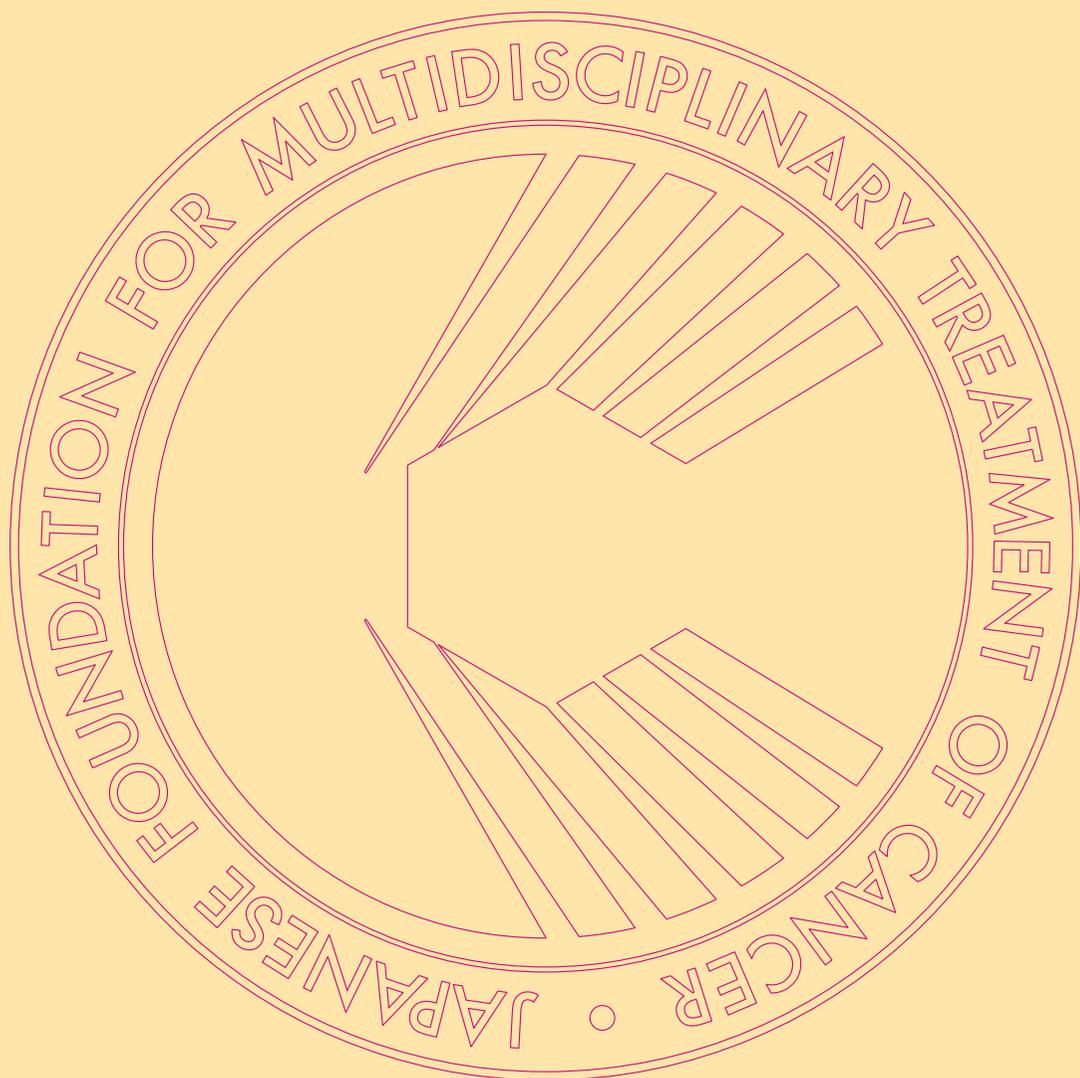


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2011/第31回一般研究助成



31

財団法人 がん集学的治療研究財団

今こそ、トランスレーショナルリサーチを工夫して 臨床応用する時代

理事長 佐 治 重 豊

最初に、昨年3月11日に発生した東北地方の大震災（巨大地震と大津波）と福島原発事故で被災されました皆様に対し、心からお見舞いを申し上げ、1日も早い復旧と復興を祈念申し上げます。同時に、この未曾有の災害に対し、医療支援等でご尽力されました先生方や医療従事者の皆様に、心から敬意を表します。一方、この大震災を契機に日本人の素晴らしさ（忍耐力と勤勉さ、礼儀正しさと武士道精神など）が世界に紹介され、「絆精神」と「助け合い精神」が芽生えました。しかし、その後の復興は遅々として進まず、逆に日本人の弱さ（自立精神と自己責任能力の欠如？）が見え隠れし、不都合は全て他人や国のせいにする他力本願の風潮が高まり、復興への爆発的なエネルギーを生み出すには至っていないと危惧しています。

同様の傾向は、医療の現場、特に「がん治療」でも垣間見られ、患者の個性を重視した先端的治療（稀に危険を伴うが）より、標準的治療（必ずしも安全ではない）が漫然と選択される風潮が日常化しています。本来ヒトは雑種で、純系動物を用いた実験腫瘍での結果は馴染まず、標準的治療でも統計学的有意差での適応で、同じ治療内容でもその反応は千差万別です。多くは宿主・腫瘍間の環境の差と遺伝子多型の差によるが、全ての癌患者を「標準的治療」の名のもとに一律に治療することは、論理的には正しくありません。しかし、医師の裁量権で、先端的医療を患者の同意のもとに行っても、不幸な転帰を取ると、主治医や国を相手取り訴訟を起こす遺族が増加しています。そんな訳で、実臨床では超多忙の医師が自己防衛的に「標準的治療」しか行わない現状は、目下のところ非難できない日本の不幸な実情と言えるかも知れません。

幸い、遺伝子多型やバイオマーカーの検索が進み、薬剤有害事象や薬剤耐性、治療効果の予測等が可能な時代を迎え、標準的治療から個別化治療への展開が期待されています。これらは、まさに「トランスレーショナルリサーチ (TR)」の成果で、既に分子標的治療剤でのEGFR, K-ras, Her-2遺伝子変異の有無と治療効果、UGT1A1とCPT-11, XRCC2, 3とCDDP, TXR1とTaxane系薬剤での有害事象の予測などが可能です。この観点から、当財団でも各臨床試験に付随研究として各種TRを取り入れてきました。そして平成22年11月から開始したJFMC41試験, Join Trialでは京都大学ゲノム医学センターの協力のもと網羅的遺伝子解析をGWAS法を用いて開始し、既に400例を超す症例の集積が進んでいます。

さらに、「臨床試験のグローバル化」を目指し、本年8月より新たにThe IDEA試験（Stage III結腸癌治療切除除根に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法またはXELOX療法における5-FU系抗がん剤およびオキサリプラチンの至適投与期間に関するランダム化第III相比較試験）をJFMC47試験（ACHIEVE）として開始します。参加国は米国、イギリス、フランス、イタリア、ギリシアで、これに日本からはJFMCが参加する予定です。この試験では、

同時にオキサリプラチンの有害事象（末梢神経障害など）の検索のため網羅的遺伝子解析を引き続き行う予定であります。これらの研究の結果、大腸癌で1500例を対象とした網羅的遺伝子解析が可能になるので、日本発のオリジナリティーの高い論文が完成するものと期待しています。

現在、財団理事長として、① To make a difference with translational research and / or expert doctors technique, ② To rethink about cancer therapy from palliative to curative, ③ To keep high motivation both of doctors and patients, ④ To choice the current best practices at good timing, ⑤ To develop less invasive and less expensive therapy, ⑥ To bolster cancer prevention and early diagnosisなどを今後の癌治療への方策として想定し、更なる発展に向かって努力する所存であります。

ところで、本日お届けさせて頂きました冊子は、平成22年度一般研究助成者の研究成果9課題をまとめたものでありますが、日常臨床で超多忙の中で執筆頂いた受賞者各位に対し心からお礼を申し上げます。臓器別分野では、胃癌、膵癌、尿路癌が各2題、肺癌、食道癌、大腸癌が各1課題と多彩で、治療内容において既に実臨床で使用されている治療法も多く、そのまま臨床試験の提案に繋がる課題も散見されました。即ち、from bench to bed, TRが実現できる可能性で、是非、熟読頂きご批判など賜れば幸いです。なお、昨年度から採用件数を8題から10題に増しましたが、残念ながら選考基準の関連で1課題が失格になりましたことを申し添えます。

最後に、平成23年12月2日の一般研究受賞者贈呈式には、厚生労働省医政局、大臣官房参事官の木村博承先生ならびにがん研究所所長の野田哲生先生には、大変ご多忙の中ご臨席頂き、ご祝詞を賜りました。併せて心からお礼を申し上げます。また、当財団としては、この一般研究助成事業が学際的な面から悩めるがん患者さんの福音のため貢献できますことを祈念し、今後とも粉骨努力する所存でございますので、皆様のご支援、ご指導、ご鞭撻の程を、宜しくお願い申し上げます。

平成24年6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22年度に採択された9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22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22年10月14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、9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9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

今こそ、トランスレーショナルリサーチを工夫して……………	理事長 佐 治 重 豊
臨床応用する時代	
選考経過報告……………	一般研究助成選考委員会・委員長 富 永 祐 民
●局所放射線治療と化学療法を併用した……………	江 口 英 利………… 1
膀胱集学的術前治療法の確立	大阪大学大学院医学系研究科
(多施設共同臨床試験)	
●筋層非浸潤性膀胱癌に対する……………	菊 地 栄 次………… 7
Angiotensin II Receptor Blocker(ARB)を用いた	慶應義塾大学医学部
新規膀胱癌治療戦略の確立	
●下部直腸癌における温熱化学放射線療法における……………	堤 庄 一…………15
経口抗がん剤の有用性	群馬大学大学院医学系研究科
●病期Ⅲ A/Ⅲ B胃癌に対する術後補助化学療法としての……………	藤 谷 和 正…………21
ドセタキセル+TS 1 療法の6ヶ月間継続投与の feasibility の検討	国立病院機構 大阪医療センター
●進行食道癌に対する免疫増強経腸栄養剤を併用した術前化学療法……………	本 告 正 明…………29
	大阪府立成人病センター
●進行性尿路癌患者における……………	宮 田 康 好…………37
低用量 gemcitabin+paclitaxel 療法を用いた新たな集学的治療の構築	長崎大学病院
—QOL の低下を最小限に抑えた外来治療を目指して—	
●進行非小細胞肺癌に対する術前導入療法としての……………	宮 田 義 浩…………45
ベバシズマブ併用化学療法の検討	広島大学 原爆放射線医科学研究所
●膀胱癌に対する Gemcitabine+S 1 (3 コース)による術前化学療法……………	元 井 冬 彦…………51
第Ⅱ相試験と有効性予測のための付随研究	東北大学病院
●進行胃癌根治性上昇を目指した術前クレスチン投与と……………	山 下 継 史…………59
血漿 TGF-beta 濃度の低下 (探索的 RCT-無作為化臨床試験)	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)	

局所放射線治療と化学療法を併用した 膵癌集学的術前治療法の確立（多施設共同臨床試験） —臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験、進捗報告—

江口 英利*

要旨 膵癌は極めて予後の不良な疾患であり、切除術のみならず術前や術後の補助療法を併用する場合も少なくない。術前治療では有効性の高い治療を短期間に施行する必要があるが、術前治療に最適なプロトコルに関しては一定の見解がない。切除不能膵癌症例に対する無増悪期間において優れている Gemcitabine と S-1 を併用した化学療法に加えて局所放射線治療をも併用する術前化学放射線療法は、その有効性が期待されるため、我々は同療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始した。第Ⅰ相では推奨容量を決定すべく症例集積を行っており、現在までに15例の症例集積が終了した。これまでのところ50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベルは認めていない。有害事象は白血球減少及び好中球減少の頻度が最も高く、次いで便秘、悪心であった。今後は安全性を確認した上で有効性の検証が望まれる。

はじめに

通常型膵癌は消化器癌の中で最も予後が悪く、切除術のみでは治癒が期待できないため、手術に加えて手術前や手術後の補助療法（放射線治療、抗癌剤治療）が積極的に試みられている。術後補助療法については、Gemcitabine を用いることによって有意に無再発生存期間や全生存期間が延長することが証明されているが¹⁾、術前療法については臨床試験が試みられている段階である。これまでに Gemcitabine と放射線治療を併用した術前療法の有効性を示唆する報告が散見されているが^{2), 3)}、術前療法では有効性の高い治療を術前の短期間に施行する必要がある、より有効性の高い治療薬の選択が望まれる。一方、近年行われた大規模なランダム化第Ⅲ相試験では Gemcitabine と S-1 を併用することによって切除不能膵癌の無増悪生存期間が有意に延長するとの報告がなされた⁴⁾。さらに S-1 には放射線感受性を上昇させる効果が報告されているため⁵⁾、Gemcitabine と S-1 と放射線治療を併用した術前併用療法は有効性が期待される。そこで我々は、これらの組み合わせを用いた術前療法の安全性と有効性を検証することを目的として臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始した。

*大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

対 象

本臨床試験参加施設を受診し本臨床試験に参加の同意が得られた症例のうちで、表1の適格基準を満たし除外基準に合致しない症例を対象として第I相試験を開始した（表1，図1）。

表1 適格基準および除外基準

適格基準
1.組織診又は細胞診により通常型膵癌であることが確認されている患者
2.年齢:20歳以上80歳以下
3.PS:0-1 (ECOG grade)
4.画像診断等により、根治的切除が可能と判断される患者。次のような画像診断所見を有する場合は切除可能と診断する。①門脈浸潤陽性であるが合併切除可能である、②胃・大腸等の周辺臓器へ直接浸潤しているが合併切除可能である、③下大静脈へ直接浸潤しているが合併切除可能である、④体尾部癌で腹腔動脈・総肝動脈が浸潤を受けているが、胃十二指腸動脈～固有肝動脈が温存でき、動脈再建が不要である。
5.試験開始日より6か月以上の生存が期待される患者
6.以下のごとく主要臓器の機能が保持されている患者。①白血球数:3,500/mm ³ 以上、12,000/mm ³ 未満、②好中球数:2,000/mm ³ 以上、③血小板数:100,000/mm ³ 以上、④ヘモグロビン:9.0 g/dL以上、⑤総ビリルビン:2.0 mg/dL以下、⑥AST(GOT)、ALT(GPT):150 U/L以下、⑦血清クレアチニン値:1.2 mg/dL以下、⑧クレアチニンクリアランス:60mL/min以上
7.他の化学療法や放射線療法の前治療施行患者の場合は前治療の影響(効果、有害事象)が持ち越されていない患者(前治療の最終日より4週間以上経過していること)
8.本試験の参加について文書による本人の同意が得られている患者
除外基準
1.次を満たす切除不能膵癌症例。①遠隔臓器転移、②腹膜播種陽性、腹腔内細胞診陽性、③傍大動脈リンパ節転移、④大動脈・上腸間膜動脈・腹腔動脈・総肝動脈・固有肝動脈のいずれかへの浸潤があり動脈再建を要する場合、⑤門脈浸潤による閉塞や著しい狭窄があり再建不可能な場合。
2.肺線維症または間質性肺炎ならびにそれら既往歴を有する症例、又は、それを疑う画像所見を有する症例。
3.水様性の下痢を有する症例。
4.活動性の感染症(ウイルス性肝炎は除く)を有する症例。
5.重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など)を有する症例。
6.中等度以上(穿刺を必要とするなど)の腹水、胸水を認める症例。
7.中枢神経系への転移を有する症例。
8.活動性の重複癌(同時性重複癌または無病期間が3年以内の異時性重複癌)を有する症例。
9.フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している症例。
10.妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
11.重症の精神障害がある症例。
12.重篤な薬剤性過敏症がある症例。
13.その他、医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

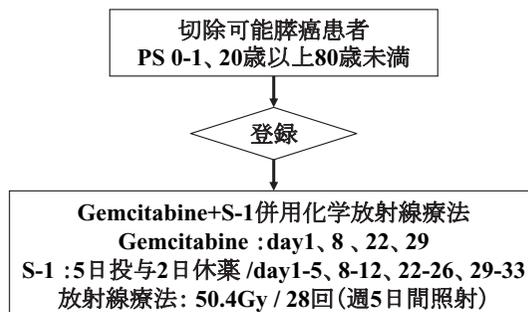


図1 臨床試験計画

方 法

1. 主要評価項目と副次的評価項目

第Ⅰ相部分の主要評価項目は安全性（最大耐用量の決定および推奨用量の推定）とした。第Ⅱ相部分の主要評価項目は組織学的効果とし、副次的評価項目は、抗腫瘍効果、手術終了後の根治切除率、手術終了までの治療完遂率、局所再発率、無再発生存期間（RFS）、全生存期間（OS）とした。

2. 投与方法と投与スケジュール

GEMはday 1, 8, 22, 29に静脈内投与する。S-1は体表面積に合わせ規定された投与量を朝食後および夕食後の1日2回に分けて、5日（day 1 - 5）投与2日休薬／週にて、第1 - 5, 8 - 12, 22 - 26, 29 - 33日目に経口投与する。放射線は1日1回1.8Gy、週末を除く連続28日間に合計50.4Gyを照射する（図2）。

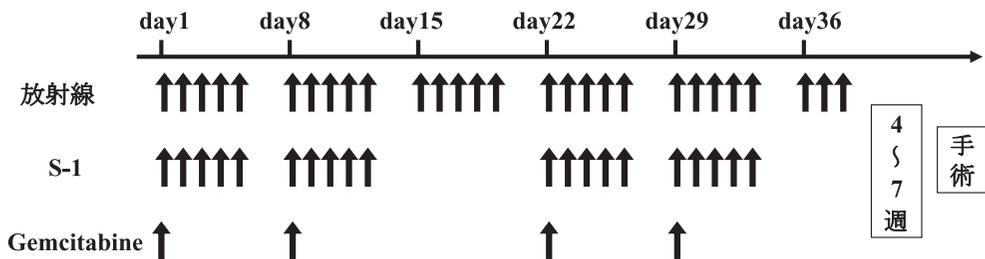


図2 抗癌剤および放射線治療の投与スケジュール

表2 Gemcitabie および S-1の増量計画

投与レベル	Gemcitabine (mg/m ²)	S-1 (mg/m ²)	登録予定症例数
レベル0	600 mg/m ²	40 mg/m ²	3~6
レベル1	600 mg/m ²	60 mg/m ²	3~6
レベル2	800 mg/m ²	60 mg/m ²	3~6
レベル3	800 mg/m ²	80 mg/m ²	3~6
レベル4	1,000 mg/m ²	80 mg/m ²	3~6
推奨用量	最大耐用量の1レベル下の用量		

3. 増量計画および症例数

レベル1を開始用量として、最大耐用量（50%以上の症例に用量制限毒性が発現するレベル）が推定されるまで増量を行う（表2）。増量の上限はレベル4とする。推奨用量は最大耐用量の1レベル下の用量とする。なお最大耐用量は化学放射線療法終了後、7日後までの有害事象

により判断する。

4. 放射線療法

照射範囲は下記の計画標的体積とする。

- a) 肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume : GTV）：原発巣については CT 上で描出される腫瘍の範囲とする（GTV primary）。転移リンパ節については CT にて短径 1 cm 以上に描出されるものとする（GTV node）。
- b) 臨床標的体積（clinical target volume : CTV）：原発巣については subclinical extension を考慮し、上記 GTV primary にマージン 0.5cm 加えたものとする（CTV primary）。転移リンパ節については上記 GTV node と同一とする（CTV node）。
- c) 予防照射体積（prophylactic radiation field）：予防照射として膵臓後面組織、傍大動脈リンパ節、腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈にも照射する。膵臓後面組織の背側境界は椎体前面の 1 cm 背側とする。傍大動脈リンパ節は大動脈を中心に周囲 1 cm の範囲とし、頭側は腹腔動脈根部の 0.5cm 頭側まで、尾側は左腎静脈下縁までとする。腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈はこれを中心に周囲 0.5cm の範囲とする。なお上腸間膜動脈の長軸方向はその根部から中結腸動脈分岐部までとする。
- d) 計画標的体積（planning target volume : PTV）：上記 CTV と予防照射体積にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（側方 1 cm 程度、腹背側 1 cm 程度、頭尾側 1 - 2 cm 程度）を加えたものを PTV とする。典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、側方向に関して原発巣辺縁から照射野辺縁までは 2.0cm となる。

4. 手術および後治療

術前化学放射線療法終了後に手術適格性を再評価し、本療法終了日から原則として 4～7 週間以内に根治手術を施行する。手術後の補助化学療法は規定しない。

5. 予定症例数

第 I 相部分は各レベル 3～6 例、第 II 相部分は 55 例とする。

成 績

1. 症例数と投与レベル

これまでに第 I 相部分の 15 例が症例登録され、治療が施行された。現時点の 15 例の検討では 50%以上の症例に用量制限毒性の出現した投与量を認めておらず、従って推奨用量の決定はなされていない。15 例の平均年齢は 68.9 ± 7.0 歳、男女比は 9 : 6 で、腫瘍部位は膵頭部が 11 例、体部が 2 例、尾部が 2 例、進行度は stage III が 2 例、stage IVa が 13 例であった。投与レベル別の症例数は、レベル 1 およびレベル 2 でそれぞれ 1 例に Grade 4 の白血球減少および好中球減

