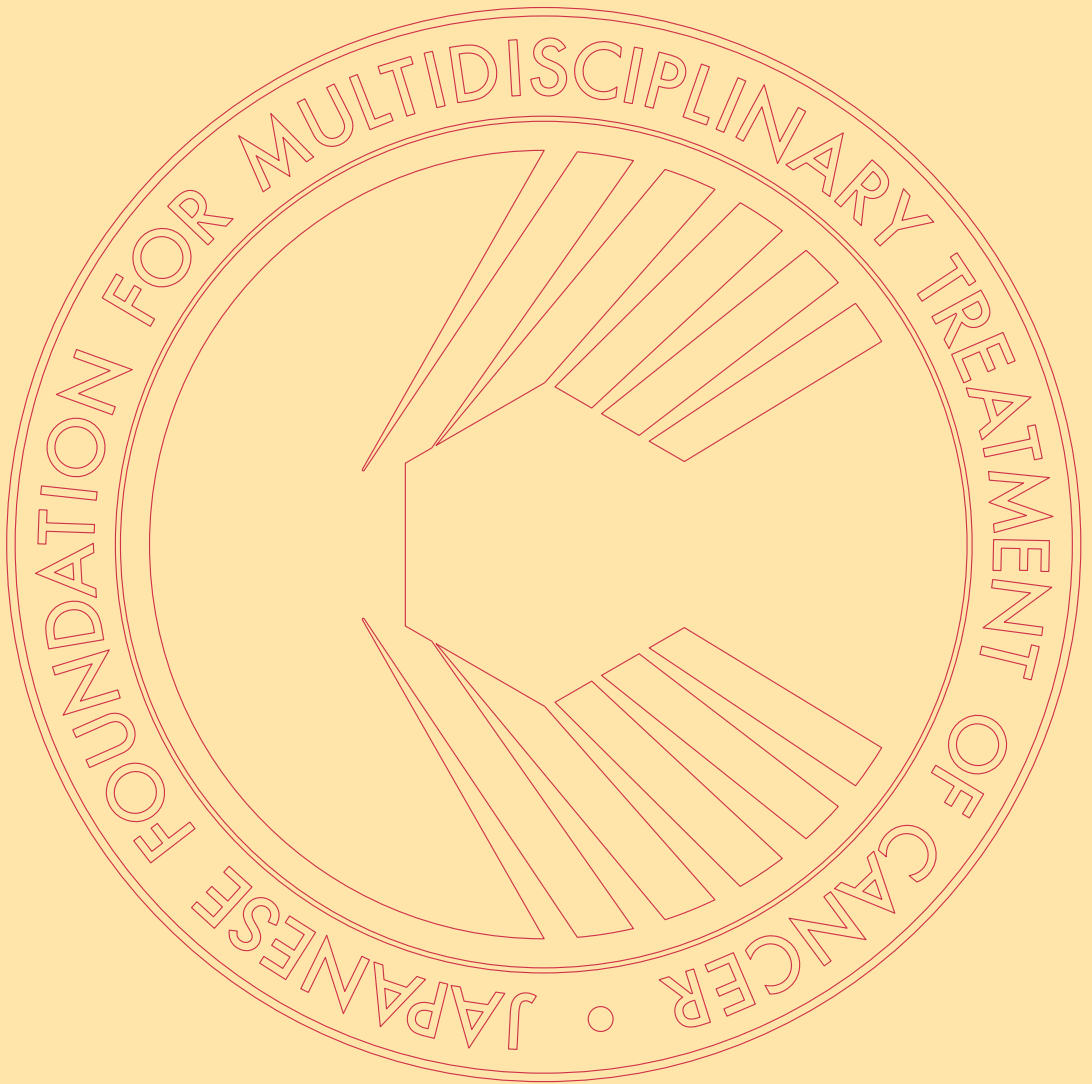


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2009/第29回一般研究助成



29

財団法人 がん集学的治療研究財団

Translational Research を駆使して Make a Difference!

理事長 佐 治 重 豊

「がん治療のあゆみ」を刊行して30年近くになった。当財団は、胃癌手術後化学療法研究会（胃手化）からスタートし、1980年に当時の厚生省医政局所管の財団法人として設立され、翌年、特定公益増進法人として認可された。以来、1)市販後自主的臨床試験、2)一般研究助成、3)施設データマネージャー養成（2008年度より日本癌治療学会による学会認定制度へ移行）、4)第3次対がん10か年総合戦略でのがん臨床研究推進事業、即ち、①外国人研究者招へい、②外国への日本人研究者派遣、③若手研究者育成活用、④研究支援者活用の4部門、さらに5)インターネットを活用した専門医の育成等事業（厚生労働省委託事業、E-learning）等を行ってきた。この間、全国から220名余の先生方（名誉教授、教授、院長、部長、医長先生等）に役員・評議員・委員として参画頂き、ご指導、ご鞭撻を賜り今日の発展をみている。特に臨床試験では、がん対策基本法の制定以降、参加施設の啓蒙が行き届き、例えばJFMC37-0801（StageⅢ結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としてのカペシタビンの至適投与期間に関するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験）では、2年間で1200例を集積予定であったが、8か月早く1300例以上を集積し、登録を終了できるまでに環境整備が整った。お陰で、事務局は派遣社員を含め総勢18名の陣容で対応しているが、多忙さに連日うれしい悲鳴をあげている。

ところで、一般研究助成者の成果は、翌年の研究発表会で報告頂いているが、昨年頃からレベルが若干低下傾向にあるのではと危惧している。要因として、卒後臨床研修医制度の導入と専門医志向の重視により大学離れが進み、研究に対する若手医師の情熱が低下しているのではと推察している。しかし、「次世代型がん治療」は、外科療法、化学療法、放射線療法にバイオセラピーやワクチン療法、遺伝子治療、再生医療などが加わり、標準治療から個別化治療へ移行している。既に、化学療法分野では分子標的治療剤が登場し、基礎知識なしでは対応困難な時代に突入している。特に、癌治療は Translational Research (TR) や from bench to bed が最も馴染み易い領域で、それゆえ、Academic Doctor や Academic University の養成が、最重要課題と考えている。残念ながら日本では、最近の大学離れにより Research mind が低下し、Academic doctor が激減していると危惧される。将来、一般臨床で Bio-molecular や Bio-science 的な発想が要求されても、対応困難になると危惧している。

日本経済は、既に先進22か国の中で21番目と評価が低く、間もなく falling behind と噂されている。医学分野では、少なくともアジアのオピニオンリーダー的存在と自負してきたが、これも近い将来、研究面で falling behind になる可能性が危惧されている。この意味で100年に一度の経済不況の折ではあるが、当財団では、研究助成の重要性を認識し、毎年8件、各100万円と小額の助成金ではあるが継続してきた。それゆえ、本日贈呈させて頂いた先生方には、特に、この意味を十分ご理解頂き、日々研鑽頂いた結果を1年後のこの席で、ご報告頂けるもの

と期待している。なお、各研究内容は、参加選考委員の先生方に、厳正に評価頂き、採点の上、札幌がんセミナー或いは広島がんセミナーでの演者に推薦している。採否は各セミナーの主題にもよるが、昨年は2月8日の札幌がんセミナーで、鹿児島大学消化器外科の新地洋之先生に「手術不能膵癌に対する TS-1 併用化学放射線療法」を、11月1日の広島がんセミナーで、飯塚病院呼吸器外科の大崎敏弘先生に「肺癌における骨髄およびリンパ節微小転移の意義—がん集学的治療研究財団特定研究24の結果から—」を発表頂き、Incentive の面からも役立っていると理解している。さらに、当財団では一般研究での TR 部分を如何に臨床試験に反映できるかに重点をおき、持って「患者に優しい癌薬物療法」への展開を目的に、新規課題を模索している。そうして、がん治療分野での Make a difference と Rethink about cancer therapy を core value として5か年計画（ホームページ参照）を、Step by step に展開・発展するため職員一同努力している。

本日、お届けした冊子は、平成20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、勤務医不足と過重労働の中で執筆頂いた研究助成者の皆様の努力の賜で、心から敬意を表し、お礼を述べたい。また、21年度の贈呈式には、大変ご多忙のなかご臨席頂き、ご祝詞を賜った厚生労働省大臣官房参事官の塚原太郎先生、並びに遠路新潟から上京頂きました元新潟大学学長の武藤輝一先生には、改めて心からお礼を申し上げます。最後に、ご多忙の中発表頂きました各演者、座長をお引き受け頂きました委員の先生方、並びに財団関連の役員の先生方にも、心からお礼を申し上げます。そうして、この一般研究助成事業が悩めるがん患者さんの幸せに貢献できますよう、職員一同粉骨努力する所存ですので、今後とも益々のご支援、ご指導の程を宜しく申し上げます。

平成22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20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20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40課題であった。

平成20年10月16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

Translational Researchを駆使して Make a Difference!.....	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
●高齢者未治療進行非小細胞肺癌に対する 隔週ゲムシタビン+カルボプラチン併用療法後の ゲムシタビン維持療法に関する無作為化比較臨床第Ⅱ相試験		出水みいる.....1 九州大学病院
●悪性脳腫瘍に対するヒト脳腫瘍由来血管内皮細胞ワクチン治療.....	高 野 晋 吾.....7	筑波大学大学院
●がん集学的治療体制の整備と拡充に関する研究..... —生命倫理・社会医学の視点から—	塚 田 敬 義.....13	岐阜大学大学院
●膵癌化学療法における治療効果向上をめざして..... —トランスレーショナル・リサーチの結果に基づいた 塩酸ゲムシタビン併用化学療法の臨床試験—	中 森 正 二.....21	大阪医療センター
●初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の..... 有効性に関する無作為化比較試験	長 谷 川 潔.....29	東京大学大学院
●多発性骨髄腫患者の層別化によるサリドマイドを用いた..... 自家造血幹細胞移植後の維持・強化療法	服 部 豊.....39	慶應義塾大学薬学部
●切除可能な局所進行膵癌に対する術前化学放射線療法の..... 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	本 田 五 郎.....47	東京都立駒込病院
●食道癌に対する樹状細胞局所注入を用いた..... 術前免疫化学療法の確立	宮 田 博 志.....55	大阪大学大学院
研究経過報告書執筆要項 一般研究助成者一覧(発刊年度)		

高齢者未治療進行非小細胞肺癌に対する 隔週ゲムシタビン+カルボプラチン併用療法後の ゲムシタビン維持療法に関する無作為化比較臨床第Ⅱ相試験

出水 みいる*

要旨 高齢者進行非小細胞肺癌に対する標準的化学療法はドセタキセルやビノレルビンなどの新規抗癌剤単剤療法である。しかし最近では全身状態が良好な高齢者に対しては若年者同様プラチナ製剤を用いた2剤併用療法の有効性が示唆されている。我々は高齢者未治療進行非小細胞肺癌に対するゲムシタビン+カルボプラチンの隔週併用療法についての多施設臨床第Ⅱ相試験を行い他の標準治療と比べて有効性は同等で副作用は軽微であったことを報告してきた。また、2剤併用化学療法終了後の維持療法の意義についても近年前向きな結果が出始めている。そこで70歳以上の高齢者未治療進行非小細胞肺癌の患者に対する隔週ゲムシタビン+カルボプラチン併用療法対隔週ゲムシタビン+カルボプラチン併用療法後のゲムシタビン維持療法における無作為化比較第Ⅱ相試験を開始し、新たな有効な治療法が開発されることが期待される。

はじめに

高齢化社会の到来により高齢者におけるがん治療は急いで取り組むべき重要な課題である。特に高齢者に多く発症する原発性肺癌の予後は不良であり、新たな治療法の開発がのぞまれている。高齢者未治療進行非小細胞肺癌に対するゲムシタビン(GEM)+カルボプラチン(CBDCA)療法の標準的な治療法ではGEM1000mg/m²をday1, 8にCBDCA AUC6をday1に投与するが、同投与法の短所として血液毒性、特に重篤な血小板減少をきたすことが従来臨床研究により指摘されていた(WJTOG0104試験)。そこで、われわれはGEM1000mg/m²をday1, 15にCBDCA AUC3をday1, 15に分割することで毒性の軽減をはかることを試みることにし、高齢者未治療進行非小細胞肺癌に対するGEM+CBDCAの隔週併用療法についての多施設臨床第Ⅱ相試験(LOGIK0406試験)を立案し、2004年12月~2007年5月に48例を集積した。この隔週併用投与方法については既に本邦他施設および海外から複数の臨床第Ⅰ相試験が報告されており安全性には問題がないと考えられている。実際に本臨床試験ではNCI-CTCの基準でG3以上の血液毒性として好中球減少35.4%、Hb減少20.8%、血小板減少6.3%と大幅な血液毒性の軽減が可能

*九州大学病院

であった。また、治療効果についても抗腫瘍効果29.2%、無増悪生存期間中央値178日、生存期間中央値398日と他の標準治療と比べてそんな色のない結果であった（第6回日本臨床腫瘍学会にて発表）。一方、GEM単剤による維持療法に関しては近年海外の施設からシスプラチン（CDDP）+GEMの併用療法後にGEM単剤治療を追加することで有意な生存期間の延長が報告されており、同薬剤による維持療法は臨床的に有用であると考えられる。そこで今回我々は高齢者に対して同隔週併用療法にGEMの維持治療を加えることでさらなる生存期間の延長が可能かどうか臨床試験での検討を行うこととした。

対象と方法

対象は臨床病期ⅢB/Ⅳ期の化学療法未施行の70歳以上の高齢者非小細胞肺癌、術後再発を含むものとする。中央登録方式を用いた多施設共同研究として行う。今回の臨床試験（LOGIK 0801試験）では前回の臨床試験における投与コース数の中央値が3.5コースであったことおよびASCOのガイドラインをふまえて初回治療はGEM+CBDCAの隔週併用療法を3-4コースとした。登録された症例は2群に無作為割付され、A群は初回治療終了後にPDが確認されるまで無治療にて経過観察、B群は初回治療終了後に引き続いてGEM1000mg/m²の単剤による隔週投与を継続することとした（図）。主要エンドポイントは無増悪生存期間とし、副次的エンドポイントを全生存期間、腫瘍縮小効果、安全性とした。2008年のASCOにおけるメタ解析の結果から無増悪生存期間が30%以上延長した場合に生存期間が改善すると考えられることから、臨床的に意義のある無増悪生存期間を9ヶ月と設定した。維持療法を行わないA群の治療結果が前回試験結果（LOGIK0406）と同様に6ヶ月であるとした場合、 $\alpha = 0.2$ 、 $\beta = 0.2$ の片側ログランクテストで2群の差を検出するために必要な症例数は合計81症例であった。よって脱落症例を加えて全体で84症例を目標症例とした。

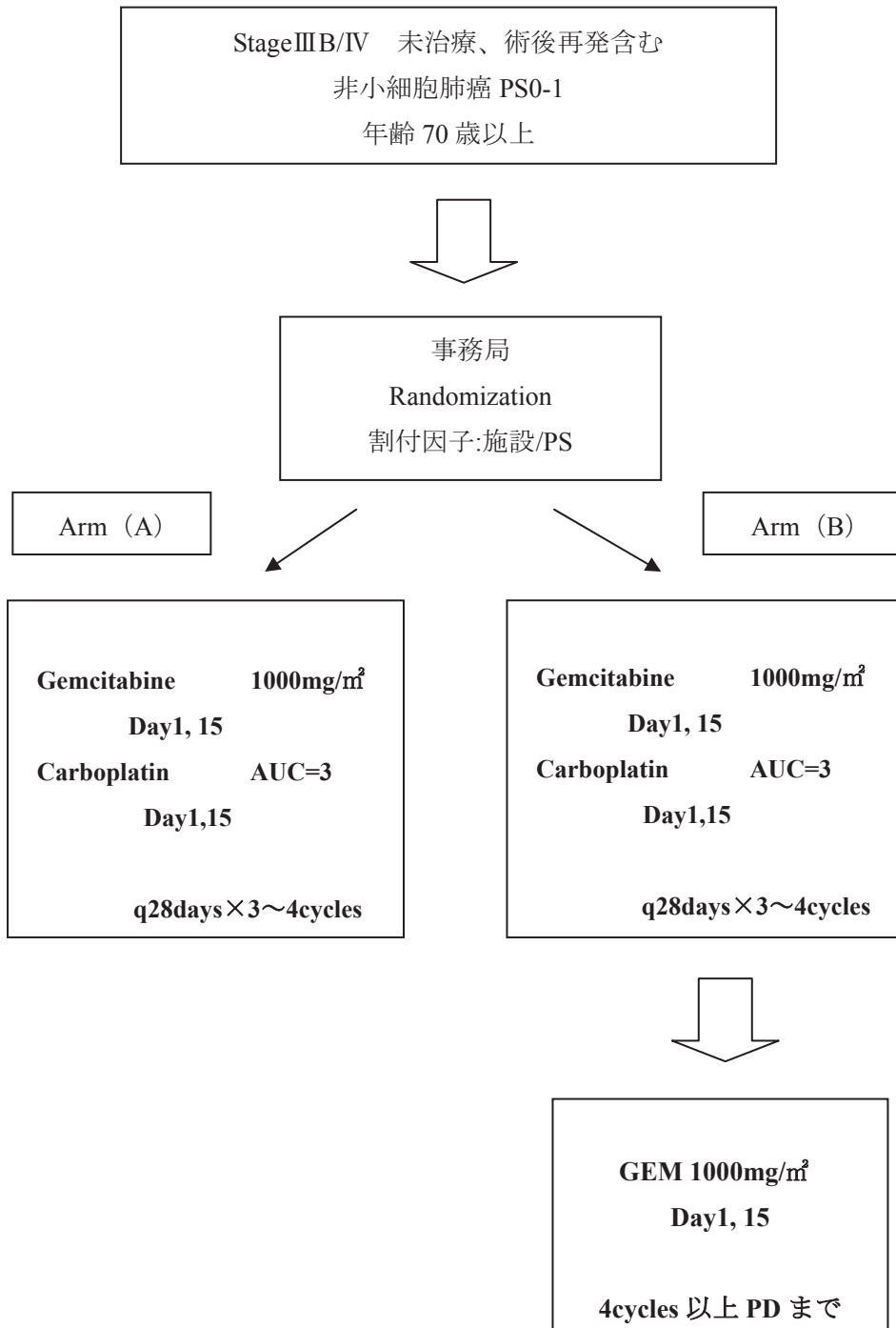


図 臨床第Ⅱ相試験概要

結 果

これまでに29例が登録され8例の効果判定が終了している。効果判定の終了している8例の年齢は72歳から83歳までで中央値は76歳、性別は男性5名、女性3名であった。Performance Statusは0が4名、1が4名であった。組織型は腺癌が5名、分類不能の非小細胞肺癌が3名、病期はⅢb期が1名、Ⅳ期が7名であった。効果判定は施設外校閲により行い、PR1名、SD5名、PD2名であった。重篤な有害事象はこれまでのところ報告されていない。

考 按

70歳以上の高齢者肺癌に対する化学療法のエビデンスについては、イタリアで高齢者に対するビノレルピン（VNR）単剤と best supportive care との比較試験が行われ1999年に誌上発表された。それによると、VNR群で生存期間の延長とQOLの改善が認められ、VNR単剤治療が高齢者非小細胞肺癌に対する標準的な治療法となった¹⁾。その後、日本において同じく70歳以上の高齢者に対してドセタキセル（DOC）とVNRを比較する臨床試験が行われ全生存期間では差を認めなかったものの、無増悪生存期間や奏効率、症状の改善においてはDOCの方が優れており、DOC単剤治療も高齢者に対する標準的な治療法の一つと見なされた²⁾。一方75歳未満の非小細胞肺癌に対する標準的な治療法はプラチナ製剤と新規抗癌剤を合わせた2剤併用化学療法であり予後を延長することが照明されている³⁾。更に、全身状態の良い高齢者においてもプラチナ製剤を含んだ併用化学療法を行ったほうが良いことが示唆されており、今後はプラチナ製剤、特にCBDCAを含んだ併用療法のプロスペクティブな検討が必要とされている。また、高齢者肺癌の治療においては、その治療効果のみならずQOLの面なども十分念頭に置いた、簡便で安全性の高い、外来でも施行可能な治療方法の検討も必要である。

GEM+CBDCAの併用療法は、欧米においてはすでに非小細胞肺癌の標準的治療法の一つとして汎用され、高齢者における有用性もいくつか報告されている⁴⁾。本邦においては、西日本胸部腫瘍臨床研究機構（WJTOG）が75歳未満の進行非小細胞肺癌を対象にした臨床試験（WJTOG-0104）の結果を2004年のASCOで報告した⁵⁾。この試験はGEM+CBDCA（3週投与）とGEM+VNRの無作為化第二相試験の形で行なわれ、GEM+CBDCA群はMST：14.2ヶ月（GEM+VNR群：12.6ヶ月）2生率38.3%（GEM+VNR群：22.4%）と進行非小細胞肺癌に対し高い有用性を示した。ただこの試験においてはGEM+CBDCA群で高頻度の血小板減少の発現がみられており、今後日本人における至適投与量や投与スケジュールの検討が課題として残っていた。GEM+CBDCAのbi-weekly投与に関しては、2004年のASCOにおいて2つの海外報告があり、その報告ではそれぞれGrade3以上の血小板減少の発現率が、2%と5%という結果であった⁶⁾⁷⁾。また本邦からもGEM+CBDCAのbi-weeklyに関するPhaseIの結果が示され、それによれば推奨用量はGEM1000mg/m²（day1,15）、CBDCA：AUC3（day1,15）と報告されている⁸⁾。我々は、高齢者の非小細胞肺癌において認容性・有用性の高い治療法を確立

