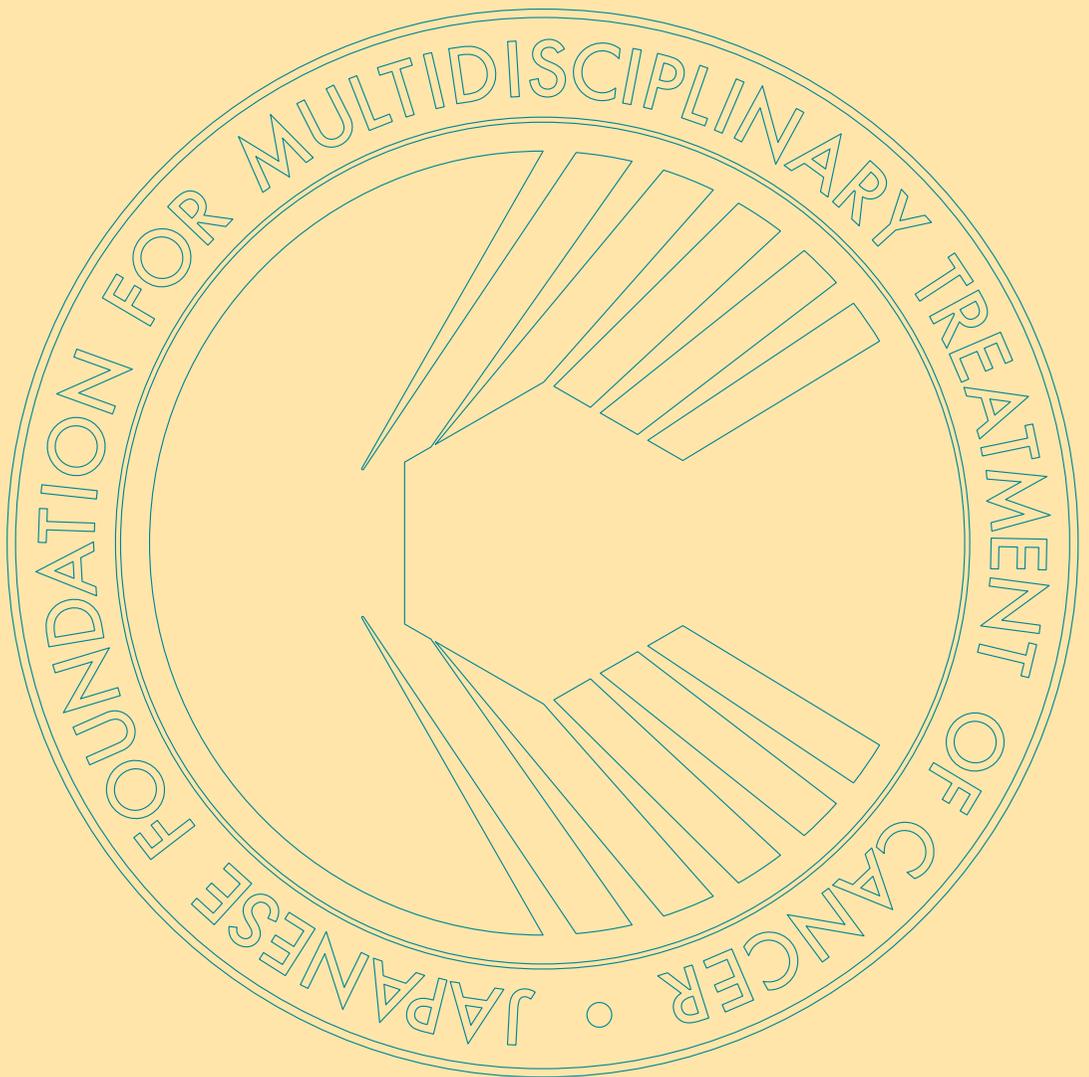


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2008/第28回一般研究助成



28

財団法人 がん集学的治療研究財団

一般研究助成の意義と財団活動について —経済不況の今こそ、新規事業開発のチャンス—

理事長 佐 治 重 豊

当財団では、①一般研究助成（過去29年間で415課題を採択、総額57,400万円を助成）、②市販後自主的臨床試験（39課題を施行）、③施設データマネージャー養成（昨年度より日本癌治療学会で認定）、④厚生労働省科学研究の推進（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）、⑤インターネットを活用したがん専門医の育成（e-learning）等を主な事業として、派遣社員を含めた総勢16名の陣容で行っているが、多忙さに連日うれしい悲鳴をあげている。すなわち、臨床試験では、期間内に目標症例を達成できる研究が増加し、大規模臨床試験でも参加施設数が400以上となり、全国的な支援を頂いている。特に、施設データマネージャー設置病院では、40例近い症例を登録頂く施設もみられ、目標症例の大幅な上積みにも協力頂いている。更に、登録症例ゼロ施設も次第に減少傾向を示し、10%前後に低下した試験が増えている。

一方、研究成果に関しては、非小細胞肺癌における骨髄中サイトケラチン陽性細胞の検出と手術予後との関連に関する研究（JFMC24-9701）、骨髄中サイトケラチン陽性細胞を有する非小細胞肺癌の術後化学療法の効果に関する研究（JFMC25-9801）、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（JFMC34-0601）は、バイオマーカーを含む臨床試験で、学際面でも素晴らしい成果がみえはじめ、大きな期待が寄せられている。そうして、間もなく1,000例以上の大規模臨床試験の結果がオープンになる。これらの結果が外国誌に掲載されれば、当財団が世界的な注目を集める日も近いと期待している。また、新しく症例集積を開始した大腸癌術後の消化管機能異常に対する大建中湯（DKT: TJ-100）の臨床的効果（JFMC39-0902）は、既に一般臨床で広く用いられている漢方ではあるが、その有効性を科学的に評価し、エビデンスとして立証する試みで、これにより漢方が西洋医学のレベルに到達できる基盤が完成するものと考えている。

ところで一般研究での助成者は、翌年の研究発表会で自身の成果を報告することが義務つけられている。3年前、この発表会に来賓として臨席・祝詞を賜った札幌がんセミナーの小林 博理事長が、そのレベルの高さに敬意を表され、自身のセミナーでの発表枠をご提案頂いた。そのトップバッターが本年2月のセミナーで発表予定である。さらに、昨年来賓としてご臨席・祝詞を頂いた広島がんセミナーの田原榮一理事長からも、自身のセミナーでの発表依頼を頂き、現在その人選を進めている。この動きは、癌関連分野で長年財団活動を展開され、高い評価を得られている札幌がんセミナーと広島がんセミナーから当財団への依頼であるが、今後、この三財団（SHJ）が手を組み一致団結すれば、大きな力が発揮できる訳で、その成果の展開が期待される。この輪の中で取り上げるべき施策があれば、是非ご提案頂きたい。

この様に、一般研究助成事業は多くの臨床医や研究者に支えられ、今後も益々発展するものと思うが、サブプライムローンに端を発した金融危機は、100年に1度の経済不況を煽り、失業者が急増している。しかし、人材は不変で、その能力までが破綻した訳ではない。逆に、今こそ基礎体力と能力を身につけ、新しい産業、新しい科学、新しい試みを模索する時期で、そのチャンス到来と考えるべきかも知れない。是非、新しい発想で日本医療の将来に大きな光明を誘起できる様な課題を見つけ、当財団の一般研究助成に応募頂きたい。

本日、お届けした冊子は、平成19年度一般研究助成者の研究成果をまとめたものであるが、毎年確実にレベルアップしていた研究内容が、若干レベルダウンしているのではと危惧される。この原因が「新臨床研修医制度」に端を発した勤務医不足、勤務医過重労働、学位より専門医重視思考、研究論文数減少等と関連（がん治療のあゆみ、前年度版参照）があるのなら、学際面でも日本の将来は危機的様相を呈するかも知れないと危惧している。

最後に、本贈呈式に大変ご多用のなかご臨席頂き、ご祝詞を賜った、厚生労働省大臣官房参事官の岡本浩二先生、遠路上京頂きました広島がんセミナー理事長の田原榮一先生に深謝申し上げます。また、研究発表を頂いた助成者の皆様、座長をお引き受け頂きました委員の先生、同席頂きました財団関連の役員等々の多くの皆様に、心からお礼を申し上げます。そうして、一般研究助成事業が悩めるがん患者さんの治療に役立つ様、今後も職員一同粉骨努力する所存であり、益々のご支援、ご協力を賜りたい。

平成21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「患者に優しい抗癌薬物療法」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19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19年度におけるこの研究助成は、患者に優しい抗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19年11月1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

一般研究助成の意義と財団活動について ……………理事長 佐 治 重 豊
—経済不況の今こそ、新規事業開発のチャンス—

選考経過報告 ……………一般研究助成選考委員会・委員長 富 永 祐 民

●治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する4サイクルごとの …掛 地 吉 弘……1
mFOLFOX6とFOLFIRI 交替療法の1st-lineにおける有用性の検討 九州大学大学院
—第Ⅱ相臨床試験—

●腫瘍溶解性ウイルスによる体に優しい革新的癌治療法の開発と …………… 柏 谷 英 樹……11
Phase I / II 臨床試験の遂行 名古屋大学医学部

●手術不能肺癌に対するTS-1 併用化学放射線療法……………新 地 洋 之……19
—第Ⅱ相臨床試験— 鹿児島大学大学院

●子宮頸癌リンパ節転移症例における術後化学療法の効果 ……………竹 島 信 宏……25
—当科の治療成績と臨床第Ⅱ相試験の提案— 肺癌研究会 有明病院

●進行胃がん患者に対する外来標準治療としてのS-1と ……………松 村 保 広……31
シスプラチン内包ミセルの非臨床および臨床試験 国立がんセンター東病院

●がん化学療法に伴う疲労感に対する補中益気湯の有用性 ……………元 雄 良 治……39
金沢医科大学

●喉頭癌に対するシスプラチン超選択的動注化学療法と ……………吉 崎 智 一……45
放射線同時併用療法 金沢大学大学院

●胃癌の腹腔洗浄細胞遺伝子診断陽性例における ……………渡 邊 昌 彦……51
術後補助化学療法の効果を目指したメチル化遺伝子同定 北里大学医学部

研究経過報告書執筆要項

一般研究助成者一覧(発刊年度)

治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する4サイクルごとの mFOLFOX6とFOLFIRI 交替療法の1st-lineにおける有用性の検討 —第Ⅱ相臨床試験—

掛地 吉弘, 江見 泰徳, 前原 喜彦*

要旨 進行再発の結腸直腸癌に対してFOLFOXやFOLFIRI療法は生存期間を延ばしている。oxaliplatin, irinotecan および5-FU/LVの3剤全てを投与した各試験群の患者の割合が多いほど、MSTが長くなっており、生存期間の延長には3剤による治療率を向上させる必要があり、1st-line治療から2nd-line治療への移行率を向上させることが重要である。しかしながら、FOLFOXの1st-lineで蓄積性に発現する末梢神経症状により減量や治療の中止を余儀なくされることがある。我々は5-FU抵抗性の転移性結腸・直腸癌症例の2nd-lineとして行われた、FOLFOX6(4サイクル)とFOLFIRI(4サイクル)を交替で行う療法“FIREFOX Strategy”が高い奏効率と低い毒性を示したことに注目し、1st-lineにおける有効性と安全性について検討した。54施設の参加を得て、1年間で47例の登録が終了した。追跡期間を9箇月間とし、順次調査票を回収中である。

oxaliplatinを休薬する代わりにirinotecanを用いて抗癌剤のdose intensityを高めた本療法はFOLFOXの再導入も施行可能であり、奏効率と安全性の両面から成果が期待される。

はじめに

我が国において、結腸・直腸癌は増加傾向が著しい悪性腫瘍のひとつである。毎年9万人以上が罹患し、2007年の死亡数は4万人を越え、肺癌、胃癌に迫る勢いである¹⁾。肺、肝、リンパ節や腹膜などに切除困難な転移を生じた進行結腸・直腸癌は、予後不良であり、化学療法が第一選択となる。1990年代から2000年代にかけて、それまでの進行再発の結腸直腸癌に対する標準化学治療である5-FU/LV療法にirinotecanあるいはoxaliplatinを併用することにより臨床成績、特に生存期間が飛躍的に向上した。

2004年には、GERCOR (Groupe d' Etude et de Recherche sur les Cancers de l' Ovaire et Didestifs) によってFOLFOX6レジメン (oxaliplatin + infusional 5-FU/LV療法) とFOLFIRIレジメン (irinotecan + infusional 5-FU/LV療法) を比較したV308試験が報告された²⁾。この試験は、まずFOLFOX6もしくはFOLFIRIレジメンを施行し、腫瘍の悪化が認められた時点で

*九州大学大学院消化器・総合外科

他方の治療法に変更するという sequential で実施された。その結果、一次治療における FOLFOX6 もしくは FOLFIRI レジメンの奏効率 (54% vs 56%), TTP (中央値: 8.0ヵ月 vs 8.5ヵ月) に差は認められず、更に FOLFIRI レジメン施行後 FOLFOX6 レジメンを施行した群と FOLFOX6 レジメン施行後 FOLFIRI レジメンを施行した群の生存期間にも差は認められなかった (MST: 21.5ヵ月 vs 20.6ヵ月)。ここで留意したいのは、FOLFOX の1st-line で34%に Grade3 の末梢神経症状が発現することである。この神経症状は、回復するまでに長時間を要し、減量や治療の中止を余儀なくされることがある。これにより、2nd-line への移行率は62%であり、2nd-line での FOLFIRI は、非常に低い奏効率であった (2nd-line 奏効率: 4%)。

また、本試験を含む11試験を用いたメタ解析では、oxaliplatin, irinotecan および 5-FU/LV の3剤全てを投与した各試験群の患者の割合と、MST との相関が明らかとなった³⁾。本結果から生存期間の延長には3剤による治療率を向上させる必要があり、1st-line 治療から 2nd-line 治療への移行率を向上させることが重要であることが示された。

GERCOR では、oxaliplatin の末梢神経症状は累積投与量に依存するため、oxaliplatin の休業期間を設定した投与方法 “Stop and Go Strategy” の検討が行われ、これまでに OPTIMOX-1 試験⁴⁾、および OPTIMOX-2 試験⁵⁾ から以下の知見が得られている。1) oxaliplatin を休業することにより末梢神経症状は軽減されるが、効果には影響しない。2) 完全に休業するよりも維持療法を行うことによって有意に PFS が延長する。一方、別のアプローチとして、GERCOR は、FOLFOX6 レジメン (4 サイクル) と FOLFIRI レジメン (4 サイクル) を交替で行う療法 “FIREFOX Strategy” の安全性と有効性を検証した⁶⁾。各々のレジメンを4サイクルずつとしたのは、それぞれ薬剤の dose intensity を充分維持するためである。また、本試験は5-FU 抵抗性の転移性結腸・直腸癌症例の2nd-line として行われた。投与サイクル数中央値は12サイクル (範囲: 3-24サイクル)、Grade3 の末梢神経症状は5.1%に発現しただけであり、その後の FOLFIRI レジメン投与中に回復した。PFS 中央値、MST はそれぞれ、8.8ヵ月、18.7ヵ月であった。FIREFOX は高い抗腫瘍効果を維持しつつ、Grade3 以上の oxaliplatin 誘発の末梢神経症状を大幅に減少させた。

FIREFOX は、2nd-line として行われた試験であるが、46.1%という高い抗腫瘍効果を維持しつつ、有害事象である末梢神経症状を大幅に減少させた。しかしながらこの投与方法は、1st-line としての検討はされていない。このことから、4サイクルごとの mFOLFOX6 と FOLFIRI 交替療法の 1st-line における有効性と安全性について検討するため、本試験を計画した。

対象と方法

前化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌患者を対象とする (1st-line)。適格基準と除外基準は表1に示す。

1) 試験デザイン: 多施設共同 第Ⅱ相試験

表1 適格基準および除外基準

適格規準

1. 結腸・直腸癌であることが病理組織学的に確認されている症例
2. 治癒切除不能な進行・再発症例
3. 進行・再発 結腸・直腸癌の前化学療法歴がない症例 (1st-line)
 - 1) 術前補助化学療法は1レジメンには含めない。
 - 2) 術後補助化学療法は1レジメンには含めない。
 - ① 手術が非治癒切除で終了すれば、その時点から治癒切除不能な進行・再発症例として扱う。
 - ② 治癒切除が可能であった症例の手術後の化学療法は補助化学療法と定義する。
 - ③ 術後補助化学療法が施行された場合、2週間 (15日) 以上休薬、または影響が持ち越されていない事が確認されている事。
 - ④ Oxaliplatin あるいは Irinotecan を含む術後補助化学療法が施行された場合、治療終了後6ヶ月以上の再発については可とする。
4. 進行・再発 結腸・直腸癌の放射線療法がない症例
 - * 治癒切除前・後の補助放射線療法歴は可とする
5. 年齢が20歳以上75歳以下の症例
6. Performance Status (ECOG) が0～2である症例
7. 測定可能病変を有する (RECIST に準拠: 20mm \leq またはヘリカル CT で10mm \leq)
8. 3ヶ月以上の生存が期待される症例
9. 登録前1週間以内のデータで、以下の骨髄、肝臓、腎機能を有する症例
 - ① 白血球数 : 3,000～12,000/mm³
 - ② 好中球数 : 1,500/mm³以上
 - ③ 血小板 : 100,000/mm³以上
 - ④ ヘモグロビン : 9.0 g/dL 以上
 - ⑤ 総ビリルビン : 2.0以下
 - ⑥ AST (GOT) : 施設基準値上限の2.5倍以下
 - ⑦ ALT (GPT) : 施設基準値上限の2.5倍以下
 - ⑧ ALP : 施設基準値上限の2.5倍以下
 - ⑨ クレアチニン : 施設基準値上限以下
10. 本治療の被験者となることを本人により文書にて同意が得られている症例

除外規準

1. 本治療の登録前7日以内に輸血、血液製剤及びG-CSF等の造血因子製剤の投与を受けている症例
2. 重篤な腎機能、肝機能障害 (黄疸) を有する症例
3. 重篤な薬物アレルギー (過敏症) を有する症例
4. 感覚器系の末梢神経障害を有する症例
5. 活動性の重複がんを有する症例
6. 臨床上問題となる感染症を有する症例および疑われる症例
7. コントロール不良な高血圧または糖尿病を合併している症例
8. 著しい心電図異常、又は臨床上問題となる心疾患を有する症例
9. 重度の肺疾患 (間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等) を有する症例
10. 臨床上問題となる精神障害、又は中枢神経障害の既往のある症例
11. 消化管からの新鮮出血、腸管麻痺、腸閉塞のある症例
12. ドレーンによる体腔液排除を要する胸水、腹水及び心膜液貯留症例
13. 脳転移を有する又は臨床的な症状から脳転移が疑われる症例
14. 下痢 (水様便) のある症例
15. 硫酸アタザナビル (レイアタッツ) を投与している症例
16. ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている。
17. 妊婦又は授乳婦及び妊娠の可能性 (意思) のある婦人
18. 現在、他の治療に参加している症例
19. 治療責任 (分担) 医師が本治療の対象として不適当と判断した症例