少を認めたため、レベル1 = 6例、レベル2 = 6例、レベル3 = 3例となった。Gemcitabineの投与回数は 3.7 ± 0.5 回、S-1の内服日数は 17.2 ± 2.6 回であった。表3に15例の症例一覧を示す。

表3 症例一覧

レベル	年齢	性別	腫瘍部位	Stage	Gemcitabine回数	S-1回数	有害事象(Grade)	用量制限毒性
レベル1	72	女	頭	4a	4	11	WBC(4)、Neu(4)	+
	64	男	体	4a	4	17	WBC(3)、Neu(3)	-
	66	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、便秘(2)、悪心(2)	-
	63	男	頭	4a	4	20	WBC(2)、Neu(2)、PLT(2)	-
	67	女	尾	4a	4	20	WBC(2)、胃潰瘍(2)	-
	77	女	体	4a	4	18	悪心(2)	-
レベル2	77	男	頭	4a	4	19	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、口内炎(2)	-
	57	男	尾	4a	3	17	WBC(3)、Neu(3)、便秘(1)	-
	79	女	頭	4a	4	17	WBC(4)、Neu(4)、口内炎(2)、悪心(2)	+
	74	男	頭	3	4	16	WBC(3)、Neu(3)、便秘(2)、悪心(2)、肝障害(2)	-
	74	男	頭	3	4	20	なし	-
	62	男	頭	4a	3	14	WBC(2)、Neu(2)	-
レベル3	66	女	頭	4a	4	16	WBC(3)、Neu(2)、皮疹(2)、肝障害(2)	-
	75	女	頭	4a	3	18	WBC(3)、Neu(3)	-
	60	男	頭	4a	3	15	WBC(3)、Neu(2)、下痢(2)、悪心(2)、皮疹(2)	-

2. 有害事象

15例で認められた有害事象は、白血球減少の頻度が最も高く、次いで好中球減少、悪心、便秘であった(表3)。1例において穿通性の胃潰瘍(Grade 2)を認めた(症例5)。第I相臨床試験観察期間終了後の発生事象であったが、全参加施設に報告し討議の上、膵癌が消化管浸潤を来している症例は不適格とするようプロトコルを修正した。

考 按

術前治療の利点として、微小転移を早期に治療できること、奏効例では非切除症例が切除可能になる可能性があること(down-staging)、手術操作による播種の危険性を減らせる可能性があること、全治療期間が短縮することなどが推察されている。また、術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合や、同治療に全く奏効しない場合には、開腹術を回避できる可能性もあるとされている。Evansら²⁾はGemcitabineと放射線治療の併用による術前治療により5年生存率が27%と改善したと報告している。またOhigashiら³⁾は進行膵癌症例に対してGemcitabineと放射線治療の併用による術前治療を行い、82%の症例が切除可能で、切除例の5年生存率は53%であったと報告している。一方GemcitabineとS-1による併用療法は、切除不能膵癌に対

して使用することによって、Gemcitabine 単独治療または S-1 単独治療と比較して無増悪期間が有意に長かったとの報告がなされた⁴⁾。以上より、Gemcitabine を用いた術前化学放射線療法や、Gemcitabine + S-1 併用療法についてはその有効性が期待されるが、これらを全て組み合わせた Gemcitabine + S-1 による術前化学放射線療法に関しては報告がない。

大阪府立成人病センターでは、切除不能局所進行膵癌症例を対象として、1 回 1.8Gy × 5 日 / 週 × 28 回、計 50.4Gy の放射線療法に併用して S-1 及び Gemcitabine を併用する臨床試験を施行し、奏効率（PR 以上）は 9 / 15（60%）と良好であったと報告している⁶⁾。ただし同様の治療法を術前症例に施行する場合の安全性や手術に対する影響は全く報告がなく、我々の本臨床試験で明らかにする必要がある。これまでの 15 例では手術に対する影響も見られておらず、引き続き臨床試験を継続中である。

おわりに

根治切除可能症例であっても高率に術後再発する膵癌に対して、本臨床試験にて検討されている術前化学放射線治療が本当に有益かどうかを出来るだけ早期に明らかにすることが望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ohgashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al : Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* **250** : 88 – 95, 2009.
- 4) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* **29** (suppl ; abstr 4007), 2011.
- 5) Ren Q, Kao V, Grem JL : Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* **4** : 2811 – 2818, 1998.
- 6) 井岡達也 : 切除不能の局所進行膵癌に対する Gemcitabine ・ S-1 併用の化学放射線療法の試み. *消化器科*, **48**(2) : 234 – 238, 2009.

筋層非浸潤性膀胱癌に対する Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) を用いた 新規膀胱癌治療戦略の確立

菊地 栄次*

要旨 近年, renin-angiotensin-system 系と癌進展との関係が注目されている。基礎的研究成果より Angiotensin II 1 型受容体 (AT1R) 阻害剤である Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) による膀胱癌細胞の血管新生阻害, 抗腫瘍効果ならびに膀胱癌再発と AT1R 発現との強い関連が確認されている。本臨床研究は ARB (candesartan) を筋層非浸潤性膀胱癌の標準補助療法である BCG 注入治療と併用することで, さらなる再発予防の可能性を検証する前向き試験として立案された。高血圧合併筋層非浸潤性膀胱癌患者を対象とし, ARB 治療群 (candesartan 4mg より開始) と対照群 (原則, 癌の増殖に寄与しないと考えられているカルシウム拮抗剤使用) の 2 群に分け, 血圧の変動を経時的に確認すると同時に, 経過中の膀胱腔内再発の有無, 腫瘍進展の有無, 遠隔転移の有無, 副作用の発現を判定することを目的としている。ARB と BCG 注入併用治療による新規筋層非浸潤性膀胱癌再発予防治療の確立を目指した臨床研究として位置付けている。

はじめに

膀胱癌の治療指針の基本は, 筋層非浸潤性膀胱癌に対しては経尿道的腫瘍切除術 (Transurethral Resection of the Bladder Tumor, TUR-BT), 浸潤性膀胱癌では膀胱全摘術, さらに切除不能または転移を有する進行癌に対しては抗癌剤による全身化学療法である。新たに診断される膀胱癌の70-80%は筋層非浸潤性膀胱癌であり, TUR-BT にて肉眼的に完全に切除した症例でも3年以内に約70%のケースが再発し, なかには進行癌に病期進展するものも少なくない¹⁾。筋層非浸潤性膀胱癌に対する再発予防として, 抗癌剤や Bacillus Calmette-Guerine (BCG) の膀胱内注入療法が行われている。抗癌剤の膀胱内注入は従来 adriamycin (ADM), epirubicin (EPI), mitomycin (MMC) が用いられていたが, これらの治療法は再発中リスク群にはある程度の再発予防効果を認めるものの, 再発高リスク群における効果は立証されていない。BCG 膀胱内注入療法は抗癌剤膀胱内注入療法よりも優れた再発予防効果を持ち, 高リスク群の筋層非浸潤性膀胱癌に対する標準的な術後補助治療として現在広く施行されている²⁾。しかしなが

*慶應義塾大学医学部泌尿器科

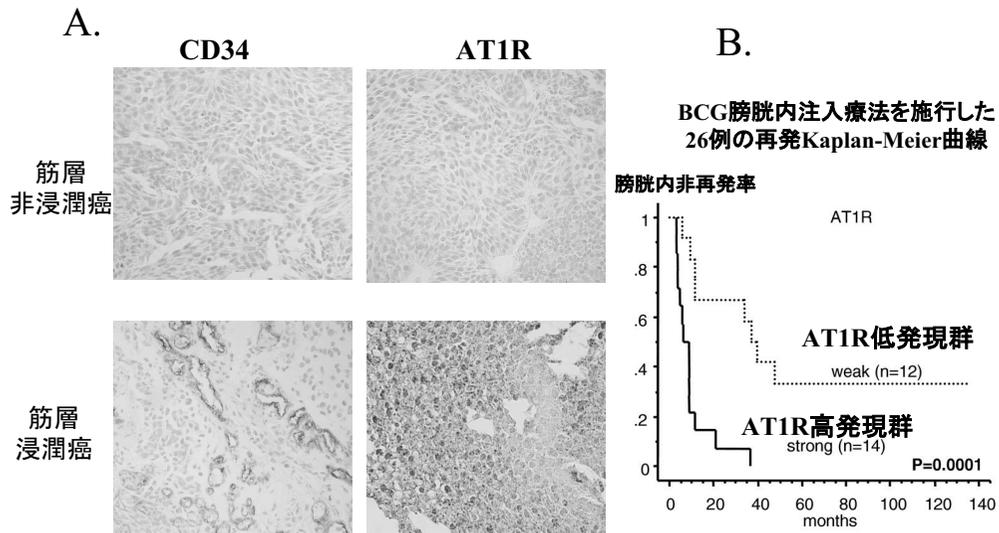


図1 膀胱癌における AT1R 発現

ら現状の BCG 膀胱内注入療法の問題点として、① BCG 療法施行例においても 3 年以内に約 40 - 50% のケースが再発する、② 効果が膀胱局所的であるため晩期の再発、進展や転移が認められることがある、③ 誘導される免疫反応により、高頻度に排尿困難、血尿、発熱等の強い副作用を認めるなどの点が挙げられ、更に高い有効性を持ち、安全性にも配慮した新規治療レジメンの確立が求められている。

近年、Renin-Angiotensin-System (RAS) 系と癌進展との関係が注目されている。Rivera らは ACE 阻害薬による Neuroblastoma 細胞の増殖抑制効果を確認し³⁾、また Lever らは高血圧に対し ACE 阻害薬を服用した患者において癌発生のリスクが減少していることを報告した⁴⁾。RAS の促進は癌進展をひきおこし、ゆえにその阻害治療は癌進展抑制に寄与する可能性が示唆される。

Santos らは筋層非浸潤性膀胱癌 66 例の TUR-BT 切片を用いて、腫瘍内での血管新生亢進が膀胱内再発の予後因子であることを報告している⁵⁾。当教室においても、BCG が施行された筋層非浸潤性膀胱癌の TUR-BT 切片を用いて腫瘍内血管密度 (Microvessel Density, MVD) と Angiotensin II (Ang II) の 1 型受容体 (AT1R) 発現の関連を免疫組織学的染色にて検討した⁶⁾。筋層浸潤癌は筋層非浸潤癌に比べて、より強い CD34, AT1R の発現を認めた (図 1 A)。また BCG 膀胱内注入療法を施行した 26 例を対象とすると AT1R 高発現群は、AT1R 低発現群に比べて有意に膀胱内非再発率が低く (図 1 B)、MVD 及び AT1R の発現は独立したその後の膀胱内再発の予測因子であった。以上より筋層非浸潤性膀胱癌の再発には血管新生が強く関与していることが示唆され、また AT1R の阻害剤である Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) の投与が膀胱内再発抑制につながる事が予想された。

今回我々は、TUR-BT 後の筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防において新たなエビデンスの確立

を目的として、ARB の筋層非浸潤性膀胱癌における再発予防効果検証の無作為化比較試験を立案した。

対象と方法

TUR-BT により肉眼的に完全切除された筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta, T1) で、表 1 に挙げた適格基準および除外基準に基づき、適格であると判断された症例を対象とした。研究デザインを図 2 に示す。対象症例を無作為的にプロプレス® (Candesartan) 投与群および対照群の 2 群に割り付けした。プロプレス®投与群については TUR-BT 施行後 4 週間以内にプロプレス®経口投与を開始とした。投与量は 1 日量としてプロプレス® 4 mg 朝食後 1 日 1 回経口投与から開始し、1 ヶ月間の忍容性を確認した後 8 mg 又は 12 mg へ増量とした。以上でも血圧コントロール不十分な場合には、ARB および Ca 拮抗薬を除いた降圧薬追加 (基本的にはラシックス®を第 1 選択) を行った。対照群については TUR-BT 施行後 4 週間以内にノルバスク®またはアムロジン® (Amlodipine besilate) 経口投与を開始した。投与量は 1 日量として 2.5 mg 朝食後 1 日 1 回経口投与から開始し最大 5 mg まで増量した。以上でも血圧コントロール不十分な場合には、ARB および Ca 拮抗薬を除いた降圧薬追加 (基本的にはラシックス®を第 1 選択) を検討した。

研究当初の目標症例数として 200 例 (各群 100 例) を設定した。なお登録期間は平成 23 年 1 月より平成 25 年 12 月であるが、観察期間は平成 23 年 1 月より平成 28 年 12 月とした。

成績は primary endpoint として 3 年間無再発生存期間を評価し、secondary endpoint として生存期間の評価とした。安全性評価は有害事象または副作用の発生頻度を、CTCAE v3.0 に従って重症度の判定を行った。

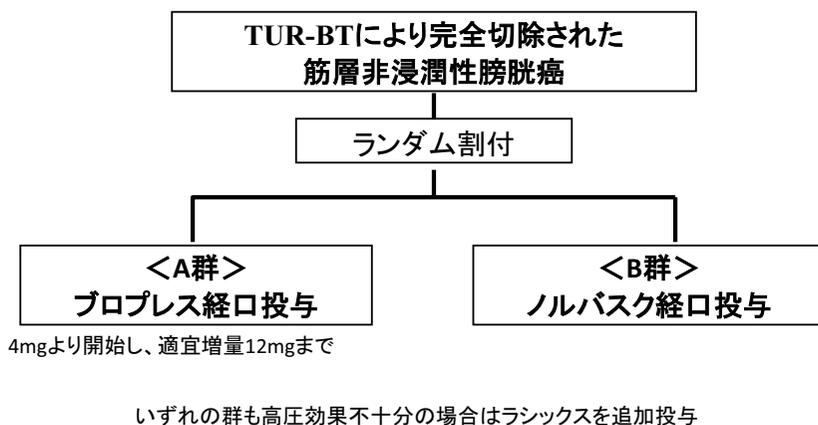


図 2 研究デザイン

表1 本臨床試験の対象適格基準と除外基準

適格基準

-
- 病理組織学的に尿路上皮癌であることが確認されている症例
 - 筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta, T1) と初回診断され、TUR-BT により肉眼的に完全切除された症例
 - 登録時の年齢が 20 歳以上の症例
 - 全身状態：Performance status (ECOG の PS) が 0 または 1 の症例
 - 主要臓器機能が十分保持されている症例
 - ARB の経口投与が可能な症例
 - 患者本人より文書による同意が得られた症例
 - 以下の検査値基準を満たした症例
 - 白血球数：3000 以上 12000/mm³ 未満
 - 好中球数：1500/mm³ 以上
 - 血小板数：100000/mm³ 以上
 - AST・ALT：施設基準上限の 2 倍以下
 - 総ビリルビン：3mg/dl 未満
 - ヘモグロビン：9.0g/dl 以上
 - クレアチニン：2.0mg/dl 未満
-

除外基準

-
- 既に ARB および ACE 阻害薬が投与されている症例
 - 正常血圧(収縮期血圧 120 未満かつ拡張期血圧 80 未満)の症例
 - 原発性 CIS の症例
 - 異時性あるいは同時性の活動性重複癌を有する症例
 - アルコール依存または薬物依存を有する症例
 - 重篤な心機能、肝機能、腎機能障害、感染症、または造血管障害を有する症例
 - 試験薬剤が投与禁忌である症例(添付文書参照)
 - 試験薬剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する症例
 - 妊娠・授乳婦および妊娠している可能性または妊娠の意志のある女性
 - その他、医師が本試験の対象として不適当とした症例
-

結 果

平成23年1月より第一例目の登録が行われ、平成23年9月の時点で21例の登録が行われている。その21例の内訳は、平均年齢62歳(45歳から80歳)、男女比は18：3、初発腫瘍が20例、再発腫瘍が1例であった。pTa腫瘍が13例、pT1腫瘍が8例で、CIS随伴症例は2例存在した。腫瘍グレードはG1：G2：G3=4例：9例：8例であった。11例がARB内服群、10例が対照群に割り付けられた。本研究は始まったばかりであり、平均観察期間は4.8か月である。今後登録症例数の集積を続け中間解析を行う方針である。

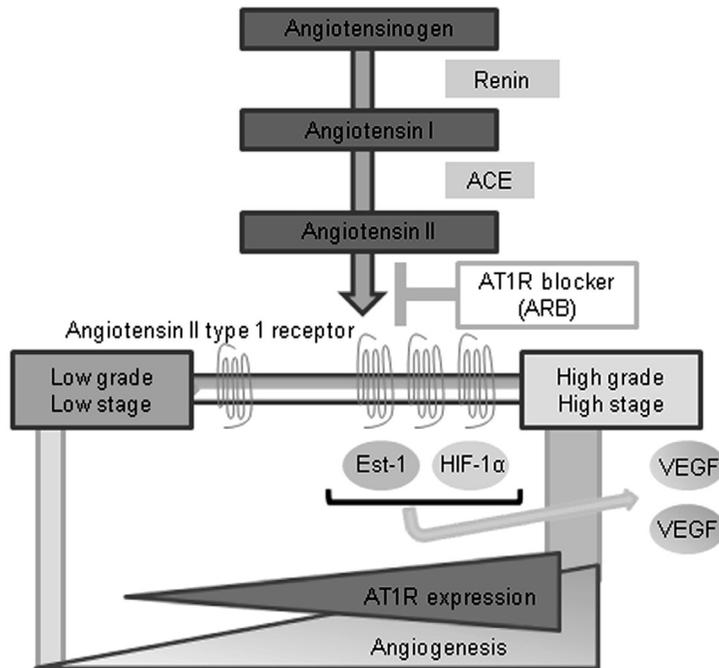


図3. 当教室におけるRAS基礎研究 —RASと血管新生抑制の関連—

考 察

これまで当教室では泌尿器科癌,特に前立腺癌,腎細胞癌,尿路上皮癌において,Angiotensin II受容体,なかでも1型受容体であるAT1Rに着目し(図3),その阻害剤であるARBによる血管新生阻害作用を介した,抗腫瘍効果の検証を行ってきた⁷⁻⁹⁾。膀胱癌に関してはG-CSF産生性KU-19-19膀胱癌細胞株を用いて,ARBの血管新生抑制効果をin vivoで検討した⁸⁾。ARBであるcandesartan 2 mg/kgは有意にマウスKU-19-19皮下腫瘍モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。candesartan投与群の腫瘍においてMVDの減少,vascular endothelial growth factor(VEGF)の発現の低下を認めた。またcisplatin(CDDP)と臨床応用可能なARBの投与量での併用療法で著明な抗腫瘍効果の増強が確認された¹⁰⁾。この相互作用のメカニズムとしてCDDP暴露に伴うAT1Rの発現上昇および細胞内のreactive oxygen species(ROS),VEGFの強い関与が示唆された¹¹⁾。CDDPより誘導されるROSはAT1Rの発現の増強を促す。AT1Rの発現の上昇に伴い,VEGFが誘導される。ARBはこのCDDPに誘導されるVEGFを抑制するため,CDDPにARBを併用した場合,抗腫瘍効果の増強が認められたと考えられた。臨床検体を用いた免疫組織学的検討において,筋層非浸潤性膀胱癌腔内再発とAT1Rの強い関連が認められ,BCG治療群に限るとAT1Rが高発現に認められる群では有意にその後の膀胱再発が高いことが確認された⁶⁾。以上の基礎的研究,免疫組織学的検討成果からAT1RをターゲットとしたARB治療薬をBCG膀胱内注入療法と併用することによる膀胱内再発抑制効果増強の可

能性が強く示唆された。一方、ARBは降圧剤として広く臨床において使用されている薬剤でもある。膀胱癌治療に対してのARB使用は安全面の観点からも比較的受け入れやすいと言える。実際副作用の面ではARB群、対照群ともに重篤な副作用発現を認めていない。

本研究は、多施設を含めた前向き研究であるが、まだ登録が始まったばかりである。今後、ARBの真の再発抑制効果が立証されれば、本治療法は新たな膀胱癌再発予防治療戦略として注目されると考える。

おわりに

筋層非浸潤性膀胱癌に関してはBCG膀胱内注入療法以外の有効な再発予防レジメンが乏しく、抗癌剤を用いた膀胱内注入療法の治療成績も不十分である。よって今回の研究でARBの膀胱内再発抑制効果が立証されれば、既にARBは降圧薬としての安全性が確立されていることから、比較的円滑に実臨床において施行可能な新規治療となりうるのではと期待される。

最後に、この臨床研究にご理解頂き、ご支援頂きましたがん集学的治療研究財団の皆様感謝申し上げます。

文 献

- 1) Tanaka N, Kikuchi E, Matsumoto K, et al: Frequency of tumor recurrence: a strong predictor of stage progression in initially diagnosed nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* **185**: 450–455, 2011.
- 2) Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al: The role of bacillus Calmette–Guerin in the treatment of non–muscle–invasive bladder cancer. *Eur Urol* **57**: 410–429, 2010.
- 3) Rivera E, Arrieta O, Guevara P, et al: AT1 receptor is present in glioma cells; its blockage reduces the growth of rat glioma. *Br J Cancer* **85**: 1396–1399, 2001.
- 4) Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al: Do inhibitors of angiotensin–I–converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* **352**: 179–184, 1998.
- 5) Santos L, Costa C, Pereira S, et al: Neovascularisation is a prognostic factor of early recurrence in T1/G2 urothelial bladder tumours. *Ann Oncol* **14**: 1419–1424, 2003.
- 6) Shirotake S, Miyajima A, Kosaka T, et al: Angiotensin II type 1 receptor expression and microvessel density in human bladder cancer. *Urology* **77**: 1009–1019, 2011.
- 7) Kosaka T, Miyajima A, Takayama E, et al: Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* **67**: 6741–6749, 2007.
- 8) Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, et al: Angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan as an angiogenic inhibitor in a xenograft model of bladder cancer. *Clin Cancer Res* **12**: 2888–2893, 2006.