する目的で、GEM+CBDCA 併用療法の bi-weekly 投与の臨床第二相試験を実施した。結果は有用性及び安全性ともに良好な結果であった。

上記の如く、platinum doublet により進行非小細胞肺癌の予後は改善してきてはいるが、2000年に発表された ECOG1594 では4レジメンの platinum doublet の効果はいずれも同等で生存期間中央値30-33週、1年生存率は31-36%⁹⁾、本邦初の大規模第Ⅲ相試験である FACS 研の結果でも生存期間中央値は11-14ヶ月程度¹⁰⁾と、さらなる改善の余地を残している。近年、腫瘍の消失と縮小を目的とした従来の治療法に対し、腫瘍増殖が静止したまま宿主に危害を与えない長期共存状態 (tumor dormancy) の維持を目的とする治療法が注目されており、ホルモン療法、分子標的療法に加え、化学療法の長期投与も含まれている。Gemcitabine (GEM) は、標準レジメンの一つである Cisplatin (CDDP) + GEM 療法後に GEM 単剤によるメンテナンス療法群と無治療群を比較する第Ⅲ相試験において、全身状態良好例においては有意に TTP を延長し、KPS>80の症例については生存期間の延長も期待できることが示されている¹¹⁾。また、メンテナンス療法を開始するタイミングについての報告も Docetaxel (DOC) を用いてなされた。Carboplatin (CBDCA) + GEM 療法後に immediate に DOC を追加投与する群と再発が確認された後に DOC を投与する群の第Ⅲ相試験が行なわれ、その結果、immediate に DOC を投与した群が有意に生存期間を延長することが示された¹²⁾。GEM は単剤で良好な抗腫瘍効果をもち、忍容性の面でも長期投与に耐えうる可能性が高い。

そこで、高齢者に対して第Ⅱ相試験で有効性と安全性が証明されている bi-weekly CBDCA + GEM 療法後に GEM を immediate に追加投与することにより、縮小した腫瘍の再増殖を抑制し、無再発生存期間および全生存期間の改善が得られるかを検証するために第Ⅱ相比較試験をスタートさせている。フロントラインである bi-weekly Carboplatin (CBDCA) + GEM 療法の任用性が高いことにより、維持療法の GEM の継続が可能となりより効果的な治療となることが期待される。

文 献

- 1) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* **91**: 66-72 1999
- 2) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG9904). *J Clin Oncol.* **1**; **24**: 3657-63 2006
- 3) Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* **16**: 2459-65 1998
- 4) Maestu I, Gómez-Aldaraví L, Torregrosa MD et al: Gemcitabin and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: *Lung Cancer*

- 42** : 345 – 354 2003
- 5) Kashii T, et al : A randomised phase II study of carboplatin/gemcitabine versus vinorelbine/gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer : WJTOG-0104, *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 644, #7124 2004
 - 6) Muncuso A, et al : A new biweekly schedule of carboplatin and gemcitabine : Phase I feasibility trial in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). : *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 674, #7245 2004
 - 7) Kosmidis PA, et al : Gemcitabine vs Gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and PS:2. A prospective randomized phase II study of the Hellenic Co-Operative Oncology Group : *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 627, #7058 2004
 - 8) Hasegawa Y et al : A phase I study of biweekly combination chemotherapy with gemcitabine (GEM)and carboplatin (CBDCA)for inoperable stageⅢB andⅣnon-small cell lung cancer (NSCLC) : *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 672, #7237 2004
 - 9) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 92 – 8 2002
 - 10) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology* **18** : 317 – 323 2007
 - 11) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. : Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : A phase III trial. *Lung Cancer* **52**, 155 – 163 2006
 - 12) Fidias P et al. : Phase III study of immediate versus delayed docetaxel after induction therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : Updated report with survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* **25** : LBA7516 2007

悪性脳腫瘍に対するヒト脳腫瘍由来 血管内皮細胞ワクチン治療

高野 晋吾, 坂本 規影, 石川 栄一, 松村 明*

要旨 【はじめに】 悪性グリオーマは腫瘍細胞の増殖と浸潤能だけでなく、腫瘍血管新生による血液供給や増殖因子の放出が再発と治療抵抗性の要因と考えられている。近年腫瘍細胞に対する免疫治療の有効性が報告されている中、HUVECを用いた腫瘍血管内皮細胞を標的とした治療も研究されている。今回我々はC57BL/6Jマウスと、同種由来グリオーマ細胞（GL261）を用いた実験系において腫瘍血管内皮を標的とした免疫治療の効果を検証した。

【実験と結果】 GL261自体と、マウスに接種し皮下腫瘍として成長させ腫瘍血管（EC）を混在したものを、それぞれワクチンとして投与したところ、GL261+ECワクチン群で腫瘍の増殖抑制がみられた。また同種由来の内皮細胞 cell line である Tpit/E をワクチンとして接種した群も腫瘍増殖抑制がみられた。免疫染色では腫瘍血管の減少を認めた。

【結語】 同種腫瘍血管内皮細胞を標的とした免疫治療を併用することで腫瘍増殖制御に有効であると考えられる。腫瘍血管内皮細胞の培養は困難であり、今後は腫瘍血管内皮細胞特異的な CTL を誘導する機構を確立する予定である。

はじめに

悪性グリオーマは難治性である。手術摘出・放射線治療・化学療法による標準治療でも、生存中央値が14.6ヶ月と治療成績は未だ不十分である¹⁾。我々の施設では再発例から自家がんワクチン治療の Pilot study をおこない報告してきた²⁾。DTH-2 陽性患者における腫瘍再発期間の延長効果を認め、現在放射線治療や Temozolomide との併用による臨床試験も継続している。

悪性脳腫瘍が難治性である原因は血管新生が盛んであることが重要であることから、腫瘍血管を標的とした血管新生抑制療法が考案されている。その中で正常ヒト由来の臍帯血血管内皮細胞（HUVEC）を用いたワクチン治療の効果が報告された³⁾。再発悪性脳腫瘍（Glioblastoma, metastatic tumor など）9 症例に対しての Pilot study であり、HUVEC に対する免疫応答を 6 名に認め、3 名は CR/PR を達成したという。しかし悪性グリオーマ由来の血管内皮細胞は正

* 筑波大学大学院人間総合科学研究科, 疾患制御医学 (脳神経外科)

常血管内皮細胞と比べて表面抗原の発現や、機能的に相違する部があるといわれる⁴⁾。また、HUVECは正常の血管内皮細胞であるためワクチン効果に特異性がない、もしくは正常の血管新生を抑制してしまう副作用が考えられる点より改良が望まれる。

そこで本研究では、腫瘍組織から分離培養した自己腫瘍血管内皮細胞を用いて、臨床例でワクチン治療をおこない効果判定することを目的とした。

対象および方法

1. 腫瘍組織からの腫瘍血管内皮細胞の分離・培養

C57BL/6J マウスに G57BL/6 マウス由来の GL261 グリオーマ細胞を接種し、皮下腫瘍モデルを作成した。4 週間後腫瘍径が 2 cm となり、摘出し、Collagenase で細胞分散し FACS 解析した。CD31^{high} (血管内皮細胞) かつ CD45^{low} (非血球) の明瞭な群 (組織全体の 1%) を腫瘍内血管内皮細胞として、Cell Sorter MoFl (Beckman Coulter) により抽出し、培養をおこなった。培養後 Dil-Ac-LDL (dil-acetylated low-density lipoprotein) による Sorting をおこない内皮細胞を抽出し培養を続けた。

2. 腫瘍細胞ワクチンと腫瘍組織ワクチンの比較

腫瘍組織には腫瘍血管内皮細胞が混在している。そこで、腫瘍細胞のみをワクチンとしたものと、腫瘍組織をワクチンとしたものを比較することとした。腫瘍細胞のみの群は培養した GL261 を用い、腫瘍組織は皮下腫瘍モデルから、Collagenase で細胞分散し、遠心により血球を除去後、細胞数をカウントし揃えたものを用いた。ワクチン量は他の文献報告に基づき細胞 5×10^6 個を 1 回量とした。細胞を 0.025% グルタルアルデヒド固定し、アジュバントは臨床の自家がんワクチンと同様の PPD を用いた。治療群は① GL261 ワクチン、② GL261 + EC (endothelial cell) ワクチン、③ アジュバントのみ、④ PBS コントロールの各群 4 頭ずつを比較した。腫瘍接種の前 1 週間で 2 日毎 3 回、尾根部皮内にワクチン接種をおこない免疫をつけた。その後腫瘍を右大腿皮下に接種し腫瘍サイズを 3 日毎に計測した。24 日後に腫瘍組織を摘出し免疫染色し解析した。腫瘍血管の数は CD31、腫瘍の増殖能の評価に Ki-67 をそれぞれおこなった。

3. マウス不死化血管内皮細胞ワクチン

マウスモデルでの同種血管内皮細胞ワクチンの効果を調べるために、C57BL/6J マウスから樹立された下垂体前葉由来の血管内皮細胞 Tpit/E (RIKEN RBC Cell Bank, Tsukuba, Japan) を用いた。この細胞は Factor VIII を発現し、不死化されているため、腫瘍血管内皮細胞のモデルとして用いた。① GL261 ワクチン群、② Tpit/E ワクチン群、③ GL261 + Tpit/E ワクチン群を比較した。用いたワクチン細胞数は GL261 を 5×10^6 、Tpit/E を 5×10^5 であり、ワクチン投与のプロトコールは実験 2 と同様である。

結 果

1. GL261 腫瘍血管内皮細胞

腫瘍血管内皮細胞の培養を続けると、徐々に細胞の増殖が盛んになり腫瘍細胞の様相を呈した。confluentになった細胞は contact inhibition を認めず、Matrigel 上で tube formation 形成も認めなかった。増殖能の高い GL261 細胞が Cell Sorting 後も混在し、腫瘍細胞だけが増殖している状態になってしまったものと考えられた。同様の工程を三度施行したが結果であり、GL261 腫瘍血管内皮細胞をワクチンとして用いる実験はできなかった。

2. 腫瘍細胞ワクチンと腫瘍組織ワクチンの比較

腫瘍の大きさは④PBS コントロール>③アジュバントのみ≒①GL261+Adj.>②GL261+EC+Adj. 群の順であり(図1)、期待された腫瘍血管込みのワクチン群で腫瘍成長が抑えられた結果であったが、統計上の有意差はなかった。免疫染色の結果では② EC 込みワクチン群で腫瘍血管数は低下傾向にあったが(図2)、GL261単独ワクチンとの有意差はなかった。腫瘍細胞増殖能も同様でワクチン群間の有意差はないが、コントロールとは有意な腫瘍抑制効果がみられた(図3)。結果として、自家がんワクチン療法で標的となる提示抗原は腫瘍細胞だけでなく、腫瘍血管内皮細胞も関与している可能性があると思われた。同種の腫瘍血管内皮細胞を標的とすることで、異種血管内皮細胞を用いるよりも特異的かつ安全な免疫治療をおこなうことができる可能性があると考えられた。

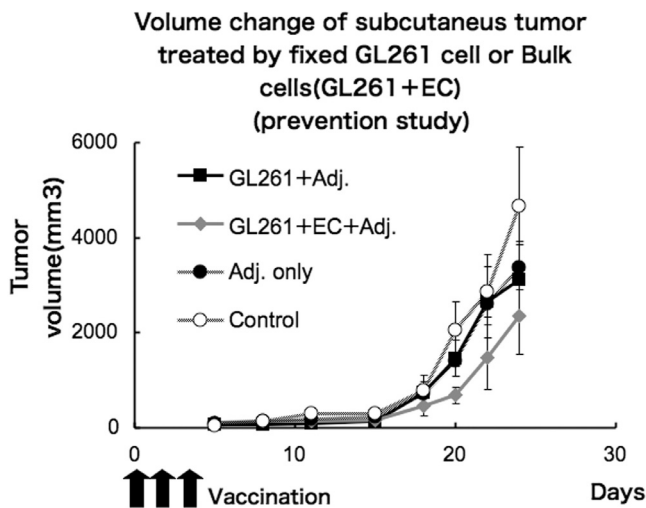


図1

図1 マウスグリオーマモデルにおける腫瘍内皮細胞ワクチンの効果

腫瘍の大きさはPBS コントロール>アジュバントのみ≒GL261+Adj.>GL261+EC+Adj. 群の順であり、腫瘍血管込みのワクチン群で腫瘍成長が抑えられたが、統計上の有意差はなかった。

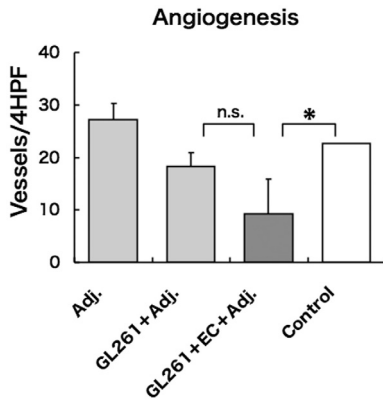


図 2

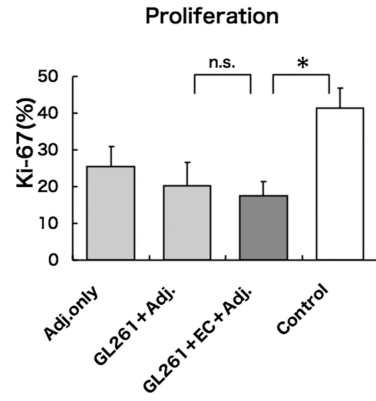


図 3

図 2 マウスグリオーマモデルにおける腫瘍内皮細胞ワクチンの効果

腫瘍組織の CD31 免疫染色の結果では腫瘍血管込みワクチン群で腫瘍血管数は低下傾向にあったが、GL261 単独ワクチンとの有意差はなかった。* $p < 0.05$

図 3 マウスグリオーマモデルにおける腫瘍内皮細胞ワクチンの効果

腫瘍組織の Ki67 染色による腫瘍細胞増殖能の評価ではワクチン群間の有意差はないが、腫瘍血管込みのワクチン群でコントロールとは有意な腫瘍増殖能抑制効果がみられた。

* $p < 0.05$

3. マウス不死化血管内皮細胞ワクチン

GL261 + Tpit/E 群が腫瘍増殖を抑制する傾向が確認された (図 4)。

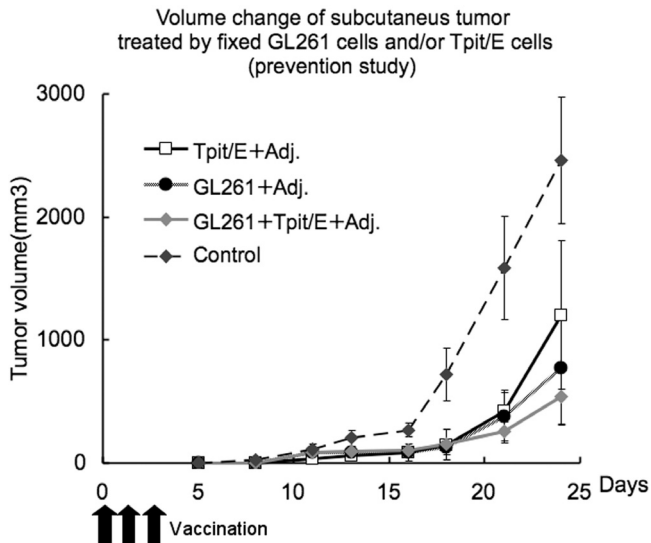


図 4

図 4 マウス不死化血管内皮細胞ワクチンの効果

GL261 マウスグリオーマ皮下腫瘍モデルにおいて、①GL261 ワクチン群、②Tpit/E ワク

チン群, ③GL261+Tpit/E ワクチン群を比較した。GL261+Tpit/E 群が腫瘍増殖を抑制する傾向が確認された。

考 察

今回我々は腫瘍血管内皮細胞に対するワクチン治療の実験をおこなった。これまで自家がんワクチン治療では腫瘍組織全体を用いて特異的 CTL による免疫反応を誘導していた。今回検証してわかったことは、実験 1 によりその作用機序には腫瘍血管内皮細胞が混在していることが腫瘍制御に関わっている可能性である。そこで腫瘍血管内皮が腫瘍の血液供給源となっていることから、これを絶つことで治療効果が強化できると考えた。

HUVEC による腫瘍血管ワクチン治療の報告が多い³⁾が、正常な血管内皮であり腫瘍血管への抗原特異性が異なる、正常の血管新生を抑制する可能性、など懸念される問題もある。また Okaji らは vitro 上であるが、腫瘍血管新生に関連が強いとされる同種の HSE を用いた場合、HUVEC より強い免疫応答がみられたとの報告をしている⁵⁾。よって我々は同種腫瘍血管内皮細胞を標的としたワクチン治療が最も実用的であると考え。ただ、当初の実験では腫瘍血管内皮細胞の分離は可能だが培養し治療レベルに増やすことは困難であることがわかる。そこでマウス実験において同種の不死化された内皮細胞 cell line を腫瘍血管内皮の代用とし実験をおこなった (実験 2, 3)。結果はやはり他のワクチン治療に比べ腫瘍増殖を制御し、腫瘍血管新生を阻害している要因が示唆された。

免疫治療で CTL が誘導される腫瘍特異的抗原、腫瘍血管特異的抗原はまだ明らかではない。しかし腫瘍血管内皮細胞は正常血管内皮細胞と遺伝子レベルで発現が異なる部があることはわかっている⁶⁾。今回ワクチンに使用した Tpit/E は細胞株化される課程で形質転換し、正常内皮にはない、腫瘍内皮に似た抗原を発現しているのかもしれない。

腫瘍血管内皮細胞ワクチンの研究の先には、腫瘍血管内皮特異抗原に対するモノクローナル抗体のような分子標的薬の開発が考えられる。VEGF に対する Bevacizumab⁷⁾、CXCR 4 に対する AMD3100 など⁸⁾である。ただ分子標的薬による抗血管新生治療は特発性の出血性合併症、創傷治癒遅延などの副作用の問題が指摘されている。今回の標本では動物実験レベルであるが腫瘍内の出血性合併症は認めていない。臨床例も含め免疫療法では重篤な副作用を認めないことが特徴であり安全性の高い臨床応用しやすい治療法であるといえる。また、免疫治療は薬物治療と異なり、DTH-2 陽性化のように免疫能を獲得すると効果が持続し、定期的の高価な分子標的薬を投与する必要がないこともメリットであると考えられる。

おわりに

本研究では腫瘍血管内皮細胞を標的とした同種免疫治療の有用性が示された。今後は、SDF-1 や CXCR4 などの血管新生に関与する標的抗原の評価、臨床応用するために腫瘍血管内皮細胞を標的とする CTL をどのようにして誘導するかが問題となる。HUVEC の形質転換、遺伝子

導入による腫瘍血管内皮細胞類似の分子発現を促し、ワクチンとして使用することも考えている。これを従来の自家がんワクチン治療に併用することでより治療成績が向上することが期待される。

文 献

- 1) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* **10**: 459–46, 2009.
- 2) Ishikawa E, Tsuboi K, Matsumura A, et al: Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci* **98**: 1226–1233, 2007.
- 3) Okaji Y, Tsuno NH, Tanaka M, et al.: Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy. *Eur J Cancer* **44**: 383–390, 2008.
- 4) Charalambous C, Hofman FM, Chen TC: Functional and phenotypic differences between glioblastoma multiforme-derived and normal human brain endothelial cells. *J Neurosurg* **102**: 699–705, 2005.
- 5) Okaji Y, Tsuno NH, Nagawa H. et al: Vaccination with autologous endothelium inhibits angiogenesis and metastasis of colon cancer through autoimmunity. *Cancer Sci* **95**: 85–90, 2004.
- 6) St Croix B, Rago C, Velculescu V, et al: Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* **289**: 1197–1202, 2000.
- 7) Chowdhary S, Wong ET: Bevacizumab combined with irinotecan for recurrent glioblastoma multiforme- improvement over available therapy? *Nature Clinical Practice Neurology* **4**: 242–243, 2008.
- 8) Rubin JB, Kung AL, Klein RS, et al: A small-molecule antagonist of CXCR4 inhibits intracranial growth of primary brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 13513–13518, 2003.