- 2) 投与方法：4サイクルのmFOLFOX6と4サイクルのFOLFIRIを交互に投与する（図1）。
投与はmFOLFOX6から開始し，2週を1サイクルとして継続困難な有害事象，明らかな病態の進行が認められず，中止規準に抵触しない限り，原則として12サイクル以上を目標とする。

mFOLFOX6投与例



FOLFIRI投与例

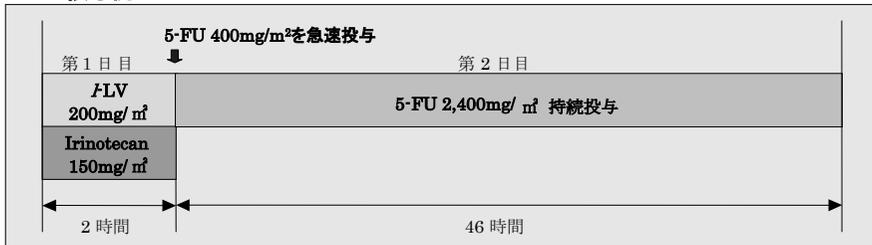


図1-1 治療方法

4サイクルのmFOLFOX6と4サイクルのFOLFIRIを交互に投与する。
投与はmFOLFOX6から開始し，2週を1サイクルとして継続困難な有害事象，明らかな病態の進行が認められず，中止規準に抵触しない限り，原則として12サイクル以上を目標とする。

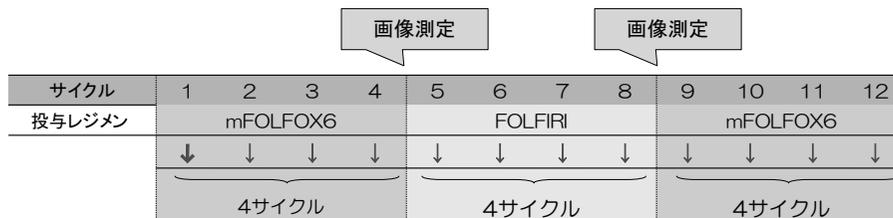


図1-2 治療方法

3) 減量規準：前サイクル中に発現した有害事象により、表2、図2に従い oxaliplatin, または irinotecan および 5-FU を減量すること。なお、l-LV の減量は不要である。減量は2回までとし、3回目の減量が必要となった場合には当該症例の治療を中止すること。なお減量後は増量しないこと。

表2 減量規準

【血液毒性】	
好中球減少	: Grade4
発熱を伴う好中球減少	: 38℃以上の発熱を伴う Grade3 の好中球減少
血小板減少	: Grade3 以上
【非血液毒性】	
消化器系の有害事象 (下痢・悪心・嘔吐・食欲不振・口内炎)	: Grade3 以上
皮膚症状	: Grade3 以上
末梢神経症状	: 機能障害を伴わない末梢神経障害が7日以上持続
【その他】	
投与の延期	: 有害事象により次サイクル投与開始の規準に満たずに8日以上延期した場合

mFOLFOX6投与時

程度	5-FU (bolus)	5-FU (Infusion)	オキサリプラチン
Start Dose	400mg/m ²	2,400mg/m ²	85mg/m ²
-1 Level (減量1段階)	300mg/m ²	2,000mg/m ²	65mg/m ²
-2 Level (減量2段階)	250mg/m ²	1,600mg/m ²	50mg/m ²
皮膚毒性のみ発現	前回投与量から1段階減量	前回投与量から1段階減量	前コースと同じ
神経毒性のみ発現	前コースと同じ	前コースと同じ	前回投与量から1段階減量

FOLFIRI投与時

程度	5-FU (bolus)	5-FU (Infusion)	イリリテカン
Start Dose	400mg/m ²	2,400mg/m ²	150mg/m ²
-1 Level (減量1段階)	300mg/m ²	2,000mg/m ²	120mg/m ²
-2 Level (減量2段階)	250mg/m ²	1,600mg/m ²	100mg/m ²
皮膚毒性のみ発現	前回投与量から1段階減量	前回投与量から1段階減量	前コースと同じ

図2 減量方法

4) 次サイクル開始規準：次サイクルの day1 投与開始前に表3の規準を満たしていることを確認し、治療責任(分担)医師が投与開始可能と判断した場合は治療薬の投与を開始する。規準を一つでも満たしていない場合は投与を開始せず、臨床検査値及び症状の回復を待って投与を開始する。投与は回復が確認された日より可能とする。また、有害事象により治療予定日から15日後までに、次サイクル開始規準を満たさなければ治療中止とする。

表 3 2 サイクル目以降の投与開始規準

【血液毒性】	
1. 白血球減少	: 3,000~12,000/mm ³
2. 好中球数	: 1,500/mm ³ 以上
3. 血小板	: 75,000/mm ³ 以上
4. ヘモグロビン	: 9.0g/dL 以上
5. 総ビリルビン	: 2.0以下
6. AST (GOT)	: 施設基準値上限の2.5倍以下
7. ALT (GPT)	: 施設基準値上限の2.5倍以下
8. ALP	: 施設基準値上限の2.5倍以下
9. クレアチニン	: 施設基準値上限以下
【非血液毒性】	
1. 末梢神経障害	: Grade1 以下
2. 下痢	: Grade0 (無いこと)
3. 皮膚障害	: Grade2 以下

表 4 プロトコール治療中止の規準

1. 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
2. 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
① Grade4 の非血液毒性が認められた場合 (非血液毒性: NCI-CTC 「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
② 機能障害を伴う末梢神経障害が発現した場合
③ 有害事象により治療予定日から15日以上延期した場合
④ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止を必要と判断した場合
3. 有害事象と関連する理由により、患者が本治療の中止を申し入れた場合
• 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
4. 有害事象と関連しない理由により、患者が本治療の中止を申し入れた場合
• 本人や家族の転居等、有害事象との関係が否定できる場合
5. プロトコール治療中の死亡
• 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
6. その他登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪による)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更など不適格が判明した場合など。

5) プロトコール中止基準: 表 4 に挙げる中止基準によりプロトコール治療を中止する。

6) プロトコール治療目標: 患者の自己決定権, 主治医の裁量権に配慮して, 当臨床研究のプロトコール目標は12サイクルとする。

7) 後治療: プロトコール治療中止後の治療については特に規定しない。

8) 安全性評価項目: 血液毒性の Nadir が day7 以降と推察されることから, 最初の 1 サイクル目は 1 週間に 1 回の血液検査を必須とし, 2 - 4 サイクル目はサイクル毎でも可とする。また, 交代療法によりレジメンが変わった際の 1 サイクル目は, 安全性確認のために再び 1 週間に 1 回の血液検査を必須とする。末梢血算, 血液生化学, 自他覚症状 (CTC-AE の有害事象) 全身症状を評価する。

- 9) 有効性評価項目：CT/MRI 画像については、プロトコル治療中は、投与後4ヶ月（8サイクル）までは、可能な限り1ヶ月（2サイクル）毎に、それ以降は、2ヶ月（4サイクル）毎に評価可能病変（標的及び非標的病変）の画像を撮影する。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9を2サイクル（1ヶ月）に1回測定する。
- 10) エンドポイント：Primary end pointは奏効率，Secondary end pointは安全性有害事象（有害反応），無増悪生存期間 progression-free survival (PFS)，全生存期間 Overall survival とする。
- 11) 予定症例数と研究期間：登録期間は2007年7月～2009年6月とし，予定症例数は47例とした。大腸がん1次治療の従来からの報告から奏効割合として40～60%程度が得られている。本研究では閾値奏効割合を40%，期待奏効割合を60%と設定した。片側 α エラー0.05， β エラー0.2とすると，二項分布に基づく必要適格例数は42例となる。約10%の不適格例を見込んで予定登録数を47例とした。

結 果

図3に示す54施設の参加を得て，当初2年間の登録期間を設定したが，1年間で2008年6月に47例の登録が終了した。追跡期間を9箇月間とし，順次調査票を回収中である。予定症例数の半分以上が登録された時から9箇月を経過した時点の近傍に中間解析を行う予定であったが，当初の半分の短期間で症例集積が成されたので，中間解析は行っていない。

出水郡医師会立阿久根市民病院	国立病院機構別府医療センター
今給黎総合病院	国立病院機構南九州病院
医理会 柿添病院	小林市立市民病院
大分赤十字病院	済生会唐津病院
大分大学病院	済生会川内病院
大牟田市立総合病院	済生会福岡総合病院
沖縄県立南部医療センター	佐賀県立病院好生館
貝塚病院	産業医科大学病院
鹿児島共済会南風病院	社会保険久留米第一病院
鹿児島県立薩南病院	社会保険田川病院
鹿児島厚生連病院	社会保険仲原病院
鹿児島大学病院	潤愛会 鮫島病院
九州大学病院	春回会 井上病院
熊本赤十字病院	新日鐵八幡記念病院
熊本大学	聖マリア病院
久留米大学病院	中頭病院
久留米大学医療センター	長崎大学病院 移植・消化器外科
健康保険諫早総合病院	長崎大学病院 腫瘍外科
健康保険人吉総合病院	中津市立中津市民病院
県民健康プラザ鹿屋医療センター	白十字会 佐世保中央病院
光晴会病院	広島赤十字・原爆病院
公立学校共済組合九州中央病院	福岡歯科大学医科歯科総合病院
公立八女総合病院	北部地区医師会病院
国立病院機構嬉野医療センター	松山赤十字病院
国立病院機構大分医療センター	宮崎県立延岡病院
国立病院機構九州医療センター	宮崎社会保険病院
国立病院機構福岡東医療センター	琉球大学病院

図3 IRB 通過54施設 (50音順)

考 察

進行再発の結腸直腸癌に対する 1st-line の標準化学治療の一つとして FOLFOX 療法が挙げられるが、oxaliplatin の神経毒性への対処が問題となってくる。治療戦略の一つに oxaliplatin の休薬がある。CONcePT (Combined Oxaliplatin Neurotoxicity Prevention Trial) 試験は、oxaliplatin の間歇的投与で FOLFOX + bevacizumab (BV) の治療期間を延長できないかを検証することを目的に開始された (間歇的投与群 : IO [Intermittent oxaliplatin], 通常投与群 : CO [continuous oxaliplatin])⁷⁾。Primary endpoint は time-to-treatment Failure (TTF) である。CO 群は mFOLFOX7 (oxaliplatin 85mg/m², LV 200mg/m², 5-FU 2,400mg/m²×46h) + BV (5 mg/m²) を 2 週間毎に投与した。IO 群では oxaliplatin を 8 サイクル毎に on/off した。TTF 中央値は CO 群 4.2 ヶ月, IO 群 5.6 ヶ月であり (p=0.0025, HR=0.58, 95%CI 0.41-0.83), PFS は CO 群 7.3 ヶ月, IO 群 12.0 ヶ月であった (p=0.048, HR=0.53, 95%CI 0.29-0.99)。grade 3-4 の神経毒性は, CO 群 16 例 (24%) に対して IO 群 7 例 (10%) であった。TTF について IO 群の CO 群に対する優越性が示され, 神経毒性は軽減された。

oxaliplatin の神経毒性軽減のためのもう一つの治療戦略は oxaliplatin を休薬する代わりに irinotecan を用いて抗癌剤の dose intensity を高めた FOLFOX と FOLFIRI の交替療法である。4 サイクルごとにレジメンを変更して, 腫瘍に対する奏効を期待しつつ生体への毒性を減らす試みである。FOLFOX の再導入について 4 サイクル (2 ヶ月間) の休薬期間が短いのではと心配されたが, 実際は FOLFOX から FOLFIRI, 再び FOLFOX へと移行することが可能であった。症例を重ねる度に 4 サイクル毎の交替療法が実地臨床で施行可能であったので, 有害事象の軽減については大きな障害は認められていない。Oxaliplatin を休薬する間に irinotecan を用いるという dose intensity を高めたレジメンになっているので, 今後 Primary end point である奏効率を見ることで有用性を評価していきたい。

2008 年現在は分子標的薬の bevacizumab が 1st-line の標準化学治療とされているので, 今年度より本試験に bevacizumab を加えた, 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する 4 サイクルごとの mFOLFOX6 + bevacizumab と FOLFIRI + bevacizumab 交替療法の 1st-line における有用性の検討—第Ⅱ相臨床試験—をスタートさせている。mFOLFOX6 と FOLFIRI 交替療法からステップアップしたこの試験は, 奏効率と安全性の両面から更なる成果が期待される。

文 献

- 1) 厚生労働省 : 平成 19 年人口動態統計の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/hyo7.html>
- 2) Tournigand C, André T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22** :

- 229 – 37, 2004.
- 3) Grothey A and Sargent D: Overall Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Correlates With Availability of Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin Regardless of Whether Doublet or Single-Agent Therapy Is Used First Line. *J Clin Oncol* **23**: 9441 – 9442, 2005
 - 4) De Gramont, Cervantes A, Andre T, et al.: OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22**, 2004 (abstr 3525)
 - 5) Maindrault-Goebel F, Lledo, G, Chibaudel, B, et al.: OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **24**: 147s, 2006 (abstr 3504)
 - 6) Hebbbar M, Tournigand C, Lledo G, et al.: Phase II Trial Alternating FOLFOX-6 and FOLFIRI Regimens in Second-Line Therapy of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (FIREFOX Study). *Cancer Investigation*, **24**: 154 – 159, 2006
 - 7) Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al: Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcept trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **26**, 2006 (abstr 4010)

腫瘍溶解性ウイルスによる 体に優しい革新的癌治療法の開発と Phase I / II 臨床試験の遂行

粕谷 英樹*

要旨 数々の抗腫瘍薬が開発され外科的な切除術が進歩を遂げている中で未だ癌のコントロールは不良である。特に固形癌に有効な副作用の少ない抗腫瘍薬は殆ど存在しない。こうした難治癌疾患に対して患者さんに優しい副作用の少ない新規の抗腫瘍薬の開発が切望されている。腫瘍溶解性ウイルスを用いる遺伝子治療は、ウイルスが癌細胞に感染し増殖して内部から破壊するため従来の遺伝子治療よりも強力な治療効果が期待できる。また、最近では腫瘍特異的なリンパ球の誘導など、癌ワクチンすなわち全身療法としての効果も明らかにされつつある。当院での臨床試験でも関連した副作用はなく患者さんに優しい抗腫瘍薬であるといえる。我々は1996年より前臨床試験を含めた開発計画に携わり2003年初めより臨床試験を開始し現在15例に腫瘍溶解性ヘルペスウイルス、HF10、の臨床試験を施行した。HF10ではないが海外ではすでに新薬としての認可を受け実用段階に入っている腫瘍溶解性ウイルスがあることからウイルス療法は十分に実用可能な新規治療法であると考えられる。また、この研究はウイルス自体の腫瘍溶解性ととも遺伝子治療としての発展性をも含んでおり将来の癌治療の突破口となる大きな可能性がある。

はじめに

現在文献上で検索できるだけでもすでに全世界で700例の患者さんが腫瘍溶解性ウイルスによる臨床試験を受けている。しかし、現在日本で腫瘍溶解性ウイルスの臨床試験を行っているのは当施設のみである。腫瘍溶解性ウイルスの中でも特に単純ヘルペスウイルス (HSV) などの癌溶解性ウイルスは、強い細胞変性作用を持ち、癌細胞を好んで感染し癌細胞を破壊しながら増殖する⁽¹⁻³⁾。中でも HSV は、ヒトのほぼあらゆる種類の細胞に対して感染可能なことや、アデノウイルスなどに比べて感染効率がよいこと、ゲノムの全塩基配列が解明されていること、増殖を抑制する抗ウイルス薬が存在することなどから、様々な変異 HSV を利用した臨床研究が、世界的に進められている⁽⁴⁻¹¹⁾。

ただ、中枢神経病原性に関連した遺伝子を不活化した変異株 G207 を用いた臨床研究では、安全性は得られたものの、病原性を抑えて弱毒化を図った分、抗腫瘍効果も弱く、期待された

*名古屋大学医学部

ほどの成果は得られていなかった。そこで私たちは従来の方法による弱毒化変異 HSV とは異なる弱毒化機序をもち、より有効性が高く、安全性も確保できる変異 HSV について検討し、人為的な遺伝子操作を行っていない自然発生的な変異 HSV の HF10 を選択して研究を進めてきた。

HF10は、マウス LD50 において野生株の1万倍弱毒株であるにもかかわらず In vitro での癌細胞内増殖能力は野生株よりもむしろ高い。HF10 の遺伝子変異はゲノム L 領域の両端に大きな欠損があり、変異の安定性が高く、アクセサリ-遺伝子である UL56, UL55, UL43, UL49.5, LAT の発現が欠損していることも分かっている (図1)。

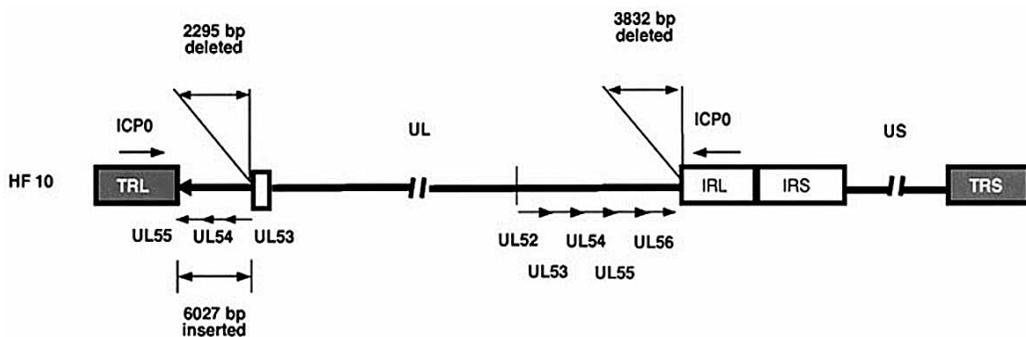


図1 構造学的には UL56 が欠損し UL53-56 が反転した状態で左側の TRL 近傍に再挿入されている attenuated virus である。ゲノム Long 領域の両端に大きな欠損があって、変異の安定性が高く、アクセサリ-遺伝子である UL56, UL55, UL43, UL49.5, LAT の発現が欠損していることが分かっている。

HF10 の腫瘍を好んで感染増殖するメカニズムに関しては、正常細胞のウイルス排除機構の一つであるプロテインキナーゼ R (PKR) に対し、阻害作用を持つウイルス遺伝子産物領域も欠けていることが分かってきている。一般に、正常細胞は PKR 活性を持っているが、それに対して癌細胞では Ras の変異などで Ras 経路が活性化し、PKR 活性が阻害されている状態になっている。そのため、HF10 は PKR 活性のある正常細胞には感染しにくく、Ras 経路などに異常があり、PKR 活性が阻害されている癌細胞では、選択的に感染するという特徴がある。腫瘍溶解性ウイルスを用いる遺伝子治療は、ウイルスが癌細胞に感染増殖して内部から破壊するため、もし何らかの治療遺伝子を組み込めば従来の遺伝子治療よりも強力な治療効果が期待できる。また、最近では腫瘍特異的なリンパ球の誘導など、癌ワクチンすなわち全身療法としての効果も明らかにされつつある。当院での臨床試験でも関連した副作用はなく患者さんに優しい抗腫瘍薬であるといえる。海外に目を向けると腫瘍溶解性ウイルスの一つであるアデノウイルス変異株、H101 は中国で Phase III 試験を終了し、2004年に新薬としての認可をすでに受け実用段階に入っていることから腫瘍溶解性ウイルス療法は十分に実用可能な新規治療法であると考えられる。この研究はウイルス自体の腫瘍溶解性ととも遺伝子治療としての発展性をも含んでおり将来の癌治療の突破口となる大きな可能性がある。難治癌に対する腫瘍溶解性ウ

イルスの開発は革新的治療法であり治療遺伝子を挿入すれば将来の遺伝子治療へもつながるベクターとしての側面も持っている。現在、当施設は腫瘍溶解性ヘルペスウイルス HF10 を使用して既に15例の臨床試験を終了している：乳癌6例，膵癌6例，（頭頸部癌3例：耳鼻咽喉科）。安全性確保の観点から対象患者は、HSVが血液中では1時間程度で不活性化されることが確認されている HSV 抗体陽性患者のみとした。