- 9) Miyajima A, Kosaka T, Asano T, et al: Angiotensin II type I antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res* **62**: 4176–4179, 2002.
- 10) Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, et al: Angiotensin II type 1 receptor antagonist enhances cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity in mouse xenograft model of bladder cancer. *Urology* **73**: 655–660, 2009.
- 11) Tanaka N, Miyajima A, Kosaka T, et al: Cis-dichlorodiammineplatinum upregulates angiotensin II type 1 receptors through reactive oxygen species generation and enhances VEGF production in bladder cancer. *Mol Cancer Ther* **9**: 2982–2892, 2010.

下部直腸癌に対する温熱化学放射線療法における 経口抗がん剤の有用性

堤 莊一*

要旨 我々は、局所制御率の向上、括約筋温存率の向上を目的に、直腸癌に対する術前化学放射線療法を行ってきた。今回、放射線治療の増感作用薬として Capecitabine を投与することを計画した。対象は進行下部直腸癌。評価項目は奏効率、安全性とした。化学療法は、Capecitabine は850mg/m²を朝・夕の1日2回、5日投与2日休薬で投与、放射線は1日1回2.0Gyを25回、総線量50Gyとした。温熱療法はラジオ波による誘導型加温装置を用いて、加温部位は放射線照射野の中心とし、平均1300Wで60分加温を週1回、計5回実施した。その後手術を実施した。現在まで6症例に対して治療を行っているが、手術まで終了したのは1症例である。問題となる有害事象は経験していない。手術症例の組織学的治療効果はgrade 1bであった。本プロトコールは外来通院でも可能であり、新しい集学的治療の位置づけになるとと思われる。

はじめに

直腸癌に対して術前化学放射線療法を行うことが欧米では標準治療となっている¹⁾²⁾。The National Comprehensive CancerNetwork (NCCN) の Practice Guideline でも、5-FUを含む術前化学放射線療法が、標準的な治療として推奨されている³⁾。しかし、本邦においては未だ標準治療としては確立していない。我々は、局所制御率の向上、生存率の向上、切除率の向上、括約筋温存率の向上を目的に、直腸癌に対する術前化学放射線療法を行ってきた³⁾。通常、放射線治療の増感作用を得る目的で化学療法として5-fluorouracilを点滴静注しているが、毎日の点滴静注のため患者への負担は大きい。そこで我々は、放射線治療の増感作用薬として経口内服抗がん剤である Capecitabine を投与することを考案した。Capecitabine は、5-FUの経口プロドラッグであり、単剤における切除不能進行再発大腸がんに対する国内の第Ⅱ相試験⁴⁾の奏効率は35%、また5-FUとの比較においても、海外第Ⅲ相臨床試験において奏効率24.8%と優れた成績を残している⁵⁾。また放射線との併用において Capecitabine を5-FUに変換する酵素の一つである Pyrimidine nucleoside phosphorylase が up-regulate されることが確認されてお

*群馬大学大学院 病態総合外科学

り、ヌードマウスを用いた実験において5-FUより強い腫瘍増殖抑制効果が報告されている⁶⁾。さらに直腸癌術前のCapecitabineと放射線療法の併用成績については、既に欧米より報告され、実施の安全性も検証されている⁷⁾。また、欧米から報告された局所進行直腸癌に対する、放射線療法群と温熱放射線療法群のRCTの4試験のメタアナライシスにおいて、2年の生存期間において温熱放射線療法群で有意な改善が確認されている(HR 2.06; 95% CI 1.33-3.17; $p=0.001$)⁸⁾。安全性においては、放射線療法に温熱療法を併用することで温熱療法に起因する有害事象は、やけどや発疹が報告されているが、放射線に起因するG3以上の有害事象は両群間に差はないとの報告がある⁹⁾。

これらの背景をもとに、局所進行直腸癌に対し術前温熱化学放射線療法を計画し、Capecitabineと温熱療法及び放射線療法との併用効果の有効性、安全性を検証する目的で本試験を計画した。本試験は、直腸癌治療における術前温熱化学放射線療法(hyper-chemo-radiation therapy; HCRT)および切除不能直腸癌、大腸癌術後骨盤内再発症例に対する根治的温熱化学放射線療法として、新しい患者に優しい集学的治療の位置づけになると期待される。

対象, および, 方法

組織学的に直腸癌であることが確認されており、画像診断でT因子がT2~T4、かつ腫瘍下縁部がRbにかかる症例を対象とした。

主要評価項目は組織学的完全奏効率、副次的評価項目はDown-staging率、プロトコール治療完遂率、全生存期間、無再発生存期間、肛門温存術施行割合、安全性(化学療法有害事象・周術期)とした。

プロトコール治療

術前温熱化学放射線療法は(Capecitabine+温熱療法+放射線療法)×5サイクルを基準スケジュールは以下の通りとする(図1)。

(1) 化学療法

Capecitabineは850mg/m²を朝・夕の1日2回、5日投与2日休薬で第1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33日目に経口投与する。

(2) 放射線療法

1日1回2.0Gyを25回、総線量50Gyとする。(1日1回2.0Gyを第1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33日目に実施。)

腫瘍ならびに直腸周囲腔から少なくとも頭尾3cm、背部/左右側方2cmのマーゲンを取った範囲が照射野となり前後後方3門照射を行う。

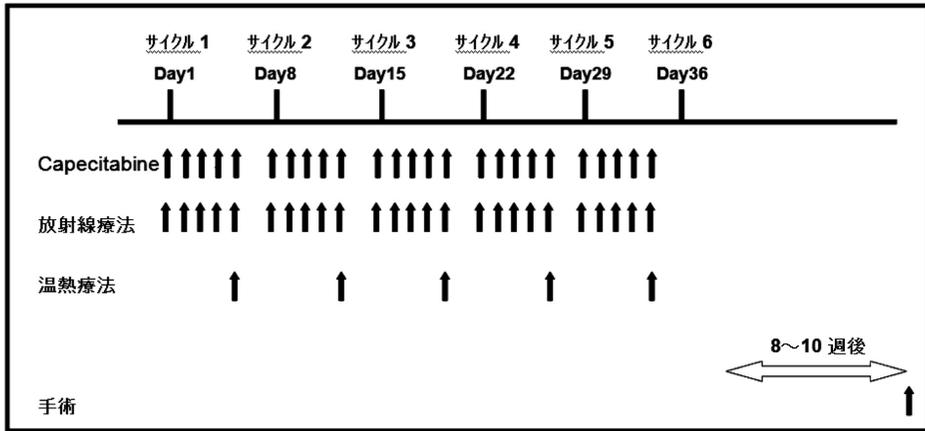


図1 治療プロトコール

(3) 温熱療法

ラジオ波による誘導型加温装置（サーモトロン）を用いて加温する。加温部位は放射線照射野の中心とし、平均1300Wで60分加温する。週1回、第3，10，17，24，31日目の5回実施する。

(4) 手術療法

原則として、術前化学放射線療法の終了日から56日以上70日以内に手術を実施する。

成 績

現在までに6症例に対して治療を行った。平均年齢65.5才，男性4人，女性2人であった。壁深達度は全症例A以深の進行癌であった。組織型では高分化腺癌3症例，中分化腺癌2症例，低分化腺癌1症例であった。症例は表1に示した。HCRT終了後に手術を行った症例が1例，HCRTが終了し手術を控えている症例が3例，現在HCRT中の症例が2例である。5症例は入院治療で，1症例は外来通院で治療を行った。

表1 患者背景

症例	年齢	性別	部位	組織型	深達度	リンパ節転移	進行度
1	70	男性	Rb	tub1	A	あり	IIIa
2	69	男性	Rb	por	A	あり	IIIa
3	65	男性	Rb	tub2	A	あり	IIIa
4	65	女性	Rb	tub1	A	あり	IIIa
5	57	男性	Rab	tub1	A	あり	IIIa
6	67	女性	Rb	tub2	A	あり	IIIa

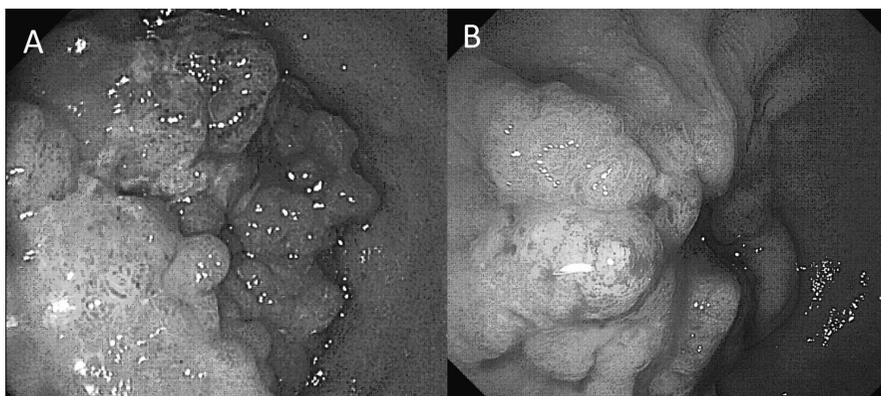


図2 内視鏡像 A：治療前，B：治療後



図3 MRI画像 A：治療前，B治療後

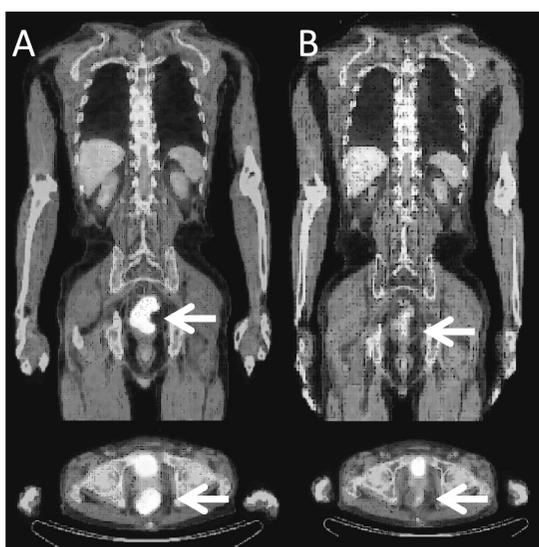


図4 FDG-PET画像
A：治療前，B治療後

有害事象

特に問題となる血液毒性は生じなかった。また、非血液毒性としてはグレード1の下痢を認めた以外に問題はなかった。

症 例

70才、男性、下血の精査目的に内視鏡検査を行ったところ、下部直腸に全周性の腫瘍を認め（図2 A）生検で高分化腺癌と診断された。MRI 検査で Rb に位置する全周性の壁肥厚を認めた（図3 A）。また、FDG-PET 検査で同部位に異常集積を認め、MAX SUV は17.49であった（図4 A）。直腸癌イレウスを回避する目的で横行結腸人工肛門造設後し、その後に HCRT を開始した。治療中には特別問題となる有害事象は出現せず完遂した。HCRT 終了後8週間後で再度病変を評価した。内視鏡検査では、腫瘍の周堤は平坦化したが狭窄は解除されず（図2 B）、生検で癌の遺残が確認された。MRI 検査で Rab に位置する全周性の壁肥厚は改善され、腫瘍縮小効果を認めた（図3 B）。FDG-PET 検査でも異常集積は改善し、MAX SUV は3.13まで低下した（図4 B）。以上より、down-stage は得られたが腫瘍の残存が確認されたため低位前方切除術が行われた。術後の病理診断では UICC pTNM 分類で pT3N0M0、Stage II であった。また、直腸の線維化、瘢痕化、肉芽形成と癌細胞の変性所見が確認されたが、残存腫瘍の多くは viable（図5）で治療効果判定は grade 1b（軽度の効果）であった。

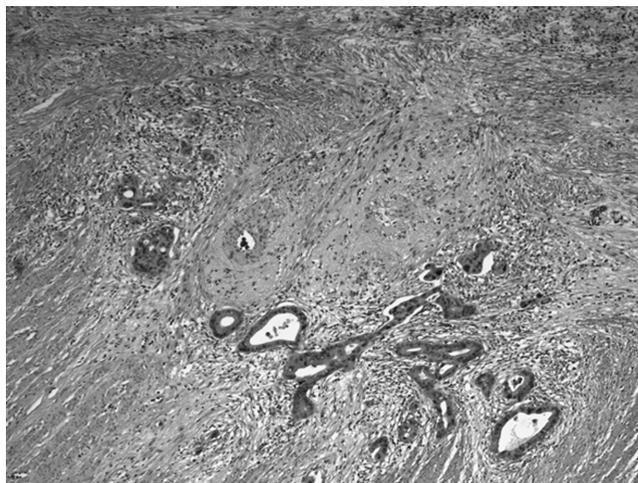


図5 切除標本の病理組織像

考 按

今回症例提示を行ったが組織学的治療効果判定は grade 1b（軽度の効果）であった。現在まで臨床試験登録数は6症例である。この段階での本治療法の安全性や治療効果について語ることは時期尚早と思われる。今後も本臨床試験をすすめ、症例数を重ねてゼロダ併用による

HCRTの安全性と治療効果の検証を行いたいと考えている。また現在、温熱療法により Capecitabine を5-FUに変換する酵素の一つである Pyrimidine nucleoside phosphorylase 活性が変化するかを in vitro 系の実験で検証中である。

おわりに

本試験のプロトコールでは抗がん剤の点滴静注が無くなり、放射線治療の増感作用薬として経口内服抗がん剤を用いることにより患者に優しい治療と考えられる。また、温熱療法を加えることにより高い治療効果が期待される集学的治療になると思われる。

引用文献

- 1) Bosset J-F, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* **355** : 1114–1123 2006.
- 2) Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2010 : Rectal Cancer version 2.2010 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).2010[cited.Available from : <http://www.nccn.org/index.asp>
- 3) Asao T, Sakurai H, Kuwano H., et al. The synchronization of chemotherapy to circadian rhythms and irradiation in pre-operative chemoradiation therapy with hyperthermia for local advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia*. **22** : 399–406 2006.
- 4) Ichinosuke Hyodo, et al : A Phase II Study of the Global Dose and Schedule of Capecitabine in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* **36** : 420–417 2006.
- 5) By Paulo M, et al : Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer : Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* **19** : 2282–2292 2001.
- 6) N Sawada, T Ishikawa, H Ishitsuka, et al : X-Ray irradiation induces Thymidine Phosphorylase and enhances the efficacy of Capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* **5** : 2948–2953 1999.
- 7) By Jürgen Dunst, et al : Phase I Trial Evaluating the Concurrent Combination of Radiotherapy and Capecitabine in Rectal Cancer. *J Clin Oncol* **20** : 3983–3991 2002.
- 8) Danielle FM De Haas-Kock, Jeroen Buijsen, Madelon Pijls-Johannesma, et al : Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **8** : 1–23 2009.
- 9) Jacoba van der Zee, Dionisio Gonzalez, Gerard C van Rhoon, et al : Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours : a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet* **355** : 1119–25 2000.

病期 IIIA/IIIB 胃癌に対する 術後補助化学療法としてのドセタキセル + TS1 療法の 6 ヶ月間継続投与の feasibility の検討

藤谷 和正*

要旨 Stage IIIA, IIIB 胃癌治療切除後の補助化学療法としてドセタキセルと TS1 との併用療法を 6 ヶ月間行い、その後に 6 ヶ月間標準治療としての TS1 単剤投与を行う多施設共同前向き臨床試験を 2010 年 11 月から開始した。主要評価項目は治療継続率、副次評価項目は有害事象発生割合と程度、無病生存期間、全生存期間、術後 1 年後の TS1 による後治療の治療継続率とした。2011 年 11 月 1 日の時点での登録症例数は 21 例であり、これまでのところ急送報告の対象となるような有害事象は報告されておらず安全に試験治療が行われていることから、目標症例数の 60 例が集積されるまで今後も登録を継続していく予定である。ドセタキセル+TS1 療法は、腹膜播種病変に効果が期待でき、消化器毒性が軽微であることから、術後補助化学療法に適した治療法であり、Stage IIIA, IIIB 胃癌に対する標準的補助化学療法 TS1 の限界を打破する可能性が期待される。

はじめに

治療切除がなされた stage II, IIIA, IIIB (胃癌取扱い規約第 13 版) 胃癌においては、術後に TS1 投与を 1 年間行うことで手術単独に比べて予後の改善が得られることが ACTS-GC 試験で報告され、stage II, IIIA, IIIB 胃癌に対する術後 TS1 投与は日本における標準治療となった¹⁾。しかしながら、ACTS-GC 試験の subset 解析では、stage II, IIIA 症例では TS1 投与による予後の改善が得られるが、stage IIIB 症例では TS1 投与による予後の改善は、単に症例数が少ないことによるものかもしれないが、検証されておらず、術後補助化学療法のさらなる改良が期待されている。

一方、臨床腫瘍学の Norton-Simon 理論²⁾によると、腫瘍細胞数が少ないほど殺細胞性抗癌剤の効果は高いとされており、治療切除がなされた後のような残存腫瘍細胞数が少ない時期により殺細胞効果の高い治療をより長く行うことは、術後の再発を抑え予後を改善することに寄与すると考えられる。

* 国立病院機構 大阪医療センター 外科

前述のごとく日本における胃癌に対する術後補助化学療法の標準は TS1 投与であり、それを元にさらに殺細胞効果の高い治療が行えれば、TS1 投与による予後の改善が検証されていない stage IIIB 症例においても手術単独に比べて予後の改善が得られることが期待される。

近年、胃癌に対する新規抗癌剤として、ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテカン、TS1 が開発された。これらの薬剤は、単独あるいは併用で、進行・再発胃癌に対して優れた成績が報告されている。特にドセタキセルと TS1 との併用は、基礎研究において併用効果が報告され、さらには進行・再発胃癌症例に対しても TS1 単剤を上回る優れた腫瘍縮小効果（46%–56%）とより長い生存期間（14ヶ月）が報告されている³⁾⁴⁾。

以上のことから、術後の補助化学療法としてドセタキセルと TS1 との併用療法を行うことは理にかなっていると考えられる。

既にわれわれは OGS0604 試験にて、治癒切除がなされた stage IIIA, IIIB 胃癌においてドセタキセルと TS1 との併用療法が 3 ヶ月間安全に行え、3 ヶ月間の完遂率は TS1 単剤と遜色のないことを示した（77% vs 87%）⁵⁾。さらには、併用療法完遂後の 9 ヶ月間は標準治療としての TS1 単剤投与が安全に行えることを示した。しかしながら、前述のごとく、より殺細胞効果の高い治療をより長く行うことが術後の再発を抑え予後を改善することに寄与すると考えられることから、本試験では stage IIIA, IIIB 胃癌治癒切除後の化学療法としてドセタキセルと TS1 との併用療法を 6 ヶ月間行い、その後に 6 ヶ月間標準治療としての TS1 単剤投与を行うこととし、治療継続率および安全性の検討を目的とした。

対象と方法

1. 対象

根治度 B の治癒切除術がなされた Stage IIIA (T2-N2, T3-N1, T4-N0), IIIB (T3-N2, T4-N1) 胃癌症例（胃癌取扱い規約第13版）の内、外科治療以外の前治療のない、年齢20歳以上80歳以下、PS (ECOG) 0 – 1 の症例。

2. 化学療法レジメン



図1 化学療法レジメン

インフォームドコンセントを取得の後、手術後45日以内に上記の治療を開始する。ドセタキセルは第1日目に40mg/m²を点滴静注し、TS1は80mg/m²を1日目から朝食後および夕食後の1日2回に分けて14日間連日経口投与し7日間休薬する。21日間を1コースとし6ヶ月間施行。

6 か月経過以降の後続治療としては、TS1 80mg/m²/day の4週間連日投与、2週間休薬を手術後から1年目まで継続する。

3. 評価項目

ドセタキセル+TS1による術後補助化学療法開始6ヶ月経過時点で主たる評価を行う。主要評価項目は治療継続率、副次評価項目は有害事象発生割合と程度、無病生存期間、全生存期間、術後1年後のTS1による後治療の治療継続率。

4. 目標症例数および試験期間

1) 目標症例数60例の設定根拠

治癒切除がなされた Stage IIIA, IIIB 胃癌症例を対象に術後に TS1 単剤投与を行った ACTS-GC 試験において、TS1 の6ヶ月間投与の継続率は78%であった¹⁾。本試験で行うドセタキセル+TS1療法はTS1単剤投与に比べドセタキセルが上乘せされており毒性が増すことが予想されるため、6ヶ月間継続投与の閾値継続率を50%、期待継続率を68%とした。この場合、 α エラー5% (両側)、 β エラー20%と定めると目標症例数は二項分布によって58例となる。脱落例も含め予定登録症例数を60例とした。

2) 試験期間

2010年11月～2012年10月 (症例の登録状況により期間の延長または短縮を行う)。大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG) における多施設共同前向き試験として実施。

結 果

2011年11月1日の時点での登録症例数は21例 (表1) であり、

表1 登録症例の内訳

Patient number	21
Gender	
Male	12
Female	9
Age, years	
Median (range)	60 (33 – 78)
Stage	
IIIA	11
IIIB	10
Lauren type	
Intestinal	6
Diffuse	15

登録のスピードは図 2 に示すように予定より若干遅れている。これまでのところ急送報告の対象となるような有害事象は報告されておらず、安全に試験治療が行われているものと考えられる。中間解析は予定されておらず、今後も登録を継続していく予定である。