がん集学的治療体制の整備と拡充に関する研究 —生命倫理・社会医学の視点から—

塚田 敬義, 谷口 泰弘*

要旨 がん対策基本法の施行により、がん集学的治療はがん診療連携拠点病院を中心に広く実施されている。がん集学的治療体制として、「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」に基づいて施設認定がなされ、診療機能に対する医療従事者の配置基準などの要件を満たすことで均てん化が図られるとされる。しかし、本報告者らが行った施設調査から、がん集学的治療体制においてハード面およびソフト面に差異があることが明らかになった。施設基準という外形上の診療機能と地域連携関係の構築は整えることは可能としながらも、実態は人的資源を確保するのが精一杯であった。現行の補助金制度は使途制限のため弾力的な施設運営が行えない。故に各医療従事者の技術と意識レベルを上げるまで十分な動機づけまでには至ってない。また、地域連携の在り方や緩和医療体制等において掲げる理想と現実の狭間で悩みを抱えるがん診療連携拠点病院が多いことがわかった。

はじめに

がん対策基本法（平成18年6月23日法律第98号）の施行により、本邦のがん対策はがん対策推進基本計画（平成19年6月15日閣議決定）に基づいて、がん診療連携拠点病院を中心に広く実施され、がん治療における均てん化が進められている¹⁾。その柱にがん予防および早期発見の推進、がん研究の推進などが提示されているが、がん治療の医療提供体制の均てん化もまた国民生活にとって喫緊の課題でありその整備が期待されている²⁾。

しかし、がん集学的医療に社会一般が抱く印象は、総じて手術と抗がん剤治療、放射線治療などを組み合わせた積極的ながん治療に集約され、従来の視点とさほど変わっていないとの指摘もある³⁾。患者の価値感が多様化した現在、終末期を見据えたがん集学的治療体制の拡充が社会的に希求されている。本研究は、現行のがん集学的治療体制の問題点を指摘したうえで、患者の生命・生活の質（QOL）を高めるための新たな制度構築に向けた概念提示を行うための基礎研究と位置づけ研究を実施した。

* 岐阜大学大学院医学系研究科医学系倫理・社会医学分野

I. 対象と方法

1. 計画概要

本研究は研究計画として、①先ず過去のがん集学的治療体制における本邦での言説を文献学によって整理し（歴史的な概念化）、②次に現行のがん集学的治療の現状を把握し問題点を指摘する（現行制度の問題点の抽出）、③がん診療連携拠点病院へのアンケート調査（拠点病院責任者の認識と理想）、④がん集学的治療体制の弱点の指摘（制度的不一致）、⑤多様な価値を認める医療体制の構築（研究総括：拡充モデルの提示）の手順で行うことを目的に実施した。本報告では、その中核をなすがん診療連携拠点病院へのアンケート調査の結果について速報として述べる。

2. 調査対象

平成21年4月1日現在、厚生労働省が指定している都道府県がん診療連携拠点病院47施設および地域がん診療拠点病院328施設（総数375施設）を対象に調査した⁴⁾。拠点病院の各施設長に対して質問に関する趣意書および無記名式⁵⁾の質問用紙（後掲参照）を送付し、同意を得た機関の調査票（回答）について分析・検討を行った。

3. 調査期間

本調査は、平成21年8月24日～平成21年9月14日を回答期間とし、郵送によりアンケート調査票を回収した。

4. 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認（第21-74号、第21-136号）を得て実施した。アンケート調査の依頼時に無記名であることを趣意書に記載して匿名性を担保した。

5. 主要な調査項目

1) 基本属性に関する質問

調査対象機関について、地域ブロック、指定条件（都道府県がん診療連携拠点病院または地域がん診療連携拠点病院）、施設規模（病床数）、がん患者の割合等について質問した。

2) 施設認定等に関する質問

施設認定に関する質問として、①都道府県および二次医療圏で構成されるがん診療連携拠点病院の施設認定数の妥当性、②施設認定を得るための各従事者の配置基準の厳しさ、③診療従事者の基準を満たさなくてもがん集学的医療は提供可能と考えるか、④施設認定要件を満たすことでがん治療の均てん化が図れるか、⑤がん診療連携拠点病院に対する補助金や診療報酬上の配分の妥当性などを問うた。また、当該施設における医師の配置およびコメディカル・スタッフの配置の現況についても質問した⁶⁾。

3) 施設内および地域でのがん診療体制に関する質問

ここでは、当該施設および当該施設と連携する地域医療機関との協力関係について質問した。指針が示す、①地域連携クリティカルパスが導入され地域医療機関等からの協力が

得られているか、②相談支援センター業務の充実度、③個別相談業務に留まらないセミナーや公開講座などの患者教育活動、④セカンド・オピニオンに関する事柄、⑤院内のがん登録作業に関する負担などについて問うた。

4) 緩和医療に関する質問

緩和医療に関する各施設の提供体制について質問した。①標準的治療に有効性が見出せなくなった場合の緩和医療の導入の有無、②緩和医療とは標準的治療に反応しなくなった時から行うものか、③緩和医療開始のタイミング、④緩和医療として行う医療行為内容、⑤終末期の患者への在宅での緩和医療支援体制などを問うた。

5) 倫理的問題などの付随する質問

①治験や臨床研究についての情報提供の有無、②がん難民はがん拠点病院の増加で解消されるか、③がん集学的治療を行う際に直面した倫理的問題について質問した。

がん集学的治療体制の整備と拡充に関する研究—生命倫理・社会医学の視点からアンケート調査票

貴施設の現状、ならびにがん治療体制に関するあなたのお考えについてお尋ねします。該当する項目に○印を付け、カッコ()内には数字を、自由記述欄にはご意見を記入ください。

【施設属性についてお伺いします】

Q1 地域エリア：北海道、東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、中国、四国、九州沖縄

Q2 指定について： 都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院

Q3 施設規模：一棟施設()床

Q4 入院患者にみられるがん患者の割合：()%
<入院患者総数()人>うち、がん入院患者総数()人>

【施設・体制についてお伺いします】

Q5 都道府県および三次医療圏で区分されたがん診療連携拠点病院の施設認定数は妥当だと考えますか？ (はい、いいえ)

Q6 「はい」と回答された方、次に当てはまるものに○をつけてください。(複数回答可)。
① 多い、② 少ない、③ 他にも同等の機能を備えた病院がある、④ 地域の実情に合わない、⑤ その他(具体的に)

Q7 施設認定要件に掲げられている診療従事者の配置基準は厳しいと思いますか？ (はい、いいえ)

Q8 医師の配置についてお聞きします。なお、「専任」とは、当該施設の実務において当該診療に従事(その就業時間内少なくとも半日以上当該診療に従事)している。「専任」とは、当該診療の実施を専ら担当(専らとは当番になってはいけいものとし、その他診療を兼任していても差し支えなく、就業時間の限りに当該診療に従事)とします。

1)放射線療法に携わる専門的知識・技能を有する医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

2)化学療法に携わる専門的知識・技能を有する医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

3)身体症状の緩和と携わる専門的知識・技能を有する医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

4)精神症状の緩和と携わる専門的知識・技能を有する医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

5)緩和医療に携わる医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

Q9 コメディカルスタッフの配置についてお聞きします。
1)緩和医療に携わる診療科領域は、
身の上は()、なお専任状況は()

2)放射線療法における緩和医療管理、放射線科の検査等に携わる技術者は、
身の上は()、なお専任状況は()

3)化学療法に携わる専門的知識・技能を有する医師は、
身の上は()、なお専任状況は()

4)化学療法に携わる専門的知識・技能を有する看護師は、
身の上は()、なお専任状況は()

5)緩和ケアに携わる専門的知識・技能を有する看護師は、
身の上は()、なお専任状況は()

6)緩和ケアチームに協力をする医師(緩和ケアに携わる者は、
身の上は()、なお専任状況は()

Q10 診療従事者の配置基準を満たさなくてもがん集学的医療は提供可能だと考えますか？ (はい、いいえ)

Q11 施設認定要件を満たすことによって、がん治療の均てん化が図れると思えますか？ (はい、いいえ)

Q12 「はい」と回答された方にお聞きします。そう思わない理由をお聞かせください。(自由記述)

Q13 がん診療連携拠点病院への補助金や診療報酬上の配分は十分だと思えますか？ (はい、いいえ)

Q14 「はい」と回答された方にお聞きします。そう思わない理由をお聞かせください。(自由記述)

【施設のがん治療の体制についてお伺いします】

Q15 地域連携マルチカルパスの導入により、継続的に地域がん診療圏等からの協力が得られますか？
① よく得られている、② 得られている、③ あまり得られていない、④ 全く得られていない、⑤ その他(具体的に)

Q16 Q15にて「あまり得られていない」全く得られていない」と回答された方にお聞きします。具体的には何が問題(障壁)になっているとお考えですか？ (自由記述)

Q17 設置した相談支援センターにおいて、相談業務が充実していると思えますか？ (はい、いいえ)

Q18 「はい」と回答された方にお聞きします。整備前と比べて相談支援センターの業務として次のものが挙げられていますが、何が不足していると思えますか？(複数回答可)

① 予防、② 早期発見に関する一般的な情報提供、
③ 地域の医療機関等による診療従事者に対する情報提供、④ がん患者の療養上の相談、
⑤ アスベストによる肺がんおよび中皮腫に関する相談、
⑥ その他(具体的に)

Q19 個別相談があった場合の情報提供は行わず、全体的なセミナーや公開講座などの集団的ながん患者教育のような活動を行っていますか？ (はい、いいえ)

Q20 セカンドオピニオンを求める患者に対して意見を提示したクレームを受けた経験がありますか？ (はい、いいえ)

Q21 「はい」と回答された方にお聞きします。それは誰からでしたか？(複数回答可)
① 患者、② 家族、③ ファーストオピニオンを提示した医師、
④ その他(具体的に)

Q22 院内がん登録の手続きに関して、その作業に重い負担を感じていますか？ (はい、いいえ)

Q23 「はい」と回答された方にお聞きします。その負担はなっていますか？(複数回答可)
① 診療記録管理システムの院内への普及、② 院内がん登録の集計作業、
③ がん対策情報センターへの情報提供、④ がん登録の推進、
⑤ 都道府県がん地域がん登録推進への参加、⑥ その他()

【緩和医療体制についてお伺いします】

Q24 標準的治療に有効性が見出せなくなった場合に、緩和医療の導入を行っていますか？ (はい、いいえ)

Q25 緩和医療とは、標準的治療に反応しなくなった時から行うものだと考えますか？ (はい、いいえ)

Q26 「はい」と回答された方にお聞きします。緩和医療を始めるタイミングとして標準的治療を行っている時点から実施していますか？ (はい、いいえ)

Q27 貴施設において緩和医療として行っている内容について、該当するものに○をつけてくだ

さい。(複数回答可)

① 緩和化学療法、② 緩和放射線療法、③ 緩和外科手術、④ ホルモン療法、
⑤ ベイコンコントロール、⑥ その他()

Q28 Q27の設問○を付けた項目について、それを貴施設で行わない(もしくは行えない)理由をご記入ください。(自由記述)

Q29 終末期の患者について、本人とその家族の希望がばらばら、在宅での緩和医療が行える体制にありますか？

① 貴施設のみで在宅緩和医療を提供できる
② 近隣の医療施設の協力を得て在宅緩和医療が提供できる
③ 在宅緩和医療が提供できる他施設を紹介できる
④ 現状では在宅緩和医療を提供しきれない紹介できる体制がない
⑤ その他(具体的に)

【その他の質問についてお伺いします】

Q30 治験や臨床研究について貴施設のホームページを通じて積極的に情報提供していますか？ (はい、いいえ)

Q31 今回の「医療従事者等の業務上の承認書」に携わる医師(特許の取扱い)が実施されると、がん治療に影響を及ぼすと思いますか？ (はい、いいえ)

Q32 「はい」と回答された方、それはどの様な影響であるとお考えですか？ (自由記述)

Q33 「がん難民」という用語がなされていますが、がん診療連携拠点病院の施設認定数の増加によって、それが解消されると思おられますか？ (はい、いいえ)

Q34 がん集学的治療を行う際に直面する倫理的問題について、貴施設で経験されたものはありませんか？該当するものに○をつけてください。(複数回答可)

① 治療中、② 施設間連携、③ 医療資源の配分、④ インフォームド・コンセント
⑤ 告知の問題、⑥ 代議の問題、⑦ 腫瘍死・安楽死、⑧ 在宅医療、⑨ QOLの問題、
⑩ ターミナルケア、⑪ その他()

★ お忙しいところ、ご協力いただきまして誠にありがとうございます。同時にました返信封筒で、平成21年5月14日(月)迄にご返信ください。お手数をおかけいたしますが、よろしくお願い申し上げます。

II. 結果と考察

がん診療連携拠点病院の施設長に宛てたアンケート調査の結果、159施設から回答があった（回答率42.4%）。基本属性として、都道府県がん診療連携拠点病院が29施設（18.2%）、地域がん診療連携拠点病院が128施設（80.5%）、不明が2（1.3%）施設であった。地域ブロック別および病床数別（200床毎に階層化）については表1・表2のとおりである。

表1 地域ブロック別施設数（回答のみ）

地域性	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国	四国	九州沖縄
施設数	8	14	38	35	21	12	6	24

表2 病床数区分別施設数（回答のみ）

病床数	0～200	201～400	401～600	601～800	801～1000	1001以上
施設数	2	29	70	30	16	10

1. 施設認定等について（がん診療連携拠点病院の制度）

都道府県および二次医療圏で構成されるがん診療連携拠点病院の施設認定数の妥当性について、肯定的な意見が95件（59.8%）、否定的な意見が63件（39.6%）であった。施設認定数を妥当と考えない理由として、地域の実情に合わない（29件）、数が少ない（28件）、同等機能を備えた医療機関がある（17件）が上位を占めた。

また、施設認定を得るための診療従事者の配置基準については、厳しいと回答した施設は107件（67.3%）、厳しくないとしたのが48施設（30.2%）、不明4件（2.5%）という結果であった。診療従事者の基準を満たさなくてもがん集学的医療は提供可能だと考えるかとの問いには、提供可能と考える施設が119件（74.8%）と、否定的な意見35件（22.0%）を大きく上回った。施設認定要件を満たすことによってがん治療の均てん化が図れるかどうかの問いには、肯定的な意見が75件（47.2%）、否定的な意見が（49.1%）であった。さらに、現在のがん診療連携拠点病院に対する補助金や診療報酬上の配分に関する質問には、十分だとする回答が12件（7.5%）、不十分だとする回答が144件（90.6%）であった。これらから、施設認定要件は厳しいとしながらも、施設認定数は概ね妥当であり、指針が求める水準に近づこうとする各施設の前向きな取組み姿勢を伺うことができる。しかし、各施設はそれを後押しする補助金や診療報酬上の配分が不足しているとの認識を持っていることが数値上明らかになった。自由記載欄には補助金について職員研修費用や支援室人件費に当てることができる弾力的な使用を求める要望が多かった。地域性や病院の性質に合わせた運用の在り方も検討課題に挙がる。

現状把握のために、各施設における医師の配置およびコメディカル・スタッフの配置についても調査した。医師に関しては精神症状の緩和に携わる常勤医師の確保が他の専門領域の常勤医師の確保より難しい状況が示された。さらに、コメディカル・スタッフの配置に関しては、医師よりも常勤の勤務形態で人員確保がなされているが、化学療法に係わる薬剤師、緩和ケア

チームに協力する薬剤師および医療心理に携わる者に関しては専従とはいかずに専任としてその業務を担っている状況が数値上明らかになった（表3）。

表3 がん診療連携拠点病院の診療従事者数（回答のみ）

職種（専門性）	身分上(常勤・非常勤)		就労状況(専従・専任)	
放射線療法に専門的知識・技能を有する医師	常 140	非 16 ^(A)	専従 129	専任 25 ^(A)
化学療法に専門的知識・技能を有する医師	常 158	非 1	専従 65	専任 88
身体症状の緩和に専門的知識・技能を有する医師	常 154	非 5	専従 62	専任 92
精神症状の緩和に専門的知識・技能を有する医師	常 119	非 38	専従 45	専任 92
病理診断の医師	常 149	非 10	専従 151	専任 7
放射線治療の診療放射線技師	常 154	非 1	専従 140	専任 14
放射線治療の精度管理、照射計画の検証等に携わる技術者	常 146	非 2	専従 101	専任 42
化学療法に専門的知識・技能を有する薬剤師	常 159	非 0	専従 64	専任 91
化学療法に専門的知識・技能を有する看護師	常 159	非 0	専従 128	専任 30
緩和ケアの専門的知識・技能を有する看護師	常 159	非 0	専従 130	専任 25
緩和ケアチームに協力する薬剤師・医療心理に携わる者	常 151	非 3	専従 24	専任 113

2. 施設内および地域でのがん診療体制について

地域連携クリニカルパスの導入に伴う地域医療機関等の協力の有無について、協力が得られていると肯定的に回答した施設は53件（33.3%）、否定的に回答した施設は51件（32.1%）と拮抗した。その他、地域連携パスを作成中・検討中と答える施設が40件（25.1%）を超え、地域連携クリニカルパスの作成と活用に関して、一部に混乱している状況が見られた。

また、各拠点病院の相談支援体制については、相談業務が充実していると回答した施設は90件（56.7%）と、「いいえ」と回答した施設66件（41.5%）、その他3件（1.8%）であった。相談支援が不足していると回答した施設の内、不足している業務内容の上位を挙げると、地域医療機関および医療従事者に関する情報の収集・提供（44件）、予防・早期発見に関する一般的な情報提供（27件）であった。相談支援の一環として、全体的なセミナーや公開講座を開催し、患者教育に取り組んでいる施設は128施設（80.5%）と財政上の制約はありながらも患者との連携に尽力しようとする姿勢が見られた。

院内のがん登録に関しては、その登録に負担を感じる施設が109件（68.6%）と負担を感じていない施設47件（29.6%）よりも多く、作業負担が重くのしかかっていると推察される。負担とする内容の上位は、標準登録様式でのがん登録、院内がん登録の集計作業、がん対策情報センターへの情報提供であった。

3. 緩和医療体制について

緩和医療の定義を明確に示すことは難しいが、緩和医療は標準的治療に反応しなくなった時から行うものかの問いに対し、「いいえ」と回答する施設が154施設（97.0%）あり、各がん診療連携拠点病院の認識として標準的治療の効果に有効性を確認できなくなってきた時点で段階的に緩和医療を導入する体制にあることが確認された。また、緩和医療の内容については、ペインコントロール（157件）が最も多く、緩和放射線療法（151件）、緩和化学療法（131件）、

緩和外科手術（128件）、ホスピスケア（64件）の順になっていた⁷⁾。件数からみてもホスピスケアと上位3療法との差は大きく、病院が設置する病床の性質によって違いがあるが、ホスピスケアを十分に行えない状況にあることが分かった。それ故に終末期患者の在宅支援に関して拠点病院だけで在宅緩和医療が提供できると回答した施設は21件（13.2%）で、近隣の医療機関の協力が得られて実施できるまたは紹介できるが108件（68.0%）と改めて地域の医療連携の重要性が示された。自由記載の記述からは施設内でのユニットの増設を希望する意見が散見された。理想として、自院で緩和ケア・ホスピスケアが提供できる体制が望ましいと考えるがん拠点病院が潜在的にあることが推察される。緩和医療の定義について、近時その概念は変化しつつあり、定義のより明確化を求める指摘もあった。

4. 倫理的問題等の経験について

がん集学的治療を実践する際に生じる倫理的問題について直面する問題として、在宅医療を含めた転院の問題が最上位になった（135件）。次いで、治療中止や尊厳死安楽死に関する問題が（118件）、そして、がん告知（73件）、ターミナル（58件）と続いた。また、「がん難民」という言葉に関して、がん診療連携拠点病院の数が増加することによってそれが解消されるかという問いには、「いいえ」と回答した施設は128件（80.5%）となり、「はい」の27件（17.0%）、その他4件（2.5%）と大きく解離していた。ここに各がん拠点病院は努力しているものの目の前の問題と理想との差を大きく体感していると推察される。

Ⅲ. おわりに

今回の調査で、多くのがん診療連携拠点病院では要件の達成と日々のがん診療をこなす事で精一杯の状況にあることが明らかになった。がん拠点病院の役割には、がん診療の質の向上があり、そこにはがん治療研究に直接・間接的に関与する事が含まれていることは自明の理である。集学的ながん治療の進歩、分子標的薬の実用化、緩和ケアの発展とあいまって、新しい集学的治療の開発・提供が求められている。それを現実のものとするにはがん拠点病院での一貫したがん集学的治療の施行が重要であり、それがあって初めてエビデンスが構築される。さらに本調査からは財政的、人的な問題から解決しなければならない課題が判明した。現在のがん対策基本法に沿ったがん診療体制の均てん化の方向性を維持しつつ、財政基盤を伴った明確ながんに関する医療政策が不可欠であると指摘したい。

最後に、がん集学的治療における拡充モデルとして、がん診療連携拠点病院と連携病院が協力して実践できる緩和医療体制の強化を政策として立案することが肝要であると考えます。

本研究は、財団法人がん集学的治療研究財団2008年度一般研究助成を受けて実施した。ここに深謝するものである。アンケート調査にご協力いただいた多くのがん診療連携拠点病院ならびに研究協力者の国立成育医療センター研究所掛江直子室長、富山大学大学院医学薬学研究部消化器・腫瘍・総合外科嶋田裕准教授に謝意を表します。尚、この調査をもとに統計処理を行い、さらなる検討を加え論文として発表する予定である。

文 献

- 1) 厚生労働省：がん対策基本法, <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan.html>
- 2) 厚生労働省：第4回がん対策推進本部会議資料（平成20年7月4日資料）,
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan04/pdf/siry0_0001.pdf
- 3) 佐々木常雄：腫瘍内科医の立場から．癌の臨床 **54**(4)：247-252, 2008.
- 4) 山口健, 堀内智子：がん診療連携拠点病院の現状と課題．J. Natl. Inst. Public Health,
57(4)：318-326, 2008.
国立がんセンターがん対策情報センター：がん診療連携拠点病院一覧
http://ganjoho.ncc.go.jp/pub/hosp_info/index_01.html
- 5) Diana M. Bailey：Research for the health professional- A practical guide second edition (朝倉隆司監訳), 62-79, 協同医書出版社, 東京, 2001.
- 6) がん診療連携拠点病院の整備について（がん診療連携拠点病院の整備に関する指針）．厚生労働省健康局長（健発第0301001号平成20年3月1日）
- 7) 日本緩和医療薬学会：臨床緩和医療薬学（第1版）：1-247, 真興交易（株）医書出版部, 東京, 2008.