対象—方法—成績

今までウイルスを用いた新たな癌治療法の確立を目的として様々な角度から検討を行って来た。動物モデルでの有効性，安全性が確立された増殖型，弱毒化単純ヘルペスウイルス HF10 については全塩基配列の決定を行うとともに，当初は施設内の隔離された清潔区域で臨床試験に耐えうる working lot を作製して臨床試験を開始した。現在は高精度の GMP 規格に適合するウイルスの作成と安全性試験を海外に委託し，英国 Glasgow の Bioreliance 社で作成された GMP 規格のウイルスを現在大学施設内に保管している。平成20年春からはこの GMP 規格のウイルスを使用して科学的な論証に耐え得る適応症例を絞り前向き臨床試験を施行している。以下に再発性乳癌（6例），頭頸部癌（3例—当院耳鼻咽喉科），膵癌（6例）に対して施行したトランスレーショナルリサーチについて以下に報告する。

1) 再発頭頸部癌に対する HF10 ウイルス療法の有効性

名古屋大学附属病院にて，再発性頭頸部癌患者を対象に第 I / II 相臨床試験を施行。患者の皮膚，皮下の腫瘍内にウイルス液 1×10^5 pfu/0.5ml の HF10 を 3 回 3 日連続接種し，接種直後から 3 週間にわたり局所，全身，血液所見等について調査した。切除した腫瘍の病理学的検索の結果，i) 広範な癌細胞の死滅が認められる，ii) 頭頸部癌（扁平上皮癌）では，乳癌（腺癌）の場合と異なり，核の消失が特徴的所見として認められる，iii) CD4，CD8 陽性のリンパ球の浸潤が HF10 接種腫瘍内に顕著に誘導されることがわかった。

2) 再発乳癌患者に対する HF10 ウイルス療法の有効性

対象は，皮膚または皮下への再発がみられた乳癌患者 6 例である。腫瘍径はいずれも 1 ~ 2 cm であった。HF10 は， 1×10^4 pfu/0.5ml， 1×10^5 pfu/0.5ml， 5×10^5 pfu/0.5ml のいずれかを 1 回又は 3 日間連続して転移巣に直接注射した。投与 2 週間後に注射部位を切除し，病原学的効果を評価した。尚，安全性を考慮し，予め血液中の抗体価を測定し，抗体陽性例のみを本試験の対象とした。組織学的効果は grade 1a（やや有効，軽度の効果）が 1 例，grade 1b（やや有効，中等度の効果）が 2 例，grade 2（かなり有効）が 1 例，grade 2~3（かなり有効~著抗）が 1 例であった。grade 2~3 の症例の組織像では，癌細胞がほぼ 100% 破壊されており，蛍光抗体法では投与 2 週間後でも核内にウイルス抗原が局在している状況が観察された（図 2）（図 3）。また，白血球数の変動，発熱などの全身症状や注射部位の発赤，痛みといった局在症状は全く認められなかった。以上より，HF10 は再発乳癌の転移巣に対して優れた癌細胞破壊効果を示し，かつ安全性も良好であることが示された。

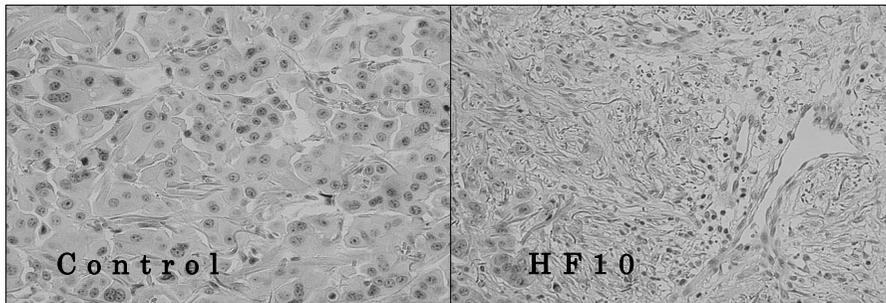


図2 乳癌症例では Saline 注射の Control と比較して HF10 注射後14日目の標本で癌細胞が溶解・融合したような所見が認められる。これらの所見は病理学的に、抗癌剤や放射線照射ではみられない腫瘍溶解性ウイルスに特異的な組織変化だと考える。

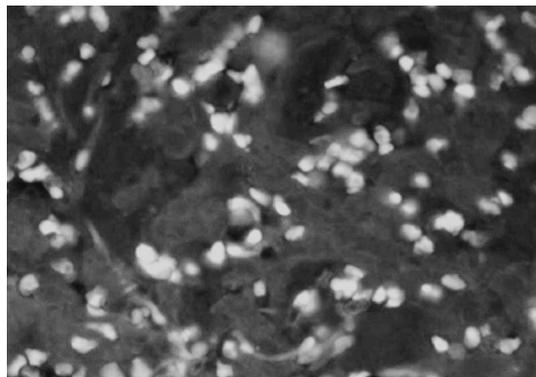


図3 乳癌症例の HF10 注射部位を14日後に蛍光標識したところ、広範囲の発色が確認されたことから、HF10 は持続的に感染し抗癌作用を発揮していることが示唆される。

3) 切除不能膵癌患者に対する HF10 ウイルス療法の有用性

合計3人の切除不能進行膵癌患者を対象に臨床試験を実施した。開腹時に膵癌病巣に直接 1×10^5 pfu/0.5ml もしくは 5×10^5 pfu/0.5ml のウイルスを接種し術後も連続して合計3回(3日連続)のウイルス投与を施行した。IL12, IFN α , NK 活性を含む各種採血データ, CT, MRI, PET による画像診断, 腹腔廃液等の検査を施行。腹腔 Drain からの感染可能なウイルスの廃液は認めず, 血中 PCR から HSV-DNA は検出されなかった。感冒様の副作用のみられる症例はなかった。ウイルス接種による副作用はなく安全性に問題はなかった。CA 19-9 の上昇が見られた5例中3例で腫瘍マーカーの低下を認めた。また以下のようにウイルス療法施行後初期30日間の腫瘍マーカーの低下と生存期間には相関が認められた(図4)。PET では有意な腫瘍縮小効果の見られた例もあった。副作用については, いずれの癌種でも感冒様症状の発現, ウイルスによる白血球や CRP の変動, 高熱はみられず安全性に問題はなかった事が示された。

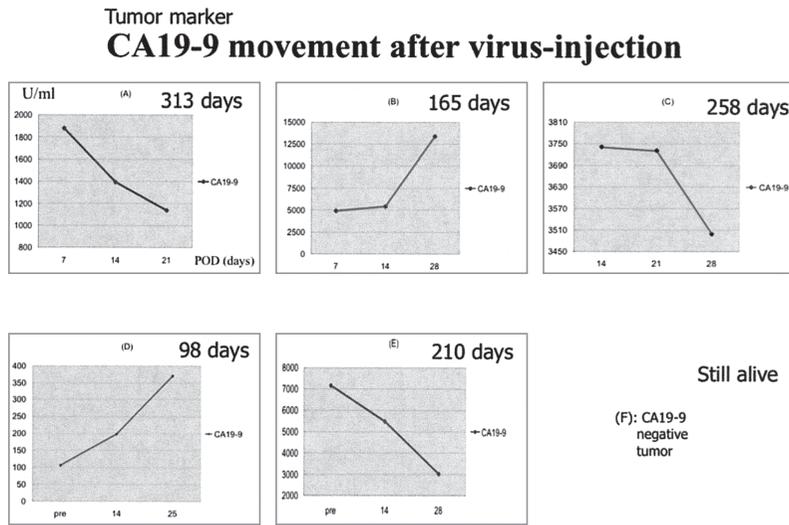


図4 膵癌症例6例中CA19-9の上昇した5例の膵癌症例での腫瘍マーカーCA19-9と生存期間の関係を以下に示す。HF10投与後30日間においてCA19-9の低下が観察された症例では長期生存の傾向が認められた。

考 按

本研究では、HF10を癌細胞に局注し、癌細胞の体積や安全性などを評価した。15例を対象にHF10の接種量を増量するPhase I studyを施行したが、ウイルスに起因するような副作用は確認されず、Phase I試験としての安全性の面では施行最高doseでも安全性の面では問題は認められなかった。

非切除膵臓癌患者を対象とした臨床研究では、開腹後に癌の位置を超音波診断装置で確認した上で、3～4カ所の癌細胞に局注し、注射部位にカテーテルを埋没させ、術後2日間、カテーテルを利用して局注する方法がとられ接種後30日目に有効性などを評価した。この30日間に膵癌の特異的マーカーであるCA19-9が低下した症例では開腹非切除症例の平均生存日数180日を越える症例が認められた。このことから当初3日間の投与にもかかわらず継続的に生体内でウイルスが感染し癌細胞を攻撃している可能性があるのではないかと考える。病理学的な評価では、癌細胞が広範囲に変性し腫瘍溶解性ウイルスに特徴的な病理像を示していることが確認された。癌細胞消失後の病変部を評価した結果でも、組織の繊維化がみられており、癌細胞が溶解・融合したような所見も認められている。これらの所見は病理学的に、抗癌剤や放射線照射ではみられない特異的組織変化であった。

頭頸部癌や膵癌症例では標本中の癌組織に広範囲にわたってCD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球が癌細胞に浸潤していることが確認された。このことは癌宿主の腫瘍免疫を励起する可能性を持っていると考えられた。

おわりに

特にヘルペスウイルスは他の腫瘍溶解性ウイルスと比べて 150Kbp のゲノム全長を持ち、80 種類以上の遺伝子をコードしている大型のウイルスで宿主の細胞質を自身のエンベロープとして保有し、その内側にテグメントタンパク質、更に内側にカプシド、カプシド内にウイルス DNA が詰め込まれている。したがってヘルペスウイルスの変異株である HF10 の場合、遺伝子のサイズが大きく非必須遺伝子が多いことから、外来性遺伝子を導入しやすく、様々な特性を追加したウイルスを作製することができる。そのため、GM-CSF などのサイトカインをはじめ、プロドラッグの活性化酵素遺伝子を組み込み、腫瘍溶解活性や腫瘍免疫をさらに高めることが考えられている。こうした遺伝子治療としての側面を合わせ持つ腫瘍溶解性ヘルペスウイルスの今後の応用性は広いと考えられる。

最後にこの研究に御理解を頂きご支援頂いたがん集学的治療研究財団の皆様にご感謝申し上げます。

文 献

1. Kasuya H, Nishiyama Y, Nomoto S, et al. Suitability of a US3-inactivated HSV mutant (L1 BR1) as oncolytic virus for pancreatic cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2007 Jun ; **14** (6) : 533 - 42.
2. Shimoyama S, Goshima F, Kasuya H, et al Enhanced efficacy of herpes simplex virus mutant HF10 combined with paclitaxel in peritoneal cancer dissemination models. *Hepatogastroenterology* 2007 Jun ; **54**(76) : 1038 - 42.
3. Kasuya H, Takeda S, Shimoyama S, et al Oncolytic virus therapy-foreword. *CCDT* 2007 Mar ; **7**(2) : 123 - 5.
4. Nakao A, Takeda S, Kasuya H, et al Clinical experiment of mutant herpes simplex virus HF 10 therapy for cancer. *CCDT* 2007 Mar ; **7**(2) : 169 - 74.
5. Kasuya H, Takeda S, Nomoto S, et al The potential of oncolytic virus therapy for pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* **12**(9) : 725 - 736, 2005.
6. Kasuya H, Kuruppu DK, Donahue JM, et al Mouse models of subcutaneous spleen reservoir for multiple portal venous injections to treat liver malignancies. *Cancer Res* **65**(9) : 3823 - 3827, 2005.
7. Kasuya H, Pawlik TM, Mullen JT, et al Selectivity of an oncolytic herpes simplex virus for cells expressing the DF3/MUC1 antigen. *Cancer Res* **64**(7) : 2561 - 2567, 2004.
8. Mullen JT, Donahue JM, Kasuya H, et al Oncolysis by viral replication and inhibition of angiogenesis by a replication-conditional herpes simplex virus that expresses mouse endosta-

- tin. *Cancer* **101**(4) : 869–877, 2004.
9. Kasuya H, Nomoto S, Nakao A. The potential of gene therapy in the treatment of pancreatic cancer. *Drugs Today (Barc)* **38**(7) : 457–464, 2002.
 10. Pawlik TM, Nakamura H, Kasuya H, et al Prodrug bioactivation and oncolysis of diffuse liver metastases by a herpes simplex virus 1 mutant that expresses the CYP2B1 transgene. *Cancer 1* ; **95**(5) : 1171–1181, 2002.
 11. Nakamura H, Kasuya H, Mullen JT, et al. Regulation of herpes simplex virus gamma (1) 34.5 expression and oncolysis of diffuse liver metastases by Myb34.5. *J Clin Invest* **109**(7) : 871–882, 2002.

手術不能膵癌に対する TS-1 併用化学放射線療法 — 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 併用や Gemcitabine (GEM) 併用化学放射線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、長期生存を得るに至っておらず、さらなる新規抗癌剤の登場が待たれている。TS-1 はわが国で開発された 5FU 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ほとんど行われていない。今回、TS-1 を併用した化学放射線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。第Ⅰ相試験にて、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決定された。第Ⅱ相試験 34 例の解析の結果、本稿執筆時点で 34 例中 18 例死亡し、16 例生存中である。Overall survival は 1 年生存率 66%、2 年生存率 38%、MST 14.8 か月である。以上より、TS-1 併用化学放射線療法は手術不能膵癌に対する有望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 や GEM 併用化学放射線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。われわれは手術不能膵癌に対する TS-1 併用放射線療法の臨床第Ⅰ相試験を行い、容量制限毒性(DLT)、最大耐用量(MTD)、推奨投与量(RD)を検討した結果、S-1 80mg/m²/日を 3 週投与後 1 週休薬を 1 サイクル行うレジメンを推奨投与方法と決定し(図 1)、米国癌治療学会(ASCO)および Br J Cancer³⁾において報告した。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Ⅱ相臨床試験を行ったので報告する。

* 鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科

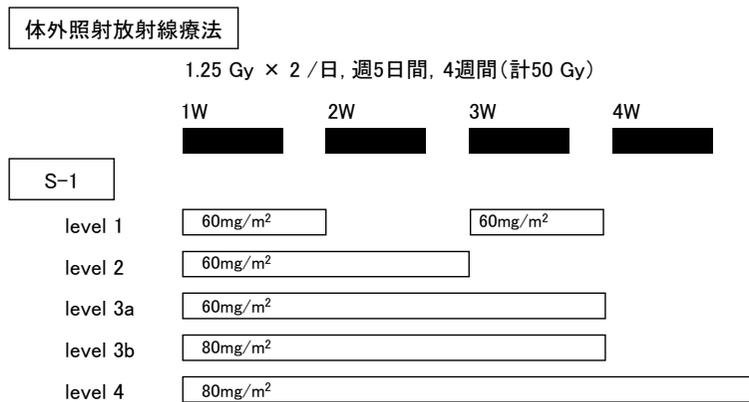


図1 第Ⅰ相臨床試験治療スケジュール

Ⅱ. 対象と方法

対象は、開腹下あるいは腹腔鏡下にて肝転移や腹膜転移などの腹腔内遠隔転移がなく、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する（図2）。

- 1) 病理組織学的に腺癌が確認されている。
- 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、75歳未満である。
- 4) Karnofsky performance status (KPS) が70以上である。
- 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。

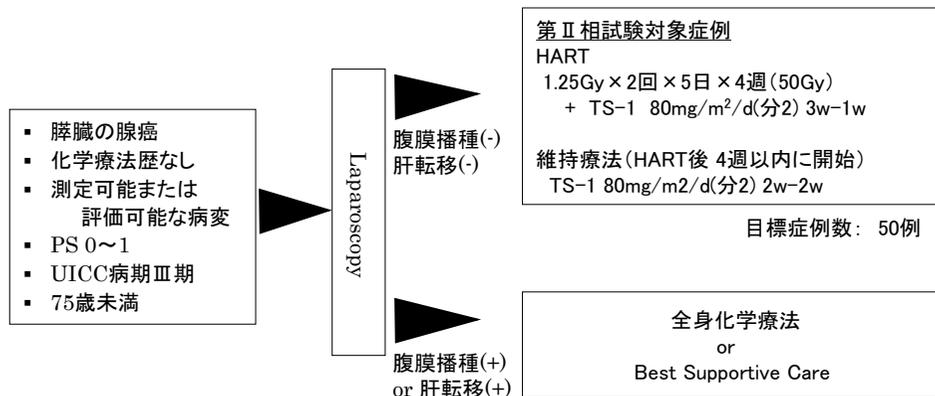


図2 局所進行切除不能膵癌に対する TS-1 併用化学放射線療法—臨床第Ⅱ相試験の流れ—

切除不能となる基準は、腓頭部癌の場合、上腸間膜動脈、腹腔動脈、総肝動脈、大動脈、下大静脈などへの癌浸潤あるいは横行結腸間膜下の上腸間膜静脈への癌浸潤を認める場合で、腓体尾部癌の場合、上腸間膜動脈、腹腔動脈、総肝動脈、大動脈、下大静脈などへの癌浸潤を認める場合とする。

化学放射線療法レジメンは第 I 相試験の結果を踏まえて、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 週間計 50Gy 照射する加速過分割放射線療法 (hyperfractionated accelerated radiation therapy : HART) 法を行った。TS-1 80 mg/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。有害事象の判定は、National Cancer Institute (NCI) -Common Toxicity Criteria. Verion 2.0 に従った。

Ⅲ. 結 果

2006年 1 月より 2008年 12 月までに 48 例が登録された。その内 1 年以上経過観察例 34 例について解析した。患者背景を表 1 に示す。平均観察期間は 14.6 か月 (5.4 か月 - 36 か月) である。34 例中 33 例完遂でき、Grade 3 以上の有害事象を認めなかった。1 例は Grade 2 の食欲不振を認めたため、TS-1 を化学放射線治療開始後 19 日目に中止し、29.85Gy にて放射線治療を中止した。中止後速やかに症状は消失した。抗腫瘍効果は判定可能であった 30 例中 PR 10 例、SD 15 例、PD 5 例で奏効率 33% であった。さらに、治療前に血清 CA19-9 値が正常域上限を超えていた 22 例について、治療後の変化を検討すると、13 例 (59%) において CA19-9 値の 50% 以上の減少が認められた (図 3)。本稿執筆時点で 34 例中 18 例死亡し、16 例生存中である。Overall survival は 1 年生存率 66%、2 年生存率 38%、MST 14.8 か月である (図 4)。死因は腹膜播種あるいは肝転移が 14 例で、局所再燃が 4 例であった。TS-1 併用化学放射線療法により著効を認めた 1 例を図 5 に示す。TS-1 併用化学放射線療法後 3 年経過した現在通常の社会生活を営んでいる。

表 1 患者背景

Characteristics	No. of patients (%)
Patients enrolled	34
Gender	
Men	15 (44)
Women	19 (56)
Age (years)	
Median (range)	66 (49-74)
ECOG performance status*	
0	30 (88)
1	4 (12)
Tumour location	
head	24 (71)
body-tail	10 (29)

*ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

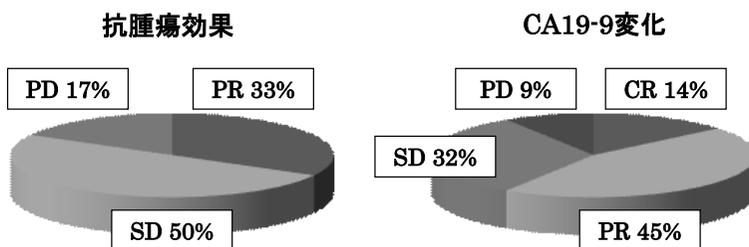


図3 TS-1 併用化学放射線療法第Ⅱ相臨床試験結果
—抗腫瘍効果および血中 CA19-9 値の変化—

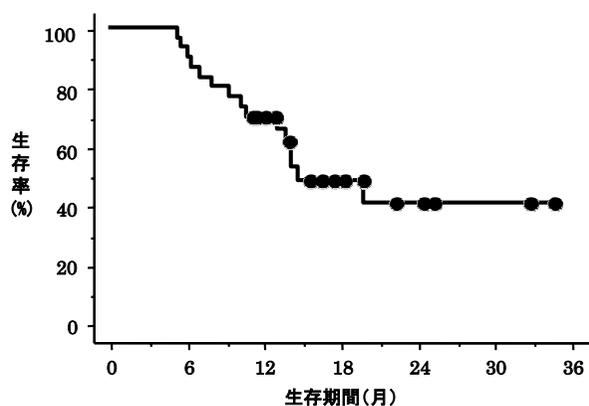


図4 第Ⅱ相臨床試験累積生存率

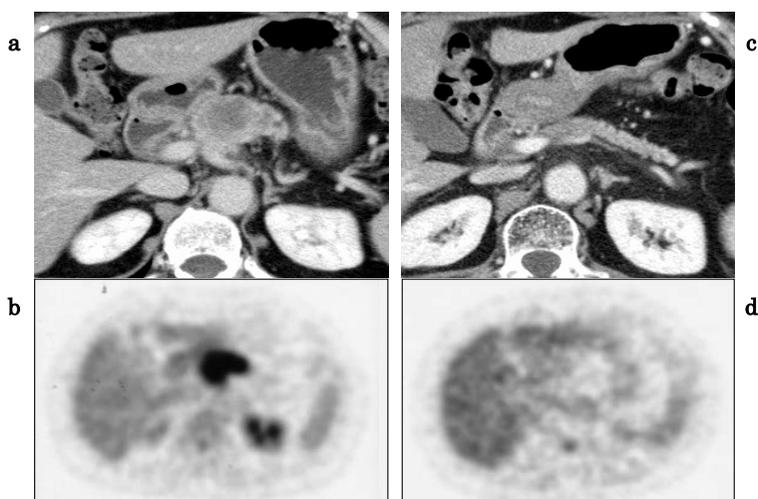


図5 TS-1 併用化学放射線療法により著効を認めた1例
a. 治療前 CT. b. 治療前 PET/CT. c. 治療後1年目 CT. d. 治療後1年目 PET/CT.