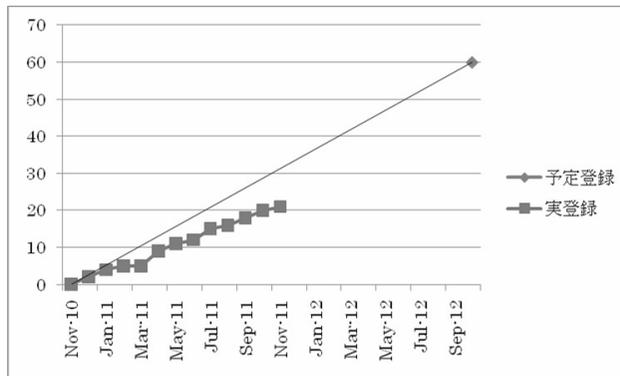


図 2 症例集積状況

考 察

症例集積中であるため、主要評価項目および副次評価項目についての考察は出来ない。この試験の胃癌治療における位置づけについて以下に述べる。

1. 標準的術後補助化学療法の限界

ACTS-GC 試験の結果を受け、stage II, IIIA, IIIB 胃癌に対する術後 TS1 投与は日本における標準治療となった¹⁾。しかしながら、subset 解析ではあるが stage IIIB 症例では TS1 投与による予後の改善は検証されておらず (図 3)、術後補助化学療法には改良の余地が残されている。

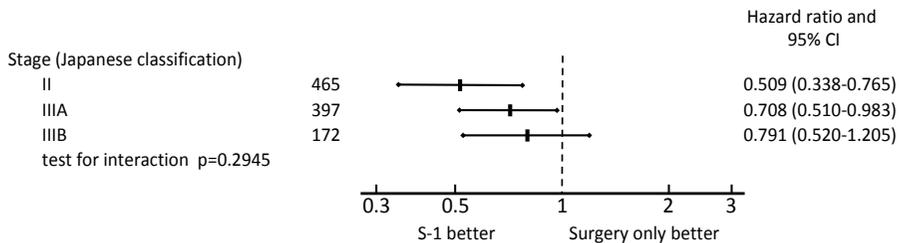


図 3 ACTS-GC 試験: Subset Analysis: OS

残存腫瘍細胞数が少なく抗癌剤の殺細胞効果がより一層期待できる治癒切除後に、殺細胞効果の高い治療を行うことは臨床腫瘍学の理論に適っており、術後の再発を抑えさらなる予後の

改善に結びつくと考えられる。標準治療である TS1 とドセタキセルとの併用は、進行・再発胃癌に対して TS1 単剤を上回る優れた腫瘍縮小効果 (= 殺細胞効果) (46% - 56%) が報告されており³⁾⁴⁾、新たな術後補助化学療法として開発を行うことは理にかなっていると考えられる。

2. 治癒切除後の胃癌の再発形式

ACTS-GC 試験¹⁾の結果からは、表 2 に示すように、術後補助化学療法の有無に関わらず術後再発症例の約半数は腹膜播種再発によるものであることが知られている。

表 2 ACTS-GC 試験：Site of relapse

Site	S-1 (n=529)	Surgery only (n=530)
No. of relapses	162(100%)	221 (100%)
Local	11(6.8%)	17(7.7%)
Lymph nodes	30(18.5%)	54(24.4%)
Peritoneum	77(47.5%)	100(45.2%)
Hematogenous	61(37.7%)	71(32.1%)

一方、進行・再発胃癌において TS1 単剤とドセタキセル+TS1 療法を比較した第Ⅲ相試験 (START 試験) の結果が近年発表され⁶⁾、腹膜播種の様な評価可能病変のない症例におけるドセタキセル+TS1 療法の優れた予後改善効果が報告された (図 4)。

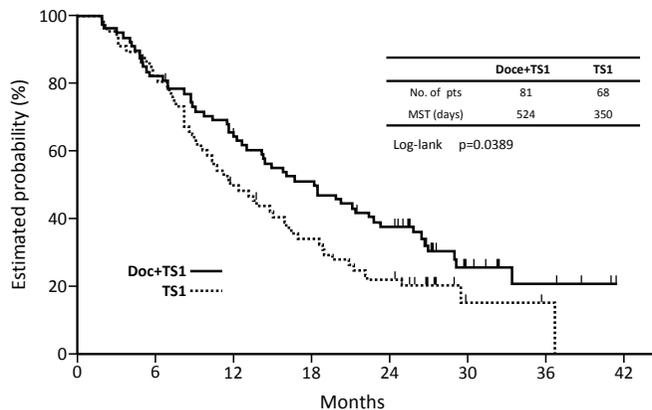


図 4 START 試験：Non-measurable lesion (N=149) における生存曲線

以上のことから、腹膜播種再発が再発症例の半数を占める胃癌治癒切除後の補助化学療法として、ドセタキセル+TS1 療法の効果が期待される。

3. 術後補助化学療法の毒性

進行胃癌に対する術前術後化学療法としての ECF (epirubicin-cisplatin-5FU) 療法を評価した MAGIC 試験⁷⁾や進行食道癌に対する術前 vs. 術後の FP (5FU-cisplatin) 療法を比較した JCOG 9907 試験⁸⁾, さらに胃癌術後の補助化学療法としての TS1 + シスプラチン療法の feasibility を検証した臨床試験⁹⁾において, 同じ化学療法レジメンであっても上部消化管癌の手術後には術前に比較して悪心・嘔吐・食思不振などの消化器毒性がより顕著に表れることが示され, 消化器毒性は術後補助化学療法のコンプライアンスを保つ上での大きな障害となっている。一方, われわれは OGS0604 試験において, 胃癌治癒切除後のドセタキセル + TS1 療法は消化器毒性が極めて少なく (表 3), 術後 3 ヶ月間の完遂率は TS1 単剤と遜色のないこと (77% vs. 87%) を報告している⁵⁾。これらのことは, 術後の補助化学療法としての優れた毒性プロファイルをドセタキセル + TS1 療法が有していることを示している。

表 3 OGS0604 試験: 非血液毒性 (N=53)

	G1	G2	G3	G4	≥G3 (%)
ALT/AST	7	0	0	0	0
T-Bil	4	3	0	0	0
Nausea	9	3	3	0	5.7
Vomiting	2	2	0	0	0
Anorexia	16	7	5	0	9.4
Fatigue	12	8	3	0	5.7
Stomatitis	5	1	1	0	1.9
Diarrhea	6	3	0	0	0
Alopecia	5	3	-	-	0

(NCI-CTC version 3.0)

4. 術後補助化学療法の施行期間

術後補助化学療法の施行期間については ACTS-GC 試験 1 から 1 年間で標準とされているが, 最適の施行期間は現在も不明である。一方, 乳癌や大腸癌などの他癌種においては, 術後の補助化学療法の施行期間は 6 ヶ月間が標準とされており, 胃癌においても術後補助化学療法としての TS1 の 6 ヶ月間投与と 12 ヶ月間投与の比較試験の登録が既に終了しており¹⁰⁾, その結果が待たれるところである。また, 最近韓国から胃癌における術後補助化学療法として 6 ヶ月間のカペシタビン + シスプラチン療法の報告¹¹⁾がなされた。ACTS-GC 試験¹⁾の subset 解析では, 術後補助化学療法の有効性が検証されなかった stage IIIB 症例を含めて stage II, IIIA, IIIB 症例いずれにおいてもカペシタビン + シスプラチン療法により 3 年の無再発生存率が有意に改善されることが示された。これらのことは, 胃癌の術後補助化学療法施行期間としては最短で

も6ヶ月間必要であると考えられていること、より殺細胞効果の高いレジメンを使用すれば6ヶ月間でも有意な予後の改善が得られる可能性を示しており、術後6ヶ月間に渡り安全に継続投与でき、TS1単剤に比しより殺細胞効果の高い治療法を開発することは胃癌患者の予後改善を図る上で極めて重要であると考えられる。

おわりに

病期 IIIA / IIIB 胃癌に対する術後補助化学療法としてのドセタキセル+TS1療法は、治癒切除後の胃癌の再発形式や術後補助化学療法に特有の毒性プロファイルの面から理にかなった治療法であり、現在の標準治療の限界を打破する可能性が期待される。

最後に、本研究にご支援頂きました財団法人がん集学的治療研究財団の皆様様に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357**: 1810–1820, 2007.
- 2) Simon R, Norton L: The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol* **3**: 406–407, 2006.
- 3) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, et al: Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* **12**: 3402–3407, 2006.
- 4) Yamaguchi K, Shimamura T, Hyodo I, et al: Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* **94**: 1803–1808, 2006.
- 5) Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, et al: Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy. *Oncology* **80**: 296–300, 2011.
- 6) Fujii M, Kim YH, Satoh T, et al: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial update. *J Clin Oncol* **29**: abstr 4016, 2011.
- 7) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* **355**: 11–20, 2006.
- 8) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* **31**: 2011. [Epub ahead of print]
- 9) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, et al: Feasibility study of adjuvant chemotherapy

- with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **67**: 1423–8, 2011.
- 10) Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, et al: SAMIT: Preliminary safety data from a 2x2 factorial randomized phase III trial to investigate weekly paclitaxel (PTX) followed by oral fluoropyrimidines (FPs) versus FPs alone as adjuvant chemotherapy in patients (pts) with gastric cancer. *J Clin Oncol* **29**: abstr 4017, 2011.
- 11) Bang Y, Kim YW, Yang H, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: Results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* **29**: abstr LBA4002, 2011.

進行食道癌に対する 免疫増強経腸栄養剤を併用した術前化学療法

本告 正明*

要旨 進行食道癌に対する術前化学療法後の手術は有望な治療であるが、有害事象による化学療法の中止や減量は治療効果低下の一因となる。化学療法中の有害事象軽減や免疫能維持における経腸栄養剤投与の有用性について検討した。91人の術前化学療法を行う進行食道癌患者を経腸栄養剤投与群（EN群）と非投与群（PN群）に無作為に割り付けし、EN群では経腸栄養剤600kcal/dayを、PN群では中心静脈栄養600kcal/dayを投与した。両群間で化学療法の有害事象、効果、免疫学的指標について比較した。有害事象については、白血球減少、好中球減少はEN群で有意に軽減されていた。化学療法の臨床効果は両群間で差を認めなかった。免疫学的指標では化学療法開始14日目の予後栄養指数、単球HLA-DR発現がEN群で有意に高かった。食道癌術前化学療法中の経腸栄養剤投与は、抗腫瘍効果を損なうことなく、骨髓毒性や免疫学的指標の低下を有意に軽減することが示された。

はじめに

進行食道癌は手術時点ですでに微小転移が切除範囲を越えて存在していることが多く、手術単独による治療成績は不良である。我々は、予後改善のために進行食道癌に対して5-Fluorouracil (5FU)、Cisplatin (CDDP)、Adriamycin (ADM) の3剤併用による術前化学療法 (FAP療法) を施行してきた¹⁾。しかし、FAP療法施行時には、白血球減少や好中球減少などの骨髓抑制や悪心、嘔吐、粘膜障害、下痢などの消化器毒性等の有害事象が高率に発生し、これらの有害事象はFAP療法の中止や減量などによる予定投与量の減少につながり、治療効果が低下する一因となりうる²⁾。また、化学療法による栄養状態低下や免疫能低下は周術期合併症の増加につながる可能性がある。有害事象の低減や栄養状態維持、免疫能維持は、より安全な術前化学療法の施行と完遂率の上昇、ひいては治療成績の向上につながるものであり、重要な課題である。

近年、 ω 3系脂肪酸投与の有効性が待機手術患者やICU入室患者を対象に報告されてい

*大阪府立成人病センター 消化器外科

る³⁾⁴⁾。 ω 3系脂肪酸は ω 6系脂肪酸代謝を競合阻害し、抗炎症作用や免疫賦活作用があるとされている。これまでに、化学療法施行患者を対象に ω 3系脂肪酸投与の有効性を検討した報告はない。

本研究では進行食道癌症例を対象に術前化学療法中の ω 3系脂肪酸を多く含む経腸栄養剤の投与が、化学療法中の有害事象軽減や栄養状態維持、免疫能維持に寄与するかどうかを検討した。

対象と方法

対象は術前FAP療法施行予定の初発胸部食道癌とした。適格基準は、(1)組織診によって食道癌である、(2)臨床病期がⅡ期、Ⅲ期、または他臓器転移を除くⅣ期である、(3)年齢が20歳以上80歳以下である、(4)ECOGのPerformance Statusが0-2である、(5)主要臓器の機能が維持されている、等とした。除外基準は、(1)腫瘍による食道狭窄が高度である。(2)コントロール不良の糖尿病がある、等とした。

表1 患者背景

		EN group	PN group	P value
		(n=47)	(n=44)	
Age		62.4	63.2	0.643
Gender	Male	34	35	0.470
	Female	13	9	
Body mass index		21.3	20.9	0.550
Histology	SCC	47	42	0.139
	Others	0	2	
Tumor depth	cT1	1	4	0.650
	cT2	13	8	
	cT3	26	21	
	cT4	7	11	
Lymph node involvement	cN0	4	4	0.922
	cN1	43	40	
Distant metastasis	cM0	32	24	0.185
	cM1	15	20	
Stage	Stage II	13	9	0.199
	Stage III	19	15	
	Stage IV	15	20	

対象患者を無作為に ω 3系脂肪酸を多く含む経腸栄養剤（以下、経腸栄養剤）を投与する群（EN群）と投与しない群（PN群）の2群に分け、化学療法開始3日前より化学療法終了後7日目まで、EN群には経腸栄養剤1日600kcalを経口、もしくは、経鼻チューブより投与し、PN

群には高カロリー輸液を1日600kcal投与した。両群とも経口摂取が不十分な場合は高カロリー輸液で補い、総投与カロリーが同等になるように調節した。(図1) FAP療法の投与スケジュールは、5FU：700mg/m²day 1-7, CDDP：70mg/m²day 1, ADM：35mg/m²day 1を1コースとし、原則として2コース施行し、休業期間は3週間とした。治療切除可能と判断すれば、2コース目の投与終了から3～5週間後に食道切除術を施行した。

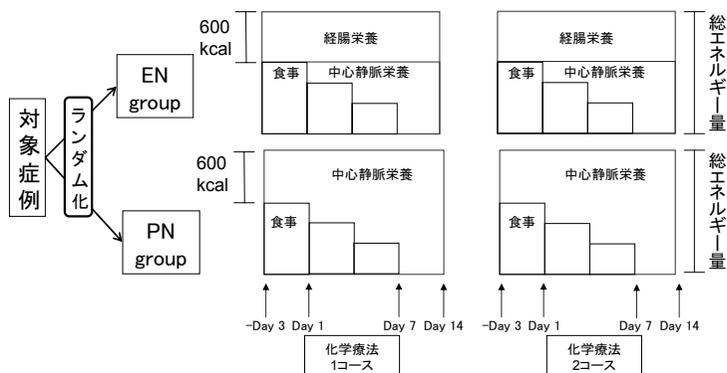


図1 試験シエーマ

化学療法の効果は治療前後のCTにて原発巣の縮小率で評価した。化学療法の有害事象(骨髄毒性, 肝機能障害, 腎機能障害, 消化器毒性)はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 3.0)で評価した。栄養学的指標として, 体重, 血清アルブミン, 脂質構成脂肪酸分画を, 免疫学的指標として, リンパ球数, 予後栄養指数(PNI), リンパ球幼若化反応(PHA), 単球HLA-DR発現, Natural Killer (NK)細胞活性, Th1/Th2比を, 登録時, 化学療法1コース投与終了7日目(Day14)に測定した。主評価項目は化学療法の有害事象の程度とし, 副次評価項目は化学療法の効果, 栄養学的指標, 免疫学的指標とし, 化学療法施行時の経腸栄養剤投与の有用性について検討した。

成 績

合計で91例の登録を行い, EN群に47例がPN群に44例が無作為に割り付けられた。患者背景を表1に示す。両群間で性, 年齢, 深達度, リンパ節転移, ステージ等の背景因子に差を認めなかった。治療内容のまとめを表2に示す。EN群の5例とPN群の5例において, 化学療法が1コースで中止となった。有害事象による化学療法中止はEN群1例, PN群1例で, いずれも腎機能障害によるものであった。残りの8例は化学療法による腫瘍縮小が得られず1コースで中止となった。また, 有害事象による2コース目の抗癌剤投与量の減量は, EN群5例, PN群4例に行われた。両群間で抗癌剤投与中止, 減量を要した症例数に差を認めなかった。EN群のうち6例において嘔気や嘔吐等の苦痛による患者希望にて経腸栄養剤の投与を途中で中止したが, 経腸栄養剤投与に伴う重篤な有害事象は認めなかった。食道切除はEN群47例中44例

に、PN 群44例中40例に施行された。化学療法開始3日前より、Day14までの摂取カロリーを表2に示す。EN 群の経腸栄養剤摂取カロリーは平均530kcal/dayであった。経口摂取カロリーは両群間で差を認めず、経静脈的摂取カロリーはPN 群で有意に多かった。(p < 0.0001) 総摂取カロリーは両群間で差を認めなかった。血清中の ω 3系脂肪酸・ ω 6系脂肪酸比を図2に示す。Day14の ω 3系脂肪酸・ ω 6系脂肪酸比はEN 群で有意に高かった。(p = 0.0003)

表2 化学療法3日前から化学療法終了後7日目までの摂取カロリー

	EN group (n=47)	PN group (n=44)	P value
Enteral nutrition (kcal)	530±147	0	<0.0001
Parenteral nutrition (kcal)	434±328	925±311	<0.0001
Dietary intake calories (kcal)	942±436	843±439	0.286
Total intake calories (kcal)	1906±322	1768±303	0.211

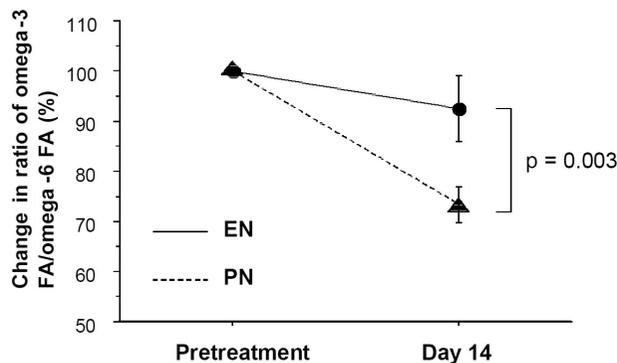


図2 血清中の ω 3系脂肪酸/ ω 6系脂肪酸比

化学療法の有害事象を表3に示す。白血球減少、好中球減少、クレアチニン上昇はEN 群で有意に軽減されていた。(p = 0.004, 0.007, 0.042) 血小板減少、下痢はEN 群で軽減されている傾向を認めた。(p = 0.061, 0.095) 化学療法の臨床効果は、EN 群では、CR/PR/SD/PD: 2/22/22/1例で奏効率51.1%、PN 群ではCR/PR/SD/PD: 2/23/17/2例で奏効率56.8%であり、両群間に差を認めなかった。

栄養学的指標では、Day14の体重減少率、血清アルブミン値は両群間で差を認めなかった。免疫学的指標の推移を図3に示す。両群間で登録時は全ての免疫学的指標に差を認めなかつ

た。Day14においては、PNI、単球HLA-DR発現はEN群で有意に高かった。(p=0.0416, 0.0126)

表3 化学療法の有害事象

		Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	P value
Leukopenia	EN	17	12	10	8	0	0.004
	PN	8	8	10	13	5	
Neutropenia	EN	19	5	6	10	7	0.007
	PN	8	3	4	17	12	
Thrombocytopenia	EN	35	12	0	0	0	0.061
	PN	26	12	4	2	0	
AST increased	EN	37	10	0	0	0	0.094
	PN	28	14	2	0	0	
ALT increased	EN	31	11	3	0	0	0.215
	PN	25	16	2	1		
Creatinine increased	EN	38	8	1	0	0	0.042
	PN	27	15	2	0	0	
Nausea	EN	3	13	14	17	0	0.565
	PN	4	11	8	21	0	
Vomiting	EN	25	11	10	1	0	0.733
	PN	24	13	5	2	0	
Diarrhea	EN	22	17	5	3	0	0.095
	PN	14	17	8	5	0	
Stomatitis	EN	12	16	12	7	0	0.560
	PN	9	14	15	6	0	