膵癌化学療法における治療効果向上をめざして —トランスレーショナル・リサーチの結果に基づいた 塩酸ゲムシタビン併用化学療法の臨床試験—

中森 正二*

要旨 膵癌に対する第一選択薬剤とされている塩酸ゲムシタビン (Gem) と 5FU などのフッ化ピリミジン系抗癌剤併用療法の安全かつ効率的な併用法の開発を目的に、ヒト膵癌細胞株およびヌードマウス移植ヒト膵癌モデルを用い、5FU による Gem 取込み増強効果および 5FU 系薬剤による Gem との至適併用スケジュールを検討した。5FU 先行投与により Gem 取込みが増強し、抗腫瘍効果が高いことが明らかになった。これを利用し、切除不能進行・再発膵癌に対して、UFT 先行 Gem 投与による第Ⅱ相試験を行い、重篤な有害事象は認めず、奏効率25%、50%生存期間7ヶ月、1年生存率25%と言う成績を得た。また、Gem 耐性ヒト膵癌細胞株の網羅的遺伝子発現解析から、Gem 代謝に関連する Ribonucleotide reductase M1 subunit (RRM1) 発現昂進が Gem 耐性に最も関連することを明らかにし、臨床例の検討から、RRM1 が Gem 感受性にも関与している可能性を示した。

はじめに

わが国において膵癌は増加傾向にあり、早期発見の困難さから、診断時には、その7～8割は切除不能の進行癌であると考えられている。さらに切除可能であった場合でも、切除後の再発率は高く、治療成績の向上のためには、切除不能進行膵癌や再発膵癌に対する有効な化学療法の確立が必須と考えられる。一方、膵癌に対する化学療法は、従来は5FUを中心とした治療が広く行われてきたが、その治療成績は良好とは言えず、膵癌は抗癌剤の効きにくい代表的な腫瘍であった。このような状況の中、Burrissら¹⁾によって、1997年に塩酸 Gemcitabine (以下 Gem) と 5FU を比較した大規模第Ⅲ相試験で、Gem が症状緩和効果や1年生存率で5FU に比べ有意に優れていることが報告され、それ以来、欧米では Gem が膵癌化学療法の第1選択薬とされてきた。我が国でも、2001年4月に膵癌においても Gem が保険適応とされ、標準的な第一選択薬として利用できるようになった。しかしながら、Gem を用いた膵癌の治療成績は未だ満足できるものでなく、抗癌剤の効きにくい腫瘍とされてきた大腸癌が近年開発され

* 国立病院機構大阪医療センター 外科

た FOLFOX などの併用療法の工夫から良好な治療成績が得られるようになった状況からはほど遠いものがある。膵癌治療成績向上のためには、Gem 治療の有効性を図っていくことが、重要課題の一つと考えられる、Gem 治療効果増強のためにわれわれが行ってきたトランスレーショナル・リサーチおよびその結果に基づいた Gem 併用化学療法の臨床試験の結果について報告する。

方法と結果

1. フッ化ピリミジン系抗癌剤による Gem の効果増強と臨床試験

Gem の抗腫瘍作用は、細胞内に取り込まれた Gem がリン酸化され、それが DNA に取り込まれる際に、正常ヌクレオシドに拮抗的に働く代謝拮抗剤として作用する。Gem は細胞内に取り込まれる場合、正常ヌクレオシドと同様にヌクレオシドトランスポーターを介して取り込まれる。通常、DNA 合成に利用されるヌクレオシドは、細胞内で新たにつくられる場合 (de novo pathway) とヌクレオシドトランスポーターを介して細胞外から取り込まれる場合 (salvage pathway) が存在し、5FU などフッ化ピリミジン系抗癌剤が細胞に作用すると、de novo pathway が阻害され、それに変わり salvage pathway が働き、細胞外からのヌクレオシドの取り込みが増強すると考えられている²⁾。従って、Gem に先行して 5FU を細胞に作用させると、Gem の細胞内取り込みが増加し、より Gem の効果が得られることが考えられる (図 1)。実際、ヒト膵癌細胞を用いた実験では、5FU を作用することにより、Gem の細胞内取り込みは増加し (図 2)、5FU を先行投与した方が Gem の抗腫瘍効果は高かった (図 3)。この効果は、in vivo の動物実験でも認められ、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である UFT や TS-1 と Gem を用いた場合、ヌードマウス移植ヒト膵癌に対する抗腫瘍効果は、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤を先行投与した場合の方が、Gem を先行した場合や同時に投与した場合より高かった (図 4)^{3,4)}。この結果を踏まえて、切除不能進行・再発膵癌に対して、UFT 先行 Gem 投与の第 I 相試験⁵⁾を行い、至適併用投与量 (UFT250mg/m²: Day 1~6, Day 8~13, Gem800mg/m²: Day 7, 14, 休薬: Day15~21) を決定した。さらにその第 II 相試験を行い、奏効率 25%、50% 生存期間 7 ヶ月、1 年生存率 25% (図 5) と言う結果を得た。従来の Gem 単独の投与量より少ないにも拘わらず、良好な治療成績が得られたと考えられた。さらに、2006 年夏に UFT よりも有効な 5FU 系経口剤として TS-1 が保険採用となり、TS-1 先行投与による第 II 相試験を行い、その安全性と有効性を確認した⁶⁾。作用機序や投与スケジュールを考慮する事により、より有効に Gem を利用できる可能性が有るものと考えられる。

2. Gem 耐性機構の解明

現在、Gem は膵癌に対する第一選択薬とされているが、当然のことながら、全ての膵癌に Gem が有効である訳でなく、また、有効であった腫瘍でも、最終的には耐性を獲得し、Gem の効果が得られなくなってくることは事実である。したがって、どのような膵癌が Gem の効果が得られやすいのか、あるいは Gem が効きにくいのかと言ったことや、何故、Gem 耐性が獲得されるのかというメカニズムが理解できれば、より有効に Gem を利用できる可能性があ

る。このような薬剤感受性や耐性獲得には分子レベルでの変化が大きく関与していることが考えられ、Gem 耐性ヒト膵癌細胞株を作成し、その母株と耐性株の間で網羅的遺伝子発現解析を行った⁷⁾。その結果、母株に比べて耐性株で発現が2倍以上ある遺伝子が12個見いだされ(表1)、そのうち発現比がもっとも大きな遺伝子は、Gem 代謝に関連する Ribonucleotide reductase M1 subunit (RRM1)であった。この酵素は、ヌクレオシド代謝の *de novo* pathway を促進し、salvage pathway を介した Gem の細胞内での代謝を阻害し、Gem の効果を抑制している可能性がある。実際、RRM1 RNAi を用いた研究により、Gem 耐性株において RRM1 発現抑制を行うと Gem 感受性が母株と同程度になった(図6)。さらに、興味有ることには、手術後再発に対して Gem 投与した18例の手術時に採取した膵癌組織における RRM1 発現を調べると、RRM1 低発現群は Gem 治療効果が高発現群に比し良好であった(図7)。この結果は、必ずしも再発巣が原発巣と同様の遺伝子発現パターンを示しているとは言えないかも知れないが、RRM1 の発現は、単に獲得した Gem 耐性に関与しているだけでなく、もとの腫瘍の持つ Gem 感受性にも関与している可能性を示唆しているものと考えられる。

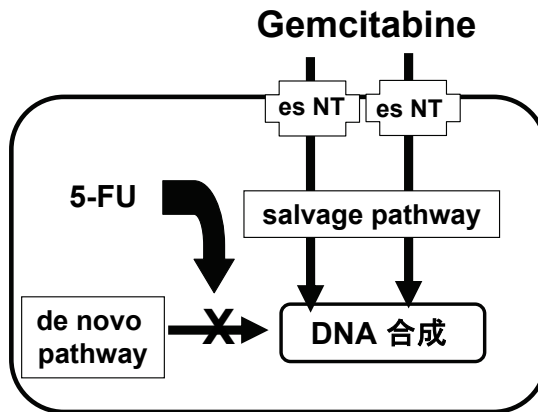


図1 5FU 先行投与の理論的背景。esNT：ヌクレオシドトランスポーター

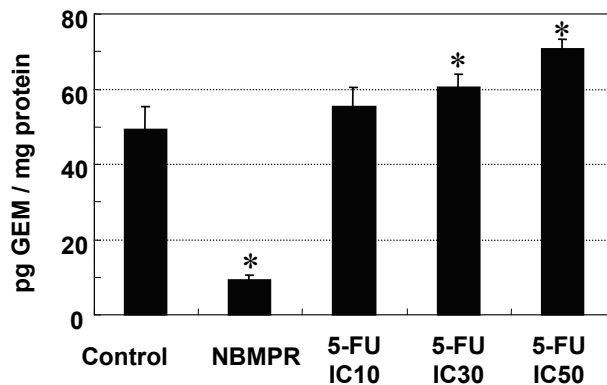


図2 5FU 投与による Gem 取り込み増強効果。膵癌細胞 MiaPaCa-2 に対する 5FU の IC10, IC30, IC50 で検討した。NBMPR：ヌクレオシドトランスポーター阻害剤

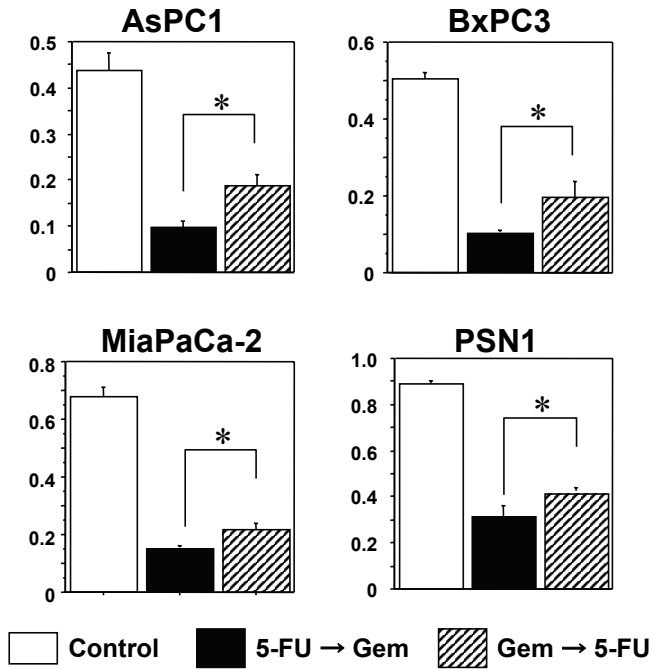


図3 膵癌細胞株4株における5FU先行投与によるGem抗腫瘍効果の増強 * : p<0.05

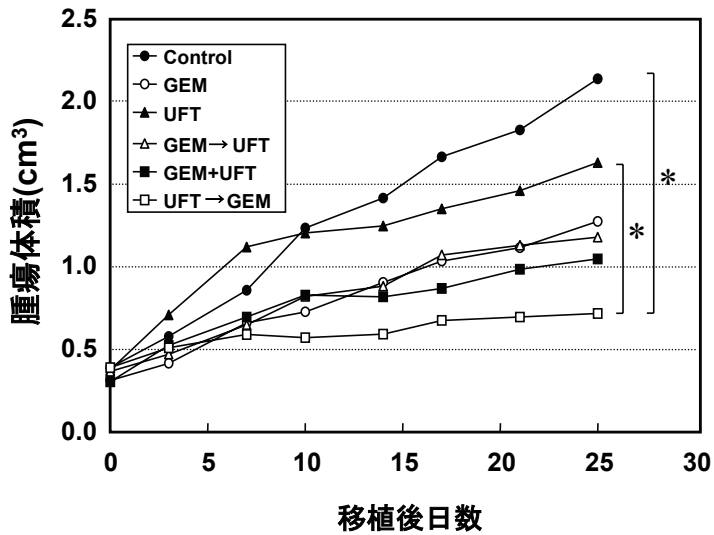


図4 ノードマウス移植膵癌に対する5FUおよびGemの併用効果 * : p<0.05

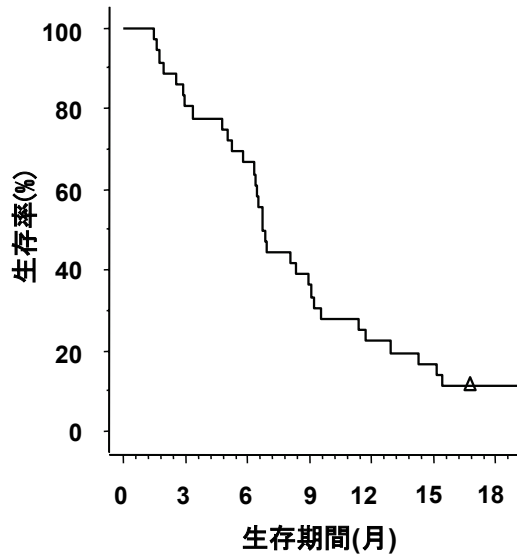


図5 UFT 先行 Gem 併用療法第2 相試験における生存率 (n=36)

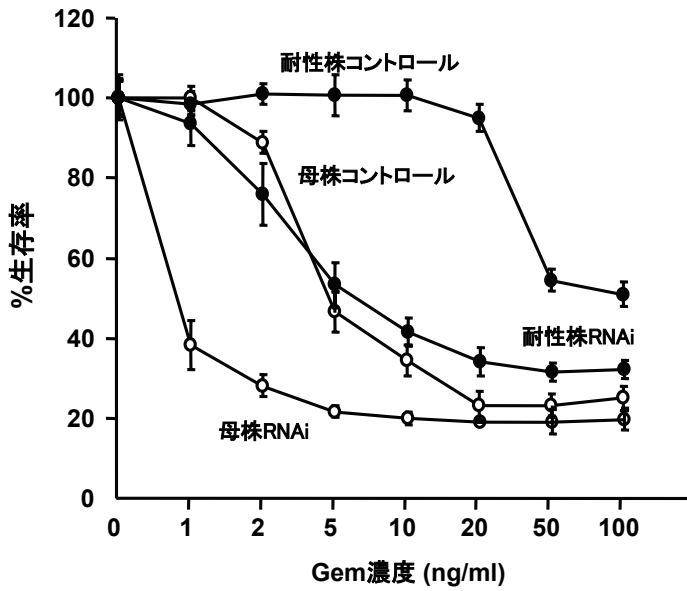


図6 Gem 耐性獲得膵癌細胞株およびその母株に対する RRM1 特異的 RNAi 導入による Gem 感受性の変化

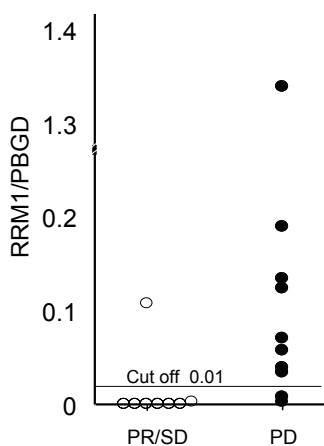


図7 膵癌組織における RRM1 発現量と Gem による抗腫瘍効果。縦軸は RRM1 発現量。内因性コントロールの PBGD に対する発現比で示した。PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressed disease.

表 1. Gem 耐性株において発現が亢進していた遺伝子

	発現比	遺伝子名	略名	Accession No.
1	4.46	Ribonucleotide reductase m1 polypeptide	RRM1	NM_001033
2	2.63	Ensembl gscan prediction		AL050329
3	2.29	Kiaa0101 gene product	KIAA0101	NM_014736
4	2.27	Hypothetical protein	ATP5S	NM_015684
5	2.20	Inosine monophosphate dehydrogenase 1	IMPDH1	XM_004627
6	2.19	Hypothetical protein flj20558	FLJ20558	NM_017880
7	2.09	Suppression of tumorigenicity 7	ST7	NM_018412
8	2.07	Hypothetical protein xp_040263	LOC91732	XM_040263
9	2.06	Suppressor of g2 allele of skp1	SUGT1	NM_006704
10	2.02	unknown (protein for image:3456579)	FUBP3	BC001325
11	2.00	Ba196n14.4.1 (pro1085 protein, isoform 1)		AL354776
12	2.00	Hypothetical protein xp_039528	LOC91613	XM_039528

おわりに

現在, Gem は膵癌治療における第一選択薬としての地位を確実に築いていると言える。しかし, その効果には限界があることは確かであり, そのために国内外で, Gem と様々な既存の抗癌剤との併用療法や新たな分子標的治療薬との併用療法が臨床試験として検討されてきた。残念ながら, 明らかに Gem 単独治療による有効性を凌駕するような成績の報告は数少なく, 副作用を増加させるのみの報告も多い⁸⁾。現在, 国内でわれわれが膵癌に対して選択することが可能 (保険承認が得られている) な薬剤は数少なく, 如何に使用可能な薬剤と Gem を併用し, 治療効果を向上させるかや感受性のある腫瘍を如何に選択していくかということが今後の膵癌治療に課題であろう。そのためには, 今回報告したような Gem の作用機序や代謝機

序を理解した研究を継続していくことが重要であり、その成果を臨床試験にて検証し、はじめて難治癌の代表である膵癌の治療成績の向上につながるものと思われる。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) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997, **15**, 2403–2413.
- 2) Rauchwerger DR, Firby PS, Hedley DW, *et al.* Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity. *Cancer Res* 2000, **60**, 6075–6079.
- 3) Tsujie M, Nakamori S, Nakahira S, *et al.* Schedule-dependent therapeutic effects of gemcitabine combined with uracil-tegafur in a human pancreatic cancer xenograft model. *Pancreas*, **33**(2) : 142–147, 2006.
- 4) Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M, *et al.* Pretreatment with S-1, an oral derivative of 5-fluorouracil, enhances gemcitabine effects in pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Res*, **28**(1A) : 179–186. 2008.
- 5) 中森正二, 辻江正徳, 高橋裕二, 他. 切除不能・再発膵癌に対する Gemcitabine と UFT 併用療法の第 I 相試験. *癌と化学療法*, 31 : 51–51, 2004.
- 6) Nakamori S, Tsujie M, Miyamoto A, *et al.* Multicenter phase II study of the combination of S-1 administration prior to gemcitabine for unresectable/recurrent pancreatic cancer. Proc. 2009 Gastrointestinal Cancer Symposium #251, 185, 2009..
- 7) Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M *et al.* Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer. *Int J Cancer*. **120** (6) : 1355–1363, 2007.
- 8) 中森正二, 辻江正徳, 宮本敦史, 他. 膵癌の再発診療に関する最新のデータ. *臨床外科*, **62** (11) : 327–335, 2007.