IV. 考 察

日本膵臓学会の膵癌診療ガイドライン⁴⁾では、切除不能膵癌の中で遠隔転移を認めない局所進行膵癌 (Stage IV a) に対しては、化学放射線療法が推奨度分類Bとして勧められている。化学放射線療法には従来より 5-FU が用いられてきた。近年 Gemcitabine (GEM) が登場し、5-FU に対する優位性が示され⁵⁾、5-FU にかわり GEM が進行膵癌に対する標準治療薬としての地位を築くに伴い、国内外で放射線併用での臨床試験が精力的に行われ報告されている^{6,7)}。しかしながら、GEM をもってしても長期生存を得るに至っておらず、GEM を上回る新規抗癌剤の登場が待たれるところである。

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 (CDHP) 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 (Oxo) という 2 種類の modulator を配合した合剤である⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁻¹²⁾。

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 3b が推奨投与方法と推定された。第Ⅱ相試験を終了し、1 年生存率 66%、2 年生存率 38%、MST 14.8 か月と良好な成績が得られた。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、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。今後、第Ⅲ相臨床試験の早期実施が望まれる。

V. おわりに

手術不能膵癌に対する 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。また TS-1 は経口剤であるため外来通院での加療が可能であり、患者にとって QOL の観点からも有益な治療法であると思われた。今後、局所進行切除不能膵癌に対する TS-1 併用化学放射線療法は十分に期待できる第一選択の治療法となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Shinchi 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.
- 2) 伊藤由理子, 上野秀樹, 奥坂拓志 : 膵癌に対する新規抗癌剤の展望. 胆と膵 **29** : 387–392, 2008.
- 3) Shinchi 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.
- 4) 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.
- 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) Ikeda M, Okada S, Tkuuye K, Ueno H, Okusaka T. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002 ; **86** : 1551–1554.
- 7) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Faraggi D, Gaitini D, Mizrahi S, Kuten A. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2002 ; **81** : 138–143.
- 8) 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.
- 9) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. **61** : 615–21, 2008.
- 10) Ikeda M, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Kagami Y, Ikeda H. A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2007 Jun 4 ; **96**(11) : 1650–5. Epub 2007 May 29.
- 11) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, Nakamura K, Shirai Y, Nakagawa A, Kawakami H, Uno T, Ito H, Saisho H. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1 ; **67**(1) : 219–24.
- 12) Kim HM, Bang S, Park JY, , et al : Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 (in press).

子宮頸癌リンパ節転移症例における 術後化学療法の効果 —当科の治療成績と臨床第Ⅱ相試験の提案—

竹島 信宏*

要旨 1994年から2002年の期間に、当科で治療を受けた子宮頸癌ⅠB-ⅡB期患者528名のうち、手術療法を先行させ完全摘出が可能であった352症例を対象とし、後方視的検討を行った。これらの症例においては、術後 high-risk 症例には5コース、intermediate-risk 症例には3コースの化学療法が行われている。この期間におけるリンパ節転移症例の5年生存率は、扁平上皮癌症例で85.1%、腺癌で66.7%であった。この結果を受けて、以下の臨床第Ⅱ相試験を提案した。臨床進行期ⅠB-ⅡA期の子宮頸部扁平上皮癌でリンパ節転移陽性症例を対象とし、これらの症例に対して、CPT-11 およびNDPの化学療法を術後に5コース施行する予定とした。本研究の主要評価項目は2年無病生存割合とした。

1. はじめに

子宮頸癌の術後療法として放射線療法（radiotherapy, 以下RT）が長く採用されてきた。その有効性に関しては、intermediate-risk 症例では、前向き研究により術後照射の有用性がある程度で示されたが¹⁾、high-risk 症例においては効果が疑問視されていた。しかし、同時的化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy, 以下CCRT）の台頭により²⁾、CCRTが標準治療として欧米では確立されている。一方、当科では1990年代より、子宮頸癌の術後に化学療法（chemotherapy, 以下CT）を単独で行う試みを行ってきた³⁾。本稿ではこの成績を少し紹介するとともに、これに関連する臨床第Ⅱ相試験を計画したので併せて提示したい。

2. 対象と方法

1994年から2002年の期間に、当科で治療を受けた子宮頸癌ⅠB-ⅡB期患者528名のうち、手術療法を先行させ完全摘出が可能であった352症例を対象とした。この期間の症例のうち、NACを施行した症例、手術が不完全におわった症例を除外した。これらの症例においては、術後病

* 癌研有明病院婦人科

理結果により high-risk 症例（主にリンパ節転移陽性症例）には5コース，intermediate-risk 症例（主にリンパ節転移陰性筋層浸潤50%以上の症例）には3コースの術後CTを原則として行った。抗癌剤レジメとしては，扁平上皮癌にはBOMP療法（BLM，VCR，MMC，CDDP使用⁴⁾，腺癌にはIEP療法（IFO，epi-ADM，CDDP使用⁵⁾を施行した。術後RT/CCRTは，ほぼ全例において施行していない。これらの症例において，治療成績の検討を行った。

3. 結 果

図1にI B-II B期共通の扁平上皮癌および腺癌系の累積生存率を示した。リンパ節転移症例の5年生存率は，扁平上皮癌で85.1%，腺癌で66.7%であり，腺癌系におけるCTの再発抑制効果が，扁平上皮癌に比べて劣る事が示されている。リンパ節転移個数別の成績に関しては，扁平上皮癌の場合，1-5個までの転移の場合の無病生存率は84.7%，6個以上では50%であった。これに対して，腺癌系では1-5個までの転移の場合の無病生存率は70%，6個以上では0%であった。

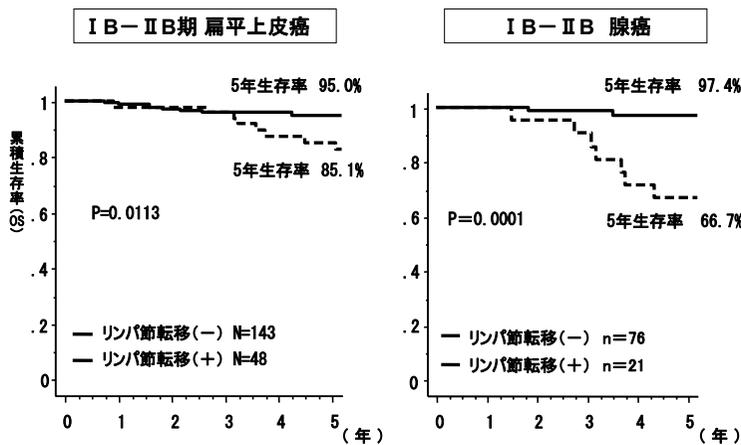


図1 当科におけるI B-II B期子宮頸癌症例の治療成績（1994-2002年）

4. 新研究の提案

図2に，子宮頸癌術後CTに関する新研究の提案（臨床第Ⅱ相試験）を行った。前述の当科の治療成績を考慮し，臨床進行期I B-II A期の子宮頸癌で，組織型は扁平上皮癌に限定，リンパ節転移陽性症例のみを対象とした。また，手術で切除不能例は研究より除外した。これらの症例に対して，CPT-11およびNDPのCTを術後5コース施行する予定とした。表1および2には本研究の適格基準，除外基準を示した。主要評価項目は（Primary endpoint）は，2年

無病生存割合とし、副次評価項目(Secondary endpoint)として、1)急性期有害事象発生率、2)化学療法完遂割合、3)3年晩期有害事象発生率、4)5年生存割合、5)5年無病生存割合、6)下肢リンパ浮腫の評価とした。

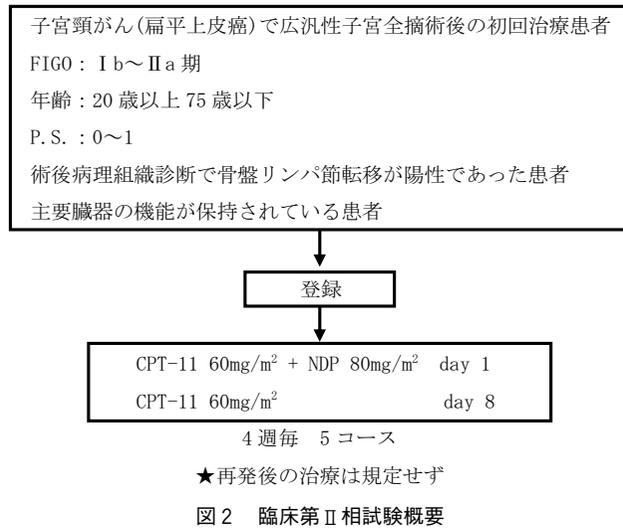


表 1 適格基準

(1) 組織学的に子宮頸がん(扁平上皮癌)であることが確認できている患者	
(2) 臨床進行期分類(FIGO1994年) I b 期, II a 期のいずれかに該当する患者	
(3) 子宮頸がんに対し広汎性子宮全摘術, 骨盤内リンパ節郭清術が施行された患者	
(4) 子宮頸がんに対し術後肉眼下残存病変がない患者	
(5) 術後病理組織診断において骨盤内リンパ節転移を認めた患者	
(6) 前治療のない患者	
(7) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下の患者	
(8) 主要臓器(骨髄, 心, 肝・腎など)の機能が保持されている患者	(臨床検査値は登録前14日以内)
• 好中球数	2000/mm ³ 以上
• 血小板数	100,000/mm ³ 以上
• ヘモグロビン	9.0g/dL 以上(輸血後の値も許容する)
• AST (GOT) および ALT (GPT)	100IU/L 以下
• 総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
• 血清クレアチニン	1.2mg/dL 以下
• クレアチニン・クリアランス	50mL/min 以上 (Jelliffe の式で計算可)
• 心電図	正常または治療を要さない程度の変化
(9) インフォームドコンセントのうえ自由意志により本試験参加に文書で同意が得られている患者	

表2 除外基準

-
- (1) 手術前に画像診断上、傍大動脈リンパ節転移が疑われ (CT で直径10mm 以上, PET/CT で転移疑い等), 病理組織学的にこの陰性が確認されていない患者
 - (2) 病理組織学的に傍大動脈リンパ節転移が確認された患者
 - (3) 明らかな術後感染症を有する患者
 - (4) 重篤な合併症 (心疾患, control 不能な糖尿病, 悪性高血圧, 出血傾向等) を有する患者
 - (5) 活動性の重複癌を有する患者
 - (6) 間質性肺炎, 肺線維症のある患者
 - (7) 治療を要する体腔液貯留を有する患者
 - (8) 不安定狭心症, または登録前 6 ヶ月以内の心筋梗塞既往のある, または治療を要する重篤な不整脈の合併のある患者
 - (9) CPT-11, NDP の投与禁忌患者
 - (10) 下痢 (水様便) を有する患者
 - (11) 腸管麻痺・腸閉塞を有する患者
 - (12) 重篤な薬物過敏症, 薬物アレルギーの既往を有する患者
 - (13) その他, 担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者
-

5. 考 按

子宮頸癌の術後療法を CT 単独で行う利点として, 1) 遠隔転移の抑制が RT (あるいは CCRT) に優ると考えられる, 2) 初回治療で RT を行っていないので, 局所再発が発生した場合にこれを有利に治療できる, 3) RT に起因する有害事象 (腸閉塞, 下肢リンパ浮腫など) を減少させることができる, などがあげられる。子宮頸癌に対する術後 CT 単独の成績を放射線療法の成績と比較した研究は少ない。Lahousen ら⁶⁾は, high-risk 子宮頸癌 (stage I B-II B, 扁平上皮癌) に対して, CT 群 (BLM, CABDA 6 コース, n = 28) の 5 年生存率を 86% とし, Iwasaka ら⁷⁾はやはり high-risk 子宮頸癌 (stage I B-II B, 扁平上皮癌もしくは腺扁平上皮癌) に対して POMP 療法を施行し (n = 53), 83.0% の 5 年生存率を報告している。いずれも RT の成績との比較においては有意の差を示すものではない。しかし, この二つの研究で共通して言えるのは, II B 期症例を含んだ状況での成績としては, CT の成績は良好といえること, また骨盤内再発がその後の放射線治療によって治癒されるとの報告が注目された。以上のことより, 術後 CT に関して前向き研究を行う意義はあると思われた。

子宮頸がんの術後 CT レジメの候補として, 1) BLM, CDDP を中心としたレジメ, 2) タキサン系に CDDP あるいは CBDCA を加えるレジメ, 3) CPT-11 に CDDP あるいはネダプラチン (NDP) を加えるレジメが考えられる。1) では, かつて BOMP 療法において 76% の奏効率が報告されたが⁴⁾, 近年行われた JCOG study (JCOG 0102) で NAC 設定で 61% という低い奏効率に終わっている⁸⁾。2) に関しては, 米国では PTX (パクリタキセル)/CDDP が子宮頸がんに推奨されており, 現在 JCOG (JCOG 0505) にて, TP 療法と TC 療法の比較試験が行われている。将来的にはこれらのレジメが推奨される可能性はあるが, 日本では保険適応がないことが問題となっている。3) に関しては, 本邦では CPT-11 と CDDP の組み合わせは多

く使用されてきたが^{9, 10)}、近年これを改良した CPT-11+NDP が考案され¹¹⁾、Tsuda らは59%の奏功率を報告している¹²⁾。NDP はプラチナ誘導体で、CDDP と同等以上の抗腫瘍効果を有すると推定される。腎毒性が CDDP より軽減されているため、腎機能障害を認めやすい広汎性子宮全摘術後の症例に適していると考えられる。このような経緯から、提案する臨床第Ⅱ相試験の術後 CT のレジメとして CPT-11/NDP を採用した。なお、術後の総投与コース数としては、過去の文献を参考に5コースとした。

6. おわりに

本稿では、子宮頸癌の術後 CT について当科の成績を報告し、併せてこれに関連する臨床第Ⅱ相試験を提案した。今後の検討課題として以下の点をあげたい。子宮頸癌の術後 CT は medical evidence が未だ不十分で、前向き研究が必須と思われる。この際、好成績が報告されている扁平上皮癌のみの試験を第一に考えるべきで、この治療が RT を含む治療に有害事象の面で優位であることも明確にできればと考えている。

文 献

1. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **73**: 177-8, 1999.
2. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* **18**: 1606-13, 2000.
3. Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, et al: Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* **103**: 618-22, 2006.
4. Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa S, et al: Combination of consecutive low-dose cisplatin with bleomycin, vincristine, and mitomycin for recurrent cervical carcinoma. *J Clin Oncol* **16**: 1869-78, 1998.
5. Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, et al: Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aortic lymph node metastasis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **102**: 214-7, 2006.
6. Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al: Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* **73**: 196-201, 1999.
7. Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy

- tomy for cervical carcinoma : A comparison with effects of radiotherapy. *Obstet Gynecol* **91** : 977–981, 1988.
8. Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, et al : Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer. *J Clin Oncol* 2006 {Proc ASCO ; 24 : 18S (abst 5013)}.
 9. Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, et al : Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* **81** : 95–98, 1999.
 10. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, et al : Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* **58** ; 31–37, 2000.
 11. Machida S, Ohwada M, Fujiwara H, et al : Phase I study of combination chemotherapy using irinotecan hydrochloride and nedaplatin for advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* **65** : 102–107, 2003.
 12. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura H, et al : Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br J Cancer* **91** : 1032–1037, 2004.

