 1998 小山 博史 (国立がんセンター中央病院)
(18卷) 高後 裕 (旭川医科大学)
巽 典之 (大阪市立大学医学部)
名川 弘一 (東京大学医学部)
萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
不破 信和 (愛知県がんセンター)
村井 勝 (慶應義塾大学医学部)
矢守 隆夫 (癌研・癌化学療法センター)
- 1999 井上 俊彦 (大阪大学大学院)
(19卷) 大瀧 慈 (広島大学原爆放射能医学研究所)
河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医学研究所)
高山 哲治 (札幌医科大学)
土田 正則 (新潟大学医学部)
万代 昌紀 (京都大学医学部)
森脇 久隆 (岐阜大学医学部)
渡邊 武 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2000 井上 正樹 (金沢大学医学部)
(20卷) 河野 文夫 (国立熊本病院)
久保 敦司 (慶應義塾大学医学部)
佐藤 博 (金沢大学がん研究所)
中野 修治 (九州大学大学院)
福本 学 (東北大学加齢医学研究所)
山口 佳之 (広島大学原爆放射能医学研究所)
吉田 知之 (東京医科大学)
- 2001 秋山 太 (癌研・癌研究所)
(21卷) 片野 光男 (九州大学大学院)
澤津橋基広 (佐賀医科大学)
田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)
- 宮崎 澄雄 (佐賀医科大学医学部)
吉村 昭彦 (久留米大学生命科学研究所)
神保 孝一 (札幌医科大学)
田中 雅夫 (九州大学医学部)
手島 昭樹 (大阪大学医学部)
野田 哲生 (癌研・癌研究所)
松山 裕 (東京大学大学院医学系研究科)
烏野 隆博 (大阪府立成人病センター)
佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
中島 秀彰 (国立病院九州がんセンター)
登 勉 (三重大学医学部)
畠 清彦 (自治医科大学)
前谷 俊三 (天理よろず相談所医学研究所)
安元 公正 (産業医科大学医学部)
- 大上 研二 (東海大学医学部)
加賀谷有行 (広島大学医学部)
真貝 洋一 (京都大学ウイルス研究所)
田中 淳司 (北海道大学医学部)
野田 政樹 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
向田 直史 (金沢大学がん研究所)
吉貴 達寛 (滋賀医科大学)
- 奥野 清隆 (近畿大学医学部)
神奈木真理 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)
小西 文雄 (自治医科大学大宮医療センター)
田中 紘一 (京都大学大学院)
樋野 興夫 (癌研・癌研究所)
松村 明 (筑波大学臨床医学系)
吉川 秀樹 (大阪大学大学院)
- 東 俊文 (慶應義塾大学医学部)
小林 国彦 (埼玉県立がんセンター)
高橋 宗春 (東京大学医学部附属病院)
玉木 長良 (北海道大学大学院)

- 2001 辻 晃仁 (高知県立中央病院)
(21卷) 野島 博 (大阪大学微生物病研究所)
村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター)
若杉 尋 (国立がんセンター研究所)
- 2002 秋田 弘俊 (北海道大学大学院)
(22卷) 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部)
黄 政龍 (香川医科大学)
高橋 豊 (金沢大学がん研究所)
平塚 正弘 (大阪府立成人病センター)
- 2003 上本 伸二 (三重大学医学部)
(23卷) 神田 善伸 (東京大学医学部)
河野 浩二 (山梨大学医学部)
植原 啓之 (大阪府立成人病センター)
堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)
- 2004 魚住 公治 (鹿児島大学病院)
(24卷) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター)
田中 文啓 (京都大学医学部)
古谷 和久 (愛知県がんセンター)
森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター)
(25卷) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院)
並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院)
長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院)
林 慎一 (東北大学医学部)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院)
(26卷) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター)
小林 浩 (奈良県立医科大学)
澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター)
福岡 和也 (兵庫医科大学)
- 中島 格 (久留米大学医学部)
松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)
山本 博幸 (札幌医科大学)
- 遠藤 善裕 (滋賀医科大学)
小泉和三郎 (北里大学東病院)
高橋 慶一 (東京都立駒込病院)
戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
- 小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)
弦間 昭彦 (日本医科大学)
杉山 徹 (岩手医科大学医学部)
平井 康夫 (癌研・癌研究所)
- 河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
高山 浩一 (九州大学病院)
中島 淳 (慶應義塾大学医学部)
星 宣次 (山形県立中央病院)
山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
- 甲能 直幸 (杏林大学医学部)
土屋 弘行 (金沢大学大学院)
萩原 弘一 (埼玉医科大学)
羽生 大記 (大阪市立大学大学院)
日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
- 井上 啓史 (高知大学医学部)
大東 弘明 (大阪府立成人病センター)
佐治 重衡 (東京都立駒込病院)
竹内 聡 (神戸医療センター)
藤井 正人 (東京医療センター)

がん治療のあゆみ 第27巻

平成20年 3月25日 印刷
平成20年 3月31日 発行

非 売 品

発行人 財団法人
がん集学的治療研究財団
佐 治 重 豊

お問い合わせは下記にお願いいたします。
〒102-0074 千代田区九段南3丁目7番14号
千代田Kビル
電話 (03)3239-2341

印刷所 (株)糸川印刷

本書の内容の一部あるいは全部を無断で、複写機器等いかなる方法によっても複写・複製することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版者の権利の侵害になりますので、予め小社の許諾を求めて下さい。