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する無作為化比較試験

長谷川 潔*

要旨 本研究は Child-Pugh 7 点以下、3 個以下 3 cm 以下の初発古典的肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性を生存と無再発生存を主評価項目とした無作為化比較試験 (RCT) にて検証することを主目的として、構想された。RCT に cohort 研究を組み合わせ、結果の一般化が容易になるようデザインされている。平成18年11月に東京大学にて研究原案を作成。全国の専門施設に協力を募り、試験デザインについて検討を重ね、平成20年12月にプロトコルが確定した。平成21年1月に東京大学倫理委員会で承認され、同年4月1日より登録が開始された。同年11月9日現在、RCT に12例、cohort に46例の登録を得た。医師用および患者説明用のツールを作成し、同意取得が容易となるよう、工夫するとともに、積極的に研究グループ内のミーティングを開催し、登録促進に努めた。一般向けにホームページの立ち上げや講演会の開催など、啓蒙活動を行い、試験の周知をはかっている。

はじめに

日本人の肝癌による死亡数は年々増加し、癌の死因の中では肺、胃、大腸に続いて第4位に位置する¹⁾。また、日本では肝細胞癌 (HCC) が原発性肝癌の約94%を占め、主要な死因の一つといえるが、いまだに統一した治療法は確立されていない。肝切除およびラジオ波焼灼療法 (RFA)、エタノール注入療法 (PEI) を代表とする経皮的局所療法は、短期的には非常に良好な成績を挙げられるようになったものの、長期的にはどちらが優れているかは明らかでない。一般に肝切除は経皮的局所療法に比し、腫瘍細胞を除去する点で優れているが、患者に対する侵襲は大きいとされる。現状では治療法の選択は各施設の得意不得意に依拠している。

2005年に腫瘍条件と肝機能条件から治療法を選択する「肝癌診療ガイドライン」²⁾が公表され、単発あるいは最大径3 cm 以内3 個以下の肝細胞癌に対しては肝切除と局所療法を推奨している。しかし、これは日本肝癌研究会の全国追跡調査のデータを用い、肝切除と PEI を比較した結果に基づくものである³⁾。また、PEI に対する RFA の優位性が証明された⁴⁾ 現在、肝

* 東京大学大学院医学系研究科肝胆臓外科

切除と RFA の有効性を再検証するべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した2つの無作為化比較試験 (RCT) の結果が報告され⁵⁾⁶⁾、ともに切除と経皮的局所療法は同等という結論で、evidence level は Ib に分類される。しかし、どちらの研究も、症例数が不十分、仮説が明確でない、RFA から肝切除への一方的かつ異常に高い変更率 (21%) など、デザインや結果に重大な問題があるため、これらの結論をそのまま evidence level の高い知見と捉えるべきではない。また、日本肝癌研究会の全国追跡調査の最新データを用いて、肝切除・RFA・PEI を比較した報告が最近発表され⁷⁾、肝切除が再発で有意に成績が良好という結果だったが、追跡期間が1年弱と短く、確定的な結論とは言えない。よって、現時点で肝切除と RFA の有効性を長期成績から検証した研究は皆無である。

以上より、肝切除と RFA の長期成績に基づき有効性を検証することは肝細胞癌診療における最重要課題であり、臨床的意義は極めて大きい。そこで、両者の初回治療としての有効性を十分な症例数を有する RCT にて比較検討することを主たる目的とし、本研究が企画・立案された。

研究の目的

3個以下、3cm以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7点以下 (class AとBの一部) の肝機能条件を満たす初発典型的肝細胞癌患者を対象とし、肝切除と RFA の初回治療としての有効性を評価する。

対象と方法

本研究は Surgery vs RFA trial から SURF trial と称しているが、SURF-RCT と肝切除と RFA の有効性を比較する前向きコホート研究 (SURF-cohort) から構成される。SURF-cohort は SURF-RCT の付随研究として行い、SURF-RCT の対象だが SURF-RCT 参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査する。担当医師は、本試験の対象となりうる患者から SURF-RCT 参加の同意を取得できない場合は、SURF-cohort への登録の可能性を検討する。この同意を得られた場合は RCT と同様の方法で経過観察が行われる。同意が得られなかった場合は通常の外来フォローを受ける。コホート研究を併施する目的は RCT に入った症例と入らなかった症例、各々の集団の性格を把握し、RCT で得られた結論が一般化可能かどうかを判断するための情報を得ることにある。以下に SURF trial の全体図 (図1) を示す。

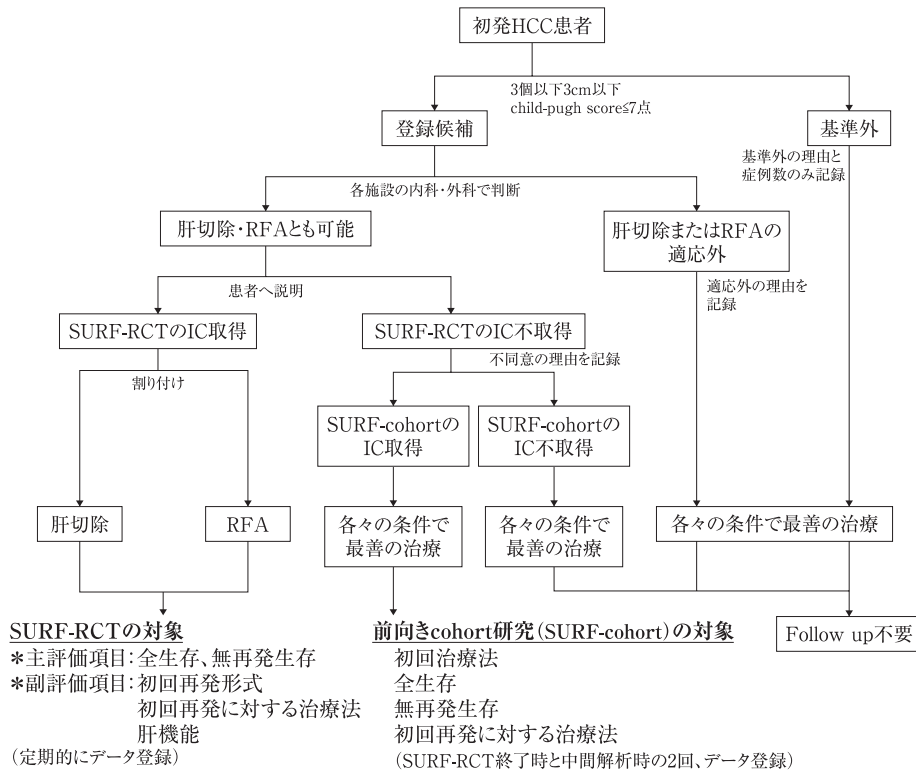


図1 SURF trial全体像

本研究は以下の条件を満たす患者を対象とする。

- 1) 腹部ダイナミック CTにて典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径 3 cm 以内、3 個以内と診断された患者
- 2) 画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲（門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓）を伴わない患者
- 3) 肝機能が Child-Pugh score 7 点以下に分類される患者
- 4) 当該施設で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断された患者
- 5) 登録日の年齢が20歳以上、80歳未満である患者

SURF-RCT では上記の条件を満たす初発肝細胞癌症例のうち、文章による同意を得られた症例を、無作為に 2 群（手術群，RFA 群）に割り付け、それぞれ割り付に従った初回治療を施行した後、同一の方法（採血，造影 CT）にて最低 5 年間経過観察を行う。割り付けには①年齢（20 - 59 歳 or 60 - 79 歳），②HCV 感染の有無，③腫瘍径（2 cm 未満 or 以上），④腫瘍数（単発 or 複数），⑤施設の 5 つを前層別因子とした最小化法を用いる。症例数は計 600 例とし，試験開始より 3 年間に登録期間とする。

主評価項目は全生存と無再発生存とする。患者の割り付け，データ収集，監査は，研究者と無関係のデータセンター（NPO 日本臨床研究支援ユニット）に一任し，データの質を担保している。登録症例数が目標症例数に達した 3 年後に，独立データモニタリング委員会にて無再発

生存率につき最終解析を行い、結果を公表。同時期に生存率について中間解析を行い有意差があれば公表する。生存率に有意差がなければ登録終了後5年で生存率につき最終解析を行い、結果を公表する（図2）。

SURF-RCTの仮説は「3個以下、3cm以内の腫瘍条件とChild-Pugh score 7点以下の肝機能条件を満たす肝細胞癌において、RFA群の3年無再発生存率を40%とすると、手術群の3年無再発生存率は50%となり、RFA群を10%上回る。また、RFA群の5年生存率を60~70%とすると、手術群の5年生存率はRFA群を10%上回る。」であり、これを証明するために必要な症例数は片群300例、総数600例（ $\alpha = 0.05$, 検出力80%, 両側検定, 登録期間3年, 合計追跡期間8年）と計算された。

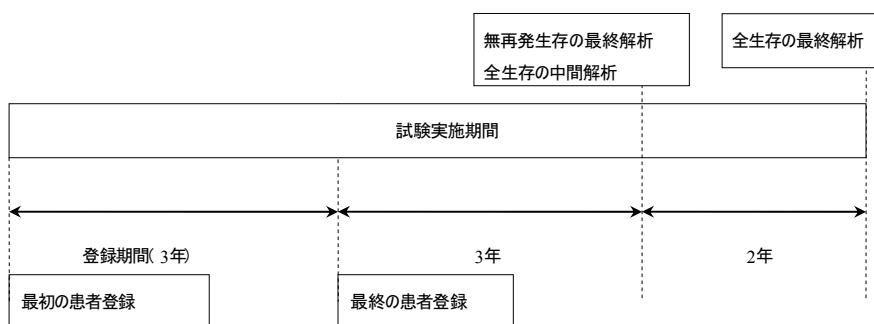


図2 試験の流れ

研究の進捗状況

本研究の構想は平成18年11月に始まる。プロトコル原案を平成18年12月に作成、東京大学消化器内科、肝胆膵外科、放射線科と生物統計家のコアメンバー会議で詳細を検討した。さらに、他施設の意見を取り入れるため、肝切除・RFAの両方の経験が豊富な13施設の代表者の協力を募り、平成19年10月18日の第1回検討会以降、合計3回の検討会と、2回のアンケート調査を行い、プロトコル改訂に反映させた。独立データモニタリング委員会での承認を経て、平成20年12月にプロトコルが確定し、平成21年1月26日、東京大学倫理委員会にて承認された。全国に広く試験への参加を募り、現時点で全国85施設が参加の意思を表明している（表）。

表 参加施設リスト

東京大学医学部附属病院	東京医科歯科大学医学部附属病院	防衛医科大学校病院
日本赤十字社医療センター	武蔵野赤十字病院	千曲中央病院
日本大学医学部附属板橋病院	愛媛大学	信州大学附属病院
(医)明和病院	筑波大学附属病院	神奈川県立がんセンター
岩手医科大学	金沢大学	大阪けいさつ病院
大分大学	東海大学医学部付属病院	旭中央病院
大阪市立大学医学部附属病院	東海大学医学部附属八王子病院	広島大学大学院医歯薬学総合研究科
鹿児島大学	岡山大学病院	大阪大学医学部附属病院
北里大学病院	NTT東日本関東病院	茨城県立中央病院
九州大学	済生会 新潟第二病院	昭和大学病院
久留米大学医療センター	埼玉県立がんセンター	宮崎大学医学部
高知大学医学部附属病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院	聖路加国際病院
徳島大学	北九州市立医療センター	新潟県立新発田病院
兵庫医科大学	大分医療センター	関西医科大学附属滝井病院
山口大学	三重大学医学部附属病院	日本医科大学附属病院
和歌山県立医科大学	昭和大学藤が丘病院	春日市立病院
岐阜大学医学部附属病院	富山大学附属病院	福岡市民病院
近畿大学医学部 附属病院	大阪赤十字病院	松阪市民病院
札幌医科大学附属病院	東京女子医科大学	熊本大学
札幌厚生病院	福岡大学病院	東邦大学医療センター大森病院
自治医科大学附属病院	愛知医科大学	東北大学
聖マリアンナ医科大学	横須賀共済病院	癌研究会附属有明病院
大阪府立成人病センター	京都大学	関西労災病院
帝京大学医学部附属病院	国立国際医療センター戸山病院	姫路赤十字病院
東京医科大学病院	国立病院機構大阪医療センター	九州がんセンター
山梨大学医学部附属病院	名古屋市立大学病院	
国立病院機構千葉医療センター	大阪市立十三市民病院	
産業医科大学	久留米大学病院	
岐阜市民病院	長崎大学	
名古屋大学医学部附属病院	慶應義塾大学	

平成21年3月、厚生労働省科学研究費に採択された。同年4月1日、全国に先駆けて東京大学で試験登録を開始した。同年6月5日、神戸にてキックオフミーティングを開催し、130名以上の参加施設代表者が集まった。倫理委員会の承認を得た施設から順に試験登録が開始されている。

患者からの同意取得を容易にするため、説明用のDVD(約8分)やボード(図3)を作成した。さらに、担当医の利便を考慮し、ポケットマニュアル(図4)を作成し、各参加施設に配布した。

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する 多施設共同並行群間無作為化比較試験 (SURF-RCT)

肝がんは日本人のがん死因の第4位を占める疾患であり、その95%は肝細胞癌と呼ばれる腫瘍です。
現在、肝細胞癌の治療法には様々なものが存在していますが、3cm以下3個以下の初発肝細胞癌に対する最善の治療法は未だ確立されていません。
近年、それぞれ患者さんの条件に応じた適切な治療法を選択することを目的として、科学的根拠に基づいた「肝癌治療アルゴリズム」が提唱されました。肝癌治療アルゴリズムでは、腫瘍が小さくまた個数が少ない場合に最も有効性の高い治療法として

- ①手術による切除(肝切除術)
- ②ラジオ波治療(ラジオ波焼灼療法:RFA)

の2つが推奨されています。これらの治療法には以下のような長所・短所があります。

肝切除術

肝臓にできたがんを腫瘍手術により取り除く治療法です。
長所 腫瘍を直接みながら確実な切除ができる
短所 傷が大きく、回復に時間がかかる

ラジオ波焼灼療法

エコーの画像を頼りに体の外から針を刺し、ラジオ波の熱によってがんを破壊する治療法です。
長所 傷が小さく、回復が早い
短所 直接病変をみることはできずエコーの画像を頼りに治療が行われる

SURF-trialとは?

初発の肝細胞癌の患者さんに対する治療法として、手術とラジオ波のどちらがより有効であるのかを比較検証することを目的とする全国規模の臨床試験です。患者さんへ是非以下の点をご説明ください。

- ・SURF-trialに参加している施設は、厳しい施設基準をクリアし、クオリティの高い医療が行われていることを認められた施設のみです(全国約70施設)。したがって、SURF-trialに参加される場合は、手術・ラジオ波いずれの治療を選択されても国内高水準の治療を受けられます。
- ・SURF-trialへの参加に対する特別な謝礼はありませんが、綿密なスケジュールに基づいた治療後のフォローアップを確実に受けることができます。万が一、腫瘍が再発した場合は、早期に適切な治療を受けられるよう体制が整っています。
- ・SURF-trialへの参加は任意であり、いつでも脱退を申し出ることができます。辞退した場合でも通常通りの治療が行われ、診療のクオリティが下がることはありません。
- ・SURF-trialでは初回の治療法のみ手術とラジオ波治療のいずれかがランダムに割り当てられます。したがって自分で初回の治療法を選択することができません。しかし、SURF-trialに参加可能な患者さんは、手術でもラジオ波でもほぼ同等の根治的な治療が可能と予測された方のみであり、受ける治療がいずれであっても高い治療効果が期待できます。また、再発時は主治医と相談の上、任意の治療法を受けることができます。



Efficacy of Surgery vs. Radio-Frequency Ablation (RFA) in primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

図3 初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験 (SURF-RCT)

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する無作為化比較試験

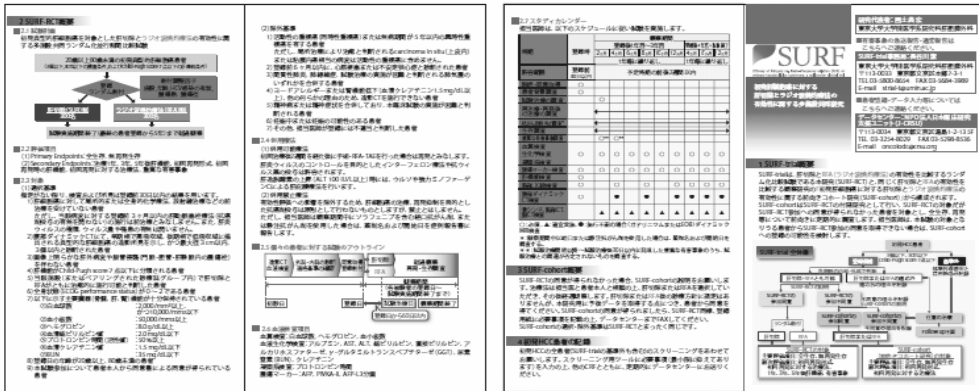


図4 参加施設担当医用ポケットマニュアル

また、SURF trialの啓蒙活動として同年6月9日に東大病院にて記者会見を行い、新聞その他メディアを通じた広報活動を行い、読売新聞や共同通信社などの報道機関に取り上げられた。

さらに図5のように試験ホームページを立ち上げ (<http://www.surftrial.jp>)、試験の最新情報が簡単に得られるようにした。各参加施設に患者を紹介する医療機関を対象に、本試験の意義を理解してもらい、登録促進につなげるため、パンフレット(図6)を作成し、配布した。

平成21年10月16日には検討会を行い、どのような症例が本研究の対象となり、対象外とするべきかを具体的な症例をもとに検討した。この症例検討会には60名超の参加を得ており、本研究では85もの大きな研究グループにもかかわらず、密な連携が取れている。

また、医療関係者および一般市民を対象とした講演会を日本対がん協会の支援を受けて、それぞれ平成21年10月24日(図8参照)、同年11月14日(図8参照)に開催した。なお、本研究は日本外科学会、日本肝臓学会、日本肝癌研究会より臨床研究として正式に承認を得ている。



図5 本研究のホームページ

SURF-RCTの概要

1. 目的

肝細胞癌の治療法選択についての確固としたエビデンスは稀であり、各施設・各診療科により様々な選択がなされているのが現状である。
初発肝細胞癌に対する初期治療の選択の明確化するエビデンスを確立することを目的とし、現在最も有力な治療法である肝切除とラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性を、肝機能良好(Child-Pugh score 7点以下かつ3cm以下、3個以内)の腫瘍患者を有する初発症例を対象としたランダム化比較試験にて比較検討する。

2. 対象患者

選択基準

- 発症日の年齢が20歳以上、80歳未満の患者
- 肝機能がChild-Pugh score 7点以下に分類される患者
- 腹部ダイナミックCTにて、早期相で造影増強、後相で低造影域に陰性される典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径3cm以下、3個以内と診断された患者
- 画像上明らかに肝外病変や肝管癌(門脈・胆管・静脈の腫瘍)を伴わない患者
- 当該施設の内科および外科の両科の担当医師が、肝切除およびRFAによって治療的に治療が可能と判断した患者
- 肝細胞癌に対して全身的または全身的化学療法、放射線治療などの前治療を受けていない患者
- 全身状態(ECOG performance status)が0~2である患者
- 以下に示す主要臓器(腎臓、肝、腎)機能が十分保持されている患者
 - 血球数値 : >2,000/mm³以上、かつ10,000/mm³以下
 - 血小板数 : >50,000/mm³以上
 - ヘモグロビン : >8.0 g/dL以上
 - 血清ビリルビン値 : <2.0 mg/dL以下
 - プロトロンビンは時間(活性化値) : >50%以上
 - 血清クレアチニン値 : <1.3 mg/dL以下
 - BUN : <35 mg/dL以下

除外基準

- 活動性の重篤な(同時に重複)または無病期間が5年以内の再発性重篤な病変を有する患者(ただし、無病期間により治療と判断されるcarcinoma in situ (上皮内)または転移が非相対的悪化の重篤な病変に含めない)
- 発症前6ヶ月以内に心臓手術または不安定な心臓と診断された患者
- 腎臓性障害、肺動脈症、試験治療の実施が困難と判断される肺気腫のいずれかを合併する患者
- 第一ドアルブミンまたは腎臓低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)のため、造影CTを施行できない患者
- 腫瘍または転移病変を合併し、本施設試験の実施が困難と判断される患者
- 妊娠中または妊娠の可能性のある患者

3. 方法

参加施設の外科に紹介された患者は血液検査・造影CTを受け、選択条件に合致すると判断された症例に対し、本施設の医師が行なわれる。このうち文書による同意を得られた症例を対象にランダムに2群(手術群、RFA群)に割付け、割付けに従って初回治療を実施(または登録グループでそれぞれ施行する)。

治療は同一の方法(両血、造影CT)にて最大5年間経過観察を行う。自覚症例数は片群300例、計600例とし、試験開始より3年間で登録期間とする。



SURF-trial事務局

東京大学大学院医学系研究科肝胆腸外科
 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
 Tel 03-5800-8654 Fax 03-5684-3989
 e-mail trial@teumin.ac.jp



Efficacy of SURF vs. Radio-Frequency ablation (RFA) on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

ご紹介くださる先生方へ

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究 (SURF-trial)

図6 紹介医用パンフレット

図7 (左) および図8 (右) 本試験の講演会案内ポスター

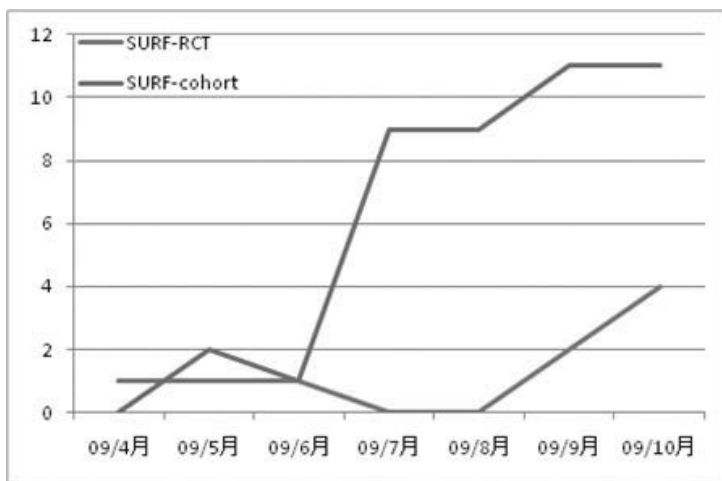


図9 症例登録数の推移

結 果

現在、症例登録中である。平成21年11月9日の時点での登録数はRCT 12例、コホート46例となった。同年10月末までの登録の推移を図9に示した。SURF-cohortの登録が目立つが、ようやく各施設の倫理委員会の承認が進んできた状況で、SURF-RCTへの登録数増加傾向がみられる。

考 察

本試験は構想から3年をへて、ようやく軌道にのったばかりである。RCTの目標の600例にはまだペースは鈍いものの、増加傾向がみられる。各種の啓蒙活動や一種の宣伝活動を介し、迅速な目標の達成を目指したい。

お わ り に

本研究で得られる結果は肝癌診療ガイドラインに反映させることにより、各施設における治療法の得手不得手によらず、患者にとって真に利益のある治療がどこでも提供されること、すなわちがん治療の均てん化が期待される。また癌の再発率という観点で考えると、長期的に再発率の低い治療が標準治療として選択されるようになることは、医療の無駄を省き、医療費の抑制に一部貢献する可能性をもつと思われる。肝癌診療で世界をリードするわが国から発信されたエビデンスレベルの高い研究結果は、今後世界の肝癌診療に大きな影響をもつと考えられ、また一方でこうした研究は、世界的に見て肝癌患者の多いアジア地域の国々に課された使命でもあるともいえる。

文 献

- 1) 厚生労働省人口動態・保健統計課. 2007年人口動態調査.
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年度版. 金原出版. 東京. 2005.
- 3) Arii S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*. **32**: 1224-9, 2000.
- 4) Shiina S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. **129**: 122-30, 2005.
- 5) Huang GT, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg*. **242**: 36-42, 2005.
- 6) Chen MS, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. **243**: 321-8, 2006.
- 7) Hasegawa K, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. **49**: 589-94, 2008.