進行胃がん患者に対する外来標準治療としての S-1 と シスプラチン内包ミセルの非臨床および臨床試験

松村 保広*

要旨 S-1/シスプラチンが胃がんの標準治療として組み込まれてくることが予想される。しかしながら、S-1は経口剤として外来治療ができるが、シスプラチンはその強い腎毒性のため、大量の水負荷により腎尿細管におけるシスプラチンを尿中に排泄することで、腎毒性の軽減を図らなければならない。そのために通常5-7日間の入院治療を余儀なくされる。シスプラチン内包ミセルはDDS製剤の一つであるが、我々はシスプラチンのミセル内包化により、腎尿細管へのプラチナの排出が抑えられ、腎毒性が完全に消失することを証明している。我々は英国において、シスプラチン内包ミセルの日英協同の第1相試験をおこない、腎毒性と消化器毒性の著明な軽減を得ることができた。しかしながら過敏症反応が頻繁に発言した。また、S-1とシスプラチン内包ミセルの併用効果、毒性、薬理につき検討し、S-1とシスプラチンとの併用より効果が高く、毒性も低いことが認められた。今後、臨床においては過敏症対策を行い、良好なQOLを保持する胃がん標準治療をめざすものである。

1. はじめに

固形腫瘍治療におけるDDSには、active targetingとpassive targetingという二つの概念が存在し、前者は分子間の特異的結合能を利用してtargetingを図ろうとするもので、モノクローナル抗体や各種受容体に対するリガンドを利用した方法などが挙げられる。後者は、腫瘍の脈管系の特性を利用して、抗がん剤の選択的腫瘍集積性を達成しようとするものである。Passive targetingについては、幾多の生化学、病理学および薬理学的研究の結果と一般的に固形腫瘍では腫瘍新生血管の増生、それに見合うリンパ回収系の増生がないこと、また腫瘍局所では著しい血管透過性の亢進が起きていることが見いだされた。これらにより、正常血管では血管外へ漏出しにくい高分子物質も、腫瘍血管からは漏出しやすく、また一旦がん局所で漏出した高分子物質はその場に長く停滞し、結果として血中安定性に富む高分子抗がん剤はpassive targetingが可能となることが予想される。これらのアイデアはEPR (Enhanced Permeability Retention) 効果と称され、現在世界的に受け入れられている (図1)¹⁾。

* 国立がんセンター東病院 臨床開発センター がん治療開発部

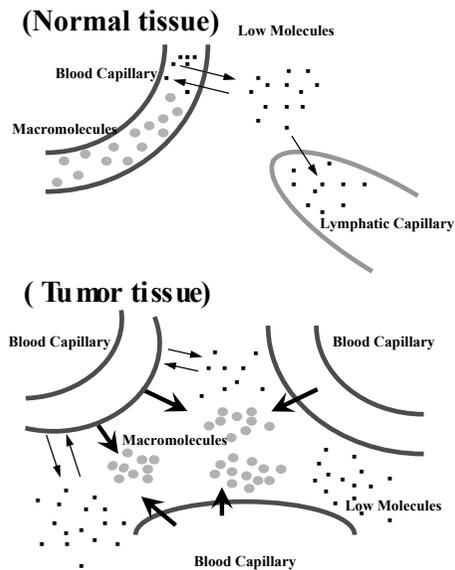


図1 EPR 効果 説明図

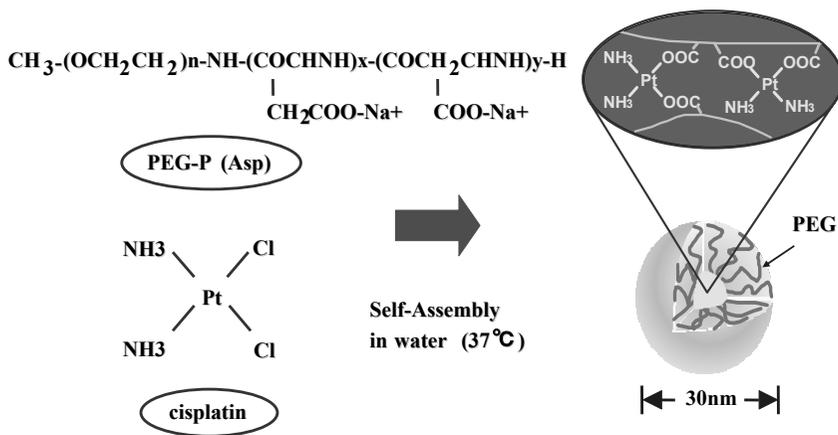


図2 シスプラチン内包ミセル (NC-6004) のシェーマ

シスプラチンは肺がん、胃がんをはじめ種々のがん種に適応されているが、有害事象が多い抗がん剤である。そのなかで特に腎機能障害が有名である。腎機能障害の機序として腎尿細管のシスプラチンのCmaxに依存しているとされている²⁾。この不都合を解消するために、CDDPがミセルに内包された剤型がNC-6004である。サイズが30nmであり、EPR効果に基づき、選択的腫瘍集積性が得られる(図2)³⁾。また、容易には腎糸球体にてろ過されない、結果として、腎尿細管のCmaxは極端に低下する。非臨床において急性腎不全をもたらすシスプラチンと当量のNC-6004を投与しても腎機能はまったく正常であった(図3)。また長期投与による

末梢神経障害も著しく減少した。これも末梢神経へのプラチナの分布が著しく抑制されたことによることが判明した (図4)⁴⁾。

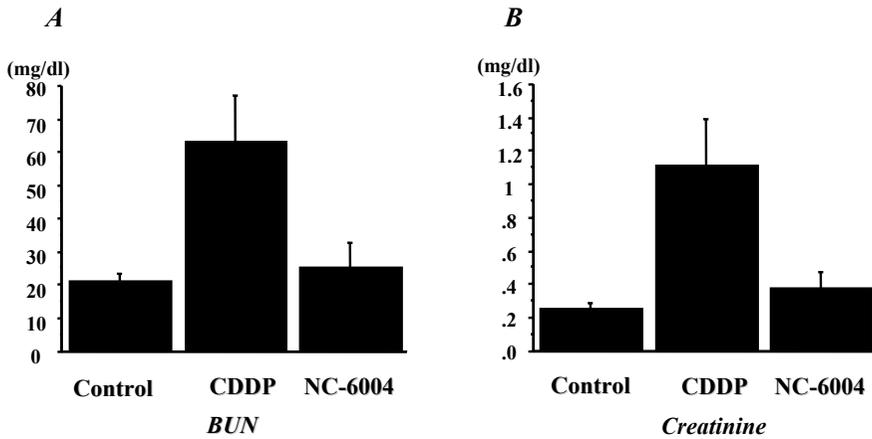


図3 CDDPとNC-6004をCDDP換算10mg/kgをラットに静注、一週間後の腎機能。
A : BUN, B : クレアチニン

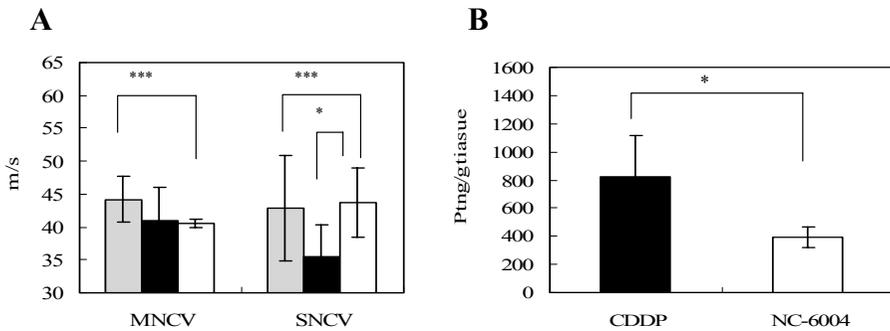


図4 CDDPとNC-6004をCDDP換算2mg/kgを週一日6週間ラットに投与後の尾神経伝導速度(A)及び、神経内プラチナ濃度(B)

2. NC-6004 臨床第1相治験 (英国で実施)

(1) 方法

対象は組織学的に悪性腫瘍が確認され、標準治療に無効もしくは適切な治療法が施行できない18歳以上の症例が選択された。また、副作用が適正に評価される臓器機能が保持されている症例で、期待生存期間が3ヶ月以上かつ前治療の影響がない症例が選択された。

初回投与量 (N) は急性毒性試験におけるラットのLD₁₀ (108mg/m²) の約1/10量で、イヌ

の無毒性量 (30mg/m²) の 1/3 量である 10mg/m² に決定された。NC-6004 の投薬は NC-6004 を 5% dextrose 500ml に溶解し、60 分間の点滴静注が 3 週間に 1 回行われた。

血漿中薬物濃度の測定に際しては、血漿中に含まれる総 Pt 濃度の測定以外に、血漿のゲル濾過により分子量 200kDa 以下を除いた画分と限界濾過により分子量 30kDa 以上を除いた画分についても測定された。Pt 濃度の測定は血漿中総 Pt 濃度とミセル画分の Pt 濃度については原子吸光法にて行われ、フリー Pt 画分については ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析計) にて行われた。結果はアメリカのシカゴで行われた 2008 年 ASCO において発表された⁵⁾。

(2) 結果

登録症例は、10mg/m² 投与が 1 例、20mg/m² 投与が 1 例、40mg/m² 投与が 3 例、60mg/m² 投与が 6 例、90mg/m² 投与が 3 例、120mg/m² 投与が 3 例で、6 レベルの増量が行われ合計 17 例であった (表 1)。

表 1 登録症例の背景

Age(yrs)	mean±SD	58.8±10.63(40-80)
	≥65	5
	<65	12
Gender	Male	10
	Female	7
PS	0	10
	1	3
	2	3
	ND	1
Previous Chemotherapy	Yes (Pt History)	15 (10)
	No	2
Primary tumor type	Colorectal	4
	Lung	3
	Oesophagus	2
	Pancreatic	2
	Melanoma	2
	Hepatocellular	1
	Methothelioma	1
	GIST	1
	Renal	1
Stage classification	StageIIA	1
	StageIIIA	1
	StageIV	15
Total		17

最初のレベル 1 は 10mg/m² が 1 例に投与された。レベル 3 は 40mg/m² が 1 例に投与された。この症例はサイクル 1 で Grade 2 の腎機能低下が認められ、その後の投薬は行われなかった。本試験は Hydration を行わないでスタートしたが、この症例で腎機能の低下が認められたことから Hydration の必要性を検討するため、更に 2 例が追加された。

追加した 1 例目は問題となる ADR は認められず、腎機能低下も認められなかった。

2例目も問題となる ADR は認められず、サイクル 2 まで投与が継続された。この症例では初回投薬後に $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 法による GFR 値が10%減少しており、治験責任医師の協議による安全性に対する慎重な配慮から、その後の投薬はすべて NC-6004 投与後に小規模の Hydration (1000ml, 30分以上) を実施することになった。

このレベルでは Grade2 の腎機能低下が最初の症例に認められたため、Accelerated titration 法による 1 例ずつの増量はこのレベルで終了となり、次レベルからは Fibonacci 変法による 3 例ずつの増量が行われることになった。

レベル 4 は、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ が 3 例に投与された。すべての症例がサイクル 2 までの投与が行われたが DLT は認められず、次のレベルへ移行できることが確認された。Pt 製剤の既往のある 2 例で過敏症の発現が認められた。レベル 5 は、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ が 3 例に投与された。最初の 1 例はサイクル 4 まで投与が行われたが、その後に過敏症が発現した。この時点で 9 例中 4 例に過敏症が認められたため、これ以降の投薬に際しては、過敏症に対する予防投与を実施することになった。その後に追加された 2 例にグレード 2 の腎機能低下が認められ、更に 3 例 (計 6 例) を追加して、このレベルにおける腎機能への影響を検討することになった。追加した 3 例に腎機能低下は認められなかったが、DLT としてグレード 3 の疲労感が 1 例に認められた。なお、予防投与実施後は過敏症の発現は認められなかった。これらの結果から、レベル 5 での忍容性は問題ないと判断され、次のレベルへ移行することになった。レベル 6 では $120\text{mg}/\text{m}^2$ が 3 例に投与された。いずれの症例も DLT は認められなかったが、腎機能低下として $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 法による GFR 値の低下 (10-20%の減少) が 2 例に認められた。また、このレベルでは予防投与の実施下で、過敏症の発現が 2 例に認められた。

以上の結果から、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ で発現した症状及びそれまでの増量経過を総合的に判断して、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ は MTD に近い用量であると考えられ、これ以上の増量は行わないことになった。また、RD としては $120\text{mg}/\text{m}^2$ の 1 レベル下の用量である $90\text{mg}/\text{m}^2$ が選択された (表 2)。

腫瘍が退縮する CR もしくは PR は認められなかったが、SD が 17 例中 7 例 (41%) に認められた。SD は 90 , $120\text{mg}/\text{m}^2$ の高用量投与群に多く認められ、用量が高くなるに従い SD 比率は高くなっていった。SD の内訳は肺がんと膵がんの症例に 2 例ずつ認められ、肝がん、メラノーマ及び腎がんの症例に 1 例ずつ認められた。膵がんの症例が登録 2 例中 2 例とも SD であった点に注目している。(表 2)。

薬物動態 (PK) に関しては、RD と考えられる $90\text{mg}/\text{m}^2$ 投与症例の各画分における平均 Pt 濃度の経時的推移を図 5 に示した。ミセル画分の Pt 濃度は血漿中総 Pt 濃度の測定結果と同様の推移を示しており、各測定値は血漿中総 Pt 濃度の 25% から 60% の間で推移していた。薬効や毒性の発現に重要と考えられているフリー Pt 濃度は他の 2 画分に比較すると極めて低濃度で、24 時間後がピークとなっており、ミセル体からシスプラチンが徐々に遊離されていることが確認された。

表 2 NC-6004 の用量増加とその経過

Level	Pt No.	Primary tumor	Dose (mg/m ²)	Cycle	DLT	Noteworthy findings	Best Res.
Accelerated Titration Method							
1	101	Lung	10	3	No	Hypersensitivity	SD
2	102	Lung	20	2	No		PD
3	103	Colorectal		1	No	Reduced renal function Expand cohort of 2 more patients was decided	PD
	204	Hepatocellular	40	4	No		SD
	105	Colorectal		2	No	Reduced renal function 1000ml hydration became mandatory for all patients	PD
Modified Fibonacci Method							
4	106	Methothelioma		2	No	Hypersensitivity	PD
	207	Colorectal	60	2	No	Hypersensitivity	PD
	108	Oesphagus		2	No	Respiratory tract infection	NE
5	209	Pancreatic		4	No	Hypersensitivity Prophylactic treatment became mandatory for all patients	SD
	110	Oesphagus		2	No	Reduced renal function	PD
	112	GIST	90	2	No	Reduced renal function Expand cohort of 3 more patients was decided	PD
	113	Lung		2	No		SD
	114	Pancreatic		2	Yes	Fatigue(DLT),Haematological toxicity	SD
	215	Colorectal		2	No		PD
	216	Melanoma		2	No	Reduced renal function	PD
6	117	Melanoma	120	4	No	Hypersensitivity, Reduced renal function	SD
	218	Renal		3	No	Hypersensitivity, Haematological toxicity	SD

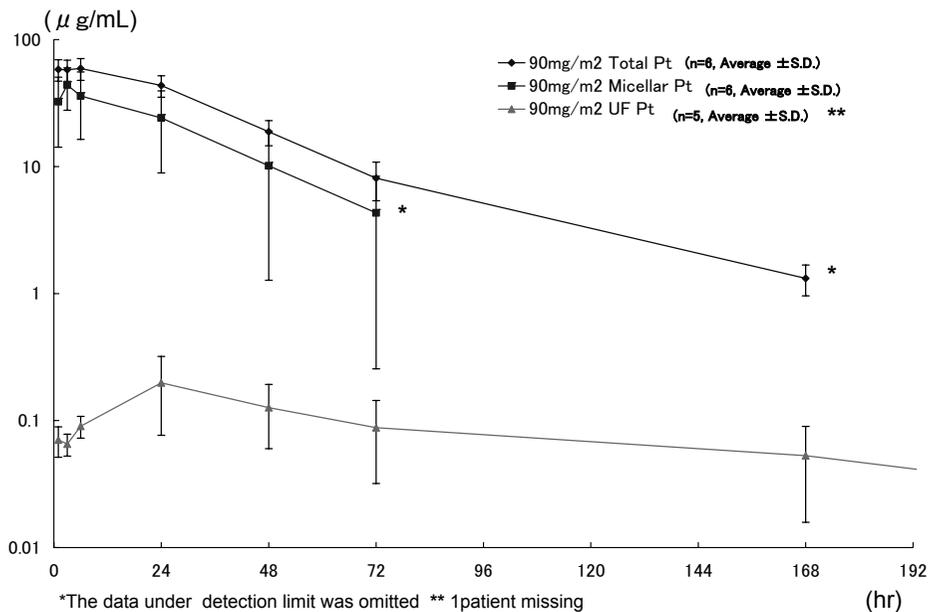


図 5 全血漿、ミセル画分及び低分子画分における Pt 濃度推移

(3) 結論及び今後の展開

今回の試験成績から NC-6004 の DLT と MTD は同定されなかったが、120mg/m²では腎機能の低下や過敏症の発現等が他の用量よりも多く認められる様になり、この用量は MTD に近い用量と考えられた。また、RD として 90mg/m²が選択された。

腎毒性に関しては小規模の Hydration 実施後は臨床的に問題となる様な症状は認められず、シスプラチンで報告されている血液毒性、消化器毒性及び神経毒性等の発現も少なく、ミセル化によりシスプラチンの副作用が軽減されることが確認された。特にハイドレーションに関しては投薬+ハイドレーションで計3時間以内に治療が終了しており、本剤を使用することにより外来でのシスプラチン治療が可能になることが期待される。

サイクル2以上の投与を行った症例では、主に Pt 製剤の既往がある症例で過敏症の発現が認められたが、RD である 90mg/m²以下の用量では、ステロイド剤と抗ヒスタミン剤の前投与を行う予防投与実施後は発現しなかった。しかしながら、120mg/m²の投与では予防投与を行っても過敏症が発現する症例が認められており、次相試験においては予防投与の工夫を行い、過敏症のコントロールを重要な指標として、標準用量の選択を行う必要があると考えられた。

3. S-1/CDDP vs S-1/NC-6004

5-Fu とシスプラチンの併用に関しては、過去に 5-Fu の持続点滴静注と少量シスプラチンの反復投与を併用する検討が消化器がんを中心に行われている⁶⁻⁷⁾。この検討は低用量のシスプラチンを 5-Fu に対する Biochemical modulator として使用して、抗腫瘍効果を増強させることを意図して行われた⁷⁾。本研究においては、2007年 ASCO において本邦から報告された進行胃がんの S-1 vs S-1/CDDP の臨床第3相試験において S-1/CDDP が生存で S-1 単独に優れたという報告を受けて⁸⁾、ヒト胃がん細胞に対する S-1/CDDP vs S-1/NC-6004 の薬理効果を比較検討した。その結果、S-1/NC-6004 が抗腫瘍効果で優り、かつ体重減少においても有意に軽度であることを認めた。また、同時に観察された下痢の頻度であるが、S-1/CDDP 群が5例中5例に発言したのに対し、S-1/NC-6004 群ではまったく認められなかった。この原因につき、薬理的には両群で血中 5-FU 濃度に有意差は認めなかった。現在のところ、下痢の出現の差について明確な答えは得られていない。

4. 文 献

1. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumortropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs, *Cancer Res*, 1986; **46**: 6387-92.
2. Levi FA, Hrushesky WJ, Halberg F, Langevin TR, Haus E, and Kennedy BJ Lethal nephrotoxicity and hematologic toxicity of cis-dimmedichloroplatinum ameliorated by optimal circadian timing and hydration. *Euro J Cancer Clin Oncol* 1982; **18**: 471-477.

3. Nishiyama N, Okazaki S, Matsumura Y, et al. Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice, *Cancer Res*, 2003 ; **63** : 8977 – 83.
4. Uchino H, Matsumura Y, Negishi T, et al. Cisplatin-Incorporating Polymeric Micelles (NC-6004) Can Reduce Nephrotoxicity and Neurotoxicity of Cisplatin in Rats. *Brit J Cancer*. 2005 ; **93** : 678 – 87.
5. Wilson RH, Plummer R, Adam J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of NC-6004, a new platinum entity of cisplatin-conjugated polymer forming micelles. *AM. Soc. Clin. Oncol.* 2008 ; (Abs# 2573).
6. Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, Yamamitsu S, Hirata K et al. : Combination Phase I Trial of a Novel Oral Fluorouracil Derivative S-1 with Low-Dose Cisplatin for Unrespectable and Recurrent Gastric Cancer (JFMC27 – 9902). *Clinical Cancer Research* **10** : 1664 – 1669, 2004.
7. Nakata B, Sawa M, Tsuji A, Kamano T, Sasaki K et al. : Continuous Infusion of 5-fluorouracil with Versus without Low-dose, Consecutive Administration of Cisplatin in Advanced Colorectal Cancer. A Prospective Randomized Phase II study. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **26**(1) : 51 – 60, 2007.
8. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncology.* **9** : 215 – 21, 2008.