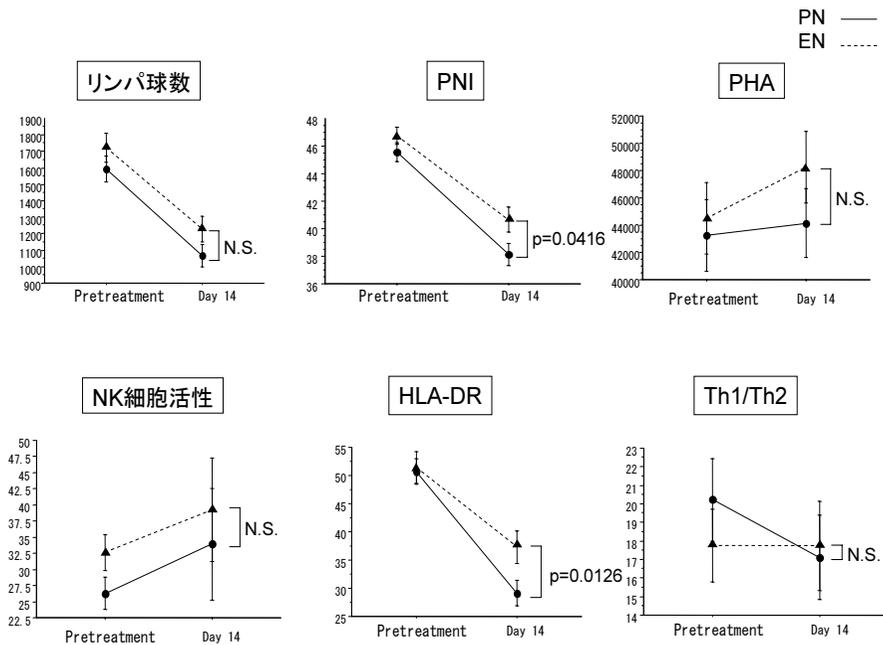


図3 免疫学的指標の推移

考 察

本研究では、EN 群と PN 群で化学療法の臨床効果に差はなく、化学療法による白血球減少、好中球減少は EN 群で有意に軽減されていた。すなわち、食道癌術前化学療法時の経腸栄養剤投与は抗腫瘍効果を損なうことなく、骨髄毒性を軽減することが示された。Day14の ω 3系脂肪酸・ ω 6系脂肪酸比は EN 群で有意に高かった。マウスでは ω 3系脂肪酸の投与が抗癌剤による骨髄毒性の軽減に寄与したという報告があるが⁵⁾、検索し得た限りではヒトではそのような報告はなかった。骨髄毒性の軽減に ω 3系脂肪酸が寄与している可能性が考えられるが、そのメカニズムについては本研究では明らかではなく、今後の検討課題である。また、有意差には到らなかったものの、EN 群で下痢が軽減されていた。抗癌剤投与が行われたマウスにおいて同様の報告がされており、Mitsugi らは、 ω 3系脂肪酸投与が腸粘膜の萎縮を防ぎ、抗癌剤による下痢を有意に軽減させたことに寄与していると述べている⁶⁾。免疫学的指標については、EN 群で Day14の PNI、単球 HLA-DR 発現が有意に高く、 ω 3系脂肪酸投与は化学療法中の免疫学的指標の維持にも有用であると考えられた。

予後に関しては、まだ経過観察期間が短く、現時点では EN 群と PN 群で差は認めていないが、有害事象を軽減し、免疫能の維持が期待できる化学療法中の経腸栄養剤投与は予後延長にも寄与する可能性があると考えられる。

お わ り に

食道癌術前化学療法中の免疫増強経腸栄養剤投与は、抗腫瘍効果を損なうことなく、骨髄毒性と免疫学的指標の低下を有意に軽減した。今後ますます集学的治療が中心となっていく進行食道癌治療において、本研究の意義は大きいと考えられる。

文 献

- 1) Yano M, Takachi K, Doki Y, et al. Preoperative chemotherapy for clinically node-positive patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* **19**: 158–63, 2006.
- 2) Motoori M, Yano M, Yasuda T, et al. Chemotherapy-induced toxicities and treatment efficacy in advanced esophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *Esophagus* **8**: 81–87, 2011
- 3) Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, et al. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg.* **33**: 1815–21, 2009
- 4) Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapen-

taenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* **34** : 2325 – 33, 2006

- 5) Hardman WE, Moyer MP, Cameron IL. Consumption of an omega-3 fatty acids product, INCELL AAFA, reduced side-effects of CPT-11 (irinotecan) in mice. *Br J Cancer.* **86** : 983 – 8, 2002.
- 6) Mitsugi K, Nakamura T, Kashiwabara N, et al. Protection against methotrexate toxicity by a soybean protein-and omega-3 fatty acid-containing diet : comparative study with a casein-containing diet. *Oncol Rep.* **12** : 41 – 5, 2004.

進行性尿路癌患者における低用量 gemcitabine+paclitaxel 療法を用いた新たな集学的治療の構築

— QOLの低下を最小限に抑えた外来治療を目指して—

宮田 康好, 大庭 康司郎, 松尾 朋博, 相良 祐二, 酒井 英樹*

要旨 尿路上皮癌の治療には、手術や cisplatin をベースとした化学療法などが行われるが、それらの治療に抵抗性となった進行性癌患者に確立された治療法はなく、その予後は厳しいのが現実である。そこで、我々は、quality of life (QOL) の低下を最小限に抑えた外来化学療法を目指し、gemcitabine = 600~700mg/m² + paclitaxel = 60~70mg/m² の低用量 GP 療法を行った。2 剤とも day 1, 8 に投与し、その後 2 週間の休薬期間をとるレジメンで行った。今回検討した10名で治療を必要とする重大な副作用は認めなかった。痛みを評価した visual analogue scale は、治療前に比し治療後で有意に (p < 0.01) 低下し、がん薬物療法における QOL 調査票 (栗原班調査票) による評価でも、活動性、身体状況、社会性のすべてで有意な低下は認めず、むしろ、精神・心理状態は有意に (p < 0.01) 改善し、全般的 QOL も向上していた。今回の検討から、各種の治療に抵抗性となった尿路癌患者における外来化学療法として低用量 GP 療法は、安全で有用な治療法である可能性が考えられた。

はじめに

尿路上皮癌 (尿路癌) の治療方針や予後はその悪性度や進展度で大きく異なる。非筋層浸潤癌は内視鏡手術で完治や長期生存も期待される一方で、転移や再発をきたした患者の予後は決して良好とは言えない。このような進行尿路癌に対する化学療法として、従来は MVAC 療法 (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) が中心であったが、その副作用の頻度や重篤さから予定されたレジメンを完遂できない患者も多く、quality of life (QOL) の低下は避けられなかった。近年、gemcitabine (GEM) と cisplatin (CDDP) を併用した GC 療法が、MVAC 療法に比べて副作用が軽減され、かつ同等の抗腫瘍効果を認めることから¹⁾、化学療法の中心となった。しかし、その抗腫瘍効果には限界があり、このような療法抵抗性となった進行癌患者に対する「次の治療」として有効性が確立されたものはない。

我々は、このような治療抵抗性再発・転移尿路癌患者に対して、GEM と paclitaxel (PTX) を併用した GP 療法を行ってきた²⁾。その抗腫瘍効果については、我々も他の報告³⁻⁹⁾同様に

*長崎大学病院 泌尿器科

有効であるという印象を得ているが、生命予後の劇的な延長を得るのは困難だと考えている²⁻⁹⁾。一方、一般的に行われるレジメンでは、治療を要する重篤な副作用の頻度が高いため入院での治療が必要なことや、外来治療を試みたものの副作用のために入院が必要となる場合も少なくなかった。そこで、我々は、副作用の発現を抑え、QOL の低下を最小限とした外来化学療法を確立することを目標に、低用量かつ長期の休薬期間を設けた GP 療法を考案したので、その副作用や抗腫瘍効果、有用性について検討し報告する。

対象と方法

1. 対象

病理学的に尿路癌と診断され、各種の治療後に進行を認めた再発性・転移性患者10名を対象とした。その患者背景や治療歴、GP 療法施行時の腫瘍部位などを表1に示すが、診断時に画像上転移を認めなかった患者は、全例初期治療として根治的手術を受けていた。なお、放射線療法については除痛目的に行われたものも含まれている。

表1 患者背景と過去の治療歴

No.	Age	Sex	PS	Primary tumor	Previous treatment	Site(s) of tumor
1	68	Male	1	Pelvis, T3N0M0	Ope, MVEC	Local, LN, Lung
2	67	Male	0	Pelvis, T2N0M0	Ope, MVEC, GC	LN, Lung, Bone
3	74	Male	2	Pelvis, T3N1M1	GC	Primary, LN
4	80	Female	1	Pelvis, T4N1M1	Radiation, GC	Primary, LN, Lung
5	58	Male	1	Bladder, T3N0M0	Ope, Radiation, MVEC	LN, Lung, liver
6	45	Male	0	Bladder, T3N0M0	Ope, MVEC, GC	Local, LN
7	65	Male	2	Bladder, T1N0M0	Ope, MVEC, Radiation	Local, LN, Bone
8	74	Male	1	Bladder, T3N0M0	Ope, GC	LN, Lung
9	68	Male	1	Bladder, T3N0M0	Ope, Radiation, GC	LN, Lung, liver
10	74	Male	1	Bladder, T2N0M0	Ope, Radiation, GC	Local, LN

2. GP 療法

患者の performance status (PS) や前の治療時の血液データなどを参考に GEM = 60 - 70 / mm³, PTX = 600 - 700 / mm³ とし、day 1, 8 で投与し 28 日で 1 サイクルとした。最初の 1 サイクルのみ副作用の確認と血液データの変化を把握するため入院で行った。また、全例で点滴の 30 分以上前にペナ錠の服用を行い、GEM は生理食塩水 100ml に溶解して 30 分で点滴した。

なお、本治療は長崎大学病院の臨床試験審査委員会で審査および承認を得ており、今回の対象患者の全てにおいて、同じく承認を得た説明文書を用いて必ず患者本人および家族に説明を行い、文章で同意書および病院長の承認を得た上で実施した。

3. 抗腫瘍効果判定と QOL および疼痛の評価

腫瘍縮小効果は RECIST ガイドラインに則り判定し、腫瘍径は CT あるいは MRI において測定した。また、胸部レントゲン写真や腎エコーも全例で施行した。評価時期は原則として 3 サイクル終了後に行ったが、他科疾患の精査のために 3 サイクル終了の前後 1 月以内に同部位で

のCTやMRIを予定されていた場合は、その他科で予定されていた検査スケジュールを優先した。QOLの評価は、Quality of Life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOL-ACD, がん薬物療法におけるQOL調査票, 栗原班調査票)¹⁰⁾を、痛みの評価には視覚的アナログスケール (visual analogue scale, VAS) を用いた。なお、鎮痛剤の調整は独立した緩和ケアチームが判断し、今回の研究内容を知らない状況で行った。QOLや疼痛の評価時期はGP療法開始前および開始後2から3ヵ月後としたが、その腫瘍の変化による心理的影響を最小限にするため治療効果判定の画像検査の前に調査した。

成 績

1. 抗腫瘍効果

施行サイクル数の中央値は4サイクル (最少は1サイクル, 最高は11サイクル) であった。対象10名うち4名は現在も継続投与中であり, 1名は患者および家族の希望により中止, 5名はすでに癌死されていた。次に, 1サイクルで中止した1名と, 効果判定がまだ終わっていない1名を除いた8名において, その腫瘍縮小効果を検討したところ, Complete response (CR) が得られた患者はなく, 2名 (25%) に partial response (PR) が得られた。残り6名は stable disease (SD) であり, progressive disease (PD) となった患者はいなかった。

2. 疼痛およびQOLの評価

VASの治療前における中央値 (範囲) は5 (2 - 8) であったが, 治療後は2 (0 - 5) に有意に低下していた ($p < 0.001$)。また, 治療開始後6名 (60%) で鎮痛剤の減量が可能であった。次に, QOL調査票の結果を表2に示すが, 3名で100点以上の高点数が得られ, 最も低い患者で68点であった。その全体での傾向を図1に示したが, 特に心理状態が高い得点を示していた。さらに, 治療開始前と開始後でのQOLの変化を項目ごとに検討すると, 図2に示したように, 活動性, 身体状況, 社会性で明らかな低下は認めなかった。一方で, 精神・心理状態においては, 本治療を開始した後にむしろ有意に ($p < 0.01$) 増加していた。

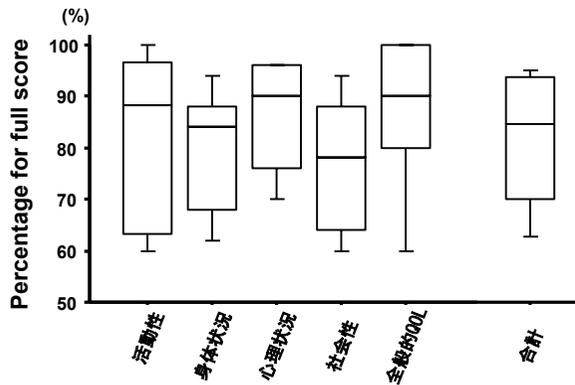


図1 QOL スコアー

表2 QOL スコアーがん（薬物療法における QOL 調査票，栗原班調査票）

	満点	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
活動性	30	26	30	24	29	27	19	17	27	19	30
身体状況	25	21	23	21	21	17	17	14	24	19	22
精神・心理状態	25	22	24	23	23	19	17	18	24	19	24
社会性	25	20	24	19	21	17	14	16	23	16	22
総合QOL	5	5	5	5	4	4	3	3	5	4	5
合計	110	94	106	92	99	84	70	68	103	77	103

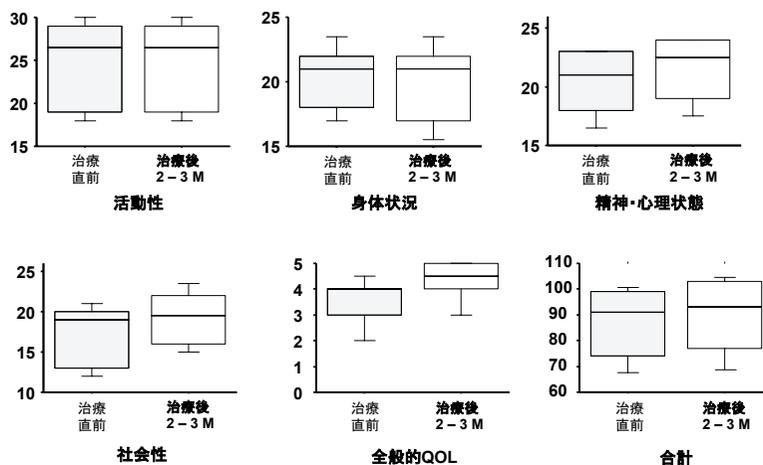


図2 GP療法によるスコアーの変化

考 按

今回、過去の報告（表3）のなかで最も低用量かつ長期休薬期間とした低用量 GP 療法を行った。我々の以前の検討では、GEM を1000~1200mg/m²、PTX を100~150mg/m²とし、day 1, 8, 15にGEMを、day 1にPTXを投与し、良好な抗腫瘍効果が得られる患者がいる一方で、その副作用から完遂率は低く GCSF 製剤の投与を必要とする患者も少なくなかった²⁾。近年、社会情勢の変化もあり、在宅で終末期ケアを受けながら、できる限り QOL を維持しながら治療継続を希望する患者も少なからず存在する。そこで、今回の研究計画では、外来化学療法を安定して行うために副作用の軽減を図り、その結果 QOL の低下を最小限に抑えることに最も重点をおいた。

表3 過去に報告された尿路癌に対する gemcitabine + paclitaxel 療法

No. Pts	GEM (mg/m ²)	PTX (mg/m ²)	Schedule	Results	References Year
55	3000; day 1	150; day 1	2 weekly; 4 cycles at least	ORR=40.0% with CR=9.1% Severe myelosuppression=56%	Kaufman et al. 2004. ³⁾
A=15 B=15	1000; day 1, 8 1250; day 1, 8	157; day 1 120; day 2	3 weekly; 6 cycles 2 weekly; maintenance	A: ORR=50.0% with CR=50.0% B: ORR=38.5% with CR=7.7%	Fechner et al. 2005. ⁴⁾
36	1000; day 1, 8, 15	110; day 1,8,15	4 weekly; 6 cycles	ORR=69.4% with CR=41.7%. Drugs were decreased in 33.3%	Li et al. 2006. ⁵⁾
10	1000; day 1,8,15	200; day 1	3 weekly; median=4	ORR=70.0% with CR=20% Median PFS=4.1 months	Matsumoto et al. 2008. ⁶⁾
20	2500; day 1	150; day 1	2 or 3 weekly; median=7.7	ORR=30.0% with CR=5.0% Median survival=11.5 months	Kanai et al. 2008. ⁷⁾
30	1000; day 1,8,15	180; day 1	4 weekly; median= 3	ORR=33.3% with CR=3% Median survival= 11.3 months	Suyama et al. 2009. ⁸⁾
A=48 B=48	1000; day 1, 8 1000; day 1, 8	157; day 1 157; day 1	3 weekly; 6 cycles 2 weekly; maintenance	A: ORR=41.5% with CR=14.6% B: ORR=37.5% with CR=12.5%	Alberts et al. 2011. ⁹⁾

No.Pts= number of patients; GEM=gemcitabine; PTX=paclitaxel; ORR=overall response rate; CR=complete response

今回検討した10名で、GP療法と直接の関与が疑われる重篤な副作用は認めず、血液中の白血球や血小板の低下傾向は全例で認めたものの、臨床的に問題となった患者はいなかった。また、致死的副作用である間質性肺炎もなく、副作用を理由に治療を中止した患者はいなかった。以上から、本法では臨床的に問題となる副作用を併発する頻度は少ないと予想されるが、今回の対象症例数は少なく結論を出すには不十分であり、今後もさらなる検討が必要である。

今回の検討課題の1つはその抗腫瘍効果である。治療に伴う負担や副作用を軽減しても、何らかの抗腫瘍効果やリスクを上回る利益がなければ化学療法を行う意味はない。我々は、過去の使用経験から低用量GP療法でCRを得ることは難しいと予想しており、その増大速度の鈍化を期待していた。また、以前よりGP療法後に鎮痛剤の減量が可能となった患者や、多発転移を認めたにも関わらず死に至る直前までオピオイドを使用しなかった患者を経験しており、同様の除痛効果を低用量GP療法でも期待していた。今回の検討の結果、腫瘍の縮小効果については、CRが得られた患者はおらずPRも25%に留まった。しかし、一方でPDとなった患者もおらず、すでに各種の治療に抵抗性となった進行尿路癌の経過から考えると、腫瘍増大抑制効果はあるように思われた。今回、最も注目すべき点の1つは、VASが治療開始後に有意に低下し、60%の患者で鎮痛剤が減量できたことである。通常量GP療法でも除痛効果を感じていたが、私達の印象としては低用量の本法で、より強い除痛効果が得られる印象を持った。その理由として、本治療に伴う副作用は軽微であり、より除痛を実感しやすいのではないかと推測した。つまり、嘔吐や白血球低下による倦怠感、間質性肺炎による呼吸苦などがあれば、除痛で得られた恩恵を実感しにくいのではないかと推測された。

次に、QOL調査では、身体状況や活動性などの低下は認めず、全体的にもQOLは維持されていると考えられた。むしろ、精神・心理状態については有意に治療前より改善しており我々の予想以上であった。一般的に、化学療法ではQOLの低下は避けられずそれを維持することが目標となる。今回の検討は対象症例数も少なく、精神・心理状態の改善を認めた直接的な原因を結論づけることはできない。しかし、本治療の除痛効果やオピオイドなど鎮痛剤の減量に

よる副作用の軽減が、直接的、間接的に QOL の改善に寄与することが考えられた。

おわりに

低用量 GP 療法は、重大な副作用は認めず外来治療として比較的安全に施行できると考えられた。その腫瘍縮小効果には限界はあるものの増大速度を抑制する可能性はあると思われた。また、除痛効果が認められ、それに伴うと思われる QOL の向上も認めた。今回の検討から、各種の治療に抵抗性となった尿路癌患者における外来化学療法として低用量 GP 療法が有用である可能性があり、さらなる検討を進める予定である。

また、本研究の paclitaxel の薬剤費の一部は「財団法人 がん集学的治療研究財団」の助成金にて行われており、財団関係者の方々に深謝申し上げます。また、起案から結果を得るまで支えてくださった方々に感謝いたします。

文 献

- 1) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **18**: 3068–3077, 2000.
- 2) 宮田康好, 野俣浩一郎, 江口二郎・他: 集学的治療後に進行した尿路癌患者に対するゲムシタビンおよびパクリタキセルを含む化学療法の延命効果について。西日本泌尿 **70**: 257–262, 2008.
- 3) Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al: A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urology* **22**: 392–397, 2004.
- 4) Fechner G, Siener R, Reimann M, et al: Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* **60**: 27–31, 2006.
- 5) Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al: Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* **23**: 1185–1191, 2005.
- 6) Matsumoto K, Irie A, Satoh T, et al: Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* **14**: 1000–1004, 2007.
- 7) Kanai K, Kikuscho E, Ohigashi T, et al: Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* **13**: 510–514, 2008.

- 8) Suyama T, Ueda T, Fukusawa S, et al: Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J ClinOncol* **39**: 244 – 250, 2009.
- 9) Albers P, Park S-I, Niegisch G, et al: Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* **22**: 288 – 294, 2011.
- 10) Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, et al. Development of quality of life questionnaire in Japan: Quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *Psycho-Oncology* **8**: 355 – 363, 1999.