多発性骨髄腫患者の層別化による サリドマイドを用いた自家造血幹細胞移植後の維持・強化療法

服部 豊*

要旨 多発性骨髄腫に対し、自家造血幹細胞移植後にサリドマイドを用いた維持・強化療法を行った。すなわち、移植後2ヶ月の時点で部分寛解以下群には直ちに、完全寛解（near CR 以上）群には再発後投与を開始し、無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）について歴史的コントロール群と比較を行った。部分寛解以下群（16例）ではPFS、OS共に有意な改善が認められなかったが、ハイリスク症例を除くとPFS、OS中央値は共に未到達で、コントロール群に比べPFS（ $P=0.07$ ）、OS（ $P=0.09$ ）ともに改善傾向があった。完全寛解群（8例）におけるOS中央値も未到達であった（ $P=0.09$ ）。副作用として、末梢神経障害、眠気、口渇、便秘を80%以上の症例に認め、末梢神経障害は投与期間に応じて頻度が増加した。Grade 3の帯状疱疹や好中球減少が多かった。以上より、サリドマイドの移植後維持・強化療法は、標準リスク群の予後を改善する可能性が示唆された。

はじめに

多発性骨髄腫は、終末分化したBリンパ球に生じた造血器腫瘍である。近年、自家造血幹細胞移植により生存期間の延長が報告されるようになったが、ほぼすべての症例は早晚再発を来し致命的となる。この数年のうちにサリドマイドやプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブといった新規薬剤が開発され、難治・再発例への有効性について世界中から数多くの報告が発表されている。我々は、1998年より難治・再発性骨髄腫のサルベージ療法として単施設第2相試験を遂行した¹⁾。その結果、サリドマイド単剤投与のみで27%の症例に部分寛解をもたらすことを示した。予後不良因子として過去の治療回数、病勢、第13番染色体欠失などの染色体異常、血漿中肝細胞増殖因子（HGF）高値が見出された。また、有害事象として眠気・便秘・皮疹などに加えて、過去の化学療法の回数が多く骨髄中腫瘍細胞比率が高く骨髄機能が低下している症例では、重篤な好中球減少が頻発した。さらに、長期投与例には末梢神経障害が問題となった。重要なこととして、サリドマイドは過去に史上最悪とされる薬害をもたらした。臨床試験開始当時同薬は未承認薬であったため、再度薬禍が起きるのではないかと懸念から社会的問題

*慶應義塾大学薬学部 病態生理学講座

となった。そこで、日本血液学会は、厚生労働省からの依頼を受けて安全使用のためのガイドラインを作成し、著者もそのメンバーに加わった²⁾。

現在、65歳以下の比較的若年症例に対する標準的治療は、vincristine + doxorubicin + dexamethasone (VAD療法)により寛解導入を図ったのち、自家造血幹細胞移植を施行することとされている³⁾。特に、移植後に完全寛解に到達することが生命予後に重要とされる。しかし上述のように、実際には、ほぼ全例が再発を来とし、特に第13, 17番染色体欠失やt(4;14)転座といった染色体異常を有する症例の予後は自家移植を行っても有意に悪い⁴⁾。また、自家移植後の維持・強化療法について、少量ステロイドやインターフェロンを用いた検討がなされてきたが、いずれも決定的な有効性を示すものはなく、実際には指をくわえて再発まで放置するのが現状である⁵⁾⁶⁾。

上記のような骨髄腫治療の現状を打破し、65歳以下の比較的若年症例の予後改善を目的として、自家造血幹細胞移植後の維持・強化療法の医師主導臨床試験の着想に至った。途中経過ではあるが、ある程度の症例が蓄積されたので、その中間成績を以下にまとめる。

対象と方法

平成15年より慶應義塾大学病院において自家造血幹細胞移植を受け造血幹細胞輸注日より2ヶ月経ち、白血球数3000/ μ l以上、ヘモグロビン11g/dl以上、血小板7.5万/ μ l以上に造血能が回復している症例を対象とした。なお、妊娠の可能性のある女性患者、治療を要する臓器障害を有する症例、コントロールできていない感染症が有する症例、HBVあるいはHCVキャリアーを除外した。同臨床試験は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を受け、各患者および薬剤管理責任者から書面で同意書を得て施行された。平成15年8月開始時は英国Penn Pharma社製100mg製剤を医師個人輸入によって入手使用した。平成16年からは日本血液学会によるサリドマイド使用ガイドラインに則って遂行した。さらに平成21年9月からは厚生労働省からの指示に従い藤本製薬社製製剤を用いて安全管理体制TERMSに従って投薬を行った。

上記の基準に合致し同意の得られた症例に対して、投与開始時に血清、尿蛋白電気泳動、免疫電気泳動を行い、明らかにM蛋白が残存している部分寛解(PR)以下の症例(PR以下群)と蛋白電気泳動上M蛋白が消失している症例(near CR以上群)に層別化する。PR以下の症例にはただちにサリドマイド200mgを夜8~9時に1日1回服用を開始する。一方、near CR以上の症例は経過観察とし、その後M蛋白が出現・増加し再発が確認された時点で直ちにサリドマイド一日200mgを開始し有害事象を目安に最大400mgまで増量する。両群ともにサリドマイド開始後も病勢が増悪する場合、デキサメタゾン20mg/日の4日間投与のパルス療法を2週ごとに行う。両群ともに投薬開始後は効果がある限り服用を続け、NCI-CTCAE ver.3にてgrade 4以上の血液学的有害事象あるいはgrade 3以上の非血液学的有害事象発生時には投薬を中止し、grade 3以上の血液学的有害事象あるいはgrade 2以上の非血液学的有害事象発生時には減量投与とした。

生存期間の解析は Kaplan-Meier 法により解析を行った。P < 0.05を統計学的に有意と判定した。

結 果

自家造血幹細胞移植後 2 ヶ月の時点で患者を層別化し、平成21年11月30日の時点で、PR 以下群16例、near CR 以上群 8 例に投与が行われた。これらの患者背景を表 1, 2 に示す。PR 以下群ではサリドマイド投与群の平均年齢が高いことと染色体異常を有する症例が若干多い以外に大差はなかった。near CR 以上群ではコントロール群に ISS stage3 が 3 例が含まれていたが両群にはやはり大差なかった。図 1 にM蛋白値の推移を示す。PR 以下群の一部には、サリドマイドを投与しても病勢進行を来す症例もあったが、両群とも多くの症例は 1 年以上M蛋白値がコントロールされ、最長では 6 年以上にわたって再発が阻止されている。サリドマイド単剤を投与中に再発を来した PR 以下群 7 例、near CR 以上群 4 例に、病勢再燃後デキサメタゾン 20mg を 4 日間投与する併用を試みた。そのうちの 4 例では、再度M蛋白の減少を認め、病勢コントロールが可能であった。その一方で、M蛋白が消失し near CR に到達しても、末梢神経障害により投与中止を余儀なくされた症例が 4 例あった。PR 以下群の予後解析結果を図 2 に、near CR 以上群を図 3 に示す。PR 以下群の progression free survival (PFS) 中央値は平成 21年11月30日現在サリドマイド投与群では75週、コントロール群は60週で (P = 0.34) であった。overall survival (OS) 中央値は、サリドマイド投与群は未到達、コントロール群は199週で (P = 0.52) で有意差を認めなかった。near CR 以上群における OS 中央値は、サリドマイド投与群は未到達、コントロール群は271週 (Logrank P = 0.17, Wilcoxon P = 0.09) であった。PR 以下症例において、サリドマイド投与が予後を改善しない理由を明らかにするために、20 週以内に再発を来した 6 症例の背景を表 3 に示す。うち 3 症例は第13番染色体欠失や t(4 ; 14) 転座を有し、1 例は血漿中 hepatocyte growth factor (HGF) 濃度高値を示し、いわゆるハイリスク症例であることが確認された。そこで、ハイリスク 4 症例を除いた予後解析を行ったところサリドマイド投与症例の PFS, OS の中央値は共に未到達で、コントロール群の PFS 86週 (P = 0.07), OS 156週 (P = 0.09) に比べ生存期間が延長する傾向が認められた (図 4)。すなわち、サリドマイド投与は標準リスク群の予後を改善する可能性があると考えられる。次に 3 症例以上に認められた有害事象を図 5 に示す。末梢神経障害、眠気、口渇、便秘を 80%以上の症例に認めた。Grade 3 以上の有害事象として、感染症を 5 例に、好中球減少をはじめとする造血器障害を計 4 例に認めた。感染症の中では帯状疱疹 3 例などウィルス感染症が多かった。図中に示すように、末梢神経障害は投与期間に応じて発症頻度が増加し、一年間の投与では、程度の差はあれほぼ全例で発症を認めた。

表1 移植後部分寛解 (PR) 以下群の患者背景

	サリドマイド投与群 (n=16)	歴史的コントロール群 (n=12)
男:女	9:7	7:5
年齢(中央値/範囲)	57歳 / 47-69歳	50歳 / 37-63歳
Durie & Salmon病期	I 3; II 5; III 8	I 1; II 3; III 9
国際分類(ISS)病期	I 11; II 2; III 1 判定不明1例	I 6; II 4; III 1 判定不明1例
M蛋白	IgG 13; IgA 3	IgG 12
染色体異常あり	4	2
自家移植1回:2回	4:12	4:8

表2 移植後ほぼ完全寛解 (near CR) 以上群の患者背景

	サリドマイド投与群 (n=8)	歴史的コントロール群 (n=16)
男:女	5:3	3:13
年齢(中央値/範囲)	55歳 / 48-63歳	53歳 / 44-65歳
Durie & Salmon病期	II 3; III 5	I 1; II 3; III 12
国際分類(ISS)病期	I 7; II 1	I 8; II 3; III 3; NE 2
M蛋白	IgG 4; IgA 2; IgD 1	IgG 9; IgA 1; IgD 1; BJP 5
染色体異常あり	0	1
自家移植1回:2回	2:6	3:13

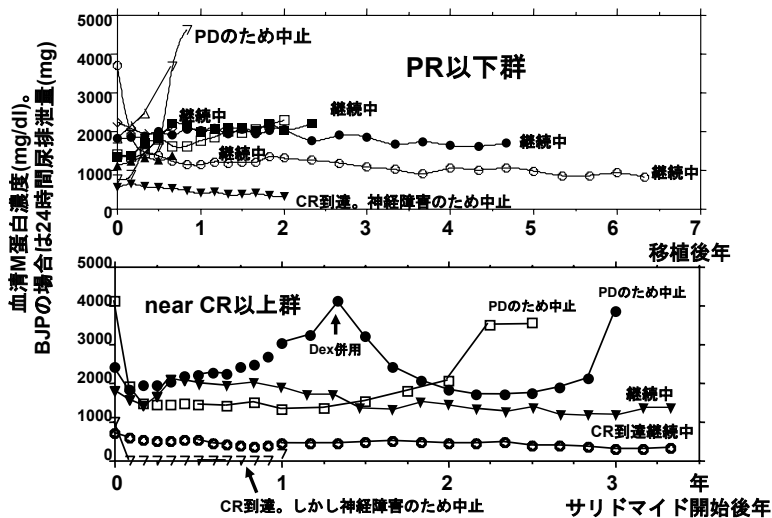


図1 自家移植後のサリドマイド療法

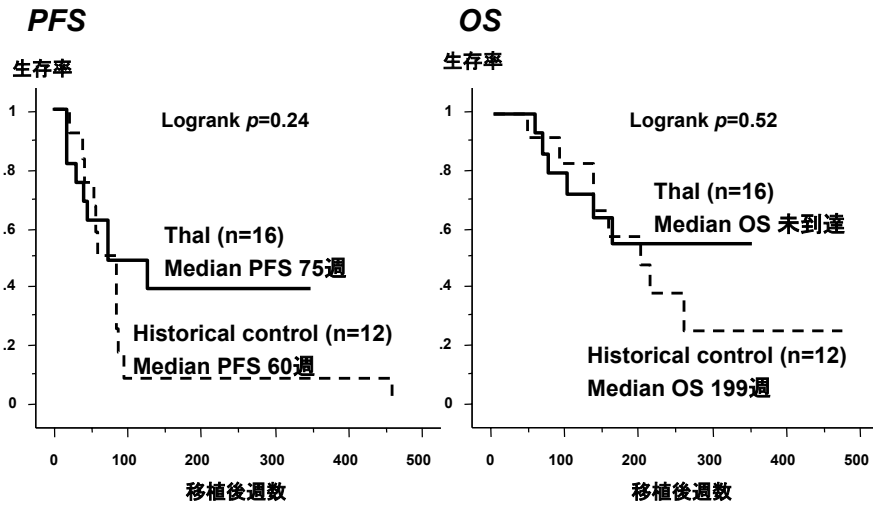


図2 移植後部分寛解（PR）以下群の無増悪生存（PFS）および全生存（OS）

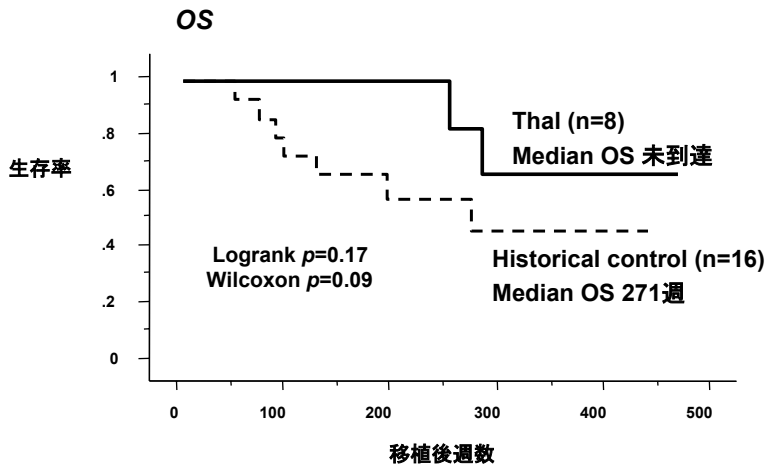


図3 移植後完全寛解（Near CR）群の全生存期間（OS）

表3 PR以下群のうちサリドマイド投与にもかかわらず病勢が進行した症例

症例	年/性	DS stage	ISS stage	M蛋白	染色体	その他
Case 3	54/F	3A	-	IgA κ	正常核型	
Case 7	62/M	1A	1	IgG λ	正常核型	
Case 9	61/M	3A	2	IgG κ	<u>del 13</u>	
Case 10	52/F	3A	1	IgG κ	<u>t(4;14)</u>	
Case 13	51/M	2A	3	IgG κ	<u>del 13</u>	
Case 14	48/F	2A	1	IgA κ	正常核型	HGF高値

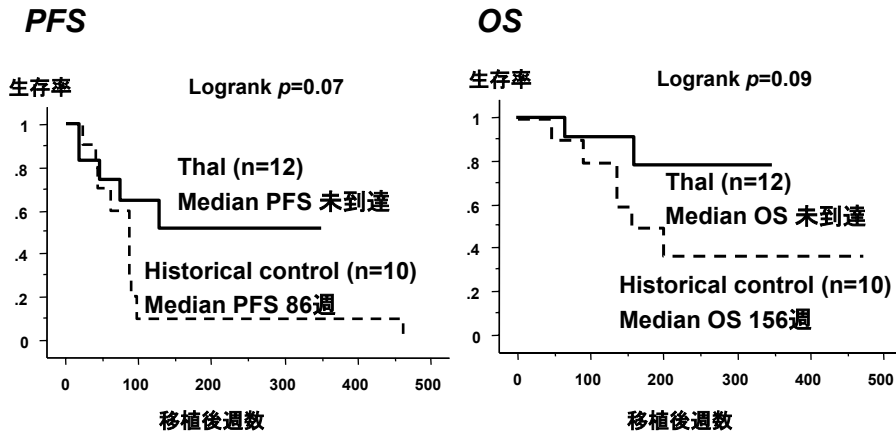


図4 ハイリスク症例を除いたPR以下群の予後解析

副作用	症例数 (grade 3)	その他の>grade 3副作用
末梢神経障害	20 (1)	好中球減少 2
眠気	21	血小板減少 1
口渇	21	リンパ球減少 1
便秘	20 (1)	
皮疹	15	
眩暈	9	
感染	8 (5)	
振戦	8	
発熱	6	
消化器症状(除便秘)	5 (1)	
倦怠	5	
耳鳴・難聴	4	
動悸	3	
筋痙攣	3	

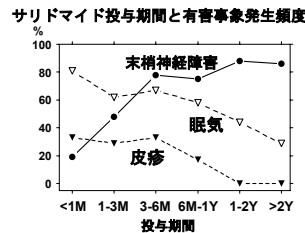


図5 全24症例における有害事象

考 察

多発性骨髄腫は治癒のあり得ない致死性疾患であり、生存期間の延長を目指して経口投与が可能で外来治療も可能なサリドマイドを用いた自家移植後の強化・維持療法を立案した。当初の予想に反して、PR以下群の経過観察（歴史的コントロール）群に対する予後改善が明らかでなかった。今回、少数例の検討であるが、染色体異常やHGF産生能を有するハイリスク症例にはサリドマイドの有効性が低い可能性が示唆された。すなわち、ハイリスク群が予後改善率を低下させている一因となっていると推測された。従って今後は、G-band法およびFISH（Fluorescence in situ hybridization）法を導入して、染色体の情報も患者の層別化の指標にする必要もあろう。すなわち、第13番染色体欠失、t(4;14)、第17番染色体欠失といったハイリスク群に特徴的な染色体異常を有する症例に対しては、異なった治療戦略を取るべきであり、

自家移植の効果がPR以下であればサリドマイドよりもボルテゾミブによる強化療法を行うか、若年症例には front line で同種造血幹細胞移植を検討することも必要と考えられた。また、今回の歴史的コントロール群には再発後にサリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブを使用した群が多く含まれ、今後は自家移植後寛解導入状態と染色体異常の有無によりさらに詳しい患者の層別化を行った後、移植後早期にサリドマイドを使用する群と再発後に使用開始する群に分けて PFS や OS を検討比較すべきと考えられた。

副作用については、難治・再発例への投与時と同様の有害事象を認めたが、患者の全身状態が良好なことよりその程度は軽い傾向があった。その一方で、投与期間が数年にわたるため、末梢神経障害が重篤化したり、帯状疱疹などのウイルス感染が頻発する傾向が目立った。末梢神経障害の発症はサリドマイドへの暴露期間に応じて発症頻度が増加することがわかり、今後は投与期間を1年以内に限るか神経障害が少ないレナリドミドに切り替えるといった対処が必要であろう。ウイルス感染対策には、移植後正常免疫グロブリンの回復が見られるまで、月一回免疫グロブリンの予防的投与が望ましい。また、ウイルス感染を繰り返す例には、アシクロビルやバラシクロビルなど抗ウイルス薬の予防的投与も考慮されるべきと思われる⁷⁾。