がん化学療法に伴う疲労感に対する補中益気湯の有用性

元雄 良治, 中谷 直喜, 島崎 猛夫, 中島 日出夫*

要旨 目的: 漢方製剤のうち、とくに疲労感や食欲不振に有効とされる補中益気湯の有用性をランダム化比較試験によって検証することを目的とした。

対象と方法: 外来化学療法を受ける各種がん患者62例を対象として、がん種、Stage、抗がん剤の種類を問わず、補中益気湯投与群と非投与群に無作為に割り付けた。疲労感と食欲についてはVASで調査し、QOL評価はSF-36で解析した。

結果: 対象となったがん種と化学療法レジメンでは、消化器癌では、大腸癌でmFOLFOX6、膵胆道癌でGEM+S-1が主であった。肺癌ではTJ-W&Bが主で、乳癌はレジメンの種類が多く、他のがん種は各1例であった。これまでの解析では、投与4週後、12週後でのSF-36によるQOL評価において補中益気湯投与群と非投与群で有意な差は、ほとんど認められなかった。

結語: 現在も患者の登録中であるが、今後層別化を行う必要があると考えられた。

緒 言

近年新規抗がん剤と副作用対策（支持療法）の発達により、がん化学療法は入院から外来へと移行しつつある。また高齢化社会を反映して、高齢のがん患者が外来化学療法を受けることが多くなっている。

化学療法の支持療法として、嘔気・嘔吐には制吐剤、白血球減少にはコロニー刺激因子などがあるが、その他の副作用については抗がん剤の休薬・減量で対処することが多い。しかし、末梢神経障害のように長期間症状が持続しQOLが損なわれ、有効な治療薬がない副作用には、新しい観点からのアプローチが必要である。

一方、漢方製剤にはこれまで消化器症状や末梢神経障害に対して西洋医学的な解析によってその有用性が証明されているものがある。また漢方製剤は経口投与されることから外来化学療法などの通院治療に適している。さらに高額な費用を要する抗がん剤治療および支持療法においては、漢方治療を上手に併用し、その有用性が証明できれば、医療経済学的にも好ましい¹⁾。

* 金沢医科大学腫瘍内科学／金沢医科大学病院集学的がん治療センター

これまで抗がん剤と漢方薬の有害な相互作用は報告されていない。もし抗がん剤の副作用を軽減し、かつ抗がん剤と安全に併用できる漢方製剤があれば、本来の抗腫瘍効果を充分発揮させ、がんの治癒・がん患者の延命・がん再発の予防へと導くことができるであろう。何よりも心身一如の観点から患者を全人的に診療する漢方医学の概念は心身両面のケアを必要とするような現代のがん医療に是非とも必要なものである。

以上のような背景から、漢方製剤のうち、とくに疲労感や食欲不振に有効とされる補中益気湯を外来化学療法患者に投与し、そのQOLに及ぼす影響をランダム化比較試験(RCT)によって検証することを目的とした。

対象と方法

平成20年1月4日から同年11月18日までに金沢医科大学病院集学的がん治療センターにて外来化学療法を受けた各種がん患者のうち同意の得られた62例を対象とした。年齢：28歳～86歳(66.1±11.1歳)、性別：男性39名、女性23名であった。

がん種、Stage、抗がん剤の種類を問わず、外来化学療法に入る患者を補中益気湯投与群と非投与群(以下、投与群と非投与群)に置換ブロック法にて無作為に割り付けた。

補中益気湯はすべてツムラ補中益気湯医療用エキス顆粒を用い、7.5g/日の常用量を連日投与した。

疲労感と食欲についてはvisual analogue scale (VAS)で調査し、QOL評価はSF-36を用いたアンケートにて解析した。アンケート調査は投与前、投与4週後、8週後、12週後、24週後、投与終了から12週後、24週後に行うこととした。投与前を対照とし、その後各評価項目の数値の変化率をパーセント(%)で表し、2群間における有意差をt検定により解析した。SF-36による評価項目を図1に示す。

- 身体機能(physical functioning: PF)
- 社会生活機能(social functioning: SF)
- 全体的健康感(general health: GH)
- 心の健康(mental health: MH)
- 日常役割機能(身体)(role-physical: RP)
- 日常役割機能(精神)(role-emotional: RE)
- 体の痛み(body pain: BP)
- 活力(vitality: VT):疲労感を含む

図1 SF-36におけるサブスケール

結 果

対象となったがん種と化学療法レジメンでは、消化器癌31例では、カッコ内に症例数を示すと、食道癌2例：DOC(1)，DOC/CDGP(1)，胃癌4例：CDDP/CPT-11(1)，CDDP/S-1(2)，DOC/S-1(1)，大腸癌11例：mFOLFOX6(6)，FOLFIRI(1)，mFOLFOX6+bevacizumab(3)，FOLFIRI+bevacizumab(1)，膵癌9例：GEM+S-1，胆道癌5例：GEM+S-1であった。

肺癌などの31例の内訳は、肺癌19例：TJ-W&B(9)，TJ-B(1)，DOC(3)，GEM/VNR(1)，CDDP/CPT-11(3)，CBDCA/CPT-11(2)，乳癌(7)：FEC100(1)，FEC75(1)，FEC60(1)，Herceptin(1)，DOC(1)，DOC/Her(1)，PAC(1)，前立腺癌(1)：Doc/UFT，子宮頸癌(1)：CDDP+CPT-11，卵巣癌(1)：CDDP+CPT-11，多発性骨髄腫(1)：Bortezomib，悪性リンパ腫(1)：R-CHOPであった。

現在も登録が続いており、最終解析には至っていないが、これまでの解析では、投与4週後(図2)，12週後(図3)でのSF-36によるQOL評価において補中益気湯投与群と非投与群で有意な差は、MH(mental health)で非投与群が有意に($P=0.037$)変化率が増加していた以外認められなかった。

また試験期間中の死亡者は8名で、投与群6名，非投与群2名であった。脱落例は3例でいずれも投与群であった。

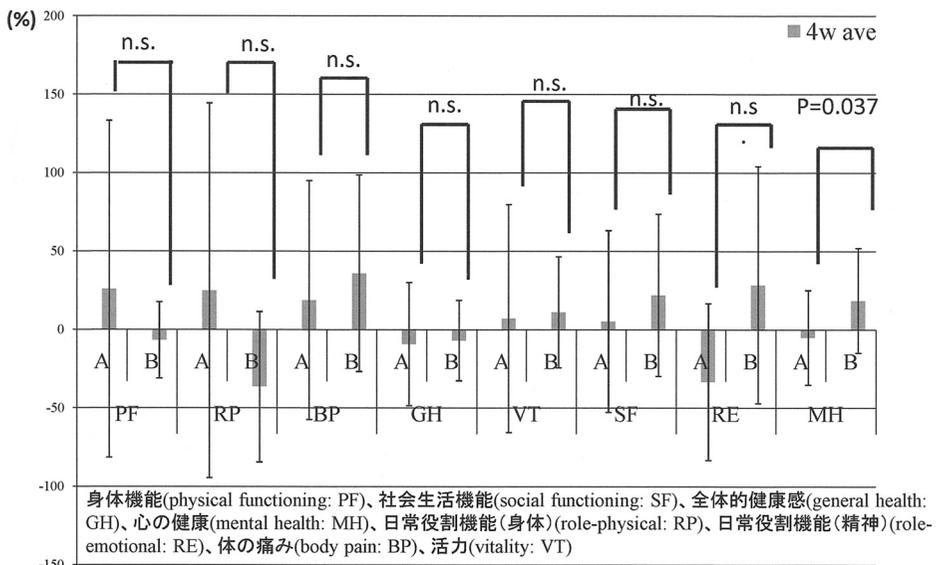


図2 投与(A)/非投与(B) 4週後の投与前からの平均変化率(%)

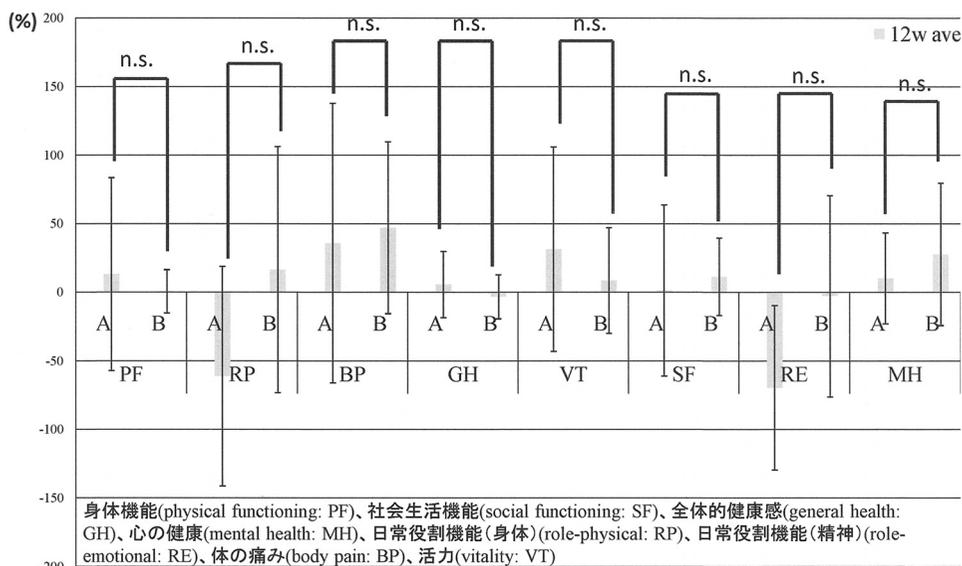


図3 投与(A)/非投与(B) 12週後の投与前からの平均変化率 (%)

考 察

本研究は、外来化学療法での抗がん剤による疲労感と食欲不振に対する漢方製剤補中益気湯の有効性と安全性を評価する第Ⅱ相無作為化割付比較試験であり、現在も患者の登録およびアンケート調査を引き続き行っている。がん患者の全身状態(PS)・がん種・Stage・抗がん剤の種類・コース数などによって生じる副作用は異なるため、層別化を行う必要性も考えられた。ただし、その際には多数の被験者、長期間の経過観察が必要となるため、臨床試験を完遂することはきわめて困難と考えられた。

漢方製剤の場合にはプラセボ作製が難しく、今回の臨床試験でも対照群は、非投与群としたが、説明する医師にとっても、漢方を服用したい患者にとっても、非投与群は受け入れにくい場合があった。また、あるレジメンに絞って検討した方が解析しやすいと考えられ、次の研究課題としていきたい。

わが国は西洋医学が主流であり、まず西洋医学的に診断し、治療した上で、問題がある場合に漢方的発想をするのが一般的である。これは重要な点であり、がんを見逃したり、有効な西洋医学的治療を無視して漢方だけががんに立ち向かうことは、現代医療では許されないことである。一方、漢方医学を上手に西洋医学と併用できれば、「攻め」と「守り」のバランスの取れた理想的な治療が可能となる²⁾。

「抗がん生薬」と呼ばれる生薬をあたかも西洋医学的抗がん剤のように捉え、抗腫瘍効果を謳うような側面があるが、そのように漢方薬を捉えるのならば、エビデンスをきちんと「つくる」べきである。エビデンスでは「つくる」「つたえる」「つかう」の3要素が重要であるが、

わが国で使われる漢方薬が診療ガイドラインでどのように扱われているかを調査すると、2007年3月31日の時点で、36（全体の約10%）の診療ガイドラインに漢方についての記載があるが、真にエビデンスとして「つかう」ことができるのは6つしかない³⁾。筆者らは漢方薬で無作為化比較試験を実施して、東西医学を融合させる可能性を見出している⁴⁾。今後、漢方に関するエビデンスの集積がさらに必要であろう。

文 献

- 1) 元雄良治：相補・代替医療とがん—漢方を中心に—，治療，**89**：747－752，2007.
- 2) Motoo Y: Japanese herbal medicine (Kampo) in Western-style modern medical system. In: Watson RR and Preedy VR (eds): The Encyclopedia of Herbal Medicine in Clinical Practice. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, OX10 8DE, UK (in press).
- 3) Motoo Y, Arai I, Hyodo I, Tsutani K: Current status of Kampo (Japanese herbal) medicines in Japanese clinical practice guidelines. Complement Ther Med, in press.
- 4) Motoo Y, Mouri H, Ohtsubo K, Yamaguchi Y, Watanabe H, Sawabu N: Herbal medicine nin-jinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled study, *World J Gastroenterol*, **11**(26): 4013－4017, 2005.

喉頭癌に対するシスプラチン超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法

吉崎 智一*

要旨 RADPLAT といわれる動注化学療法は、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ のシスプラチンを投与する方法で、進行頭頸部癌に対して著しい局所制御率を示す。しかし、喉頭癌に対しては治療後の機能障害が問題視されている。喉頭がんは他の頭頸部癌と比較しても腫瘍容積は小さい。したがって、少量のシスプラチンで制御可能であると考えられる。stage II-IV喉頭癌35例に対してシスプラチン $100\text{mg}/\text{body}$ を3週に一回、放射線治療期間中に投与した。シスプラチン投与時にチオ硫酸ナトリウムを静脈投与した。2年観察できた声門癌10/16、声門上癌10/19例において喉頭温存率は声門癌80%、声門上癌70%、無病生存率は声門癌80%、声門上癌50%であった。毒性はRAD-PLATと比較しても軽度であった。化学放射線感受性が声門上癌よりも低く、リンパ節転移の頻度も低い声門癌は、局所治療として強力な超選択的動注化学療法のよい適応と考える。

はじめに

喉頭癌は全悪性腫瘍のうちの1-2%を占める頭頸部癌の中でも最も発生頻度が高い悪性腫瘍である。喉頭癌は発生部位に基づいて 声門上・声門・声門下癌に分類される。発生頻度は声門上・声門・声門下各々約35%・65%・1%である。それぞれの発癌因子として喫煙が重要な因子であることは共通であるが、臨床的には異なる性質を示す。声門上・声門下癌は比較的早期には臨床症状が出にくい・リンパ装置が発達していてリンパ行性転移を起こしやすいという臨床的特徴を有する。一方、声門癌は早期から嗄声を生じやすいため早期癌で発見されやすい・リンパ装置が乏しく周囲を軟骨で囲まれているためリンパ節転移を起こしにくいという特徴を有する。したがって、全体として声門癌は声門上・声門下癌に比して予後良好である¹⁾。

早期喉頭癌に対しては放射線療法を主体とした治療法の有効性が認められている。それに対して、T3以上の喉頭癌に対しては治療方針に対して一定の合意が得られていない²⁾。近年シスプラチン急速大量動注化学療法（以下動注）により、頭頸部進行癌の局所制御率の向上が報告されている³⁻⁶⁾。一方で、臓器温存は果たせても機能温存の観点では十分でない。本報告で

* 金沢大学医薬保健研究域医学系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

は、世界的に認められている RADPLAT プロトコルよりも少量のシスプラチンを投与することで、機能障害の程度を軽減し、かつ、局所制御を試みる目的で、プロトコルを作成した。そして、動注による声門癌および声門上癌治療成績を検討することにより、喉頭癌臓器温存治療の方向性の模索を試みた。

対象と方法

1998年12月から2005年4月までにシスプラチン動注と放射線同時併用による初回治療を受けた声門癌16例および声門上癌19例を対象とした。対象進行喉頭癌の内訳は表のとおりである。いわゆる transglottic type などの喉頭全摘術が適応と考えられている T2 症例も対象とした。

治療法は conventional な 1 日 1 回 2 Gy / 合計 66 Gy の放射線同時併用で 40 Gy までにシスプラチン 2 回の動注 100 mg を行い、ほぼ消失した場合には残り 26 Gy の照射、有効であるがまだ腫瘍として残存している場合（長径 50 - 80% 縮小）には boost として動注 1 回と放射線 26 Gy、腫瘍長径が治療前の 50% 以上残存の場合には手術を勧めるプロトコルを作成した（図 1）。そして、治療終了 4 週後に効果判定を行った^{4, 5)}。

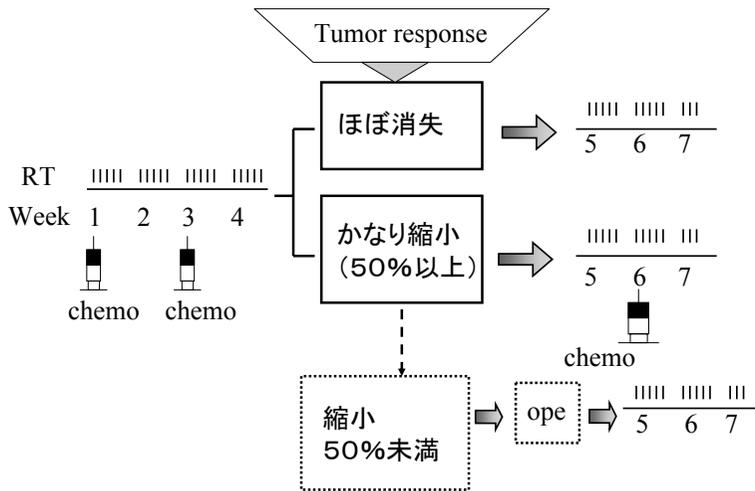


図1 プロトコル

毒性の評価に関しては NIH-CTC3 に準じた。2005年に報告された multiRADPLAT のデータと比較するために対象症例を喉頭癌以外に中咽頭癌・下咽頭癌も含めたデータを用いた。

結 果

声門癌，声門上癌とも2年観察できたのは各々10例ずつであった。CR率はおのおの100%，95%であった。2年の間に声門癌では1例が局所再発，1例が他病死し，局所制御率，無増悪生存率ともに80%であった。声門上癌は2例原病死（1例頸部再発・1例肺転移），2例担癌生存（肺転移），1例喉頭全摘+頸部廓清後非担癌生存であり，局所制御率，無増悪生存率は70%，50%であった。

また，声門癌，声門上癌をあわせた喉頭癌に対する金沢大学方式の動注の毒性を比較するために，multiRADPLAT（RTOG9615）は基よりシスプラチン全身投与による喉頭癌化学放射線療法としてはRTOG9111のデータと比較した（表2）。その結果，我々のプロトコールにおいて観察されたGrade3および4の毒性は血液毒性，非血液毒性ともに，RTOG9615およびRTOG9111のいずれと比較しても発現頻度が低いことが判明した^{3,7)}。

表2 毒性の比較

毒性の種類	Grade 3				Grade 4			
	金沢大学		RTOG	RTOG	金沢大学		RTOG	RTOG
	No.	%	9615	9111	No.	%	9615	9111
血液毒性	4	8.2	31	37	0	0	18	10
非血液毒性								
粘膜	7	14.3	48	37	1	2	10	5
神経	0	0	7	5	0	0	2	0.6
感染	0	0	10	4	0	0	2	0.6
嘔吐	0	0	7	16	0	0	4	4
腎毒性	0	0		4	0	0		0.6
なんらかの最もひどい毒性	13	26.5	44	58	1	2	39	19

考 察

一般に声門癌と声門上癌を比較すると平均腫瘍容積は声門上癌の方が大きいにもかかわらず放射線および化学放射線による局所制御率は声門癌の方が劣る^{8,9)}（表3）。これは，声門上癌は声門癌よりも核分裂像およびアポトーシス像を呈する細胞比率が多いなどから推測されるように，声門上癌は声門癌よりも放射線感受性が高いことが反映しているとも考えられる¹⁰⁾。すなわち，声門上癌に対する治療法として化学放射線療法は効果的な治療法であるが，声門癌に対する制御率は声門上癌に比べ劣ると考えられている。我々の施設の成績を見ると，声門癌に比べ声門上癌では，動注による2年局所制御率は大きな差のないものの，2年無増悪生存率は声門

癌の方が勝る結果となった。これは化学放射線感受性が低いと考えられている声門癌に対しても動注による高濃度のシスプラチン投与は有効であること、また、RADPLATのような大量のシスプラチンを動注する必要はないことが示唆される。これは、声門癌が化学療法に対する感受性が低めである一方で、腫瘍全体の体積は他の進行頭頸部癌と比較すると小さめであるためと推察する。また、声門上癌においては所属リンパ節および遠隔転移に対する効果を考えると、全身毒性をチオ硫酸ナトリウムで中和する動注では微小転移制御率向上は期待できないことが示唆される。

表3 声門癌および声門上癌の腫瘍容積と局所制御率

著者	治療法	亜部位	症例数	腫瘍容積 (cm ³)	局所制御率 (5年)(%)
Mendenhall	放射線	声門上	114	8	76
(文献8)	放射線	声門	55	3	68
Doweck	化学放射線	声門上	7	13	100
(文献9)	化学放射線	声門	4	4.6	75