進行非小細胞肺癌に対する術前導入療法としての ペバシズマブ併用化学療法の検討

宮田 義浩, 津谷 康大, 三隅 啓三, 松本 耕太郎, 岡田 守人*

要旨 局所進行非小細胞肺癌の切除成績は未だ不良であり, 化学療法や放射線療法を併用した集学的治療が試みられている。しかし術前化学療法の有用性は示されておらず, また術前化学放射線同時併用療法は無再発率を向上させるものの, 手術関連死が多く全生存率は向上させていない。すなわち術前放射線併用はその有効性は高いものの, 手術の安全性を担保することが困難である。新規血管新生阻害分子標的薬であるペバシズマブ併用療法は, 扁平上皮がんを除く進行非小細胞肺癌において高い奏効率が示された。そこで我々は局所進行非小細胞肺癌に対する放射線に代わる術前導入療法として, ペバシズマブ併用療法に着目し, その安全性, 有効性を検討する feasibility study を平成22年6月1日より開始した。本試験の有用性が示されれば, より「患者に優しいがん薬物療法」が達成され, その臨床的意義は極めて大きい。

はじめに

局所進行非小細胞肺癌, 特に縦隔リンパ節転移を伴う症例の切除成績は不良である。そのため術前もしくは術後に化学療法や放射線療法を併用した集学的治療が試みられている。術前化学療法群と術後化学療法群および手術単独群の3群を比較する多施設ランダム化第Ⅲ相試験 (NATCH Trial) によると, 術前導入化学療法群が無病生存期間において, 有意差はないものの3群の中で最も有用な傾向を示した¹⁾。その要因としては, 化学療法投与のコンプライアンスが, 術後補助化学療法群では66%に対し, 術前導入化学療法群では91%と有意に高いことがあげられる。また, 術前に化学療法を投与しても安全に手術可能で, 手術関連死にも影響を与えなかった。一方術前化学療法に放射線を同時併用した後に手術を加えた第Ⅲ相試験 (INT 0139) では, 手術群が無再発率で有意に良好であったが, 特に肺全摘例では手術関連死が多く, 全生存率は向上させなかった²⁾。すなわち術前放射線併用はその有効性は高いものの, 手術の安全性を担保することが困難である。新規血管新生阻害分子標的剤であるペバシズマブの併用療法は, 扁平上皮がんを除く進行非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相試験 (E4599) におい

*広島大学 原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科

て、標準化学療法と比較し約20%の奏効率の向上が認められた³⁾。そこで我々は放射線に代わる有効かつ安全な導入化学療法として、ベバシズマブ併用療法に着目した。ベバシズマブを含む術前化学療法としては、シスプラチン+ドセタキセルに併用した海外第Ⅱ相臨床試験 (BEACON) があり、少数ではあるがその奏効率の高さが報告されている⁴⁾。本試験では更に有効性・安全性に優れている新規抗がん剤を含むシスプラチン+ペメトレキセドをベバシズマブに併用することにより、従来の放射線を併用する術前導入療法に比較して、同等もしくはそれ以上の治療成績が期待される。

対象と方法

1) 目的

切除可能な臨床病期Ⅱ/Ⅲ A非扁平上皮非小細胞肺癌症例を対象とし、導入療法として Cisplatin (CDDP) + Pemetrexed (PEM) + Bevacizumab (BEV) 併用療法を施行しその後に手術を行う集学的治療の安全性 (feasibility) を評価することを目的とする。主要エンドポイントは治療完遂率 (術前導入治療後の手術による完全切除施行率) とし、副次的エンドポイントは無再発生存率 (治療開始後2年)、全生存率 (治療開始後2年)、術前導入治療の効果 (導入療法の奏効率と切除検体による組織学的効果)、有害事象発生率とした。

2) 対象

切除可能な臨床病期Ⅱ/Ⅲ A非扁平上皮非小細胞肺癌症例で、登録時に表1に示す如くの見積規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を本試験の対象とする。

3) 治療

術前導入化学療法として CDDP (75mg/m²) + PEM (500mg/m²) + BEV (15mg/kg) 併用療法を、21日を1コースとして3コース投与する。その時点で再評価を行い切除可能と判断されれば、最終 BEV 投与から6~9週間で外科的切除術を実施する (図1)。

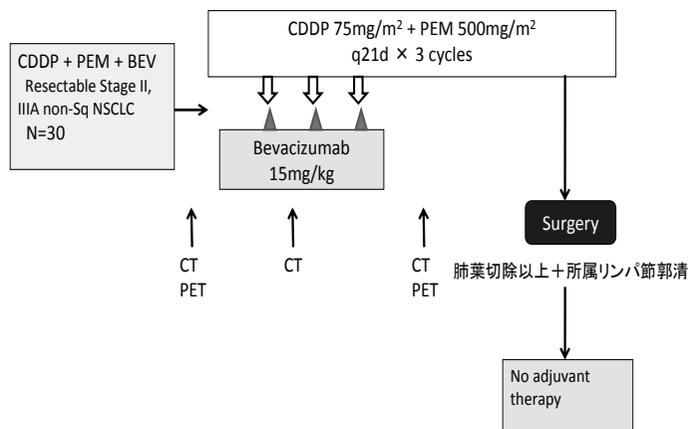


図1 試験計画概要

4) 予定症例数

術前化学療法群と術後化学療法群および手術単独群を比較する多施設ランダム化第Ⅲ相試験 (NATCH Trial) においては3コースのCBDCA+PACの化学療法完遂率が、術後補助化学療法群では66%に対し、術前導入化学療法群では91%であった¹⁾。術前化学療法として3コースのCDDP+PEM+BEV併用療法が今後の標準治療として普及するには、治療完遂率がNATCH trialの術後化学療法の化学療法完遂率である65%程度は確実に越える必要があると判断して、3コースのCDDP+PEM+BEV併用療法に引き続く完全切除の閾値を65%と設定した。一方、これまで報告された術前導入化学療法の臨床試験でCDDPおよびBEVを含むものは、BEACON試験のみである。この試験では、CDDP+DOC+BEV併用療法による術前導入化学療法群の完遂率は86% (37例中32例)、完全切除率は93.5% (31例中29例)であった。本試験レジメンでもこれと同程度以上の完全切除率は期待できること、さらに有意な生存率の向上に寄与するためには20%程度の上乗せを必要と考えることから、本試験の術前導入化学療法による治療完遂率 (3コースのCDDP+PEM+BEV併用療法に引き続いた完全切除) の期待値を85%と設定した。閾値治療完遂率を65%、期待治療完遂率を85%、片側 α エラー=0.1、検出力0.80以上と仮定して、SWOG流のattained two-stage designを用いて必要な登録症例数を求めると、1stステージ15例、2ndステージ15例が必要となる。以上から計30例を予定登録数とする。

5) 試験期間

登録期間を1年、追跡期間を5年とし、総研究期間6年を予定している。

結 果

平成22年6月1日より登録が開始され、現在症例集積中である。未だ登録症例数は十分でないため、中間解析は行っていない。

考 按

2004年の日本肺癌学会集計によれば、日本における肺がん手術症例動向の特徴には、合併症を有する高齢者、女性、肺腺癌、臨床病期Ⅰ、Ⅱ期、腫瘍径が2 cm以下の小型肺がんの増加があげられる⁵⁾。全体の5年生存率は69.6%で、10年前の1994年集計での51.9%と比較して著明に延長している。早期肺がんの割合が増加したことが全体の切除成績向上に寄与していると考えられるが、やはり臨床病期Ⅱ、Ⅲ期の局所進行肺がんについては、その5年生存率は40-50%と、決して満足できる数字ではない。さらに合併症を有する高齢患者は年々増加しており、局所進行肺がんについても高齢者にも適応可能な、より低侵襲で体に優しい肺がん治療の必要性はさらに高まってきている。

局所進行肺がんに対しては、その切除成績の向上をめざし術前もしくは術後に化学療法や放射線療法を併用した集学的治療が試みられている。シスプラチンを含む術後補助化学療法については、メタアナリシスにより有意な生存延長効果が示された⁶⁾。一方、術導入療法には、微

小転移巣の制御，完全切除率の向上，術前に投与することによる治療コンプライアンスの確保，局所への薬剤到達が傷害されない，標的病変が存在するため薬剤感受性がわかる，などの効果が期待される。術前と術後化学療法を比較した多施設ランダム化第Ⅲ相試験（NATCH trial）において，術前導入化学療法群は術後補助化学療法群と同等な無病生存期間を示し，手術の安全性もそんなかった¹⁾。術前化学療法に放射線を同時併用した後に手術を加えた第Ⅲ相試験（INT 0139）では，手術群が無再発率で有意に良好であったが，特に肺全摘例では手術関連死が多く，全生存率は向上させなかった²⁾。術前導入療法については，現在までの研究結果から以下のごとくの結果が概観できる¹⁾。IB-ⅢA（N2以外）肺癌に対する術前導入療法は，手術単独と比較して生存延長に寄与する可能性はあるが，明確な根拠はない²⁾。N2症例に対する術前化学療法は，第3世代以降の新規抗癌剤では第Ⅲ相試験が実施されていない³⁾。N2症例に対する術前化学放射線療法は局所制御率を上げるものの，生存の延長には寄与しない。しかし術後合併症を予防できれば予後改善効果が期待できる可能性がある。以上よりN2を含むIB-ⅢAの中でさらに対象症例を選択し，また有望な新規薬剤を併用することにより術前導入療法の予後改善が期待される。

新規血管新生阻害分子標的剤であるペバシズマブの併用療法は，扁平上皮がんを除く進行非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相試験（E4599）において，標準化学療法と比較し約20%の奏効率の向上が認められ，全生存期間も延長した。ペメトレキセドもJMDB試験において，非扁平上皮がんについて良好な予後が得られている⁷⁾。そこで我々は放射線に代わる有効かつ安全な導入化学療法として，非扁平上皮がんを対象を限局して，CDDP（75mg/m²）+PEM（500mg/m²）+BEV（15mg/mkg²）併用療法に着目した。ペバシズマブの奏効率の高さに着目し，これを術前導入化学療法として用いる試みは本邦では行われておらず，本試験は高い独創性を有する。本試験によりペバシズマブの安全性が確認されれば，将来は放射線化学療法との比較試験などが計画されるであろう。本試験が従来の放射線を併用する術前導入療法に比較して，同等もしくはそれ以上の治療成績が得られれば，放射線併用に伴う術後合併症が軽減され，より「患者に優しいがん薬物療法」が達成され，その臨床的意義は極めて大きい。

表1 適格基準および除外基準

登録時に下記選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす症例を対象とする。なお、性別は問わない。

- (1) 組織学的（喀痰細胞診は除く）又は病理学的に扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌と診断されている症例。
（混在型の場合は主たる組織型に分類する。ただし、小細胞肺癌を含む場合は登録不可とする）
- (2) 切除可能な臨床病期Ⅱ／ⅢAであること。但し、右肺全摘となることが予想される症例は避けること。リンパ節転移の病理学的評価は必須としない。
- (3) 対象となる肺癌に対する治療の既往が無い症例。
- (4) 年齢20歳以上、75歳未満の症例（同意取得日）
- (5) ECOG performance status (PS) が0 - 1の症例。

- (6) 切除後の予測残存一秒量が1.0 L以上ある症例。
- (7) 主要臓器機能が保持されていること。すなわち臨床検査結果が以下の規準を満たす症例。
(登録前14日以内のデータ。2週間前の同一曜日は可とする。)
- ① 好中球数：2,000/mm³以上
 - ② ヘモグロビン：9.0g/dL以上
 - ③ 血小板数：10万/mm³以上
 - ④ 総ビリルビン：1.5mg/dL以下
 - ⑤ AST、ALT：100IU/L以下
 - ⑥ 血清アルブミン：3.0g/dL以上
 - ⑦ 血清クレアチニン：1.2mg/dL以下
 - ⑧ 尿蛋白：1+以下
 - ⑨ 心電図：正常（異常所見が認められた場合は、試験責任医師又は試験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した場合は登録可とする。)
- (8) 本試験の参加について、文書で本人の同意が得られている症例。

【除外規準】

以下の規準のいずれかに抵触する症例は、本試験から除外する。

- (1) 重度又はコントロールが困難な全身疾患（高血圧や糖尿病等）の合併を有する症例。
- (2) 咯血（目安；1回あたり2.5cc程度以上の呼吸器からの出血）又は以下の血痰の既往・合併を有する。
 - ① 継続的に（1週間以上）発現する血痰、あるいはその既往。
 - ② 内服止血剤の継続的な投与歴がある、あるいは継続的な投与を要する血痰。
 - ③ 注射止血剤の投与歴がある、あるいは投与を要する血痰出血傾向（凝固障害等）が認められる。
- (3) 出血傾向（凝固障害等）が認められる。
- (4) 画像上、肺病巣の明らかな空洞化および大血管への浸潤が認められる。
- (5) 症状を有する脳血管障害の合併、あるいは登録1年以内の既往を有する。
- (6) 未治療の骨折（骨粗鬆症に伴う圧迫骨折等は除く）又は高度の創傷を有する。
- (7) 抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を要する感染症を合併している。
- (8) 登録前10日以内に抗血栓剤（324mg/日以下のアスピリンを除く）の投与を行っている、又は試験期間中に投与が必要な症例。
- (9) コントロール不能な消化性潰瘍を有する。消化管からの新鮮出血、腸管麻痺、腸閉塞、消化性潰瘍のある症例。
- (10) 消化管穿孔又は憩室炎の合併あるいは登録前1年以内の既往を有する。
- (11) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、治療を有する不整脈を有する。登録前1年以内に心筋梗塞の既往を有する。
- (12) 下痢を持続的に有する症例。（登録時点で1日3回以上の水様便がある）
- (13) プラチナ製剤あるいは他の抗体製剤に対して重篤な過敏症の既往歴のある症例。あるいは、他の薬剤に対して重篤な薬物アレルギーを有する症例。
- (14) 胸部単純X線写真で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
- (15) 本試験の対象となる肺癌以外の悪性腫瘍を有する症例。（但し、以下は登録可とする）
 - ① 治療終了から10年以上経過し治癒と判断される乳癌
 - ② 治療終了から5年以上経過し治癒と判断される乳癌以外の悪性腫瘍
 - ③ 局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）
- (16) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性、もしくは避妊する意思のない症例。
- (17) その他医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した場合。

文 献

- 1) Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, Alonso G, Borro JM, González-Larriba JL, Torres A, Camps C, Guijarro R, Isla D, Aguiló R, Alberola V, Padilla J, Sánchez-Palencia A, Sánchez JJ, Hermsilla E, Massuti B; Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1; **28** (19) : 3138 – 45.
- 2) Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, Willich N, Hamm M, Sybrecht GW, Ukena D, Deppermann KM, Dröge C, Riesenbeck D, Heinecke A, Sauerland C, Junker K, Berdel WE, Semik M; German Lung Cancer Cooperative Group. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008 Jul; **9** (7) : 636 – 48.
- 3) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14; **355** (24) : 2542-50. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jan 18; **356** (3) : 318.
- 4) Price K, et al. Phase II study of induction and adjuvant bevacizumab in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving induction docetaxel and cisplatin. *ASCO Annual meeting*, 2009.
- 5) Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Nomori H, Fujii Y, Okumura M, Yokoi K; Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registration. Japanese lung cancer registry study of 11, 663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul; **6** (7) : 1229 – 35.
- 6) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; **26** (21) : 3552 – 9.
- 7) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemegaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; **26** (21) : 3543 – 51.

膵癌に対する Gemcitabine+S 1（3コース）による術前化学療法 第Ⅱ相試験と有効性予測のための付随研究

元井冬彦*

要旨 膵癌の予後は依然不良であり、切除可能例に対し標準治療を行ってもその成績は満足いくものではない。術前治療は、他癌腫で有用性が示されているが、膵癌での検討は少ないのが現状である。我々は、切除可能膵癌に対し Gemcitabine+S1（GS）療法による術前治療の安全性／有効性を検証すべく、多施設共同前向き臨床試験を行っている。GS療法2コース（NAC-GS2）35例の検証では、有害事象・病状進行による手術機会喪失はなく、有意な腫瘍縮小と血清 CA19-9の低下を認めた。手術は安全に施行可能で、切除率(86%)、R0切除率(74%)とも良好な成績であった。R0切除は汎用される評価指標であるが、十分な代理エンドポイントとは言えないため、我々は腫瘍マーカーの正常化を加味した真のR0切除率をGS療法3コース（NAC-GS3）試験の主要評価項目とした。NAC-GS3は現在症例を集積中であり、NAC-GS2との比較が、最適な術前治療レジメンを決定する上で重要なデータをもたらすと予想される。

はじめに

切除可能な膵癌に対する標準治療は、切除＋術後補助化学療法である。しかし、条件が整った状態で標準治療が行われた場合でも、平均生存期間22.1～23.6ヶ月、2年生存率は47.5～48.6%で、決して満足いくものではない^{1)~3)}。治療成績が不良であることから、術前に化学放射線療法または化学療法を施行し、その後に切除する方法が提唱されている。術前治療により、癌の進行度を下げる（down-staging）ことができれば、切除率を上げ、癌細胞が術中に遺残・撒布する機会を減少させ得る。また、術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合、術前治療に全く奏効しない場合には、開腹手術を回避できる可能性もある⁴⁾。

術前治療は、他癌腫では既に確立された治療戦略として定着しつつある。乳がんでは、術前化学療法の利点は乳房温存率が向上する、化学療法の感受性を知ることによって予後予測ができることである。術後化学療法と同じ生存率の改善が認められることから、術後化学療法の適応がある場合は術前化学療法が考慮される⁵⁾。また食道癌では、術前化学療法＋切除と切除＋

*東北大学病院 肝胆膵外科

術後補助化学療法の無作為比較試験（JCOG9907）が行われており、術前化学療法（5FU+CDDP）が有意に生存期間を延長することが示されている⁶⁾。

膵癌領域では、Palmerらは切除可能と診断した膵癌に対して、術前化学療法を gemcitabine（GEM）群と GEM+CDDP 群で行うランダム化第Ⅱ相比較試験を行い、切除率／生存率とも後者が勝っていることを報告している⁷⁾。欧州を中心に前向き研究が報告され、有望な可能性があるものの、術前化学療法に関する知見が十分に蓄積しているとは言い難い。生存期間延長効果も現時点では確立しておらず、前向き研究で検証する必要がある。

GEM+S1（GS療法）は、切除不能膵癌に対する一次治療として、他施設共同無作為比較試験（GEST試験）が行われ、GEM単剤に比較して全生存期間の有意な延長は認めなかったものの、奏効率、無増悪生存期間が有意に良好であり⁸⁾、術前治療レジメンとして有力な候補と考えられる。我々は、切除可能膵癌に対する術前化学療法として、GS療法の有効性と安全性を検証すべく、宮城肝胆膵癌化学療法センターを研究母体とし、多施設共同第Ⅱ相臨床試験（UMIN000001504, 3402）⁹⁾を開始した。

対象と方法

対象患者：切除可能膵癌。NAC-GS2（UMIN000001504）、NAC-GS3（UMIN000003402）各々目標35例である。適格基準を図1に示す。

●対象：切除可能膵癌

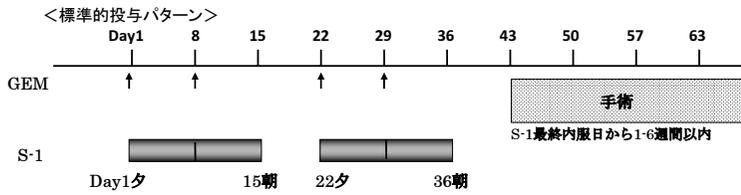
●適格基準

1. 遠隔転移のない通常型膵癌（浸潤性膵管癌）
2. 肉眼的癌遺残のない（R0, 1）切除が可能
3. 病巣摘除に必要な根治手術に耐術可能
4. 初回治療例
5. Performance Statusが0～1で、主要臓器機能が保持されている
6. 経口摂取可能
7. 18歳以上で、被験者となることを本人より文書にて同意

図1 NAC-GS2及びNAC-GS3の対象疾患と適格基準

投与方法とスケジュール：切除可能膵癌と診断、適格基準を満たした症例が登録され、GEM（1,000mg/m²/week）及びS-1（80～120mg/body/day）を、2週投薬1週休薬を1コースとし、2コース（NAC-GS2）もしくは3コース（NAC-GS3）投薬し、画像再評価を行った後、S-1最終内服から1～6週で根治切除を行う（図2）。

a) NAC-GS2 (GS療法×2コース)



b) NAC-GS3 (GS療法×3コース)

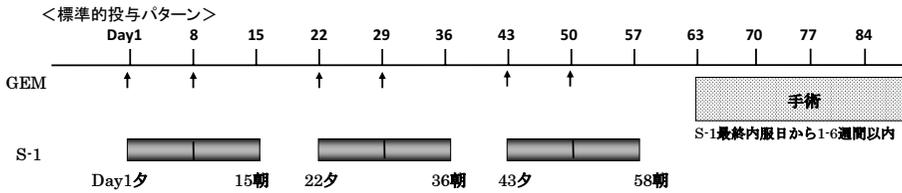


図2 治療プロトコル a) NAC-GS2 b) NAC-GS3

評価項目：NAC-GS2の主要評価項目は2年生存率である。副次評価項目は、薬物有害反応（副作用）、切除率・R0切除率、組織学的効果、腫瘍マーカーの減少率、切除後の正常化率、無再発生存期間、再発形式である。NAC-GS3の主要評価項目は、真のR0切除率（R0切除かつ切除後腫瘍マーカーの正常化を得た割合）である。

結 果

患者背景：NAC-GS2は35例が登録され、平均64.1歳で男性20例、女性15例であった。腫瘍の主座、臨床病期、腫瘍径、血清 CA19-9値を表1に示す。

表1 患者背景 (NAC-GS2)

症例数	35
年齢(歳), 平均±標準偏差 (範囲)	64.1±7.0 (47-77)
性別 (男性:女性)	20:15
腫瘍部位 (頭部:体部~尾部)	26:9
臨床病期 (UICC) (IA:IB:IIA:IIIB)	1:1:14:19
腫瘍径(mm), 中央値 (範囲)	26 (11-52)
血清 CA19-9 上昇, 症例数(%)	29 (82.9)
CA19-9値 (U/ml), 中央値 (範囲)	157.5 (<2.0-5,000)