表4 サリドマイドを用いた自家造血幹細胞移植後の維持・強化療法
下線はサリドマイド非投与群と比べて有意差有りを示す

報告者	n	ASCT mg/日	CR率	PFS	OS	grade3以上末梢神経障害
アーカンソー total therapy2	668	double 400	<u>62%</u>	<u>56%</u> (5年)	65% (5年)	27%
フランス IFM99-02	597	double 200	<u>67%</u>	<u>52%</u> (3年)	<u>87%</u> (4年)	7%
オランダ HOVON	536	double 50 /single	<u>31%</u>	<u>34ヶ月</u> (中央値)	<u>73ヶ月</u> (中央値)	記載なし
慶應義塾大	24	double 200	45%	33% (3年)	75% (3年)	4% 投与中止17%

これまでに世界中で報告のあるサリドマイドを用いた自家移植後維持療法の結果を表4にまとめた⁸⁻¹¹⁾。いずれも経過観察群に比べ完全寛解到達率およびPFSを改善するとしているが、OSも改善するという報告はフランスからのもののみである。結果の食い違いの一つの原因として対象症例の違いが考えられる。すなわち、サリドマイド投与群にすでにnear CRに到達した症例が多い場合、見かけ上生存期間は延長するが、それはサリドマイド投与によるものというよりも症例の選択による可能性が高い。さらに、near CR以上の寛解導入に到達した症例にもサリドマイドを投与するという事は、過剰医療の結果、末梢神経障害を引き起こし、患者のQOLを低下させることになる。その点、我々の方法は移植後2か月の時点での寛解の状態により患者を層別化し、残存病変をモニターしながら移植後治療を行いつつ無駄な薬物への暴露を防ぎうる点で世界的に見てもユニークと言える。さらなる症例の蓄積と観察期間の延長によって、サリドマイドによる移植後強化・維持療法の真の意義が明確になるであろう。

おわりに

骨髄腫は難治性造血器腫瘍であるが、新規薬剤を寛解導入療法あるいは移植療法に加えて、自家移植後の維持・強化療法にも用いるというコンセプトを導入することによって、予後改善の可能性が示唆された。

文 献

- 1) Hattori Y, Okamoto S, Shimada N, et al. Single-institute phase 2 study of thalidomide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma: prognostic factors and unique toxicity profile. *Cancer Science* **99**: 1243–50, 2008.
- 2) 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン（平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業）日本臨床血液学会（現日本血液学会）
- 3) 日本骨髄腫研究会編：多発性骨髄腫の治療指針，第2版，文光堂，東京，2008，pp.20–42.
- 4) Chang H, Qi XY, Samiee S, et al: Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **36**: 793–6, 2005.
- 5) Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol.* **113**: 1020–34, 2001.
- 6) Fritz E & Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol.* **11**: 1427–36, 2000.
- 7) Vickrey E, Allen S, Mehta J, et al. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* **115**: 229–32, 2009.
- 8) Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* **108**: 3289–3294, 2006.
- 9) Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, **354**: 1021–1030, 2006.
- 10) Feyler S, Rawstron A, Jackson G, et al. Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. *Br J Haematol.* **139**: 429–33, 2007.
- 11) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase III study on the effect of thalidomide combined with Adriamycin, dexamethasone (TAD), and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]

切除可能な局所進行膵癌に対する 術前化学放射線療法の第 I / II 相臨床試験

本田 五郎*

要旨 GEM と S-1 を併用した術前化学放射線療法の第 I 相臨床試験として、本稿執筆時までに遠隔転移の無い膵癌14例（切除可能10例，切除不能4例）において本治療を完了し，GEM：200mg/m²，S-1：80mg/m²を推奨用量とした。MTDの用量レベルで治療開始した2例中2例と，RDの用量レベルで治療開始した12例中2例にDLTが発現した。DLTを発現した4例中3例はdose downして治療を完了し，1例のみ治療を中断した。おもな有害事象は白血球減少と食欲低下，間質性肺炎であり，1例でGrade 4の間質性肺炎を発症した。14例の治療効果はPR50%，SD50%であり，切除可能10例中9例に切除+IORTを行い，他の5例にIORTのみを行った。切除術は安全に行いえたが，切除後に十分な補助化学療法が導入できない点に課題が残る。今後は症例の更なる集積と予後の検証を行っていく予定である。

はじめに

浸潤性膵管癌（以下，膵癌）は最も予後不良な悪性腫瘍のひとつであり，根治切除後であっても高率に再発を来し，生存期間中央値は12-18ヶ月で5年生存率は10-20%である¹⁾。膵癌診療ガイドライン²⁾上では塩酸ゲムシタピン（以下，GEM）による術後補助化学療法が推奨されているが，満足な結果は得られていないのが現状である³⁾。そのため近年，術前の化学放射線治療（以下，CRT）または化学療法への期待が高まっている⁴⁾。一方，当院では30年来，切除非切除に関わらず開腹下放射線照射（以下，IORT）および術後CRTを行ってきたが，患者状態などが原因で術後CRTを完遂できないことが少なくなかった。そこでこの経験を活かして，今回我々は切除可能な局所進行膵癌に対してGEMとS-1を併用した術前化学放射線療法の第I/II相臨床試験を計画した。

なお，第I相試験の評価項目（エンドポイント）である用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）と最大耐用量（maximum-tolerated dose：MTD），推奨用量（recommended dose：RD）とその用量における治療完遂性は，局所進行膵癌を対象とすれば切除の可否に関わらず評価可

*東京都立駒込病院 肝胆膵外科

能であるため切除不能例 4 例を含めて試験を進めた。本稿執筆時点では14例の治療が終了したため、おもに第 I 相試験の経過を報告する。

対象と方法

対象は、当院で画像検査、病理組織学的検査、血液学的検査等により浸潤性膵管癌と診断され遠隔転移を認めず、さらに表 1 に示す条件を満たす症例とした。切除不能の判断基準は腹腔動脈幹または上腸間膜動脈への浸潤ないし 1/2 周以上の接触とした。なお、当院では切除不能であっても遠隔転移が無ければ開腹による IORT を施行しており、その際に比較的安全に組織採取が可能であるため、治療前の組織診断は必須としなかった。

治療スケジュールは図 1 に示した。基本的に入院管理下に全治療を実施した。化学療法の投与量レベルは表 2 に示す 3 段階を設定し、用量レベル 1 から開始した。表 3 のいずれかに該当する症状・事象を DLT として術前化学放射線治療期間中の発現状況で判定し、3 例中 2 例もしくは 6 例中 2 例以上に DLT が認められた場合にそのレベルを MTD とし、その 1 段階下のレベルを RD とした。RD にはさらに 10 例を追加登録して安全性と治療完遂性を確認する方針とした。

表 1 対象症例の的確条件

- (1) 登録時年齢: 18歳以上
- (2) Performance status: 1以下 (軽度の症状があり, 肉体労働は制限を受けるが, 歩行・軽労働はできる)
- (3) 初回治療例 (膵癌に対する治療歴がない)
- (4) 主要臓器の機能が十分に保持されている
白血球数: 3,500/mm³以上、好中球数: 2,000/mm³以上、血小板数: 100,000/mm³以上、血色素量: 9.0 mg/dL以上、総ビリルビン: 施設基準値上限×2倍以下 (閉塞性黄疸を合併している症例は, 胆道ドレナージを施行し, 減黄後, 施設基準値上限の3倍以下になったことを確認した後に投与を開始する)、AST, ALT: 施設基準値上限×2.5倍以下 (閉塞性黄疸のある症例は, 施設基準値上限の3倍以下)、血清クレアチニン: 施設基準値上限以下およびクレアチンクリアランス推定値: 60 mL/min以上
- (5) 切除可能と診断された症例では出血傾向や心肺肝腎機能に手術不能となるような異常がない
- (6) 間質性肺炎または肺線維症の既往がない
- (7) 経口摂取が可能
- (8) 患者から文書による同意が得られている

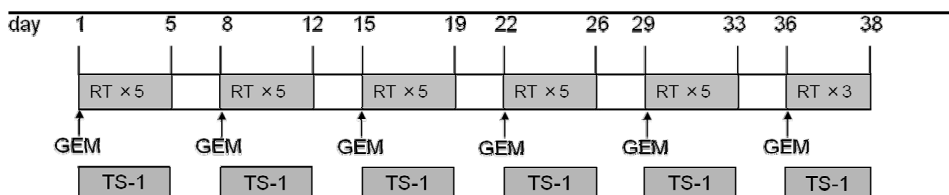


図 1 放射線治療は 1 回 1.8Gy を 28 回 (週 5 回) で合計 50.4Gy。化学療法は GEM を day 1, 8, 15, 22, 29, 36 に経静脈的に投与 (RT の 2 時間前から開始), S-1 は RT 施行日に合わせて合計 28 日間内服した。

表2 投与量レベル

用量レベル	S-1 (mg/m ² /day)	GEM (mg/m ²)
0	60	200
1	80	200
2	80	300

表3 投与制限毒性 (DLT) 判定基準

有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) 日本語訳 JCOG/JSCO 版により行う。

- (1) G-CSFを投与しても4日以上Grade 4の好中球数減少 (<500/mm³) が継続
- (2) G-CSFを投与しても24時間以上の発熱 (38°C以上) を伴うGrade3の好中球数減少 (<1,000/mm³) が発現
- (3) Grade3の血小板減少 (<50,000/mm³), もしくは血小板輸血を必要としたとき
- (4) Grade3以上の非血液毒性 (脱毛, 悪心・嘔吐, 食欲低下, 全身倦怠感を除く) が発現
- (5) 有害事象による2週間以上の治療中断
- (6) 有害事象により, 放射線療法の照射線量が9週間経過しても予定の50.4 Gyに到達しなかった場合

結 果

第 I 相臨床試験の結果

2008年7月から2009年10月までに14例が登録された。患者背景を表4に示す。治療前に切除可能と判断したTNM (UICC) ステージIIAおよびIIB症例は合計10例で、切除不能と判断したステージIII症例は4例であった。レベル1で治療を開始した3例中1例で第15治療日からG-CSF投与にも関わらずGrade4の好中球数減少が4日以上継続したためDLT発現と判断した。レベル1での治療をさらに3例に行いDLTの発現を認めなかったため、レベル2での治療を2例に対して行った。しかし、2例ともにGrade3の好中球数減少症が原因で2週間以上の治療中断を要したためDLTの発現と判断し、これによってレベル2をMTDと決定してレベル1をRDとした。その後、レベル1での治療を6例に行い、1例にDLTが発現したが他の5例では治療を完遂した。治療中に発生した有害事象については、Grade3に達するものが多かったのは好中球減少と食欲低下であった(表5)。また治療を要する間質性肺炎が3例で発症し、うち治療終了直後に発症した1例で3日間の気管内挿管による呼吸管理を要した。全期間入院治療による徹底した栄養管理により10%を超える体重減少(Grade2以上)は1例のみであった。今後さらに4例に対してレベル1での治療を行う予定である。

表 4 14例の患者背景

		症例数
年齢		
平均(range)		67.3(55-78)
性別		
男		7
女		7
Performance status		
0		14
病変の主座		
頭部		11
体部		2
尾部		1
治療前TNMステージ(UICC)		
IIA (切除:非切除)		8(8:0)
IIB (切除:非切除)		2(1:1)
III (切除:非切除)		4(0:4)

表 5 おもな有害事象

		G1	G2	G3	G4			G1	G2	G3	G4
骨髄機能	好中球減少	0	3	8	0	その他	全身倦怠感	5	5	1	0
	好中球減少を伴う感染	0	1	2	0		食欲低下	4	3	6	0
	血小板減少	4	2	1	0		悪心	2	2	2	0
肝	AST ALTの上昇	3	1	0	0		嘔吐	0	2	0	0
消化管	口内炎	1	1	0	0		体重減少	6	1	0	0
	下痢	0	2	0	0	皮膚	発疹	1	3	0	0
	上部消化管潰瘍	0	1	0	0		色素沈着	3	1	0	0
肺	間質性肺炎	0	0	2	1						

CRT 後の治療内容とその結果

14例中 DLT を発現したのは合計 4 例であったが、3 例は治療休止後に dose down を行って CRT を完了した。1 例のみ第18治療日で完全に治療を中止した。これらを含めた14例全例に

ついて、治療終了後4週目に画像検査により再度ステージングを行うとともに治療効果判定を行ったところ、新病変の発現は1例も認めず最大腫瘍径の縮小率は平均29.3（0-83）%で、WHOのRECISTに準拠した判定ではPR7例、SD7例であった。

治療開始前に切除可能と判断した10例中1例のみ Performance status の悪化を認めたため切除を断念したが、その他の9例では切除+IORT（門脈合併切除は8例）を行った（表6）。切除を断念した1例と治療前から切除不能と判断した4例はIORT+バイパス術を行った。14例全例で腫瘍本体の病理組織学的所見から線癌と診断した。切除した9例の組織学的治療効果判定基準である Evans Grade⁵⁾（図2）は、IIa（10-50%の腫瘍細胞変性）が4例、IIb（51-90%の腫瘍細胞変性）が5例で、切除後癌遺残度についてはR0が8例でR1が1例であった。術後合併症については重篤な臍液瘻や感染、出血などは認めなかったが、1例のみ術後33日目頃から門脈閉塞により急激に全身状態が悪化して35日目に在院死亡した。

表6 切除9例の詳細 EG: Evans Grade, PD: 臍頭十二指腸切除, PPPD: 幽門輪温存臍頭十二指腸切除

症例	術式	癌遺残度	EG	術後合併症	術後在院日数	予後(月)
1	PPPD+IORT	R0	Iib	—	15	12.9 生存(局所)
2	PD+IORT	R0	Iia	門脈閉塞	35	1.2 死亡
3	PPPD+IORT	R0	Iia	—	19	10.7 生存
4	PD+IORT	R0	Iib	臍液瘻	46	9.8 生存(肝)
5	PPPD+IORT	R0	Iib	腹痛	57	8.1 生存
6	PPPD+IORT	R1	Iib	摂食不良	76	7.9 生存
7	DP+IORT	R0	Iia	乳び漏	30	5.1 生存
8	PPPD+IORT	R0	Iib	摂食不良	74	4.7 生存
9	PPPD+IORT	R0	Iia	挙上空腸瘻	46	2.3 生存
平均					44.2	()内は再発部位

Grade	Histologic Appearance
I	Characteristic cytologic changes of malignancy are present, but little(<10%) or no tumor cell destruction is evident.
II	In addition to characteristic cytologic changes of malignancy, 10%-90% of tumor cells are destroyed.
IIa	Destruction of 10%-50% of tumor cells.
Iib	Destruction of 51%-90% of tumor cells.
III	Few (<10%) viable-appearing tumor cells are present.
IIIM	Sizable pools of mucin are present.
IV	No viable tumor cells are present.
IIVM	Acellular pools of mucin are present.

図2 Evans Grade 文献 [23] より

考 察

5-fluorouracil (5-FU) を併用した CRT は、Mayo Clinic⁶⁾ や Gastrointestinal Tumor Study Group⁷⁾ によってその有用性が報告されて以来、切除不能の局所進行膵癌に対する標準治療として位置づけられているが²⁾、化学療法単独治療の場合の第一選択は GEM である^{2) 8)}。そのため最近では GEM を用いた CRT の検討も行われている⁹⁻¹¹⁾。一方で、S-1 は転移性膵癌に対する第 II 相試験¹²⁾ で 37.5% と優れた奏効率が示され、本邦では GEM と並ぶ膵癌治療の key drug となっている。このような経緯から S-1 と GEM の併用療法^{13) 14)} や、切除不能例に対する S-1 を用いた CRT の検討が既に行われている¹⁵⁻¹⁷⁾。術前 CRT は限られた一定期間の治療であり、しかも患者の全身状態の比較的良好な状態で治療できるため、今回我々はこれらの臨床研究結果を参考に、より高い治療効果を期待してこれら 2 剤の併用を選択した。また、当院では切除不能の局所進行膵癌に対しても原則的に IORT と CRT の併用治療を選択してきた経緯があり、このような症例に対しても IORT に先行して S-1 と GEM の 2 剤を併用した CRT を行う方針としたため、本療法の安全性と治療完遂率の確認のための第 I 相試験には切除不能症例を加えて検討した。今回治療を行った 14 例中治療を完全に中断せざるを得なかったのは 1 例のみであった。第 I 相臨床試験としての最終結論を出すために今後さらに 4 例を登録する予定である。本稿執筆時点で本療法は嚴重な栄養管理と有害事象管理により全例において後治療（手術）に繋げることができており、また、PR 50%、SD 50% と極めて高い奏効率を得ていることから、遠隔転移の無い膵癌に対する有効な治療法のひとつとなることが期待される。

切除可能な膵癌に対する術前 CRT に関しては、Evans ら⁴⁾ が GEM 単剤を用いた方法の検討を行っており、25% の症例が術前 CRT 後に performance status の悪化や遠隔転移の出現により切除不能となったが、全体の生存期間中央値は 22.7 か月、切除可能であった症例の生存期間中央値は 34 か月と極めて良好な成績が得られたと報告している。切除可能な膵癌患者が術前 CRT によって切除の機会を失うことには議論の余地があるが、CRT 中に出現するような遠隔転移は治療開始時にすでに潜在していたものと考えられ、このような症例では先行して切除を行ったとしても術後早期に遠隔転移が出現する可能性が高く、術前 CRT 期間中にこのような症例が除外されたことで全体の治療成績が向上したものと考えられる。一方、今回 CRT を行った切除可能な膵癌 10 例では病勢の進行により切除不能となった症例は 1 例も無かったが、performance status の悪化により切除を断念して IORT のみを行った症例が 1 例あった。また、切除を行った 9 例のうち 8 例では、術前治療のない切除例と比較して重篤な合併症が多い印象は無かったが、摂食不良のために栄養サポートが長期間必要であったり、白血球数が正常値に回復しないために術後補助化学療法を開始できない症例が少なくなかった。また、門脈閉塞に起因する在院死亡を来した 1 例は、78 歳と高齢であったことや門脈合併切除再建後に IORT を付加したことなども原因として考えられるが、やはり全般的に強力な術前 CRT による全身の予備力低下が根底にあったことを最大のリスク要因として考慮すべきと考えられた。

おわりに

遠隔転移の無い膵癌に対する S-1 と GEM を併用した CRT は嚴重な栄養サポートと有害事象管理により安全に施行することが可能である。しかし、切除術前療法として行うには患者の体力的負担が過大になる印象がある。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：膵癌登録報告2007，膵臓 **22**：e 39－e 44，2007.
- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会：膵癌診療ガイドライン（2009年版），第2版，金原出版，東京，2009.
- 3) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al：Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer：a randomized controlled trial. *JAMA* **297**：267－277，2007.
- 4) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al：Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* **26**：3496－3502，2008.
- 5) Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al：Preoperative chemoradiation and Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* **127**：1335－1339，1992.
- 6) Moertel CG, Childs DS, Jr., Reitemeier RJ, et al：Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* **2**：865－867，1969.
- 7) Gastrointestinal Tumor Study Group：Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* **56**：2563－2568，1985.
- 8) Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer：a randomized trial. *J Clin Oncol* **15**：2403－2413，1997.
- 9) Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al：Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805：phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* **34**：107－116，2003.
- 10) Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al：Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **52**：1293－1302，2002.
- 11) Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al：Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* **81**：138－143，2002.

- 12) 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 – 621, 2008.
- 13) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1575 – 1579, 2006.
- 14) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* **69** : 421 – 427, 2005.
- 15) Ikeda M, Okusaka T, Ito Y, et al : A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **96** : 1650 – 1655, 2007.
- 16) Shinci 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** : 1353 – 1357, 2007.
- 17) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al : Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** : 219 – 224, 2007.