毒性ではRADPLAT RTOG9111 いずれと比較しても軽度である。これは動注が局所療法であること、シスプラチン投与量が少ないこと、シスプラチンを中和していることによるものと考えられる。残念ながらmultiRADPLATの腎毒性とは比較できなかったが、その他の毒性の増加は、たとえチオ硫酸ナトリウムでシスプラチンを中和するといっても完全にシスプラチンを中和することはできないこと、強すぎる局所療法はかえって有害となることを示唆する¹¹⁾。また、動注同士で比較すると、RADPLATによる喉頭癌治療後、6か月制御できた45例中気管切開口閉鎖不能および胃瘻閉鎖不能例は各々13例ずつであったが我々の施設では気管切開口閉鎖不能が2例のみであった¹²⁾。これは、対象疾患の臨床病期がほぼ同一であることから推察するとシスプラチン投与量の差を反映していることが推察される。

RTOG9111では2年局所制御率80%、喉頭温存率88%と優れた成績を報告しているが、対象が声門癌32%声門上癌68%と化学放射線感受性の高い声門上癌の比率が高いこと、舌根浸潤や軟骨破壊を伴い症例は除外されていること⁷⁾に加え、先述の毒性の差を考慮すると、我々のプロトコルは安全且つ有効な化学放射線療法であると考えられる。特に声門癌に対して高い有効性を持つことが示唆されるが、RTOG9111、RTOG9615ともに声門癌と声門上癌を分けての成績は報告されていないため詳細な比較はできない。しかし、声門癌に対する治療法として、今後の症例の積み重ねに加え、多施設での検証に移行しても良い時期かと推察する。

おわりに

今後は有害事象と局所制御効果の両方を評価し、安全性・効果連続再評価法により第Ⅰ/Ⅱ相試験を行う。すなわち、必要症例数を39例と設定し、放射線治療66Gyと3週毎に3コースの動注を行う。様々な後ろ向き解析の報告からシスプラチン投与量を LevelⅠ：50mg/m²、LevelⅡ 75mg/m²、LevelⅢ 100mg/m²とし、多施設共同研究を施行する予定である。

文 献

- 1) 藤井隆, 佐藤武男, 吉野邦敏・他：大阪成人病センターにおける喉頭癌1079例の臨床統計。日耳鼻 **100**：859-863 1997.
- 2) Weber RS, Forastiere A, Rosenthal DI, et al：Controversies in the management of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* **101**：211-219 2004.
- 3) Robbins KT, Kumar P, Harris J, et al：Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting：results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* **23**：1447-1454 2005.
- 4) 吉崎智一, 志賀英明, 真田順一郎・他：超選択的動注化学療法による下咽頭喉頭癌治療 — シスプラチン単剤に対するシスプラチン+ピラルピシン併用療法の有効性の検討— 日気食会報 **52**：400-408 2001.
- 5) 吉崎智一, 田中房江, 志賀英明・他：頭頸部がんに対する超選択的動注化学療法 頭頸部腫瘍 **29**：445-449 2003.
- 6) 横山純吉, 志賀清人, 西條茂・他：二経路法による超選択的動注療法。頭頸部腫瘍 **24**：18-24 1998.
- 7) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al：Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* **349**：2091-2098 2003.
- 8) Mendenhall WM, Parsons JT, et al：Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* **15**：2394-2402 1997.
- 9) Doweck I, Denys D, Robbins KT：Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope* **112**：1742-1749 2002.
- 10) Hirvikoski P, Virtaniemi J, Kumpulainen E, et al：Supraglottic and glottic carcinomas. clinically and biologically distinct entities? *Eur J Cancer* **38**(13)：1717-1723 2002.
- 11) Foote RL, Kasperbauer JL, Okuno SH, et al：A pilot study of high-dose intraarterial cisplatin chemotherapy with concomitant accelerated radiotherapy for patients with previ-

ously untreated T4 and selected patients with T3N0-N3M0 squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer* **103** : 559–568 2005.

- 12) Staton J, Robbins KT, Newman L, et al : Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg* **127** : 43–47 2002.

胃癌の腹腔洗浄細胞遺伝子診断陽性例における 術後補助化学療法の効果を目指したメチル化遺伝子同定

渡邊 昌彦*

要旨 癌は遺伝子異常に起因する疾患であり、遺伝子異常としてはゲノム本体およびエピジェネティックな異常が知られている。特にエピジェネティックな変化として、遺伝子発現を調節するプロモーター領域の CpG アイランドシトシンメチル化は、ヒストンの構造変化よりクロマチン凝集にいたり、癌において重要な癌抑制遺伝子発現低下をきたすことが知られている。今回、われわれは独自に開発した方法を用いて扁平上皮癌において新規に同定された HOP 遺伝子に関してメチル化と癌抑制遺伝子機能について注目し、日本人の死因の第2位を占め消化器外科領域で最も重要である癌腫と考えられる胃癌において、診断治療への応用を目指した HOP 遺伝子メチル化の臨床的意義の検討をおこなった。診断への応用としては癌の血清や腹水への微小癌診断を目指した検討およびそのポテンシャルに関する基礎データを、治療への応用としては各ステージにおける予後因子としての可能性について報告する。

はじめに

癌は遺伝子異常に起因する疾患であり、遺伝子異常としてはゲノム本体およびエピジェネティックな異常が知られている。エピジェネティックな変化として、遺伝子発現を調節するプロモーター領域 CpG アイランドのシトシンメチル化は、ヒストンの構造変化によりクロマチン凝集にいたり、癌において重要な癌抑制遺伝子発現に低下をきたし、それが癌進展の原因であることが明らかになってきた。大腸癌の腫瘍原因遺伝子である APC 遺伝子にもこの様な変化がおこり Wnt 経路の活性化を介し腫瘍化する過程はよく知られているが、扁平上皮癌においては同様の経路がほとんど知られていなかった。

われわれは、扁平上皮癌における腫瘍造性の獲得に重要な遺伝子を同定するために、Pharmacological unmasking microarray (PUM) 法を用いた新規メチル化遺伝子同定法を開発した⁽¹⁾。株化細胞に脱メチル化剤である 5-aza-2'-deoxycytidine や trichostatin A を添加することにより、再発現する遺伝子の発現をマイクロアレイで包括的に検索し DNA メチル化の有無を検討し、

*北里大学医学部外科

さらには原発癌と対照正常組織由来の DNA に対して調査を進め、新規メチル化癌抑制遺伝子を同定する。この実験過程で明らかになったことは (1) 脱メチル化剤で再発現する遺伝子の一部のみが株化細胞の DNA メチル化を認める。(2) 株化細胞でメチル化を認めても原発癌で同様にメチル化を認める遺伝子は珍しくかつメチル化頻度は低い。(3) 原発癌でメチル化を示す遺伝子であっても、対照正常組織でメチル化のない“癌特異的メチル化”は極めて少ない。という点である。

われわれは原発癌で高頻度にメチル化を認める癌特異的メチル化遺伝子のなかで、機能的に重要な癌抑制遺伝子を同定するために各ステップを洗練し効率的に検索するため、特に (1) (3) に対して工夫を行った⁽²⁾。(1) に関して、株化細胞でメチル化を示す遺伝子は RT-PCR において発現がゼロの遺伝子であることを重要視した。結果約13000個の再発現遺伝子中、約1300個 (10%) の遺伝子を、マイクロアレイデータのみで候補遺伝子群として囲った。発現が弱くても RT-PCR で少しでもバンドが見える遺伝子の promoter DNA CpG islands にはメチル化はなく、そのような遺伝子の発現はマイクロアレイで absent と判断されるものはほとんどなかった。また、原発癌でメチル化遺伝子の頻度が高いものは、株化細胞でも頻度が高くメチル化されている (その逆は真ならず) ことから、3種類の食道扁平上皮癌株化細胞 (KYSE30, KYES410, KYES520) を用いたマイクロアレイ判定において脱メチル化剤添加前の状態で発現がゼロと判定された細胞株が3個中2個以上という遺伝子を、それぞれ第一優先遺伝子群、第二優先遺伝子群としてトップにランクさせた。(3) に関してはスクリーニングの段階で正常粘膜組織2例を入れ、その両方でメチル化のないことを確認した。以上のような独自の工夫の結果 NMDAR2B という食道扁平上皮癌において特異的な癌抑制遺伝子を効率よく同定するにいたった。この遺伝子は扁平上皮癌の約90%でメチル化を認め早期イベントでありアポトーシスに関わっていた^(2,3)。

われわれは、次に扁平上皮癌の腫瘍造性能を制御する遺伝子を同定する目的と (2) に関しての対策として、原発癌の遺伝子プロファイルと PUM 法のプロファイルと組み合わせて遺伝子同定することとした。その根拠となるコンセプト (rationale) としては、癌発生早期におこる変化はアポトーシスに関しており、癌発生中期以降に生じる変化は腫瘍造性に関わるという哲学である。さらに前述の (2) に関してその解釈としては、原発癌と株化細胞には大きな違いがあると判断し、株化細胞と原発癌組織の差異を埋めるために、原発食道癌遺伝子プロファイルを遺伝子選択に加えることであった。つまり、重要な癌抑制遺伝子は実際の原発癌においても発現が低下していると予想し、株化細胞におけるアーチファクトメチレーションを除外する意味で、原発癌組織での発現低下を条件としてとりいれたのである。

PUM 法による再発現と原発癌における発現低下を示す遺伝子は極めて少なく50遺伝子のみであった。癌株化細胞と原発癌組織が解離していることを示唆する結果であった。われわれは重要な癌抑制遺伝子は癌と正常組織での発現の差に大きなコントラストがあると考え、正常粘膜：癌組織発現比を contrast validation value (CVV) と呼びその比が大きいものから順にリストに並べた。その結果、1位は MAL、2位は HOP 以下5倍以上の発現差を示す遺伝子が34個同定できた⁽⁴⁾。このうち上位22個の遺伝子を調べ16個の遺伝子で癌株化細胞でメチル化を認め

ることを確認したが、中でも特に面白い遺伝子として HOP 遺伝子に注目した。それは遺伝子のメチル化パターンが癌特異的であり高頻度であったからである。HOP 遺伝子には3つのバリエーションが存在し HOPalpha/gamma, HOP beta はそれぞれ全く異なったプロモーターから転写される。前者のプロモーターには CpG island がなく脱メチル化剤で再発現が誘導されなかったが、後者のプロモーターには CpG island が存在しそのメチル化の状態と遺伝子の発現パターンがよく相関した。また、脱メチル化剤で再発現を示しマイクロアレイの結果とも一致した。さらには遺伝子をクローニングして遺伝子導入実験を行うと食道癌株化細胞の腫瘍造性能を抑制することが判明し食道癌の腫瘍造性と関連する癌抑制遺伝子であることが明らかになった⁽⁴⁾。

われわれは上記の HOP 遺伝子に関する新しい所見を鑑み、他の癌における HOP 遺伝子の臨床的意義を明らかにしバイオマーカーとしてのポテンシャルを検討することにより、癌治療戦略に役立つことができないかを検討することとした。胃癌においてはこれまでに、60%以上の高頻度で癌でメチル化が報告されている遺伝子は10個ある。CDH4 (95%), Integrin alpha 4 (85%), KLF4 (80%), Reprimo (79%), Runx3 (45-71%), PGP9.5 (50-73%), RIZ1 (37-69%), XAF1 (69%), IGFBP3 (67%), NMDAR2B (61%) がそうであるが、癌特異性まで検討してあるのはわれわれの報告した PGP9.5⁽⁵⁻⁸⁾, NMDAR2B⁽⁹⁾と RIZ⁽¹⁰⁾のみであった。

実験と結果

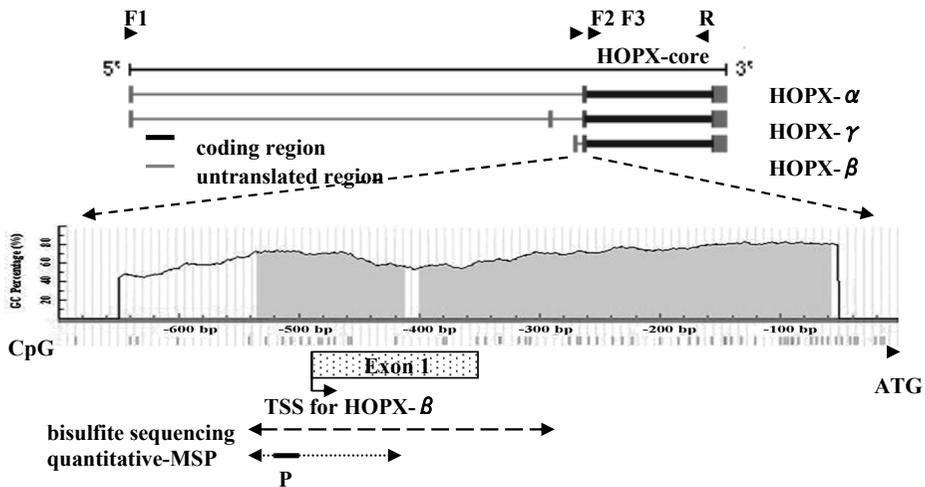


図1 HOP 遺伝子のプロモーター領域

われわれは最初に上述した10個の胃癌バイオマーカーとして最有力な胃癌関連メチル化遺伝子を HOP beta のメチル化と同時に調べた。これらはすべて bisulfate 処理された DNA に特異的に設定されたプライマーで増幅した DNA を直接 sequence することによって確認された(図1)。

9 個の胃癌株化細胞, 10 例の胃癌組織と対照正常胃粘膜を用いた。10 例の胃癌の内訳は M 癌 1 例, SM 癌 1 例, SS 癌 1 例, SE 癌 5 例, SI 癌 1 例, 進行度不明 1 例であった (図 2)。

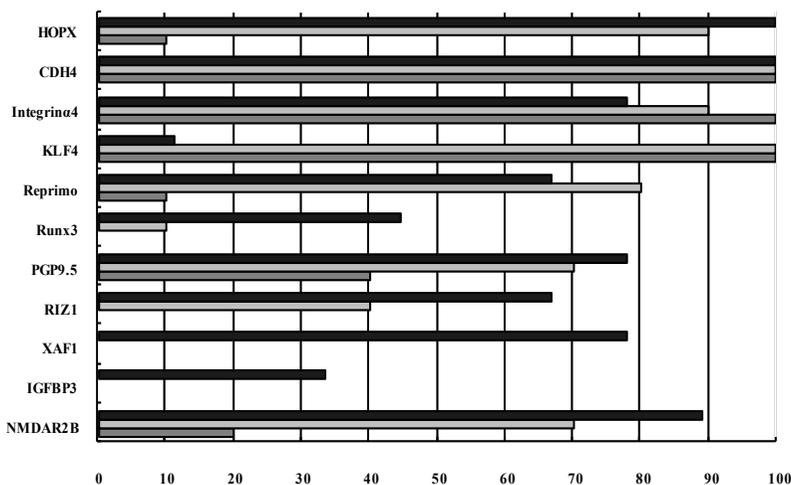


図 2 胃癌におけるメチル化バイオマーカーの比較 (HOP 遺伝子含)

その結果, 報告通りに原発胃癌組織で60%以上のメチル化を示したのは11個の遺伝子のうち7個のみであった。7個の遺伝子はHOP (90%), CDH (100%), Integrin alpha 4 (90%), KLF4 (100%), Reprimo (80%), PGP9.5 (70%), NMDAR2B (70%)であった。このうちCDH, Integrin alpha 4, KLF4は正常粘膜でも癌組織同様にメチル化を認め癌特異的メチル化ではなく組織特異的メチル化であった。さらにPGP9.5は正常粘膜でもメチル化が40%にあることから癌特異性がそれほど高くないことが判明し, よって胃癌のバイオマーカーとしてメチル化が有用なものはHOP, Reprimo, NMDAR2Bの3つであり特にHOPは感受性, 特異性の優れた新規胃癌バイオマーカーとして価値のあるものと考えた。

われわれは, 組織のメチル化を調べるにあたり定量的に評価することを目的に9例の胃癌株化細胞, 1例の食道扁平上皮癌株化細胞 (TE15: HOP beta 非メチル化株化細胞は胃癌では認めなかったため食道癌を用いた) と10例の胃癌, 正常組織の定量を行うことによって確認した。図1に示すように Real time PCR 用に primer, probe を設定し TaqMan MSP (methylation specific PCR) を確立した。また, 図3においては, 代表的な癌組織 (T) のメチル化増幅曲線を示す症例を示しているが, ベータアクチンの量に差がないが, 正常組織 (N) に比較して明らかに高いメチル化を示していることがわかる。以後, 各組織のメチル化の定量はベータアクチンで割った値の100倍で示すこととする (TaqMeth V)。

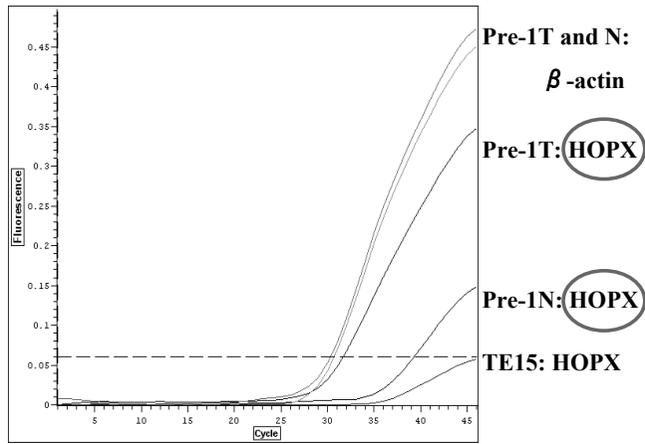


図3 組織のメチル化レベルの TaqMan PCR による定量

TaqMath Vを用いたメチル化レベルの程度を10例の学習セットで調べた結果、Sequenceにおいて肉眼上でのメチル化の有無は3.55を境界にすると定量的メチル化測定の結果と一致した(図は省略)。われわれは、次にこの結果がより多くの胃癌症例において確認されるかどうかホルマリン切片由来のDNAを抽出し定量解析した。80症例の胃癌(stage I/II/III/IV症例各20例ずつ)の組織と対照正常粘膜組織の解析の結果、3.55をカットオフ値にすると癌では80例中67例陽性であるのに対して正常粘膜では80例中わずかに8例陽性であるにすぎなかった(図4)。またこの8例はいずれも低いレベルのメチル化であった。

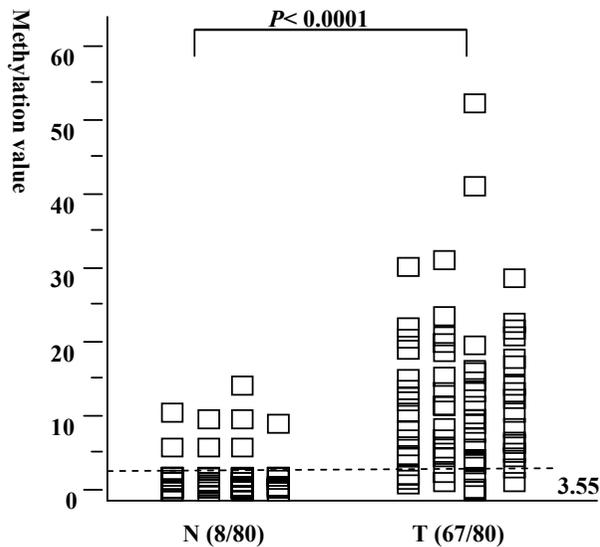


図4 胃癌組織と対照胃粘膜組織のメチル化定量の結果(80例の胃癌症例)