治療薬用量：予定投薬量を100%とした時の各薬剤の平均相対投与量は、GEM92±19%、S191±23%であり、毒性中止例を含めても平均90%以上の用量強度が得られた。

有害事象：術前治療中の有害事象を、表に示す（表2）。血液毒性としては、好中球減少が最も頻度が高く（全Gradeで63%）、Grade3以上の発生率が40%であった。2例でGrade4の好中球減少を認めたため、治療薬の減量を要した。頻度の高い（10%以上）有害事象は、便秘・皮疹・全身倦怠・嘔気／嘔吐であった。Grade3の皮疹及び胆管炎を各々2例（5.7%）に認め、3例（8.6%）で術前治療を中止し、手術を行った。有害事象による手術機会の喪失は、1例も認めなかった。

表2 有害事象（NAC-GS2）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4 (%)	Grade 3, 4 (%)
Neutropenia	1	7	12	2	22 (63)	14 (40)
Leukopenia	2	13	3	0	18 (51)	3 (8.6)
Anemia	7	2	0	0	9 (26)	0
Thrombocytopenia	8	0	1	0	9 (26)	1(2.9)
Constipation	4	2	0	0	6 (17)	0
Rash	3	0	2	0	5 (14)	2 (5.7)
Fatigue	4	0	0	0	4 (11)	0
Nausea/Vomiting	4	0	0	0	4 (11)	0
Anorexia	2	1	0	0	3 (8.6)	0
Stomatitis	3	0	0	0	3 (8.6)	0
Cholangitis	0	0	2	0	2 (5.7)	2 (5.7)
Diarrhea	2	0	0	0	2 (5.7)	0
Hyperpigmentation	2	0	0	0	2 (5.7)	0
Abdominal pain	0	2	0	0	2 (5.7)	0
Nasal Bleeding	1	0	0	0	1 (2.9)	0
Gingivitis	1	0	0	0	1 (2.9)	0

術前治療の効果：35例中、有害事象による早期中止の2例を除く33例（94%）でRECIST基準による治療効果の判定が行われた。完全奏功（CR）はなく、部分奏効（PR）は7例で、奏効割合は20%であった。他の26例は全て安定（SD）であり、画像上の病状進行（PD）はなかった。平均腫瘍径は、術前治療前26.1mmが術前治療後22.5mmとなり、有意な縮小を認めた（ $p=0.0001$ ）。血清CA19-9中央値は、術前治療前258.9U/mlが術前治療後82.8U/mlと有意に低下した。

手術治療の評価：35例全例で開腹手術が行われ、30例（切除率86%）で切除が行われた。切除術式は、膵頭切除19例、膵体尾部切除7例、膵全摘4例であり、門脈系静脈合併切除（14例）、腹動脈幹合併切除（3例）が併施された。非切除は5例であり、局所過進展3例、術中に診断された遠隔転移2例であった。手術関連死亡は認めなかった。登録症例のフローを図に示す（図3）。

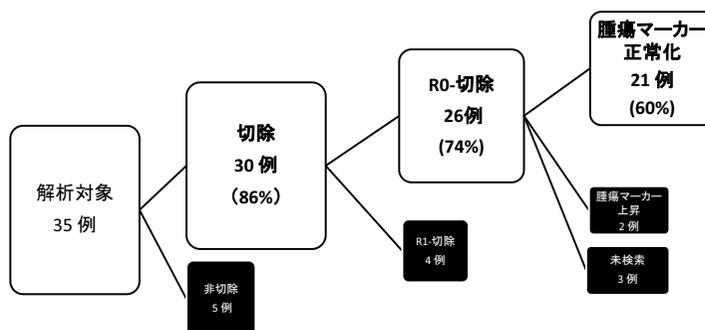


図3 対象患者（NAC-GS2）のフローダイアグラム

組織学的評価：R0切除は26例であり、解析対象全体に占めるR0切除率は74%、切除例の87%がR0であった（図3）。切除30例の病期、組織学的効果を表に示す。大星・下里分類で評価し、評価不能であった4例を除く26例で判定した。腫瘍破壊を認めたGrade IIA以上の症例は15例であり、生存癌細胞が1／3未満となる著効例（Grade IIB）を2例に認めた。腫瘍の完全消失例はなかった（表3）。

表3 切除症例の組織学的評価（NAC-GS2）

切除 30例	定義	症例数 (%)
UICC T	T1	1 (3)
	T2	4 (13)
	T3	25 (83)
UICC N	N0	15 (50)
	N1	15 (50)
癌遺残度 (R)	R0	26 (87)
	R1	4 (13)
組織学的治療効果(大星・下里分類*)	Grade 0	2 (7)
	Grade 1	9 (30)
	Grade 2A	13 (43)
	Grade 2B	2 (7)
	判定不能	4 (13)

＜大星下里分類＞
 Grade 0: 治療効果が観察されない
 Grade 1: 変性は認めるものの腫瘍破壊を認めない
 Grade 2A: 腫瘍破壊を認め、生存腫瘍細胞が1/3以上である。
 Grade 2B: 腫瘍破壊を認め、生存腫瘍細胞が1/3未満である。
 Grade 3: 腫瘍は残存するものの、生存腫瘍細胞を認めない。
 Grade 4: 腫瘍を認めない。

JJCO: 1971 1(1): 19-35

生存期間の評価：主要評価項目は2年生存率であり、最終登録例のプロトコール治療開始から2年後の2012年1月31日で予後解析が可能となる。2011年10月現在経過観察中である。

NAC-GS3（3コース）の登録状況：2010年4月より症例登録を開始した。東日本大震災の影響で、登録を一時中断したが、現在は登録を再開、2011年10月現在20例が登録されている。2012

年3月31日までに、35例の集積を目標としている。

考 察

切除可能膵癌に対する標準治療の成績^{1)~3)}は、決して満足いくものではない。拡大廓清が生存期間延長に寄与しないことから、切除はR0を目指しつつ、化学療法、放射線治療などと組み合わせた、「集学的治療」が重要であることは論をまたない¹⁰⁾¹¹⁾。他癌種で示されている術前治療の優越性⁵⁾⁶⁾は膵癌治療においても有効な可能性があり、前向きな検証が必要である。

今回の検討から、(切除可能)膵癌に対するGS療法による術前化学療法は安全に許容できる範囲であり、術前治療期間中の病状進行や有害事象による手術機会の喪失も観察されなかった。画像評価上の奏効割合は、非切除例に対する大規模試験(GEST試験)⁸⁾の結果から予想された程度であったが、多くの症例で血清腫瘍マーカー値の低下及び組織学的な腫瘍破壊が観察されており、一定の治療効果が確認できたと考えられる。非切除例も含めたIntention-to-treat解析によるR0切除率は74%で、本試験の治療対象(本邦における切除可能膵癌=Borderline resectable 症例を含む)においては、良好な結果であると判断される。最終的な生存期間の解析結果を待たなくてはならないものの、今回の前向き試験の結果から、膵癌に対する術前治療が有望である可能性が検証された。

一方で奏効率は20%に過ぎず、治療強度の観点からは他癌種の結果と比べると見劣りするといわざるを得ない。より奏効率の高い、最適な術前治療のレジメンを模索する必要がある。現在進行中のNAC-GS3(3コース治療)との比較で、膵癌術前治療としてのGS療法至適投与期間に対して、一つの解答が得られるものと考えられる。また、局所制御の観点から、放射線化学療法の意義も検証されて行く必要がある。少数例での前向き検討の報告はあるものの¹²⁾、放射線化学療法のプロトコルも決定的なものがなく、今後の検証が待たれる。

術前治療の最適なレジメンを決定する上では、適切な代理エンドポイントを用いた比較が必要である。これまで、膵癌に対する術前治療の有効性評価には、R0切除率が主として用いられてきたが、R0切除は局所の評価であり、R0切除がなされても多くの症例で再発を認める¹³⁾¹⁴⁾。従って、進行膵癌の予後をより鋭敏に反映する指標が必要と考えられる。過去の報告から、切除後の腫瘍マーカー推移(切除後の正常化)は有意な予後因子であり、根治切除後も高値を示す例は不顕性転移(再発)を伴う可能性が指摘されている¹⁴⁾。そこで今回の臨床研究で、R0切除(局所制御の指標)とともに、切除後の腫瘍マーカー正常化を加味した「真のR0切除率」を指標として評価することとした。NAC-GS2, 3における真のR0切除率(R0切除かつ切除後に腫瘍マーカーが正常化した症例の割合)を比較することで、より有望なレジメンを選択できると考えられる。

おわりに

最終的に最も有望なレジメンによる標準治療(切除+術後補助化学療法)との無作為比較試

験で、術前治療の有効性・優越性を検証して行かなければならない。

謝 辞

本研究の臨床試験は、宮城肝胆膵癌化学療法研究会（MiyagiHBPCOG）を主体として行われた。研究会構成施設として症例を登録頂いた先生に深く感謝申し上げます。

仙台オープン病院：及川昌也先生、柿田徹也先生、石巻市立病院：内山哲之先生、村田幸生先生、大石英和先生、宮城社会保険病院：井伊貴幸先生、白河厚生総合病院：竹村真一先生、東北厚生年金病院：岩指元先生、仙台医療センター：島村弘宗先生、宮城県南中核病院：武藤満完先生、仙北組合総合病院：小野文徳先生、塩竈市立病院：横山忠明先生、仙台徳洲会病院：阿部忠義先生、東北大学病院：江川新一先生、岡田恭穂先生、乙供茂先生、石田晶玄先生

参 考 文 献

- 1) 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** (3): 267–77. 2007.
- 2) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. **101** (6): 908–15. 2009.
- 3) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. **304** (10): 1073–81. 2010.
- 4) 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版（日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 (<http://www.suizou.org/PCMG2009/index.html>)).
- 5) 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン1. 薬物療法2010年版. 編集) 日本乳癌学会. 2010/06/24 (第3版).
- 6) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. [Epub ahead of print] 2011.
- 7) Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. **14** (7): 2088–96. 2007.
- 8) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* **29**: 2011 (suppl; abstr 4007).

- 9) UMIN 臨床試験登録システム. (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)
- 10) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【膵癌治療法の進歩】 Stage IV 局所進行膵癌の治療戦略 術前治療 (NAC) と R0 切除を目的とした後腹膜一括切除 (en-bloc dissection: EBD). 消化器内科. **50**: 288-296: 2010.
- 11) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【進行癌の治療戦略】 膵癌の治療戦略 術前治療と R0 切除をめざした後腹膜一括郭清. 外科. **72**: 734-742: 2010
- 12) Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al: Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009 Apr; **38** (3): 282-8.
- 13) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al: Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol*. **18** (2): 371-9. 2011.
- 14) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友, 他: 【新規抗癌剤の導入で膵癌治療はどう変わるか?】 RECIST 基準に準じた膵癌切除治療の効果判定 切除完全奏効率からみた術前治療の有効性評価. 癌の臨床. **55**: 191-197: 2009.

進行胃癌根治性上昇を目指した術前クレスチン投与と 血漿 TGF-beta 濃度の低下

山下継史*

要旨 【背景】 マウスモデルにおいて全身的な TGF- β シグナルの抑制は CTL (細胞障害性リンパ球) 活性回復を介して劇的な腫瘍抑制に関わることが明らかになった。また, PSK (polysaccharide-Kureha クレスチン) の担癌マウスへの投与は TGF- β 低下を伴う腫瘍抑制に関わることも証明されている。しかし, 臨床癌において実際にクレスチンが TGF- β を抑制し癌を抑制できるかどうかは明らかになっていない。

【目的】 本研究にてわれわれは進行胃癌におけるクレスチンの血漿 TGF- β 濃度に関する影響を明らかにし, 予後に与える影響についても検討することを目的とする。

【患者および方法】 根治可能な進行胃癌患者にクレスチン 1 日 3 グラムを術前 2 週間補助療法として投与し, 血漿 TGF- β 濃度が低下するか評価する。31 例の進行胃癌 (cStage IB~III) を無作為に内服群 (17 例) と非内服群 (14 例) に分類し検討を行った。割り付け因子としては cStage および性別とした。

【結果】 (1) 進行胃癌における血漿 TGF- β の濃度は 1.85 から 43.5 ng/ml (平均 9.50) であり, 7.0 ng/ml 以上を高値と定義すると 12 例 (38.7%) が陽性となった。高値例のほとんどが病理学的 Stage III/IV の未分化腺癌であった。(2) 内服群 (B 群) においては 6 例が TGF- β 術前高値例であり, クレスチン投与により統計学的に有意な血漿 TGF- β 濃度の低下がみられたが (平均 21.6 から 4.5 ng/ml), 非上昇例では濃度変化は認めなかった。非内服群 (A 群) においても 6 例が TGF- β 術前高値例であり, 予想に反してクレスチン投与により血漿 TGF- β 濃度の低下がみられたが (平均 14.1 から 7.0 ng/ml) 統計学的に有意ではなかった。非内服群における血漿 TGF- β 濃度低下は術前の精神的要因に起因している可能性がある。一方では非上昇例では濃度低下は認めなかった。(4) ANOVA 解析において TGF- β 濃度低下の程度は A 群と B 群において統計学的に有意な差を認めた ($p = 0.019$)。

【結語】 TGF- β 高値の進行胃癌においてクレスチン投与により血漿 TGF- β を低下させる働きがあることが示された。術前 TGF- β 高値例は未分化癌にほぼ限られているため特定の組織型にのみその臨床的有用性が限られることが予想された。クレスチン術前投与により周術期の TGF- β の持続抑制が達成され癌免疫能低下を拮抗することにより根治性を向上させる可能性がある。

*北里大学医学部外科

はじめに

Transforming growth factor- β (TGF- β) は TGF- β スーパーファミリーに属するタンパク質であり様々な細胞現象 (細胞分化, 細胞老化, 免疫反応, 創傷治癒, 細胞死) を調節している。TGF- β シグナルは胎生初期の成長および発達を促進することも知られている。しかしながら, 一方で成熟した細胞においては, 多くの細胞で細胞成長抑制あるいは細胞死を誘導することも事実である。そういった腫瘍抑制としての働きとは別に, TGF- β は癌進展の晩期において転移促進することが知られている。癌細胞では TGF- β シグナルに関わる分子が遺伝子変異や epigenetic な変化により高頻度に不活化されており, 細胞抑制機能はほとんど働いていない。

TGF- β の血漿濃度が様々な進行癌で上昇していることが知られている。食道癌¹⁾, 胃癌²⁾, 大腸癌, 肝細胞癌, 肺癌, そして乳癌についてすでに報告がある。これらの所見から予想されることは血漿の TGF- β 上昇が癌進展に有利に関わっているということである。最近, TGF- β シグナルを癌局所ではなく, 全身性に抑制することで劇的に腫瘍が退縮することが報告され, その機序として TGF- β による cytotoxic T lymphocytes (CTLs) 活性抑制がマウスを用いた動物モデルで証明された³⁾。このモデルでは, TGF- β が CTLs に作用し免疫に関わる遺伝子 (perforin, granzyme A, granzyme B, Fas ligand, and interferon gamma) の発現を抑制し癌の成長に関わるものが明らかになった。これらの報告から, 血漿 TGF- β が上昇しているヒト癌においても全身的な TGF- β シグナルの抑制は治療的な意義を有することを示唆し, 腫瘍免疫の制御を介した新たな癌治療の潜在性を示唆するものである。

PSK (クレスチン; Kureha Chemical Industry Co., Tokyo, Japan) は癌抑制効果を有する特有なムコ多糖である。日本において伝説的に癌特効薬として信じられているサルノコシカケというキノコ CM-101 株から抽出された菌体成分であり, ここ30年間臨床に使用されてきた。クレスチンをマウスに投与すると腫瘍が縮小し TGF- β の低下と CTL の誘導が観察されている⁴⁾。日本においては実際の臨床現場においてクレスチンは副作用の少ない経口剤として外来投与に適するため術後補助療法治療として抗癌剤とともに用いることが特に勧められている。実際に, 特定の条件下 (主として根治手術後の術後補助療法として抗癌剤と併用した場合) では, 胃癌⁵⁾および大腸癌⁶⁾においてその予後向上効果が確認されている。

われわれはここに初めてクレスチンの治療潜在性を検証するための無作為臨床試験を報告する。第一の目的は進行胃癌におけるクレスチンの血漿 TGF- β の効果について明らかにすることであり, 第二の目的は予後効果とした。

患者と方法

研究のプロトコール

目的

第一の目的は進行胃癌において術前クレスチン投与により血漿 TGF- β が低下するかどうかを評価することで、第二の目的は予後の影響を検討することとするがこれは近い将来に発表する。本研究は北里大学医学部倫理委員会によって承認された臨床研究である。

研究費

本研究は集学的癌治療財団 (JFMTC) と Kureha 化学薬品工業によって研究費を支援されている。術前クレスチン投与については国民健康保険においては、クレスチンが他の抗癌剤とともに投与されなければならないため、術前 2 週間単独投与の費用を Kureha 化学薬品工業より援助を受けた。一方、周術期の血漿 TGF- β の濃度測定に関しては SLR 検査室で測定されたが、その費用は国民健康保険でカバーされないため JFMTC よりの助成金を使用した。

研究参加の適格基準

研究に参加する患者は切除可能であり術前に根治可能であると判断された者とし以下の参加基準を満たし、除外基準を有さないこととする。

参加基準

1. 組織学的に胃腺癌であることが証明されている cStage IB-III (第13版日本胃癌学会病期分類) の患者
2. 年齢が20歳以上80歳以下の患者
3. 術前の癌治療 (化学療法, 免疫療法, 放射線療法) を受けていない患者
4. 同時性および異時性の癌を有さない患者
5. 臓器機能が十分に保たれている患者
6. 術前の ECOG Performance status が 0 - 2 の範囲にある患者
7. 十分に説明され同意を得られている患者

除外基準

1. 消化管出血を有するあるいは輸血を行った患者
2. 腹水あるいは胸水を有する患者
3. 重篤な感染症を有する患者
4. 消化管麻痺あるいは消化管閉塞を有する患者
5. 妊娠している女性あるいは期間内に挙児希望のある患者
6. 治療を必要とする精神疾患を有する患者

登録

適格例は手術の少なくとも14日前に中央登録され北里大学医学部臨床研究センター部門にある登録センターにより治療群の無作為割り当てが行われた。無作為化は最小化法でなされた。割り付け因子としては臨床病期 (cStage IB/II/III), および性別であった。患者登録は2009年年9月に開始し、最終例は2011年8月であった。

治療法

登録患者は登録センターで無作為に手術単独群（A群）あるいは術前2週間クレスチン投与群（B群）に割り付けられた。内服は手術前14日に開始された。クレスチンは1日3グラム、1日3回で術前2週間投与された。血漿 TGF- β が術前（14日前、7日前、1日前）および術後（1日後、3日後、7日後）に測定された。

経過観察

プロトコール治療の間、患者は TGF- β 測定と同時に身体診察および血液検査を受けた（14日前、7日前、1日前、1日後、3日後、7日後）。プロトコール治療の間あるいはその後患者は再発に関しての身体診察および腫瘍マーカー測定を行う。腫瘍マーカー（CEA, CA19-9, CA125）測定は3か月毎に5年間行う。胸腹部 CT は3年間は半年ごとに行う。次の53項目について検査データを得た。6点評価（14日前、7日前、1日前、1日後、3日後、7日後）を行った因子は WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, neutrophil, eosinophil, lymphocyte, monocyte, basophil, large unstained cell, total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, ALP, ChE, γ -GTP, LDH, CPK, amylase, glucose, total cholesterol, triglyceride, BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, P, CRP であった。術前1点評価を行った因子は、PT-Time, PT-%, PT-INR, APTT-T, APTT-%, control T, CEA, CA19-9, CA125, CA72-4, HP Ig-Ab, HCV Ab, quantitative HBs antigen, TP Ab, HIV antigen-antibody であった。

プロトコールの UMIN 登録

研究プロトコールは Academic Activities of University hospital Medical Information Network (identifier UMIN000006025) に登録された。詳細は以下のアドレスで閲覧可能である。https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007129&language=J.