食道癌に対する樹状細胞局所注入を用いた 術前免疫化学療法的确立

宮田 博志*

要旨 切除可能食道癌に対しては術前化学療法+手術が標準治療となりつつある。われわれは術前 FAP 療法を施行し良好な成績を示してきたが、約半数に非奏効例を認めその予後は不良であることからさらなる治療開発が望まれていた。今回、術前 FAP 療法に樹状細胞の局所注入を併用した術前免疫化学療法の臨床試験を開始した。術前 FAP 療法 1 コース開始前にアフレーシスを行い樹状細胞を誘導し、1 コース第 3 日目に ¹¹¹In-Oxine 標識した樹状細胞を内視鏡下に食道癌原発巣に局所注入した。約 24 時間後に RI シンチにて樹状細胞のリンパ節への移行を評価した。術前 FAP 2 コース終了後に外科切除を行い切除標本を検討した。これまでに 3 例の登録を行ったが樹状細胞投与による有害事象を認めなかった。RI シンチで樹状細胞のリンパ節への移行は検出できなかったが、切除標本のリンパ節では樹状細胞数が増加していた。今後、症例を重ねて検討を加えていく予定である。

はじめに

近年の JCOG 臨床試験の結果を受けて切除可能食道癌に対しては術前化学療法+手術が標準治療となりつつあり、化学療法による上乘せ効果が期待されている。食道癌に対しては 5FU と CDDP を併用した FP 療法が標準的的化学療法として一般的に用いられているが、その奏効率は概ね 35% 程度であり満足できるものとは言えない¹⁾。われわれは以前より食道癌の治療成績向上を目指してリンパ節転移陽性症例を対象として FP 療法に adriamycin を加えた術前 FAP 療法を行いその良好な成績を報告してきた²⁾。しかしながら約半数に非奏効例を認め、リンパ節制御が十分でない症例の予後は不良であることから、さらなる治療法の開発が求められている。一方、近年、化学療法が癌細胞に引き起こす細胞死によって、生体内で最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞が活性化され、腫瘍特異的免疫反応が誘導されることが報告されてきた³⁻⁵⁾。そこでわれわれは食道癌において術前 FAP 療法に樹状細胞の局所注入を併用した術前免疫化学療法を考案し、さらに樹状細胞をラジオアイソトープで標識することで樹状細胞の

*大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 消化器外科学

生体内イメージングを行う臨床試験を開始した。

対象と方法

治療前画像診断にてリンパ節転移陽性と診断された切除可能な胸部食道癌症例を対象とした(表1)。術前FAP療法は5FU 1000mg/body (day1-7), CDDP 70mg/m² (day1), adriamycin 35 mg/m² (day1)を3週間の休薬期間をおいて画像診断上で腫瘍の増大が見られなければ原則として2コース施行した。FAP療法1コース開始前日にアフレーシスを施行して単核球を採取し、その後Cell Processing Center (CPC) 内でG-CSF, IL-4, OK432, インターフェロン α , プロスタグランジンE2を用いて樹状細胞を誘導した⁶⁾。誘導された樹状細胞を¹¹¹In-Oxineにて標識して術前FAP療法1コース第3日目に内視鏡下にて食道癌原発巣に局所注入した。樹状細胞の局所注入後約24時間にRIシンチを行い、樹状細胞の所属リンパ節への移行を確認した。樹状細胞投与約2週間後に樹状細胞の誘導時に添加したKLHに対する遅延型過敏反応(DTH)を行った。FAP療法2コース目は樹状細胞投与を行わず化学療法のみを施行した。術前化学療法2コースが終了して3~4週間後に食道癌に対する根治切除術を施行した(図1)。

主要評価項目は安全性(有害事象)と樹状細胞の所属リンパ節への移行の評価とした。有害事象の判定はNational Cancer Institution (NCI) -Common Toxicity Criteria. Version 3.0を用いた。所属リンパ節へ移行した樹状細胞量は投与した樹状細胞(3.0×10⁶個以上)のRIカウントに対するリンパ節で検出された樹状細胞のRIカウントに対する割合で評価することとした。副次評価項目は臨床効果と免疫学的効果とした。臨床効果はCT検査による画像診断にて評価し、免疫学的効果はkeyhole limpet hemocyanin (KLH)に対するDTH反応と切除標本を用いた免疫組織学的評価にて行うこととした。免疫組織学的評価はCD83抗体を用いて原発巣と所属リンパ節における樹状細胞数を評価した。

表1 適格基準

- | |
|---|
| <p>(1) 内視鏡下生検で扁平上皮癌の診断が得られた初発胸部食道癌症例であること。</p> <p>(2) CTまたはPETによる治療前診断でリンパ節転移が疑われる症例(UICCによるTNM分類でTany N1。ただしT4を除外する)。</p> <p>(3) 遠隔他臓器転移を認めないこと。</p> <p>(4) 20歳以上、80歳未満の患者であること。</p> <p>(5) Performance Status(ECOG :The Eastern Cooperative Oncology Group)が0から2であること。</p> <p>(6) 食道癌に対する前治療を有さないこと。</p> <p>(7) 登録前14日以内の臨床検査値が以下の条件を満たすもの。</p> <p>1)腎機能: 血清クレアチニン\leq1.2 mg/dl、BUN\leq25 mg/dl</p> <p>2)肝機能: 総ビリルビン\leq1.2 mg/dl、AST&ALT\leq施設基準値上限の2倍</p> <p>3)血液: WBC\geq3000/mm³、Hb\geq10 g/dl、Plt\geq10×10⁴/mm³</p> <p>4)肺機能: PaO₂\geq70 torr</p> <p>(8) 本研究登録前に被験者本人による署名、日付が記載された同意文書が作成されていること。</p> |
|---|

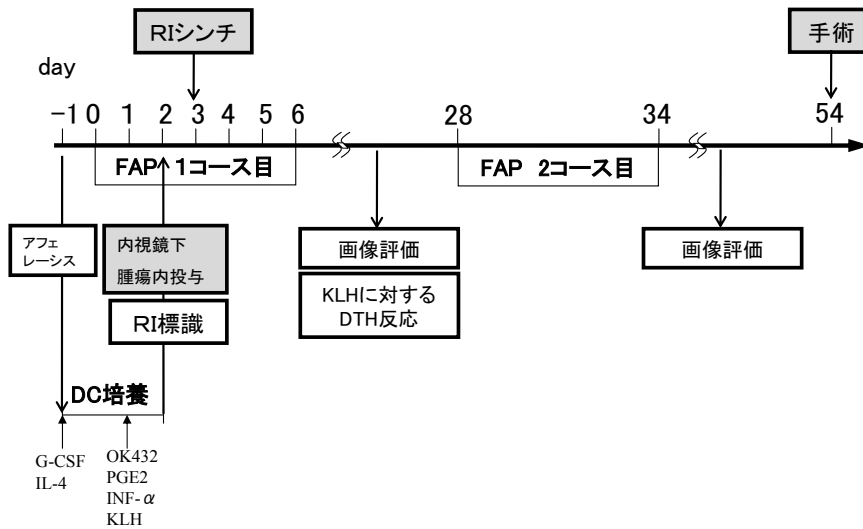


図1 治療スケジュール

結 果

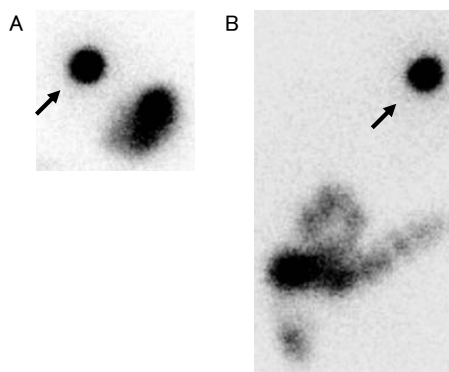
1. 安全性と樹状細胞のリンパ節への移行率

2009年1月から症例登録を開始し、2009年11月までに3例が登録された。患者背景を表2に示す。3例全例において規定量以上 (3.0×10^6 個以上) の樹状細胞の投与が施行できた。FAP療法で想定される有害事象以外の樹状細胞投与によると考えられる有害事象は認めなかった。

3例全例において樹状細胞の食道癌原発巣でのRIシンチグラムによる検出は投与直後から96時間後まで可能であった。所属リンパ節への樹状細胞の移行はこれまでの3例では検出できなかった(図2)。

表2 患者背景

患者	年齢	性別	癌占拠部位	治療前進行度	転移リンパ節
症例1	45歳	男性	胸部中部食道	T3N1M0, Stage III	右反回神経周囲リンパ節
症例2	59歳	男性	胸部下部食道	T3N1M1lym, StageIV	右鎖骨上リンパ節、左右反回神経周囲リンパ節、胃小わんリンパ節
症例3	69歳	男性	胸部下部食道	T3N1M0, Stage III	胃小わんリンパ節



A: 投与直後 B: 投与24時間後

矢印は食道癌原発巣を示す。Aでは胃内、Bでは腸管内に流出した樹状細胞が検出されているがリンパ節への集積は認められない。

図2 RI シンチによる樹状細胞の検出 (症例1)

2. 臨床効果と免疫学的効果

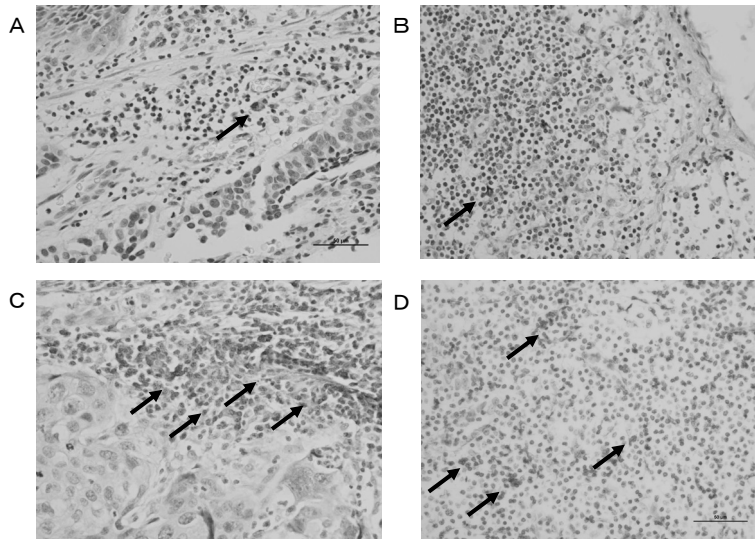
これまでの3例における臨床効果は全例NCであった。症例3では化学療法1コースによる縮小効果を認めなかったため化学療法1コース後に外科切除を行ったが、症例1と症例2では術前化学療法2コース後に外科切除を行った。症例1と症例3では根治的切除が可能であったが、症例2では胃小弯側のリンパ節転移が肝門部まで浸潤しており食道亜全摘+拡大肝左葉切除を行ったが、非治癒切除になった。

DTH反応は症例2においてのみ認められた(図3)。切除標本における樹状細胞数の評価は手術単独群、術前化学療法群と比較検討した。切除標本におけるCD83陽性の樹状細胞は手術単独群や術前化学療法群では原発巣でほとんど認められないのに対して、症例3を除いた術前免疫化学療法群の2例では術前CD83陽性の樹状細胞の集簇を認め、顕微鏡3視野での樹状細胞の平均個数は手術単独群、術前化学療法のみ群と比較して増加していた(図4, 5)。また所属リンパ節における顕微鏡5視野での樹状細胞の平均個数は手術単独群で0.6個、術前化学療法のみ群で0.6個であるのに対して術前免疫化学療法群では症例1で2.1個、症例2で5.6個、症例3で5.5個でいずれの症例においても増加していた(図6)。



症例2において28×22mmの赤発を伴う硬結を認めた

図3 KLH に対する DTH 反応



手術単独症例における原発巣(A)とリンパ節(B)

術前免疫化学療法(症例2)における原発巣(C)とリンパ節(D) 矢印はCD83陽性の樹状細胞

図4 切除標本におけるCD83陽性の樹状細胞

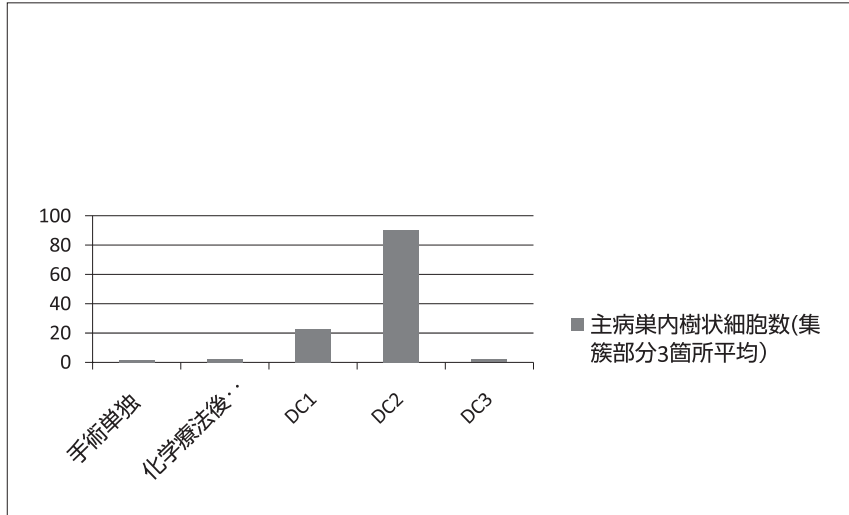


図5 食道原発巣におけるCD83陽性の樹状細胞数

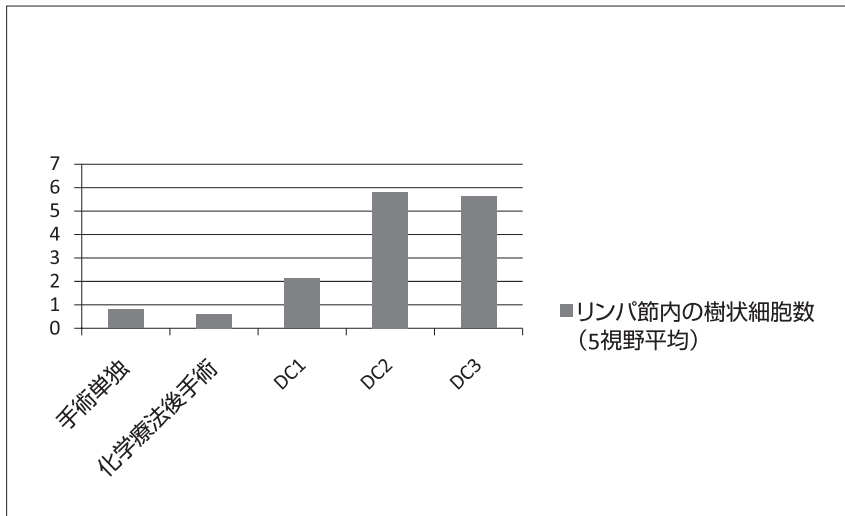


図6 リンパ節における CD83陽性の樹状細胞数

考 察

従来より化学療法と免疫療法は、①化学療法によるリンパ球の減少が免疫反応の惹起を妨げる、②化学療法によるアポトーシスは免疫反応を誘導しないなどの理由によって antagonistic に作用すると考えられていた。しかし近年の報告では化学療法によって細胞死を起こした癌細胞から放出される物質 (HMGB1) や細胞死におちいった癌細胞の表面に露出する物質 (calreticulin) が抗原提示細胞である樹状細胞を活性化し、腫瘍特異的な免疫反応を誘導することが示唆された⁴⁾⁵⁾。われわれは化学療法で癌細胞に細胞死を引き起こしたところに樹状細胞の局所注入を行うことで、樹状細胞による抗原提示の活性化し免疫反応を増強する相乗効果を期待してこの臨床試験を考案した。

樹状細胞の生体内投与後のイメージングについては動物実験での報告が多いが、メラノーマ患者への皮下投与で所属リンパ節への移行が検出できたなど、ヒト患者での報告もいくつか見られる⁷⁻⁹⁾。しかしながらこれまで消化器癌での報告は見当たらない。標識に用いられるラジオアイソトープとしては半減期や安定性を考慮して今回われわれが用いた ¹¹¹In-Oxine や ^{99m}Tc-HMPAO を用いた報告が多い。本試験ではこれまでのところ RI シンチでは樹状細胞のリンパ節への移行が検出できなかったが、原因の一つとしてリンパ節へ移行した樹状細胞の個数が RI シンチでの検出能以下であった可能性が考えられる。メラノーマ患者の体表リンパ節では 1.5×10^5 個以上で検出可能であったとの報告もあるが⁷⁾、食道癌をはじめとする消化器癌の所属リンパ節は体表から離れた縦隔内・腹腔内に位置しているため検出能が低下する可能性がある。所属リンパ節における CD83 陽性の樹状細胞が免疫化学療法群で増加していることは食道癌原発巣に局所注入した樹状細胞が RI シンチでは検出できなかったが、確実に所属リンパ

節へ移行していることを示唆するものと考えられる。

また樹状細胞の所属リンパ節への移行の検出を困難にしているもう一つの可能性としては本試験の対象が高度局所進行癌であることが考えられる。これまでのセンチネルリンパ節研究から早期癌では原発巣からセンチネルリンパ節へのリンパ流が保たれているが、進行癌では原発巣からのリンパ流が破壊されている可能性が示唆されている。これまでの3症例における原発巣への樹状細胞の局所注入は腫瘍近傍に2ヶ所に分けて行ってきたが、正常なリンパ流に乗った樹状細胞のリンパ節への移行を期待するのであれば、腫瘍から少し離れた部位へ樹状細胞を注入することも検討すべきと思われた。

おわりに

進行食道癌に対する術前FAP療法に樹状細胞局所注入を併用した免疫化学療法をこれまで3例に施行した。3例すべてにおいて明らかな有害事象を認めなかった。原発巣へ局所注入した樹状細胞の所属リンパ節への移行はRIシンチでは検出できなかったが、切除標本による免疫組織的検討では樹状細胞がリンパ節へ移行している可能性が示唆された。今後、登録症例を重ねてさらに検討を行っていくとともに、将来的な臨床応用を目指して改良を加えていきたい。

最後にこの研究にご理解を頂きご支援いただいたがん集学的治療研究財団の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol.* **22**: 172–176, 1992.
- 2) Miyata H, Yoshioka A, Yamasaki M, Nushijima Y, Takiguchi S, Fujiwara Y, Nishida T, Mano M, Mori M, Doki Y. Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* **115**: 3324–34. 2009
- 3) Correale P, Cusi M G, Del Vecchio M T. et al., Dendritic cell mediated cross-presentation of antigens derived from colon carcinoma cells exposed to a highly cytotoxic multidrug regimen with gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin, elicits a powerful human antigen-specific CTL response with antitumor activity in vitro. *J Immunol.* **175**: 820–828, 2005.
- 4) Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med.* **13**: 54–61. 2007
- 5) Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* **13**: 1050–

9. 2007

- 6) Sakakibara M, Kanto T, Inoue M, et al. Quick generation of fully mature dendritic cells from monocytes with OK 432, low-dose prostanoid, and interferon-alpha as potent immune enhancers. *J Immunother.* **29** : 67-77. 2006
- 7) de Vries I J, Lesterhuis W J, Barentsz J O. et al. Magnetic resonance tracking of dendritic cells in melanoma patients for monitoring cellular therapy. *Nat Biotechnol.*, **23** : 1407-1413, 2005.
- 8) Ridolfi R, Riccobon A, Galassi R. et al. Evaluation of in vivo labeled dendritic cell migration in cancer patients. *J Transl Med.*, **2** : 27. 2004
- 9) de Vries IJ, Krooshop DJ, Scharenborg NM. et al. Effective migration of antigen-pulsed dendritic cells to lymph nodes in melanoma patients is determined by their maturation state. *Cancer Res.* **63** 12-170, 2003

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)
斉藤 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巻) 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巻) 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巻) 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巻) 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巻) 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巻) 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) 中島 格 (久留米大学医学部)
(21卷) 野島 博 (大阪大学微生物病研究所) 松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)
村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター) 山本 博幸 (札幌医科大学)
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) 遠藤 善裕 (滋賀医科大学)
(22卷) 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部) 小泉和三郎 (北里大学東病院)
黄 政龍 (香川医科大学) 高橋 慶一 (東京都立駒込病院)
高橋 豊 (金沢大学がん研究所) 戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
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) 小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)
(23卷) 神田 善伸 (東京大学医学部) 弦間 昭彦 (日本医科大学)
河野 浩二 (山梨大学医学部) 杉山 徹 (岩手医科大学医学部)
植原 啓之 (大阪府立成人病センター) 平井 康夫 (癌研・癌研究所)
堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)
- 2004 魚住 公治 (鹿児島大学病院) 河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
(24卷) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター) 高山 浩一 (九州大学病院)
田中 文啓 (京都大学医学部) 中島 淳 (慶應義塾大学医学部)
古谷 和久 (愛知県がんセンター) 星 宣次 (山形県立中央病院)
森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所) 山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター) 甲能 直幸 (杏林大学医学部)
(25卷) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院) 土屋 弘行 (金沢大学大学院)
並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院) 萩原 弘一 (埼玉医科大学)
長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院) 羽生 大記 (大阪市立大学大学院)
林 慎一 (東北大学医学部) 日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院) 井上 啓史 (高知大学医学部)
(26卷) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター) 大東 弘明 (大阪府立成人病センター)
小林 浩 (奈良県立医科大学) 佐治 重衡 (東京都立駒込病院)
澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター) 竹内 聡 (神戸医療センター)
福岡 和也 (兵庫医科大学) 藤井 正人 (東京医療センター)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院) 上野 清伸 (大阪府立成人病センター)
(27卷) 馬屋原健司 (癌研・有明病院) 椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)
篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院) 新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)
高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院) 細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)
- 2008 掛地 吉弘 (九州大学大学院) 粕谷 英樹 (名古屋大学医学部)
(28卷) 新地 洋之 (鹿児島大学大学院) 竹島 信宏 (癌研・有明病院)
松村 保広 (国立がんセンター東病院) 元雄 良治 (金沢医科大学)
吉崎 智一 (金沢大学大学院) 渡邊 昌彦 (北里大学医学部)

がん治療のあゆみ 第29巻

平成22年 3月25日 印刷
平成22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。