さらに癌と正常を分離するためにROC (receiver operator curve) を作成して最適なカットオフを探ったところ3.6のときに感受性84%、特異性84%と最も良好な値を示した (図5)。このように癌と正常を高いコントラストで分けることのできるメチル化バイオマーカーは胃癌に関してはまったく報告されていないため、その臨床的有用性に関する検討が極めて期待された。

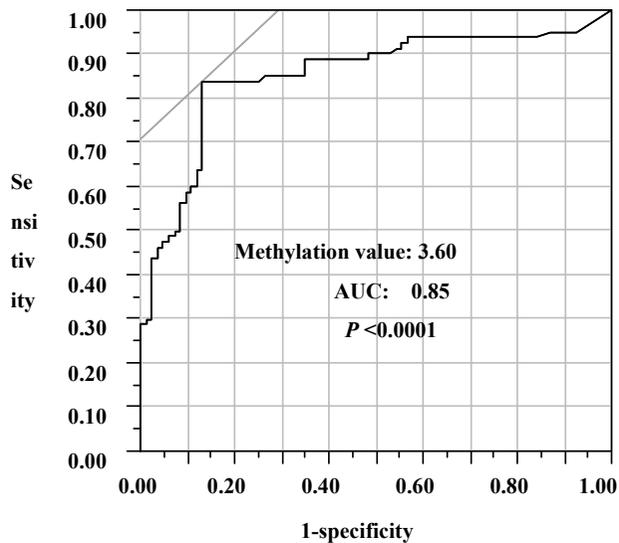


図5 HOP メチル化についての癌組織と正常組織の ROC カーブ

次にこのメチル化が胃癌発生進展のどの段階で生じるのかを調べた。われわれの開発した定量PCRによるカットオフ値は sequence との比較によるものと ROC curve によるものとほぼ同じ値であり極めて興味深い結果であった。この値でメチル化の有無を評価した場合、stage の進行とは関係なく HOP beta のメチル化は胃癌においては早期イベントであることが判明した。(図6)

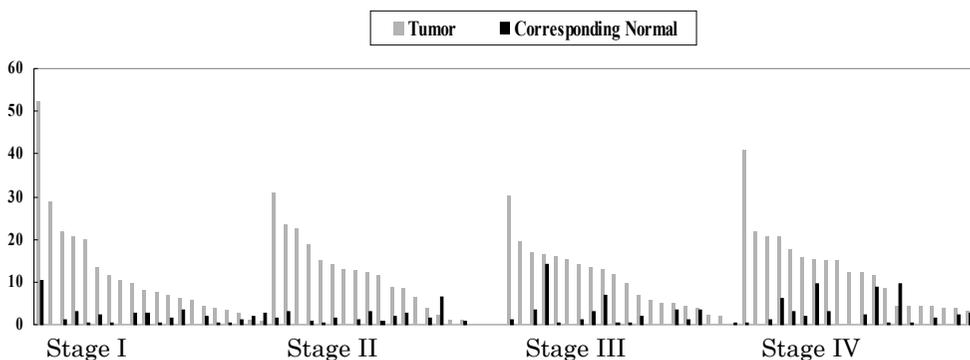


図6 HOP beta のメチル化と胃癌ステージの関係

次に悪性判定マーカーとしてのポテンシャルを調べるために、各カットオフ値による log rank test を行い、それをプロットした log rank plot 曲線を描いた。すると3.6のときには有意差のなかった予後について強い予後因子になるカットオフ値があることがあきらかになった。(図7)

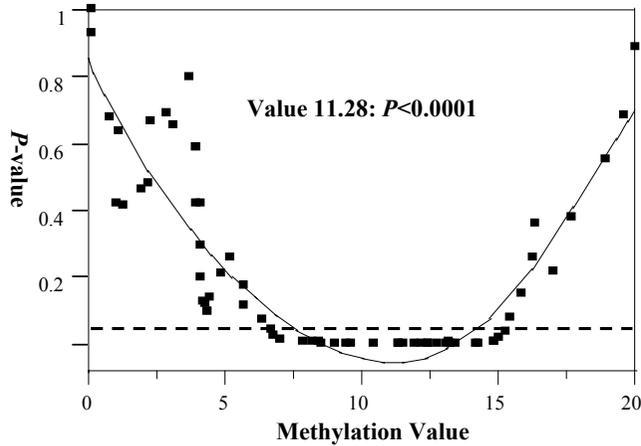


図7 log-rank plot 曲線による予後判定

カットオフ値を11.28に設定すると約半数の症例が陽性となるが全体で $p < 0.0001$ と強い予後因子となることが判明した。カットオフ値が7.5から13の間に設定すると高値と低値の間には強い予後との相関関係が認められた ($p < 0.05$)。最適カットオフ値である11.28を用いた予後解析においては、多変量解析でも stage と独立した予後因子になることが判明した。(表1)

表1 HOP beta 遺伝子メチル化と多変量解析

変数	単変量解析		多変量解析		
	Mean DSS (months)	p value ^a	Coefficient	HR (95% CI)	p value ^b
Stage (JCGC)		< 0.0001			< 0.0001
I (IA and IB)	55			reference	
II	45		0.95	2.59 (0.68-9.94)	NS
III (IIIA and IIIB)	35		1.52	4.58 (1.16-18.08)	0.03
IV	18		2.53	12.50 (3.31-47.18)	0.0002
HOPX-βメチル化値 < 11.28 vs ≥ 11.28	47 vs 28	< 0.0001	1.24	3.44 (1.70-6.97)	0.0006
腫瘍成長パターン 膨脹型 対 浸潤型	41 vs 29	0.02	0.29	1.34 (0.68-2.64)	NS
リンパ管侵襲 なし 対 あり	54 vs 34	0.006	0.51	1.66 (0.40-6.93)	NS
静脈侵襲 なし 対 あり	48 vs 33	0.008	0.18	0.84 (0.31-2.24)	NS
年齢(才) < 60 対 ≥ 60	41 vs 36	NS	-	-	-
性差 男性 対 女性	36 vs 42	NS	-	-	-
主要占拠部位 上部	39				
中部	36				
下部	41				
分化度 分化型 対 未分化型	42 vs 35	NS	-	-	-

略語: DSS, disease-specific survival (疾患特異的生存率); HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; NS, not significant
^a: Log-rank test
^b: Cox proportional hazards regression model

Stage ごとに log-rank 解析を行うと stage III/IV で統計学的有意差を認めたが ($p=0.02/p=0.03$), stage I/II においてもメチル化症例の予後が悪かった。胃癌においては stage II/III は術前には判定できない。そこで術前にこの遺伝子による悪性度評価ができないかどうか検討した (図 8)。

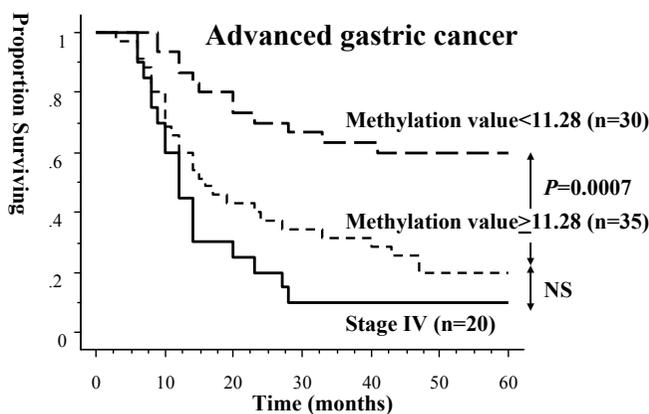
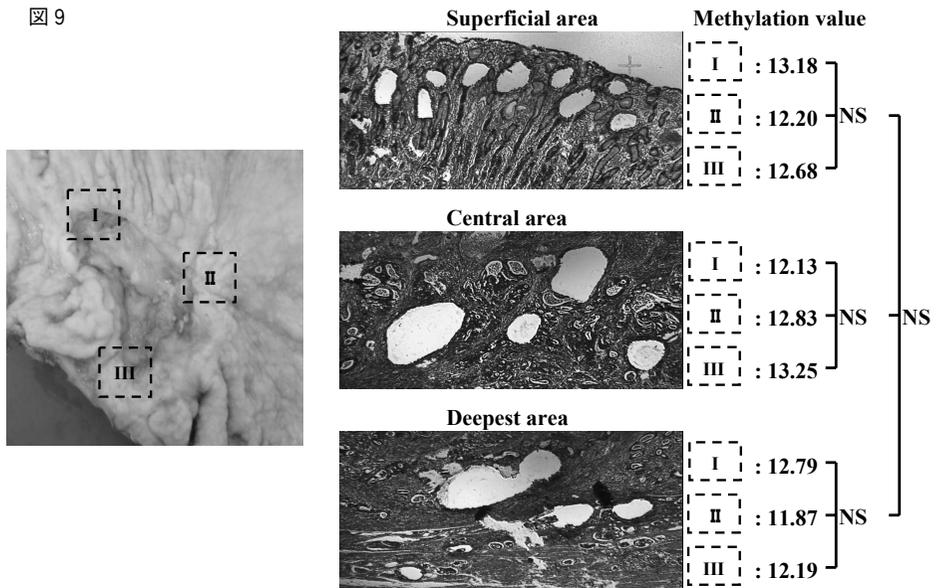


図 8 進行胃癌における HOP beta メチル化の悪性度判定

最後に実際に悪性度マーカーとして術前バイオプシーサンプルに使用するためには HOP beta のメチル化が癌組織内で heterogeneity を示さないことが重要である。われわれはこの点を確認するためにマイクロダイセクションによるメチル化分布を同一組織内で確認してみた。すると、HOP beta のメチル化のレベルは組織のどの位置でも同様のレベルで確認できることが明らかになり、biopsy サンプルによる術前悪性度判定が可能である可能性を示唆するデータといえると考えている。(図9)



結 語

われわれは本研究を通じて HOP beta のメチル化が胃癌においてバイオマーカーとして卓越した特徴を有し、胃癌診断、胃癌悪性度診断、胃癌術前診断用のバイオマーカーとして極めて有用である可能性を示すことができた。しかし、このことを実際の臨床に使用するためにはさらなる症例の集積による前向きな検討が必要であると考えており、今後は検証的研究を重ねることによりトランスレーショナルリサーチを進めていきたい。さらには当初予定していたバイオマーカーによる化学療法の感受性予測に関しても今後は検討していきたいと考えているが、このような研究を支援していただいた当財団の助成に心から感謝の意を表したい。

文 献

- (1) Yamashita K, Upadhyay S, Osada M, Hoque MO, Xiao Y, Mori M, Sato F, Meltzer SJ, Sidransky D. Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2002 Dec ; **2**(6) : 485 – 95.
- (2) Kim MS, Yamashita K, Baek JH, Park HL, Carvalho AL, Osada M, Hoque MO, Upadhyay S, Mori M, Moon C, Sidransky D. N-methyl-D-aspartate receptor type 2B is epigenetically inactivated and exhibits tumor-suppressive activity in human esophageal cancer. *Cancer Res*. 2006 Apr 1 ; **66**(7) : 3409 – 18.
- (3) Kim MS, Yamashita K, Chae YK, Tokumaru Y, Chang X, Zahurak M, Osada M, Park HL, Chuang A, Califano JA, Sidransky D. A promoter methylation pattern in the N-methyl-D-aspartate receptor 2B gene predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15 ; **13**(22 Pt 1) : 6658 – 65.
- (4) Yamashita K, Kim MS, Park HL, Tokumaru Y, Osada M, Inoue H, Mori M, Sidransky D. HOP/OB1/NECC1 promoter DNA is frequently hypermethylated and involved in tumorigenic ability in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2008 Jan ; **6**(1) : 31 – 41.
- (5) Tokumaru Y, Yamashita K, Osada M, Nomoto S, Sun DI, Xiao Y, Hoque MO, Westra WH, Califano JA, Sidransky D. Inverse correlation between cyclin A1 hypermethylation and p53 mutation in head and neck cancer identified by reversal of epigenetic silencing. *Cancer Res*. 2004 Sep 1 ; **64**(17) : 5982 – 7.
- (6) Yamashita K, Mandelker DL, Tokumaru Y, Mimori K, Howard DL, Tanaka Y, Carvalho AL, Jiang WW, Park HL, Kim MS, Osada M, Mori M, Sidransky D. PGP9.5 promoter methylation is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2005 Jun 1 ; **65**(11) : 4963 – 8.
- (7) Yamashita K, Park HL, Kim MS, Osada M, Tokumaru Y, Inoue H, Mori M, Sidransky D. PGP 9.5 methylation in diffuse-type gastric cancer. *Cancer Res*. 2006 Apr 1 ; **66**(7) : 3921 – 7.
- (8) Yamashita K, Tokumaru Y, Kim MS, Park HL, Osada M, Mori M, Sidransky D. The role of PGP9.5 as a tumor suppressor gene in human cancer. *Int J Cancer*. 2008 Aug 15 ; **123**(4) : 753 – 9.
- (9) Liu JW, Kim MS, Nagpal J, Yamashita K, Poeta L, Chang X, Lee J, Park HL, Jeronimo C, Westra WH, Mori M, Moon C, Trink B, Sidransky D. Quantitative hypermethylation of NMDAR2B in human gastric cancer. *Int J Cancer*. 2007 Nov 1 ; **121**(9) : 1994 – 2000.
- (10) Tokumaru Y, Nomoto S, Jerónimo C, Henrique R, Harden S, Trink B, Sidransky D. Biallelic inactivation of the RIZ1 gene in human gastric cancer. *Oncogene*. 2003 Oct 9 ; **22**(44) : 6954 – 8.

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) 東 市郎 (北海道大学免疫科学研究所)
(1 卷) 天木 一太 (日本大学医学部) 太田 和雄 (愛知県がんセンター)
加藤 哲郎 (秋田大学医学部) 須賀 昭二 (国立名古屋病院)
関口 守正 (東京大学医科学研究所) 高見沢裕吉 (千葉大学医学部)
寺尾 榮夫 (東京都立駒込病院) 西 満正 (鹿児島大学医学部)
野本亀久雄 (九州大学医学部) 棟久 龍夫 (長崎大学医学部)
母里 知之 (東海大学医学部) 森 武貞 (大阪大学医学部)
吉田 修 (京都大学医学部) 涌井 昭 (東北大学抗酸菌病研究所)
- 1982 浅野長一郎 (九州大学理学部) 井村 裕夫 (京都大学医学部)
(2 卷) 海老名卓三郎 (東北大学医学部) 古賀 成昌 (鳥取大学医学部)
小山 博記 (大阪府立成人病センター) 志田 圭三 (群馬大学医学部)
友田 豊 (名古屋大学医学部) 中西 昌美 (北海道大学医学部)
新島 端夫 (東京大学医学部) 馬場 恒男 (九州大学生体防御医学研究所)
藤本 孟男 (愛知医科大学) 細川真澄男 (北海道大学医学部)
松澤 大樹 (東北大学抗酸菌病研究所) 松田 忠義 (東京都立駒込病院)
三好 勇夫 (高知医科大学)
- 1983 池田 恵一 (九州大学医学部) 石引 久弥 (慶應義塾大学医学部)
(3 卷) 木村 郁郎 (岡山大学医学部) 桑野 信彦 (大分医科大学)
菅原 克彦 (山梨医科大学) 高久 史磨 (東京大学医学部)
橘 武彦 (東北大学抗酸菌病研究所) 螺良 英郎 (徳島大学医学部)
西平 哲郎 (東北大学医学部) 野村 雍夫 (国立病院九州がんセンター)
藤原 大美 (大阪大学医学部) 前田 浩 (熊本大学医学部)
三橋 重信 (久留米大学医学部) 谷内 昭 (札幌医科大学)
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) 小野寺時夫 (東京都立駒込病院)
(4 卷) 折田 薫三 (岡山大学医学部) 藏本 淳 (広島大学原爆放射能医学研究所)
小磯 謙吉 (筑波大学臨床医学系) 杉町 圭蔵 (九州大学医学部)
関根 暉彬 (国立がんセンター研究所) 高月 清 (熊本大学医学部)
塚田 裕 (北海道大学医学部) 鶴尾 隆 (癌研・癌化学療法センター)
原 泰寛 (国立病院九州がんセンター) 福西 亮 (愛媛大学医学部)
前山 巖 (鳥取大学医学部) 水落 次男 (東京大学医科学研究所)
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) 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 (九州大学生体防御医学研究所)
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 (九州大学生体防御医学研究所)
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) 西村 孝司 (東海大学医学部)
(12卷) 山下 純宏 (金沢大学医学部) 吉開 泰信 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1993 阿部 力哉 (福島県立医科大学) 大熨 泰亮 (岡山大学医学部)
(13卷) 片山 憲持 (聖マリアンナ医科大学) 北島 政樹 (慶應義塾大学医学部)
栗原 稔 (昭和大学附属豊洲病院) 小池 克郎 (癌研・癌研究所)
藺田 精昭 (京都府立医科大学) 高見 博 (帝京大学医学部)
武市 紀年 (北海道大学医学部附属癌研究施設) 谷村 弘 (和歌山県立医科大学)
土田 嘉昭 (東京大学医学部) 戸井 雅和 (東京都立駒込病院)
富田 幹夫 (埼玉県立がんセンター研究所) 中村 恭一 (東京医科歯科大学医学部)
濱田 洋文 (癌研・癌化学療法センター) 平岡 諱 (大阪府立成人病センター)
平岡 真寛 (京都大学医学部) 堀 勝義 (東北大学加齢医学研究所)
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) 池田 恢 (国立がんセンター中央病院)
(14卷) 今村 正之 (京都大学医学部) 岡田 全司 (九州大学生体防御医学研究所)
折笠 精一 (東北大学医学部) 菊地 浩吉 (札幌医科大学医学部)
小柳 知彦 (北海道大学医学部) 杉本 徹 (宮崎医科大学)
清木 元治 (金沢大学がん研究所) 田中 憲一 (新潟大学医学部)
直江 知樹 (名古屋大学医学部附属病院) 新田 泰三 (順天堂大学医学部)
浜口 道成 (名古屋大学医学部) 松崎 靖司 (筑波大学臨床医学系)
藤本 修一 (千葉県がんセンター) 柳澤 昭夫 (癌研・癌研究所)
山崎 俊樹 (島根医科大学) 吉田 操 (東京都立駒込病院)
- 1995 岡本 尚 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所) 後藤 重則 (帝京大学生物工学研究センター)
(15卷) 佐藤忠比古 (国立郡山病院) 佐藤 宏 (帝京大学医学部)
嶋田 紘 (横浜市立大学医学部) 田崎 寛 (慶應義塾大学医学部)
田中 公夫 (広島大学原爆放射能医学研究所) 中村 剛 (長崎大学医療技術短期大学部)
花井 彩 (大阪府立成人病センター) 藤田 潤 (京都大学大学院医学研究科)
磨伊 正義 (金沢大学がん研究所) 間野 博行 (自治医科大学医学部)
森 茂郎 (東京大学医科学研究所) 柳川 堯 (九州大学大学院数理学研究科)
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) 石川 治 (大阪府立成人病センター)
(16卷) 伊東 恭悟 (久留米大学医学部) 大川 治夫 (筑波大学臨床医学系)
小澤 敬也 (自治医科大学血液医学研究部門) 酒井 正彦 (関西電力病院)
佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所) 執印 太郎 (高知医科大学)
杉本 芳一 (癌研・癌化学療法センター) 谷 憲三朗 (東京大学医科学研究所)
多羅尾和郎 (神奈川県立がんセンター) 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)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)
(27卷) 馬屋原健司 (癌研・有明病院)
篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院)
高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院)
- 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)
- 上野 清伸 (大阪府立成人病センター)
椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)
新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)
細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)

がん治療のあゆみ 第28巻

平成21年 3月25日 印刷
平成21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。
〒136-0071 東京都江東区亀戸1-28-6
タニビル3F
電話 (03)5627-7593

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。