結 果

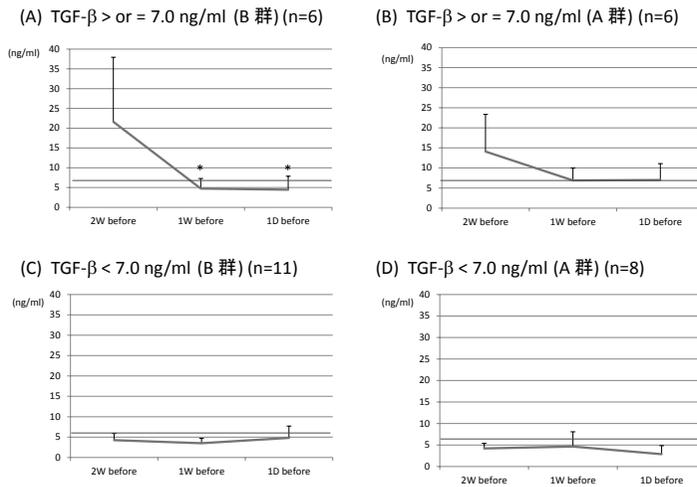
進行胃癌に対するクレスチン術前2週間投与で、TGF- β 濃度上昇患者において有意な抑制効果が観察された。

健常者において血漿 TGF- β 濃度は平均4.6ng/ml で標準偏差2.3ng/ml と報告されている⁴⁾。われわれは、そこで血漿 TGF- β 濃度の高値を7.0ng/ml 以上と定義した。cStage と性別で割り付けられた31例の進行胃癌患者はA群（非クレスチン内服群、14例）とB群（クレスチン内服群、17例）に割り付けた。患者分布は表1のようになった。結果として、進行胃癌の術前に TGF- β 高値を示した患者は12例あり進行胃癌の38.7%に相当した。A群、B群ともに6例ずつ高値症例を含んでいた。

表1 進行癌患者の分布 (cStage と性別)

	A 群 n=14	B 群 n=17
cStage		
cStage IB	3	4
cStage II	7	8
cStage III	4	5
性別		
男性	9	11
女性	5	6

面白いことに進行胃癌において血漿 TGF- β 上昇患者においてはクレスチン術前 2 週間の投与で劇的な TGF- β 値抑制効果が確認され、それは 1 週目および 2 週目ともに統計学的に有意を示した。(Wilcoxon's 解析, $p=0.028$ 術前 1 週間前および $p=0.028$ 術前 1 日前, ともに術前 2 週前のベースラインと比較された。) (図 1 A) 一方で, TGF- β 非上昇例においては 2 週間クレスチン投与した B 群においても変化を認めなかった (図 1 C)。一方, クレスチン投与を行わなかった A 群においては予想に反し, 術前 TGF- β 高値例において弱い抑制が観察された (統計学的には有意差なしで正常化は認めない) (図 1 B)。A 群においても術前正常値例では TGF- β の濃度変化は認めなかった (図 1 D)。非投与群における TGF- β の弱い抑制は術前の精神的状態が影響した可能性がある。



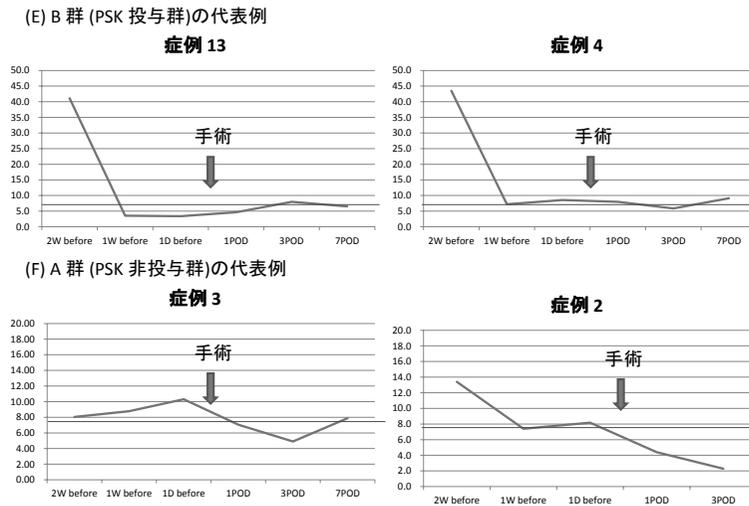


図1 術前クレスチン投与による血漿 TGF- β の推移

クレスチン投与群 (B 群) およびクレスチン非投与群 (A 群) における血漿 TGF- β 濃度の推移 (A) 術前高値例 6 例のクレスチン投与 (B 群) による血漿 TGF- β 濃度低下は、ベースライン (2W before) に比較して投与 1 週目 (1W before) と投与 2 週目 (1D before) において統計学的に有意差を認めた (* は共に $p < 0.05$ の有意差を示す)。(B) 術前高値例 6 例のクレスチン非投与 (A 群) による血漿 TGF- β 濃度は、予想に反してベースライン (2W before) に比較して投与 1 週目 (1W before) と投与 2 週目 (1D before) で低下していたが、統計学的有意差には至らずまた正常化も認めなかった。(C) 術前正常値例 11 例のクレスチン投与 (B 群) による血漿 TGF- β 濃度低下は認めなかった。(D) 術前正常値例 8 例のクレスチン投与 (A 群) による血漿 TGF- β 濃度低下は認めなかった。(E) 術前高値例 2 例のクレスチン投与 (B 群) による劇的な血漿 TGF- β 濃度低下は、ベースライン (2W before) に比較して投与 1 週目 (1W before) と投与 2 週目 (1D before) において明らかである。(F) 術前高値例 2 例のクレスチン非投与 (A 群) においては血漿 TGF- β 濃度は明らかに低下することは少なく、根治切除後低下した (症例 2)。症例 3 は根治切除ができなかったためか術後にわたって血漿 TGF- β 濃度は高値であった。

代表的な症例を図 1 E および F に示す。図 1 E では術前高値を示す患者が術前のクレスチン投与で劇的な TGF- β 低下を示しており、その効果は投与 1 週間目ですでに確認され、術後 1 週間維持されている。一方で、図 1 F に示すようにクレスチン非投与群においても TGF- β 高値例は弱い低下を示すことがあるが正常化にまでは至っていない (図 1 F)。症例 3 では原発癌が高度横隔膜浸潤および腹膜播種で切除不能であり術後 TGF- β が低下していないが、根治切除を受けた症例 2 では術前に比較して術後 TGF- β の低下を認めている。

血漿 TGF- β 濃度上昇は未分化型進行胃癌の特徴である。

われわれはここで血漿 TGF- β 上昇を示す患者の組織型との関連に注目した。クレスチン投与研究に参加した 31 例中 12 例の TGF- β 高値例のうち 10 例が未分化胃癌であり、2 例は乳頭腺癌であった。特に TGF- β 上昇例の大部分が未分化胃癌のしかも進行例であったため、この傾向を臨床的に確認するため、さらに 19 例の胃癌患者 (早期癌も含む) の血漿も解析に追加した。その結果、血漿 TGF- β の高値例はやはり未分化胃癌 (27 例中 11 例, 40.7%) と乳頭腺癌 (3 例中 3 例) に認められることが確認された。20 例の乳頭腺癌を除く腸型胃癌ではかなりの進行

進行胃癌原発巣の TGF- β の免疫染色と血漿レベルの関係

われわれは、今回血漿レベルを測定した進行胃癌において TGF- β の免疫染色を施行した。TGF- β は癌細胞だけでなく正常上皮細胞（胃壁細胞，主細胞，粘液分泌細胞）や筋肉細胞でも強く発現しており（図 2 C），癌細胞に限ってみると分化型には特に関連のない発現をしていた。結果として，原発巣の免疫染色による癌細胞の染色と血漿 TGF- β の間には明らかな相関関係は認めなかった。

術前クレスチン投与による周術期の血漿 TGF- β の持続的抑制効果

術前クレスチン投与は周術期の間における TGF- β の持続的な抑制に関与する可能性がある。われわれは，ベースラインからの低下を比較する ANOVA 解析を行い，A 群と B 群の間に有意差を認めた（図 3）。つまりクレスチン投与群（B 群）は A 群に比較してベースラインからの差が有意に低かった（ $p=0.019$ ）。これらの所見はクレスチンが周術期の血漿 TGF- β 低下を達成することに寄与する臨床的ツールであることを示唆している。なお，これまでに日常臨床で経験していることではあるが，特記すべき副作用や検査異常は認めなかった。

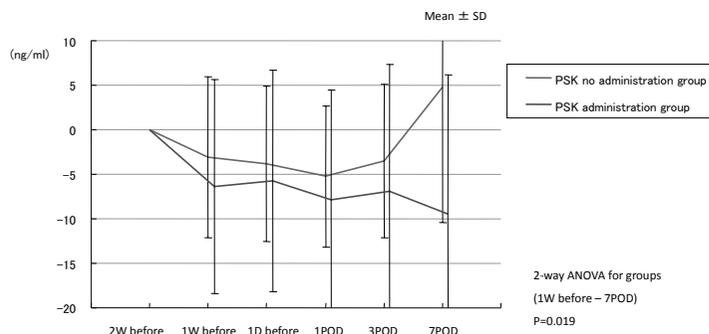


図 3 術前クレスチン投与による血漿 TGF- β のベースラインからの低下についての ANOVA 解析

クレスチン投与による血漿 TGF- β 濃度低下に関する ANOVA 解析（統計学的に有意， $p=0.019$ ）。この解析によってクレスチンを術前に加えることにより周術期の TGF- β がより低値に抑えられることが明らかになり，minimal residual disease の制御に有望であることが示唆された。

考 察

血漿 TGF- β 値は様々な癌の進行例で上昇することが報告されている^{1, 2)}。このことが示唆することは，TGF- β 分子の全身性上昇が癌の進展に有利に関わっているということである。最近，全身性の TGF- β シグナル抑制は，癌細胞局所でそれを抑制するのとは異なり，劇的な腫瘍退縮にいたり，この時 CTL 活性がその中心的枠割を果たすことがマウスモデルで明らかにされている³⁾。この実験結果は，全身性の TGF- β シグナルの制御が臨床上重要な治療潜在性を有することを示唆するものである。クレスチンはカワラタケという日本で伝説的に癌の特効薬と信じられているキノコ類 CM-101 株由来の経口粉末薬である。その担癌マウスへの投与

は劇的な腫瘍の退縮をもたらし、TGF- β の低下とCTL活性の誘導がすでに報告されている⁴⁾。われわれは本研究ではじめてヒト進行癌においてクレスチン投与により全身をめぐるTGF- β 濃度が低下することを示した。

この所見はTGF- β の直接の作用を反映しているのかもしれない。なぜなら、TGF- β は直接TGF- β と結合することが証明され、それ自体TGF- β 抑制機序であることが考えられ、さらにそれが免疫複合体を形成し体内からの排泄促進につながる可能性があるからである。このたび観察した進行癌におけるクレスチン投与によるTGF- β の減少は臨床的に有用だと考えられる。なぜなら、本研究における減少は完全な消失ではなく正常範囲への回復であるからである。成熟組織においてTGF- β は細胞抑制作用を有することが知られており、完全にそれを抑制すると逆に癌が増悪する可能性がこれまでの多くの動物実験で示唆されている。実際には、多くの癌細胞ではTGF- β シグナルは高頻度に不活性化され伝達しなくなっているため、TGF- β 抑制の逆の側面を心配することはあまりないと考える。今回の臨床研究ではTGF- β 上昇例の正常化がその中心所見であるため、患者選択に基づいた治療方針決定という側面を有しtailor made医療の一種と考えることができよう。

ヒト癌患者の血漿TGF- β が上昇するメカニズムは明らかになっていないが、それはかならずしも原発巣の癌細胞由来のものではないと予想されている。これは、癌組織での発現と血漿TGF- β 濃度が必ずしも関連しないとの報告がすでにあり²⁾、われわれの免疫染色の結果もその結論を支持するものであるためである。TGF- β は癌細胞に強く染色されるが、我々の検討では、Maeharaら同様に分化型によらない染色性であった。また、癌細胞だけではなく、対照粘膜組織の胃正常細胞（壁細胞、主細胞、粘膜細胞あるいは筋肉細胞ですら）強い免疫染色性を来し正常細胞での局所での重要性も示唆されるからである（図2C）。さらに血漿TGF- β 濃度はステージが上がるごとに陽性頻度が上がり、その上昇は腫瘍宿主反応由来であることが強く示唆される。最近提唱されている研究では癌におけるTGF- β シグナルの破棄はMDSC（myeloid derived suppressor cell）という免疫回避を介して転移を促進する細胞の局所あるいは全身活性を強く誘導することが報告されている⁷⁾。面白いことに、TGF- β シグナルを破棄した癌細胞を有する担癌個体では癌組織のみならず脾臓からも著しいTGF- β の産生上昇が報告されており、今回見られた担癌個体のTGF- β 上昇にも同メカニズムが少なからず関連していると考えられる。

クレスチンは副作用の少ない経口剤であり、外来治療に向いている。日本において術後化学療法に抗癌剤とともに使用されることが多く、その特性を利用した使い方であると考えられる。さらに、実際の治療効果としてもNakazatoら⁵⁾は根治進行胃癌においてクレスチンの補助療法効果を実際に示しており、さらに大腸癌においてもUFTと組み合わせることにより有効であることが証明されている⁶⁾。これらの結果は多くのクレスチン研究の代表的結果の一つであり、最近Maeharaらはクレスチンのこれまでの臨床試験の治療Reviewを発表しその重要性和今後の可能性について論じているこれらの報告はクレスチンが癌患者の治療に有効である可能性を支持するものであるが、臨床的により特異的な状況でさらなる効果を期待できる展望も有する。特異的な状況として、われわれは周術期は最も有望な状況と考えている。なぜなら

ば、手術により癌細胞の数が最も減少する状態が得られ、免疫治療や副作用の少ない抗癌剤はこのような状況に特に有効に作用すると考えるからである。今回のわれわれの検討でも、ANOVA 解析で術前クレスチン投与が術後を含む周術期全般にわたって TGF- β 濃度低下に寄与することが示唆されたが、このようなより特異的な状況でのクレスチン投与の臨床的可能性を追求していくことが重要であると考えられる。

クレスチンは米国では市場で入手できず、科学的にもほとんど知られていない薬であった。しかしながら、Bastyr 大学はクレスチンの前立腺癌と乳癌での有用性に注目し、NIH 研究費のもとにクレスチン研究を始めている。この NIH 研究費は National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) に登録されている。彼らの基礎研究によってクレスチンの興味深い新たな局面が明らかになっている。それは、クレスチンが選択的な Toll-like receptor 2 (TLR 2) 刺激剤でありそれによって DC や T 細胞を活性化するというものである。ともに腫瘍免疫に極めて重要な宿主因子であり、このことはクレスチンによる腫瘍免疫は TLR 2 を介するものであることを示唆している⁸⁾。さらに、neu 遺伝子導入マウスにおいてクレスチンは乳癌の成長を顕著に抑制した。この研究では特異的細胞集団を選択的に欠失させて研究が行われ、クレスチンの抗腫瘍効果は CD 8 陽性 T 細胞と NK 細胞に依存するが CD 4 陽性 T 細胞には依存しないことが示唆された。クレスチンは TLR-2 (-/-) のマウスでは腫瘍を抑制しないことから、抗腫瘍効果は TLR 2 を介しているという結論に至った⁹⁾。クレスチンはヒト NK 細胞を活性化し IFN-gamma を産生させ標的細胞を殺傷する。さらに、クレスチンは trastuzumab の介する ADCC 活性を増強し SKBR3 と MDA-MB-231 癌細胞株殺傷能力を増強する。直接および IL-12 依存性の非直接的効果はクレスチンの NK 細胞への影響に関わっていると考えられているようである。実際に、マウスに経口的にクレスチンを投与することで、Her 2 抗体治療に上乗せ効果が確認され、近年確立した Her 2 抗体を用いた胃癌の標準治療の確立 (ToGA trial)⁴⁾ のさらなる治療効果に寄与する可能性が注目される。クレスチンは胃癌患者の S1 投与群において循環する T 細胞の apoptosis を抑制することが証明されており、臨床応用を更に支持する報告が相次ぐ¹⁰⁾。

結論として、われわれは本研究で、クレスチンは進行胃癌の血漿 TGF- β が特に高値例である場合にのみ低下作用を示すことが明らかになった。よってクレスチンの臨床的有用性は TGF- β 高値例の多い未分化進行胃癌に限られる可能性はあるが、進行未分化胃癌は予後不良で知られる癌である。周術期に TGF- β を正常化することで癌免疫回避を拮抗し、進行胃未分化癌の予後を改善する潜在性を有すると考えられる。

謝 辞

本研究は財団法人 集学的癌治療財団により支援され完成されました。研究助成に深謝いたします。また、本研究に研究の実務において多大なる貢献をいただいた北里大学医学部外科研究補助員の藤生俊弘氏、井上明美氏には深く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Fukuchi M, Miyazaki T, Fukai Y, Nakajima M, Sohda M, Masuda N, Manda R, Tsukada K, Kato H, Kuwano H. Plasma level of transforming growth factor beta1 measured from the azygos vein predicts prognosis in patients with esophageal cancer., *Clin Cancer Res.* **10** : 2738 - 41, 2004.
- 2) Maehara Y, Kakeji Y, Kabashima A, Emi Y, Watanabe A, Akazawa K, Baba H, Kohnoe S, Sugimachi K. Role of transforming growth factor-beta1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma., *J Clin Oncol.* **17** : 607 - 14, 1999.
- 3) Thomas DA, Massagu J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance, *Cancer Cell.* **8** : 369 - 80, 2005.
- 4) Harada M, Matsunaga K, Oguchi Y, Iijima H, Tamada K, Abe K, Takenoyama M, Ito O, Kimura G, Nomoto K. Oral administration of PSK can improve the impaired anti-tumor CD4+ T-cell response in gut-associated lymphoid tissue (GALT) of specific-pathogen-free mice., *Int J Cancer.* **70** : 362 - 72, 1997.
- 5) Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer., *Lancet.* **343** : 1122 - 6, 1994.
- 6) Sakamoto J, Morita S, Oba K, Matsui T, Kobayashi M, Nakazato H, Ohashi Y; and Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon Rectum. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer : a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials., *Cancer Immunol Immunother.* **55** : 404 - 11, 2006.
- 7) Yang L, Huang J, Ren X, Gorska AE, Chytil A, Aakre M, Carbone DP, Matrisian LM, Richmond A, Lin PC, Moses HL. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+myeloid cells that promote metastasis., *Cancer Cell.* **13** : 23 - 35, 2008.
- 8) Lu H, Yang Y, Gad E, Inatsuka C, Wenner CA, Disis ML, Standish LJ. TLR2 agonist PSK activates human NK cells and enhances the antitumor effect of HER2-targeted monoclonal antibody therapy., *Clin Cancer Res.* **17** : 6742 - 53, 2011.
- 9) Lu H, Yang Y, Gad E, Wenner CA, Chang A, Larson ER, Dang Y, Martzen M, Standish LJ, Disis ML. Polysaccharide krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8T cells and NK cells. *Clin Cancer Res* **17** : 67 - 76, 2011.
- 10) Kono K, Kawaguchi Y, Mizukami Y, Mimura K, Sugai H, Akaike H, Fujii H. Protein-bound polysaccharide K partially prevents apoptosis of circulating T cells induced by anti-cancer drug S-1 in patients with gastric cancer., *Oncology.* **74** : 143 - 9, 2008.

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) 原稿はパソコンをご使用の上、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、CD-ROM、DVD-ROM等（テキスト形式保存）を使用機種、ソフト名を明記の上一緒にお送り下さい。
- (3) 薬品の商品名（欧文）は大文字、学名、一般名は小文字で記載下さい。
- (4) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位でm, cm, mm, cm², ml, l, dl, kg, g, mgなどとして下さい。
- (5) 写真は手札型以上の大きさと鮮明であること、文字や矢印を記号する場合はトレーシングペーパーをかけた上に明記して下さい。
- (6) 原稿は原則として返却いたしません。写真、図などで返却を要するものにはその旨明記して下さい。
- (7) 文献は本文中に引用されたもののみをあげて下さい。本文中の引用箇所には肩番号を付して下さい。
- (8) 文献の書き方は次のように統一して下さい。

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

外国文献の記載形式はIndex Medicus所載に準じて下さい。

雑誌の場合→引用番号) 著者名：論文題名、雑誌名、巻数、頁数（西暦年号）

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

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

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

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

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

I. …… 1. …… 1) ……a

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

一般研究助成者一覧(発刊年度)

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

- 1985 小玉 正智 (滋賀医科大学)
(5 卷) 佐々木琢磨 (国立がんセンター)
田中 正夫 (国立名古屋病院血液病センター)
中村 徹 (福井医科大学)
原 耕平 (長崎大学医学部)
藤田 昌英 (大阪大学微生物病研究所)
松谷 雅生 (東京都立駒込病院)
吉田 孝人 (浜松医科大学)
- 1986 内野 治人 (京都大学医学部)
(6 卷) 岡部 哲郎 (東京大学医学部)
狩野 恭一 (東京大学医科学研究所)
久保田哲朗 (慶應義塾大学医学部)
坂井 保信 (東京都立駒込病院)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)
田中 敬正 (関西医科大学)
橋本 省三 (慶應義塾大学医学部)
浜岡 利之 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)
(7 卷) 奥村 康 (順天堂大学医学部)
勝沼 信彦 (徳島大学酵素科学研究センター)
金沢 浩二 (新潟大学医学部)
佐藤 周子 (愛知県がんセンター)
高本 滋 (東京都立駒込病院)
中村 仁信 (大阪大学微生物病研究所)
松本 圭史 (大阪大学医学部)
山口 豊 (千葉大学医学部肺癌研究施設)
- 1988 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)
(8 卷) 阿部 達生 (京都府立医科大学)
上田 政和 (慶應義塾大学医学部)
小川 恭弘 (高知医科大学)
神奈木玲児 (京都大学医学部)
今 充 (弘前大学医学部)
笹月 健彦 (九州大学生体防御医学研究所)
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) 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)

2009 出水みいる (九州大学病院)
(29卷) 塚田 敬義 (岐阜大学大学院)
長谷川 潔 (東京大学大学院)
本田 五郎 (東京都立駒込病院)
2010 東 治人 (大阪医科大学)
(30卷) 庄 雅之 (奈良県立医科大学)
谷 眞至 (和歌山県立医科大学)
藤原 義之 (大阪大学大学院)

高野 晋吾 (筑波大学大学院)
中森 正二 (大阪医療センター)
服部 豊 (慶應義塾大学薬学部)
宮田 博志 (大阪大学大学院)
石川 剛 (京都府立医科大学)
楯 真一 (千葉大学大学院)
津田 浩史 (慶應義塾大学医学部)
山口 和也 (岐阜大学医学部)

がん治療のあゆみ 第31巻

平成24年 3月25日 印刷
平成24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。